



Rapporti

ISTISAN

11/33



Autismo: dalla ricerca al governo clinico



ISSN 1123-3117

A cura di
A. Venerosi e F. Chiarotti

www.iss.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Autismo: dalla ricerca al governo clinico

A cura di
Aldina Venerosi e Flavia Chiarotti
Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze

ISSN 1123-3117
Rapporti ISTISAN
11/33

Istituto Superiore di Sanità

Autismo: dalla ricerca al governo clinico.

A cura di Aldina Venerosi e Flavia Chiarotti.

2011, iv, 193 p. Rapporti ISTISAN 11/33

L'autismo comprende un insieme di disturbi del neurosviluppo con esordio precoce, classificati come Disturbi Pervasivi dello Sviluppo e più recentemente circoscritti all'interno della definizione Disturbi dello Spettro Autistico (DSA). Questi disturbi hanno un carattere cronico, oltre che un'elevata complessità clinica, attualmente l'eziologia è sconosciuta e non esistono terapie risolutive. Ciò rende necessario un governo clinico che si basi su reti integrate di intervento che coprano l'intero ciclo della vita, necessarie affinché non si attui una discriminazione in base alla condizione di salute. Il coordinamento delle realtà sanitarie regionali, la definizione di linee guida per la diagnosi, il trattamento e la pianificazione dei servizi dedicati, insieme alla necessità di promuovere la ricerca di base, la ricerca clinica e quella epidemiologica per aumentare il livello generale di conoscenza su questi disturbi, rappresentano le priorità di rilievo sanitario. Nell'ottobre del 2010, l'Istituto Superiore di Sanità ha organizzato il convegno internazionale "Autism from research to policy". Il presente rapporto contiene i temi portanti di quel convegno, consegnando al pubblico le tematiche più avanzate nel campo dell'autismo su cui sono attualmente impegnati il mondo della ricerca, le società scientifiche, le associazioni dei familiari e le istituzioni.

Parole chiave: Disturbi dello Spettro Autistico; Sindrome di Asperger; Eziologia; Protocolli terapeutici; Linee guida

Istituto Superiore di Sanità

Autism from research to policy.

Edited by Aldina Venerosi and Flavia Chiarotti

2011, iv 193 p. Rapporti ISTISAN 11/33 (in Italian)

Autism is a neurodevelopmental disorder of onset in early infancy, classified as Pervasive Developmental Disorder and more recently as Autism Spectrum Disorders (ASD). There is a wide variability in the degree to which autism symptoms manifest themselves, leading to different extent of disability that in some cases determine the lack of self-sufficiency. Most important, autism is a serious life-long disability, thus an integrated and comprehensive community-based supports and services it is necessary to improve the quality of life for people with autism and their families. In this aim, under the multidisciplinary and multi-agency approach, services should be largely widespread at the local level in order to guarantee the accessibility to health services and educational agency, such as school, with adequate competencies. In the October 2010 the Istituto Superiore di Sanità (Italian National Institute of Health) organised the international meeting "Autism from research to policy". The present volume collects many of the contributions presented to the meeting, aimed to draw attention to the most recent advance in scientific knowledge and contemporary approaches to treatment in autism, and to promote policy and practice-level coordination among national and regional administrations, to implement appropriate clinical governance for people with autism.

Key words: Autism Spectrum Disorders; Asperger Syndrome; Etiology; Therapeutical protocols, Guidelines

Si ringrazia Gemma Calamandrei e Laura Ricceri per l'importante contributo scientifico dato per l'organizzazione del Convegno a cui il Rapporto si ispira, Franco Nardocci per l'insostituibile lavoro di raccordo con le principali associazioni scientifiche interessate ai temi dell'autismo e le preziose indicazioni sul panorama nazionale di interesse per l'autismo, le Associazioni dei familiari FANTASIA, Autisme Europe, Autismo Italia, Gruppo Asperger e ANGSA, per la partecipazione e il sostegno all'iniziativa e l'importante raccordo con il IX International Congress Autism-Europe "A Future for Autism" tenutosi a Catania dall'8 al 10 ottobre 2010, che ha contribuito affinché nel nostro Convegno vi fosse la partecipazione dei più illustri relatori internazionali.

Per informazioni su questo documento scrivere a: venerosi@iss.it.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Venerosi A, Chiarotti F (Ed.). *Autismo: dalla ricerca al governo clinico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011 (Rapporti ISTISAN 11/33).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



INDICE

Introduzione

Aldina Venerosi, Flavia Chiarotti 1

Prima sezione - Eziopatogenesi dell'autismo: recenti acquisizioni..... 3

Epidemiologia dei disturbi dello spettro autistico: stime di prevalenza e andamento nel tempo

Eric Fombonne..... 5

Modelli animali di autismo: un approccio traslazionale

Maria Luisa Scattoni, Caterina Michetti, Alessia De Felice, Laura Ricceri 7

Eterogeneità dell'autismo: il progetto APP (Autism Phenome Project)

Christine Wu Nordahl 17

Le cause ambientali dell'autismo: lo studio CHARGE

Irva Hertz-Picciotto 22

Ossitocina, vasopressina e autismo: nuovi target e strategie terapeutiche

*Marta Busnelli, Daniela Braidà, Mariaelvina Sala, Silvia Ripamonti, Marco Parenti,
Bice Chini* 29

Importanza dei modelli sperimentali per lo sviluppo di interventi terapeutici innovativi: le basi biologiche dell'intervento precoce

Ivana D'Andrea, Sara Santarelli, Enrico Alleva, Igor Branchi..... 38

Effetti neurocomportamentali di una dieta arricchita con colina in un modello murino della sindrome di Rett

Laura Ricceri, Bianca De Filippis, Andrea Fuso, Giovanni Laviola 46

Ruolo dell'interazione tra retina e ormoni sessuali in un modello murino di disordini dello spettro autistico ASD (Autism Spectrum Disorder)

Emilia Romano, Simone Macrì, Giovanni Laviola 52

Influenze genetiche e ambientali sui tratti di tipo autistico: uno studio su popolazione gemellare

*Corrado Fagnani, Virgilia Toccaceli, Valeria Patriarca, Emanuele Tarolla,
Cristina D'Ippolito, Sabrina Alvitì, Silvia Sereni, Lorenzo Fantozzi, Angelo Picardi,
Maria Antonietta Stazi* 59

Seconda sezione - Approcci terapeutici 65

Valutazione clinica e gestione di bimbi con sospetto disturbo dello spettro autistico: idee da studi su neonati ad alto rischio

Sally J. Rogers 67

Interventi farmacologici per l'autismo: opportunità e rischi

Fred R. Volkmar..... 69

Ricerca biomedica, sintomi associati e comorbidità psichiatriche nell'autismo <i>Daniela Mariani Cerati</i>	74
Ricerca clinica su un modello d'intervento per lo sviluppo delle abilità sociali in preadolescenti con disturbo di Asperger o con disturbo pervasivo di sviluppo non altrimenti specificato (NAS) <i>Emanuela Appolloni, Raffaella Ceccarelli, Vincenzo Di Gemma, Rosella Pierantoni, Antonella Pierini</i>	80
Cognitive affective training kit. Programma di intervento CBT (Cognitive Behavioural Therapy) per la percezione, il riconoscimento, la gestione delle emozioni e l'insegnamento delle abilità sociali <i>Davide Moscone</i>	89
Effetto di un intervento di gruppo sulla capacità rappresentativa e sull'integrazione di sé di un caso di dsa (disturbi dello spettro autistico) ad alto funzionamento <i>Paola Plata, Michelina Perna</i>	103
Identificazione precoce dei disturbi dello spettro autistico: dati preliminari di una ricerca-intervento <i>Cristina Trentini, Massimo Ammaniti, Emanuela Speranza, Benedetta Baquè, Francesca Ferrari, Fanny Elisa Lena, Salesiani Roberta</i>	110
Formazione dei genitori di bambini con disturbo dello spettro autistico <i>Norma Urbinati, Laura Totonelli, Roberta Piga</i>	117
Biomarker precoci dei disturbi dello spettro autistico: l'analisi del pianto <i>Paola Venuti, Gianluca Esposito</i>	122
Terza sezione - Linee guida e servizi territoriali	127
Linea guida del SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) sui disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti <i>Ian McClure</i>	129
Linea guida italiana sul trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti <i>Marina Dieterich, Salvatore De Masi, Eleonora Lacorte, Alfonso Mele</i>	139
Pratica clinica: dalla teoria all'applicazione <i>Giuseppe Maurizio Arduino</i>	142
Istituzione e attività dell'osservatorio sull'autismo nell'Azienda Unità Sanitaria Locale Roma F <i>Carlo Hanau, Francesco Paolo Lisena, Maurizio Munelli, Giuseppe Quintavalle, Maria Rosaria Russo, Daniele Sadun, Salvatore Squarcione</i>	150
Istruzione e sanità: osservazione di rete, progettazione integrata, azione complementare (OPA): un protocollo applicativo per l'autismo <i>Mara Passafiume, Maria Anna Formisano</i>	159

Quarta sezione - Autismo: il punto sul Servizio Sanitario Nazionale	163
Le istituzioni di fronte all'autismo: il Ministero della Salute	
<i>Teresa Di Fiandra</i>	165
I disturbi dello spettro autistico nel contesto normativo nazionale e regionale	
<i>Mariadonata Bellentani, Leonilda Bugliari Armenio</i>	168
Linee guida e servizi territoriali	
<i>Franco Nardocci</i>	179
Counselling pediatrico per l'individuazione precoce del disagio psichico e dell'autismo: il ruolo della formazione	
<i>Michele Gangemi</i>	185
Ruolo delle associazioni a tutela delle persone con autismo e sindrome di Asperger	
<i>FANTASIA</i>	190

INTRODUZIONE

Aldina Venerosi, Flavia Chiarotti

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

L'autismo è un disturbo cronico con esordio infantile che si manifesta con gradi diversi di disabilità, che possono esitare nella non autosufficienza. Si rende perciò necessaria fin dal momento della diagnosi un'azione integrata e multidisciplinare con una prospettiva di intervento che copra l'intero arco della vita della persona. La stima mondiale di prevalenza dei disturbi pervasivi dello sviluppo, di cui il disturbo autistico fa parte, è di circa 1:150. Questo dato è indice della rilevanza socio-sanitaria della condizione degli "autismi" a livello globale. Il documento conclusivo dei lavori del Tavolo dell'Autismo, tenutosi presso il Ministero della Salute dal maggio 2007 al gennaio 2008, aveva ben delineato le principali priorità e la necessità di azioni specifiche, ancora oggi valide e urgenti. Prima fra tutte vi è la necessità di intensificare lo sforzo per coprire i bisogni di salute e di vita delle persone con autismo, attraverso un approccio multidisciplinare che veda la diffusione capillare su tutto il territorio nazionale della capacità di diagnosi precoce e dell'appropriatezza dei servizi nell'assistenza lungo tutto l'arco della vita. Questo implica la definizione dei percorsi assistenziali e l'incremento di operatori formati in maniera specifica per l'autismo. È inoltre prioritario incrementare l'attività di informazione/formazione e di counseling destinata alle famiglie. In maniera equivalente è necessario intensificare l'attività di ricerca per ottenere un avanzamento nella comprensione dell'origine e dello sviluppo di questi disturbi, ma anche per aumentare le evidenze scientifiche, ad esempio sull'efficacia dei trattamenti farmacologici e non, a sostegno delle scelte di cura.

L'intervento integrato per i disturbi generalizzati dello sviluppo è un presupposto necessario per garantire il diritto alla salute, all'istruzione e alla partecipazione che, prima come bambini e poi come adulti, hanno le persone affette da questi disturbi. La costituzione di reti di intervento deve necessariamente interessare le realtà territoriali locali, poiché per le famiglie la presenza e la facile accessibilità a servizi di salute e di educazione che abbiano competenze specifiche ha una ricaduta immediata sulla qualità della loro vita. Una rete di assistenza "sotto casa", inoltre, potenzia il valore abilitativo dell'intervento che, se iniziato in fase precoce, aumenta l'efficacia nell'acquisizione di autonomie nelle azioni quotidiane (mangiare, lavarsi, vestirsi, e così via), e può migliorare in maniera significativa l'esito del disturbo in termini di competenze cognitive e sociali. La dimensione organizzativa locale non deve però sfuggire a un principio di universalità e omogeneità che deve caratterizzare il servizio sanitario. La predisposizione di linee guida che definiscano sulla base dell'evidenza l'insieme delle raccomandazioni relative alla diagnosi, al trattamento e all'organizzazione della presa in carico, è di rilevante importanza per garantire in maniera omogenea su tutto il territorio nazionale l'accesso e l'appropriatezza degli interventi. Lo strumento tecnico delle linee guida non è da solo sufficiente a determinare lo sviluppo delle reti di intervento: sarà compito del dialogo istituzionale determinare un accordo tra Stato e Regioni che permetta di dare concreta attuazione sul territorio ai percorsi assistenziali individuati come rispettosi dei bisogni quotidiani e appropriati in termini di efficacia ed efficienza.

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è impegnato, come sottolineato dal documento di indirizzo prodotto a partire dal Tavolo Ministeriale dell'Autismo del 2008, a contribuire a tutte queste necessità, in quanto istituzione tecnico-scientifico del sistema sanitario. Coerente con questo obiettivo è da ricordare la recente costituzione in ISS del Gruppo interdipartimentale sull'Autismo, collettore di ricercatori in neuro e psicobiologia (Dipartimento di Biologia

Cellulare e Neuroscienze), epidemiologia e psichiatria (Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della salute, Centro Nazionale delle Malattie Rare), pediatria e farmacologia (Dipartimento del Farmaco), coinvolti nelle varie attività dell'Istituto sui temi dell'autismo. Il Gruppo è impegnato nella promozione di attività a carattere tecnico-scientifico che siano di supporto alle politiche sanitarie implicate nell'autismo, al fine di contribuire alla ricerca delle cause, alla definizione nosografica, al miglioramento della qualità dei percorsi assistenziali e quindi alla qualità della vita delle persone che presentano questo disturbo e delle loro famiglie. È di recente pubblicazione il portale "Disturbi dello Spettro Autistico" (www.iss.it/auti) dove è possibile reperire informazioni sulle attività principali condotte dall'ISS sulle tematiche dell'autismo. Tra i risultati dell'impegno del nostro Istituto in tema di autismo si colloca il presente Rapporto. Esso nasce dai lavori del convegno internazionale *Autism from research to policy* tenutosi presso l'ISS a ottobre del 2010 e organizzato dal Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze in collaborazione con il Gruppo Autismo, evento da considerarsi in continuità con il precedente convegno nazionale tenutosi nel marzo del 2009 (Autismo e Sindromi Correlate: la realtà dei servizi e della ricerca italiana, 16 marzo 2009 - Istituto Superiore di Sanità).

I contributi contenuti in questo volume rappresentano in maniera significativa i temi portanti e più avanzati nel campo dell'autismo su cui sono attualmente impegnati il mondo della ricerca, le società scientifiche, le associazioni dei familiari e le istituzioni. Con questo volume intendiamo contribuire alla diffusione di tali attività ed essere di stimolo affinché l'impegno si possa tradurre in azioni concrete, che aumentino la capacità di rispondere ai bisogni quotidiani che i disturbi dello spettro autistico pongono, e mettano le basi per lo sviluppo di terapie efficaci che possano diminuire se non prevenire lo sviluppo di questa condizione.

Prima sezione

Eziopatogenesi dell'autismo: recenti acquisizioni

EPIDEMIOLOGIA DEI DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO: STIME DI PREVALENZA E ANDAMENTO NEL TEMPO *

Eric Fombonne

Canada Research Chair in Chair Psychiatry, Dept. Psychiatry, Montreal Children's Hospital, McGill University, Montreal, Canada

Negli ultimi anni sono stati realizzati vari studi epidemiologici sui Disturbi Generalizzati dello Sviluppo (DGS, anche indicati con PDD da *Pervasive Developmental Disorders*). Tra il 1966 e il 2010 sono state pubblicate 62 indagini, con diverso disegno e dimensione campionaria. Gli studi più recenti suggeriscono che la prevalenza per tutte le forme di DGS sia intorno al 7/1000. Gli ultimi dati forniti dai CDC, relativi a un'indagine condotta nel 2006 in 11 stati USA in bambini di 8 anni, stimano la prevalenza di Disturbi dello Spettro Autistico (DSA) intorno al 9/1000. La prevalenza del disturbo di Asperger (DA) non è chiaramente determinata, anche se un dato preliminare la colloca intorno all'1/1000. I disturbi disintegrativi dell'infanzia sono estremamente rari, e la stima di prevalenza mediata su diversi studi si aggira intorno al 2/100.000. Esaminando l'andamento nel tempo dei tassi stimati di DSA si può notare un aumento molto consistente, che ha portato a parlare di epidemia di autismo. Diverse possono essere le spiegazioni del fenomeno: (i) uso della prevalenza rispetto all'incidenza, (ii) variazioni nella definizione dei casi e nei metodi per la loro rilevazione, (iii) anticipazione dell'età alla diagnosi, (iv) problemi legati al disegno e alla potenza statistica degli studi.

Nel caso di patologie croniche caratterizzate da lunga sopravvivenza, come i DSA, la prevalenza è ovviamente più alta dell'incidenza, e quindi l'uso di uno e dell'altro indicatore porta a stime molto diverse della diffusione della patologia. L'anticipazione della diagnosi, portando a un allungamento della durata di malattia, contribuisce ad aumentare la prevalenza, e quindi il divario tra essa e l'incidenza.

Anche la transizione tra il *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disease* DSM-III al DSM-IV (e in futuro al DSM-V), l'adozione dell'*International Classification of Disease* ICD-10, lo sviluppo e l'introduzione di strumenti per la diagnosi come l'ADOS, l'ADI e il CARS, e di strumenti per lo screening precoce come il *First Year Inventory* e il M-CHAT, possono spiegare parte dell'aumento della sindrome, avendo portato a modifiche nei criteri per la definizione di caso di DSA. In uno studio condotto in California, Croen *et al.* (1) mostrano come all'aumento delle diagnosi di DSA abbia corrisposto una quasi equivalente diminuzione nelle diagnosi di Ritardo Mentale. In uno studio ancora in pubblicazione, King e Bearman hanno replicato tali risultati, arrivando a concludere che il 25% del carico di diagnosi di Autismo presso il Dipartimento dei Servizi per lo Sviluppo (Department of Developmental Services DDS) sia dovuto allo spostamento da Ritardo Mentale a DSA. In uno studio di popolazione condotto in Finlandia (*Northern Finland Survey*), Kielinen *et al.* (2) mostrano come l'uso di diversi criteri per la diagnosi possa portare a stime del tasso di DSA che variano da 2,3 a 7,6/10.000. Confrontando infine 4 indagini condotte in UK, si può vedere come il tasso di DPS vari da 10,1 a 62,6/10.000 a seconda del metodo utilizzato per la rilevazione dei casi

* Titolo originale *Epidemiology of autism spectrum disorders: rates and trends*. Resoconto in italiano a cura di Flavia Chiarotti, Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, ISS.

(screening precoce e identificazione al follow-up, indagini condotte presso le famiglie, banche dati per scopi amministrativi).

La maggior parte degli studi epidemiologici oggi disponibili non fornisce informazioni sufficienti per poter valutare l'andamento dei DSA, sebbene sembri dimostrato che fattori metodologici spieghino una parte sostanziale dell'aumento del tasso di prevalenza, che a tutt'oggi non può però essere interpretato come evidenza di un aumento di incidenza. Quest'ultimo non può comunque essere escluso, ma sono necessari dati epidemiologici adeguati per poter confermare o confutare questa ipotesi.

In conclusione:

- i DSA sono tra i disturbi del neurosviluppo più frequenti;
- l'aumento della prevalenza si è manifestato in coincidenza con variazioni nei criteri diagnostici e l'aumento della consapevolezza;
- è opportuno che vengano sviluppati sistemi di sorveglianza per poter evidenziare future variazioni nell'incidenza dei DSA.

Bibliografia

1. Croen LA, Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S. The changing prevalence of autism in California. *J Autism Dev Disord* 2002;32:207-15.
2. Kielinen M, Linna SL, Moilanen I. Some aspects of treatment and habilitation of children and adolescents with autistic disorder in Northern-Finland. *Int J Circumpolar Health* 2002;61(Suppl2):69-79.

MODELLI ANIMALI DI AUTISMO: UN APPROCCIO TRASLAZIONALE

Maria Luisa Scattoni, Caterina Michetti, Alessia De Felice, Laura Ricceri
Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

I disturbi dello spettro autistico

*"The children of our group have all shown their extreme
aloneness form the very beginning of life, not responding to
anything that comes to them from the outside world".*

Leo Kanner, (1)

Leo Kanner, psichiatra emigrato dall'Europa Centrale negli Stati Uniti dopo la prima guerra mondiale e fondatore del primo centro di psichiatria infantile alla prestigiosa università Johns Hopkins di Baltimora, nel 1943 descrisse per la prima volta dei bambini autistici come bambini che avevano mostrato fin dall'inizio della loro vita la loro estrema solitudine, non rispondendo a nessuno stimolo che provenisse dal mondo esterno.

I Disturbi dello Spettro Autistico (DSA), un insieme relativamente eterogeneo di disturbi dell'età evolutiva (Autismo, Sindrome di Asperger e Disturbi Pervasivi dello Sviluppo Non Altrimenti specificato), colpiscono le funzioni comunicative e sociali fin dai primi anni di vita. Le stime più recenti indicano una prevalenza di circa 1:150 bambini, con i maschi maggiormente colpiti (rapporto maschio femmina 4:1). Anche se l'eziologia dell'autismo rimane tuttora sconosciuta, le evidenze scientifiche indicano un ruolo preponderante dei fattori genetici. Gli studi sui gemelli e sulle famiglie hanno suggerito una vulnerabilità genetica di base per i DSA (2). Nell'ambito di studi genetici di associazione sono stati identificati circa 25 geni candidati per l'autismo tra cui alcuni codificanti per recettori o trasportatori di neurotrasmettitori/neuropeptidi (es. subunità beta 3 del GABA, 5-HTT, ossitocina), e altri codificanti per proteine che hanno un ruolo nella funzionalità sinaptica (es. neurolighina, shank, synapsina) (3). Tra i geni candidati sono anche presenti geni noti per essere responsabili di patologie del neurosviluppo con elevata comorbilità con l'autismo (es. FMR1 per la sindrome dell'X-fragile, MECP2 per la Sindrome di Rett, TSC1 e TSC2 per la Tuberosclerosi).

L'identificazione di questi geni candidati ha comportato la messa a punto di modelli sperimentali per lo studio del ruolo fisiologico giocato da questi singoli geni. Sono state quindi generate diverse linee genetiche murine di cui sono stati caratterizzati non solo aspetti neurobiologici ma anche comportamentali. Questi modelli sperimentali sono stati realizzati nella specie topo poiché preferibilmente in questa specie è possibile effettuare manipolazioni genetiche selettive dell'ocita che esitano in linee genetiche stabili e riproducibili. Inoltre la specie umana e murina condividono il 99% del loro corredo genetico, presentano somiglianze nella anatomia delle strutture cerebrali, nella biochimica e nei parametri elettrofisiologici a livello del sistema nervoso centrale consentendo quindi la valutazione di questi modelli sperimentali in un'ottica traslazionale. Poiché l'Autismo è principalmente definito mediante l'identificazione di deficit comportamentali nell'interazione sociale, nella comunicazione verbale e non verbale e per la presenza di attività e interessi ripetitivi e stereotipati, nei modelli sperimentali di autismo lo studio del fenotipo comportamentale è stato, e continua ad essere, di fondamentale importanza.

Caratterizzazione del fenotipo comportamentale in un modello murino per i disturbi dello spettro autistico

L'autismo è un disturbo pervasivo dello sviluppo la cui sintomatologia compare intorno al secondo/terzo anno di vita del bambino e sembrerebbe causato dall'interazione tra una predisposizione genetica e fattori ambientali. Questa doppia natura spiegherebbe la vasta eterogeneità del disturbo, che secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali (*Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*, DSM-IV-TR) è caratterizzato da peculiari alterazioni in tre ambiti:

1. deficit nelle interazioni sociali;
2. deficit nella comunicazione;
3. modelli stereotipati e ripetitivi nell'ambito di comportamenti, interessi e attività.

Oltre ai tre sintomi principali vi si possono aggiungere disabilità supplementari, quali: ritardo mentale, epilessia, sindrome dell'X fragile, sclerosi tuberosa, ansia e depressione.

Nella specie topo, specie di elevata socialità, le attività comportamentali di tipo sociale sono piuttosto costanti ed etologicamente quantificabili: investigazione sociale di un conspecifico non familiare, presenza di nidi comuni, tendenza a rimanere raggruppati, cure parentali, comportamenti aggressivi verso intrusi, comportamento di gioco, sequenze comportamentali nell'approccio sessuale. Poiché le interazioni tra conspecifici sono facilmente misurabili (4), uno studio condotto su numerosi ceppi inbred (ovvero composti da individui geneticamente identici) ha evidenziato differenti livelli di socialità; tra le 10 linee genetiche inbred analizzate, quella dei topi BTBR mostra ridotto interesse per i conspecifici (5). Successivamente, risultati di diversi test comportamentali, hanno confermato nei BTBR bassi livelli di approccio sociale, bassi livelli di interazione sociale, scarsa preferenza per la novità e alterazioni del gioco in età preadolescenziale e adolescenziale, candidando questo ceppo murino a modello sperimentale dei DSA. Va considerato tuttavia che analisi del fenotipo comportamentale simili a quelle condotte nei BTBR sono state estese con profitto anche a linee murine geneticamente modificate in cui è stato selettivamente deletato uno dei cosiddetti geni candidati per l'autismo (6).

Nei BTBR, i livelli di approccio sociale sono stati misurati nel test del *social approach* (7-9), che si svolge collocando l'animale test in una gabbia centrale collegata a due gabbie laterali, una contenente un animale non familiare, l'altra un oggetto inanimato e registrando i tempi di permanenza dell'animale nella gabbia contenente il conspecifico non familiare e di sniffing nei confronti dello stesso. I topi BTBR mostrano una riduzione in questa attività rispetto ad altri ceppi tra cui i C57BL/6/J (B6), uno dei più ceppi inbred più utilizzato nella ricerca biomedica.

Con lo stesso apparato si può valutare la preferenza per la novità sociale, con la differenza che la scelta a cui viene sottoposto il soggetto sperimentale è tra un conspecifico già familiare e uno non familiare. Topi BTBR, confrontati ad altri ceppi, non mostrano una riduzione nel tempo speso nella gabbia contenente il soggetto non familiare, tuttavia manifestano livelli minori di sniffing di tale soggetto.

L'interazione sociale viene valutata misurando i comportamenti (quali *sniffing*, *following*, *allogrooming*) durante un'interazione tra animali liberi di muoversi (10). In questo tipo di indagine i BTBR manifestano un basso livello di comportamenti sociali rispetto ad altri ceppi.

Lo studio relativo al secondo sintomo autistico, il deficit comunicativo, risulta più complesso, a causa della duplice modalità di comunicazione dei roditori, essendo mediata sia da elementi olfattivi (11) tra cui feromoni (12, 13), che da vocalizzazioni ultrasoniche (14). Per quanto riguarda queste ultime, tuttavia negli ultimi anni si è beneficiato di significativi

miglioramenti metodologici e innovazioni tecnologiche che consentono ora un'analisi assai più dettagliata che in passato (vedi paragrafo successivo).

In relazione al terzo sintomo dell'autismo, i comportamenti ripetitivi, nel modello animale sono stati registrati livelli elevati di self-grooming (autopulizia del pelo) in topi BTBR sia adolescenti che adulti (7). Inoltre, in un test di esplorazione di una serie di fori praticati su una lastra (*exploratory hole-board task*) i topi BTBR mostrano un'esplorazione limitata ad alcuni fori, uno in particolare, non associata a livelli di attività locomotoria alterata (8), e in sostanziale accordo con dati umani che evidenziano una scarsa tendenza all'esplorazione nel bambino autistico (15).

Sono stati inoltre riscontrati deficit nel ceppo BTBR anche durante il test del labirinto ad acqua di Morris (8), in cui si valutano sia memoria e apprendimento spaziale che la flessibilità nel reagire a un cambiamento rispetto ad un'abitudine acquisita; anche queste alterazioni a carico della flessibilità comportamentale appaiono in accordo con la resistenza alle modifiche nella routine, tipica del disturbo. L'osservazione comportamentale del ceppo BTBR si è estesa anche ai sintomi secondari, associati al disturbo autistico: sono stati condotti studi su comportamenti legati a stati ansiosi, utilizzando i test di esposizione ad un'arena (*open field*) e ad un test del labirinto a croce con bracci aperti e chiusi (*elevated plus maze*). In entrambi gli esperimenti, topi BTBR non si discostano dai profili comportamentali mostrati da altri ceppi (7, 8), mentre mostrano profili ansiosi nello stesso test se vengono precedentemente esposti ad un breve stimolo stressante di sospensione per la coda (*tail suspension*) (16). Inoltre nello stesso studio sono stati rilevati valori significativamente più elevati di corticosterone nei BTBR rispetto ai C57, sia dopo il solo test dell'*elevated plus maze*, sia dopo lo stesso test preceduto dall'evento stressante, suggerendo che un alto livello di responsività allo stress possa essere strettamente associato con lo sviluppo del fenotipo BTBR.

Studio dei deficit comunicativi in un modello animale di disturbi dello spettro autistico

I roditori emettono vocalizzazioni ultrasoniche durante tutto il corso della vita e in diversi contesti sociali. Gli ultrasuoni sono stati registrati durante il periodo neonatale, in seguito a breve isolamento dalla madre, nel periodo adolescenziale durante la fase di gioco e in fase adulta durante il corteggiamento e l'investigazione sociale di un conspecifico (Figura 1). Le vocalizzazioni ultrasoniche sono state pertanto interpretate, sin dalla loro prima descrizione, come un comportamento associato alla comunicazione (17).

Ridotte o inusuali vocalizzazioni ultrasoniche nei topi possono quindi offrire un importante strumento di base per validare in modelli sperimentali il secondo *core symptom* dell'autismo, ossia la presenza di deficit nella comunicazione. A questo proposito è stato studiato il repertorio vocale e sociale dei topi BTBR durante lo sviluppo e in differenti contesti sociali.

Nei modelli animali di disordini del neurosviluppo risulta essere molto importante condurre analisi fenotipiche comportamentali durante la fase precoce dello sviluppo, sia per documentare l'esordio preciso della sintomatologia, che per identificare segnali transitori e fornire *endpoints* da utilizzare in seguito nella validazione di interventi terapeutici precoci. In questa prospettiva di messa a punto di fenotipo "precoce" di alterazioni comportamentali, la valutazione delle vocalizzazioni ultrasoniche nel neonato gioca un ruolo particolarmente rilevante.

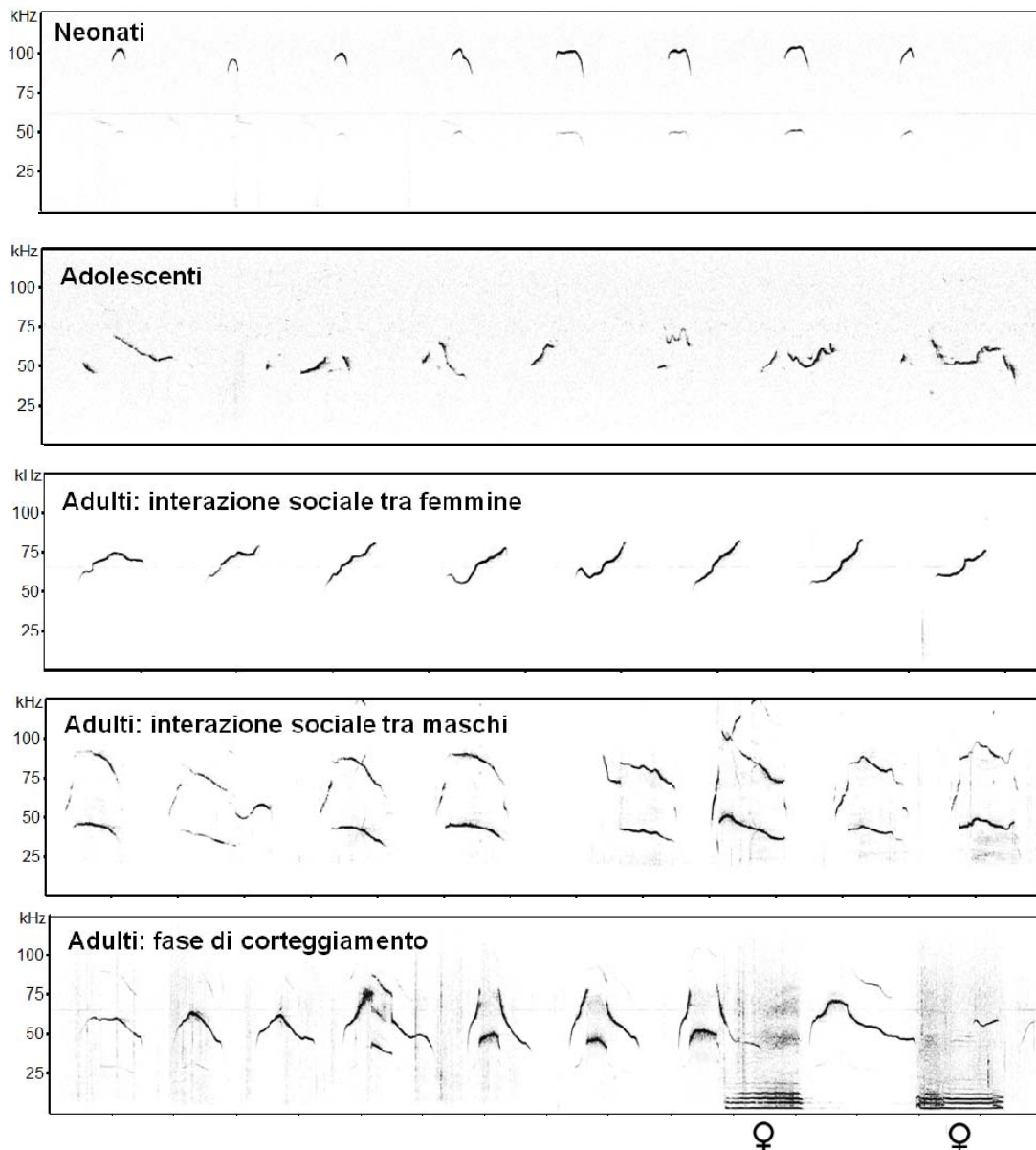


Figura 1. Sonogrammi di vocalizzazioni emesse da topi C57BL/6J a differenti età e in differenti contesti sociali. *Neonati.* Vocalizzazioni ultrasoniche emesse da neonati di 8 giorni di età separati dalla madre e dai fratelli di nidiata. *Adolescenti.* Vocalizzazioni ultrasoniche emesse da topi di 30 giorni di età riuniti con conspecifici dopo 24 ore di isolamento sociale. *Adulti: interazioni sociali tra femmine.* Vocalizzazioni ultrasoniche emesse da una femmina residente in presenza di una femmina non familiare dopo 72 ore di isolamento sociale. *Adulti: interazioni sociali tra maschi.* Vocalizzazioni ultrasoniche emesse da maschi adulti dopo 72 ore di isolamento sociale. *Adulti: fase di corteggiamento.* Vocalizzazioni ultrasoniche emesse dal maschio venti secondi dopo aver introdotto nella gabbia una femmina sessualmente recettiva. Il simbolo ♀ lungo l'asse delle X indica le vocalizzazioni udibili emesse dalla femmina

I dati relativi agli esperimenti condotti su topi in fase neonatale (Figura 2) mostrano che piccoli del ceppo BTBR, allontanati dalla propria madre rispettivamente nei giorni 2, 4, 6, 8, 12 di vita post-natale emettono numerose e più lunghe vocalizzazioni ultrasoniche rispetto a quelle emesse dai B6. Il numero delle vocalizzazioni totali emesse dai BTBR è maggiore se comparato a quello emesso da altri ceppi, quali 129X1 e FVB. Le vocalizzazioni dei BTBR mostrano inoltre ridotti picchi di frequenza rispetto a quelli degli altri tre ceppi e un elevato picco di ampiezza rispetto ai neonati del ceppo B6, suggerendo quindi la presenza di differenze anche qualitative nelle vocalizzazioni dei quattro ceppi considerati (18).

Vocalizzazioni ultrasoniche neonatali

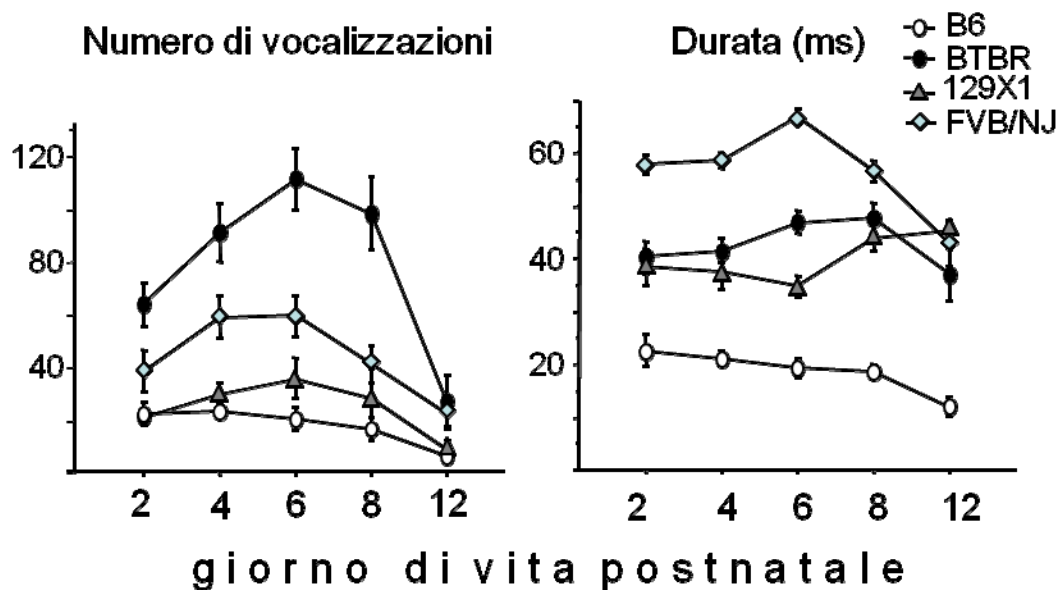


Figura 2. Vocalizzazioni ultrasoniche emesse dai piccoli appartenenti ai ceppi BTBR, C57BL/6J (B6), 129X1 e FVB. Nel pannello di sinistra il numero, in quello a destra la durata in millisecondi (ms) delle vocalizzazioni registrate ai giorni 2, 4, 6, 8 e 12 di vita postnatale durante una sessione di isolamento sociale di 5 minuti. I dati riportati sono medie \pm ESM, N= 20 in ciascun ceppo, (un maschio e una femmina da ciascuna nidiata)

Sono state inoltre effettuate analisi qualitative dei sonogrammi che hanno portato all'identificazione di 10 categorie di vocalizzazioni emesse dai neonati (18) basate su variazioni di frequenza, lunghezza e forma (Figura 3, pannello superiore). Nell'analisi spettrografica condotta selettivamente al giorno 8 su piccoli dei quattro ceppi è emerso come il repertorio delle vocalizzazioni nel ceppo BTBR sia più limitato di quelli degli altri ceppi poiché vengono principalmente utilizzate solo quattro delle dieci categorie (Figura 3, pannello inferiore).

Vocalizzazioni ultrasoniche neonatali

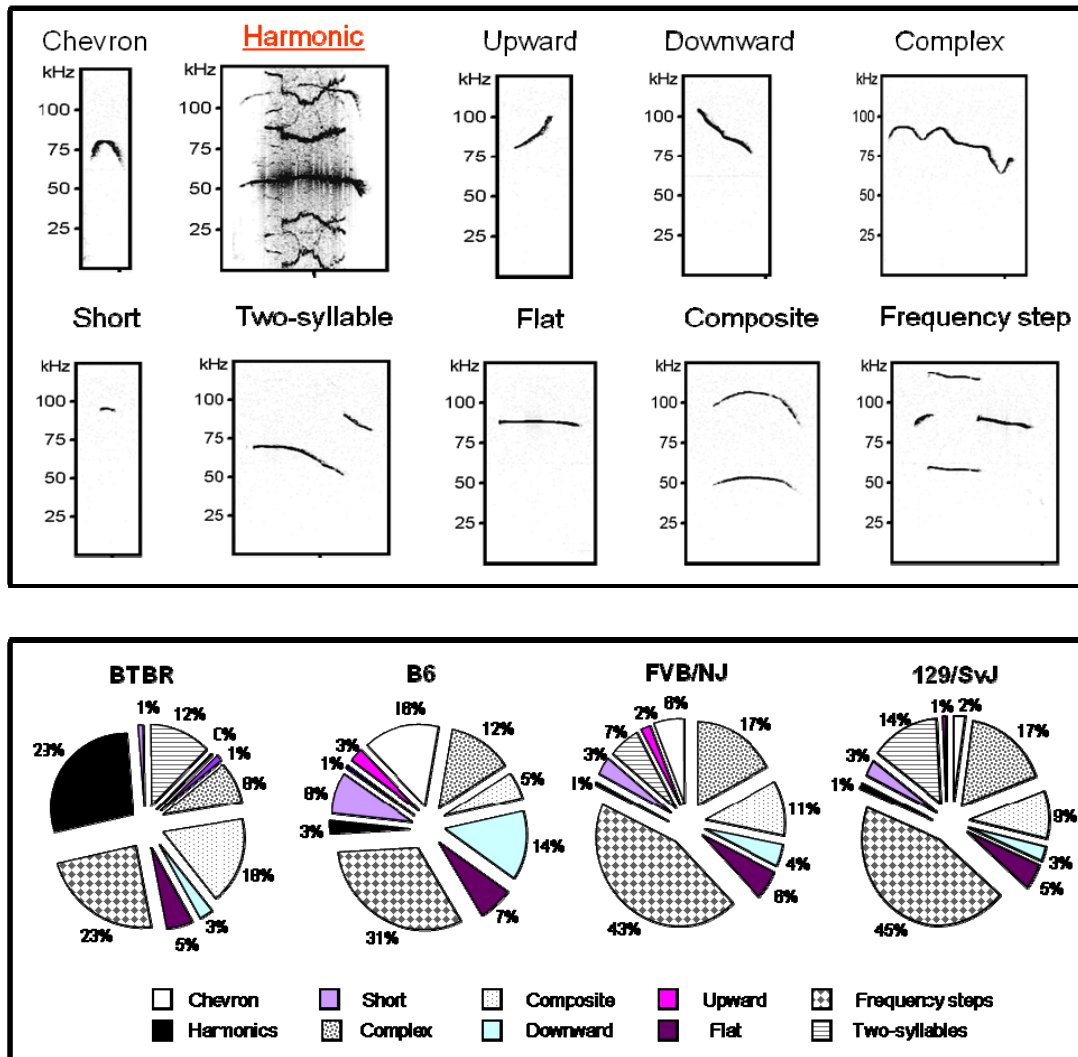


Figura 3. Vocalizzazioni ultrasoniche emesse dai piccoli appartenenti ai ceppi BTBR, C57BL/6J (B6), 129X1 e FVB. Pannello superiore: classificazione dei sonogrammi in dieci categorie basate su variazioni di frequenza, lunghezza e forma; Pannello inferiore: grafici a torta raffiguranti il repertorio vocale dei 4 ceppi (percentuali delle dieci categorie di vocalizzazioni emesse da ogni ceppo)

Successivamente i BTBR sono stati studiati in fase adulta (due mesi di età) in un paradigma sperimentale di interazione maschio-femmina, con il maschio libero di interagire con una femmina sessualmente recettiva (durata del test 5 minuti). In questo caso, contemporaneamente alle vocalizzazioni, sono state registrate anche frequenze e durate di alcuni comportamenti mostrati dal maschio: comportamenti esplorativi non-sociali quali locomozione nella gabbia, esplorazione dell'ambiente sperimentale (*rearing*: sollevamento sulle zampe posteriori) e *selfgrooming* (auto pulizia del pelo); comportamenti di investigazione sociale (annusamento del corpo della femmina suddiviso in regione della testa, resto del corpo, e area ano-genitale).

Gli animali testati hanno mostrato livelli comparabili di comportamenti esplorativi, indicando l'assenza di disfunzioni locomotorie che avrebbero potuto influenzare i dati relativi alle analisi dei repertori sociali. I maschi BTBR hanno mostrato ridotti livelli di investigazione sociale verso la femmina come indicano i bassi livelli di annusamento dell'area anogenitale e il basso numero di vocalizzazioni ultrasoniche emesse rispetto ai B6 (Figura 4). È importante anche notare che, in analogia a quanto descritto per le vocalizzazioni neonatali, il repertorio di vocalizzazioni emesso dai BTBR nella fase adulta presenta delle anomalie rispetto ai B6: una delle categorie di vocalizzazioni usata frequentemente dai BTBR, la “non strutturata”, non è mai stata osservata fra le vocalizzazioni emesse dai B6 e il numero di categorie utilizzate da loro utilizzate è nuovamente limitato a solo 4/5 categorie (10).

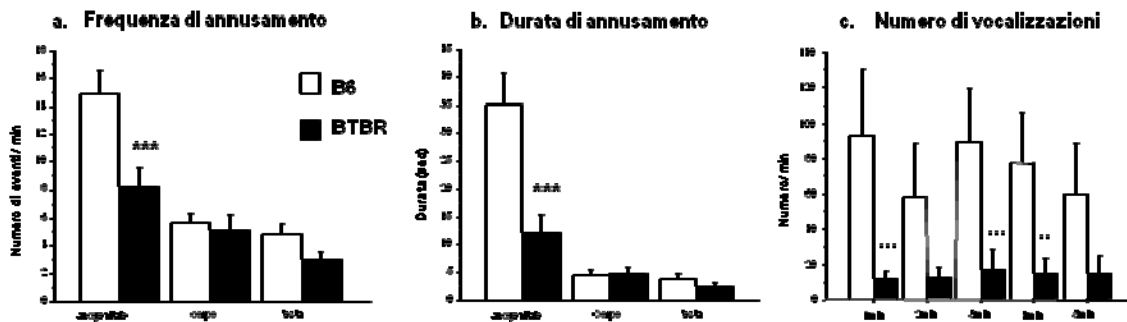


Figura 4. Interazione sociale tra un maschio e una femmina sessualmente recettiva dello stesso ceppo (sessione di 5 minuti). Pannello a) frequenza di annusamento, pannello b) durata di annusamento, pannello c) numero di vocalizzazioni ultrasoniche. I dati sono espressi come medie \pm ESM. N=12 per ogni ceppo ***p<0,001 e **p<0,01

I topi BTBR sono un ceppo *inbred* che manifesta anomalie del comportamento sociale e alti livelli di *self-grooming* stereotipato, tratti che sono alla base del primo e del terzo criterio diagnostico della patologia dell'autismo. Più recentemente i risultati dei nostri esperimenti hanno mostrato come in topi BTBR sia durante la fase neonatale che in quella adulta siano presenti anomalie nelle vocalizzazioni ultrasoniche assimilabili a deficit di tipo comunicativo (in analogia con il secondo criterio diagnostico per i DSA). Il quadro relativo a tali anomalie è però diverso nelle fasi neonatale e adulta. In fase neonatale si riscontrano, rispetto agli altri ceppi, un elevato numero di vocalizzazioni, un più limitato repertorio vocale e la presenza di un tipo di vocalizzazione (armonica) non osservata negli altri ceppi. Nella fase adulta, e in particolare nelle vocalizzazioni emesse dal maschio in presenza di una femmina si riscontra invece una riduzione del numero delle vocalizzazioni, di nuovo un repertorio vocale più limitato e di nuovo la presenza di un tipo di vocalizzazione (non-strutturata) non osservata nei B6 che fa ipotizzare la presenza di pattern inusuali di vocalizzazioni nei topi BTBR durante tutto l'arco della vita.

Limitatamente alla fase adulta, i risultati mostrano anche l'esistenza di patterns specifici di investigazione sociale e di vocalizzazioni ultrasoniche nei ceppi murini BTBR e B6. In tutti i contesti sociali analizzati, i topi adulti BTBR mostrano infatti una riduzione nell'investigazione sociale accompagnata da un basso livello di emissioni ultrasoniche. Questi risultati supportano fortemente la validità di questo approccio metodologico per l'analisi simultanea di due aspetti del repertorio sociale del topo: motivazione e comunicazione sociale.

Metodi non invasivi per la diagnosi precoce dei disturbi dello spettro autistico: suggerimenti dai modelli animali

Le vocalizzazioni dei roditori neonati includono alcune proprietà che suggeriscono una somiglianza con la funzione del pianto dei neonati umani, soprattutto per quanto concerne la richiesta di cure materne. Molti studi indicano infatti che l'emissione di vocalizzazioni in concomitanza alla separazione materna sia necessaria per attivare quelle risposte acustiche e neurofisiologiche alla base dei comportamenti materni e pertanto abbiano una loro efficacia comunicativa.

Sfortunatamente i DSA possono essere diagnosticati in modo attendibile per lo più entro il terzo anno d'età, anche se alcuni genitori riferiscono di anomalie già nel primo anno di vita. Sin dalle prime descrizioni della sindrome autistica, è apparso evidente come alcune difficoltà interattive e comunicative siano presenti, seppur in forma lieve, già nei primi mesi di vita, associate ad alterazioni, più o meno sfumate, nello sviluppo motorio, percettivo e sensoriale. Nonostante le informazioni sui primi due anni di vita di bambini che sono stati successivamente diagnosticati con DSA siano ancora parziali, gli studi finora eseguiti hanno permesso di mettere in luce alcuni segnali precoci del disturbo, sulla base dei quali è oggi possibile formulare un sospetto diagnostico e ipotizzare l'inizio di interventi terapeutici. L'interesse per quanto avviene nei primi due anni di vita di questi bambini è motivato dall'evidenza che una diagnosi precoce e un tempestivo intervento riabilitativo, ancor prima che il disturbo si esprima nella sua pienezza, possono significativamente ridurre l'interferenza sul successivo sviluppo neuropsicologico, limitando l'espressione dei sintomi. La comparsa di qualunque segnale suggestivo di un DSA, del resto, costituisce di per sé un valido motivo per sottoporre il bambino ad una valutazione specialistica.

Recentemente, la ricerca nel campo dei DSA si è indirizzata verso lo studio delle prime fasi di sviluppo dei fratelli minori di bambini con DSA, evidenziando alcune anomalie riconducibili alla sindrome autistica (19). Il motivo principale per cui ricercatori e clinici hanno iniziato ad interessarsi alla popolazione dei fratelli minori è dato dal maggior rischio che essi hanno di sviluppare a loro volta un DSA o un altro disturbo evolutivo delle competenze interattive e comunicative, come ad esempio un ritardo della comparsa del linguaggio. Se la prevalenza generale di bambini che ricevono una diagnosi di DSA o che presentano caratteristiche simili ma meno accentuate è stata recentemente stimata essere di 1 su 150 bambini, nella popolazione rappresentata dai fratelli minori di bambini con DSA la possibilità che questi sviluppino lo stesso disturbo sale a 1 su 10, con un rischio oltre 10 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Per tale ragione, i fratelli minori di bambini con DSA sono considerati bambini ad alto rischio.

Un secondo motivo, non meno importante, è che lo studio precoce dello sviluppo dei fratelli di bambini con DSA sembra poter fornire informazioni preziose sulle caratteristiche di base di questo disturbo, a prescindere dalla comparsa o meno di un DSA. I bambini cosiddetti ad alto rischio possono infatti condividere alcune caratteristiche dei bambini con DSA, anche se non manifesteranno, in epoche successive, alcuna patologia.

Alcuni studi recenti hanno dimostrato come nel corso dei primi mesi di vita esistano numerosi indici del benessere del bambino, e tra questi la motricità spontanea (ovvero i movimenti che il bambino compie spontaneamente quando non stimolato) e le caratteristiche del pianto. Il nostro progetto finanziato dal Ministero della Salute (*Non invasive tools for early detection of Autism Spectrum Disorders*, responsabile MLS) si propone di studiare in un ampio campione di neonati a termine (200/2 anni) e in neonati ad alto rischio (10-15/2 anni) questi due indici attraverso registrazioni video della motricità spontanea e registrazioni audio del pianto.

Le registrazioni verranno effettuate a dieci giorni dalla nascita, a 6-12-18 e 24 settimane di vita in ambito domestico. L'indagine è focalizzata su quei repertori motori e vocali che sono stati descritti alterati in bambini con DSA.

Lo studio dei movimenti spontanei, il pianto e la loro associazione risultano essere una misura dell'integrità e dello sviluppo del sistema nervoso centrale e possono essere studiati facilmente e in maniera completamente non invasiva. All'età di 6, 12 e 24 mesi le famiglie verranno inoltre invitate presso un ambulatorio degli IRCCS Stella Maris e Bambino Gesù per valutare lo sviluppo del bimbo attraverso semplici sedute di gioco o interviste strutturate.

In anni recenti gli interventi di trattamento si sono focalizzati prevalentemente sul migliorare, attraverso metodiche comportamentali durante lo sviluppo (es. terapia della comunicazione, terapia occupazionale e fisica, insieme a interventi sul gioco sociale), le difficoltà comportamentali connesse con la comunicazione e l'interazione sociale. Studi attestano come un intervento intensivo iniziato in età prescolare e continuato per i successivi due-tre anni risulti in un netto miglioramento dei bambini con DSA (20, 21). In particolare, miglioramenti sono stati evidenziati per quanto riguarda il quoziente intellettivo, il linguaggio e il livello d'istruzione (20). Anche se i trattamenti farmacologici possono ridurre alcuni dei sintomi associati, l'intervento comportamentale precoce risulta essere il più efficace nel trattamento dei sintomi dell'autismo (22).

Risulta quindi essenziale un'accurata messa a punto di nuovi strumenti diagnostici standardizzati per l'identificazione precoce di bambini a rischio di sviluppare un DSA o un altro disturbo evolutivo delle competenze interattive e comunicative. L'importanza di una diagnosi precoce procede di pari passo con il progressivo sviluppo di strumenti adatti a contrastare tempestivamente l'autismo.

Ringraziamenti

Gli studi qui riportati sono stati realizzati nell'ambito dei progetti ISS-NIH 530F/52 (LR) e Progetto Giovani Ricercatori -Ricerca finalizzata 2008- GR3 (MLS).

Bibliografia

1. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943;2:217-50.
2. Korvatska E, Van de Water J, Anders TF, Gershwin ME. Genetic and immunologic considerations in autism. *Neurobiol Dis* 2002;9:107-25.
3. Holt R, Monaco AP. Links between genetics and pathophysiology in the autism spectrum disorders. *EMBO Mol Med* 2011;3:438-50, Abrahams BS, Geschwind DH. Connecting genes to brain in the autism spectrum disorders. *Arch Neurol* 2010;67:395-9.
4. Ricceri L, Moles A, Crawley J. Behavioral phenotyping of mouse models of neurodevelopmental disorders: relevant social behavior patterns across the life span. *Behav Brain Res* 2007;176:40-52.
5. Bolivar VJ, Walters SR, Phoenix JL. Assessing autism-like behavior in mice: variations in social interactions among inbred strains. *Behav Brain Res* 2007;176:21-6.
6. Bozdagi O, Sakurai T, Papapetrou D, Wang X, Dickstein DL, Takahashi N, Kajiwara Y, Yang M, Katz AM, Scattoni ML, Harris MJ, Saxena R, Silverman JL, Crawley JN, Zhou Q, Hof PR, Buxbaum JD. Haploinsufficiency of the autism-associated Shank3 gene leads to deficits in synaptic function, social interaction, and social communication. *Mol Autism* 2010;1:15.
7. Ey E, Leblond CS, Bourgeron T. Behavioral profiles of mouse models for autism spectrum disorders. *Autism Res* 2011;4:5-16,

8. McFarlane HG, Kusek GK, Yang M, Phoenix JL, Bolivar VJ, Crawley JN. Autism-like behavioral phenotypes in BTBR T+tf/J mice. *Genes Brain Behav* 2008;7:152-63.
9. Moy SS, Nadler JJ, Young NB, Perez A, Holloway LP, Barbaro RP, Barbaro JR, Wilson LM, Threadgill DW, Lauder JM, Magnuson TR, Crawley JN. Mouse behavioral tasks relevant to autism: phenotypes of 10 inbred strains. *Behav Brain Res* 2007;176:4-20.
10. Yang M, Scattoni ML, Zhodzishsky V, Chen T, Caldwell H, Young WS, McFarlane HG, Crawley JN. Social approach behaviors are similar on conventional versus reverse lighting cycles, and in replications across cohorts, in BTBR T+ tf/J, C57BL/6J, and vasopressin receptor 1B mutant mice. *Front Behav Neurosci* 2007;1:1.
11. Scattoni ML, Ricceri L, Crawley JN. Unusual repertoire of vocalizations in adult BTBR T+tf/J mice during three types of social encounters. *Genes Brain Behav* 2011;10:44-56.
12. Arakawa H, Blanchard DC, Arakawa K, Dunlap C, Blanchard RJ. Scent marking behavior as an odorant communication in mice. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:1236-48.
13. Brennan PA, Keverne EB. Something in the air? New insights into mammalian pheromones. *Curr Biol* 2004;14:R81-9.
14. Scattoni ML, Crawley J, Ricceri L. Ultrasonic vocalizations: a tool for behavioural phenotyping of mouse models of neurodevelopmental disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:508-15.
15. Pierce K, Courchesne E. Evidence for a cerebellar role in reduced exploration and stereotyped behavior in autism. *Biol Psychiatry* 2001;49:655-64.
16. Benno R, Smirnova Y, Vera S, Liggett A, Schanz N. Exaggerated responses to stress in the BTBR T+tf/J mouse: An unusual behavioral phenotype. *Behav Brain Res* 2008.
17. Zippelius HM, Schleidt WM. Ultraschall-laute bej jungen mausen (Ultrasonic vocalization in infant mice). *Naturwissenschaften* 1956;43:502-3.
18. Scattoni ML, Gandhi SU, Ricceri L, Crawley JN. Unusual repertoire of vocalizations in the BTBR T+tf/J mouse model of autism. *PLoS ONE* 2008;3:e3067.
19. Rogers SJ. What are infant siblings teaching us about autism in infancy? *Autism Res* 2009;2:125-37.
20. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, Donaldson A, Varley J. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics* 2010;125:e17-23.
21. Fava L, Strauss K, Valeri G, D'Elia L, S. A, S. V. The effectiveness of a cross-setting complementary staff- and parent-mediated early intensive behavioral intervention for young children with ASD. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2011;5:1479-92.
22. Canitano R, Scandurra V. Psychopharmacology in autism: an update. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:18-28.

ETEROGENEITÀ DELL'AUTISMO: IL PROGETTO APP (AUTISM PHENOME PROJECT) *

Christine Wu Nordahl

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, MIND Institute (Medical Investigations of Neurodevelopmental Disorders), Davis University of California, USA

Introduzione

L'autismo è un disturbo complesso caratterizzato da un fenotipo eterogeneo e che probabilmente ha un'eziopatogenesi multimodale. Il progetto Autism Phenome Project (APP) è un progetto multidisciplinare di larga scala che coinvolge bambini con autismo nella fascia di età tra i 2 e i 4 anni. Lo scopo principale del progetto è riuscire a descrivere dei sottogruppi fenotipici che presentino un'associazione tra le caratteristiche autistiche comportamentali, le caratteristiche neuro anatomiche e quelle biologiche.

In un precedente studio (1) è stato possibile attraverso le tecniche di *imaging* a risonanza magnetica (MRI) osservare che molte aree cerebrali sono coinvolte nella neuropatologia autistica, riconoscendo un dominio specifico di particolari aree su specifici sintomi comportamentali. In questo studio, e in altri precedenti di cui parleremo tra breve, si osserva che la neuroanatomia dell'autismo è caratterizzata da anomalie che si manifestano a diverse scale di riferimento, e che coinvolgono quindi sia l'anatomia generale che, ad esempio, i livelli di connettività tra specifiche aree.

Le tecniche di MRI presentano notevoli vantaggi per lo studio della neuroanatomia dell'autismo. Si tratta in effetti di una metodologia non invasiva, capace di fare una valutazione dell'anatomia macroscopica ma attraverso l'applicazione di tecniche raffinate, è anche in grado di fornire informazioni sull'organizzazione dei fasci nervosi oltre che su aspetti funzionali. Inoltre, è una tecnica ripetibile nel tempo e quindi utile negli studi che coinvolgono lo sviluppo.

Sono stati pubblicati più di 100 studi che hanno utilizzato le tecniche di *imaging* per comprendere la neuroanatomia dell'autismo. Questi studi d'altra parte hanno coinvolto piccoli campioni (non più di 15 bambini per gruppo), che spesso comprendevano una grossa eterogeneità fenotipica, mettendo insieme soggetti con diagnosi molto diverse (dall'autismo a basso funzionamento e quello ad alto funzionamento o ancora a quelli diagnosticati per disturbo generalizzato dello sviluppo non altrimenti identificato). Un ulteriore limite di questi studi è che sono relativi ad analisi compiute in uno specifico punto dello sviluppo (disegno *cross-section*) e la maggior parte sono centrati su individui ad alto funzionamento non appartenenti alla fascia dei più piccoli.

In ogni caso questo copioso numero di studi ha evidenziato alcune peculiari caratteristiche della neuroanatomia degli individui autistici. Una delle più importanti osservazioni riguarda che nell'autismo è possibile evidenziare un'anomala traiettoria di sviluppo delle strutture cerebrali. Quando le osservazioni riportate nei vari studi, vengono proiettate in relazione all'età dell'osservazione e alla percentuale di cambiamento rispetto al valore normativo corrispondente a quella età, si evidenzia che gli individui con autismo presentano un aumento del volume

* Titolo originale *Dealing with the heterogeneity of autism: the Autism Phenome Project*. Resoconto in italiano a cura di Aldina Venerosi, Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, ISS.

cerebrale complessivo che coinvolge in maniera particolare la sostanza bianca. Tale aumento è circa del 5%, ed è maggiore alle età più precoci (tra 1-5 anni), mentre tende a diminuire nella crescita, fino a tornare a valori vicino alla norma in età adulta. Il secondo dato importante che emerge da questi studi è che sarebbero in particolare i lobi frontali a presentare questa anomalia volumetrica (2).

L'incremento volumetrico negli individui con autismo riguarda anche un'altra struttura cerebrale, l'amigdala. Questa struttura si trova nella regione medio temporale, ed è considerata una struttura coinvolta in molti aspetti del comportamento sociale, con particolare riferimento alla capacità di riconoscere le emozioni che provano gli altri, come ad esempio la paura, e più in generale la capacità di riconoscere la dimensione emozionale del comportamento. Attraverso l'analisi MRI condotta su diversi sottogruppi di individui diagnosticati per i disordini generalizzati dello sviluppo, che coinvolgevano la fascia di età tra gli 8 e i 18 anni, si è evidenziato che i bambini di 8 anni, sia che appartenessero all'autismo a basso funzionamento, sia a quello ad alto funzionamento che all'Asperger, presentavano un'amigdala laterale sinistra e destra più grande dei bambini di controllo (3). Tale differenza tendeva inoltre a scomparire ad età maggiori. Rimane comunque da capire quale sia la traiettoria di sviluppo per questa particolare struttura cerebrale nell'autismo, questo studio infatti non dà informazioni sui fenomeni presenti ad età precoci e quindi non permette di trarre informazioni conclusive sul momento a partire dal quale l'incremento volumetrico dell'amigdala sia osservabile.

Il progetto APP

Il progetto APP, oggetto di questa relazione, ha delle caratteristiche diverse dagli studi appena descritti:

- è uno studio di grosse dimensioni, che coinvolge circa 400 bambini;
- include ambedue i sessi;
- la fascia di età dei bambini inclusi è tra i 2 e i 3 anni e mezzo, fascia di età che corrisponde più o meno all'età della diagnosi;
- tutti i bambini inclusi nello studio hanno una diagnosi di autismo, e sono disponibili le caratteristiche individuali di ciascun bambino, in modo da potere mettere in relazione ciò che si osserva dal punto di vista neuro anatomico con il profilo diagnostico e funzionale a livello individuale;
- il gruppo di controllo appartiene alla stessa fascia di età e presenta uno sviluppo tipico;
- lo studio ha un disegno longitudinale con tre sedute di *imaging* ripetute in un anno.

Come già accennato, lo scopo dello studio è quello di identificare dei sottogruppi (fenotipi) di autismo.

La tecnica di MRI applicata in questo studio ha il vantaggio di non essere invasiva, ma i bambini possono comunque incontrare alcuni problemi nel condurla. Questa tecnica viene per questo spesso praticata in anestesia generale. Nel caso di questo studio il protocollo prevede che la sessione di MRI sia compiuta durante il sonno spontaneo. Prima di sottoporre i bambini allo strumento si compiono alcune sessioni che permettono di spiegare al bambino che cosa deve affrontare e di abituarsi ad alcuni elementi dell'ambiente dove la macchina per la risonanza è situata. Ad esempio viene fornito alla famiglia un kit per fare pratica con alcuni oggetti che saranno presenti durante la sessione di MRI. Si abitua i bambini a portare delle cuffie che lo isolano dai rumori circostanti, dato che durante la risonanza dovranno indossarle per evitare il rumore continuo che questa strumentazione produce. Si cerca inoltre di rendere spontaneo al bambino dormire nell'ambiente dove avverrà la sessione di raccolta dei dati. Ad esempio viene organizzato un letto che ha degli elementi uguali a quelli che si troveranno nella sessione di

MRI (la stessa coperta, la stessa altezza del letto, e altri elementi simili dell'ambiente dove poi si svolgerà l'esame effettivo), dove il bambino può stare insieme ai genitori e magari essere addormentato da loro. I ricercatori che conducono questi esami sono addestrati ad avere la massima attenzione e a rendersi disponibile per tutta la durata dell'esame per qualunque tipo di problema si verifichi.

Il protocollo utilizzato per l'MRI prevede:

- 3D MPRAGE, per analizzare la struttura cerebrale
- Imaging del tensore di diffusione, per analizzare la connettività strutturale
- EPI-BOLD (*echo planar imaging - blood oxygen level dependent*) *resting state*, per studiare la connettività funzionale
- T2-weighted image, per la raccolta dei segni clinici
- *Phase Maps*, per correggere le distorsioni
- *Calibration Phantom*, per correggere le distorsioni MPRAGE

Principali risultati oggi disponibili dallo studio APP

I risultati preliminari relativi del primo anno di osservazione e relativi alle prime due sessioni di MRI evidenziano che nei bambini con autismo vi è un aumento del volume totale cerebrale di circa il 4% rispetto al gruppo di controllo e che questo aumento riguarda solo i maschi. Per quanto riguarda l'amigdala anche per questa area cerebrale è stato osservato un volume più grande rispetto al gruppo di controllo e inoltre tale aumento presenta un profilo di sviluppo caratterizzato da un incremento percentuale di circa il 3% al momento della prima scansione (compiuta tra i 2 e i 3 anni) che raggiunge il 7% al momento della seconda scansione. Questo cambiamento in volume è specifico dell'amigdala, infatti il volume totale cerebrale risulta più grande del 4% sia al momento della prima scansione che della seconda, quindi lo sviluppo dell'amigdala è più rapido e indipendente da quello del cervello nel suo complesso. Inoltre, a partire dall'analisi del volume della parte destra dell'amigdala, è stato possibile individuare sottogruppi che presentano profili temporali diversi di aumento del volume di questa struttura: in alcuni bambini l'amigdala cresce più velocemente del cervello nel suo complesso, in altri più lentamente e in altri ancora il tasso di crescita è paragonabile al gruppo di controllo. Quando si va ad analizzare separatamente i dati di volume per il lato destro e sinistro dell'amigdala è possibile identificare due profili di incremento volumetrico durante la crescita, che risultano diversi nei i sottogruppi definiti a sviluppo rapido e lento. Nei bambini che presentano una crescita rapida del volume dell'amigdala rispetto al volume totale del cervello, l'aumento riscontrabile nel lato sinistro e destro varia tra il 16 e il 21%. Nel sottogruppo definito a crescita lenta l'aumento è invece moderato e paragonabile al gruppo di controllo. È interessante notare che quando si considera l'aumento del volume cerebrale totale, si osserva che tale aumento risulta maggiore nei bambini che presentano una crescita lenta del volume dell'amigdala (circa dell'8%). Rispetto a queste osservazioni sarà molto importante andare ad analizzare come in questi sottogruppi si distribuiscono i profili comportamentali dei bambini con autismo e se a questi sottogruppi sia possibile associare la prevalenza di specifici sintomi.

Dagli studi di MRI precedentemente descritti emergeva che negli individui con autismi è osservabile un aumento del volume che riguarda specificatamente i lobi frontali. Dalle nostre osservazioni si evidenzia che esistono tre sottogruppi definiti dal volume di questa regione cerebrale: bambini con autismo con un volume paragonabile al gruppo di controllo (la maggior parte), bambini con un volume più piccolo (5 individui) e bambini con un volume più grosso (13 su 93).

Nel caso dei lobi frontali, ricchi di sostanza bianca, è possibile approfondire l'indagine per identificare se all'aumento di volume dei lobi frontali, identificato per uno specifico sottogruppo di bambini autistici, fosse possibile associare dei cambiamenti organizzativi della sua sostanza bianca. Questa analisi è stata compiuta tramite la tecnica dell'*imaging* del tensore di diffusione e l'analisi *Tract-based Spatial Statistics* (FSL) che hanno permesso di valutare attraverso il parametro della *Fractional Anisotropy* (FA) la differenza tra il gruppo dei bambini autistici e quello dei bambini a sviluppo tipico in termini di organizzazione delle connessioni a livello dei lobi frontali. Ad alti valori di FA corrispondono livelli maggiori di disorganizzazione dei percorsi assonali. Quando si considerino le differenze tra il gruppo dei bambini autistici nel suo complesso rispetto ai bambini con sviluppo tipico, si osserva una maggiore FA nei bambini con autismo anche se, queste differenze sono circoscritte ad alcune aree dei lobi frontali e riguardano specifiche porzioni della sostanza bianca. Queste differenze sebbene non raggiungano la piena significatività ($p < 0,07$) rappresentano un trend interessante. La situazione cambia quando si mettono a confronto il sottogruppo di bambini con autismo che presenta uno sviluppo maggiore dei lobi frontali con i bambini a sviluppo tipico. In questo caso si osserva una robusta differenza tra i gruppi ($p < 0,05\%$) che evidenzia una maggiore FA nel sottogruppo di bambini autistici, differenza che risulta bilaterale e relativa a porzioni estese di sostanza bianca. Questi dati evidenziano che in almeno un sottogruppo di bambini autistici, i lobi frontali hanno uno sviluppo maggiore e una maggiore disorganizzazione della sostanza bianca rispetto al gruppo di controllo.

Un'altra area di grosso interesse è quella del Corpo Calloso attraverso il quale passa il più grosso fascio di fibre nervose che connette i due emisferi tra di loro. L'analisi di quest'area ha evidenziato che nel sottogruppo di bambini autistici con maggiore sviluppo del lobo frontale le proiezioni che partono dal corpo calloso, afferenti alla porzione laterale del lobo frontale, presentano una maggiore FA indicando anche in questo caso una maggiore disorganizzazione della sostanza bianca in questo sottogruppo di bambini.

Gli obiettivi futuri

Gli obiettivi futuri di questo progetto sono in sintesi:

- Analisi dei pattern di ripiegamento della superficie corticale, che possono essere legate ad anormali pattern di connettività; in particolare abbiamo alcuni dati che evidenziano che nei bambini autistici a basso funzionamento ci sono anomalie nei tratti fibrosi che passano dal giro frontale inferiore, mentre nei bambini diagnosticati con la sindrome di Asperger si osservano anomalie che coinvolgono il solco intraparietale
- Analisi tramite l'*imaging* a tensore di diffusione e trattografia di particolari fasci del corpo calloso foci anteriori e posteriori
- L'analisi della connettività funzionale nello stato di riposo che permetterà di evidenziare parti del cervello attive contemporaneamente, dandoci la possibilità di capire quali siano le reti esistenti.
- Analisi multidisciplinare. Tutti i bambini che partecipano allo studio saranno sottoposti all'analisi del profilo comportamentale e funzionale, al prelievo di marcatori biologici e genetici e attraverso le possibili correlazioni tra queste caratteristiche si cercherà di circoscrivere dei fenotipi autistici che tengano conto delle relazioni evidenziate tra ad esempio neuroanatomia e comportamento, neuroanatomia e profilo immunitario, neuroanatomia e pattern genetico.

Bibliografia

1. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci* 2008;31:137-45.
2. Carper RA, Moses P, Tigue ZD, Courchesne E. Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage* 2002;16:1038-51.
3. Schumann CM, Hamstra J, Goodlin-Jones BL, Lotspeich LJ, Kwon H, Buonocore MH, Lammers CR, Reiss AL, Amaral DG. The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *J Neurosci* 2004;24:6392-401.

LE CAUSE AMBIENTALI DELL'AUTISMO: LO STUDIO CHARGE *

Irva Hertz-Picciotto

Department of Public Health Sciences and the MIND Institute (Medical Investigations of Neurodevelopmental Disorders), Davis University of California, USA

Introduzione

Per introdurre lo studio CHARGE (*Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment*) è necessario premettere che cosa intendiamo per “ambiente”. In particolare quando parliamo di ambiente pensiamo a tutto ciò che non si pensa ereditato di generazione in generazione tramite il DNA. L'esistenza di fattori ambientali che possono influenzare lo sviluppo e quindi essere determinanti per il fenotipo è un'acquisizione molto importante che necessariamente va legata alle nostre conoscenze circa le determinanti genetiche.

Generalmente il nostro studio sulle determinanti ambientali è centrato su quei fattori che possono essere modificati ad esempio attraverso il cambiamento di specifici comportamenti che coinvolgono sia il livello individuale che la società e possono essere controllate da interventi di tipo regolatorio.

Molti studi hanno evidenziato che esistono delle finestre critiche durante la vita prenatale e dopo la nascita che se esposte a particolari fattori presenti nell'ambiente uterino o postnatale determinano alterazioni del normale processo di sviluppo fino a determinare delle conseguenze irreparabili. Un esempio tra tutti è rappresentato dagli effetti dell'esplosione della bomba atomica a Hiroshima e Nagasaki che hanno evidenziato una chiara associazione tra l'esposizione alle radiazioni in utero e la presenza di gravi aberrazioni cromosomiche nei bambini, con conseguenze generali sulla salute come anche sul loro sviluppo cognitivo.

Alcuni sistemi biologici come quello immunitario, endocrino e nervoso presentano uno sviluppo che copre diversi anni della vita umana e, altro aspetto importante, possono influenzarsi l'un l'altro. Esistono anche aspetti del metabolismo che sottintendono ad una specifica vulnerabilità dell'età evolutiva in quanto i sistemi metabolici non sono tutti completamente sviluppati.

Nell'affrontare studi volti a comprendere l'influenza dei fattori ambientali è necessario tenere conto che lo studio di queste influenze sul sistema nervoso adulto non è predittivo per gli effetti potenziali che questi fattori possono avere se intervengono nelle fasi di sviluppo del sistema nervoso centrale. Lo stesso sembra valere quando si analizzano le conseguenze dell'ambiente sul sistema immunitario (1). Questa considerazione ha particolare rilievo se si considera che molte sostanze che vengono immesse nel mercato e in generale nell'ambiente prevedono dal punto di vista regolatorio test di tossicità centrati sull'organismo adulto e non sulle fasi di sviluppo dell'organismo.

Un altro punto importante è che gli effetti dell'esposizioni a particolari fattori ambientali possono non essere evidenti nell'immediato, ma provocare outcome patologici a lungo termine.

La vulnerabilità del bambino ai fattori ambientali è inoltre legata al particolare comportamento che caratterizza questa età della vita. In effetti i bambini presentano un rischio

* Titolo originale *Environmental causal factors for autism: the CHARGE study*. Resoconto in italiano a cura di Aldina Venerosi, Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, ISS

incrementale di esposizione legato all'abitudine di passare molto tempo a terra, seduti o nella fase motoria di "gattonamento", durante il quale il bambino manipola con le mani e con la bocca elementi dell'ambiente circostante nelle sue attività di esplorazione. In queste fasi della sua vita il bambino è quindi soggetto all'ingestione di una vasta gamma di contaminanti presenti nell'ambiente domestico ed esterno. Inoltre l'esposizione attraverso le vie respiratorie (per inalazione) e attraverso l'ingestione di fluidi è più alto per unità di peso corporeo. Un altro fattore che espone i bambini a un maggiore rischio di esposizione è legato all'allattamento. Questo riguarda soprattutto l'esposizione a contaminanti lipofilici come le organoclorine, e i ritardanti di fiamma polibromurati

Abbiamo un corposo numero di studi che evidenziano le caratteristiche neurotossiche di diversi composti che abitualmente costituiscono l'ambiente di crescita come ad esempio il piombo, le radiazioni, i PCB, il mercurio, i pesticidi organo fosfati, le infezioni, il tabacco, e questi studi hanno evidenziato un potenziale rischio per lo sviluppo delle abilità cognitive e in generale delle competenze neurocomportamentali, oggi questi e altri fattori vengono studiati come fattori di interesse nell'eziopatogenesi dell'autismo.

Per quanto riguarda l'autismo è stato evidenziato un aumento preoccupante della sua incidenza nella popolazione. In particolare nello stato della California è stato evidenziato che l'incidenza di autismo ogni 10000 nati per i bambini di 4 anni è aumentata da 6.2 al 42.5 nel periodo che va dal 1990 al 2001, che corrisponde ad un incremento di circa 7 volte in un decennio (per maggiori dettagli vedi 2). Questo dato di incremento dell'incidenza è riscontabile per tutti i gruppi di età di cui ad oggi abbiamo a disposizione i dati. Per capire il significato di questi dati è importante ricordare che essi provengono dalla registrazione dei nuovi casi presso i servizi di diagnosi. Le spiegazioni di questo forte incremento possono essere molteplici: l'apertura della possibilità di ricevere trattamenti o cure, che ha aumentato le aspettative e quindi l'accesso ai servizi, l'anticipazione della capacità di diagnosi, i cambiamenti in definizione dell'autismo e il conseguente aumento della qualità della diagnosi, l'inclusione di casi più lievi nella definizione attuale di spettro autistico, la maggiore quantità di risorse dedicate all'autismo. Rimane comunque l'ipotesi che esista un reale incremento dell'incidenza di questi disturbi.

In uno studio recente da noi condotto abbiamo cercato di quantificare in che porzione l'aumento di incidenza sia dovuto al cambiamento di fattori 'culturali' che comprendono l'aumento generale di sensibilità verso i disturbi neurocomportamentali dello sviluppo e l'aumento di capacità di diagnosi, oltre all'aumentato livello di speranza nelle famiglie proveniente dall'introduzione di nuove tecniche di trattamento. Questo studio ha evidenziato che solo un terzo dell'incremento registrato negli ultimi 10 anni è attribuibile a questi fattori (2). Da un punto di vista epidemiologico sarebbe importante condurre un'analisi sull'andamento temporale dell'incidenza di altre patologie come l'asma, l'obesità, o i disturbi ossessivo-compulsivi e altri ancora, poiché quest'analisi comparativa potrebbe aiutare nell'identificazione di fattori unificanti che possano spiegare le cause di questo trend incrementale dell'incidenza.

È chiaro che per comprendere l'andamento nel tempo di una patologia è necessario identificarne anche le cause. Per quanto riguarda l'autismo le più recenti acquisizioni scientifiche sostengono che la componente genetica sia molto importante nella sua eziologia, ma non riducibile al mancato funzionamento di un singolo gene, ma al contributo di molte anomalie genetiche. La multifattorialità è un ulteriore livello di complessità di questi disturbi, che evidenzia che altri fattori, come ad esempio l'ambiente contribuiscano alla sua eziopatogenesi. Dagli studi sui gemelli si evidenzia una concordanza che va dal 60 al 90 % che presuppone che comunque altri fattori oltre ai geni contribuiscono all'autismo. Diversi studi si sono indirizzati a verificare il ruolo dell'esposizione a sostanze chimiche, la presenza di deficit vitaminici o nutrizionali, l'esposizione ad agenti infettivi, ad agenti ormonali e/o farmacologici, la presenza

di complicazioni intervenute durante la gravidanza o al parto. Di fatto ad oggi non vi sono dati conclusivi su quali siano le determinanti non genetiche e in che misura contribuiscano come fattore di rischio.

Lo studio CHARGE, partito nel 2003 presso l'Università della California a Davis, (specifiche informazioni su questo studio sono presenti all'indirizzo 3) si è posto l'obiettivo generale di comprendere le cause e i possibili fattori di rischio che contribuiscono ai disturbi dello spettro autistico. In particolare questo studio, che coinvolge una popolazione di circa 2000 bambini tutti nati nello stato della California, si propone di identificare le cause dell'autismo legate a pattern di suscettibilità genetica e di esposizione ambientale e le possibili interazioni tra questi due fattori, e di identificare particolari fenotipi che possano definire distinte eziologie per l'autismo, come ad esempio caratteristiche immunologiche e metaboliche. Tre i gruppi di bambini sotto studio:

- I bambini con diagnosi di autismo.
- I bambini con ritardo dello sviluppo.
- I bambini con sviluppo tipico selezionati dalla popolazione di nati che presentino caratteristiche simili ai due gruppi precedenti rispetto alla composizione in età, sesso, e provenienza geografica.

I criteri di eleggibilità dei bambini arruolati sono:

- età tra i 24 e 60 mesi;
- nascita nello stato della California;
- genitori di lingua inglese e/o spagnola;
- che vivano con almeno uno dei genitori biologici.

I bambini arruolati vengono sottoposti alla verifica della loro diagnosi o assenza di diagnosi presso il Medical Institut of Neurodevelopmental Disorders (MIND). Inoltre vengono raccolti campioni biologici provenienti dalle madri e dai bambini (capelli, urina, sangue etc) e attraverso la somministrazione di questionari, informazioni che evidenzino gli stili di vita e altri eventi che possono essere messi in relazione con la nascita e lo sviluppo del bambino (informazioni sul luogo di residenza, sulle abitudini alimentari, anamnestiche, sull'uso di farmaci, e altro). L'insieme di tutti questi dati viene utilizzato per stabilire possibili associazioni con la presenza di ritardo nello sviluppo o di autismo.

Principali risultati oggi disponibili dallo studio CHARGE

L'esposizione ai metalli durante lo sviluppo

Un'analisi dei dati raccolti dallo studio CHARGE ha avuto l'obiettivo di determinare se vi fossero differenze tra i livelli di mercurio (Hg) presenti nel sangue dei bambini con autismo da quelli con sviluppo tipico. L'ipotesi è che i bambini con autismo non riescono a metabolizzare questo metallo e quindi si determini un fenomeno di accumulo che produce una attività tossica sull'organismo in via di sviluppo. L'analisi è stata compiuta sui tre gruppi: bambini con sviluppo tipico (166) bambini con autismo (332), bambini con ritardo dello sviluppo (68) e si riferisce ad un periodo di accumulo di 60-90 giorni, non permette quindi ipotesi di tipo causale.

Dall'analisi di distribuzione dei livelli di Hg nel sangue dei bambini è emersa una differenza di contenuto, che nei bambini con sviluppo tipico è risultata più alta rispetto ai bambini con autismo. Si è dunque compiuta un'analisi per capire l'origine delle concentrazioni ematiche di Hg considerando alcuni possibili fattori che possono contribuire all'esposizione. Si è evidenziato che il maggiore contributo di Hg proviene dall'alimentazione a base di pesce (bambini con sviluppo tipico 76%, con ritardo 68%, con autismo 43%). Per quanto riguarda il mercurio proveniente dalle vaccinazioni si è

invece evidenziato un contributo molto basso per questo fattore (bambini con sviluppo tipico 5%, con ritardo 8%, con autismo 3%) come per quello relativo alla presenza di presidi odontoiatrici. Un contributo intermedio è stato evidenziato per l'uso di spray nasali o di prodotti per la rimozione del cerume auricolare (bambini con sviluppo tipico 13%, con ritardo 23%, con autismo 19%). In conclusione, i bambini con autismo presentavano un livello ematico inferiore di Hg probabilmente dovuto al ridotto consumo di pesce rispetto agli altri bambini. In ogni caso se l'analisi veniva corretta rispetto al diverso peso dei fattori che contribuiscono all'esposizione a mercurio nei diversi gruppi di bambini, i bambini con autismo non presentano differenze in livello ematico di Hg rispetto ai bambini con sviluppo tipico (4). Per indagare sull'ipotesi del Hg come fattore causale abbiamo intenzione di analizzare i capelli dei bambini, ma ancora questi risultati non sono a disposizione.

Fattori nutrizionali materni

L'obiettivo di questa analisi è di determinare se l'uso di integratori dietetici, durante il periodo subito precedente al concepimento e durante la gravidanza, fosse diverso per le madri dei bambini con diagnosi di autismo rispetto alle madri dei bambini con sviluppo tipico. Quest'analisi è il primo studio che prende in considerazione questo fattore. L'analisi ha evidenziato un minore consumo degli integratori da parte delle madri dei bambini con autismo in relazione al periodo che va da circa tre mesi precedenti al concepimento ai primi due mesi di gravidanza. In particolare la differenza riguarda gli integratori che contengono acido folico e ferro, ma non i complessi multivitaminici. Per quanto riguarda il fattore nutrizionale delle madri abbiamo compiuto un'ulteriore analisi per verificare se vi fosse un'associazione tra l'uso degli integratori e la presenza di specifiche varianti genetiche relative a geni coinvolti nel metabolismo. Per quanto riguarda il gene per la catecol-O-metiltransferasi (COMT), enzima coinvolto nel catabolismo delle catecolamine ma anche riserva di gruppi metili utili ai processi di metilazione del DNA, la presenza nei bambini della variante COMT AA determina un aumento di circa 7 volte del rischio di autismo per quei bambini le cui madri abbiano consumato meno integratori alimentari durante il periodo intorno al concepimento (5).

Il fattore immunitario

Un'aspetto di grande interesse che ha coinvolto alcuni studi recenti è che ruolo abbia il sistema immunitario, sia materno, che del bambino nella eziologia dell'autismo. I principali dati di cui oggi disponiamo sono:

- Un più basso livello delle IgG nei bambini autismo (6)
- Una più alta concentrazione della sottoclasse IgG4 nel sangue periferico (7)
- La presenza di anticorpi specifici verso le proteine fetali del cervello (8)
- Una riduzione del fattore TGF-beta (regolatore della risposta immunitaria) (9)
- Funzionamento poco efficace delle cellule naturali killer (NK), esse risultano avere un aumento dell'attività aspecifica, ma rispondere con minor competenza a stimoli immunitari specifici (7)
- Un aumentato livello di citochine che correla con il fenotipo comportamentale (10)

CHARGE ha confermato recentemente gli studi di Braunschweig *et al* (8). In effetti su un campione di circa 250 madri di cui 125 controlli risulta che il 6-12 % presenta anticorpi specifici verso proteine cerebrali fetali, e che questa percentuale è presente solo nelle madri dei bambini con autismo.

Attualmente non è possibile trarre conclusioni circa la direzione del rapporto tra sistema immunitario e autismo, ovvero se si possa considerare le alterazioni riscontrate alla base dei disturbi autistici o come conseguenza. La considerazione a cui portano questi studi è che è

necessario considerare l'autismo come un disturbo che non è solamente un disturbo del sistema nervoso centrale, ma un disturbo che coinvolge anche il dialogo tra questo sistema e il sistema immunitario. Non possiamo prevedere ad oggi se considerazioni dello stesso tipo possono riguardare anche interazione tra il sistema nervoso centrale e altri sistemi, come ad esempio quello gastrointestinale, i sistemi metabolici e altro ancora.

Prodotti domestici: I ritardanti di fiamma

I ritardanti di fiamma appartengono ai composti polibromurati PBDE, esse rappresentano una delle principali classi di contaminanti organici persistenti e per le loro caratteristiche lipofile è possibile il loro accumulo nei tessuti, sono stati infatti riscontrati nel latte materno di una coorte svedese, sono composti presenti nel mobilio, nelle plastiche del Personal Computer, nelle scatole delle TV, nei componenti elettronici, nei fili elettrici, e in generale nelle tappezzerie.

I PBDE sono riportati interferire con gli ormoni tiroidei e steroidei e la sperimentazione animale evidenzia effetti sullo sviluppo neuro comportamentale.

CHARGE ha compiuto un'analisi per determinare se i livelli plasmatici di PBDE differiscono nei bambini con disturbo dello spettro autistico rispetto ai bambini con sviluppo tipico. Questa analisi rappresenta uno studio pilota che comprende circa 100 bambini. L'analisi ha previsto di valutare se la presenza di particolari apparecchiature o altri fonti, ad esempio nutrizionali di PBDE potessero essere predittive dei livelli riscontrati nel plasma. Dai risultati si evidenzia che le concentrazioni presenti nel plasma sono più alte di quelle riportate in precedenti studi e che si può trovare un'associazione tra i livelli di consumo, soprattutto alimentare, e le concentrazioni plasmatiche. In ogni caso non si sono riscontrate differenze tra bambini con disturbo autistico e bambini con sviluppo normale.

Prodotti domestici: i pesticidi

Questi composti sono pensati per colpire il sistema nervoso degli insetti, roditori e altre specie infestanti. Fino ad adesso il CHARGE si è interessato all'uso domestico dei pesticidi, concentrando la sua indagine anche sui prodotti utilizzati contro i pidocchi o contro i parassiti degli animali domestici.

Per determinare se l'uso domestico dei pesticidi fosse associata con un più alto rischio di diagnosi di autismo, abbiamo condotto delle interviste telefoniche per registrare l'uso di spray, saponi antiparassitari, diffusori per pesticidi, in particolari momenti temporali rispetto alla gravidanza ovvero: tre mesi prima, intorno al concepimento, nel I, II, e III trimestre e un anno dopo la nascita.

Tra i risultati ottenuti da questa indagine si riporta a titolo di esempio quelli relativi ai piretroidi (Tabella 1).

Tabella 1. Rischio relativo ai piretroidi

Periodo	OR corretto	95% IC
3 mesi prima del concepimento	1,8	1,0-3,0
Concepimento	1,9	1,2-2,9
I trimestre	2,3	1,4-3,9
II trimestre	2,4	1,4-3,9
III trimestre	2,2	1,3-3,8
Primo anno di vita	1,6	1,1-2,4

Lo studio NHANES condotto dal 1999 al 2002 negli Stati Uniti per la valutazione dell'esposizione a piretroidi ha evidenziato la presenza del metabolita 3-3PBA nel 75% delle urine degli adulti [n = 3048, per maggiori dettagli vedi (11)]. Questo metabolita è comune a molti piretroidi (permetrina, cipermetrina, cialotrina, deltametrina, fenvalerato) in commercio e che sono riportati essere ampiamente dispersi nell'ambiente.

Episodi influenzali e febbrili come fattore materno

Gli studi epidemiologici hanno suggerito un'associazione tra le infezioni virali materne avvenute durante il periodo di gravidanza e la diagnosi di autismo per i bambini. La sperimentazione animale in realtà supporta l'ipotesi che l'aumentato rischio di diagnosi di autismo sia legata alla risposta infiammatoria di tipo aspecifico piuttosto che a specifiche infezioni.

CHARGE ha condotto delle analisi per determinare se gli episodi influenzali riportati attraverso le interviste alle madri rappresentino dei fattori di rischio per la diagnosi di autismo.

I risultati (Tabelle 1 e 2) sono coerenti con l'idea dell'associazione aspecifica del processo infiammatorio con l'aumentato rischio di diagnosi di autismo.

Tabella 2. Rischio relativo all'influenza

Periodo	OR corretto	95% IC
Gravidanza	1,5	0,8-2,8
I trimestre	1,0	0,4-2,9
II trimestre	1,6	0,6-4,3
III trimestre	1,3	0,5-3,3

Infatti l'aumento di rischio si riscontra in associazione con gli stati febbrili generici piuttosto che con gli episodi influenzali. Nonostante l'indagine condotta permetta di analizzare item difficilmente registrati nei record medici, bisogna considerarli con cautela poiché la potenziale incertezza nel richiamare gli episodi di febbre o influenza da parte delle madri intervistate può essere origine di una non totale affidabilità dei dati.

Tabella 3. Rischio relativo agli episodi febbrili

Periodo	OR corretto	95% IC
Gravidanza	1,9	1,1-3,0
I trimestre	1,3	0,7-2,7
II trimestre	2,2	1,1-4,4
III trimestre	1,5	0,7-3,1

Conclusioni

In conclusione lo studio CHARGE rappresenta un tentativo importante per chiarire il contributo di fattori ambientali allo sviluppo dei disturbi dello spettro autistico. È infatti lo studio più grande e più articolato che ad oggi sia stato condotto su questi aspetti. Si ricorda che attualmente sono stati arruolati circa 1400 bambini e che vengono raccolti dati multifattoriali a

livello individuale. Inoltre lo studio presenta un aspetto particolare di affidabilità poiché per ogni bambino arruolato viene confermata la diagnosi. Rimane comunque la limitazione relativa al contributo di informazioni raccolte in maniera retrospettiva.

L'obiettivo generale di questo studio rimane comunque di individuare fattori di rischio e fattori protettivi che possano contribuire ad aumentare la nostra capacità di intervento e di prevenzione nei confronti dell'autismo.

Bibliografia

1. Dietert RR, Piepenbrink MS. Perinatal immunotoxicity: why adult exposure assessment fails to predict risk. *Environ Health Perspect* 2006;114:477-83.
2. Hertz-Picciotto I, Delwiche L. The rise in autism and the role of age at diagnosis. *Epidemiology* 2009;20:84-90.
3. Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment (CHARGE). Disponibile all'indirizzo: <http://beincharge.ucdavis.edu/>; ultima consultazione 14/12/2011.
4. Hertz-Picciotto I, Green PG, Delwiche L, Hansen R, Walker C, Pessah IN. Blood mercury concentrations in CHARGE Study children with and without autism. *Environ Health Perspect* 2010;118:161-6.
5. Schmidt RJ, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, Schmidt LC, Tancredi DJ, Tassone F, Hertz-Picciotto I. Prenatal Vitamins, One-carbon Metabolism Gene Variants, and Risk for Autism. *Epidemiology* 2011;22:476-85.
6. Heuer L, Ashwood P, Schauer J, Goines P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Croen LA, Pessah IN, Van de Water J. Reduced levels of immunoglobulin in children with autism correlates with behavioral symptoms. *Autism Res* 2008;1:275-83.
7. Enstrom A, Krakowiak P, Onore C, Pessah IN, Hertz-Picciotto I, Hansen RL, Van de Water JA, Ashwood P. Increased IgG4 levels in children with autism disorder. *Brain Behav Immun* 2009;23:389-95.
8. Braunschweig D, Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Croen LA, Pessah IN, Van de Water J. Autism: maternally derived antibodies specific for fetal brain proteins. *Neurotoxicology*. 2008;29:226-31.
9. Ashwood P, Enstrom A, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen RL, Croen LA, Ozonoff S, Pessah IN, Van de Water J. Decreased transforming growth factor beta1 in autism: a potential link between immune dysregulation and impairment in clinical behavioral outcomes. *J Neuroimmunol* 2008;204:149-53.
10. Ashwood P, Nguyen DV, Hessel D, Hagerman RJ, Tassone F. Plasma cytokine profiles in Fragile X subjects: is there a role for cytokines in the pathogenesis? *Brain Behav Immun* 2010;24:898-902.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Worker illness related to ground application of pesticide--Kern County, California, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55:486-8.

OSSITOCINA, VASOPRESSINA E AUTISMO: NUOVI TARGET E STRATEGIE TERAPEUTICHE

Marta Busnelli (a), Daniela Braida (b), Mariaelvina Sala (a, b), Silvia Ripamonti (c), Marco Parenti (c), Bice Chini (a)

(a) CNR, Istituto di Neuroscienze, Milano, Italia

(b) Dipartimento di Farmacologia e Tossicologia Medica, Università degli Studi di Milano, Italia

(c) Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Milano-Bicocca, Monza, Italia

Introduzione

Negli ultimi anni è emerso il ruolo fondamentale dei due neuropeptidi ipofisari, ossitocina (OT) e vasopressina (AVP) nel regolare vari aspetti del comportamento sociale, suggerendo un loro possibile impiego in condizioni neuropsichiatriche caratterizzate da anomalie delle relazioni sociali quali i disturbi dello spettro autistico. In questa monografia, esamineremo brevemente i primi, limitati ma incoraggianti, studi clinici condotti sull'uomo, passeremo quindi in rassegna i modelli animali impiegati per valutare e mettere a punto nuovi protocolli terapeutici basati su questi peptidi, e infine discuteremo il ruolo di modelli *in vivo* e *in vitro* per comprendere il ruolo di questi peptidi nel neurosviluppo.

Ossitocina, vasopressina e autismo: studi sull'uomo

OT e AVP sono due nona-peptidi prodotti principalmente nel cervello, dai neuroni magnocellulari e parvocellulari dei nuclei sopraottico e paraventricolare dell'ipotalamo; i lunghi assoni di questi neuroni raggiungono l'ipofisi posteriore da dove OT e AVP vengono rilasciati nella circolazione sistemica e raggiungono gli organi periferici sui quali esercitano diversi effetti regolatori. Già più di cento anni fa era noto il ruolo dell'OT nell'indurre le contrazioni uterine durante il parto e l'eiezione del latte durante l'allattamento, così come ben noti erano gli effetti dell'AVP nel regolare il riassorbimento idrico a livello renale e la pressione sanguigna (Figura 1).

OT e AVP, prodotte nell'ipotalamo, inoltre, vengono liberate a livello del sistema nervoso centrale dove mediano complessi processi neuroendocrini, cognitivi e comportamentali (Figura 1). In particolare, l'OT svolge un importante ruolo "pro-sociale", aiutandoci a decifrare il contesto sociale e gli stati emotivi di chi ci circonda. Studi condotti nell'uomo riportano che l'OT fa aumentare la fiducia negli altri (1, 2) la generosità (3), l'empatia (4) e l'altruismo (5). Inoltre, l'OT aiuta a decifrare il significato degli stati emotivi connessi alle espressioni del viso (6), induce a cercare il contatto visivo (7) e permette di discriminare tra volti nuovi e familiari (8, 9). Inoltre, sia OT che AVP facilitano i comportamenti socio-sessuali nei mammiferi: l'OT promuove i rapporti sessuali, l'attaccamento materno alla prole e i legami di coppia (per una revisione si legga (10)). Al contrario l'AVP media dei comportamenti tipicamente maschili come l'aggressività e la territorialità oltre che avere importanti effetti regolatori sulla memoria e sull'ansia (11).

Nell'uomo, una prima indicazione di un alterato funzionamento del sistema ossitocinergico in patologie caratterizzate da anomalie del comportamento sociale è stata suggerita dal riscontro di alterati livelli di questo peptide nel liquido cerebrospinale di soggetti affetti da disturbi ossessivo-compulsivi (12) e sindrome di Prader-Willi (13), e nel plasma di soggetti affetti da schizofrenia (14) e autismo (15, 16). Inoltre, sono state riportate alcune variazioni genomiche e

modificazioni epigenetiche del gene che codifica per l'OT e in quello per il suo recettore associate all'autismo (17, 18). Infatti, un'alterazione nel processamento dell'OT (16), una delezione della regione che codifica per il recettore dell'ossitocina sul cromosoma 3 un'inattivazione dell'espressione del recettore per l'OT dovuta a ipermetilazione (19), potrebbero essere meccanismi alla base di un deficit nella produzione di OT e del suo recettore in soggetti affetti da sintomatologia autistica.



Figura 1. Rppresentazione schematica delle azioni periferiche e centrali dei due peptidi neuroipofisari ossitocina (OT) e vasopressina (AVP)

Recentemente sono quindi stati intrapresi i primi studi per valutare l'efficacia dell'OT nel trattamento sintomatico di varie condizioni neuropsichiatriche e del neurosviluppo. I primi risultati ottenuti hanno mostrato che la somministrazione di OT riduce la frequenza di comportamenti ripetitivi (20) e migliora la capacità di identificare le emozioni (rabbia, indifferenza, tristezza, allegria) espresse con la sola intonazione della voce in frasi di contenuto altrimenti neutro (21). Questo studio, inoltre, ha dimostrato che gli effetti benefici del trattamento con OT si sono manifestati sia immediatamente dopo la somministrazione del peptide, sia dopo un intervallo di due settimane. In altri studi è stato riportato che l'OT migliora il riconoscimento delle espressioni facciali non solo in soggetti sani (6), ma anche in soggetti autistici e con sindrome di Asperger (7). Più recentemente, il trattamento intranasale con OT è risultato aumentare, in 13 pazienti autistici, il senso di fiducia, l'interazione sociale e il senso di preferenza per un partner di gioco virtuale, e ha fatto sì che i pazienti aumentassero il tempo del contatto visivo con i loro interlocutori (22).

Ossitocina, vasopressina e autismo: studi sull'animale

L'autismo è una patologia particolarmente difficile da mimare nei roditori. Tuttavia, tra questi, il topo è una specie animale che mostra un grado particolarmente elevato di interazione sociale. Inoltre, anche se non possiede aree cerebrali direttamente comparabili a quelle che mediano il linguaggio nell'uomo e non può naturalmente essere valutato per eventuali deficit di linguaggio (23) il topo è una specie animale che mostra un'elaborata comunicazione mediante ultrasuoni (24). Negli ultimi anni sono stati proposti in questo animale tre gruppi di test per valutare i sintomi "core" dell'autismo: deficit di socializzazione, deficit di comunicazione e resistenza al cambiamento (25, 26).

Utilizzando topi knock-out (KO) per l'OT si è così potuto approfondire il ruolo e l'influenza che questo ormone esercita sulle risposte comportamentali nei processi di riconoscimento sociale. Topi maschi KO per l'OT mostrano deficit nel riconoscimento e nella memoria sociale (27-29) che vengono ripristinati dalla somministrazione intracerebrale di OT direttamente nell'amigdala mediale (30). Essi mostrano però un normale livello di socialità valutata con il test di *sociability* (24). Inoltre, i piccoli nati KO producono minori vocalizzazioni ultrasoniche quando vengono separati dalla madre (31).

Un particolare modello che esula dal precedente ma che potrebbe rappresentare un modello di autismo è rappresentato dai topi privi del recettore CD38, una glicoproteina trans-membrana che regola l'omeostasi di Ca^{2+} il cui ruolo nel sistema neuroendocrino è molto importante (32). Femmine e maschi adulti privi del recettore CD38 mostrano marcati difetti nella cura materna dei neonati, e nel comportamento sociale. Sorprendentemente, questi topi presentano una significativa diminuzione di OT circolante ma non di AVP e la somministrazione di OT sottocutanea o l'infusione nell'ipotalamo di CD38 umano mediato da vettore lentivirale antagonizzano tali deficit suggerendo che CD38 ha un ruolo chiave nel rilascio di OT.

Parallelamente sono stati generati topi privi del recettore dell'OT (33, 34) che mostrano, per quanto riguarda le femmine, normale capacità di partorire, incapacità ad allattare e deficit nelle cure materne, e, per quanto riguarda i piccoli, una minor emissione di vocalizzazioni ultrasoniche se allontanati dalla madre; infine, i maschi, mostrano minor riconoscimento sociale e aumentata aggressività.

Più recentemente è stata sviluppata una linea di topi KO per il recettore OT ($OTR^{FB/FB}$) che mostra una ridotta espressione del suddetto recettore solo in specifiche aree del cervello (setto laterale, ippocampo e pallido ventrale) evitando così il deficit di eiezione del latte che potrebbe essere un fattore confondente le cure materne (35). I risultati ottenuti hanno dimostrato che anche questi topi maschi condizionali mostrano un'estrema difficoltà nel riconoscere la femmina "familiare" suggerendo un deficit nel riconoscimento sociale.

Un nostro recentissimo lavoro (36) ha ampliato lo studio dei topi privi del recettore dell'OT aggiungendo i test comportamentali in grado di valutare i "core symptoms" dell'autismo quali il comportamento sociale mediante il test di *sociability/social novelty* e la flessibilità cognitiva. Da questi studi è emerso che i topi privi del recettore per l'OT mostrano non solo alterazioni della memoria sociale, valutata mediante i test di *sociability e social novelty*, ma anche una ridotta flessibilità cognitiva valutata attraverso la resistenza al cambiamento nel test cognitivo del *T-maze*. Inoltre questi topi mostrano un'aumentata vulnerabilità alle convulsioni indotte da pentametilentetrazolo. Questa osservazione conferma la validità del modello in quanto è noto che circa il 30% dei soggetti autistici è soggetto a crisi epilettiche. Un risultato importante di questo studio è inoltre che la somministrazione intracerebroventricolare di OT e di AVP è in grado di ripristinare tutti i deficit riscontrati suggerendo un ruolo fondamentale del recettore per AVP, probabilmente del sottotipo V1a, nel recupero cognitivo e comportamentale. Inoltre, dato che questo recupero viene osservato in giovani maschi, il sistema sembra avere un'elevata

capacità di influire positivamente sulla socialità e sulla flessibilità cognitiva anche al termine dello sviluppo del sistema nervoso.

Un possibile ruolo del gene che codifica per il recettore V1a, nell'autismo, è stato dimostrato in tre lavori indipendenti (37-39). A sostegno del ruolo svolto da questo recettore in vari comportamenti sociali, topi KO per recettore V1a mostrano un ridotto comportamento ansioso e un profondo deficit nel riconoscimento sociale pur avendo una buona performance sull'apprendimento olfattivo e in differenti test di memoria (40). Questi risultati suggeriscono che il recettore V1a è indispensabile per il riconoscimento sociale e per la regolazione dell'ansia. Egashira riporta infine un deficit spaziale cognitivo e sociale tipico dell'autismo in questi topi mentre in quelli privi dell'altro sottotipo recettoriale per la vasopressina cerebrale, il recettore V1b, vengono riscontrati deficit sensori-motori reminiscenti di sintomatologia schizofrenica (41).

Ossitocina e vasopressina: ruolo nel neurosviluppo

I modelli animali sono particolarmente preziosi non solo per mettere punto e validare nuovi approcci terapeutici, ma anche per studiare i meccanismi biologici alla base della sintomatologia simil-autistica riprodotta. Secondo recenti teorie, lo spettro autistico è considerato una malattia del neurosviluppo causata da un'anomala connettività nervosa (42). Si ritiene infatti che, nel cervello autistico, coesista un eccessivo numero di connessioni a corto raggio tra neuroni di una stessa area insieme ad una ridotta connettività a lungo raggio tra neuroni localizzati in aree diverse (43). I meccanismi biologici alla base di tali anomalie sono tuttora ignoti (44) ma s'ipotizza che esse siano conseguenza di alterazioni nei complessi processi di formazione e rimodellamento dei circuiti sinaptici che si verificano durante lo sviluppo del Sistema Nervoso Centrale (45). Le alterazioni descritte in soggetti autistici di diversi neurotrasmettitori cerebrali, come serotonina, dopamina, noradrenalina, glutammato, GABA, OT e AVP (46) potrebbero rappresentare l'effetto dell'alterata connettività cerebrale. Ma è altrettanto possibile che le alterazioni neurotrasmettitoriali del cervello autistico possano essere esse stesse la causa dell'alterata sinaptogenesi e conseguentemente della formazione di connessioni sinaptiche anomale.

È stato recentemente dimostrato che l'OT favorisce lo *switch* del neurotrasmettitore GABA da eccitatorio a inibitorio che si verifica subito dopo la nascita (47) e promuove la formazione di sinapsi GABAergiche inibitorie nel nucleo sopraottico dell'ipotalamo, supportando così l'ipotesi che OT giochi un ruolo particolarmente importante nella regolazione della sinaptogenesi inibitoria (48). In accordo con ciò abbiamo recentemente riportato (36) che le culture primarie di neuroni ippocampali ottenute da embrioni di 18 giorni di topi KO per il recettore di OT presentano una percentuale significativamente ridotta di terminazioni presinaptiche GABAergiche rispetto al totale (GABAergiche + glutammatergiche), in confronto alle culture di neuroni ippocampali di animali controllo.

Queste osservazioni appaiono particolarmente rilevanti alla luce della teoria che l'autismo sia associato ad uno sbilanciamento dell'equilibrio eccitazione/inibizione (E/I) durante particolari periodi "critici" dello sviluppo cerebrale (49). In queste fasi, in cui la plasticità neuronale è straordinariamente elevata, vengono specificati i corretti circuiti neuronali, una capacità notevolmente ridotta nell'adulto. Alcune recenti osservazioni suggeriscono che sia proprio il rapporto E/I che detta la sequenza temporale con cui i periodi "critici" vengono scanditi durante lo sviluppo del cervello (50). Infatti, la delezione del gene che codifica per l'enzima acido glutammico decarbossilasi (GAD65) che sintetizza il GABA abolisce l'incremento di plasticità nella corteccia

visiva dei topi (51) Fagiolini and Hensch, 2000), un effetto che può essere ripristinato successivamente mediante il trattamento con benzodiazepine (52).

Quindi, i processi cellulari coinvolti nel definire se determinate sinapsi si svilupperanno in senso inibitorio o eccitatorio sono essenziali per stabilire dei normali circuiti neuronali. Una sinaptogenesi anomala può compromettere il regolare funzionamento cerebrale e causare l'insorgenza di gravi turbe neuro-comportamentali, come nello spettro autistico.

In questo contesto assumono particolare rilevanza le neuressine (NX) e le neuroligine (NL), proteine di adesione cellulare localizzate rispettivamente a livello pre- e post-sinaptico, che partecipano alla stabilizzazione delle sinapsi eccitatorie e inibitorie. Mutazioni inattivanti i geni che codificano per le NL 3 e 4 sono stati associati a forme monogeniche di autismo in cui è implicato uno sbilanciamento dell'equilibrio E/I (53). L'espressione delle NL promuove il differenziamento pre-sinaptico attraverso il reclutamento delle vescicole sinaptiche a livello della terminazione assonale (54). Allo stesso tempo le NX innescano il differenziamento post-sinaptico mediante l'accumulo di proteine "scaffold", come PSD-95 e gefirina, rispettivamente eccitatorie e inibitorie, o dei recettori GABA, AMPA e NMDA a livello delle spine dendritiche (55). In realtà il complesso trans-sinaptico NL-NX non è richiesto né per la formazione delle sinapsi né per mantenere la coesione tra le specializzazioni pre- e post-sinaptiche, ma per il funzionamento delle sinapsi, considerato il suo coinvolgimento nell'attivazione della trasmissione sinaptica (56-58).

Anche le cellule gliali giocano un ruolo importante nello sviluppo cerebrale controllando la crescita assonale e neuritica, fornendo un supporto metabolico ai neuroni e modulando l'attività sinaptica, come mostrato da numerose evidenze in vitro e in vivo. Un esempio è l'interazione tra i neuroni OT e le cellule gliali nel nucleo magnocellulare (59). In quest'area, il rivestimento astrocitico dei neuroni OT cambia rapidamente in risposta a stimoli fisiologici come la lattazione o la disidratazione, inducendo un rimodellamento sinaptico. L'OT stessa induce simili cambiamenti, anche se non è ancora chiaro se agisca sui neuroni OT, sugli astrociti associati o su elementi afferenti eccitatori, tutti esprimenti recettori per OT. Recentemente abbiamo osservato la presenza di conduttanze ioniche modulate da OT in colture primarie di oligodendrociti corticali. Abbiamo riscontrato che l'applicazione focale di OT esercita un'azione duplice sugli oligodendrociti, d'inibizione e attivazione delle correnti di K^+ mediate da canali della famiglia IRK regolati da proteine G eterotrimeriche. È interessante rilevare che Neusch e coll. hanno documentato l'espressione del canale Kir4.1 in oligodendrociti spinali di topo e dimostrato che in topi con una mutazione inattivante del gene per Kir4.1 si osserva una carenza di mielinizzazione (60). Ciò suggerisce che le correnti di K^+ negli oligodendrociti siano cruciali per il processo di mielinizzazione e che la loro regolazione da parte di OT potrebbe risultare determinante per la formazione della guaina mielinica contribuendo così alla stabilizzazione di connessioni nervose funzionali.

Conclusioni

L'effetto dell'OT nel favorire i contatti e le relazioni sociali è al momento di grande interesse per il possibile impiego di questo peptide in condizioni neuropsichiatriche e del neurosviluppo caratterizzate da deficit nelle relazioni socio/emotive. Inoltre, i nostri studi recenti nell'animale indicano che questi peptidi potrebbero avere importanti effetti anche nel modulare la flessibilità cognitiva e nel ridurre il rischio epilettico. Di grande rilevanza, infine, è la capacità di questi neuro peptidi di agire anche in animali adulti, indicando che il sistema OT/AVP è altamente plastico e capace di modulare l'attività di processi cognitivi complessi anche al termine dello sviluppo. Lo studio di questi meccanismi e processi, così come lo sviluppo di nuovi analoghi

OT/AVP, più potenti e selettivi e in grado di superare la barriera emato-encefalica, è al momento un attivo e promettente campo di ricerca volto allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici per il trattamento della sintomatologia autistica.

Bibliografia

1. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005;435:673-6.
2. Zak PJ, Kurzban R, Matzner WT. Oxytocin is associated with human trustworthiness. *Horm Behav* 2005;48:522-7.
3. Zak PJ, Stanton AA, Ahmadi S. Oxytocin increases generosity in humans. *PLoS One* 2007;2:e1128.
4. Bartz JA, Zaki J, Bolger N, Hollander E, Ludwig NN, Kolevzon A, Ochsner KN. Oxytocin selectively improves empathic accuracy. *Psychol Sci* 2010;21:1426-8.
5. De Dreu CK, Greer LL, Handgraaf MJ, Shalvi S, Van Kleef GA, Baas M, Ten Velden FS, Van Dijk E, Feith SW. The neuropeptide oxytocin regulates parochial altruism in intergroup conflict among humans. *Science* 2010;328:1408-11.
6. Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC. Oxytocin improves “mind-reading” in humans. *Biol Psychiatry* 2007;61:731-3.
7. Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, Rinehart NJ, Tonge BJ, Lambert TJ, Hickie IB. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2010;67:692-4.
8. Savaskan E, Ehrhardt R, Schulz A, Walter M, Schachinger H. Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:368-74.
9. Guastella AJ, Mitchell PB, Dadds MR. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol Psychiatry* 2008;63:3-5.
10. Campbell A. Attachment, aggression and affiliation: the role of oxytocin in female social behavior. *Biol Psychol* 2008;77:1-10.
11. Heinrichs M, Domes G. Neuropeptides and social behaviour: effects of oxytocin and vasopressin in humans. *Prog Brain Res* 2008;170:337-50.
12. Leckman JF, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of oxytocin in obsessive-compulsive disorder. Comparison with Tourette's syndrome and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:782-92.
13. Martin A, State M, Anderson GM, Kaye WM, Hanchett JM, McConaha CW, North WG, Leckman JF. Cerebrospinal fluid levels of oxytocin in Prader-Willi syndrome: a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1998;44:1349-52.
14. Goldman M, Marlow-O'Connor M, Torres I, Carter CS. Diminished plasma oxytocin in schizophrenic patients with neuroendocrine dysfunction and emotional deficits. *Schizophr Res* 2008;98:247-55.
15. Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, Levin H. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry* 1998;43:270-7.
16. Green L, Fein D, Modahl C, Feinstein C, Waterhouse L, Morris M. Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms. *Biol Psychiatry* 2001;50:609-13.
17. Wu S, Jia M, Ruan Y, Liu J, Guo Y, Shuang M, Gong X, Zhang Y, Yang X, Zhang D. Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. *Biol Psychiatry* 2005;58:74-7.
18. Yrigollen CM, Han SS, Kochetkova A, Babitz T, Chang JT, Volkmar FR, Leckman JF, Grigorenko EL. Genes controlling affiliative behavior as candidate genes for autism. *Biol Psychiatry* 2008;63:911-6.

19. Gregory SG, Connelly JJ, Towers AJ, Johnson J, Biscocho D, Markunas CA, Lintas C, Abramson RK, Wright HH, Ellis P, Langford CF, Worley G, DeLong GR, Murphy SK, Cuccaro ML, Persico A, Pericak-Vance MA Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. *BMC Med* 2009;7:62.
20. Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR, Mosovich S. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:193-8.
21. Hollander E, Bartz J, Chaplin W, Phillips A, Sumner J, Soorya L, Anagnostou E, Wasserman S. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry* 2007;61:498-503.
22. Andari E, Duhamel JR, Zalla T, Herbrecht E, Leboyer M, Sirigu A. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:4389-94.
23. Crawley JN. Mouse behavioral assays relevant to the symptoms of autism. *Brain Pathol* 2007;17:448-59.
24. Scattoni ML, Crawley J, Ricceri L. Ultrasonic vocalizations: a tool for behavioural phenotyping of mouse models of neurodevelopmental disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:508-15.
25. Crawley JN. Designing mouse behavioral tasks relevant to autistic-like behaviors. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004;10:248-58.
26. Moy SS, Nadler JJ, Young NB, Perez A, Holloway LP, Barbaro RP, Barbaro JR, Wilson LM, Threadgill DW, Lauder JM, Magnuson TR, Crawley JN. Mouse behavioral tasks relevant to autism: phenotypes of 10 inbred strains. *Behav Brain Res* 2007;176:4-20.
27. Insel TR, O'Brien DJ, Leckman JF. Oxytocin, vasopressin, and autism: is there a connection? *Biol Psychiatry* 1999;45:145-57.
28. Ferguson JN, Young LJ, Hearn EF, Matzuk MM, Insel TR, Winslow JT. Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. *Nat Genet* 2000;25:284-8.
29. Winslow JT, Insel TR. The social deficits of the oxytocin knockout mouse. *Neuropeptides* 2002;36:221-9.
30. Ferguson JN, Aldag JM, Insel TR, Young LJ. Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *J Neurosci* 2001;21:8278-85.
31. Winslow JT, Hearn EF, Ferguson J, Young LJ, Matzuk MM, Insel TR. Infant vocalization, adult aggression, and fear behavior of an oxytocin null mutant mouse. *Horm Behav* 2000;37:145-55.
32. Jin D, *et al.* CD38 is critical for social behaviour by regulating oxytocin secretion. *Nature* 2007;446:41-5.
33. Nishimori K, Young LJ, Guo Q, Wang Z, Insel TR, Matzuk MM. Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:11699-704.
34. Takayanagi Y, Yoshida M, Bielsky IF, Ross HE, Kawamata M, Onaka T, Yanagisawa T, Kimura T, Matzuk MM, Young LJ, Nishimori K. Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:16096-101.
35. Lee HJ, Caldwell HK, Macbeth AH, Young WS, 3rd. Behavioural studies using temporal and spatial inactivation of the oxytocin receptor. *Prog Brain Res* 2008;170:73-7.
36. Sala M, Braida D, Lentini D, Busnelli M, Bulgheroni E, Capurro V, Finardi A, Donzelli A, Pattini A, Rubino T, Parolaro D, Nishimori K, Parenti M, Chini B. Pharmacological rescue of impaired cognitive flexibility, social deficits, increased aggression and seizure susceptibility in the oxytocin receptor null mice, a neurobehavioral model of autism. *Biol Psychiatry* 2011; 69:875-82.
37. Kim SJ, Young LJ, Gonen D, Veenstra-VanderWeele J, Courchesne R, Courchesne E, Lord C, Leventhal BL, Cook EH Jr, Insel TR. Transmission disequilibrium testing of arginine vasopressin receptor 1A (AVPR1A) polymorphisms in autism. *Mol Psychiatry* 2002;7:503-7.

38. Wassink TH, Piven J, Vieland VJ, Pietila J, Goedken RJ, Folstein SE, Sheffield VC. Examination of AVPR1a as an autism susceptibility gene. *Mol Psychiatry* 2004;9:968-72.
39. Yirmiya N, Rosenberg C, Levi S, Salomon S, Shulman C, Nemanov L, Dina C, Ebstein RP. Association between the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) gene and autism in a family-based study: mediation by socialization skills. *Mol Psychiatry* 2006;11:488-94.
40. Bielsky IF, Hu SB, Szegda KL, Westphal H, Young LJ. Profound impairment in social recognition and reduction in anxiety-like behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:483-93.
41. Egashira N, Mishima K, Iwasaki K, Oishi R, Fujiwara M. New topics in vasopressin receptors and approach to novel drugs: role of the vasopressin receptor in psychological and cognitive functions. *J Pharmacol Sci* 2009;109:44-9.
42. Belmonte MK, Allen G, Beckel-Mitchener A, Boulanger LM, Carper RA, Webb SJ. Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci* 2004;24:9228-31.
43. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain* 2004;127:1811-21.
44. DiCicco-Bloom E, Lord C, Zwaigenbaum L, Courchesne E, Dager SR, Schmitz C, Schultz RT, Crawley J, Young LJ. The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. *J Neurosci* 2006;26:6897-906.
45. Sporns O, Tononi G, Edelman GM. Theoretical neuroanatomy: relating anatomical and functional connectivity in graphs and cortical connection matrices. *Cereb Cortex* 2000;10:127-41.
46. McDougle CJ, Erickson CA, Stigler KA, Posey DJ. Neurochemistry in the pathophysiology of autism. *J Clin Psychiatry* 2005;66 Suppl 10:9-18.
47. Tyzio R, Cossart R, Khalilov I, Minlebaev M, Hübner CA, Represa A, Ben-Ari Y, Khazipov R. Maternal oxytocin triggers a transient inhibitory switch in GABA signaling in the fetal brain during delivery. *Science* 2006;314:1788-92.
48. Theodosis DT, Koksma JJ, Trailin A, Langle SL, Piet R, Lodder JC, Timmerman J, Mansvelde H, Poulain DA, Olié SH, Brussaard AB. Oxytocin and estrogen promote rapid formation of functional GABA synapses in the adult supraoptic nucleus. *Mol Cell Neurosci* 2006;31:785-94.
49. Rubenstein JL, Merzenich MM. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav* 2003;2:255-67.
50. Hensch TK. Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:877-88.
51. Fagiolini M, Hensch TK. Inhibitory threshold for critical-period activation in primary visual cortex. *Nature* 2000;404:183-6.
52. Iwai Y, Fagiolini M, Obata K, Hensch TK. Rapid critical period induction by tonic inhibition in visual cortex. *J Neurosci* 2003;23:6695-702.
53. Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, Gillberg IC, Soderstrom H, Giros B, Leboyer M, Gillberg C, Bourgeron T, Paris Autism Research International Sibpair Study. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 2003;34:27-9.
54. Scheiffele P, Fan J, Choij J, Fetter R, Serafini T. Neuroligin expressed in nonneuronal cells triggers presynaptic development in contacting axons. *Cell* 2000;101:657-69.
55. Graf ER, Zhang X, Jin SX, Linhoff MW, Craig AM. Neurexins induce differentiation of GABA and glutamate postsynaptic specializations via neuroligins. *Cell* 2004;119:1013-1026.

56. Chubykin AA, Atasoy D, Etherton MR, Brose N, Kavalali ET, Gibson JR, Südhof TC Activity-dependent validation of excitatory versus inhibitory synapses by neuroligin-1 versus neuroligin-2. *Neuron* 2007;54:919-931.
57. Missler M, Zhang W, Rohlmann A, Kattenstroth G, Hammer RE, Gottmann K, Südhof TC. Alpha-neurexins couple Ca²⁺ channels to synaptic vesicle exocytosis. *Nature* 2003;423:939-948.
58. Varoqueaux F, Aramuni G, Rawson RL, Mohrmann R, Missler M, Gottmann K, Zhang W, Südhof TC, Brose N. Neuroligins determine synapse maturation and function. *Neuron* 2006;51:741-754.
59. Oliet SH, Piet R, Poulain DA, Theodosis DT. Glial modulation of synaptic transmission: Insights from the supraoptic nucleus of the hypothalamus. *Glia* 2004;47:258-267.
60. Neusch C, Rozengurt N, Jacobs RE, Lester HA, Kofuji P. Kir4.1 potassium channel subunit is crucial for oligodendrocyte development and in vivo myelination. *J Neurosci* 2001;21:5429-5438.

IMPORTANZA DEI MODELLI SPERIMENTALI PER LO SVILUPPO DI INTERVENTI TERAPEUTICI INNOVATIVI: LE BASI BIOLOGICHE DELL'INTERVENTO PRECOCE

Ivana D'Andrea, Sara Santarelli, Enrico Alleva, Igor Branchi
Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

Introduzione

Durante l'ontogenesi, il Sistema Nervoso Centrale (SNC) non è rigidamente programmato, ma attraversa un periodo di evoluzione, caratterizzato da un'elevata plasticità, durante il quale viene fortemente influenzato dagli stimoli ambientali, in maniera tale che per un dato genotipo saranno possibili diverse traiettorie di sviluppo (1). La capacità con cui il SNC reagisce a tali stimoli precoci, promuovendo eventuali cambiamenti nella sua struttura o funzione, si rivela di fondamentale importanza per lo sviluppo delle capacità neurocomportamentali in età adulta. La plasticità neuronale è quindi un vero e proprio meccanismo adattativo che ha come obiettivo quello di formare, nell'individuo che sta maturando, un profilo neurocomportamentale adatto all'ambiente che dovrà affrontare (2). Tra tutte le fasi della vita, quella immediatamente successiva alla nascita rappresenta quindi un periodo sensibile all'interno del quale l'ambiente può esercitare un'influenza particolarmente potente e indelebile. In questa fase, lo sviluppo del SNC è caratterizzato da un'alta vulnerabilità agli effetti ambientali (3, 4). Studi clinici mostrano infatti come gli individui che hanno vissuto un'infanzia caratterizzata da carenze affettive o episodi di abusi e violenze abbiano maggiori difficoltà di interazione sociale con i coetanei sviluppando più facilmente comportamenti devianti o aggressivi (5-4), e siano maggiormente vulnerabili, in età adulta, all'insorgenza di patologie psichiatriche come schizofrenia e depressione (7-9)

L'importanza delle esperienze precoci, e in particolar modo di quelle di tipo sociale, nel determinare le traiettorie di sviluppo è stata ampiamente studiata anche in modelli animali (10-12). Infatti, studi condotti su scimmie o roditori di laboratorio descrivono l'importanza dell'ambiente precoce arricchito (13, 14), della deprivazione materna (15) o delle manipolazioni della composizione dell'unità familiare sullo sviluppo del comportamento sociale e aggressivo (10, 16-19). Nei roditori, la manipolazione dell'interazione madre-prole produce cambiamenti sia a breve sia a lungo termine su parametri comportamentali, sulla risposta neuroendocrina (20-22) e sui livelli di neurotrofine, in particolar modo NGF (*nerve growth factor*) e BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) (23), due importanti molecole coinvolte nei meccanismi di sviluppo neurale (24).

Oltre alla presenza materna, di fondamentale importanza per lo sviluppo socio-comportamentale dei giovani mammiferi è l'interazione con i coetanei (*peer interaction*). L'interazione con i conspecifici, familiari e non, è di importanza basilare per lo sviluppo di adeguate strategie di coping, ossia per far fronte in maniera efficace alle sfide che si incontrano, soprattutto quelle di ordine sociale (21). In molte specie di primati è stato dimostrato come giovani scimmie allevate dalla madre, ma totalmente deprivate di contatto coi coetanei, non riescono a sviluppare abilità sociali essenziali, quali la capacità di giocare o di reagire ad aggressioni, e seguono traiettorie di sviluppo alterate (25). Nei roditori, sebbene la complessità dell'ambiente sociale precoce rappresenti una caratteristica della nicchia ecologica del roditore

in via di sviluppo (26, 27), il ruolo svolto dalle interazioni con i coetanei è stato scarsamente studiato (10, 28, 19). Solo di recente è stato sviluppato un paradigma di arricchimento sociale precoce che permette di studiare il ruolo svolto dalle due componenti dell'ambiente sociale precoce – interazione con la madre *vs* interazione con i coetanei – nel determinare le traiettorie di sviluppo neurocomportamentale (16, 17, 29-34).

Le interazioni sociali tra coetanei determinano le competenze sociali nell'individuo adulto

Durante la prima infanzia il “mondo sociale” dei bambini si compone di due differenti tipologie di interazioni sociali che coinvolgono, in un primo momento, i genitori e i vari membri della famiglia, e successivamente si spostano sul gruppo dei coetanei esterni al nucleo familiare (35). Le teorie sullo sviluppo riconoscono da tempo come questi due aspetti della socialità dell'ambiente precoce influenzino differentemente i processi di sviluppo (36). Se da una parte, i genitori rivestono un ruolo fondamentale nel fornire ai propri figli una sicurezza emotiva per esplorare l'ambiente circostante, dall'altra, l'interazione tra coetanei promuove lo sviluppo di appropriate competenze sociali (37).

Il rapporto diadico ed esclusivo che il bambino stabilisce con la madre si espande gradualmente fino a comprendere un ambiente sociale più complesso, che gli permette di sperimentare dinamiche sociali di gruppo (38). Affrontando vari tipi di situazioni interpersonali, tra cui il conflitto, i bambini imparano a capire il rapporto tra sé e gli altri, e acquisiscono una serie di abilità di relazione, tra cui la comprensione degli stati emotivi altrui e la capacità di assumere un ruolo sociale nel corso di un'interazione sia diadica sia di gruppo. Infatti, studi clinici dimostrano come i bambini che giocano maggiormente tra loro, sono anche quelli che sviluppano e potenziano competenze sociali più elaborate (36, 39-41) e contestualmente riducono comportamenti aggressivi e di subordinazione che potrebbero essere associati a problemi o deficit di tipo sociale (42, 43). È da sottolineare come eventuali differenze culturali, etniche, di età o di sesso all'interno del gruppo possano potenziare lo sviluppo sia sociale sia cognitivo. Un clima relazionale positivo nel corso dell'infanzia, caratterizzato da un'elevata e complessa stimolazione sociale, protegge dall'insorgenza di psicopatologie come ansia e depressione sia a breve sia a lungo termine, mentre, all'opposto, un clima avverso, o difficoltà interpersonali in età infantile predispongono a disordini psichiatrici (37, 44). Chiaramente competenze sociali e interazione con i coetanei si influenzano reciprocamente: bambini socialmente competenti metteranno in atto più facilmente adeguate interazioni sociali con i coetanei che andranno, a loro volta, a potenziare le competenze sociali stesse. Al contrario, bambini con ridotte abilità sociali potrebbero non essere accettati dal gruppo dei coetanei ed essere più suscettibili a sviluppare deficit di tipo sociale ed emotivo (37). Alla luce dei risultati di questi studi sono stati recentemente sviluppati un numero sempre maggiore di programmi di interventi aventi come obiettivo quello di migliorare le competenze sociali in bambini considerati a rischio per disturbi dello sviluppo, quali autismo o la sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD; *attention deficit hyperactivity disorder*) caratterizzati da deficit della sfera sociale ed emotiva (42).

Lo studio delle interazioni tra coetanei nei modelli animali

Nei mammiferi, la fase giovanile è interessata da intense interazioni sociali anche per le specie solitarie, e i giovani trascorrono il tempo in costante presenza dei fratelli e molto tempo in presenza della madre. Essendo questo un momento di notevole ricettività e di organizzazione del SNC, il grado e il tipo di interazioni sociali che gli individui sperimentano in questa fase daranno forma allo sviluppo del comportamento sociale e alla sua espressione nell'adulto (11). Pertanto, interferire con le condizioni del primo ambiente di vita significa spesso alterare drammaticamente il comportamento che l'individuo esprimerà in un contesto sociale. Negli anni 1960, Harry Harlow, dell'Università del Wisconsin, svolse uno studio che è divenuto una pietra miliare dell'etologia e della psicologia. Egli studiò il comportamento di macachi Rhesus (*Macaca mulatta*) allevati in isolamento per i primi 3 mesi di vita, scoprendo gravi alterazioni dello sviluppo del comportamento sociale, che divenivano devastanti quando l'isolamento veniva prolungato a 6 o 12 mesi. Se messi in contatto con giovani conspecifici coetanei, le giovani scimmie deprivate non interagivano con essi, ma passavano la maggior parte del tempo rannicchiate in un angolo della gabbia dondolandosi avanti e indietro, in modo del tutto simile ai bambini autistici (15). Successivamente, Harlow passò ad analizzare i fattori che era necessario garantire alla giovane scimmia per evitare l'insorgenza di questa sindrome da isolamento. Propose ai giovani macachi due surrogati di madre, una di filo metallico e una rivestita di panno morbido e dotata di un finto volto, osservando un'evidente preferenza per il fantoccio morbido, anche qualora il fantoccio di metallo fosse provvisto di un biberon pieno di latte. Harlow concluse che, tra le necessità di una giovane scimmia cui normalmente sopperisce la madre, il conforto del contatto fisico ha una rilevanza maggiore rispetto alla disponibilità di cibo. D'altra parte, questo fattore da solo non basta a tutelare il corretto sviluppo comportamentale: la normalità del repertorio dei comportamenti sociali si otteneva nei macachi isolati solo se il piccolo aveva a disposizione, oltre al fantoccio morbido di madre, un compagno di pari età, allevato in condizioni normali, con cui giocare per alcune ore al giorno (15, 45). L'importanza delle interazioni con i coetanei è stata ulteriormente dimostrata dagli studi condotti sui macachi Rhesus da Stephen Suomi, del *National Institute of Child Health and Human Development* dei *National Institutes of Health* statunitense. Tra le sue prime osservazioni vi fu l'effetto benefico del contatto degli individui separati dalla madre con conspecifici adolescenti. Questi ultimi, essendo per natura notevolmente propensi al gioco e alle altre interazioni sociali, potevano agire da "psicoterapiste", riuscendo a far loro superare la terribile sindrome da isolamento, poiché tentavano instancabilmente di coinvolgere il piccolo isolato in giochi e lotte, finché questo non rispondeva (45). Tra le interazioni coi coetanei, quelle con individui non imparentati (non-kin) sembrano avere una rilevanza maggiore di quelle coi fratelli (kin) per formare competenze sociali adeguate. Difatti, se cresciute in gruppi in cui vi sono scarse possibilità di interagire con coetanei non fratelli, le giovani scimmie dedicano meno tempo al gioco, e da adulte stabiliscono pochi legami, e spesso di natura ostile, con individui non imparentati (12, 46).

Il nido comune come modello murino per lo studio delle interazioni tra coetani

Nei roditori, essere allevati in un nido comune (NC), ovvero un unico nido in cui tre madri tengono insieme la propria prole dalla nascita allo svezzamento (giorno post-natale 25) curandola e nutrendola senza fare distinzione tra i propri e gli altri figli, rappresenta una condizione di forte stimolazione sociale per il giovane roditore, in quanto, in questa condizione risultano essere notevolmente aumentate le due componenti della socialità dell'ambiente precoce: interazione madre-prole e interazione tra coetanei. Nella specie topo, il NC rappresenta la nicchia ecologica che si può osservare in condizioni naturali (47, 48). Dalle osservazioni di Jo Manning e collaboratori risulta infatti che in condizioni seminaturali, fino al 90% delle femmine di topo uniscano la prole in un nido comune, mentre il nido solitario viene costituito solo qualora sia l'unica possibilità (49). In cattività, il nido comune viene formato spontaneamente dal momento in cui si pongono nella stessa gabbia più femmine gestanti (29).

Per decenni, il NC è stato studiato approfonditamente come modello di cooperazione in una prospettiva evolutiva (47, 50, 51), ma i suoi effetti a lungo termine sulle funzioni cerebrali e sul comportamento sono aspetti a cui ci si è rivolti solo di recente. Eppure, le caratteristiche del NC lo rendono una strategia sperimentale interessante da sfruttare per studiare gli effetti dell'ambiente di crescita (30). In primo luogo, costituisce una forma di arricchimento sociale del periodo pre-adolescenziale che, come è noto, ha un'importanza cruciale per lo sviluppo delle competenze sociali ed emotive in molte specie di mammiferi (16, 30, 17). Secondo, poiché nella specie topo si riscontra molto frequentemente in natura, è molto probabile che gli individui che crescono in un NC abbiano una forte propensione a sfruttare tale ambiente precoce e, di conseguenza, esprimano cambiamenti comportamentali robusti e interpretabili come adattativi dal punto di vista evolutivo (29, 52, 53). Terzo, il nido comune costituisce un arricchimento precoce in cui vengono modulati entrambi gli aspetti fondamentali dell'ambiente sociale del mammifero: le interazioni madre-prole e le interazioni tra coetanei. Quest'ultimo punto è molto importante da un punto di vista neuroscientifico, visto che la quasi totalità degli studi che trattano dell'ambiente sociale precoce tralasciano il fattore "coetanei", nonostante sia riconosciuta la loro influenza a breve e a lungo termine sul cervello e sul comportamento (11, 25, 27, 56). Crescere in un nido comune ha un forte impatto sullo sviluppo delle competenze sociali ed emotive. In un test di interazione sociale tra maschi adulti i topi cresciuti in un NC mostrano lo status di dominante o di subordinato già sin dal primo incontro, mentre gli animali cresciuti in un nido standard (NS) necessitano di 5 sessioni per esprimere il profilo completo corrispondente ad uno dei due ruoli (16). Inoltre, i topi NC mostrano una maggiore propensione all'interazione sociale, poiché dedicano una maggiore quantità di tempo alla perlustrazione dell'individuo che hanno di fronte, compiendo più *allogrooming* (comportamento di *grooming* diretto all'altro) e *allosniffing* (annusare l'altro). Probabilmente, la maggior propensione a entrare in contatto con l'avversario, studiandolo mediante *allosniffing* e *allogrooming*, fa capire all'animale NC le sue qualità e quindi la strategia più conveniente da adottare nei suoi confronti, comportandosi da dominante o da subordinato. Inoltre, la risposta dei topi NC si dimostra appropriata al contesto sociale, in quanto questi animali si comportano in modo notevolmente aggressivo, ma solo nelle situazioni che richiedono di ristabilire la gerarchia. Tuttavia, quando la gerarchia è stabilita, nelle gabbie NC gli episodi di aggressività sono uguali rispetto alle gabbie NS, mentre aumentano i comportamenti di tipo affiliativo come *allogrooming* e *allosniffing* (17). I risultati sopra descritti illustrano come il nido comune costituisca una strategia sperimentale innovativa poiché si presta allo studio delle varie componenti dell'ambiente sociale rappresentato dal nido.

La manipolazione delle caratteristiche del NC, quali la parentela, l'ordine di nascita, la distanza tra le nascite, consentono di analizzare dettagliatamente gli effetti di breve e lungo termine della quantità e della qualità delle interazioni tra coetanei nel topo (56, 30). L'allevamento nel nido comune permette infatti di modulare sia il livello delle cure materne sia delle interazioni tra coetanei (16, 30). Inoltre, tale paradigma sperimentale rappresenta una strategia per approfondire le conoscenze sugli effetti epigenetici che mutano le traiettorie di sviluppo (54, 55). Infine, dallo studio del NC, sorgono alcune importanti considerazioni: in primo luogo, sarebbe utile rivedere i concetti di arricchimento e di impoverimento delle condizioni di crescita degli animali sperimentali alla luce degli studi svolti sul campo, in cui è stato osservato che il NC è una condizione molto frequente in natura (26, 49). La condizione standard di allevamento potrebbe pertanto essere considerata impoverita e quella del NC la vera condizione standard, e non viceversa (30). Secondariamente, dato che i topi NC hanno competenze sociali più elaborate, sono animali che si prestano a fare da modelli per lo studio dei disturbi psichiatrici caratterizzati da disfunzioni e deficit della sfera sociale, come l'autismo. Gli studi che impiegano animali provenienti da nidi standard potrebbero essere falsati da un "effetto pavimento" (*floor effect bias*) poiché questi animali hanno competenze sociali troppo limitate per individuarvi ulteriori disfunzioni indotte da manipolazioni sperimentali, che siano di natura ambientale o genetica (30).

Nel caso di patologie che riguardano aspetti complessi del comportamento, è dimostrato dalla letteratura scientifica internazionale come il riferirsi a modelli sperimentali rappresenti una strategia efficace al fine di porre le basi per lo sviluppo di interventi terapeutici innovativi. Gli studiosi di psicobiologia comparata hanno investito e stanno investendo notevoli sforzi al fine di definire in modo sempre più efficace una traslationalità cross-specifica dei fenotipi comportamentali. Di conseguenza, pur rimanendo estremamente cauti nel paragonare specie filogeneticamente distanti, come quella umana e quella murina, i risultati ottenuti con i modelli animali possono essere generalizzati alla nostra specie. In questa prospettiva, le ricerche che confrontano topi NC e NS rappresentano uno strumento di indagine per studi mirati alla comprensione delle basi biologiche di psicopatologie in cui il deficit di tipo sociale è associato e/o reso più grave da esperienze negative, come deprivazioni o traumi emotivi, in età sensibili. L'identificazione di tali basi biologiche permetterebbe di sviluppare strategie farmacologiche mirate, con lo scopo di potenziare l'effetto delle terapie comportamentali che, attualmente, sono considerate le uniche efficaci nella cura di disturbi quali quelli dello spettro autistico.

Bibliografia

1. Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, Deb D, D'Udine B, Foley RA, *et al.* Developmental plasticity and human health. *Nature* 2004;430:419-21.
2. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG, Bateson P. Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proc Biol Sci* 2005;272 :671-7.
3. Canetti L, Bachar E, Galili-Weisstub E, De-Nour AK, Shalev AY. Parental bonding and mental health in adolescence. *Adolescence* 1997;32:381-94.
4. Rutter M. Protective factors in children's responses to stress and disadvantage. *Ann Acad Med Singapore* 1979;8:324-38.
5. Dodge KA, Pettit GS, Bates JE, Valente E. Social information-processing patterns partially mediate the effect of early physical abuse on later conduct problems. *J Abnorm Psychol* 1995; 104:632-43.
6. Pollak SD. Experience-dependent affective learning and risk for psychopathology in children. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1008:102-11.

7. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, *et al.* Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-9.
8. Dube SR, Anda RF, Felitti VJ, Chapman DP, Williamson DF, Giles WH. Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study. *Jama* 2001;286:3089-96.
9. Nawa H, Takahashi M, Patterson PH. Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia--support for the developmental model. *Mol Psychiatry* 2000;5:594-603.
10. Laviola G, Alleva E. Sibling effects on the behavior of infant mouse litters (*Mus domesticus*). *J Comp Psychol* 1995;109:68-75.
11. Laviola G, Terranova ML. The developmental psychobiology of behavioural plasticity in mice: the role of social experiences in the family unit. *Neurosci Biobehav Rev* 1998;23:197-213.
12. Suomi SJ. Mother-infant attachment, peer relationships, and the development of social networks in rhesus monkeys. *Hum Dev* 2005;48:67-79.
13. Diamond MC. Response of the brain to enrichment. *An Acad Bras Cienc* 2001;73:211-20.
14. Rosenzweig MR. Effects of differential experience on the brain and behavior. *Dev Neuropsychol* 2003;24:523-40.
15. Harlow HF. The nature of love. *Am Psychologist* 1958;13:537-85.
16. Branchi I, D'Andrea I, Fiore M, Di Fausto V, Aloe L, Alleva E. Early Social Enrichment Shapes Social Behavior and Nerve Growth Factor and Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in the Adult Mouse Brain. *Biol Psychiatry* 2006a;60:690-6.
17. D'Andrea I, Alleva E, Branchi I. Communal nesting, an early social enrichment, affects social competences but not learning and memory abilities at adulthood. *Behav Brain Res* 2007;183:60-6.
18. Mendl M, Paul ES. Parental care, sibling relationships and the development of aggressive behaviour in two lines of wild house mice. *Behavior* 1990;116:90-108.
19. Mendl M, Paul ES. Litter composition affects parental care, offspring growth, and the development of aggressive behaviour in wild house mice. *Behavior* 1991;116:11-41.
20. Cirulli F, Berry A, Alleva E. Early disruption of the mother-infant relationship: effects on brain plasticity and implications for psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:73-82.
21. Levine S. Influence of psychological variables on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur J Pharmacol* 2000;405:149-60.
22. Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:1161-92.
23. Branchi I, Francia N, Alleva E. Epigenetic control of neurobehavioural plasticity: the role of neurotrophins. *Behav Pharmacol* 2004;15:353-62.
24. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: thirty-five years later. *Biosci Rep* 1987;7(9):681-99.
25. Harlow HF. Agemate or peer affectional system. In: Lehrman DS, Hinde RA, Shaw E (Ed.). *Advances in the Study of Behavior*. New York: Academic press. 1969.
26. Crowcroft P, Rowe FP. Social organization and territorial behavior in the wild house mice. *Proc Zool Soc Lond* 1963;140:517-31.
27. D'Udine B, Alleva E. On the teleonomic study of maternal behaviour. In: Muir A, Rose S (Ed.). *Dialectics of Biology and Society in the Production of Mind: The Dialectics of Biology Group*. London: Allison and Busby, 1980. p. 50-61.
28. Macri S, Laviola G, Leussis MP, Andersen SL. Abnormal behavioral and neurotrophic development in the younger sibling receiving less maternal care in a communal nursing paradigm in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:392-402.

29. Branchi I. The mouse communal nest: investigating the epigenetic influences of the early social environment on brain and behavior development. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:551-9.
30. Branchi I, D'Andrea I, Santarelli S, Bonsignore LT, Alleva E. The richness of social stimuli shapes developmental trajectories: Are laboratory mouse pups impoverished? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2011;35:1452-60.
31. Branchi I, D'Andrea I, Sietzema J, Fiore M, Di Fausto V, Aloe L, *et al.* Early social enrichment augments adult hippocampal BDNF levels and survival of BrdU-positive cells while increasing anxiety- and "depression"-like behavior. *J Neurosci Res* 2006b;83:965-73.
32. Cirulli F, Berry A, Bonsignore LT, Capone F, D'Andrea I, Aloe L, *et al.* Early life influences on emotional reactivity: evidence that social enrichment has greater effects than handling on anxiety-like behaviors, neuroendocrine responses to stress and central BDNF levels. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:808-20.
33. Curley JP, Davidson S, Bateson P, Champagne FA. Social enrichment during postnatal development induces transgenerational effects on emotional and reproductive behavior in mice. *Front Behav Neurosci* 2009;3:25.
34. D'Andrea I, Gracci F, Alleva E, Branchi I. Early social enrichment provided by communal nest increases resilience to depression-like behavior more in female than in male mice. *Behav Brain Res* 2010;215:71-6.
35. Rubin KH. Peer interactions, relationships, and groups. In: Damon WE, N. (Ed.). *Handbook of child psychology: Personality and social development*, Vol 3. New York: Wiley, 1998. p. 619-700.
36. Sullivan HS. *An interpersonal theory of psychiatry*. New York: Norton; 1953.
37. Ladd GW. Peer relationships and social competence during early and middle childhood. *Annu Rev Psychol* 1999;50:333-59.
38. Howes C, Hamilton CE, Phillipsen LC. Stability and continuity of child-caregiver and child-peer relationships. *Child Dev* 1998;69(2):418-26.
39. Fantuzzo J, Sekino Y, Cohen HL. An examination of the contributions of interactive peer play to salient classroom competencies for urban Head Start Children. *Psychol Schools* 2004;41:323-36.
40. Harris JR. *The nurture assumption*. New York: Free Press; 1998.
41. Piaget J. *Moral judgment of the child*. London: Kegan Paul; 1932.
42. Fabes AR, Gaertner B.M. and Popp, T.K.. Getting Alone with Others: Social Competence in Early childhood. In: D. MKP (Ed.). *Blackwell Handbook of Early Childhood Development*. Oxford: Blackwell Publishing, 2008. p. 297-316.
43. Howes C. Social competence with peers in young children: Developmental sequences. *Developmental Review* 1987;7:252-72.
44. Johnson JG, Cohen P, Gould MS, Kasen S, Brown J, Brook JS. Childhood adversities, interpersonal difficulties, and risk for suicide attempts during late adolescence and early adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:741-9.
45. Harlow HF, Suomi SJ. Social recovery by isolation-reared monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:1534-8.
46. Berman CM, Rasmussen KL, Suomi SJ Group size, infant development and social networks in free-ranging rhesus monkeys. *Anim Behav* 1997;53:405-21.
47. Hayes LD. To nest communally or not to nest communally: a review of rodent communal nesting and nursing. *Anim Behav* 2000;59:677-88.
48. Sayler A, Salmon M. An ethological analysis of communal nursing by the house mouse (*Mus musculus*). *Behavior* 1971;40:60-85.

49. Manning CJ. Communal nursing and communal nursing in house mice, *Mus musculus domesticus*. *Anim Behav* 1995;50:741-51.
50. Ebensperger LA. A review of the evolutionary causes of rodent group-living. *Acta Theriologica* 2001;46:115-44.
51. König B. Cooperative care of young in mammals. *Naturwissenschaften* 1997;84(3):95-104.
52. Garcia J, Koelling RA. Relation of cue to consequence in avoidance learning. *Psychonomic Sci* 1966;4:123-4.
53. Gerlai R, Clayton NS. Analysing hippocampal function in transgenic mice: an ethological perspective. *Trends Neurosci* 1999;22:47-51.
54. Jablonka E, Lamb MJ. Genetic, Epigenetic, Behavioral, and Symbolic Variation in the History of Life. Cambridge: Bradford Books/The MIT Press; 2005.
55. Waddington CH. *The Strategy of the Genes*. London: Allen and Unwin; 1957.
56. Branchi I, D'Andrea I, Gracci F, Santucci D, Alleva E. Birth spacing in the mouse communal nest shapes adult emotional and social behavior. *Physiol Behav* 2009;96(4-5):532-9.

EFFETTI NEUROCOMPORIMENTALI DI UNA DIETA ARRICCHITA CON COLINA IN UN MODELLO MURINO DELLA SINDROME DI RETT

Laura Ricceri (a), Bianca De Filippis (a), Andrea Fuso (b), Giovanni Laviola (a)

(a) *Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia*

(b) *Dipartimento di Chirurgia "Pietro Valdoni", Università "Sapienza", Roma, Italia*

La sindrome di Rett

Appartenente allo spettro dei disturbi autistici e inserita dal DSM-IV all'interno dei Disturbi Pervasivi dello Sviluppo, la sindrome di Rett è una grave malattia del sistema nervoso di origine genetica che colpisce primariamente le femmine con una incidenza di 1/10,000 nascite. Tale patologia presenta una sintomatologia estremamente complessa e invalidante. Caratteristica essenziale è uno sviluppo prenatale e perinatale apparentemente normale fino a circa 6-18 mesi di vita, seguito da un periodo di regressione con progressiva perdita delle abilità sia comunicative che motorie già acquisite e da un rallentamento nella crescita della circonferenza cranica che solitamente conduce a microcefalia. Alla fine del periodo di regressione, che in alcuni casi dura diversi anni, lo sviluppo delle pazienti Rett raggiunge un *plateau* associato a una grande varietà di sintomi specifici. Questi comprendono movimenti stereotipati delle mani, irregolarità respiratorie, anomalie dell'ECG, disturbi del sonno, scoliosi, difficoltà nell'alimentazione. In questa fase sono inoltre evidenti tratti autistici, assenza di coordinazione nei movimenti e ritardo mentale. Con l'avanzare dell'età le pazienti vanno incontro a un peggioramento delle capacità motorie. L'aspettativa di vita è estremamente variabile (1, 2).

Lo studio dei pochi casi familiari (la maggior parte sono sporadici) ha permesso, nel 1999, l'individuazione di mutazioni a carico del gene *MECP2* in circa il 70% dei casi di Rett. Sebbene la proteina MECP2 sembri svolgere un ruolo multifunzionale, essa agisce preferenzialmente come repressore trascrizionale (3, 4). Rimane tuttavia da chiarire in che modo l'anomala espressione di MeCP2 o la sua assenza, determinino il fenotipo Rett. La collocazione del gene *MECP2* sul cromosoma X e la modalità dominante secondo cui esso viene ereditato, sono responsabili del fatto che ad essere colpito da questa patologia sia prevalentemente il genere femminile; la probabilità di sopravvivenza dei maschi emizigoti e delle femmine omozigoti è infatti piuttosto bassa.

Al momento il trattamento è puramente sintomatico, e non sono disponibili terapie più mirate.

Fra i segni neuropatologici caratteristici della Rett vengono inclusi: una selettiva alterazione dei neuroni piramidali nelle regioni frontali, motorie e temporali; un decremento delle dimensioni dei dendriti e nel numero delle spine dendritiche in alcune aree cerebrali; alterazioni a livello sinaptico e degli interneuroni (5). Nel loro insieme queste evidenze suggeriscono che la Rett non sia una patologia neurodegenerativa e che la disorganizzazione sinaptica e una ridotta plasticità potrebbero essere responsabili di almeno alcune delle anomalie comportamentali e motorie associate alla sindrome.

L'utilizzo di tecniche di ingegneria genetica ha permesso lo sviluppo di diversi modelli murini transgenici per la RTT: topi in cui il gene *MECP2* è stato deletato (6, 7), o troncato eliminata con eliminazione di una porzione C-terminale di lunghezza variabile [*MECP2*-308 (8); *MECP2*-168 (9)]. La progressione dei sintomi in questi modelli segue sostanzialmente un

andamento simile a quello osservabile nelle pazienti Rett, in quanto la sintomatologia si fa evidente solo dopo una fase apparentemente normale. Molte delle evidenze ottenute mediante studi post-mortem in pazienti Rett (5), e in particolare la presenza di anomalie neuromorfologiche, sono state successivamente confermate anche nei modelli murini (10-12).

Caratterizzazione del fenotipo comportamentale in uno dei modelli murini per la sindrome di Rett

Lo studio del fenotipo comportamentale di modelli animali per patologie neuropsichiatriche costituisce un'utile strategia di validazione del modello, e consente l'identificazione di marcatori poi utilizzabili nello sviluppo di terapie. Tale analisi inoltre offre la possibilità di studiare correlati neurobiologici delle alterazioni comportamentali, un'analisi che è di difficile attuazione nei pazienti.

In uno dei modelli murini per la Rett, quello portatore di una forma tronca del gene *Mecp2* [topi MECP2-308 (8)], è stata quindi condotta una caratterizzazione longitudinale approfondita del fenotipo comportamentale, a partire dalle prime fasi dello sviluppo. La mutazione comporta che la proteina sia troncata all'aminoacido 308, una condizione riscontrabile in circa il 10% dei pazienti Rett, e a essa è associato un fenotipo meno grave rispetto alle linee genetiche dove MECP2 è deletato (comparsa tardiva dei sintomi e maggiori aspettative di vita) (12, 13).

Una delle peculiarità della Rett è l'apparente assenza di sintomi nei primi 6-18 mesi di vita delle bambine. Recentemente, però, mediante lo studio di filmati di pazienti Rett registrati prima che la diagnosi del disturbo venisse effettuata, ha permesso di evidenziare la presenza di lievi deficit o anomalie (14) in quelle fasi dello sviluppo prima ritenute del tutto asintomatiche (1). Tali deficit, se confermati in modelli murini, potrebbero costituire *markers* precoci da sfruttare quali strumenti diagnostici e per saggiare l'eventuale efficacia di approcci terapeutici precoci. Particolare attenzione nello studio del fenotipo comportamentale di questo modello per la Rett è stata quindi destinata alle fasi precoci dello sviluppo, e in particolare ai primi 10 giorni di vita postnatali. I risultati ottenuti hanno evidenziato anomalie in alcuni parametri motori, associati a una riduzione significativa nella emissione di vocalizzazioni ultrasoniche (un indice di emotività, ma anche di abilità comunicativa) nei neonati mutanti. I topi MECP2-308 hanno inoltre mostrato livelli elevati di eccitazione motoria generalizzata di immobilità al giorno postnatale 9 e diminuita immobilità, un profilo analogo a quanto mostrato dai controlli al giorno 6. Tali risultati suggeriscono quindi un ritardo nella progressione dello sviluppo motorio in questo modello sperimentale della sindrome (15).

La valutazione del comportamento in topi adulti ha inoltre permesso di caratterizzare nel dettaglio la comparsa progressiva dei sintomi. A 2 mesi i topi mutanti hanno mostrato un profilo più ansioso dei controlli, in assenza di deficit di coordinamento motorio o delle abilità cognitive. A 4-5 mesi di vita, nei topi MeCP2-308 è comparsa invece una netta riduzione nei livelli di attività locomotoria spontanea, durante la fase tipicamente attiva (quella notturna) del ciclo luce/buio, un deficit di coordinazione motoria e la compromissione delle abilità di manipolazione del materiale per la costruzione del nido. Topi pienamente sintomatici hanno inoltre mostrato un'augmentata sensibilità all'induzione di una sindrome di stereotipie comportamentali da trattamento con amfetamina; MECP2 sembra quindi avere anche un ruolo nella modulazione delle risposte ad agenti psicostimolanti (15, 16).

In conclusione, la presente caratterizzazione ha fornito evidenze della presenza nei topi MECP2-308 di una serie di alterazioni comportamentali in parte riconducibili a quelle osservabili nelle pazienti RTT e conferisce quindi validità al modello murino oggetto di studio. Inoltre, le alterazioni evidenziate durante fasi precoci dello sviluppo sono di particolare interesse in quanto potrebbero

rappresentare *markers* precoci della sindrome e allo stesso tempo individuano una nuova finestra temporale nella quale saggiare potenziali approcci terapeutici in studi preclinici.

Effetti di una supplementazione con colina durante le prime fasi dello sviluppo postnatale in topi MECP2-308

Dopo aver caratterizzato in dettaglio il fenotipo comportamentale del topo MECP2-308, sono stati inoltre valutati in questo modello sperimentale gli effetti a lungo termine di una supplementazione nella dieta con colina, una vitamina del complesso B e precursore del neurotrasmettitore acetilcolina. A livello neuro-molecolare, neuro-chimico e comportamentale gli effetti della supplementazione con colina in fasi precoci dello sviluppo, pre- e postnatale, sono stati a lungo studiati in roditori di laboratorio (17).

La supplementazione è stata fornita alla madre (25mM nell'acqua da bere) e da questa trasferita, con l'allattamento, alla prole dalla nascita allo svezzamento. Quando saggiati in età adulta, come atteso, i topi mutanti non esposti al trattamento con colina mostrano una riduzione significativa dell'attività locomotoria/esploratoria e un aumento di risposte di carattere ansioso rispetto ai controlli. La supplementazione con colina durante le prime tre settimane di vita riporta i valori dell'attività locomotoria al livello dei controlli eliminando quindi completamente questo sintomo (Figura 1A). È stato successivamente valutato lo stato funzionale del sistema colinergico cerebrale dei topi MECP2-308, misurando la loro risposta a un trattamento sistemico con scopolamina (antagonista colinergico muscarinico). Come atteso, la scopolamina aumenta significativamente i livelli di attività locomotoria nei controlli *wildtype*. Anche nei topi mutanti si osserva tale incremento ma solo nei soggetti non esposti a colina (Figura 1B).

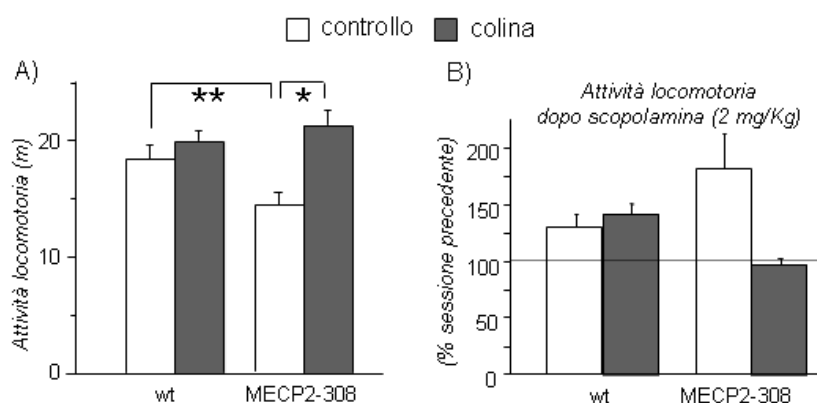


Figura 1. Livelli di attiv ta locomotoria in topi wild-type (wt) e mutanti (MECP2-308) esposti durante le prime tre settimane di vita postnatale a una supplementazione con colina. A) Attiv ta locomotoria di base; B) Attiv ta locomotoria dopo trattamento intraperitoneale con scopolamina (bloccante dei recettori colinergici muscarinici). I dati sono valori medi + ESM, N= 8-14; * p<0,05, ** p<0,01

Nel complesso i dati relativi all'attiv ta locomotoria indicano un deficit significativo nel sistema colinergico centrale in questo modello Rett, un deficit che il trattamento precoce con colina riesce a compensare probabilmente agendo a livello del compartimento pre-sinaptico, senza invece modificare la responsivit  postsinaptica (come suggerisce la risposta dei recettori muscarinici nei mutanti non esposti a colina).

A sostegno dell'ipotesi di una ipofunzionalità colinergica nei topi MECP2-308 sono stati inoltre evidenziati i) livelli ridotti (-30% circa) di attività della colina acetil trasferasi (ChAT), l'enzima di sintesi della acetilcolina, nell'area cerebrale striatale (dati non riportati), e ii) aumentati livelli di proteina NGF nell'ippocampo (Figura 2), che sembrerebbe suggerire una compromissione del trasporto retrogrado dell'NGF dall'ippocampo (dove il fattore di crescita viene sintetizzato e si accumula) ai nuclei del prosencefalo basale.

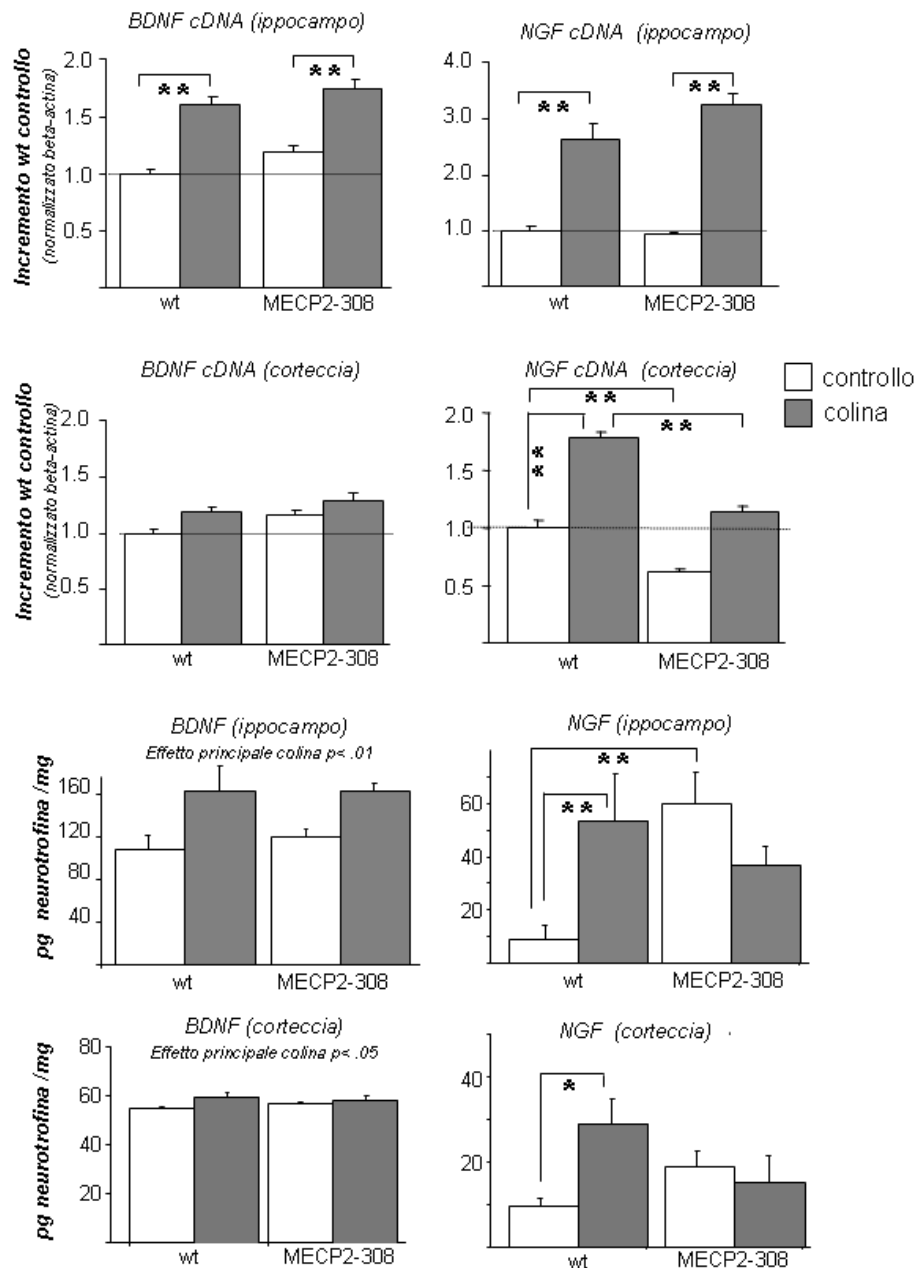


Figura 2. Livelli di espressione e proteici delle neurotrofine Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) e Nerve Growth Factor (NGF) nelle regioni ippocampali e corticali di topi wild-type (wt) e mutanti (MECP2-308) esposti durante le prime tre settimane di vita postnatale a una supplementazione con colina. I dati sono valori medi + ESM, N= 5; * p<0,05, ** p<0,01

Da notare che nei topi di controllo, la supplementazione neonatale con colina *per se* risulta associata a un significativo aumento dell'attività della ChAT nello striato (+25% circa, dati non riportati), così come nei livelli di BDNF (mRNA e proteina) e di NGF (mRNA) sia nella corteccia che nell'ippocampo dei topi mutanti (Figura 2), suggerendo un incremento della plasticità nelle due regioni cerebrali considerate.

La supplementazione con colina, in fasi precoci dello sviluppo postnatale, contrasta efficacemente anche in altri modelli murini di Rett, almeno una parte delle alterazioni comportamentali e neurobiologiche, caratteristiche della sindrome di Rett (18, 19). Tali dati necessitano certamente di ulteriori conferme in studi preclinici, ma al tempo stesso suggeriscono come una supplementazione della dieta con colina possa considerarsi un fattore nutrizionale potenzialmente utilizzabile anche nella clinica.

Ringraziamenti

Gli studi qui riportati sono stati realizzati nell'ambito progetti del 'ERARE-EuroRETT ' e ISS-NIH 530F/52.

Bibliografia

1. Hagberg B. Clinical manifestations and stages of Rett syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:61-5.
2. Mount RH, Hastings RP, Reilly S, Cass H, Charman T. Behavioural and emotional features in Rett syndrome. *Disabil Rehabil* 2001;23:129-38.
3. 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;320:1224-9.
4. Ogier M, Katz DM. Breathing dysfunction in Rett syndrome: Understanding epigenetic regulation of the respiratory network. *Respir Physiol Neurobiol* 2008;164:55-63.
5. Armstrong DD. Rett syndrome neuropathology review 2000. *Brain Dev* 2001;23(Suppl 1):S72-6.
6. Chen RZ, Akbarian S, Tudor M, Jaenisch R. Deficiency of methyl-CpG binding protein-2 in CNS neurons results in a Rett-like phenotype in mice. *Nat Genet* 2001;27:327-31.
7. Guy J, Hendrich B, Holmes M, Martin JE, Bird A. A mouse Mecp2-null mutation causes neurological symptoms that mimic Rett syndrome. *Nat Genet* 2001;27:322-6.
8. Shahbazian M, Young J, Yuva-Paylor L, Spencer C, Antalffy B, Noebels J, Armstrong D, Paylor R, Zoghbi H. Mice with truncated MeCP2 recapitulate many Rett syndrome features and display hyperacetylation of histone H3. *Neuron* 2002;35:243-54.
9. Lawson-Yuen A, Liu D, Han L, Jiang ZI, Tsai GE, Basu AC, Picker J, Feng J, Coyle JT. Ube3a mRNA and protein expression are not decreased in Mecp2R168X mutant mice. *Brain Res* 2007;1180:1-6.
10. Belichenko PV, Wright EE, Belichenko NP, Masliah E, Li HH, Mobley WC, Francke U. Widespread changes in dendritic and axonal morphology in Mecp2-mutant mouse models of Rett syndrome: evidence for disruption of neuronal networks. *J Comp Neurol* 2009;514:240-58.
11. Fukuda T, Itoh M, Ichikawa T, Washiyama K, Goto Y. Delayed maturation of neuronal architecture and synaptogenesis in cerebral cortex of Mecp2-deficient mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:537-44.
12. Ricceri L, De Filippis B, Laviola G. Mouse models of Rett syndrome: from behavioural phenotyping to preclinical evaluation of new therapeutic approaches. *Behav Pharmacol* 2008;19:501-17.

13. Chahrouh M, Zoghbi HY. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron* 2007;56:422-37.
14. Einspieler C, Kerr AM, Prechtl HF. Abnormal general movements in girls with Rett disorder: the first four months of life. *Brain Dev* 2005;27(Suppl 1):S8-S13.
15. De Filippis B, Ricceri L, Laviola G. Early postnatal behavioral changes in the Mecp2-308 truncation mouse model of Rett syndrome. *Genes, Brain and Behavior* 2010;9:213-23.
16. Deng JV, Rodriguiz RM, Hutchinson AN, Kim IH, Wetsel WC, West AE. MeCP2 in the nucleus accumbens contributes to neural and behavioral responses to psychostimulants. *Nat Neurosci* 2010;13:1128-36.
17. Meck WH, Williams CL. Metabolic imprinting of choline by its availability during gestation: implications for memory and attentional processing across the lifespan. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:385-99.
18. Nag N, Berger-Sweeney JE. Postnatal dietary choline supplementation alters behavior in a mouse model of Rett syndrome. *Neurobiol Dis* 2007;26:473-80.
19. Ricceri L, De Filippis B, Fusco A, Laviola G. Cholinergic hypofunction in MeCP2-308 mice: beneficial neurobehavioural effects of neonatal choline supplementation. *Behav Brain Res*. 2011;221:623-9

RUOLO DELL'INTERAZIONE TRA RELINA E ORMONI SESSUALI IN UN MODELLO MURINO DI DISORDINI DELLO SPETTRO AUTISTICO ASD (AUTISM SPECTRUM DISORDER)

Emilia Romano, Simone Macrì, Giovanni Laviola

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

Introduzione

L'autismo è una sindrome psichiatrica, classificata dal DSM IV tra i disturbi pervasivi dello sviluppo. Le principali caratteristiche sono: ridotta capacità di stabilire relazioni sociali, difficoltà nel linguaggio e ridotta gamma di interessi a cui possono associarsi stereotipie motorie, perseverazione e rigidità nell'esecuzione di schemi complessi. L'autismo si manifesta molto più frequentemente nel sesso maschile con un rapporto M:F di 4:1. Questa proporzione ha condotto a ipotizzare che gli ormoni sessuali, in particolar modo il testosterone, possano rivestire un ruolo nell'eziologia della patologia. Secondo lo studioso britannico Baron-Cohen, l'autismo rappresenterebbe una "forma estrema del fenotipo maschile" (1). Si ipotizza che tale condizione possa essere una conseguenza dell'esposizione a livelli eccessivamente elevati di testosterone durante le fasi precoci dello sviluppo (prenatale e neonatale) (2). Esistono due fasi durante lo sviluppo maschile nelle quali i livelli di testosterone mostrano un picco. Il primo di questi picchi si verifica durante le fasi precoci della gestazione, coincidenti con il periodo in cui le gonadi maschili cominciano a secernere l'ormone; il secondo si situa intorno alla nascita. Entrambi i picchi possono avere un ruolo importante nella strutturazione organizzativa del cervello maschile. Alla luce di queste considerazioni, lo studioso britannico ha avanzato l'ipotesi che il disturbo dello spettro autistico possa originarsi nel caso in cui le abilità di *systemizing* (organizzare le cose in termini di regole) degli individui sono integre o superiori, mentre le abilità di *empathizing* (rispondere con emozioni appropriate) che normalmente differiscono tra i due sessi, appaiono fortemente deficitarie (3). Nell'ambito del normale profilo maschile, l'autismo apparirebbe quindi come una forma estrema.

Recenti studi neuro-anatomici condotti su gemelli monozigoti (4) suggeriscono che il cervelletto possa avere un ruolo di mediatore tra la predisposizione genetica e il fenotipo comportamentale nell'autismo. In seguito ad analisi *post mortem*, sono state evidenziate, infatti, alcune anomalie a livello della neuro-morfologia del cervelletto in una certa proporzione di individui affetti da disturbi dello spettro autistico (5,6). La principale di tali evidenze consisterebbe nella riduzione del numero di cellule del Purkinje (PC), soprattutto nella regione infero-posteriore dell'emisfero cerebellare, sebbene anche il Verme sembri mostrare in alcuni casi una riduzione del numero di cellule in tutti i lobuli.

Studi di genetica hanno dimostrato che tra numerose altre varianti o mutazioni genetiche, particolari alleli e aplotipi del gene della relina (RELN), posizionato sul braccio lungo del cromosoma 7, rappresentano importanti fattori di vulnerabilità per l'autismo (7). La relina è una glicoproteina della matrice extracellulare, che gioca un ruolo chiave nella migrazione e nel posizionamento dei neuroni durante le prime fasi dello sviluppo (8). Studi *post mortem* hanno dimostrato che è presente una riduzione del 43-44% dei livelli della proteina in una percentuale consistente di pazienti (9). Il gene che codifica per la relina è altamente conservato tra l'uomo e il topo. Il modello del topo *reeler* eterozigote (hz) è caratterizzato da una mutazione a trasmissione

autosomica recessiva che si associa ad una ridotta funzionalità del gene codificante per la relina. Negli ultimi anni questa evidenza ha portato a ritenere il topo hz come un possibile modello animale per lo studio di una sintomatologia isomorfa a quella dai pazienti con ASD (10). È documentato, infatti, che oltre a presentare una riduzione del 50% di relina, il topo maschio hz va incontro a una riduzione progressiva delle PC nel cervelletto nelle prime settimane di vita (11).

Tale evidenza ha condotto a ipotizzare che i topi maschi hz per il gene della relina presentano una sensibilità peculiare agli ormoni sessuali o alterazioni nei loro livelli nel sistema nervoso centrale. Infatti, i topi hz per la relina potrebbero risultare più suscettibili alla perdita delle PC in quanto come maschi presentano ridotti livelli di estrogeni, oppure perché esposti a livelli eccessivamente elevati di testosterone. Queste evidenze suggeriscono che uno sbilanciamento nei livelli di estrogeni vs testosterone, possa associarsi ad alterazioni neuro-morfologiche a carico del cervelletto nei topi hz. L'ipotesi di un equilibrio ormonale alterato negli individui maschi hz, è supportata da uno studio recente che riporta i risultati di un'analisi quantitativa dei neurosteroidi. Tali dati indicano che il cervelletto di topi maschi hz per il gene della relina sarebbe esposto subito dopo la nascita (entro i primi 15 giorni di vita) a livelli più elevati di testosterone e di estradiolo e, invece, ridotti per il DHT (dihydrotestosterone, il metabolita ridotto del testosterone) rispetto a quello dei maschi wt e delle femmine (12).

Dopo aver validato il modello del topo reeler hz per i sintomi di riferimento per i disturbi dello spettro autistico (10), nello studio che presentiamo abbiamo deciso di procedere con un trattamento neonatale con il 17-beta-estradiolo somministrato in singola dose al fine di verificare la capacità di modulazione (cioè ridurre o compensare) di quei profili neuro-morfologici e comportamentali che risultano vulnerabili allo sviluppo della patologia. Tale ipotesi costituisce il naturale proseguimento di uno studio precedente (12) in cui si dimostrava l'efficacia del trattamento in cisterna magna (area disposta tra il cervelletto e la superficie dorsale del midollo allungato) con estradiolo al giorno 5 dalla nascita, sulla sopravvivenza delle PC nei topi maschi hz per il gene della relina.

Materiali e metodi

I protocolli sperimentali utilizzati sono stati approvati dalle autorità istituzionali e sono in accordo con la direttiva della Comunità Europea (86/609) e con le Leggi italiane (DL.vo 116/1992).

Per i nostri esperimenti sono stati utilizzati topi maschi wt e hz di ceppo B6C3Fe. Al giorno 5 post-natale, gli animali sono stati trattati con l'ormone 17- β -estradiolo, iniettato in una somministrazione singola di 1 μ L di volume direttamente in cisterna magna, così come descritto da Sakamoto e colleghi (2003). Dopo un'estesa e accurata analisi comportamentale, gli animali sono stati sacrificati per permettere il prelievo del cervelletto e dell'amigdala.

Studio del comportamento:

- Test dell'*homing*: questo è considerato tradizionalmente atto a fornire un indicatore validato di motivazione sociale nel topo in età neonatale. Il test viene eseguito al giorno post-natale (PND) 9, quando gli occhi sono ancora chiusi e i topolini si servono solo dell'olfatto per potersi orientare e raggiungere l'area dell'apparato definita *nest* (nido, cioè l'area in cui sono presenti gli odori familiari, incluso quello della madre) (13).
- Test dell'*attentional set- shifting*: si tratta di un test cognitivo eseguito in età adulta, analogo al *Wisconsin Card Sorting Task* utilizzato per analizzare i deficit cognitivi in pazienti sia affetti da ASD sia da schizofrenia. Il test consta di tre fasi: discriminazione semplice (SD), discriminazione mista (CD), e infine *reversal* della discriminazione mista (CDR), molto complessa che richiede la formazione di nuove regole per ottenere una ricompensa (14).

Per quanto riguarda sia la procedura istologica sia la stereologia utilizzate in questo lavoro abbiamo fatto riferimento al lavoro di Biamonte (12). In particolare, lo studio di stereologia è stato realizzato grazie alla collaborazione con il laboratorio del Prof. Flavio Keller, Università “Campus Bio-Medico” di Roma. I dati sono stati analizzati con ANOVA a due vie, mediante il programma Stat View (version 4.0). L’analisi dei post-hoc è stata realizzata usando il Tukey Test.

Risultati

– *Crescita ponderale*

Gli animali sono stati monitorati per l’incremento del peso corporeo e, come atteso, il peso aumentava in relazione all’età. Gli animali trattati con l’estradiolo mostravano in generale una riduzione del peso corporeo rispetto ai soggetti di controllo a partire dal giorno dello svezzamento e che permaneva fino all’età adulta [F (3,78)=4.67, p < 0,01].

– *Test dell’homing*

I soggetti wt e hz di controllo o trattati con 17-beta-estradiolo mostravano a PND 9 livelli simili di attività locomotoria generale, [F(1,31)= 0.863; NS]. L’analisi dei dati basata sul calcolo della percentuale di soggetti che raggiungevano l’area *nest*, ha messo in evidenza una differenza di base fra i due genotipi. Nel gruppo di controllo (iniettato con il veicolo), infatti, un numero minore di soggetti hz raggiungeva l’area *nest* rispetto ai topi wt. Il trattamento neonatale con estradiolo ha contrastato efficacemente questo profilo migliorando la *performance* del gruppo hz in modo tale da renderlo confrontabile con i soggetti wt del gruppo di controllo [genotipo x trattamento, ($\chi^2=9,24$ P < 0,01)] (Tabella 1). Il trattamento con il 17-beta-estradiolo sembra invece aver esercitato un effetto deteriorante nei topi wt e compromettere la loro *performance*.

Tabella 1. Test dell’homing

Trattamento	wt	hz
veicolo	33	19.3**
estradiolo	19.4**	37.5

Percentuale di topi che raggiungono l’area *nest*. ** p<0,01 significativamente differente da wt-veh. Riproduzione parziale e modificata da (15)

– *Test Attentional set-shifting (età adulta)*

I topi appartenenti ai due genotipi e ai due trattamenti neonatali non mostravano alcuna differenza nelle prime due fasi di acquisizione. Nella terza fase, invece, emergevano delle differenze significative in funzione del genotipo in interazione con il trattamento [F(1,16)= 5.1, P<0,05] (Figura1). In particolare, i topi wt del gruppo di controllo (veh) apprendevano il *reversal learning* (CDR) più velocemente rispetto ai soggetti hz. È da notare, inoltre, che il trattamento in fase neonatale con estradiolo migliorava notevolmente la *performance* dei soggetti hz, tanto da renderli assimilabili ai soggetti wt del gruppo di controllo. Infine, i topi wt trattati con l’ormone necessitavano di un numero più elevato di prove per apprendere il CDR rispetto ai wt del gruppo di controllo. In analogia con il test dell’homing, una singola somministrazione intracerebrale con estrogeni in fase neonatale sembra deteriorare la capacità dei soggetti wt e compromettere la loro *performance* in questo test in fase adulta.

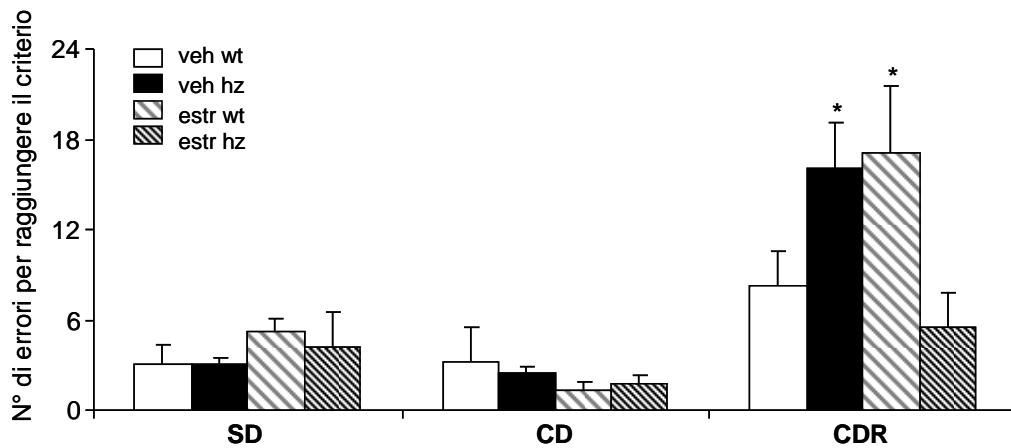


Figura 1. Test dell'*Attentional set-shifting*. Il numero di errori commessi dagli animali prima di raggiungere il criterio è stato misurato per le singole fasi del test. Veh=controlli veicolo. * $p < 0,05$. Riproduzione parziale e modificata da (15)

– Stereologia:

- *Cervelletto*: I topi hz adulti mostrano un numero significativamente ridotto di cellule di PC rispetto ai topi wt, indipendentemente dal trattamento con il 17-beta-estradiolo [genotipo: $(F(1,15) = 142.6, p < 0,01)$] (Figura 2 A).
- *Amigdala*: I topi hz di controllo mostrano una riduzione del numero di interneuroni GABAergici positivi alla parvalbumina (PV+) rispetto ai topi wt [genotipo: $(F(1,12) = 13.0, p < 0,01; p < 0,05)$] (Figura 2 B). Il trattamento con il 17-beta-estradiolo produce un aumento del numero di interneuroni GABAergici PV+ nei topi sia wt sia hz [$F(1,12) = 6.1, p < 0,05$].

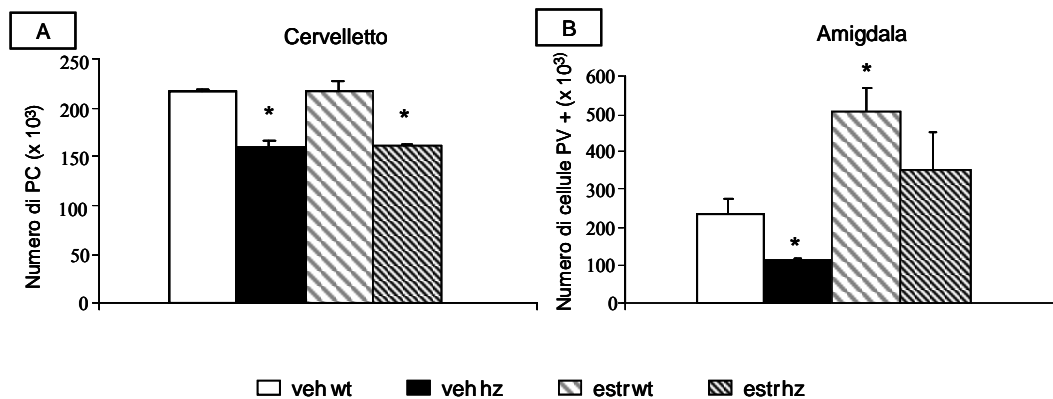


Figura 2. Numero di cellule di Purkinje nel cervelletto (pannello A) e di cellule positive alla parvalbumina in amigdala (pannello B). Veh=controlli veicolo * $p < 0,05$. Riproduzione parziale e modificata da Macri S, et al. (15)

Discussione

Il primo degli obiettivi del presente lavoro era quello di fornire ulteriore dimostrazione che i topi hz per la relina possano costituire un modello valido per studiare i meccanismi patogenetici coinvolti nell'insorgenza dell'ASD. Per questo obiettivo abbiamo fatto riferimento alle risposte individuali dei controlli wt e degli hz nei diversi esperimenti valutando i domini comportamentali tipicamente associati ai soggetti con ASD (16). In linea con le nostre previsioni, abbiamo osservato che i topi hz (i) mostrano una alterazione importante della motivazione nella ricerca dell'area *nest* a PND 9 (ii) presentano in età adulta un aumentato numero di risposte di perseverazione nel *reversal learning* misurato nel test dell'*attentional set-shifting*.

Il test dell'*homing* fornisce indicatori validati di motivazione sociale nel topo in età neonatale (17). I livelli di locomozione generale misurati durante questo test sono apparsi indistinguibili fra i gruppi, così da escludere la possibilità che gli effetti osservati siano dovuti ad alterazioni importanti della locomozione.

I topi eterozigoti adulti, infine, realizzano un numero elevato di errori prima di completare la fase del *reversal learning*, in un paradigma sperimentale analogo al *Wisconsin Card Sorting Task*. Quest'ultimo è comunemente utilizzato per valutare nell'uomo le abilità dipendenti dalla corteccia prefrontale. Tale test, è stato adattato permettendo di distinguere tra gli aspetti discriminatori semplici (discriminazione semplice e combinata) e la maggior parte dei processi cognitivi complessi (18).

Di qui, in accordo con quanto affermato da Brigman e colleghi (19), abbiamo osservato che i topi hz mostrano un disturbo selettivo nel *reversal learning* della discriminazione composita. In linea con i dati ottenuti in pazienti con ASD, anche i topi hz mostrano un aumento delle risposte perseveranti, messo in evidenza da un alto numero di errori realizzati prima di raggiungere il criterio (19).

Effetti compensatori dell'estradiolo somministrato in fase neonatale

Il 17-beta-estradiolo in unica somministrazione a 5 giorni dalla nascita (PND) ha compensato alcune delle alterazioni comportamentali osservate nei topi hz. In particolare, i topi wt iniettati con veicolo e i topi hz trattati con estradiolo appaiono confrontabili per l'*homing*. Data la tipologia di questi test comportamentali, che valutano anche la *performance* motoria, tali dati vanno a corroborare l'ipotesi di una disfunzione cerebellare presente nei topi hz (13) e un potenziale ruolo regolatore della somministrazione di estradiolo. Inoltre, in età adulta i topi hz trattati con estrogeni e i topi appartenenti al gruppo di controllo mostrano analoghe *performance* nel test dell'*attentional set-shifting*.

Il coinvolgimento del cervelletto nelle funzioni cognitive superiori è stato dimostrato attraverso studi di *imaging* e di lesioni nell'uomo (20). In particolare le anomalie cerebellari sono state associate a specifici deficit dell'attenzione (20). L'effetto compensatorio del trattamento neonatale con estradiolo sulle *performance* cognitive evidenziato nel modello animale potrebbe, dunque, essere associato agli effetti osservati sulle PC (12). In particolare Biamonte e colleghi hanno osservato in uno studio precedente che il trattamento neonatale con estradiolo – secondo le stesse modalità utilizzate per il presente studio 0150 – ha controbilanciato efficacemente la riduzione delle PC presente tipicamente nei topi hz a PND 15. I dati mostrano, però, che questi effetti sulle PC sarebbero solo transienti, non permanendo fino all'età adulta. Rispetto a quanto detto per il cervelletto, abbiamo osservato che l'alterazione dell'amigdala presente nei topi hz adulti viene efficacemente neutralizzata dalla

somministrazione neonatale di estradiolo. Si è dunque ipotizzato che le conseguenze di breve durata a seguito della somministrazione di estradiolo potrebbero risultare in una compensazione funzionale a lungo termine delle abilità cognitive probabilmente coinvolgendo altre aree cerebrali come l'amigdala. Infatti, sebbene le disfunzioni cerebellari siano riferite ai disturbi cognitivi, questi deficit sono stati associati con la componente motoria dei test cognitivi (21). In particolare, è stato proposto che il cervelletto potrebbe esercitare effetti negativi sulle performance cognitive attraverso un'interazione alterata corteccia-amigdala-cervelletto (22).

L'obiettivo principale del presente studio era quello di dimostrare un'interazione funzionale tra ormoni gonadici e il gene della relina, la natura del nostro disegno sperimentale ci ha tuttavia permesso di osservare anche gli effetti di tale trattamento nel gruppo dei wt. Mentre il trattamento con estradiolo neonatale è in grado di compensare i deficit comportamentali e neuro-morfologici presenti nei topi hz, esso sembra indurre alterazioni comportamentali quando somministrato a soggetti "normali". Tali risultati supportano indirettamente l'importanza di un equilibrio del rapporto testosterone/estrogeni all'interno dei disturbi del neurosviluppo (2). Tale ipotesi è sostenuta anche dal fatto che gli hz trattati con estradiolo mostrano risposte simili a quelle dei soggetti wt trattati con veicolo in test comportamentali caratterizzati dall'assenza di differenze dipendenti dal genotipo. I test comportamentali nei quali la vulnerabilità genetica non è presente, rivelano che i soggetti hz sono apparentemente protetti dalle conseguenze "negative" dell'alterato rapporto testosterone/estradiolo a livello cerebrale.

La convergenza delle anomalie cerebrali (in particolare cervelletto e amigdala), l'alterazione di meccanismi cellulari che sono alla base dell'espressione di geni candidati e le disfunzioni del comportamento, conferiscono al modello qui presentato (il topo *reeler* eterozigote) un alto grado di validità di costruito e di facciata, risultando valido per poter studiare le interazioni tra la vulnerabilità genetica e i modulatori epigenetici, come ad esempio gli ormoni sessuali (10).

Ringraziamenti

Desideriamo ringraziare: F. Biamonte, R. Marino e F. Keller del Laboratorio di Neuroscienze dello Sviluppo, Università Campus Bio-Medico, Roma; il contributo da parte della Foundation Jerome Lejeune (Francia).

Bibliografia

1. Baron-Cohen S. The extreme male brain theory of autism. *Trends in Cognitive Sciences* 2002;6:248-54.
2. Knickmeyer RC, Baron-Cohen S. Fetal testosterone and sex differences in typical social development and in autism. *Journal of Child Neurology* 2006;21:825-45.
3. Baron-Cohen S, Wheelwright S. The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2004;34:163-75.
4. Kates N, George L. Organizational and environmental factors can influence effectiveness of new care models. *Healthcare Papers* 2004;5:68-71.
5. Bauman M, Kemper TL. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 1985;35:866-74.
6. Lee M, Martin-Ruiz C, Graham A, Court J, Jaros E, Perry R, Iversen P, Bauman M, Perry E. Nicotinic receptor abnormalities in the cerebellar cortex in autism. *Brain* 2002;125:1483-95.
7. Persico AM, D'Agruma L, Maiorano N, Totaro A, Militerni R, Bravaccio C, et al. Reelin gene alleles and haplotypes as a factor predisposing to autistic disorder. *Molecular Psychiatry* 2001;6:150-9.

8. Keller F, Persico AM. The neurobiological context of autism. *Molecular Neurobiology* 2003;28:1-22.
9. Fatemi SH, Stary JM, Halt AR, Realmuto GR. Dysregulation of Reelin and Bcl-2 proteins in autistic cerebellum. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2001;31:529-35.
10. Laviola G, Ognibene E, Romano E, Adriani W, Keller F. Gene-environment interaction during early development in the heterozygous reeler mouse: clues for modelling of major neurobehavioral syndromes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2009;33(4):560-72.
11. Hadj-Sahraoui N, Frederic F, Delhaye-Bouchaud N, Mariani J. Gender effect on Purkinje cell loss in the cerebellum of the heterozygous reeler mouse. *Journal of Neurogenetics* 1996;11:45-58.
12. Biamonte F, Assenza G, Marino R, D'Amelio M, Panteri R, Caruso D, Scurati S, Yague JG, Garcia-Segura LM, Cesa R, Strata P, Melcangi RC, Keller F. Interactions between neuroactive steroids and reelin haploinsufficiency in Purkinje cell survival. *Neurobiology of Disease* 2009;36(1):103-15.
13. Laviola G, Adriani W, Gaudino C, Marino R, Keller F. Paradoxical effects of prenatal acetylcholinesterase blockade on neuro-behavioral development and drug-induced stereotypies in reeler mutant mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;187:331-44.
14. Colacicco G, Welzl H, Lipp HP, Wurbel H. Attentional set-shifting in mice: modification of a rat paradigm, and evidence for strain-dependent variation. *Behavioural Brain Research* 2002;132:95-102.
15. Macri S, Biamonte F, Romano E, Marino R, Keller F, Laviola G. Perseverative responding and neuroanatomical alterations in adult heterozygous reeler mice are mitigated by neonatal estrogen administration. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:1374-87.
16. Crawley JN. Mouse behavioral assays relevant to the symptoms of autism. *Brain Pathology* 2007;17:448-59.
17. Alleva E, Bignami G. Prenatal benzodiazepine effects in mice: postnatal behavioral development, response to drug challenges, and adult discrimination learning. *Neurotoxicology* 1986;7:303-17.
18. Garner JP, Thogerson CM, Wurbel H, Murray JD, Mench JA. Animal neuropsychology: validation of the Intra-Dimensional Extra-Dimensional set shifting task for mice. *Behavioural Brain Research* 2006;173:53-61.
19. Brigman JL, Padukiewicz KE, Sutherland ML, Rothblat LA. Executive functions in the heterozygous reeler mouse model of schizophrenia. *Behavioral Neuroscience* 2006;120:984-8.
20. Steinlin M. Cerebellar disorders in childhood: cognitive problems. *Cerebellum* 2008;7:607-10.
21. Haarmeier T, Thier P. The attentive cerebellum - myth or reality? *Cerebellum* 2007;6:177-83.
22. Leggio MG, Tedesco AM, Chiricozzi FR, Clausi S, Orsini A, Molinari M. Cognitive sequencing impairment in patients with focal or atrophic cerebellar damage. *Brain* 2008;131:1332-43.

INFLUENZE GENETICHE E AMBIENTALI SUI TRATTI DI TIPO AUTISTICO: UNO STUDIO SU POPOLAZIONE GEMELLARE

Corrado Fagnani (a), Virgilia Toccaceli (a), Valeria Patriarca (b), Emanuele Tarolla (a), Cristina D'Ippolito (a), Sabrina Alviti (a), Silvia Sereni (c), Lorenzo Fantozzi (a), Angelo Picardi (a), Maria Antonietta Stazi (a)

(a) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

(b) Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sanità Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

(c) ASL RM B, Roma, Italia

Introduzione

I disturbi dello spettro autistico (DSA) rappresentano l'estremo di una costellazione di tratti distribuiti in un *continuum* nella popolazione generale, che riguardano una triade di dimensioni di disabilità sul versante comportamentale: (i) difficoltà nella interazione sociale (IS), (ii) difficoltà nelle capacità di comunicazione (CC), (iii) presenza di modalità ristrette e ripetitive di comportamenti, interessi e attività (CR).

Studi precedenti hanno mostrato un certo grado di familiarità per alcune delle dimensioni dello spettro autistico, con punteggi tendenzialmente più elevati in parenti consanguinei di pazienti autistici. Gli studi familiari, che rappresentano la maggior parte degli studi pubblicati sull'autismo, presentano il grande svantaggio di non poter direttamente stabilire se l'aggregazione familiare osservata ha origine da influenze genetiche o da esposizioni ambientali condivise dai membri della famiglia.

Lo studio dei gemelli permette di chiarire i contributi di queste due componenti per ognuna delle tre dimensioni di disabilità comportamentali di tipo autistico. In breve, il metodo di indagine gemellare è basato sul confronto tra gemelli monozigoti (MZ) e gemelli dizigoti (DZ). Assumendo che le esposizioni ambientali rilevanti per uno specifico tratto multifattoriale in studio siano condivise dai gemelli MZ e dai gemelli DZ nella stessa misura (*equal environments assumption*), una correlazione maggiore tra i MZ rispetto ai DZ può essere considerata come indicazione di effetti genetici sul tratto in questione. La "ereditabilità" del tratto (cioè la proporzione della sua varianza totale spiegata dai fattori genetici) può essere stimata come il doppio della differenza tra le correlazioni nei MZ e nei DZ. Inoltre, considerati più tratti multifattoriali (ad esempio le diverse dimensioni di disabilità dello spettro autistico), se la correlazione tra i gemelli per due diversi tratti (ad esempio, nel caso dello spettro autistico, la correlazione tra la dimensione IS in un gemello e la dimensione CC nel co-gemello) è più elevata nei MZ rispetto ai DZ, ciò suggerisce l'esistenza di una base genetica comune ai due tratti (correlazione genetica) (1).

Il Registro Nazionale Gemelli (RNG, www.iss.it/gemelli) (2) dell'Istituto Superiore di Sanità ha implementato uno studio con la finalità di esplorare le influenze genetiche e ambientali sulla capacità di interazione sociale e di comunicazione, e sulla capacità di avere interessi e attività non ristretti, non ripetitivi e non stereotipati. Lo studio si colloca nell'ambito del Progetto "Un approccio epidemiologico ai disturbi dello spettro autistico" promosso dal Ministro della Salute, ed è stato approvato dal Comitato etico dell'ISS.

Metodi

Popolazione in studio: i soggetti in studio sono gemelli precedentemente arruolati nel RNG, che attualmente contiene informazioni su circa 24.000 gemelli iscritti. Il campione è stato selezionato nell'ambito di una vasta indagine sul benessere psico-fisico tra gli adulti di tre aree metropolitane del Nord, Centro e Sud Italia (Milano, Roma e Palermo). Da febbraio a novembre 2010, circa 5.200 gemelli in età compresa tra 18 e 65 anni, già arruolati nel RNG, sono stati contattati per posta e invitati a partecipare all'indagine. Nello stesso contatto postale, i gemelli hanno ricevuto il modulo di consenso informato, i questionari sui tratti in studio e una richiesta di donazione di un campione di saliva per futuri studi, tramite kit per l'autoraccolta che i gemelli consenzienti dovevano rispedire alla Banca biologica del RNG presso l'Istituto Superiore di Sanità.

Misure: la raccolta dei dati sui vari tratti di tipo autistico è stata condotta tramite il test autosomministrato Autism Spectrum Quotient (AQ) (3, Allegato) proposto da Simon Baron-Cohen e colleghi del Centro di Ricerca sull'Autismo di Cambridge. Il test AQ è un facile strumento che consente di misurare il livello di tratti autistici negli adulti della popolazione generale aventi un quoziente di intelligenza nell'intervallo di normalità. Il test comprende 50 affermazioni che coprono cinque diverse aree (10 item per ciascun area) dello spettro autistico: capacità sociali, capacità di comunicazione, immaginazione, attenzione ai dettagli, cambiamenti di attenzione. Ogni affermazione è codificata su una scala di tipo Likert a 4 modalità (da 1 = 'sono perfettamente d'accordo' a 4 = 'sono del tutto in disaccordo', ad indicare un livello da lieve a grave per il comportamento anormale o di tipo autistico).

Il test AQ non è un mezzo per fare diagnosi ma un valido strumento per quantificare in maniera rapida dove si colloca ogni individuo in un continuum che va da tratti decisamente autistici alla normalità.

La determinazione della zigosità è stata fatta sulla base di un questionario standard che mira a stabilire il grado di somiglianza fisica dei gemelli durante l'infanzia. L'affidabilità di questo metodo, ben affermato negli studi gemellari, è stata stimata in un sottocampione di 58 coppie di gemelli dello stesso sesso su cui è stata effettuata l'analisi genetica su 9 specifici marker; 54 coppie (93,1%) sono risultate correttamente classificate tramite il metodo con questionario.

Analisi statistica

Descrizione del campione: È stata calcolata, tramite il software Stata (versione 9.2), la media e la deviazione standard dei punteggi totali e subtotali del test AQ, per zigosità e sesso, per i gemelli considerati come individui.

Correlazione: Per il punteggio totale AQ, sono state stimate le correlazioni, aggiustate per età e sesso, tra gemello e co-gemello nelle coppie MZ e DZ, utilizzando il software Mx (4).

Modelli di equazioni strutturali: Sono stati utilizzati i modelli di equazioni strutturali e il software Mx per la stima della componente genetica e ambientale del punteggio totale AQ, aggiustate per età e sesso. Tramite questi modelli, la varianza del punteggio totale AQ è stata decomposta nel contributo di (i) fattori genetici, (ii) fattori ambientali condivisi dai gemelli (es. fattori della vita intra-uterina o familiari) e (iii) fattori ambientali specifici per l'individuo (es. infezioni o eventi traumatici).

Il campione attuale non è ancora sufficientemente numeroso per poter effettuare un'analisi multivariata, che quindi verrà condotta solo sul campione finale. Lo scopo di questo tipo di analisi è stimare la correlazione genetica e ambientale tra le diverse dimensioni dello spettro

autistico, confrontando due modelli alternativi (Figura 1). Un dei due modelli è noto come “Independent Pathway” e ipotizza che i fattori genetici e quelli ambientali influenzino direttamente le dimensioni, con un impatto eventualmente diverso su ciascuna di esse. Il modello alternativo, detto “Common Pathway”, assume che le dimensioni riflettano una comune suscettibilità latente, a sua volta influenzata da fattori genetici e ambientali. Entrambi i modelli includono sia influenze (genetiche e ambientali) condivise dalle dimensioni sia influenze specifiche per ciascuna dimensione.

Risultati

Al dicembre 2010, 1.217 gemelli (23,4%) hanno accettato di partecipare e hanno spedito i questionari compilati. Non sono state rilevate differenze significative tra rispondenti e non rispondenti per quanto riguarda zigosità e livello di istruzione, mentre tra i rispondenti è stata registrata una più alta proporzione di femmine.

Il campione considerato per questo studio preliminare include 332 gemelli (88 coppie, 156 gemelli “spaiati”), il cui test AQ è stato codificato e validato a fine dicembre 2010. Dopo l’esclusione di 8 gemelli con zigosità sconosciuta a causa di risposte mancanti al questionario sulla somiglianza fisica o risposte discordanti rispetto ai co-gemelli, 324 gemelli (118 maschi e 206 femmine, 165 MZ e 159 DZ) sono stati considerati per l’analisi tramite il metodo gemellare. La correlazione per il punteggio totale AQ risulta leggermente più alta tra i gemelli MZ (0.53) rispetto ai DZ (0.41), il che suggerisce un moderato contributo dei fattori genetici nell’espressione dei tratti dello spettro autistico. La stima di ereditabilità ottenuta è del 24%, con un contributo simile (29%) stimato per le influenze ambientali condivise dai gemelli. I fattori ambientali specifici per l’individuo spiegano quasi la metà (47%) della varianza nel punteggio totale AQ.

Discussione

Questa analisi preliminare mostra un moderato contributo dei fattori genetici nelle differenze inter-individuali osservate per i tratti di tipo autistico. Si evidenzia una possibile sostanziale influenza dei fattori ambientali sia condivisi dai gemelli (es. esposizioni nella vita intrauterina o familiari) sia specifici dell’individuo (es. infezioni o eventi traumatici) su questi tratti. Le nostre correlazioni e la stima della componente genetica e ambientale dei tratti sono in linea con quelle ottenute da Hoekstra e colleghi (5) in un precedente studio gemellare nella popolazione generale olandese in cui sono stati considerati anche dati su fratelli non gemelli.

La raccolta dei dati sui tratti in studio e la loro registrazione nel database del RNG è ancora in corso. A compimento, un ampio campione gemellare e quindi un’elevata potenza statistica sarà disponibile per molte analisi.

Sarà quindi quantificato il ruolo dei fattori genetici (ereditabilità) e delle influenze ambientali nel determinare le differenze inter-individuali osservate nel punteggio totale AQ e nel punteggio di ogni sotto-dimensione comportamentale di tipo autistico. Inoltre, verrà eseguita l’analisi multivariata per stimare la correlazione genetica e ambientale tra le differenti sotto-dimensioni, utilizzando i modelli sopra descritti. Ulteriori ipotesi che verranno testate si riferiscono alle eventuali differenze per sesso ed età nella componente genetica e ambientale delle dimensioni dello spettro autistico, e alle possibili modificazioni dell’effetto di tali componenti da parte di specifiche esposizioni ambientali.

Per le analisi multivariate, potranno essere adottate diverse strategie sul numero delle dimensioni dello spettro autistico, poiché i risultati degli studi sulla struttura fattoriale del questionario AQ sono stati piuttosto inconsistenti.

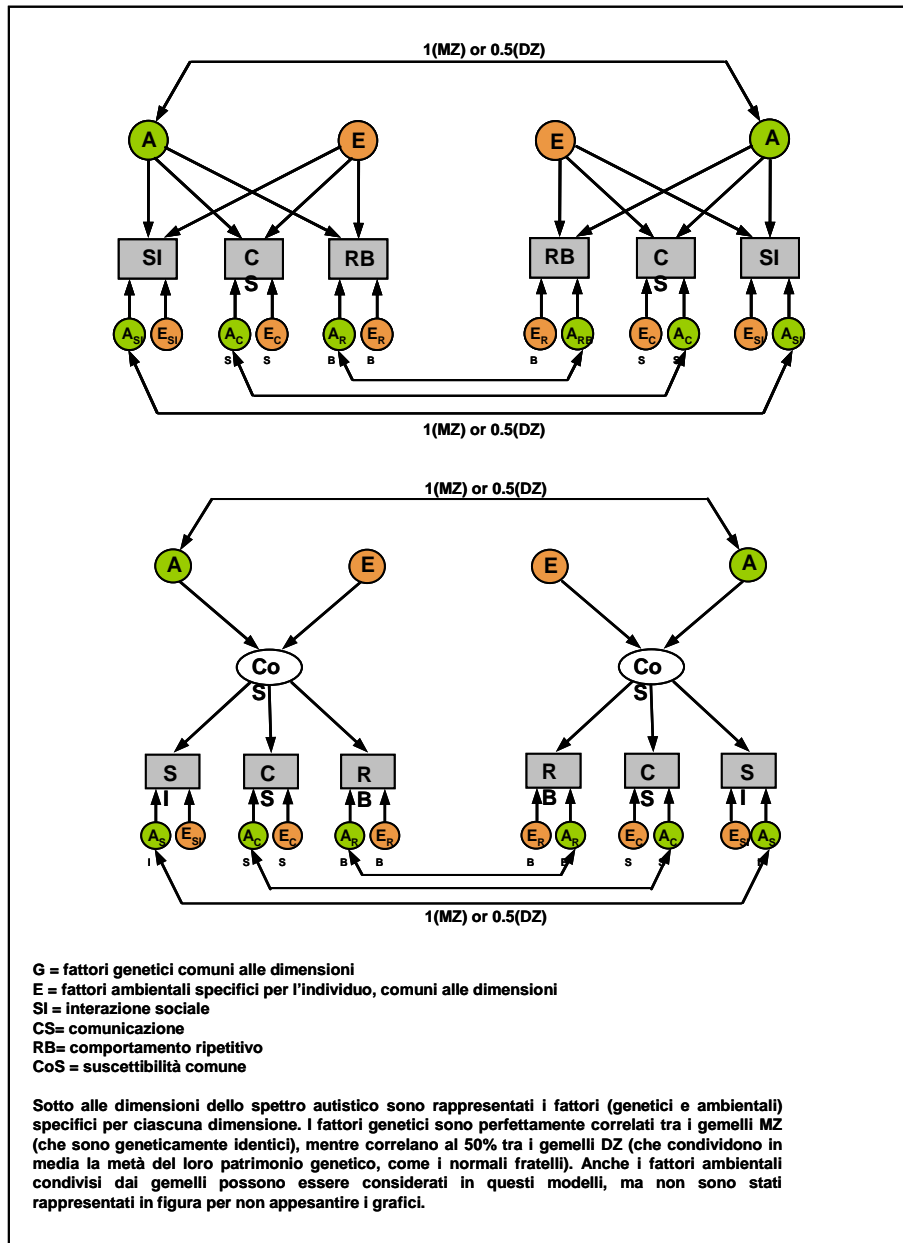


Figura 1. Modelli multivariati *Independent Pathway* e *Common Pathway* per lo studio delle dimensioni dello spettro autistico nel gemello (sinistra) e nel co-gemello (destra)

Bibliografia

1. Neale MC, Cardon LR. *Methodology for Genetic Studies of Twins and Families*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publisher; 1992.
2. Fagnani C, Brescianini S, Cotichini R, D'Ippolito C, Dukic T, Giannantonio L, Medda E, Nisticò L, Patriarca V, Pulciani S, Rotondi D, Toccaceli V, Stazi MA. The Italian twin register: new cohorts and tools, current projects and future perspectives of a developing resource. *Twin Res Hum Genet*. 2006;9:799-805.
3. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E. The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J Autism Dev Disord*. 2001; 31:5-17. Erratum in: *J Autism Dev Disord* 2001;31:603.
4. Neale MC, Boker SM, Xie G, Maes H (2006). *Mx: Statistical Modeling*, 7th ed. Richmond, Department of Psychiatry, Virginia Commonwealth University, 2006.
5. Hoekstra RA, Bartels M, Verweij CJ, Boomsma DI. Heritability of autistic traits in the general population. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:372-7.

Allegato

II Test AQ

AQ Test (Autism-Spectrum Quotient).

Da: Baron-Cohen S. *et al.* Autism Research Centre, Cambridge University. MRC-SBC/SJW Feb 1998. Traduzione validata Ruta L, Università di Catania.

1. Preferisco svolgere le attività con gli altri piuttosto che da solo.
2. Preferisco fare le cose sempre nello stesso modo.
3. Se cerco di immaginare qualcosa, trovo molto semplice creare un'immagine nella mia mente.
4. Frequentemente vengo così fortemente assorbito da una cosa che perdo di vista le altre cose.
5. Spesso noto piccoli suoni che gli altri non notano.
6. Di solito noto i numeri di targa delle macchine o simili sequenze di informazioni.
7. Frequentemente le altre persone mi dicono che quanto ho detto è scortese, anche quando io penso sia cortese.
8. Quando leggo una storia, riesco facilmente a immaginare come i personaggi potrebbero apparire.
9. Sono affascinato dalle date.
10. In un gruppo sociale, riesco facilmente a seguire le conversazioni di parecchie persone.
11. Trovo le situazioni sociali semplici.
12. Ho la tendenza a notare dettagli che gli altri non notano.
13. Preferisco andare in biblioteca piuttosto che ad una festa.
14. Trovo semplice inventare racconti.
15. Mi trovo attratto più fortemente dalle persone che dalle cose.
16. Tendo ad avere interessi molto forti e mi innervosisco se non posso perseguirli.
17. Mi piace chiacchierare.
18. Quando parlo, non è sempre facile per gli altri inserirsi nella conversazione.
19. Sono affascinato dai numeri.

20. Quando leggo una storia, trovo difficile capire le intenzioni dei personaggi.
21. Non amo particolarmente leggere romanzi.
22. Trovo difficile fare nuove amicizie.
23. Noto costantemente degli schemi nelle cose.
24. Preferisco andare al teatro piuttosto che al museo.
25. Non mi infastidisco se le mie routine quotidiane vengono disturbate.
26. Mi capita frequentemente di non sapere come continuare una conversazione.
27. Trovo semplice "leggere tra le righe" quando qualcuno mi parla.
28. Di solito mi concentro di più sull'intera figura che su piccoli dettagli.
29. Non sono molto bravo a ricordare i numeri telefonici.
30. Di solito non noto piccoli cambiamenti in una situazione o nell'aspetto di una persona.
31. So distinguere se chi mi ascolta si sta annoiando.
32. Trovo semplice fare più di una cosa contemporaneamente.
33. Quando parlo al telefono, non sono sicuro quando è il mio turno di parlare.
34. Amo fare le cose spontaneamente.
35. Sono spesso l'ultimo a capire il punto di una battuta.
36. Trovo semplice capire cosa una persona sta pensando o provando, semplicemente guardandola in faccia.
37. Se c'è un'interruzione, io posso ritornare a ciò che stavo facendo molto velocemente.
38. Sono bravo nella conversazione sociale.
39. Le persone spesso mi dicono che persevero sempre sulla stessa cosa.
40. Quando ero piccolo, mi piaceva fare giochi di finzione con altri bambini.
41. Mi piace raccogliere informazioni su categorie di cose (es. tipi di macchine, tipi di uccelli, tipi di treni, tipi di piante, ecc.).
42. Trovo difficile immaginarmi nei panni di qualcun altro.
43. Mi piace pianificare attentamente ogni attività a cui partecipo.
44. Mi piacciono gli eventi sociali.
45. Trovo difficile capire le intenzioni delle persone.
46. Le situazioni nuove mi rendono ansioso.
47. Mi piace incontrare persone nuove.
48. Sono un buon diplomatico.
49. Non sono molto bravo a ricordare la data di nascita delle persone.
50. Trovo semplice fare giochi di finzione con i bambini.

Algoritmo per il calcolo della zigosità - solo per coppie dello stesso sesso

Durante l'infanzia

- | | | |
|--|----|----|
| 1. Sentivate dire che eravate uguali come due gocce d'acqua? | NO | SI |
| 2. Il colore dei vostri capelli era uguale? | NO | SI |
| 3. il colore dei vostri occhi era uguale? | NO | SI |
| 4. I vostri genitori vi confondevano l'uno con l'altro? | NO | SI |
| 5. I vostri amici vi confondevano l'uno con l'altro? | NO | SI |
| 6. Gli insegnanti vi confondevano l'uno con l'altro? | NO | SI |

I gemelli che rispondono SÌ agli item 1, 2, 3 e SÌ all'item 4 o 5 o 6, sono classificati come Monozigoti.

Seconda sezione

Approcci terapeutici

VALUTAZIONE CLINICA E GESTIONE DI BIMBI CON SOSPETTO DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO: IDEE DA STUDI SU NEONATI AD ALTO RISCHIO *

Sally J. Rogers

MIND Institute (Medical Investigations of Neurodevelopmental Disorders), Davis University of California, USA

L'autismo insorge e si manifesta in molti modi diversi. Alcuni bambini mostrano sintomi già prima del primo compleanno, e mantengono un pattern sorprendentemente costante nel tempo. Altri mostrano un pattern di sviluppo del tutto tipico nelle fasi precoci, perdendo poi capacità già acquisite nei domini socio-emozionale e cognitivo. Altri ancora non mostrano segni precoci, ma neanche sembrano perdere capacità già presenti. I loro pattern comportano il raggiungimento di un plateau di sviluppo caratterizzato da un successivo mancato progresso.

Studi prospettici sullo sviluppo di bimbi appartenenti a famiglie nelle quali sia già presente almeno un bambino con autismo stanno modificando la comprensione dell'insorgenza e delle caratteristiche dei sintomi del disturbo. Tali studi sono finalizzati all'individuazione di segni precoci che possano portare ad una più precoce diagnosi. Si guarda ad esempio lo sviluppo del linguaggio e delle abilità motorie, e la capacità di osservazione e di riconoscimento di oggetti e facce (valutando ad esempio il tempo di osservazione di un oggetto nuovo, la capacità di memorizzare l'oggetto, il diverso pattern di osservazione di facce immobili, la risposta dei potenziali evocati in presenza di uno sguardo diretto). Ma perché focalizzarsi sull'individuazione precoce del disturbo? Da uno studio di Mandell *et al.* (1) risulta che mediamente i genitori iniziano ad avere i primi sospetti intorno ai 18-19 mesi di età del bambino (circa un anno e mezzo). Negli Stati Uniti la diagnosi di autismo arriva mediamente tra i 34 e i 61 mesi di età (circa 3-5 anni). Vi sono quindi 1-2 anni di ritardo tra i primi segni e la conferma di diagnosi, cioè vi è un ritardo di circa 1-2 anni nell'inizio del trattamento.

Una individuazione più precoce potrebbe permettere un più precoce intervento, producendo risultati potenzialmente migliori. Secondo la teoria degli effetti secondari, infatti, le difficoltà che il bambino con autismo incontra nel conseguire un adeguato apprendimento sociale, insieme alla sua tendenza naturale all'isolamento, comportano una crescente deprivazione sociale che ha come effetto l'alterazione nel normale corso dello sviluppo neuropsicologico. L'apprendimento e la memoria sono infatti associati a modifiche cerebrali su più livelli. Lo sviluppo e la "potatura" (pruning) delle connessioni dendritiche e sinaptiche sono influenzate dall'uso o dal mancato uso delle strutture. I trattamenti comportamentali sembrano quindi in grado di causare cambiamenti nella struttura, funzione e organizzazione cerebrale (2, 3), e tanto più precoce è il trattamento tanto maggiore sembra esserne l'effetto (4).

I trattamenti comportamentali sembrano essere più o meno efficaci anche in funzione della loro intensità. In uno studio di Dawson *et al.* (5), condotto nello Stato di Washington (USA) su 48 bimbi con autismo o DGS-NAS, con età media di 23 mesi, seguiti per 2 anni consecutivi, sono stati confrontati l'*Early Start Denver Model* (ESDM) e la gestione standard dei pazienti con DSA prevista nello Stato. L'ESDM, trattamento comportamentale precoce e intensivo, consisteva in un trattamento comportamentale somministrato da terapisti specificamente

* Titolo originale *Clinical assessment and management of toddlers with suspected autism spectrum disorder: insights from studies of high risk infants*. Resoconto in italiano a cura di Flavia Chiarotti, Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, ISS.

addestrati per 20 ore settimanali, suddivise in 2 sessioni giornaliere di 2 ore ciascuna per 5 giorni/settimana. La gestione standard dei pazienti con DSA prevista nello Stato consisteva invece nell'accesso ai servizi della comunità al momento della prima valutazione e in occasione di due successivi follow-up annuali. Durante queste visite veniva effettuata una valutazione diagnostica complessiva e venivano consigliati ai genitori gli interventi più appropriati. Le famiglie ricevevano manuali e materiale da leggere all'inizio e due volte/anno durante i due anni dello studio. Per i bambini del gruppo di controllo venivano riportati dai familiari una media di 9,1 ore di terapia individuale e 9,3 ore di interventi di gruppo a settimana, durante i due anni di studio.

Rispetto ai bimbi di controllo, i bambini del gruppo ESDM mostravano miglioramenti significativamente superiori nel quoziente intellettivo, nel linguaggio espressivo e nel comportamento adattivo. Inoltre, al termine del periodo di intervento nel gruppo di controllo si era osservato un peggioramento della severità di diagnosi nel 23,8% dei bimbi, passati da DGS-NAS ad autismo, e un miglioramento nel 4,8% dei bimbi, passati da autismo a DGS-NAS. Nel gruppo ESDM, al contrario, il peggioramento di diagnosi aveva riguardato l'8,3% di bimbi e il miglioramento il 29,2% di bimbi. Tali differenze erano significative. Altri studi sui genitori dei bambini, nel breve come nel lungo periodo, sono stati realizzati e altri ancora sono in corso di realizzazione.

In conclusione:

- occorrono studi longitudinali che mettano a confronto diversi gruppi di bambini per poter verificare l'ipotesi che differenze comportamentali precoci possano essere indicative di un incipiente DSA;
- deve essere data priorità allo sviluppo e alla valutazione di efficacia di interventi precoci, in quanto una diagnosi precoce non è importante a meno che non vi siano trattamenti precoci efficaci e accessibili;
- sono necessari modelli che permettano di tradurre le pratiche di intervento sviluppate per bambini di 3-5 anni di età a bambini di soli 12 mesi, valutandone l'efficacia, attraverso sperimentazioni cliniche randomizzate appropriatamente disegnate;
- lo sviluppo di interventi efficaci che possano essere somministrati dai genitori è un obiettivo critico nel trattamento dei DSA, per garantire la maggiore precocità e la necessaria intensità di intervento, e rendere quindi possibile la prevenzione.

Bibliografia

1. Mandell DS, Novak MM, Zubritsky CD. Factors associated with age of diagnosis among children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2005;116:1480-6.
2. Keller TA, Just MA. Altering cortical connectivity: remediation-induced changes in the white matter of poor readers. *Neuron* 2009;64:624-31.
3. Spironelli C, Penolazzi B, Vio C, Angrilli A. Cortical reorganization in dyslexic children after phonological training: evidence from early evoked potentials. *Brain* 2010;133:3385-95.
4. Lovaas OI. Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *J Consult Clin Psychol* 1987;55(1):3-9.
5. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, Donaldson A, Varley J. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics* 2010;125:e17-23.

INTERVENTI FARMACOLOGICI PER L'AUTISMO: OPPORTUNITÀ E RISCHI *

Fred R. Volkmar

Yale Child Study Center, New Haven, Connecticut, USA

La nostra comprensione dell'autismo è molto cambiata e cresciuta negli ultimi anni, ciò nonostante le nuove conoscenze acquisite presentano molte lacune che ancora non riusciamo a colmare. Questo rende difficile, sia nel caso di trattamenti comportamentali che farmacologici, passare dai risultati della ricerca all'applicazione nel mondo reale.

A partire dagli anni '80 si sono iniziati a studiare gli effetti dei trattamenti farmacologici nell'autismo. Ad esempio per ciò che riguarda l'aloiperidolo, utilizzato soprattutto per trattare i comportamenti aggressivi, si è dimostrato in un primissimo studio randomizzato in doppio cieco essere in grado di migliorare le capacità di apprendimento. Gli anni '90 hanno visto un incremento del 50% nel trattamento farmacologico dei bambini con disturbi dello spettro autistico. Tra i farmaci principalmente utilizzati troviamo gli antidepressivi (fluoxetina, prozac), e gli antipsicotici di nuova generazione come il risperidone e il metilfenidato. Gli studi condotti sulla loro reale efficacia si sono però rilevati insufficienti sia in numero che per la loro qualità.

Tra i farmaci utilizzati per i disturbi dello spettro autistico ricordiamo:

- Aloiperidolo
- Fenfluramina
- Clonidina
- Nalotrexone
- Propranololo
- Stimolanti
- Clomipramina
- SSRI
- Secretina
- Amantadina
- Anticonvulsivi
- Nuovi antipsicotici

Per arrivare a risposte conclusive sull'efficacia di queste sostanze nel trattamento per l'autismo, sono necessari ancora molti studi clinici che, d'altra parte, presentano vari ordini di difficoltà sia di tipo economico, ma anche relativi alle necessità intrinseche di uno studio che voglia arrivare a conclusioni basate sull'evidenza.

I problemi che si incontrano nella ricerca clinica di tipo farmacologico sono molteplici. A parte i costi, vi è quello della dimensione campionaria. In uno studio in doppio cieco, il numero dei bambini necessari è di almeno 30 bambini in ciascun gruppo. Vi è poi la necessità di raffinare la scala delle unità di misura attraverso le quali si valuta il valore dell'effetto del trattamento. A differenza di altri tipi di studi, come quelli relativi agli effetti dei trattamenti comportamentali, nel caso degli studi farmacologici le unità di misure utilizzate sono molto sommarie (ad esempio del tipo: il bambino sta peggio, il bambino sta un po' meglio, il bambino sta molto meglio). Uno dei problemi più vincolanti degli studi basati sull'evidenza è la

* Titolo originale *Pharmacological interventions in autism: opportunities and challenges*. Resoconto in italiano a cura di Aldina Venerosi, Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, ISS.

variabilità tra i gruppi considerati e dentro i gruppi in esame. Negli studi randomizzati infatti è necessario condurre studi multicentrici, poiché la variabilità della dimensione dell'effetto può essere molto alta, anche in relazione ad una diversa incidenza dell'effetto placebo. A titolo di esempio negli Stati Uniti è stato possibile riscontrare una variabilità tra i siti di uno studio multicentrico degli effetti della somministrazione di farmaci psicotropici che va da circa il 50% al 70%, che è una variabilità molto alta. L'ultima questione di cui è necessario tenere conto quando si valutino gli effetti benefici di un farmaco è di fare un bilancio di questi effetti con quelli non desiderati.

Per valutare il contributo della ricerca psicofarmacologica all'insieme dei trattamenti per i disturbi dello spettro autistico, è necessario considerare che i farmaci rappresentano solo una parte dell'intervento necessario, essendo molteplici i sintomi di questi disturbi e non tutti trattabili con una strategia farmacologica. Se ad esempio consideriamo i problemi di linguaggio presenti nell'autismo, i farmaci non evidenziano effetti significativi su queste competenze, mentre ne hanno sulla presenza di comportamenti ripetitivi o aggressivi.

Un altro aspetto che va considerato sono gli aspetti medici dell'autismo. Essi sono molto importanti quando si valuti la necessità di un trattamento farmacologico di tipo psicotropico, se consideriamo che un bambino autistico spesso non riesce ad utilizzare il linguaggio per esprimere sintomi dolorifici o di disagio dovuti a patologie anche passeggero. I comportamenti problema possono rappresentare il modo in cui il bambino comunica la presenza di un fastidio o disagio fisico e quindi il trattamento che inibisce questi comportamenti può essere rischioso.

I farmaci che vengono utilizzati nei disturbi dello spettro autistico sono indirizzati a diversi aspetti della sintomatologia autistica, e in generale ai comportamenti ripetitivi o 'di maniera', ai comportamenti aggressivi, ai comportamenti auto-lesionistici, e dove presenti, agli episodi convulsivi. In particolari sottopopolazioni di autismi, generalmente caratterizzati da specifici livelli di disabilità intellettiva, si può riscontrare una comorbidità psicopatologica, per esempio l'ansia, problemi di attenzione o sintomi depressivi, e anche in questi casi viene preso in considerazione l'uso di trattamenti psicofarmacologici.

In realtà non esistono delle risposte univoche per operare una scelta del trattamento farmacologico e se consideriamo i due principali sistemi di riferimento per la diagnosi e gli interventi, il sistema americano con il DSM-IV e quello internazionale dell'ICD 10, si possono trovare delle radicali diversità di approccio. Questo evidenzia quanta strada debba ancora fare la ricerca per chiarire l'efficacia degli interventi farmacologici. In questa realtà poco definita, proliferano molte proposte di intervento, la maggior parte delle quali non è in effetti accompagnata da una buona verifica basata sull'evidenza.

Un farmaco su cui si è condotto il migliore studio clinico, ad oggi fatto nell'ambito dei trattamenti farmacologici per l'autismo, è la secretina (1). Lo studio ha coinvolto molti trial di trattamento in doppio cieco ed è stato conclusivo nel considerare la secretina un farmaco inefficace nel trattamento con autismo. Come la secretina esistono molte proposte di trattamenti detti complementari o alternativi per i quali non esiste nessun dato di efficacia basato sull'evidenza. Ne portiamo alcuni esempi:

- Lenti Irlen
- Comunicazione facilitata
- Psicoterapia psicodinamica
- Terapia sacro craniale
- *Packing* e trattamento somatico
- Terapia chelante

In generale i sintomi target dei farmaci sono specifici e spesso non coinvolgono i sintomi principali dei disturbi dello spettro autistico, come le difficoltà sociali e di linguaggio. I principali sintomi target, come già accennato sono i seguenti:

- Irritabilità, aggressività, auto-lesionismo, vandalismo
- Iperattività. Disturbi dell'attenzione
- Comportamenti ripetitivi
- Disturbi correlati, come la depressione

I farmaci che si utilizzano tradizionalmente nei confronti di questi sintomi sono i farmaci antipsicotici che si comportano come antagonisti della dopamina, cioè vanno a bloccare le sinapsi dopaminergiche impedendo la trasmissione mediata da questo trasmettitore. L'efficacia di questo tipo di farmaci è dimostrata attraverso studi clinici randomizzati, ma in maniera insufficiente dato l'esiguo numero di studi. Tra l'altro per questi farmaci è stato dimostrato, dopo il trattamento al lungo termine, un effetto non desiderato che produce dicinesia.

Recentemente molti studi si stanno occupando di farmaci antipsicotici definiti 'atipici', che presentano meccanismi di azione misti, ovvero agiscono sulla trasmissione serotoninergica bloccando i recettori 5HT2 e quella dopaminergica bloccando i recettori D2. Questi farmaci sono stati studiati in diversi trial aperti e danno risultati promettenti. Ad esempio per quanto riguarda gli effetti indesiderati, il trattamento con questi farmaci non sembra provocare distonia.

Per questo gruppo di farmaci, uno studio promettente è stato fatto sul risperidone. Ha coinvolto 5 siti degli Stati Uniti e ha utilizzato un disegno randomizzato in doppio cieco. 182 i soggetti coinvolti di cui 82 sono bambini. La fascia di età era 5-17 anni. Il trattamento con risperidone si è dimostrato efficace dopo una somministrazione di due settimane nel migliorare i sintomi di irritabilità dell'1-2 % e questi effetti sono risultati stabili nel tempo (2, 3). Un altro studio ha valutato gli effetti di un trattamento combinato della somministrazione con l'intervento di *Parent Training*. I soggetti coinvolti sono stati in totale 124 (105 maschi e 19 femmine) e la fascia di età considerata era 4-13 anni. Lo studio randomizzato è durato 6 mesi e ha dimostrato che il risperidone è in grado di diminuire in maniera significativa i comportamenti problema, i comportamenti aggressivi e l'autolesionismo. Inoltre, il gruppo in cui la somministrazione era accompagnata da un intervento strutturato di *Parent Training* presentava un potenziamento degli effetti del farmaco (Arnold LE, Vitiello B, McDougle C, *et al.* Parent-defined target symptoms respond to risperidone in RUPP autism study: customer approach to clinical trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42(12):1443-50). Il problema principale risultante da un trattamento a lungo termine con risperidone è l'aumento ponderale (4), poiché questo farmaco stimola l'appetito. Un recente studio ha evidenziato che l'aripiprazolo presenterebbe alcuni vantaggi rispetto al risperidone (5) in quanto anche dosi molto basse di questa sostanza producono effetti significativi di miglioramento. Inoltre questo farmaco sembra produrre in minore misura l'effetto indesiderato sul peso (4).

Gli studi dimostrano in conclusione che la somministrazione a dosi medio-basse (1,25-2,0 mg/kg) di risperidone determinano miglioramenti nel 70% dei bambini, riducendo del 50% i comportamenti problema, quelli aggressivi e l'autolesionismo. Queste dosi risultano ben tollerate e producono effetti stabili nel tempo. Anche se il risperidone risulta avere effetti meno importanti sull'incremento ponderale rispetto ad altri farmaci della sua classe, è necessario che il trattamento a lungo termine preveda una monitoraggio attento di questo effetto indesiderato.

Un'altra classe di farmaci a cui gli studi clinici si stanno dedicando è quella degli stimolanti che agiscono sull'iperattività e i disturbi dell'attenzione. Un recente studio multicentrico in doppio cieco (6) ha coinvolto 72 bambini, di età compresa tra i 5 e i 14 anni. Il metilfenidato è stato somministrato a tre livelli di dosaggio (basso, medio, alto) e ha evidenziato un miglioramento dei livelli di attenzione dei soggetti con autismo che ben tollerano il farmaco. D'altra parte questo tipo di stimolanti può determinare in diversi casi l'aumento di

comportamenti indesiderati come l'aumento delle stereotipie, dell'irritabilità e dell'isolamento sociale.

Come accennato all'inizio una classe di farmaci utilizzata nei disturbi dello spettro autistico è quella degli inibitori della trasmissione serotonergica che agiscono attraverso un'azione antagonista verso il re-uptake della serotonina dallo spazio intersinaptico. Il più utilizzato tra questi è il Prozac e esistono alcuni studi che ne dimostrano effetti positivi negli adulti (7). Nei bambini gli studi sono invece insufficienti. Uno studio multicentrico che ha coinvolto 149 bambini tra i 5 e i 17 anni, ha utilizzato un altro inibitore del re-uptake della serotonina, il Citalopram, e nessun effetto significativo è stato evidenziato rispetto alla somministrazione del placebo (8). Il trattamento con questa classe di farmaci sembra tra l'altro produrre molti effetti indesiderati tra cui un aumento dell'impulsività, dell'iperattività, e dell'insonnia. Alcuni di questi effetti sembrano legati al passaggio all'età adolescenziale. In generale l'uso di questi farmaci, che negli stati Uniti risulta essere molto elevato, e soprattutto la somministrazione ai bambini, necessita di ancora molti studi per potere arrivare ad una valutazione conclusiva.

Le direzioni future nella ricerca si stanno concentrando soprattutto sui seguenti sintomi target:

- L'irritabilità e l'aggressione
- Uso di diversi antipsicotici della classe 'atipica'
- Ziprasidone, quetiapina, paliperidone
- L'iperattività e i disturbi dell'attenzione
- Guanfacina, atomoxetina
- I comportamenti ripetitivi
- Riluzolo

Per quanto riguarda i sintomi *core* dei disturbi dello spettro autistico legati soprattutto ai problemi di tipo sociale i farmaci di interesse sono:

- D-Cycloserina
- Memantina
- Congeneri dell'ossitocina

Sembra inoltre promettente lo studio di farmaci che siano efficaci in sindromi genetiche come l'X Fragile o le sinaptopatologie che presentano punti in comune con la neurobiologia dell'autismo. Inoltre l'identificazione di moltissimi geni coinvolti nei disturbi dello spettro autistico potrà dare, attraverso gli studi su modelli animali e sui meccanismi cerebrali, la possibilità di sviluppare nuove molecole potenzialmente traslabili in trattamenti farmacologici.

In conclusione, per ottenere un miglioramento delle nostre conoscenze traducibili in trattamenti farmacologici efficaci appare necessario utilizzare parametri più raffinati per la valutazione dell'efficacia, ad esempio concentrando gli studi su specifici target sintomatologici. La capacità di integrare i risultati della ricerca e di diffondere le pratiche di trattamento efficace sono fattori irrinunciabili per sviluppare modelli/programmi e strumenti di intervento che sono ancora oggi la priorità per il trattamento dei disturbi dello spettro autistico.

Bibliografia

1. Sturmeijer P. Secretin is an ineffective treatment for pervasive developmental disabilities: a review of 15 double-blind randomized controlled trials. *Res Dev Dis* 2005;26:87-97.
2. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, *et al.* Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med.* 2002;347:314-21.
3. McDougle CJ, Scahill L, Aman MG, McCracken JT, Tierney E, Davies M, *et al.* Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *Am J Psych* 2005;162:1142-8.

4. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;302:1765-73.
5. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Aman MG. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:1110-9.
6. Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. Randomized, Controlled, Crossover Trial of Methylphenidate in Pervasive Developmental Disorders With Hyperactivity *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1266-74.
7. McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Volkmar FR, Heninger GR, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1001-8.
8. King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Bregman JD, Donnelly CL, Anagnostou E, Dukes K, Sullivan L, Hirtz D, Wagner A, Ritz L; STAART Psychopharmacology Network. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:583-90.

Bibliografia di approfondimento

- Volkmar F, Brian Reichow B, Doehring P. Evidence Based Treatments in Autism In: Reichow B, Doehring P, Cicchetti DV and Volkmar F (Ed.). *Evidence-Based Practices and Treatments for Children with Autism*. New York: Springer; 2011. p 365-391.
- Volkmar F, Klin A, Paul R (Ed.). *Handbook of Autism*, 3rd edition, New York: John Wiley; 2005.
- Volkmar F, Klin A, Sparrow S. Asperger's Syndrome. In: Klin A, Volkmar F, Sparrow s, (Ed.). *Asperger syndrome*. New York: Guilford press; 2000, p 367-399.
- Volkmar F, Wiesner A. Getting a diagnosis. In: Volkmar F (Ed.) *A Practical Guide to Autism*. New York: John Wiley; 2009 p 45-86.

RICERCA BIOMEDICA, SINTOMI ASSOCIATI E COMORBILITÀ PSICHIATRICHE NELL'AUTISMO

Daniela Mariani Cerati
Associazione Nazionale Genitori Soggetti Autistici (ANGSA)

Alla base della buona pratica in medicina sta la ricerca di base e applicata che genera la *Evidence Based Medicine* (EBM). Vi deve poi essere un processo di formazione continua dei medici perché non si formi un gap tra le nuove acquisizioni della EBM e la pratica clinica.

Nel campo dell'autismo (intendendo per "autismo" tutti i disturbi compresi nel gruppo F84 dell'ICD 10) la ricerca è partita con grande ritardo e non ha ancora generato una EBM, per cui mancano le radici che stanno alla base della buona pratica clinica.

Ciò nonostante, si fa un enorme uso di psicofarmaci. Questo senza la guida della sperimentazione. In mancanza di questa base la prescrizione di farmaci avviene senza linee guida, per analogia tra i sintomi che presentano le persone con autismo e quelli di altre sindromi. Purtroppo sintomi simili in contesti diversi non rispondono nello stesso modo ai farmaci. Nell'autismo l'effetto paradossale e gli effetti collaterali sono la regola e gli effetti desiderati l'eccezione.

Allo stato attuale delle conoscenze l'educazione speciale rappresenta la sola forma di compensazione dei deficit che ha dimostrato una qualche utilità. Il tutto prescindendo dalle cause e lasciando intatti i meccanismi patogeni, che nella gran parte dei casi di autismo restano sconosciuti.

Una volta sgombrato il campo dalla falsa credenza che la causa sia psicogena (la madre frigorifero) e appurato che l'autismo è sempre l'effetto di una condizione biologica, dalla Medicina ci si aspetta anzitutto che si faccia luce sulle cause biologiche della grave condizione che perdura tutto l'arco della vita.

Già ora si conoscono diverse condizioni biologiche che possono causare l'autismo, ma molti medici o non ne sono a conoscenza o ritengono non importante questo passaggio da una diagnosi sintomatica ad una diagnosi eziologica. Al contrario i cittadini, che in questo caso sono i genitori, reclamano con forza il diritto di conoscere la diagnosi delle malattie già ora note mediante l'uso degli strumenti più avanzati oggi disponibili, compreso le analisi biochimiche sulle malattie rare e quelle genetiche che i sequenziatori veloci rendono possibili e sempre meno costose, e la messa in atto di una ricerca all'altezza dei tempi per scoprirne altre. Si ribadisce la necessità di istituire e rendere disponibile per i ricercatori accreditati una banca biologica, per la creazione della quale il Ministero della salute retto dall'On.Turco aveva già destinato fondi all'Istituto Superiore di Sanità.

In attesa di terapie eziologiche mirate, le famiglie chiedono che si faccia una ricerca, anch'essa all'altezza dei tempi, di farmaci sintomatici, che presentino un bilancio positivo degli effetti desiderati rispetto a quelli indesiderati.

La ricerca delle cause è il primo passo perché si possa riconoscere il meccanismo patogenetico e mettere a punto terapie causali o che comunque agiscano in profondità.

Contro lo scetticismo imperante sarebbe bene ricordare che la fenilchetonuria e l'ipotiroidismo congenito sono state causa di grave disabilità mentale fino a quando non si è scoperta la condizione biologica che provocava la disabilità, per poi diagnosticarla e curarla.

Quante altre condizioni, note o ignote, potrebbero diventare curabili?

Contro lo scetticismo nei confronti di possibili terapie dei sintomi nucleari dell'autismo e non solo di quelli associati, è bene ricordare che le allucinazioni e il delirio erano incurabili fino a sessanta anni fa, quando si è scoperto il potere deliriolitico della clorpromazina.

Sintomi associati

Nell'arco della vita di una persona con autismo compaiono con grande frequenza, in aggiunta ai sintomi che definiscono la sindrome, altri sintomi, che sono fonte di grande sofferenza per il paziente e per chi gli sta vicino, che ne rendono difficile la gestione e che sono spesso causa della sua istituzionalizzazione.

Tra i tanti sintomi, frequenti e invalidanti, segnaliamo i seguenti:

- Insonnia
- Agitazione
- Auto ed etero aggressività
- Distruttività
- Stereotipie
- Esplosioni di rabbia incontenibile

Risperidone

Per il contenimento di questi sintomi la FDA ha approvato, il 6 ottobre 2006, il risperidone: "*FDA Approves the First Drug to Treat Irritability Associated with Autism, Risperdal*" (1)

La data è storica non tanto perché il farmaco abbia cambiato la vita delle persone affette da autismo, quanto per il fatto che per la prima volta nella storia la FDA ha menzionato l'autismo, ammettendo in questo modo che l'autismo è un problema medico e che la medicina ha l'obbligo morale di occuparsene.

A influire sulla decisione della FDA è stato in larga misura un lavoro del 2002, che riporta una sperimentazione randomizzata controllata condotta secondo le regole universalmente accettate dalla Comunità scientifica, pubblicata sul prestigioso *New England Journal of Medicine* (2). Tuttavia una lettura attenta dell'articolo mostra come l'efficacia del farmaco rispetto al placebo sia modesta.

I sintomi che rispondono al farmaco nelle prime otto settimane sono le arrabbiate esagerate e immotivate (tantrums) e l'auto ed etero aggressività, mentre tutto il resto rimane invariato

Tali sintomi non scompaiono, ma diminuiscono del 25 per cento o più.

I responders nelle prime otto settimane sono il 69 per cento dei trattati col farmaco contro il 12 per cento dei trattati col placebo, vale a dire che già nelle prime otto settimane al farmaco si può attribuire un'efficacia pari al 57 per cento.

Proseguendo la sperimentazione per sei mesi, si ha la perdita dell'efficacia del farmaco in un terzo di coloro che avevano risposto positivamente nelle prime otto settimane, da cui si desume che soltanto il 40 per cento dei trattati mantiene i già deboli risultati positivi per sei mesi. Infine non si sa nulla di quanto avvenga dopo i primi sei mesi.

Questo in una condizione morbosa che dura tutta la vita, per cui nella pratica tali farmaci vengono assunti per ben più di sei mesi.

Anche Patricia Howlin, in un recente convegno a Londra (3), ha proiettato una diapositiva in cui sta scritto "*Once begun medication unlikely to stop*" ("Una volta iniziato il trattamento difficile interromperlo").

Queste e altre criticità legate all'uso del risperidone nell'autismo vengono messe in rilievo da una rassegna compiuta dalla Cochrane Collaboration nel 2007 (4) di cui riporto le conclusioni:

"There are limited data Disponibile all'indirizzo studies with small sample sizes; Long-term follow up is lacking; Further research is necessary to determine the efficacy of risperidone in clinical practice" ("Ci sono pochi dati disponibili che provengono da studi con campioni di piccole dimensioni. Mancano gli studi a lungo termine. Sono necessarie ulteriori ricerche che dimostrino l'efficacia del Risperidone nella pratica clinica").

Che il risperidone non abbia un grande impatto sulla qualità di vita delle famiglie lo dimostra una inchiesta fatta tra i genitori dei bambini che avevano partecipato ad una sperimentazione controllata. Non c'era nessuna differenza tra il livello di soddisfazione dei genitori dei bambini trattati col farmaco rispetto ai genitori dei bambini trattati col placebo (5).

Tutti erano contenti di avere partecipato alla sperimentazione perché avevano potuto parlare con dei professionisti esperti dei problemi dei figli, avevano potuto fare domande e avere spiegazioni in merito all'autismo e ai problemi correlati.

Se il risperidone avesse procurato dei reali vantaggi nella vita quotidiana, il livello di soddisfazione dei genitori di chi aveva ricevuto il farmaco avrebbe dovuto essere molto maggiore di quello dei genitori di chi aveva ricevuto il placebo.

Quanto sopra per quanto riguarda le sperimentazioni. Ma dopo la sperimentazione clinica c'è il passo successivo: trasferire i risultati della sperimentazione alla pratica clinica nella vita reale. Le sperimentazioni di farmaci per l'autismo sono state supportate da enti governativi (NIMH) e da associazioni non profit. L'industria se ne è sino ad ora disinteressata. È pertanto mancata quell'azione di informazione capillare che normalmente fanno gli informatori farmaceutici.

È vero che si tratta di informazione di parte, ma è anche vero che gli informatori fanno un servizio utile e capillare e sono anche abbastanza rigorosi nell'informare i medici sulle indicazioni, le non indicazioni, le controindicazioni e gli effetti collaterali.

Mancando questo anello, che normalmente congiunge la ricerca alla pratica clinica, molti NPI o hanno ignorato tali ricerche, agendo per difetto, ossia non prescrivendo il farmaco anche nel caso di comportamenti dirompenti molto gravi e non responsivi alle strategie comportamentali, o agendo per eccesso, prescrivendo il risperidone solo per la presenza di autismo, non avendo compreso che l'indicazione non era l'autismo in quanto tale, ma i gravi sintomi di irritabilità eventualmente a questo associati.

Comorbilità psichiatrica

I genitori hanno sempre segnalato che col tempo le problematiche dei figli cambiavano in quanto ai sintomi, già gravi, preesistenti, se ne aggiungevano altri, gravi e fonte di sofferenza e di difficoltà di gestione. Solo recentemente si è dato un nome a quanto i genitori da tempo segnalavano: comorbilità psichiatrica.

Le malattie psichiatriche non sono facilmente diagnosticabili nelle persone con autismo. La presentazione clinica è peculiare in chi non si sa esprimere o si esprime in modi impropri, ad esempio con comportamenti problema il cui significato va decodificato.

Ciò nonostante, un numero sempre maggiore di medici comincia a distinguere ciò che fa parte dell'autismo da ciò che è attribuibile a un disordine psichiatrico che vi si sovrappone. Questo sia in bambini e adolescenti che in adulti.

In letteratura stanno comparando molti lavori su questo tema. Vediamone alcuni.

–Gjevik E *et al.* (6), esaminando 71 soggetti di età compresa tra 6 e 18 anni, hanno riscontrato una o più sindromi psichiatriche associate nel 72 per cento dei casi. Queste

comprendono: disturbi d'ansia, disturbo dell'attenzione con iperattività, disturbo ossessivo-compulsivo e disturbi oppositivi e della condotta.

– Lauren I *et al* (7), riassumendo precedenti ricerche, riportano che il 70 per cento circa dei bambini con autismo hanno almeno un altro disordine psichiatrico: “*recent research suggests that approximately 70% of children with ASD meet criteria for at least one psychiatric disorder.....*”

Gli autori esprimono inoltre una forte preoccupazione circa l'appropriatezza del trattamento che viene erogato al di fuori dei centri di ricerca: “*it is not known how clinicians providing community care tailor mental health intervention and treatment for the unique needs and clinical presentations of children with ASD*”

Gli stessi autori calcano ancora di più la mano. Dopo avere espresso preoccupazione circa la capacità di trattare questi casi complessi, dicono chiaramente che tra i professionisti della salute mentale ci sono ancora idee non aggiornate sull'autismo “*research on community providers' knowledge about ASD indicates that providers (including mental health professionals) hold a number of inaccurate beliefs about ASD.....*”.

Risultati analoghi vengono riportati in una ricerca su bambini con disturbi dello spettro autistico ad alto funzionamento, di età media di 10 anni, compiuta a Singapore (8). La comorbidità psichiatrica riguarda dal 72 all'86 per cento del campione esaminato e le patologie più frequentemente associate sono: “*attention deficit/hyperactivity problems (35.2%), anxiety problems (33.8%) and affective problems (31%)*”.

Se esaminiamo la comorbidità psichiatrica in età adulta, la situazione peggiora ulteriormente in quanto ai problemi preesistenti se ne aggiungono dei nuovi.

Nel recente convegno, già citato (3) Howlin così sintetizza i dati della letteratura:

'Transition to adulthood: negative aspects

Increase in mental health diagnoses (mainly depression and anxiety)

USA: 42% of adolescents; 51% of adults

UK: 22% developing new psychiatric problems (mainly in late teens/early adulthood)'

“La transizione verso l'età adulta: aspetti negativi

Aumento di diagnosi per disturbi psichiatrici (principalmente depressione e ansia)

USA: 42% per gli adolescenti; 51% per gli adulti

UK 22% sviluppano ex novo problemi psichiatrici (soprattutto tarda adolescenza e nella prima giovinezza)”

In una ricerca in corso, non ancora pubblicata lo psichiatra Francesco Barale, professore ordinario di Psichiatria e Direttore del Dipartimento di Scienze sanitarie applicate e psicocomportamentali dell'Università di Pavia, in un campione di adulti con autismo ad alto funzionamento e Asperger, ha rilevato le seguenti malattie psichiatriche:

- Disturbo Ansioso-depressivo
- Episodi depressivi maggiori
- Disturbi distimici e di adattamento
- Disturbi da attacchi di panico
- Disturbi bipolari,
- Fobie sociali
- Disturbi di personalità paranoidei
- Disturbi di personalità ossessivo-compulsivi
- Disturbo evitante, ossessivo, paranoide
- Disturbo di personalità ossessivo, schizoide,
- Disturbo schizotipico, depressivo
- Disturbo di personalità evitante, ossessivo, schizoide
- Disturbo di personalità ossessivo- compulsivo, paranoide

Sino ad ora i dati pubblicati sulla comorbidità psichiatrica hanno preso in esame le difficoltà diagnostiche e la difficoltà nello stabilire i confini tra i sintomi di altre patologie e quelli propri dell'autismo, in particolare tra tic e stereotipie e tra interessi ristretti e ripetitivi e ossessioni.

Psicofarmaci

Pochi sono i lavori che trattano specificamente del trattamento della comorbidità psichiatrica associata allo spettro autistico, mentre parecchie recenti rassegne mettono in evidenza un largo uso di psicofarmaci da parte di persone con disturbi dello spettro autistico di ogni età.

Howlin (3) così riassume la situazione in una diapositiva del Convegno già citato:

“Increase in use of medication over time

- USA study: 64% of adolescents; 88% of adults on at least one medication; 18% of adolescents, 49% of adults on 3 or more medications”

“Aumento nell'uso di trattamento con psicofarmaci nel tempo

- USA: 64% degli adolescenti; 88% degli adulti con almeno un farmaco, 49% di adulti con 3 o più farmaci”.

Questo uso di farmaci, al di fuori della EBM e, in certi casi, contro la EBM, trapela non solo dalla letteratura scientifica, ma anche dalla stampa laica

Una categoria di farmaci che merita una analisi approfondita come esempio di scollamento tra la pratica clinica e la ricerca riguarda il consumo di SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*).

In USA (e presumibilmente anche in Italia) se ne fa un grandissimo consumo per le persone con autismo di ogni età.

Waters (9) parla di bilioni di dollari spesi per farmaci appartenenti alla classe degli SSRI per i soggetti con autismo (Doctors prescribe \$2.2 to \$3.5 billion worth of these drugs to treat autism, though they aren't approved for this use and there's little evidence that they work).

Nel giugno 2009 è stato pubblicato su *Archives of General Psychiatry* un articolo dal titolo Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism (10). L'articolo è il resoconto di una sperimentazione controllata randomizzata sul citalopram, supportata dall'NIH. Lo studio, di buona qualità metodologica, evidenzia la non superiorità del farmaco rispetto al placebo per quanto riguarda il numero di soggetti migliorati (circa un terzo in entrambi i gruppi). Per di più si ha la comparsa di gravi effetti collaterali nel gruppo dei trattati in percentuale maggiore rispetto al gruppo placebo. Il 97 per cento di coloro che hanno assunto citalopram e l'87 per cento di coloro che hanno assunto il placebo hanno avuto un peggioramento in almeno uno dei seguenti sintomi: impulsività, iperattività, stereotipie, diminuita concentrazione e insonnia, oltre a diarrea e prurito. Il 7 per cento di coloro che hanno assunto il citalopram ha avuto anche incubi notturni.

Questi dati si commentano da soli: esiste un grande consumo di farmaci per i quali non c'è evidenza di utilità, ma, al contrario, c'è evidenza di grave danno. Sarebbe interessante sapere se, dopo la pubblicazione dell'articolo menzionato, il consumo di detti farmaci sia diminuito.

La sensazione è che continui un totale scollamento tra i dati della letteratura seria e la pratica clinica, disancorata da qualsiasi razionalità e lontanissima dalla EBM. D'altra parte la gravità della condizione con il conseguente bisogno di fare qualcosa e il vuoto di conoscenza e di terapie Evidence Based favoriscono l'uso di farmaci sia della medicina convenzionale che di quella alternativa, con prescrizioni off label e, verrebbe da dire, fuori dalla logica comune.

La condizione è grave. L'industria non è interessata. Di fronte a problemi gravissimi che riguardano tanta parte della società, non è un obbligo morale dell'Industria, ma dei governi, prendere atto seriamente del problema, fare emergere ciò che sino ad ora è stato sommerso e

iniziare un monitoraggio dell'esistente per migliorare la situazione. Per troppi pazienti i farmaci portano ad un peggioramento non solo del quadro generale, ma degli stessi sintomi per i quali vengono dati per cui, per il principio base della medicina "primum non nocere" spesso si deve rinunciare ai farmaci per scegliere non certo il bene, ma il male minore, che è minore soltanto in relazione al male maggiore costituito dalla grave condizione dell'autismo, aggravata dai disturbi psichiatrici e ulteriormente aggravata dai farmaci.

Allo stato attuale, in cui la prescrizione di psicofarmaci per le persone con autismo non viene concentrata in pochi centri specialistici, si rischia un avvilitamento nel ciclo vizioso seguente: peggioramento dei sintomi per la comorbilità, prescrizione di farmaci, peggioramento dei sintomi per i farmaci. La frammentazione e polverizzazione della prescrizione dei farmaci non consente che qualcuno faccia tesoro dell'esperienza. Sarebbe urgente da parte dell'autorità sanitaria organizzare, così come si è fatto per l'ADHD, un monitoraggio dei farmaci per i sintomi associati e per la comorbilità psichiatrica nello spettro autistico. Nel secolo ventunesimo sarebbe anche logico e conveniente fare ricerca per lo sviluppo di nuovi farmaci con un profilo favorevole nel rapporto beneficio-rischio sia per la comorbilità che per i sintomi nucleari dell'autismo.

Bibliografia

1. FDA U.S. Food and Drug Administration, *News & Events, FDA News Release*, P06-163, October 6, 2006, FDA Approves the First Drug to Treat Irritability Associated with Autism, Risperdal. Disponibile all'indirizzo: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108759.htm>; ultima consultazione 14/12/2010.
2. McCracken JT *et al.* Risperidone in Children with Autism and Serious Behavioral Problems. *N Engl J Med* 2002;347:314-21.
3. Howlin P. Improving outcomes for adults with autism, relazione tenuta al convegno *Italian Embassy Summit on Autism*, 22 October 2010, London. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ambitalia.org.uk/Autism/Howlin.pdf> ultima consultazione 14/12/2010.
4. Jesner OS, Aref-Adib M, Coren E. Risperidone for autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;24:CD005040.
5. Tierney E, Aman M, Stout D, Pappas K, Arnold LE, Vitiello B, Scahill L, McDougle C, McCracken J, Wheeler C, Martin A, Posey D, Shah B. Parent satisfaction in a multi-site acute trial of risperidone in children with autism: a social validity study. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;191:149-57.
6. Gjevik E, Eldevik S, Fjæran-Granum T, Sponheim E. Kiddie-SADS Reveals High Rates of DSM-IV Disorders in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* 2011;41:761-9.
7. Brookman-Frazee LI, Taylor R, Garland AF. Characterizing community-based mental health services for children with autism spectrum disorders and disruptive behavior problems. *J Autism Dev Disord* 2010;40:1188-201.
8. Ooi YP, Tan ZJ, Lim CX, Goh TJ, Sung M. Prevalence of behavioural and emotional problems in children with high-functioning autism spectrum disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:370-5.
9. Waters R. *Forest Laboratories Celexa Doesn't Help Children With Autism*, Bloomberg, 2009. . Disponibile all'indirizzo: <http://www.bloomberg.com/apps/news?pid=newsarchive&sid=aHfx5nxKIBSo&refer=home>; ultima consultazione 14/12/2011.
10. King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Bregman JD, Donnelly CL, Anagnostou E, Dukes K, Sullivan L, Hirtz D, Wagner A, Ritz L; STAART Psychopharmacology Network. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66:583-90

RICERCA CLINICA SU UN MODELLO D'INTERVENTO PER LO SVILUPPO DELLE ABILITÀ SOCIALI IN PREADOLESCENTI CON DISTURBO DI ASPERGER O CON DISTURBO PERVASIVO DI SVILUPPO NON ALTRIMENTI SPECIFICATO (NAS)

Emanuela Appolloni (a), Raffaella Ceccarelli (b), Vincenzo Di Gemma (c), Rosella Pierantoni (d), Antonella Pierini (c).

(a) *Dipartimento Salute Mentale, ASL Viterbo, Italia*

(b) *Psicologa, Viterbo, Italia*

(c) *Unità Operativa Complessa Psicologia, ASL Viterbo, Italia*

(d) *Unità Operativa Complessa Neuropsichiatria Infantile, ASL Viterbo, Italia*

Introduzione

La necessità, nell'ambito dei servizi territoriali, di individuare e sperimentare percorsi assistenziali appropriati per i soggetti con Disturbi dello Spettro Autistico (ASD) "di confine" o *High Functioning* (HF), ha portato alla definizione di uno specifico progetto di ricerca clinica. Tale iniziativa, a vantaggio di un'utenza in passato scarsamente oggetto di attenzione, considera inoltre l'opportunità di trovare risposte di buona qualità clinica e organizzativa in una fase evolutiva importante e cruciale (preadolescenza e adolescenza) per proteggere da eventuali fattori di stress ambientali e per promuovere prospettive future d'inclusione scolastica, lavorativa e sociale.

Il progetto, nato dalla collaborazione di più servizi ASL (Dipartimento di Salute Mentale, Neuropsichiatria Infantile e Psicologia) operanti nel territorio di una provincia di circa 300.000 abitanti, si prefigge di attivare e valutare nella pratica un modello d'intervento psicoeducativo multifocale (ragazzo-famiglia-scuola) che ha come principale obiettivo il promuovere lo sviluppo delle abilità sociali in soggetti preadolescenti Asperger (AS) o con disturbi pervasivi dello sviluppo non altrimenti specificati (DPS NAS) e $QI > 70$.

In parallelo, con lo sviluppo del progetto di studio clinico, dopo che da un'analisi preliminare di contesto (mediante la tecnica della *SWOT analysis*) sono stati messi in luce una serie di punti critici nella gestione della presa in carico terapeutica ed educativa dei soggetti appartenenti a questo ambito diagnostico, ed è stata avviata una riflessione sull'opportunità di intervenire contemporaneamente anche sulla dimensione organizzativa.

Ciò ha portato a pensare un intervento che avesse la possibilità di agire in modo articolato sulle criticità evidenziate. Quindi si è ritenuto opportuno pervenire ad una definizione più ampia del progetto includendo l'individuazione di cambiamenti su alcuni aspetti del funzionamento organizzativo, principalmente nell'ambito dei processi di collaborazione tra i professionisti, tra servizi e tra istituzioni.

Metodologia del progetto

La metodologia adottata è quella dell'*Action-Research* (a-r) che opportunamente declinata consente di agire contemporaneamente sia come strumento di implementazione e di verifica di “buone prassi” cliniche, sia come strumento d'intervento di *Sviluppo Organizzativo*.

L'a-r, infatti, combinando più dimensioni d'intervento (operatività, riflessività, formazione, valutazione), rappresenta una metodologia di lavoro importante per sperimentare e valutare programmi globali per l'abilitazione, l'inclusione e la qualità di vita. Tale metodologia consente, in modo adeguato, la definizione di percorsi d'intervento articolati e di lunga durata in grado di dare risposte alle esigenze degli utenti in quelle situazioni, sempre più frequentemente all'attenzione dell'operatività dei servizi territoriali che si occupano di salute mentale, per cui l'erogazione di singole prestazioni parcellizzate e giustapposte non può più costituire una risposta appropriata ai bisogni di cura. Inoltre, come già in parte detto, l'a-r, soprattutto se opportunamente governata nell'ambito di sistemi di *Project Management*, costituisce uno strumento per lo sviluppo e il radicamento delle buone prassi operative e organizzative bottom-up e di formazione *in service*.

Si presentano di seguito obiettivi e strumenti per le due linee d'intervento del progetto: la ricerca clinica e l'intervento organizzativo.

I principali punti critici nella gestione della presa in carico dei soggetti con ASD “di confine” sono:

a) per i servizi ASL

- ancora insufficiente attenzione diagnostica e terapeutica nei confronti di tali disturbi;
- scomparsa/migrazione di tali diagnosi in età adulta;
- notevole disomogeneità, tra vari ambiti territoriali, nell'accesso e nell'offerta di servizi specifici;
- carenza nella formazione specifica degli operatori (in particolare di coloro che si occupano della salute mentale degli adulti);
- rischio, da parte dei professionisti, di sottovalutare le difficoltà adattive;
- quasi totale assenza di tali diagnosi nei servizi psichiatrici per adulti e mancanza di integrazione tra servizi;
- carenza di modelli condivisi e di indicazioni evidence based per gli interventi (in particolare per la fascia d'età della preadolescenza).

b) per la scuola

- interventi non sempre appropriati in ambito scolastico (minimizzazione o accentuazione delle difficoltà adattive) assenza di formazione anche minima sulle caratteristiche e sugli specifici bisogni educativi speciali dei soggetti con DSA “di confine”, seguiti in genere con scarsa attenzione soprattutto se non “certificati”;
- scuola come inviante debole;
- a volte difficoltà delle famiglie ad ottenere ascolto e interventi in ambito scolastico;
- preadolescenza e adolescenza come periodo critico per il rischio di esposizione ad atti di bullismo e/o di fallimento scolastico ma anche per la difficoltà nel definire interventi di orientamento scolastico e percorsi di studio appropriati.

La ricerca clinica

La ricerca clinica è orientata alla valutazione dell'effectiveness di un modello di presa in carico psicoeducativo multifocale:

- gruppo dei ragazzi (vedi risultati valutazioni T0 in Tabella 1 in allegato), classe d'età 10-14, 12 soggetti con $QI > 70$, 6 Asperger e 6 DPS NAS, mirato allo sviluppo delle abilità sociali con l'utilizzo delle tecniche del laboratorio di *teatro sociale* (30 incontri);
- *parent training* (10 incontri) con spazio di ascolto per richieste, necessità informative e di confronto dei fratelli dei ragazzi coinvolti;
- programma d'intervento *attraverso* la scuola: formazione di base degli insegnanti, consulenza sui singoli casi ed eventuali interventi con i gruppi classe.

Risultati attesi

Per i ragazzi

Sviluppare competenze e autonomia nelle abilità sociali con crescente grado di complessità, dal riconoscimento e modulazione delle emozioni alla gestione di situazioni sia diadiche sia di gruppo, attraverso l'esperienza diretta, seguendo le peculiarità dello sviluppo di tali abilità in ciascun partecipante.

Per i familiari

Sviluppare nei genitori e nei fratelli la comprensione delle peculiarità del "funzionamento" delle persone che presentano difficoltà importanti nelle abilità sociali, fornendo informazioni e suggerimenti per facilitare lo sviluppo di tali abilità e per promuovere una buona qualità di vita tenendo conto delle specificità nei meccanismi di interazione con l'ambiente.

Per gli insegnanti

Accrescere le conoscenze sulle specifiche tipologie di bisogni dei soggetti che presentano tali disturbi e promuovere la realizzazione di interventi per facilitare lo sviluppo delle abilità sociali e l'adeguata inclusione.

Strumenti e metodi per la valutazione

- a. Assessment di base con: *Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised* (WISC-R), K-SADS-PL: Intervista Diagnostica per la valutazione dei disturbi psicopatologici in bambini e adolescenti, prove di falsa credenza (*Smarties e Sally-Anne*), raccolta dati sulle variabili ambientali della scuola e della famiglia.
- b. Indicatori di outcome ricavati da:
 - *per i ragazzi*
 - valutazione del funzionamento globale: Children's Global Assessment Scale (CGAS) con somministrazione inizio e fine intervento (T0 e T1);
 - valutazione (T0 e T1) delle abilità sociali dei ragazzi: con somministrazione delle prove dell'interazione sociale reciproca dell'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS);
 - osservazioni strutturate con griglie specifiche;
 - questionari SIB – *Scale for Interpersonal Behavior* (senza riferimento ai valori di standardizzazione);
 - videoregistrazioni;
 - questionario di gradimento.
 - *per i familiari*

- somministrazione ai genitori delle *Vineland Adaptive Behavior Scales* (VABS) (T0 e T1);
- questionario sullo Stress (Distress) del Genitore (QSG) (T0 e T1);
- questionario sulla percezione del cambiamento;
- questionario di gradimento per familiari direttamente coinvolti nell'intervento.

L'intervento organizzativo

L'intervento organizzativo ha la finalità di promuovere:

- a. organizzazione e sensibilizzazione della rete dei servizi sanitari territoriali, per garantire l'appropriatezza degli interventi e contrastare il fenomeno della scomparsa/migrazione diagnostica dopo i 18 anni;
- b. collaborazione con i professionisti della scuola;
- c. collaborazione con le associazioni dei familiari*.

Risultati attesi

- a. Acquisizione e diffusione di competenze specifiche da parte dei professionisti e nella rete dei servizi sanitari territoriali, che dovrebbero essere coinvolti nella diagnosi e nella presa in carico, nell'arco di vita, dei soggetti con D. di Asperger e DPS NAS (DSM, NPI, Psicologia).
- b. Collaborazione con le famiglie e le associazioni dei familiari.
- c. Sviluppo della collaborazione con la scuola per la progettazione d'interventi educativi orientati alla facilitazione/partecipazione sociale e alla tutela dei ragazzi con tali disturbi.
- d. Contributo alla diffusione nei servizi territoriali di una cultura organizzativa orientata alla ricerca clinica, alla verifica degli esiti e al lavoro per progetti.

Indicatori di risultato di tipo organizzativo

- *ASL*
 - Numero dei professionisti coinvolti (direttamente o indirettamente) negli interventi collegati all'iniziativa progettuale e a conoscenza delle finalità e della metodologia del progetto.
 - Tasso d'incremento delle diagnosi Asperger o DPS NAS in età evolutiva nel territorio della ASL (entro i prossimi 2 anni).
 - Numero nuovi casi, Asperger o DPS NAS, presi in carico, nell'arco dei prossimi 2 anni, da parte dei Servizi dell'ASL che si occupano di adulti.
 - Numero soggetti (adulti e minori) già in carico la cui diagnosi è stata ridefinita come Disturbo di Asperger o DPS NAS, nell'arco dei prossimi 2 anni.
 - Numero iniziative progettuali scaturite o collegabili al progetto.
- *Scuola*
 - Numero docenti che partecipano all'intervento formativo attuato nell'ambito del progetto.

* In particolare Gruppo Asperger che ha sostenuto e patrocinato l'iniziativa e per cui è previsto, nel disegno progettuale, un ruolo nel controllo qualitativo di processo.

- Grado di raggiungimento degli obiettivi formativi.
 - Numero invii dalla scuola di soggetti, poi diagnosticati Asperger o DPS NAS, nell'arco dei prossimi 2 anni.
 - Numero interventi/progetti specifici per i soggetti con tali diagnosi, attivati dalle scuole della provincia nei prossimi 2 anni scolastici.
- *Comunità*
- Numero progetti o iniziative innovative, avviati, nell'arco dei prossimi 2 anni, nel territorio della ASL, per i soggetti con tali disturbi, elaborati da o in collaborazione con:
 - Associazioni dei familiari
 - Servizi sociali degli Enti Locali
 - Terzo Settore
 - altre Agenzie del territorio
 - professionisti privati.

Risultati preliminari

La ricerca clinica e l'intervento multifocale sono stati avviati nel mese di aprile 2010, e a giugno 2011 è prevista la conclusione della sperimentazione con l'attivazione delle valutazioni dell'outcome.

Dalla valutazione iniziale (Tabella 1 in allegato) sono emersi dati che, pur non risultando statisticamente significativi per l'esiguo numero di soggetti, ad un'analisi qualitativa permettono di delineare alcune differenze tra i due sottogruppi oltre che individuare degli elementi di somiglianza.

Nella CGAS appare evidente una certa compromissione del funzionamento globale in entrambi i gruppi dei preadolescenti. Infatti, è stato registrato un punteggio medio di 52,5 (CV: $45 - 58 = 13$) per i soggetti Asperger e di 55,3 (CV: $41 - 58 = 17$) per i soggetti DPS NAS.

Entrambi i gruppi sono composti da soggetti con buon livello intellettuale e adeguate capacità nella comunicazione verbale. Alla WISC-R, nonostante le disomogeneità nei profili, è soprattutto da rilevare una tendenza generale, in tutti i soggetti esaminati, ad avere nel subtest *Comprensione* dei risultati peggiori. In esso abbiamo infatti una caduta comune per i soggetti con questi due tipi di diagnosi anche se molto più accentuata per i soggetti Asperger.

Altro ambito critico rilevato nello studio è costituito dalla difficoltà nel risolvere le prove di falsa credenza. Anche in questa area i soggetti DPS NAS, pur funzionando meglio, presentano anch'essi qualche difficoltà.

I due gruppi confermano complessivamente, anche se con gradienti diversi di problematicità, difficoltà nell'*interazione sociale reciproca* dell'ADOS, dove i soggetti Asperger risultano con prestazioni mediamente esprimono una maggiore problematicità (soltanto un soggetto DPS NAS attualmente risulta fuori dal cut-off per lo spettro autistico).

Nella scala *socializzazione* della VABS i punteggi sono piuttosto simili ma, per entrambi i gruppi, sono più bassi di quanto ci si attenderebbe in rapporto all'età. In tale scala, infatti, entrambi i gruppi, si discostano dal valore atteso per età cronologica, in media, di circa 4 anni.

Infatti tutti i soggetti esaminati risultano essere adeguatamente competenti nelle altre aree di funzionamento della scala: *comunicazione, abilità quotidiane e abilità motorie*.

Altro aspetto che accomuna tutti i soggetti dei due gruppi è l'assenza quasi totale di attività sociale fuori dai contesti strutturati: nessuno dei ragazzi ha amici o riesce a frequentare coetanei in modo spontaneo senza l'aiuto degli adulti. Inoltre, la quasi totalità dei soggetti è in una

condizione di relativo disagio in ambito scolastico con la presenza di episodi (attuali o pregressi) di emarginazione, derisione o di veri e propri atti di bullismo.

I principali disturbi riscontrati per quanto riguarda le comorbidità dalla somministrazione della K-SADS-PL (di cui solo alcuni soddisfano i criteri per una vera e propria diagnosi) sono stati: ADHD, Disturbo Oppositivo-Provocatorio, Disturbo da Tic, Disturbo Ossessivo Compulsivo, Encopresi, tratti d'ansia, tratti di umore depresso.

In entrambi i sottogruppi, i disturbi maggiormente presenti sono stati: l'ADHD (3 soggetti Asperger e 3 DPS-NAS), Disturbo Ossessivo Compulsivo e tratti ansiosi (3 Asperger e 4 DPS-NAS), umore depresso (2 soggetti Asperger e 3 DPS-NAS).

Bibliografia di approfondimento

- Arduino GM, Latoni L. Epidemiologia e percorsi assistenziali nel caso dei Disturbi Pervasivi dello Sviluppo in età adulta. *Autismo e disturbi dello Sviluppo*. 2010;1:133-50.
- Argyris C, Shon DA. *Apprendimento organizzativo*. Milano: Guerini e Associati; 1999.
- Arrindell W, Nota L, Sanavio E, Sica C, Soresi S. *Test SIB: Valutazione del comportamento interpersonale e assertivo*. Trento: Erickson; 2004.
- Atwood T. *Guida alla Sindrome di Asperger. Diagnosi e caratteristiche evolutive*. Trento: Erickson; 2007.
- Bertin G. *Governance e valutazione della qualità dei servizi socio-sanitari*. Milano: FrancoAngeli; 2007.
- Bishop D. Autism, Asperger's syndrome and semantic-pragmatic disorder: Where are the boundaries? *British Journal of Disorders of Communication* 1989;24:107-21.
- Bugini F, Imbimbo L (Ed.). *Uno di loro. Gruppo Asperger Onlus*. Genova: Fratelli Frilli; 2005.
- Collini M, Seregini S, Alberti A, Caeran M, Gemma A. Valutazione dell'efficacia dei programmi di intervento per bambini con DPS nel Servizio pubblico. *Autismo e disturbi dello Sviluppo* 2010;1:101-6.
- De Meo T, Vio C, Maschietto D. *Intervento cognitivo nei disturbi autistici e di Asperger. Schede per il trattamento*. Trento: Erickson; 2000.
- Folgheraiter F. *La cura delle reti*. Trento: Erickson; 2006.
- Frith C, Venkatesh K. *Disturbo Semantico-Pragmatico del Linguaggio - Diagnosi e Intervento*. Trento: Erickson; 2008.
- Hénault I. *Sindrome di Asperger e sessualità. Dalla pubertà all'età adulta*. Milano: LEM Libreria; 2010.
- Howlin P, Baron-Cohen S, Hadwin J. *Teoria della Mente e Autismo. Insegnare a comprendere gli stati psichici dell'altro*. Trento: Erickson; 2000.
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Ryan N. *K-SADS-PL: Intervista Diagnostica per la valutazione dei disturbi psicopatologici in bambini e adolescenti*. Trento: Erickson; 2004.
- Lomascolo T, Vaccaio A, Villa S (Ed.). *Autismo: modelli applicativi nei servizi*. Brescia: Vannini; 2003.
- Lord C, Rutter M, Dilavore PC, Risi S. *ADOS - Autism Diagnostic Observation Schedule*. Firenze: Giunti Organizzazioni Speciali; 2005.
- Melogno S, Carsana L. *Disturbi Pervasivi dello Sviluppo ad alto funzionamento, Deficit sociale e aspetti riabilitativi*. Roma: Scione Editore; 2005.
- Menazza C, Bacci B, Vio C. *Parent Training nell'Autismo*. Trento: Erickson; 2010.
- Schopler E, Mesibov GB, Kuncie LJ. *Sindrome di Asperger e Autismo High-Functioning. Diagnosi e interventi*. Trento: Erickson; 1992.
- Segar M. *Guida alla sopravvivenza per persone con Sindrome di Asperger*. Milano: LEM Libreria; 2009.

- Shaffer D, Gould M, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, Aluwahlia S. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1228-31.
- SINPIA - Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza. *Linee Guida per l'Autismo: diagnosi e interventi*. Trento: Erickson; 2006.
- Sorrentino AM. *Figli Disabili*. Milano: Raffaello Cortina; 2006
- Sparrow SS, Balla DA, Cicchetti DV. *Vineland Adaptive Behaviour Scales. Intervista - Forma completa - Lo standard per la valutazione delle abilità sociali nella vita di ogni giorno*. Firenze: Giunti Organizzazioni Speciali; 2003.
- Szatmari R, Bartolucci G, Bremner R. Asperger's syndrome and Autism: Comparisons on early history and outcome. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1989;31:709-20.
- Towbin KE. Disturbo generalizzato dello sviluppo non altrimenti specificato. In: Cohen DJ, Volkmar FR (Ed.) *Autismo e Disturbi Generalizzati dello Sviluppo. Vol.I: Diagnosi e Assessment*. Brescia: Vannini; 2004. pag.166-190.
- Trombetta C, Rosiello L. *La ricerca-azione: il modello di Kurt Lewin e le sue applicazioni*. Trento: Erickson; 2000.
- Valtolina GG. *Famiglia e disabilità*. Milano: Franco Angeli; 2002.
- Waterhouse L, Fein D. Prospettive sulla menomazione sociale. In: Cohen DJ, Volkmar FR (Ed.) *Autismo e Disturbi Generalizzati dello Sviluppo. Vol.II: Strategie e tecniche d'intervento*. Brescia: Vannini; 2004. pag. 367-387.
- Wing L. Sindromi di autismo e sviluppo atipico. In: Cohen DJ, Volkmar FR (Ed.) *Autismo e Disturbi Generalizzati dello Sviluppo. Vol.I: Diagnosi e Assessment*. Brescia: Vannini; 2004. pag. 199-222.

Allegato

Tabella 1. Valutazione iniziale dei soggetti preadolescenti (10-14) con diagnosi di Asperger (AS) e disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato (DPS NAS) e QI>70

Gruppi	Sex	Diagnosi	Età	CGAS	Punteggio ADOS Interaz. soc. reciproca (*)	Prove "Falsa credenza" Sally smarties Anne	Vineland Socializzaz. (punteggi Età equivalente)	WISC-R			Sub fest comprens.	Comorbilità (K-Sads)
								QIV	QIP	QIT		
A1	M	AS	10	55	6	sì	7,7	98	119	109	10	ADH (pregresso) Tratti ossessivo-compulsivi
A2	M	AS	11	55	8	no	7,8	84	60	71	4	Stereotipie motorie Tratti oppositivo-provocatori
A3	F	AS	12	58	6	no	9,1	90	98	92	3	Tratti ansiosi ADHD (pregresso)
A4	M	AS	13	45	12	no	5,5	73	93	80	1	Tratti depressivi (pregresso) Disturbo Ossessivo Compulsivo (pregresso)
A5	M	AS	13	51	9	no	5,7	97	84	89	5	Encopresi
A6	M	AS	14	51	8	no	7,9	71	118	91	1	Tratti ADHD (pregresso) Umore Depresso

segue

continua

Gruppi	Sex	Diagnosi	Età	CGAS	Punteggio ADOS Interaz. soc. reciproca (*)	Prove "Falsa credenza"		Vineland Socializzaz. (punteggi Età equivalente)	WISC-R			Sub fest comprens.	Comorbidità (K-Sads)
						Sally	smarties Anne		QIV	QIP	QIT		
B1	M	DPS NAS	10	58	7	sì	sì	9,5	125	95	112	9	Tratti ossessivo-compulsivi
B2	F	DPS NAS	11	41	4	no	sì	5,8	80	80	78	4	Disturbo Ossessivo Compulsivo ADHD
B3	M	DPS NAS	12	65	1	sì	sì	7,10	131	108	124	14	Tratti depressivi Disturbo Ossessivo Compulsivo
B4	M	DPS NAS	12	55	4	sì	sì	9,6	112	128	122	9	Tratti ADHD (pregresso)
B5	M	DPS NAS	13	55	6	no	sì	6,2	88	78	81	6	Tratti depressivi Tic verbali
B6	M	DPS NAS	14	58	7	sì	sì	7,0	105	118	112	7	Tratti depressivi ADHD (pregresso) Compulsioni (pregresso)

* Cut-off per l'autismo = 6; cut-off spettro autistico = 4

COGNITIVE AFFECTIVE TRAINING KIT. PROGRAMMA DI INTERVENTO CBT (COGNITIVE BEHAVIOURAL THERAPY) PER LA PERCEZIONE, IL RICONOSCIMENTO, LA GESTIONE DELLE EMOZIONI E L'INSEGNAMENTO DELLE ABILITÀ SOCIALI

Davide Moscone
Psicologo dell'età evolutiva, Roma, Italia

Introduzione

Le persone appartenenti alla parte alta dello spettro autistico, quelle che stando agli attuali manuali diagnostici internazionali definiamo con il termine Sindrome di Asperger (SA) oppure "Aspie", come si definisce Liane Holliday Willey nel suo libro *Pretending to be normal*, impongono a noi "neurotipici" un profondo ripensamento del nostro modo di essere. Data la loro peculiare modalità cognitiva caratterizzata da una coerenza centrale debole e da cecità mentale (1, 2), hanno un basso quoziente di empatia e tendono a soffermarsi, anche in situazioni sociali, su dettagli percettivi per noi insignificanti, ma che per caratteristiche intrinseche al loro sistema nervoso appaiono invece assai gratificanti sensorialmente o interessanti cognitivamente. Tutto ciò è fonte di grande incomprensione da ambo le parti, ma soprattutto di forte frustrazione che si manifesta in ansia, rabbia e depressione. Questi vissuti spesso confinano gli individui con SA e i loro famigliari in una solitudine assai dolorosa.

Per venire incontro a queste persone si rende necessario un cambiamento del nostro modo di comunicare e di utilizzare il linguaggio, ricco di incongruenze, sottintesi e di messaggi non verbali quindi astratti e "invisibili" che deve essere adattato ad uno stile cognitivo "iperrealista" (3) che comprende solo ciò che "vede". Sarebbe anche necessario, ma non è argomento del presente contributo, ripensare al nostro modo di intendere le relazioni sociali e affettive che generalmente sono incentrate sulla condivisione di emozioni, pensieri e progetti futuri, ma che potrebbero anche basarsi sulla condivisione di un interesse meramente cognitivo. Scrive in proposito Temple Grandin, donna autistica ad alto funzionamento e professoressa alla Colorado State University: «*I miei amici non autistici mi dicono che le relazioni con gli altri sono la cosa più importante della vita per la maggior parte delle persone, mentre io mi affeziono molto ai miei progetti e ad alcuni luoghi*» (4).

Questa condizione, a partire dalle prime osservazioni di Han Asperger nel 1944, solo cinquant'anni dopo ha trovato una sua collocazione ufficiale nel DSM-IV all'interno dei Disturbi Generalizzati dello Sviluppo. In Italia se ne parla da pochissimi anni, soprattutto grazie all'Associazione Gruppo Asperger Onlus, nata nel 2003 che riunisce persone che si riconoscono nella SA e le loro famiglie.

I dati di prevalenza sulla SA, emersi dagli ultimi studi epidemiologici di Fombonne non sono ancora certi, per problemi diagnostici insiti nell'attuale nosografia internazionale, e si stimerebbero su 10/10000. Come riportato da Carlo Hanau (5), il *Centers for Disease Control and Prevention* di Atlanta ha stimato un aumento dei dati di prevalenza dei DGS dal 2002 al 2006 pari al 57% e che la prevalenza media riscontrata negli undici territori distribuiti in diversi Stati degli USA, dove si è tenuto lo studio, è stata pari allo 0,9 per cento, con IC 0,86-0,93. In

Italia invece, si riscontrano solo un terzo o un quarto dei casi che si ritrovano negli USA, in Giappone e nel Regno Unito.

L'incertezza diagnostica e quindi epidemiologica sulla SA, insieme alla difficoltà dei professionisti e degli insegnanti nell'individuare e nel saper trattare forme così lievi di autismo, hanno contribuito a rallentare lo sviluppo di trattamenti educativi specifici ed efficaci per queste forme ad alto funzionamento.

Anche a livello internazionale viene registrata una situazione simile come riportato da Ami Klin e Fred R. Volkmar (6), i quali affermano che mentre per l'autismo associato a ritardo mentale c'è una maggiore sensibilità e un'ampia offerta di interventi specifici, *«i genitori di individui con SA si trovano nell'impossibilità di giovare delle notevoli risorse associate al termine "autismo" perché i bisogni e le sfide dei loro bambini, come anche le loro risorse, sono abbastanza diversi. Questo sviluppo storico ha dato come risultato un vuoto nei Servizi per bambini più capaci con deficit sociali e per le loro famiglie»*.

Tra le linee guida per il trattamento di individui con SA, questi autori sottolineano l'importanza di adottare una modalità di insegnamento concreta e visiva e di focalizzarsi sull'analisi dei sentimenti propri e altrui affinché gli individui con SA siano aiutati a mettere in relazione gli eventi esterni con i propri pensieri, emozioni e comportamenti. Inoltre viene suggerito l'esercizio nelle abilità sociali tramite apposite "simulate" o *role-play* al fine di favorire l'autoconsapevolezza di come le proprie azioni influiscano a loro volta sui pensieri, le emozioni e i comportamenti degli altri.

Gli autori osservano che, nonostante l'enfasi in letteratura sulla necessità di costruire strategie di intervento incentrate sullo sviluppo delle abilità sociali, comunicative e meta cognitive, scarseggiano di fatto programmi specifici di intervento su queste aree. Questa situazione lascia *«sia gli operatori scolastici che i genitori in un dilemma terribilmente difficile, ossia, come includere ciò che si sta proponendo come la componente più importante di qualsiasi programma per individui con deficit sociali, senza avere accesso alle conoscenze di base in quest'area e accesso ancora minore a quei professionisti in grado di mostrare il programma per la costruzione delle competenze sociali»*.

Di fronte a questa situazione gli autori affermano che *«spesso i professionisti che lavorano in prima linea richiedono la traduzione in "pacchetto", o il "manuale d'istruzione" oppure un altro progetto concreto da seguire nei loro sforzi per aiutare i loro pazienti»*. Insegnanti, professionisti e genitori che lavorano con persone con SA, attualmente hanno a disposizione solo dei testi che si *«concentrano su principi e tecniche generali piuttosto che sul fornire un approccio pratico e facilmente applicabile e accessibile»*. Si trovano quindi nella situazione di dover ogni volta procurarsi il materiale e progettare delle attività.

Il lavoro che ha portato alla realizzazione del *Cognitive Affective Training kit* (CAT-kit), svolto da Tony Attwood insieme alle colleghe danesi Kirsten Callesen e Annette Møller Nielsen (7), sembrerebbe rispondere alla richiesta di quei professionisti che lavorano con persone con SA.

Cognitive Behaviour Therapy

La *Cognitive Behavioural Therapy* (CBT) nasce a partire dagli anni '50 durante la "rivoluzione cognitiva", grazie ai lavori di Albert Ellis e Aaron Beck (8, 9).

La caratteristica principale della CBT è quella di assumere un atteggiamento di sano scetticismo, proprio dell'approccio sperimentale, ovvero *«trasformare la terapia in qualche cosa di simile alla ricerca scientifica. L'acronimo SCIENCE, sotto definito, esprime l'insieme di sotto-abilità necessarie per applicare la CBT alla soluzione di problemi:*

S: Specify general problem (specificare il problema generale).

- C: *Collect information* (raccogliere informazioni).
- I: *Identify causes or patterns* (identificare le cause o gli insiemi di cause).
- E: *Examine options* (esaminare le alternative).
- N: *Narrow options and experiment* (restringere il numero delle opzioni e sperimentare).
- C: *Compare data* (confrontare i dati).
- E: *Extend, revise or replace* (arricchire la soluzione, rivederla o sostituirla)» (10).

Il rapporto terapeutico nell'approccio cognitivo comportamentale è paritario e il terapeuta affianca il "cliente" con empatia, autenticità e trasparenza, sostenendolo nella sua autoconoscenza e supportandolo nel generare nuove alternative di soluzione di un problema.

Una parte centrale dell'intervento consiste nell'insegnamento di abilità comportamentali, cognitive ed emotive (*coping skills*) utili a modificare pensieri e comportamenti, causa di stati emotivi negativi, come ansia, depressione e rabbia.

Da un'attenta analisi delle linee-guida (*Practice Guidelines*) stilate dall'*American Psychiatric Association* (APA) secondo l'*Evidence Based Medicine*, emerge che la CBT rappresenta ad oggi l'intervento di prima scelta per molti disturbi psichiatrici.

Negli ultimi decenni sono state condotte numerose ricerche che hanno dimostrato la sua efficacia nel cambiare il modo di pensare e di rispondere, a livello emotivo e comportamentale, a emozioni come rabbia, tristezza e ansia (11-16).

In particolare Sofronoff, Attwood e altri autori riportano, in una ricerca relativa all'intervento sulla gestione della rabbia in bambini con SA, una serie di casi studio e di ricerche che dimostrano come la CBT riduca significativamente i disturbi dell'umore in bambini e adulti con SA. Questi risultati sono coerenti con la maggior parte della letteratura scientifica sull'argomento che ha confermato l'efficacia degli interventi per la gestione della rabbia basati sulla CBT in diversi contesti (17-19).

Nel panorama attuale delle tecniche della CBT si situa la *Rational Emotive Behavior Therapy* (REBT) di Albert Ellis che ha tradotto nella prassi clinica il principio tratto dalla frase di Epitteto nell'*Enchiridion*: "L'uomo è turbato non tanto dagli eventi, ma da ciò che egli pensa sugli eventi", quindi i pensieri sono in grado di determinare emozioni e comportamenti.

Di seguito saranno esposti alcuni tra i principali costrutti teorici alla base della REBT:

- Le emozioni e i sentimenti dipendono dal nostro modo di pensare, quindi sono gli individui che, scegliendo di aderire a un pensiero irrazionale, accettano di lasciarsi sconvolgere emotivamente da questo. In altre parole siamo i responsabili del nostro destino emozionale e perciò abbiamo il potere di modificare il nostro stato emotivo disfunzionale attraverso l'esercizio ripetuto.
- Le convinzioni irrazionali si basano su tre "doverizzazioni" fondamentali: doverizzazioni su se stessi, su gli altri e sulle condizioni di vita.
- Le caratteristiche fondamentali delle convinzioni irrazionali sono la necessità e l'assolutezza, esprimono doveri, comandi, esigenze, mentre le convinzioni razionali sono caratterizzate dalla preferenza e sono espressione di un desiderio. Non tutte le convinzioni irrazionali causano problemi emotivi e non sono l'unica causa di essi.
- Le convinzioni razionali, al contrario, essendo fondate su una preferenza, in caso di un evento spiacevole, conducono a sentimenti negativi appropriati quali tristezza, irritazione, preoccupazione, delusione, prudenza e attenzione, mentre le convinzioni irrazionali causano sentimenti negativi inappropriati come depressione, rabbia, estrema agitazione, ansia e panico che determinano il nostro stato emotivo negativo. Esempi di pensiero irrazionale sono: "catastrofizzazione", "doverizzazione", pensiero dicotomico del tipo "o tutto o niente", insopportabilità, "terribilizzazione".

La REBT si basa sul seguente schema:

- A (evento attivante)

- B (idee razionali e irrazionali)
- C (conseguenze emotive e comportamentali)
- D (ristrutturazione cognitiva attraverso la disputa)
- E (nuova reazione emotiva e comportamento funzionale)

La REBT sostiene che il nostro malessere emotivo (C) non è dovuto, come erroneamente ritenuto, al fatto spiacevole che è accaduto (A), quindi a qualcosa di esterno alla persona e che non dipende quindi dalla sua volontà, bensì è causato dalle convinzioni irrazionali, ovvero qualcosa su cui si può intervenire in favore del benessere emotivo.

Scopo della terapia della REBT è favorire, quindi, l'acquisizione di un modo di pensare scientifico, che sia aperto al cambiamento, che non assolutizzi nulla, quindi flessibile e che dimostri la falsità e l'illogicità dei pensieri irrazionali.

La REBT mira ad addestrare la mente a individuare le convinzioni irrazionali, che si manifestano in pensieri automatici negativi (*negative automatic thoughts*) al fine di cambiarli in preferenze. Questo si realizza attraverso la disputa, cioè la messa in discussione, mediante argomentazioni logiche, delle convinzioni irrazionali, espressione di schemi e nuclei di pensiero (*core beliefs*) disfunzionali. Una volta ristrutturato il pensiero è necessario passare all'azione e quindi esercitarsi nel nuovo comportamento attraverso gli *homework* che vengono assegnati dal terapeuta.

Questo tipo di terapia cognitiva mostra molti punti di contatto con le caratteristiche cognitive, emotive e relazionali delle persone con SA perché offre una spiegazione delle emozioni da un punto di vista scientifico e strategie di controllo cognitivo delle emozioni.

Le ricerche che utilizzano gli strumenti di *Neuroimaging* hanno individuato nel cervello di persone con SA, anomalie strutturali e funzionali nell'amigdala (20), l'area cerebrale preposta alla decodifica emotiva di stimoli sensoriali e di comportamenti sociali oltre che alla regolazione di alcune emozioni come la rabbia, l'ansia e la tristezza (21-24). Questi studi hanno evidenziato come l'amigdala sia più piccola o più grande rispetto alla norma e soprattutto hanno individuato un numero inferiore di connessioni con il lobo frontale, che è la parte cosciente. L'amigdala invia alla corteccia prefrontale le informazioni circa lo stato di attivazione emotiva (*arousal*) interno, conseguente alla percezione di minaccia o pericolo, in modo da attivare i processi esecutivi coscienti circa quale comportamento sia più adeguato alla situazione. A causa delle anomalie sopramenzionate, le persone con SA non possono essere immediatamente coscienti che a livello fisico è in atto un aumento dell'*arousal* e nemmeno chi gli sta intorno, perché spesso sono amimici e non sono in grado di esprimere con il comportamento non verbale (mimica facciale, voce, postura, ecc.) l'emozione che stanno provando. Quando l'impulso nervoso dall'amigdala arriva al lobo frontale è talmente inteso e di conseguenza, la persona talmente agitata, che ogni tentativo di controllo cognitivo sia interno che esterno, risulta inutile. Quindi spesso accade che queste persone sperimentano delle improvvise e, a volte, violente crisi comportamentali, con ripercussioni anche fisiche e sensoriali (*meltdown*), senza essere in nessun modo consapevoli di quello che sta per succedere al loro corpo. In altre parole, prendendo in prestito una metafora da Tony Attwood, potremmo paragonare il lobo frontale e l'amigdala di una persona con SA ad un autista (lobo frontale) che viaggia su una macchina che ha la spia (amigdala) della temperatura del motore difettosa.

Anche le ricerche sulle Funzioni Esecutive hanno fornito una possibile spiegazione della disinibizione e dell'impulsività emotiva delle persone con SA e della mancanza di comprensione circa le conseguenze negative su se stessi e sugli altri di certe emozioni, parole e comportamenti (25-28).

Le numerose ricerche sulle abilità di Teoria della Mente hanno dimostrato che questi individui incontrano notevoli difficoltà nell'identificazione e nella rappresentazione dei propri e altrui sentimenti e pensieri. Di conseguenza il mondo delle emozioni è un terreno quasi inesplorato, tutto da scoprire e studiare, poiché, come scrive Marc Segar, persona con SA, «le

persone autistiche devono capire scientificamente ciò che le persone non autistiche capiscono già istintivamente» (29).

Le ricerche appena esposte, unite all'esperienza clinica, suggeriscono la presenza di una maggiore predisposizione nelle persone con SA in confronto ai neurotipici, rispetto a due caratteristiche cognitive. In primo luogo la maggiore facilità ad assumere come proprie idee, schemi di pensiero e assunzioni distorte e, in secondo luogo, la difficoltà nel considerare spiegazioni o soluzioni alternative ad un problema e nell'elaborare autonomamente una rappresentazione degli eventi in prospettiva, ovvero, ad esempio, valutare il grado di realtà e di probabilità che un certo evento temuto si realizzi veramente e precisamente come è stato mentalizzato.

Da questo quadro emerge l'importanza della componente della ristrutturazione cognitiva della CBT: tale strumento di disputa logica può offrire un supporto ai bambini e agli adulti con SA nell'aiutarli a correggere le idee disfunzionali e i nuclei di pensiero negativi sugli avvenimenti e sulle intenzioni degli altri, che spesso si costruiscono nel corso della loro vita.

La CBT e il CAT-kit

Un programma di intervento di CBT modificata (30, pag 1-18), per adattarla alle esigenze cognitive e sensoriali delle persone con SA, si focalizza sia su aspetti emotivi sia cognitivi. Le aree di valutazione e di intervento dello sviluppo emotivo sono la maturità dell'espressione emotiva, la complessità o sottigliezza del lessico emotivo e l'efficacia nella gestione delle emozioni.

Per quanto riguarda il primo aspetto un adulto con SA potrebbe avere un *tantrum* come un bambino di 2 o 3 anni, in modo molto fisico. Anche la manifestazione dell'affetto potrebbe non corrispondere a quella che ci si attenderebbe rispetto all'età cronologica, per cui il bambino potrebbe, per esempio, salutare con un bacio anche il preside della scuola, così come fa con i propri genitori.

Rispetto alla sottigliezza del lessico emotivo, l'esperienza clinica ha mostrato che le persone con SA, a differenza di quelle neurotipiche che hanno a disposizione più livelli di intensità emotiva, per esempio, da 1 a 10, è come se avessero disponibili solo il livello 1 e 2 e poi saltano immediatamente ai livelli 9 e 10. Motivo per cui alcuni bambini e adolescenti con SA tendono ad usare delle espressioni estreme, del tipo: "sto per ucciderti" per esprimere un livello di rabbia che un bambino neurotipico esprimerebbe con minore intensità.

In fine per quanto riguarda l'efficacia nella gestione delle emozioni, a differenza dei neurotipici che riparano le emozioni con l'affettività, le persone con SA hanno un range limitato di strategie di controllo delle emozioni. Spesso la rabbia agita con esplosioni comportamentali può essere la strategia più frequentemente usata perché l'emozione può essere molto potente.

Gli aspetti cognitivi sui quali si focalizza un programma di CBT modificata sono i fraintendimenti delle intenzioni degli altri, ovvero capire se un'azione è intenzionale o involontaria, l'interpretazione letterale del linguaggio e il ragionamento disfunzionale, ovvero le idee irrazionali e nuclei di pensiero negativi.

Un programma CBT si divide in più fasi: la valutazione della natura e del grado del disturbo dell'umore, l'educazione emotiva, la ristrutturazione cognitiva, la gestione dello stress, l'automonitoraggio e la programmazione delle attività per esercitarsi e mettere in pratica le nuove strategie e abilità cognitive.

Nel caso dei bambini è stato riscontrato da Sofronoff, Attwood e Hinton (16) che utilizzare la metafora degli scienziati o degli astronauti che esplorano un nuovo pianeta è un ottimo incentivo per coinvolgerli nel programma.

Attraverso l'educazione emotiva* l'individuo impara il perché si provano le emozioni, i loro vantaggi e svantaggi e identifica i diversi livelli dell'espressione emotiva propria e altrui.

Inoltre si lavora sul riconoscimento degli indizi fisici rilevanti che ci informano sul nostro livello di attivazione emotiva, prima che si inneschi un meccanismo di *escalation* che potrebbe essere disfunzionale.

Attraverso l'educazione emotiva si va a stimolare, in una certa misura, il funzionamento dell'amigdala nell'informare i lobi frontali circa l'aumento dei livelli di stress e dell'attivazione emotiva.

Una volta identificati, a livello corporeo, i "campanelli d'allarme", si utilizza uno strumento di misurazione per definire il grado dell'intensità emotiva, che può essere un modellino di termometro, una misura campione oppure un regolatore del volume.

Durante tutto il programma CBT è importante che il terapeuta utilizzi con la persona con SA la stessa definizione delle parole e dei gesti e sia pronto a chiarire ogni eventuale dubbio semantico.

Tramite questa fase del programma CBT viene arricchito il vocabolario dell'espressione emotiva della persona, al fine di garantire precisione e accuratezza nella comunicazione verbale delle sfumature sottili delle emozioni.

In questa fase viene introdotto il concetto di scatola degli attrezzi (7) così come è stato proposto da Tony Attwood, ovvero un insieme di "arnesi", le strategie, che servono a "riparare" le emozioni di ansia, rabbia e tristezza. La scatola degli attrezzi come strumento di riparazione emotiva, ha un ruolo centrale nella fase di ristrutturazione cognitiva della CBT. Le categorie degli "attrezzi" possono essere distinte a seconda del rilascio rapido, come nel caso dell'attività fisica, oppure lento dell'energia generata dalle emozioni, come nel caso delle tecniche di rilassamento.

Il terapeuta, il bambino e i genitori, valutano insieme, all'interno di una sessione di *brainstorming*, quali strumenti siano appropriati e quali no, focalizzandosi sulle conseguenze.

L'ultima fase del programma CBT è la messa in pratica graduale delle strategie identificate, poiché è fondamentale essere certi che il bambino sia in grado realmente di utilizzare le strategie. Inizialmente il terapeuta farà sia da modello che da partner in *role-play* all'interno dei quali il bambino si eserciterà nel nuovo comportamento. In seguito verranno assegnati *homework* con schede di automonitoraggio per valutare l'andamento del *training*.

La componente della ristrutturazione cognitiva della CBT consente, come già esposto in precedenza, la confutazione logica delle idee disfunzionali e delle assunzioni negative; ciò fornisce alla persona con SA una spiegazione razionale di certi eventi e il controllo cognitivo delle emozioni.

Gli individui con SA a causa della loro tendenza a interpretare letteralmente il linguaggio verbale, per cui un semplice commento occasionale, può essere letto fuori contesto ed estremizzato, possono costruirsi idee irrazionali circa gli avvenimenti e le intenzioni degli altri. Inoltre spesso dispongono di un repertorio limitato di risposte comportamentali e verbali in risposta a situazioni che comportano uno stress emotivo. Il

* In Italia Mario Di Pietro si occupa di educazione emotiva con i bambini, adattando la REBT di Ellis all'ambito evolutivo. Per un approfondimento sul lavoro psicoeducativo con emozioni, pensieri e comportamenti nei bambini, si rimanda ai testi citati in bibliografia.

lavoro che il terapeuta farà insieme alla persona consisterà nello scrivere una lista di risposte appropriate e non con riportate accanto le conseguenze corrispondenti.

In seguito si passa alla disputa dove le idee irrazionali vengono messe realmente in discussione tramite i fatti e la logica.

Durante il trattamento le persone vengono stimolate ad adottare una forma di pensiero più flessibile e a ricercare spiegazioni alternative, usando domande o commenti del tipo: “Stai scherzando?” oppure “Temo di non aver capito bene quello che hai detto! Puoi spiegarmi meglio?”. Commenti simili possono essere utilizzati quando si fraintendono le intenzioni di qualcuno, come “Dici sul serio?” oppure “L’hai detto di proposito?”.

Nel corso del trattamento è importante riconoscere il valore dell’intelligenza della persona con SA, invitandola ad utilizzarla per controllare le proprie emozioni ed evitare che siano loro a controllare la persona.

I clinici che utilizzano questo tipo di intervento sottolineano tre principi chiave per un efficace programma CBT:

1. Ogni programma e ogni singola strategia di intervento devono essere specificamente adattati alle caratteristiche cognitive di apprendimento del bambino con SA.
2. I programmi di intervento dovrebbero utilizzare strumenti come le Storie Sociali (31) e le Conversazioni con i Fumetti di Carol Gray (32) e i *role-play*, per aumentare la comprensione del bambino rispetto a ciò che accade in determinate situazioni sociali, fornendo indicazioni chiare e visibili sul comportamento corretto.
3. Nel caso di bambini, il coinvolgimento attivo dei genitori aumenta sia la loro sicurezza nel saper gestire le crisi comportamentali del figlio, sia l’efficacia stessa dell’intervento.

Il lavoro che ha portato Tony Attwood, Kirsten Callesen e Annette Møller Nielsen e alla realizzazione del *Cognitive Affective Training kit* (CAT-kit) è consistito nel “tradurre” visivamente in schemi di facile utilizzo, alcune delle strategie della CBT (come ad esempio l’automonitoraggio dei comportamenti e delle emozioni, l’analisi funzionale del comportamento, il *problem solving*, gli *homework*, ecc.) e di renderle fruibili anche ai genitori e agli insegnanti. Questo è stato possibile grazie al manuale in dotazione, ricco di esempi pratici che rappresenta il “ponte” per l’applicazione di semplici strumenti della CBT nelle situazioni di vita reale. Il manuale invita chi lavora con il kit a inventare nuovi utilizzi del materiale per adattare sempre di più l’aiuto al singolo individuo.

Il kit deriva dalla pratica clinica di professionisti che hanno utilizzato la CBT e il training delle abilità sociali con bambini e adolescenti (33). Nel *training* si utilizza la REBT di Ellis per quanto riguarda la messa in discussione dei nuclei di pensiero disfunzionali, che si manifestano in pensieri negativi automatici (9), causa di gran parte del malessere emotivo.

La stessa Temple Grandin (34) testimonia l’efficacia della CBT: «*Quando avevo vent’anni, mia zia Anne ha usato con successo la terapia cognitivo comportamentale con me. Quando ero depressa e mi lamentavo, mi dava ragioni oggettive per le quali avrei dovuto essere felice. Mi disse “Tu hai un bel furgone e io ne ho uno vecchio e malandato”. Mi ha anche fornito altri esempi di cose che erano positive o che stavano andando bene nella mia vita. Mi sono rincuorata quando nella mia testa ho messo a confronto le immagini dei due furgoni. Ciò mi ha aiutato concretamente a capire che alcuni dei miei pensieri erano illogici e non basati su fatti. Le emozioni possono fare ciò, confondere i pensieri*».

Secondo la Prof. Tammie Ronen, responsabile del *Renata Adler Memorial Research Center for Child Welfare and Protection* presso l’Università di Tel Aviv il «*Il CAT-kit rappresenta un primo e promettente esempio di un processo di adattamento di queste tecniche ai bambini. Spesso i terapeuti che utilizzano la CBT con i bambini si aspettano che*

questi siano in grado di cambiare le proprie emozioni, ma non gli insegnano come farlo. La capacità di identificare, esprimere, comprendere, accettare e controllare le emozioni non può essere data per scontata e i bambini dovrebbero imparare ad acquisire ognuna di queste abilità» (7).

Inoltre osserva ancora la Ronen «il CAT-kit non si focalizza semplicemente sulla comprensione, ma mira anche all'acquisizione di abilità, attraverso l'esercizio e la pratica. Passo dopo passo questo programma insegna ai bambini le funzioni e i bisogni più importanti in relazione alle emozioni, alle interazioni sociali e a migliorare le risposte adaptive» (7).

Il kit può essere utilizzato con bambini e adulti con difficoltà comunicative ed emotive (ansia, rabbia e depressione), ascrivibili a disturbi di diversa natura come l'autismo ad alto funzionamento, la Sindrome di Asperger e l'ADHD. Grazie all'estrema versatilità e flessibilità di utilizzo dei vari elementi dello strumento all'interno di ogni conversazione, il CAT-kit può essere facilmente adattato al livello di sviluppo della persona con cui si sta lavorando.

Può essere utilizzato sia in sedute individuali che di gruppo, dove l'individuo con SA può familiarizzare con gli schemi di pensiero degli altri; questo favorisce una migliore comprensione della mente altrui e porta ad una maggiore tolleranza verso le diverse modalità di pensiero e di comportamento degli altri.

Tra i vari elementi del CAT-kit è di particolare interesse Il Semaforo del Comportamento 1 e 2 (*Behavior Palettes*) (Figura 1) che, insieme a la Ruota, (*The Wheel*) (Figura 2) sono considerati gli *organizer* della personalità perché permettono di lavorare su aspetti più articolati della persona come l'organizzazione cognitiva e la teoria su noi stessi, ma anche sugli stili di comportamento aggressivo (rosso), aggressivo-passivo (giallo), remissivo (grigio) e assertivo (verde).

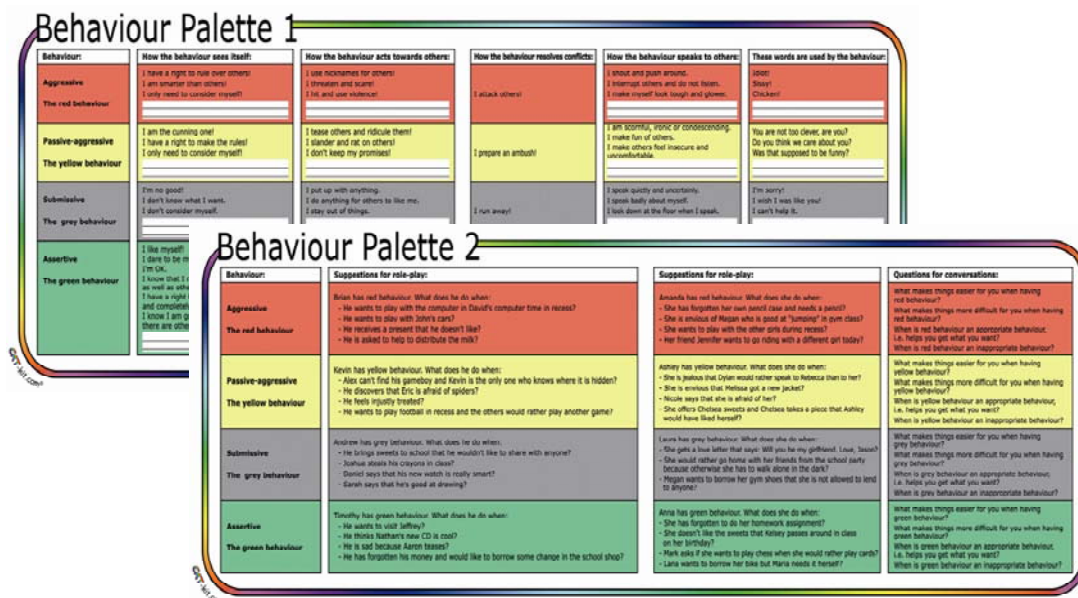


Figura 1. Il Semaforo del Comportamento 1 e 2 (*Behavior Palettes*)

Il Semaforo del Comportamento aiuta ad esercitarsi in questi modi di agire tramite dei *role-play* e, grazie all'utilizzo del colore come simbolo per definire questi atteggiamenti, la persona non si sente giudicata poiché è il comportamento che viene etichettato come rosso, verde, giallo, ecc., non l'individuo.

In questo modo la persona con SA diviene consapevole che esistono diversi stili di comportamento tra cui alcuni sono meno accettabili di altri, e di conseguenza aumenta la propria autoconsapevolezza del "colore" del proprio comportamento in diverse situazioni valutandone se sia appropriato o meno.

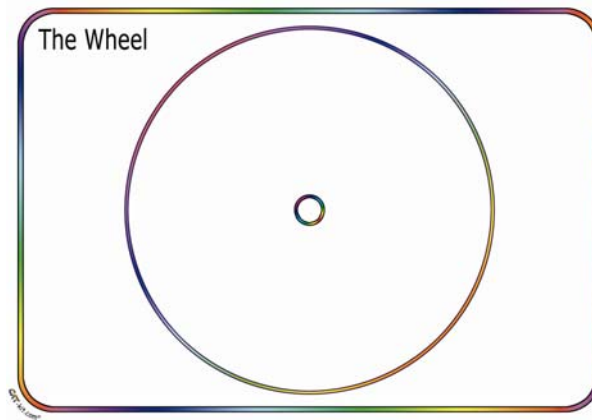


Figura 2. La Ruota (*The Wheel*)

La Ruota (*The Wheel*) è un ulteriore aiuto per visualizzare le diverse modalità del comportamento e dell'espressione dei sentimenti del bambino. Su questo elemento del kit vengono disegnati, e contrassegnati da un nome, i diversi aspetti di sé usando, per esempio, colori, animali o personaggi dei cartoni. In questo modo la persona può meglio comprendere tutti gli aspetti della propria personalità. La Ruota può anche essere utilizzata per lavorare sulle emozioni complesse e sul fatto che più emozioni possono essere provate contemporaneamente.

In fine le novanta Faccine e le novanta Parole sentimento (*Feelings words and faces*) (Figura 3) sono come la spina dorsale del CAT-kit, poiché accompagnano quasi tutte le conversazioni. Questi elementi del kit, aiutano la persona con SA a identificare, a livello verbale e cognitivo, i diversi gradi di intensità dell'espressione dei sentimenti. Grazie alle Parole sentimento viene arricchito il vocabolario dell'espressione emotiva della persona, al fine di garantire precisione e accuratezza nella comunicazione verbale delle sfumature sottili delle emozioni. Ci sono infatti nove categorie di emozioni quali gioia, tristezza, sentirsi al sicuro, paura, affetto, rabbia, orgoglio, vergogna e stupore. Ogni categoria contiene dieci sfumature di emozioni sia come faccine che come parole sentimento. Una descrizione dettagliata degli altri elementi del kit è disponibile all'indirizzo: <http://www.cat-kit.it>; ultima consultazione 21/12/2011.

Come già esposto, il CAT-kit viene affiancato da altre strategie CBT psicoeducative come quelle sviluppate da Carol Gray, riportate in bibliografia. Può essere utile costruire una storia sociale per favorire la comprensione dell'importanza di utilizzare la propria scatola degli attrezzi. La seguente storia sociale è stata scritta da Tony Attwood e Carol Gray per un adolescente.

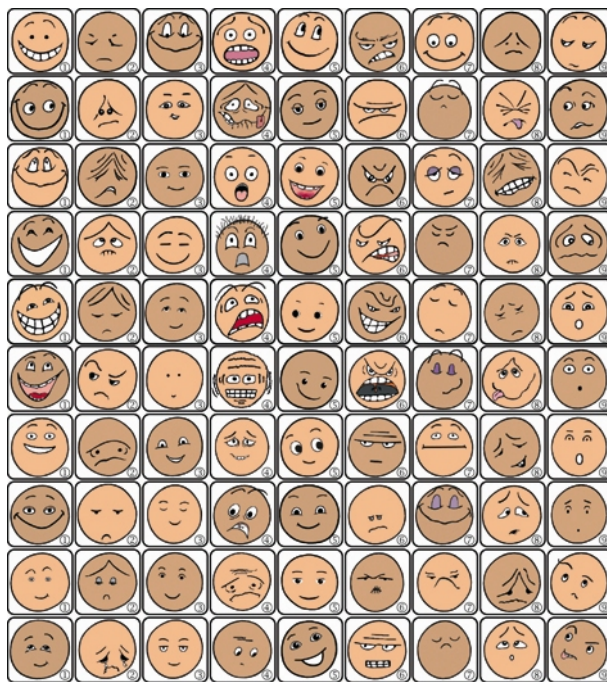


Figura 3. Le novanta Faccine e le novanta Parole sentimento (*Feelings words and faces*)

Usare la scatola degli attrezzi per restare calmi e mantenere il controllo

«Ogni giorno gli adolescenti possono andare incontro a momenti in cui si sentono tristi, ansiosi, confusi o frustrati. Ci sono anche momenti in cui ci si sente sicuri, calmi e controllati.

L'arte e la scienza della gestione delle emozioni è quella di imparare a ricorrere alle emozioni e alle strategie positive per andare avanti nei momenti difficili.

Stare calmi e avere la situazione sotto controllo è la cosa più saggia da fare.

Quando le persone crescono imparano ad usare la propria intelligenza per controllare le proprie emozioni. In questo modo le persone intorno a loro si sentono a proprio agio. Dominare i sentimenti negativi è importante in una relazione di amicizia e quando si lavora cogli altri. Ogni persona è responsabile di come le proprie emozioni hanno un effetto sugli altri. Il primo passo per essere padroni delle proprie emozioni consiste nel sapere quando le emozioni si stanno intensificando. Ognuno ha i propri segnali che il livello delle emozioni sta per alzarsi. I miei sono: (lista).

Quando le emozioni diventano più forti, ognuno impara a rimanere controllato usando la scatola degli attrezzi personale per riparare le emozioni. I miei strumenti includono: (lista).

Quando le altre persone conoscono la mia scatola degli attrezzi e sanno come mi sento, possono aiutarmi a rimanere calmo» (7).

Lo strumento non è ancora disponibile in lingua italiana e se ne auspica la sua validazione e diffusione come strumento pratico di supporto per l'intervento in bambini e adulti con difficoltà comunicative ed emotive, come ansia, rabbia e depressione, conseguenti a disturbi di diversa natura come l'autismo ad alto funzionamento, la Sindrome di Asperger e l'ADHD, sia in ambito familiare che scolastico.

Bibliografia

1. Holliday Willey L. *Pretending to be normal: living with Asperger's syndrome*. London: Jessica Kingsley Publishers; 1999.
2. Frith U. *L'autismo. Spiegazione di un enigma*. Bari: Editori Laterza; 2009.
3. Peeters T, Gillberg C. *Autismo. Aspetti medici e pratica educativa*. Roma: Il Minotauro; 2006.
4. Grandin T. *Pensare in immagini e altre testimonianze della mia vita di autistica*. Trento: Edizioni Erickson; 2007.
5. Hanau C. Le diagnosi di autismo raggiungono l'uno per cento della popolazione. *Bollettino dell'ANGSA*, 2009;5-6.
6. Klin A, Volkmar FR. Linee guida per il trattamento e l'intervento per gli individui con la Sindrome di Asperger. In: Klin A, Volkmar FR, Sparrow SS (Ed.). *La Sindrome di Asperger*. Roma: Giovanni Fioriti Editore; 2006.
7. Attwood T, Callesen K, Møller Nielsen A. *The CAT-kit – Cognitive Affective Training. Manual*. Arlington: Future Horizons; 2008.
8. Ellis A. *L'autoterapia razionale emotiva. Come pensare in modo psicologicamente efficace*. Trento: Edizioni Erickson; 1993.
9. Beck A. *Principi di terapia cognitiva. Un approccio nuovo alla cura dei disturbi affettivi*. Roma: Astrolabio; 1984.
10. Meazzini P, Galeazzi A. Dalla terapia del comportamento alla terapia cognitivo-comportamentale. In: Galeazzi A, Meazzini P (Ed.). *Mente e comportamento. Trattato italiano di psicoterapia cognitivo-comportamentale*. Firenze: Giunti; 2008.
11. Sofronoff K, Attwood T, Hinton S, Levin I. A Randomized Controlled Trial of a Cognitive Behavioural Intervention for Anger Management in Children Diagnosed with Asperger Syndrome. *J Autism Dev Disord* 2007;37(7):1203-14.
12. Bauminger N. The facilitation of social-emotional understanding and social interaction in high-functioning children with autism: Intervention outcomes. *J Autism Dev Disord* 2002;32(4):283-98.
13. Fitzpatrick E. The use of cognitive behavioural strategies in the management of anger in a child with an autistic disorder: An evaluation. *Good Autism Practice* 2004;5(1):3-17.
14. Hare DJ. The use of Cognitive-Behavioural Therapy with people with Asperger syndrome: A case study. *Autism* 1997;1(2):215-25.
15. Reaven J, Hepburn S. Cognitive-behavioural treatment of obsessive-compulsive disorder in a child with Asperger syndrome. *Autism* 2003;7(2):145-64.
16. Sofronoff K, Attwood T, Hinton S. A randomised controlled trial of a CBT intervention for anxiety in children with Asperger Syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46(11):1152-60.
17. Kellner M, Tutin J. A school-based anger management program for developmentally and emotionally disabled high school students. *Adolescence* 1995;30(120):813-25.
18. Marks S, Schrader C, Levine M, Hagie C, Longaker T, Morales M, Peters I. Social skills for social ills: Supporting the social skills development of adolescents with Asperger's syndrome. *Teaching Exceptional Children* 1999;32(2):56-61.
19. Myles B, Simpson R. Effective practices for students with Asperger syndrome. *Focus on Exceptional Children* 2001;34(7):1-14.
20. Schultz RT, Romanski LM, Tsatsanis KD. Modelli neurofunzionali del Disturbo Autistico e della Sindrome di Asperger. In: Klin A, Volkmar FR, Sparrow SS (Ed.). *La Sindrome di Asperger*. Roma: Giovanni Fioriti Editore; 2006. pp. 206-214.

21. Adolphs R, Sears L, Piven J. Abnormal processing of social information from faces in autism. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2001;13(2):232-40.
22. Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, Bullmore ET, Brammer MJ, Simmons A, Williams SCR. Social intelligence in the normal autistic brain: An fMRI study. *European Journal of Neuroscience* 1999;11(6):1891-8.
23. Fine C, Lumsden J, Blair RJR. Dissociation between theory of mind and executive functions in a patient with early left amygdala damage. *Brain Journal of Neurology* 2001;124(Pt 2):287-98.
24. Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET, Williams SCR, Van Amelsvoort T, Robertson DM, *et al.* The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain* 2000;123(Pt 11):2203-12.
25. Eisenmajer R, Prior M, Leekman S, Wing L, Gould J, Welham M, Ong N. Comparison of clinical symptoms in autism and Asperger's syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1996;35(11):1523-31.
26. Nyden A, Gillberg C, Hjelmquist E, Heiman M. Executive function/attention deficits in boys with Asperger syndrome, attention disorder and reading/writing disorder. *Autism* 1999;3(3):213-28.
27. Ozonoff S, South M, Miller J. DSM-IV defined Asperger syndrome: Cognitive behavioural and early history differentiation from high-functioning autism. *Autism* 2000;4(1):29-46.
28. Pennington B F, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry Annual Research Review* 1996;37(1):51-87.
29. Segar M. *Guida alla sopravvivenza per persone con Sindrome di Asperger*. Milano: Lem Libreria; 2010.
30. Attwood T. *Exploring feelings. Cognitive Behaviour Therapy to Manage Anxiety*. Arlington: Future Horizons; 2004.
31. Al-Ghani KI. *The Red Beast. Controlling Anger in Children with Asperger's Syndrome*. Jessica Kingsley Publishers; 2009.
32. Gray C. *Comic Strip Conversations. Illustrated interacion that teach conversation skills to students with autism and related disorders*. Arlington: Future Horizons; 1994.
33. Stallard P. *Think Good-Feel Good. A Cognitive Behaviour Therapy workbook for children an young people*. Chichester: John Wiley & Sons; 2003.
34. Grandin T, Barron S. *The unwritten rules of social relationships: decoding social mysteries through the unique perspectives of autism*. Arlington: Future Horizons; 2005.

Bibliografia di approfondimento

- Al-Ghani K I. *The Red Beast. Controlling Anger in Children with Asperger's Syndrome*. Jessica Kingsley Publishers; 2009.
- Asperger H. *Bizzarri, isolati e intelligenti. Il primo approccio clinico e pedagogico ai bambini di Hans Asperger*. Trento: Edizioni Erickson; 2003.
- Attwood T, Callesen K, Møller Nielsen A. *The CAT-kit – Cognitive Affective Training. Manual*. Arlington: Future Horizons; 2008.
- Attwood T. *Asperger's and girls*. Arlington: Future Horizons; 2006.
- Attwood T. *Guida alla Sindrome di Asperger. Diagnosi e caratteristiche evolutive*. Trento: Edizioni Erickson; 2006.
- Attwood T. *The Complete Guide to Asperger's Syndrome*. London: Jessica Kingsley Publishers; 2008.
- Baron-Cohen S, Bolton R. *Autismo. Una guida*. Roma: Il Minotauro; 1998.

- Baron-Cohen S. *L'autismo e la lettura della mente*. Roma: Astrolabio; 1997.
- Bogdashina O. *Le percezioni sensoriali nell'autismo e nella sindrome di Asperger*. Crema: Uovonero Edizioni; 2011.
- Borellini F, Gruppo Asperger (Ed.). *Una scuola su misura. Bambini con sindrome di Asperger nella scuola primaria*. Trento: Edizioni Erickson; 2008.
- Bugini F, Imbimbo L (Ed.). *Uno di loro. Adolescenza e Sindrome di Asperger*. Genova: Fratelli Frilli Editori; 2005.
- Cohen DJ, Volkmar FR. *Autismo e disturbi generalizzati dello sviluppo. Diagnosi e assessment. Vol I*. Brescia: Vannini Editrice; 2004.
- Cohen DJ, Volkmar FR. *Autismo e disturbi generalizzati dello sviluppo. Strategie e tecniche di intervento. Vol II*. Brescia: Vannini Editrice; 2004.
- Cohen DJ, Volkmar FR. *Autismo e disturbi generalizzati dello sviluppo. Diagnosi e assessment. Vol III*. Brescia: Vannini Editrice; 2008.
- De Meo T, Vio C, Maschietto D. *Intervento cognitivo nei disturbi autistici e di Asperger*. Trento: Edizioni Erickson; 2005.
- Di Biagio L. *Una vita da regina...dei cani. Memorie e riflessioni di una persona Asperger*. Trento: Edizioni Erickson; 2010.
- Di Pietro M, Dacomo M. *Giochi e attività sulle emozioni. Nuovi materiali per l'educazione razionale emotiva*. Trento: Edizioni Erickson; 2008.
- Di Pietro M. *L'ABC delle mie emozioni. Corso di alfabetizzazione socio-affettiva*. Trento: Edizioni Erickson; 2009.
- Di Pietro M. *L'educazione razionale-emotiva per la prevenzione e il superamento del disagio psicologico dei bambini*. Trento: Edizioni Erickson; 2005.
- Ekman P, Friesen WV. *Giù la maschera. Come riconoscere le emozioni dalle espressioni del viso*. Firenze: Giunti; 2007.
- Ekman P. *Te lo leggo in faccia. Riconoscere le emozioni anche quando sono nascoste*. Torino: Amrita; 2008.
- Galeazzi A, Meazzini P (Ed.). *Mente e comportamento. Trattato italiano di psicoterapia cognitivo-comportamentale*. Firenze: Giunti; 2008
- Gerland G. *Una persona vera*. Roma: Phoenix, 1999.
- Grandin T. *Pensare in immagini e altre testimonianze della mia vita di autistica*. Trento: Edizioni Erickson; 2007.
- Gray C. *Comic Strip Conversations. Illustrated interacion that teach conversation skills to students with autism and related disorders*. Arlington: Future Horizons; 1994.
- Gray C. *Il libro delle storie sociali. Ad uso delle persone con disturbi autistici per apprendere le abilità sociali*. Brescia: Vannini Editrice; 2004.
- Hénault I. *Sindrome di Asperger e sessualità: dalla pubertà all'età adulta*. Milano: Lem Libreria; 2010.
- Holliday Willey L. *Pretending to be normal: living with Asperger's syndrome*. London: Jessica Kingsley Publishers; 1999.
- Howlin P, Baron-Cohen S, Hadwin J. *Teoria della mente e autismo. Insegnare e comprendere gli stati psichici dell'altro*. Trento: Edizioni Erickson; 2009.
- Peeters T, Gillberg C. *Autismo. Aspetti medici e pratica educativa*. Roma: Il Minotauro; 2006.
- Peeters T. *Autismo Infantile. Orientamenti teorici e pratica educativa*. Roma: Phoenix Editrice; 1996.

- Quill KA (Ed.). *Comunicazione e reciprocità sociale nell'autismo. Strategie educative per insegnanti e genitori*. Trento: Edizioni Erickson; 2007.
- Ricci C, Diadori E, Pompei M. *Promuovere l'intelligenza interpersonale. Un programma di problem solving cognitivo-interpersonale nella scuola*. Trento: Edizioni Erickson; 2010.
- Robison JE. *Guardami negli occhi*. Trento: Sperling & Kupfer; 2009.
- Sacks O. *Un antropologo su Marte*. Milano: Adelphi; 1996.
- Sainsbury C. *Un'aliena nel cortile*. Crema: Uovonero Edizioni; 2011.
- Schopler E, Mesibov GB, Kuncze LJ (Ed.). *Sindrome di Asperger e autismo high-functioning. Diagnosi e interventi*. Trento; Edizioni Erickson; 2001.
- Schopler E, Mesibov GB. *Apprendimento e cognizione nell'autismo*. Milano: Mc Graw Hill; 1998.
- Schopler E. *Autismo in famiglia: manuale di sopravvivenza per genitori*. Trento: Edizioni Erickson; 1998.
- Segar M. *Guida alla sopravvivenza per persone con Sindrome di Asperger*. Milano: Lem Libreria; 2010.
- Sofronoff K, Attwood T, Hinton S, Levin I. A Randomized Controlled Trial of a Cognitive Behavioural Intervention for Anger Management in Children Diagnosed with Asperger Syndrome. *J Autism Dev Disord* 2007; 37(7):1203-14.
- Sofronoff K, Attwood T, Hinton S. A randomised controlled trial of a CBT intervention for anxiety in children with Asperger Syndrome, *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46(11):1152-60.
- Sofronoff K, Attwood T. A Cognitive Behaviour Therapy intervention for anxiety in children with Asperger's syndrome. *Good Autism Practice* 2003, 4:2-8. Klin A, Volkmar F R, Sparrow S S (Ed.). *La Sindrome di Asperger*. Roma: Giovanni Fioriti Editore; 2006.
- Tammet D. *Nato in un giorno azzurro. Il mistero della mente di un genio dei numeri*. Milano: Rizzoli; 2008.
- Vivanti G. *La mente autistica*, Torino: Omega Edizioni; 2010.
- Williams D. *Il mio e il loro autismo*. Roma: Armando Editore 1998.
- Williams D. *Nessuno in nessun luogo*. Roma: Armando Editore; 2002.

Sitografia di riferimento

- <http://www.asperger.it/> Associazione Gruppo Asperger Onlus
- <http://www.tonyattwood.com.au/> Sito di Tony Attwood
- <http://www.psyk-ressource.dk/> Psykologisk Ressource Center di Kirsten Callesen
- <http://www.cat-kit.com/> Sito ufficiale della CAT-kit.com company
- <http://www.catkit-us.com/> Sito sul CAT-kit della Future Horizons
- <http://www.cat-kit.it/> Sito italiano sul CAT-kit a cura dell'autore
- <http://www.educazione-emotiva.it/> Sito di Mario Di Pietro

EFFETTO DI UN INTERVENTO DI GRUPPO SULLA CAPACITÀ RAPPRESENTATIVA E SULL'INTEGRAZIONE DI SÉ DI UN CASO DI DSA (DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO) AD ALTO FUNZIONAMENTO

Paola Plata, Michelina Perna

TSMREE (Tutela della Salute Mentale e la Riabilitazione in Età Evolutiva), ASL RMC, Roma, Italia

Fondamenti teorici

I DSA sono patologie complesse che richiedono un intervento precoce e intensivo che viene sviluppato soprattutto in età prescolare ed è finalizzato alle distorsioni presenti nelle seguenti tre aree: interazione sociale, comunicazione verbale e non verbale, repertorio di interessi e attività ristretti, ripetitivi e stereotipati.

Questo lavoro prende spunto dal modello di intervento della Terapia interattiva multimodale elaborato presso l'Ospedale Diurno Terapeutico del Dipartimento di Scienze neurologiche, Psichiatriche e Riabilitative dell'età evolutiva dell'Università di Roma La Sapienza (1, 2). Nel nostro Servizio questo modello è stato applicato ai gruppi di bambini in età prescolare con diverse patologie di sviluppo (per favorire lo scambio attraverso la disomogeneità). La scelta della terapia interattiva multimodale per i diversi disturbi di sviluppo si fonda sull'ipotesi di una matrice comune individuabile in una distorsione precoce dei processi di simbolizzazione, comunicazione, condivisione. Tale intervento si pone l'obiettivo di stimolare nuove opportunità comunicative e simboliche di scambio all'interno delle relazioni e interazioni di gruppo e tende a promuovere l'integrazione tra le funzioni cognitive e gli aspetti emotivi.

Il lavoro sui prescolari, pur essendo molto efficace, non sempre risulta risolutivo nell'area delle abilità sociali (deficit sociale) che emergono con l'ingresso in prima elementare. Per questo motivo questi gruppi sono stati estesi a bambini di età scolare con un buon livello intellettuale.

La competenza sociale non è solo la produzione di comportamenti appropriati ad una situazione, ma una complessa capacità a partecipare in maniera efficace ad un processo che richiede continui, flessibili e dinamici adattamenti.

Secondo Bauninger (3) il deficit sociale deriva dall'alterazione di due aree: la cognizione sociale (difficoltà ad elaborare i segnali sociali) e l'interazione sociale (processo di reciprocità tra soggetti interagenti). L'aspetto più rilevante che si può notare nell'osservazione di questi soggetti è il loro modo incongruo di interagire; nelle situazioni sociali si comportano come se l'altro non ci fosse.

Il programma riabilitativo si fonda sulle recenti conoscenze sul funzionamento neuropsicologico e cognitivo ed è improntato al lavoro sulle seguenti aree (4, 5):

- Deficit della Teoria della mente. La teoria della mente è la capacità di attribuire stati mentali e prevedere in base a questi il comportamento umano.
- Deficit di coerenza centrale. Tale deficit postula un difetto di base nei processi di elaborazione delle informazioni per il quale nei soggetti con autismo è carente la tendenza alla integrazione e alla gerarchizzazione delle informazioni, tipica dei soggetti normali. Per questo motivo i soggetti con autismo mostrano una spiccata attenzione ai dettagli piuttosto che alla globalità, focalizzandosi solo sui dettagli di uno stimolo percettivo (ad esempio ottengono ottimi

risultati al CEFT (*Children Embedded Figure Test*). Questa caratteristica investe anche l'elaborazione degli stimoli sociali.

- Deficit primario nella relazione interpersonale. La capacità degli esseri umani di comprendere gli stati emozionali delle persone è collegata ad un meccanismo innato che si attiva in un contesto normale di relazione madre-bambino. Nell'autismo questa capacità biologicamente determinata è carente per cui il bambino non interagisce così come dovrebbe e ciò determina l'isolamento sociale.
- Deficit di funzioni esecutive (con lo scopo di migliorare la comprensione del mondo sociale). Le funzioni esecutive comprendono i meccanismi cognitivi deputati all'organizzazione e alla pianificazione di pensieri e azioni. Nell'autismo si rilevano carenze dei meccanismi cognitivi che permettono di organizzare la procedura.

Il lavoro riabilitativo ha coinvolto le seguenti aree:

- Teoria della mente. I bambini sono stati portati ad apprendere emozioni, intenzioni pensieri attraverso l'uso di materiale specificatamente costruito per l'attribuzione di stati d'animo (*ad esempio, il terapeuta mostra ai bambini una vignetta con un bambino che ha perso un palloncino e chiede ai partecipanti di scegliere tra 4 faccine correlate alle emozioni principali quella adeguata a spiegare l'emozione provata*) (4)
- Metaemozione: consiste nell'aiutare il bambino a regolare i propri processi emotivi attraverso il linguaggio (3) (*ad esempio, il bambino viene aiutato ad esprimere le proprie emozioni attraverso il linguaggio*) (5).
- Uso di competenze conversazionali e narrative. Intervenire su errori di conversazione promuovendo un comportamento assente o modificandolo (3) (*ad esempio, Terapeuta: "cosa hai visto ieri al cinema?" Risposte possibili, (risposta tipica) Bambino: "Il film guerre stellari", oppure, (risposta atipica) Bambino: "ho visto tanti bambini". Il terapeuta, quindi, cerca di stimolare uno stile conversazionale tipico anziché atipico*).
- Linguaggio figurato: Insegnare ai bambini a comprendere le metafore (6) (*ad esempio il terapeuta chiede ai bambini di spiegare il significato di una metafora come: "oggi ho i capelli dritti" e li aiuta a spostarsi dal significato letterale a quello metaforico*).
- Funzioni esecutive (*ad esempio: si chiede al bambino di riprodurre una sequenza di azione come "fare il caffè"*) (7, 8).
- Insegnamento delle abilità sociali attraverso il programma di Mc Ginnies (3) relativo alle abilità per fare o mantenere amicizie. Questo programma può essere effettuato attraverso l'analisi di scene sociali filmate come ad esempio il comportamento dal dottore.

Il protocollo dura da un anno scolastico a due e comprende un incontro di un'ora a settimana. Il gruppo è composto da un massimo di otto bambini con disturbi di sviluppo. Nel caso in esame è durato due anni. La conduzione è affidata ad un terapeuta e ad uno psicologo, mentre parallelamente i genitori usufruiscono di incontri di gruppo mensili con uno psicoterapeuta esperto di problematiche relative all'età evolutiva.

Caso clinico

Su questa base abbiamo deciso di presentare un caso esemplificativo trattato nei gruppi nel quale si nota una evoluzione molto rilevante nell'area rappresentativa.

Il bambino, che chiameremo Alex, è arrivato al nostro servizio all'età di 8 anni e 10 mesi con una richiesta legata a disgrafia e a difficoltà nella coordinazione motoria.

Sia il livello intellettuale che lo sviluppo linguistico sono nella norma.

Le difficoltà più evidenti riguardano l'area dell'interazione sociale. Alex infatti si presenta alla prima visita con un panino in mano e mostra una marcata disattenzione rispetto all'estraneo che

guarda molto poco, evitando il contatto visivo e mostrando un forte isolamento. Sono inoltre presenti comportamenti oppositori e di scarsa compliance verso l'operatore.

Dalla valutazione proiettiva e dai test effettuati (ADI-R) le aree più danneggiate risultano le seguenti:

- *Interazione sociale reciproca*: il bambino è molto isolato o a volte oppositorio rispetto ai compagni.
- *Comunicazione*: si rileva una evidente difficoltà nel riconoscere le emozioni proprie e altrui.
- *Interessi ristretti*: uso di giochi elettronici e del computer.

La diagnosi effettuata secondo i criteri dell'ICD 10 e del DSM IV è sindrome di Asperger.

Utilizzando le categorie identificate dalla Wing (3) che ha differenziato tra i DPS tre gruppi relativi alle tipologie di interazione sociale, A. può essere inserito all'interno della categoria con "pattern attivo ma strano", a rischio di evoluzione psicotica. "Questo pattern comprende bambini con un livello cognitivo alto che tentano l'approccio con l'altro per soddisfare interessi circoscritti. Hanno un buon linguaggio che può contenere comportamenti verbali non convenzionali. Non riescono ad adattare la comunicazione all'interlocutore mostrandosi pedanti. Non comprendono le regole sociali implicite e fanno commenti su temi inappropriati al contesto. Possono intendere i messaggi ad un livello letterale e ciò determina comportamenti insoliti".

La prima produzione grafica di A. sulla quale ci vogliamo concentrare è quella illustrata in Figura 1. A., invitato a produrre un disegno libero, disegna un bambino molto schematico e con pochi dettagli (ha solo la testa e i tratti facciali), che guarda un cane, ben disegnato nei dettagli del muso, ma primitivo per il corpo. Il disegno è molto frammentato, elementare – anche a causa dell'assenza di uno schema di riferimento – e oscilla tra una semplificazione primitiva e un buon tratto ricco di dettagli (come il muso del cane). La collocazione nello spazio è nell'area in alto al centro, elemento che indica una scarsa aderenza alla realtà. Lo schematicismo della figura umana è contrastante rispetto alla complessità del muso del cane, inoltre il disegno appare molto frammentato e confuso.

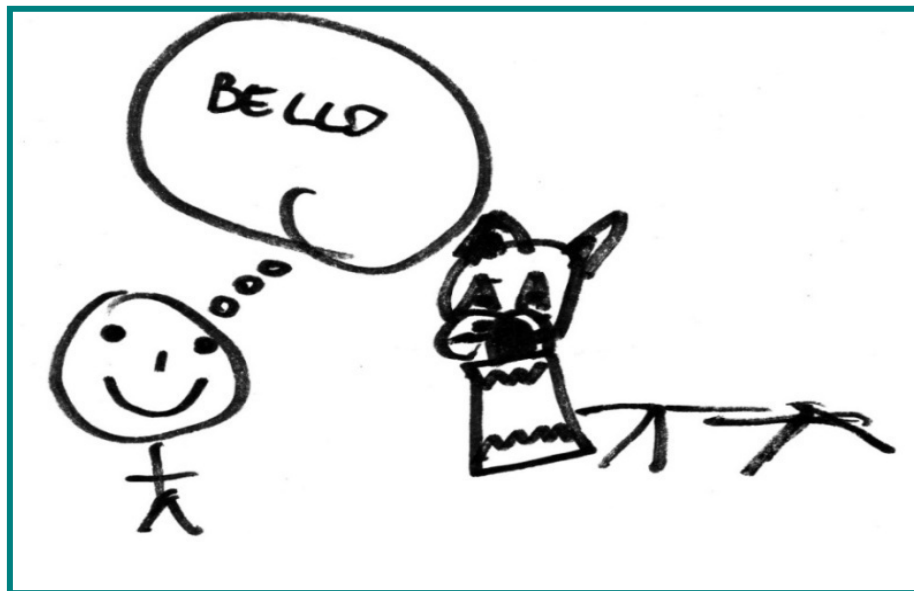


Figura 1. Disegno effettuato da A. l'8 marzo 2007

Al bambino inoltre è stato somministrato lo Z test (Tabella 1) (9) versione abbreviata del test di Rorschach codificato secondo il metodo Passi Tognazzo (10). Questo test è una tecnica proiettiva concepita in modo da indurre interpretazioni di forma, colore, chiaroscuro e movimento riferite ad una figura che viene mostrata al soggetto alla quale si può rispondere in modo globale o a dettagli. La prima somministrazione ad Alex dello Z test risale al 2007.

Tabella 1. Z test *

	Z test 16/2/2007 Protocollo		Z test 16/2/2009	
I TAVOLA	Niente... macchia	Choc Descrizione	Insetto che ha mangiato tanto, scarafaggio	G F+ A ban
II TAVOLA	V Faccia	Gbi F U d	Non mi sembra niente, qualcosa che non si può dire... un sedere Cespuglio, terra	D CF Anat D CF Bot
III TAVOLA	Farfalla Inchiesta: mostri o macchie, bambini con codino	D F+ A Ban	Due lottatori di wrestling che perdono sangue...	G M U C sangue

*Risposte fornite al protocollo "z Test" somministrato nel 2007-2009, con le determinanti.

Dall'analisi del I protocollo si evidenzia la difficoltà di Alex di rispondere alla prima tavola. Tale difficoltà può essere descritta come una "difficoltà di avvio" e indica la reazione del bambino ad una situazione nuova e rappresenta la sua modalità per affrontarla. Nelle altre tavole Alex fornisce prevalentemente risposte di dettaglio prescindendo dalla valutazione del contesto globale della tavola. Particolare importanza assume la mancanza della risposta umana alla III tavola, risposta che è presente quasi sempre nei protocolli somministrati. La sua assenza nel caso di A. indica la difficoltà di interessarsi all'ambiente umano che ci circonda. Possiamo quindi sottolineare come sia la "difficoltà di avvio", che la tendenza a soffermarsi sui dettagli piuttosto che sulle risposte globali, che la mancata risposta umana alla III tavola rappresentino aspetti congruenti con il quadro diagnostico di Alex.

Nel II protocollo (2009) aumenta il numero delle risposte (oltre che la loro qualità) migliora l'adesione al pensiero di gruppo.

Un altro elemento significativo riguarda il cambiamento nella formula di risonanza intima (rapporto tra risposte determinate dal colore e risposte determinate dal movimento) che nel I protocollo è di tipo coartato indicativo di estrema povertà affettiva poiché il bambino fornisce poche risposte caratterizzate solo dalla determinante forma e non compaiono né colore né movimento, mentre nel II protocollo aumentano le risposte di colore e movimento che indicano la presenza di interessi sociali e di apertura verso l'esterno.

Questi dati sono congruenti con i cambiamenti evidenziati progressivamente nel disegno del bambino, (diminuzione della frammentazione a livello percettivo e aumento degli interessi umani).

Come appare dai disegni liberi realizzati a distanza di due anni (Figure 2 e 3) A. modifica completamente la capacità rappresentativa.

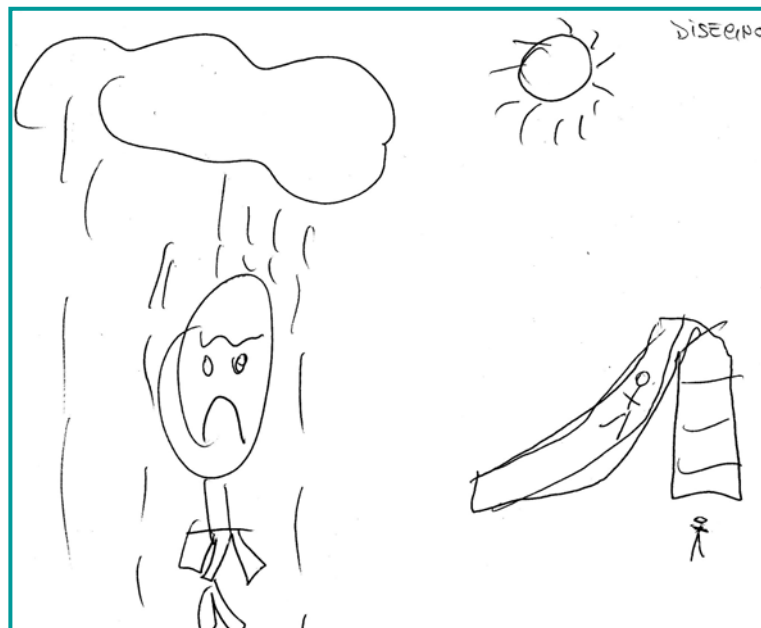


Figura 2. Disegno effettuato da A. nel 2008

Nei disegni del 2009 (Figura 3) si nota una ricchezza di elementi che occupano gran parte dello spazio con una loro congruenza e con la presenza di persone con una caratterizzazione dettagliata.

L'elemento più significativo ed evidente è rappresentato dall'assenza della frammentazione, rilevata nelle produzioni precedenti.

Il "bambino sotto la pioggia" (11, 12) del 2009 rispetto a quello del 2008 mostra un aumento della complessità che riguarda lo schema corporeo, l'espressione facciale che esprime una emozione di rabbia al pensiero "perché piove solo da me?".

Si sono modificate tutte le funzioni comprese nel programma riabilitativo, ma in particolare le aree che sembrano essersi modificate maggiormente in seguito all'intervento effettuato sono l'area della coerenza centrale e la teoria della mente. I primi disegni di A. risultavano caratterizzati da una assoluta mancanza di nessi, coesione e coerenza che in quelli più recenti (Figure 4, 5) scompare completamente lasciando il posto ad una produzione più coerente e più organizzata che tiene conto anche dei nessi causa effetto di ciò che viene rappresentato e degli stati interni dei personaggi, prima inesistenti. (a questo proposito appare evidente la connessione tra deficit narrativo e deficit rappresentativo nel DGS). Aumenta inoltre il ricorso all'ironia e all'umorismo.

Anche lo Z test, nel quale il bambino deve rispondere a stimoli percettivi mostra la stessa progressione, Alex infatti nella prima somministrazione dello Z test dimostra una difficoltà complessiva nel rispondere alle tavole mentre nello stesso test somministrato due anni dopo aumentano le risposte riferite alla globalità della tavola e quelle indicative di una maggiore adesione al pensiero di gruppo.

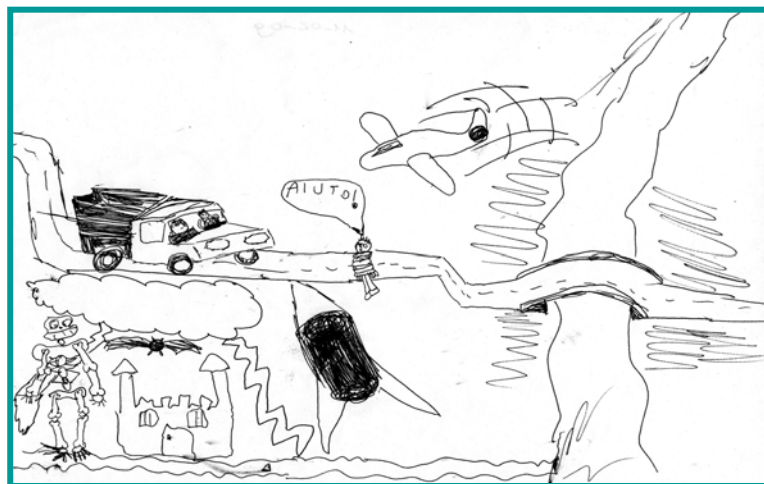


Figura 3. Disegni effettuati da A. nel 2009

Conclusioni

L'intervento riabilitativo presentato, fondato sulle recenti conoscenze neuropsicologiche e cognitive, offre notevoli possibilità di intervento sui bambini d'età scolare normodotati con un buon livello linguistico. Appare inoltre utilizzabile con successo per ridurre i rischi psicopatologici a lungo termine correlati alla patologia in esame. Per avvalorare questa ipotesi è necessario un follow-up che possa fornire indicazioni sulle evoluzioni future dei bambini trattati con questo metodo.

Bibliografia

1. Levi G, Fabrizi A, Bernabei P, Paolesse C, Romani M. Terapia interattiva e sviluppo della comprensione verbale nei disturbi generalizzati dello sviluppo. *Psichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza* 1997;64:7-9.
2. Levi, G, Fabrizi A, Mazzoncini B, Musatti L. L'ospedale diurno – terapeutico. *Bambini*. 1988;11:15.
3. Melogno S, Carsana L. *I Disturbi pervasivi dello sviluppo ad alto funzionamento*. Roma: Scione; 2005
4. Owlin P, Baron Cohen S, Hadwin J. *Teoria della mente e autismo*. Trento: Erickson; 1999.
5. C. Firth C Venkatesh K. *Disturbo semantico-pragmatico del linguaggio*. Trento: Erickson; 2002.
6. Pinto MA, Melogno S. *TCM Test di comprensione delle metafore*. Roma: Carocci; 2005
7. De Meo T, Vio C, Maschietto D. *Intervento cognitivo nei disturbi autistici e di Asperger*. Trento: Erikson; 2000
8. Marzocchi GM, Molin A, Poli S. *Attenzione e meta cognizione*. Trento: Erickson; 2000
9. Zulliger H. *Manuale di istruzioni*. Milano: Giunti OS; 2010
10. Passi Tognazzo D. *Il metodo Rorschach*. Milano: Giunti; 2010
11. Crocetti G. *Test del bambino sotto la pioggia*. Roma: Armando; 1986
12. Passi Tognazzo D. *Metodi e tecniche nella diagnosi di personalità. I test proiettivi*. Milano: Giunti; 1999.

IDENTIFICAZIONE PRECOCE DEI DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO: DATI PRELIMINARI DI UNA RICERCA-INTERVENTO

Cristina Trentini (a), Massimo Ammaniti (a, b), Emanuela Speranza (a, b), Benedetta Baquè (a),
Francesca Ferrari (a), Fanny Elisa Lena (a), Salesiani Roberta (a)

(a) *Dipartimento di Psicologia Dinamica e Clinica, "Sapienza" Università di Roma, Italia*

(b) *Centro di Studio per le Funzioni Mentali (CSFM), "Sapienza" Università di Roma, Italia*

Introduzione

Il disturbo autistico rappresenta una sindrome comportamentale a espressione clinica eterogenea (lo spettro autistico), il cui esordio avviene durante lo sviluppo del sistema nervoso centrale e la cui manifestazione si evidenzia entro i primi tre anni di vita del bambino. Tale sindrome, spesso accompagnata da ritardo mentale ed epilessia, è caratterizzata dalla severa e pervasiva compromissione delle capacità sociali, comunicative e interattive infantili, e dalla presenza di comportamenti stereotipati e ripetitivi (1).

Nonostante i segni premonitori dei disturbi dello spettro autistico (DSA) possano essere rintracciati in epoche molto precoci dello sviluppo del bambino (anche durante il primo anno di vita, nelle forme più severe), in realtà la diagnosi di questi disturbi è rara in bambini al di sotto dei tre anni (2). La difficoltà di individuare precocemente i segni del rischio di DSA deriva dalla significativa eterogeneità delle espressioni cliniche e dalla consistente variabilità in termini di età di insorgenza (3). Va sottolineato che tali difficoltà diagnostiche sono spesso esacerbate dal ritardo con cui viene effettuata la richiesta di consultazione specialistica da parte dei genitori: questa tende, infatti, ad essere rimandata fino ai 27 mesi di vita del bambino, sebbene i sospetti sulle sue disabilità comunicative e relazionali siano fatti risalire ad un'epoca compresa tra i 15 e i 22 mesi (4).

Il ritardo della diagnosi riduce la possibilità di intervenire precocemente sulle disabilità del linguaggio e della comunicazione non-verbale infantile, mediante il ricorso a trattamenti terapeutici riabilitativi che si sono già mostrati efficaci con bambini di età inferiore ai due anni (5). Ciò intensifica la difficoltà dei genitori di dare un significato ai comportamenti dei figli, aumentando il livello di stress durante gli scambi interattivi, e andando a compromettere significativamente la qualità dei legami di attaccamento (6).

È stato ampiamente verificato che gli interventi di presa in carico precoce nel bambino a rischio di DSA possono favorire progressi sul piano cognitivo (7) e sui versanti comunicativo-relazionale e comportamentale (8): ciò influisce positivamente sulle abilità interattive del bambino, favorendo scambi maggiormente adeguati sia nell'ambito familiare che sociale (9).

La teoria genetica ha sottolineato il carattere ereditario dell'autismo (10-12), evidenziando come i parenti di primo grado degli individui con DSA siano esposti ad un rischio di difficoltà sociali e comunicative, superiore a quello rilevabile nella popolazione normale. Questa particolare predisposizione, meglio conosciuta come "fenotipo allargato", è stata confermata in varie ricerche internazionali, mediante l'utilizzo di questionari e di tecniche di brain-imaging (13, 14).

Materiali e metodi

Il Progetto “Identificazione precoce dei disturbi della sfera relazionale e autistica durante l’infanzia” è stato finanziato dal Ministero della Salute, Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie. Il Progetto ha come obiettivo principale l’individuazione precoce delle compromissioni della sfera comunicativo-relazionale infantile, tipiche delle condizioni di rischio di DSA, al fine di predisporre interventi di sostegno multidisciplinare sia per i bambini che per le loro famiglie.

Il protocollo del Progetto prevede le seguenti attività di screening psicodiagnostico:

- di primo livello (12-14 mesi di vita del bambino), finalizzato all’identificazione precoce dei bambini a rischio di disturbi della sfera comunicativa e relazionale, all’interno della popolazione generale;
- di secondo livello (24 mesi di vita del bambino), finalizzato alla differenziazione dei DSA infantili dai più ampi disturbi della sfera comunicativa e relazionale.

Il Progetto prevede inoltre l’esplorazione degli aspetti psicofisiologici implicati nelle capacità comunicativo-relazionali dei bambini a rischio di DSA e, nella forma del “fenotipo allargato”, dei loro genitori, mediante l’utilizzo del *128 Channel Geodesic EEG System 300*.

Strumenti

- *Screening di primo livello e valutazione psicologica genitoriale* (12-14 mesi di vita del bambino):
 - Prova di Risposta al Nome (15): prova che valuta la capacità del bambino di voltarsi e guardare chi lo chiama per nome. La codifica si esegue segnando la presenza/assenza di risposta al nome su una griglia a quattro alternative (Risposta: al 1° tentativo, al 2° tentativo, al 3° tentativo, Nessuna risposta).
 - *First Year Inventory* (FYI, 16): questionario in grado di identificare bambini di un anno di vita a rischio di DSA. Lo strumento esplora due ampi domini evolutivi (“Dominio Socio-Comunicativo” e “Dominio delle Funzioni Senso-Regolatorie”), ciascuno composto da quattro costrutti, e individua un punteggio di rischio compreso che va da 0 a 50. Vanno considerati soggetti a rischio quelli che superano il valore di 15 sul Punteggio Totale, sul Dominio Socio-Comunicativo e sul Dominio delle Funzioni Senso-Regolatorie.
 - *Attachment Style Questionnaire* (ASQ, 17): questionario *self-report*, volto a misurare 5 dimensioni dell’attaccamento adulto: Fiducia, Bisogno di approvazione, Disagio per l’intimità, e Preoccupazione per le relazioni. Alti punteggi nella scala Fiducia indicano uno stile di attaccamento di tipo “sicuro”. Alti punteggi sulle rimanenti quattro scale misurano stili di attaccamento “distanziante” (Disagio per l’intimità e Secondarietà delle relazioni) e “ansioso” (Preoccupazione per le relazioni e Bisogno di approvazione).
 - *Parenting Stress Index - Short Form* (PSI-SF, validazione italiana a cura di Guarino A, *et al.*) (18): questionario che esplora la condizione di stress sperimentata dal genitore nella relazione con il bambino. La codifica consente di individuare un punteggio di Stress Totale e punteggi sulle sotto-dimensioni: Risposta Difensiva, Distress Genitoriale, Interazione Genitore-Bambino Disfunzionale, Bambino Difficile.
- *Screening di secondo livello* (24 mesi di vita del bambino):
 - Prova di Attenzione Condivisa (19): prova che verifica la capacità del bambino di attirare l’attenzione di un’altra persona su un evento imprevisto e non controllato. La

codifica si esegue segnando la presenza/assenza dello sguardo alternato verso l'oggetto e l'adulto, su una griglia di codifica a quattro alternative (Presenza al: 1° tentativo, al 2° tentativo, al 3° tentativo, Assenza del comportamento).

- *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT, 20) strumento che consente di rilevare i primi segni indicativi di DSA, in bambini nel secondo anno di vita, a partire da una lista di 23 comportamenti, dei quali i genitori devono segnalare la presenza o l'assenza.
- PSI-sf: seconda somministrazione

Risultati

In questa sede, saranno presentati i risultati relativi allo *screening di primo livello*.

Sinora hanno partecipato al Progetto i genitori di 404 bambini, 222 maschi (il 55%) e 182 femmine (il 45%), di età media pari a 12,62 mesi (ds=1,40). I genitori sono stati contattati presso alcuni Consulenti Familiari e sedi vaccinali della ASL RMB, in occasione delle vaccinazioni effettuate di routine intorno al primo anno di vita del bambino. L'età media delle madri è pari a 34,31 anni (ds=4,91); quella dei padri è pari a 36,72 anni (ds=5,59). La quasi totalità dei genitori è di nazionalità italiana: il 16,8% delle madri e il 18,8% dei padri sono immigrati.

FYI

La somministrazione del FYI ha consentito di individuare 16 bambini a rischio di sviluppo atipico: di questi, solo due (S2 ed S4) riportano punteggi superiori al cut-off, sia sul Punteggio Totale che sul Dominio delle Funzioni Senso-Regolatorie. Dei restanti 14 soggetti, 13 riportano punteggi al di sopra del valore 15 solo sul Dominio delle Funzioni Senso-Regolatorie e solo 1 sul Dominio Socio-Comunicativo (Tabella 1).

Tabella 1. Bambini con punteggio al di sopra del cut-off di 15 al FYI *

Soggetti selezionati	Genere	Mesi	Punteggio Totale	Dominio socio-comunicativo	Dominio funzioni senso-regolatorie
S1	Maschio	11	10,04	5,39	16,74
S2	Femmina	14	14,99	2,77	27,20
S3	Femmina	12	4,82	2,00	25,84
S4	Femmina	11	15,92	8,06	23,77
S5	Maschio	12	5,33	7,42	22,21
S6	Femmina	14	12,23	4,27	20,18
S7	Maschio	14	9,56	0,00	18,52
S8	Maschio	11	10,74	3,04	18,44
S9	Maschio	14	9,15	0,96	17,34
S10	Femmina	12	9,03	2,74	15,33
S11	Femmina	11	9,45	3,71	15,20
S12	Femmina	11	7,90	1,04	14,75
S13	Maschio	12	3,18	2,00	17,50
S14	Femmina	13	9,96	16,35	3,57
S15	Femmina	14	8,50	0,00	16,10
S16	Maschio	12	7,52	0,00	15,04

Il soggetto S12* è stato inserito tra i casi a rischio, dal momento che il valore riportato sul Dominio delle Funzioni Senso-Regolatorie è poco al di sotto (.25 punti) del cut-off indicato

Prova di Risposta al Nome

In questa prova sono stati rilevati 23 soggetti a rischio di sviluppo atipico: di questi 10 hanno risposto al terzo tentativo del pediatra, mentre 13 non hanno dato alcuna risposta.

Tra i bambini con risposta al 3° tentativo del pediatra o senza alcuna risposta, due risultano a rischio di sviluppo atipico anche nel FYI, in particolare S4 (Figura 1).

Complessivamente, dunque, lo *screening di primo livello* ha consentito di individuare 37 bambini a rischio di sviluppo atipico: di questi, 21 sulla sola Prova di Risposta al Nome, 14 solo sul FYI e 2 con elementi di rischio su entrambi gli strumenti (Figura 2).

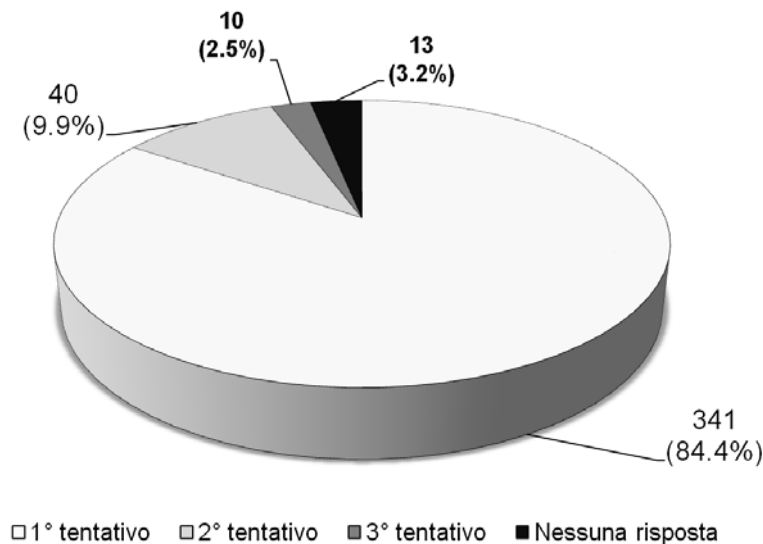


Figura 1. Esiti della Prova di Risposta al Nome nel campione complessivo

ASQ

In linea con quanto osservato nel gruppo a sviluppo tipico, anche i genitori dei bambini risultati a rischio nello screening di *primo livello* (N=37) presentano prevalentemente stili di attaccamento “sicuro”. Tuttavia, in questo gruppo 4 genitori presentano uno stile di attaccamento “ansioso” (3 madri ed 1 padre): tra questi, sono incluse anche le madri di S2 (a rischio nel FYI) ed S4 (a rischio sia nel FYI che nella Prova di Risposta al Nome).

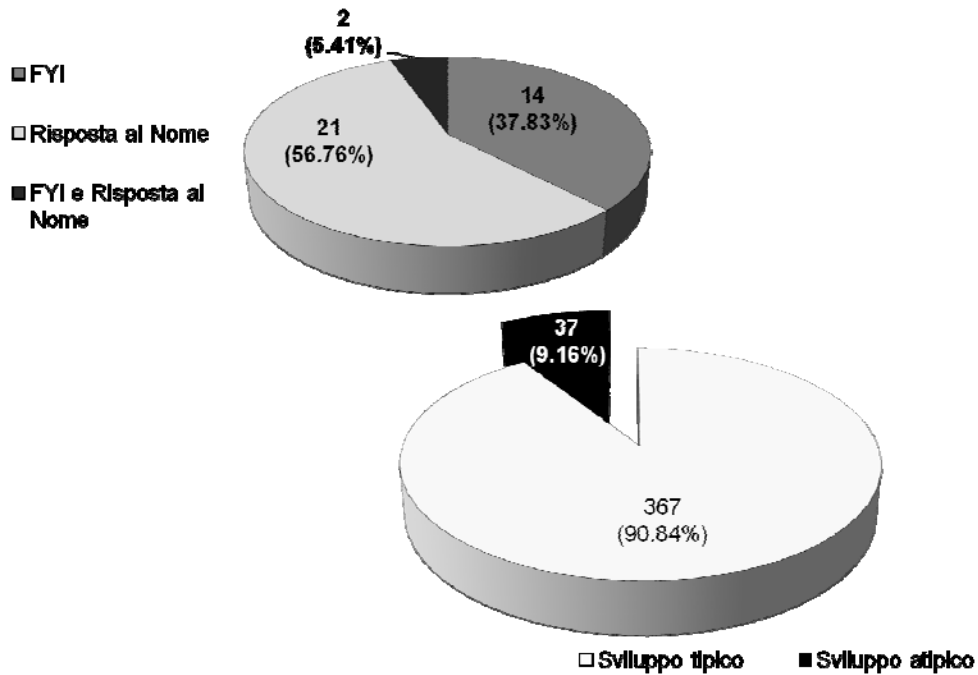


Figura 2. Bambini a rischio di sviluppo atipico nella popolazione esaminata

PSI-sf

Rispetto a quanto rilevato nel gruppo con sviluppo tipico, le madri dei bambini con sviluppo atipico presentano punteggi significativamente più elevati sul Punteggio Totale ($F=4.877$; $p=.028$), e sui fattori Distress Genitoriale ($F=4.527$; $p=.034$) e Risposta Difensiva ($F=3.851$; $p=.050$) del PSI-sf (Figura 3).

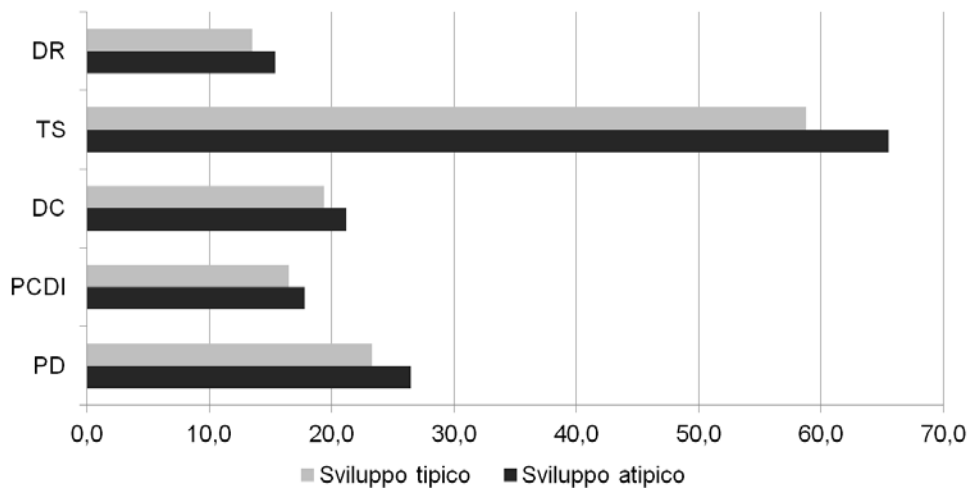


Figura 3. Stress percepito dai genitori dei bambini con sviluppo tipico e atipico

Discussione

I dati sin qui raccolti indicano la presenza di un numero abbastanza elevato (N=37) di soggetti potenzialmente a rischio di sviluppo atipico.

Va sottolineato come i genitori dei bambini identificati a rischio nel FYI (N=16) individuino le difficoltà dei propri figli esclusivamente all'interno del Dominio delle Funzioni Senso-Regolatorie, ad eccezione di un unico genitore che ha segnalato delle compromissioni nel Dominio Socio-Comunicativo.

Questi dati sembrano estremamente interessanti. I processi di regolazione di stato, infatti, organizzano l'esperienza del bambino nell'ambito degli scambi interattivi precoci (21, 22). Ciò ha un impatto notevole sulle cure di accudimento genitoriale (23), in particolare nell'ambito degli scambi alimentari e nella gestione del sonno del bambino: domini, questi, sui quali più si concentrano le preoccupazioni e le ansie dei genitori durante la primissima infanzia del bambino. Lo sviluppo armonico di tali ambiti dipende dall'integrità dei processi regolatori del bambino, ma anche dalla capacità dei genitori di leggere il significato affettivo proveniente dai suoi comportamenti, al fine di rispondervi secondo modalità appropriate.

Le precoci compromissioni della sfera senso-regolatoria assumono, dunque, un'importanza primaria per i genitori, rendendo più complicata la lettura delle più sottili difficoltà relazionali del bambino, che risultano più efficacemente riconosciute da figure esperte esterne alla famiglia. Tali considerazioni potrebbero, forse, spiegare la rilevante numerosità di bambini (N=21), che hanno riportato indicatori di rischio esclusivamente sulla Prova di Risposta al Nome, eseguita dai pediatri dei servizi.

Tra i bambini a rischio di sviluppo atipico, gli strumenti di screening hanno consentito di individuarne due, le cui madri, oltre a presentare uno stile di attaccamento "ansioso", riferiscono anche alti livelli di stress in merito al proprio ruolo genitoriale e alle difficoltà incontrate nell'interazione con le figlie, percepite come bambine "difficili".

I dati delle attività di screening di *secondo livello* e di valutazione psicofisiologica consentiranno di delineare con maggiore precisione gli indicatori precoci di rischio di DSA e la complessità dei profili di rischio dei bambini e - nella forma del "fenotipo allargato" - dei loro genitori. Questi aspetti orienteranno, in modo decisivo, le strategie multidisciplinari che saranno utilizzate per "accompagnare" le madri e i padri dei bambini a rischio di DSA durante tutto il processo di approfondimento diagnostico, sostenendone le capacità a livello genitoriale, al fine di migliorare le competenze comunicative, linguistiche e relazionali dei loro figli.

Bibliografia

1. Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A. Autism and Pervasive Developmental Disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2004;45:135-70.
2. Gillberg C. Autisms and pervasive developmental disorder. *Journal of Child Psychiatry* 1990;31:99-119.
3. Turner LM, Stone WL. Variability in outcome for children with an ASD diagnosis at age 2. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 2007;48:793-802.
4. De Giacomo A, Fombonne E. Parental recognition of developmental abnormalities in autism. *European Child and Adolescent Psychiatry* 1998;7:131-6.
5. Bruinsma YEM, Koegel RL, Koegel LK. The effect of early intervention on the social and emotional development of young children (0-5) with autism. In: Tremblay RE, Barr RG, Peters RDV (Ed.). *Encyclopedia on Early Childhood Development*. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development; 2004. p. 1-6.

6. Montes G, Halterman JS. Psychological Functioning and Coping Among Mothers of Children With Autism: A Population-Based Study. *Pediatrics* 2007;119:1040-6.
7. Gabriel RL, Hill DE, Pierce RA, Rogers SJ, Wehner B. Predictors of treatment outcome in young children with autism. A retrospective study. *Autism* 2001;5:407-29.
8. Rocha ML, Schreibman L, Stahmer AC. Effectiveness of Training Parents to Teach Joint Attention in Children With Autism. *Journal of Early Intervention* 2007;29:154-72.
9. Koegel L, Koegel R, Fredeen R, Gengoux G. Naturalistic behavioral approaches to treatment. In: hawarska K, Klin A, Volkmar F (Ed.). *Autism spectrum disorders in infants and toddlers*. New York: Guilford; 2008. p. 207-42.
10. Bailey T, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, Rutter M. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological Medicine* 1995;25:63-77.
11. Bailey A, Luthert P, Dean A, Harding B, Janota I, Montgomery M, Rutter M, Lantos P. A clinicopathological study of autism. *Brain* 1998;121:889-905.
12. Durand C, Betancur C, Boeckers T, et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nature Genetics* 2007;39:25-7.
13. Baron-Cohen S, Ring H, Chitnis X, Wheelwright S, Gregory L, Williams S, Brammer M, Bullmore E. fMRI of parents of children with Asperger Syndrome: A pilot study. *Brain and Cognition* 2006; 61:122-30.
14. Bishop DV, Maybery M, Wong D, Maley A, Hill W, Hallmayer J. Characteristics of the broader phenotype in autism: a study of siblings using the children's communication checklist-2. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2006;41:117-22.
15. Nadig A, Ozonoff S, Young G, Rozga A, Sigman M, Rogers SJ. A prospective study of response-to-name in infants at risk for autism. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine, Theme issue on Autism*. 2007;161:378-83.
16. Reznick J, Baranek G, Reavis S, Watson, L, Crais E. A Parent-Report Instrument for Identifying One-Year-Olds at Risk for an Eventual Diagnosis of Autism: The First Year Inventory. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2007;37:49-61.
17. Feeney JA, Noller P, Hanrahan M. Assessing adult attachment. In: Sperling MB Berman WH (Ed.). *Attachment in adults: Clinical and developmental perspectives*. New York: Guilford; 1994. p. 128-52.
18. Guarino A, Di Blasio P, D'Alessio M, Camisasca L, Picchi. *Parenting Stress Index Short Form (Abidin, 1995; traduzione e validazione italiana dello strumento)*. Firenze: Organizzazioni Speciali; 2008.
19. Camaioni L. *Prova di attenzione condivisa*. Dipartimento dei Processi di Sviluppo e Socializzazione, "Sapienza" Università di Roma; 2002.
20. Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT): An initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2001;31:131-44.
21. Sander LW. Issues in early mother-child interaction. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 1962;1:141-66.
22. Sander LW. Awareness of inner experience: a system perspective on self-regulatory process in early development. *Child Abuse and Neglect* 1987;11:339-46.
23. Greenspan SI, Wieder S. Disturbi della regolazione. In: Zeanah CH (Ed.). *Manuale di salute mentale infantile*. Milano: Masson; 1993.

FORMAZIONE DEI GENITORI DI BAMBINI CON DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO

Norma Urbinati (a), Laura Totonelli (a), Roberta Piga (b)

(a) TSMREE (Tutela della Salute Mentale e la Riabilitazione in Età Evolutiva) ASL RMC, Roma, Italia

(b) Logopedista, Roma, Italia

Introduzione

I Disturbi dello Spettro Autistico richiedono un alto grado di intervento, tanto che per tutti, indistintamente, le linee guida pubblicate dalla Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (1) prevedono 18 ore di “esperienze terapeutiche” settimanali. Lo scopo primario del trattamento, che deve essere precoce e intensivo, è di ridurre al minimo le compromissioni cliniche nucleari, aumentando invece l'indipendenza funzionale e la qualità della vita, oltre che mitigare lo stress familiare (2).

È importante fornire ai familiari un supporto clinico e psicologico ma anche favorire la loro diretta partecipazione al trattamento (3). Nella moderna accezione la formazione dei genitori, *Parent Training*, ha l'obiettivo di favorire l'acquisizione di competenze psicoeducative ma anche rendere consapevoli i genitori dei propri vissuti sia individuali che di coppia, contenere i sentimenti dolorosi evocati dalla conoscenza progressiva del disturbo, migliorare la percezioni dei bisogni anche emotivi del bambino (4).

Sul piano internazionale il coinvolgimento dei genitori come agenti attivi dell'intervento è considerato un componente chiave del lavoro terapeutico precoce (5).

Esistono inoltre molte esperienze documentate di interventi che coinvolgono le famiglie (6-8), fino ad trattamenti che si configurano come un intervento indiretto sul bambino attuato dai genitori che “può”, ma forse deve, coesistere con il trattamento terapeutico ed educativo attuato in sede ambulatoriale, domiciliare o scolastica.

In generale questi studi evidenziano che i risultati della formazione dei genitori e la partecipazione attiva all'intervento con il bambino sono “promettenti” sia rispetto ai genitori che rispetto al bambino stesso, ma non esistono sicure prove che questo intervento sia migliore di altri pertanto tutti auspicano la prosecuzione degli studi che riguardano questo settore.

Recentemente è stato pubblicato uno studio di (9) con conclusioni poco ottimistiche: aggiungendo un *parent training* secondo il modello proposto da (8) alla terapia normalmente fornita dai servizi olandesi non sono stati trovati effetti significativi né sui deficit primari (linguaggio), né sui deficit secondari (miglioramento clinico globale), né sulle abilità parentali, va considerato però che i servizi olandesi sono di alto livello e già forniscono di prassi molti interventi di supporto alla famiglia rispetto alla realtà italiana e ad altre realtà europee.

In attesa che la ricerca chiarisca meglio il ruolo e la misura dell'utilità dell'intervento mediato dai genitori, in aggiunta o in assenza dei normali interventi proposti, sul piano nazionale vanno comunque moltiplicandosi le esperienze in cui l'intervento abilitativo ambulatoriale è visto come un “laboratorio” dove vengono messe a punto strategie specifiche la cui estensione a tutti gli ambienti di vita (in particolare a casa e a scuola) rappresenta il *vero nodo* della presa in carico” (10) e che pertanto coinvolgono direttamente i genitori nel trattamento del bambino.

La nostra esperienza

Nel servizio TSMREE (Tutela della Salute Mentale e la Riabilitazione in Età Evolutiva) D12 della ASL RMC in cui lavoriamo, i bambini con DSA possono usufruire (con i limiti imposti dalla scarsità delle risorse) di terapia individuale o di gruppo (11, 12). In aggiunta o in attesa del trattamento ambulatoriale i genitori dei bambini che abbiano ricevuto una diagnosi di DSA, residenti nel territorio del XII Distretto della ASL RMC, vengono invitati a partecipare ad una serie di incontri di formazione liberamente ispirati al programma “More than Words” (13, 14) un approccio centrato sulla famiglia che rientra nella categoria degli interventi evolutivi – socio-pragmatici ed è indirizzato a bambini con disturbo dello spettro autistico di età prescolare.

Uno studio controllato su questo approccio (15), rileva che il programma produce un vantaggio significativo, rispetto al gruppo di controllo, sia sui genitori (apprendono l’uso di strategie di facilitazione e si riduce il loro livello di stress) sia sui bambini (aumento significativo del vocabolario, miglioramento del comportamento e dell’adattamento sociale). Analoghe considerazioni sono presenti in uno studio su casi singoli (16).

Tale programma riflette un modello di intervento centrato sulla famiglia che riconosce il bambino come parte di un sistema dinamico sociale e la famiglia come l’elemento più importante della vita di un bambino.

Modalità e argomenti degli incontri

Nella nostra interpretazione il programma è rivolto a bambini in età prescolare ed ha le seguenti finalità:

- aumentare la conoscenza del problema da parte dei familiari;
- aumentare il loro senso di competenza;
- fornire al bambino un intervento indiretto che offra stimolazioni intense e frequenti e promuova la generalizzazione delle nuove acquisizioni;
- cominciare a intervenire in attesa che il bambino venga inserito in terapia.

Le modalità impiegate sono le seguenti:

- è rivolto a gruppi di genitori;
- possono essere invitati anche altri familiari o persone che a vario titolo prestano cure al bambino;
- il numero e la durata degli incontri sono prestabiliti;
- gli incontri sono tenuti da un NPI e un logopedista. Il ruolo del logopedista è quello di dare strategie più concrete di intervento sul bambino; quello del neuropsichiatra è quello di elaborare con i genitori i vissuti emotivi, sostenerli nella loro genitorialità e nella loro capacità di aiutare il proprio bambino nel processo di crescita;
- gli argomenti sono relativi ai temi dell’interazione sociale e della comunicazione;

Con questo programma i genitori:

- apprendono i concetti di base che riguardano la comunicazione e il linguaggio;
- imparano a riconoscere lo stadio di comunicazione e lo stile di apprendimento del bambino;
- apprendono a manipolare l’ambiente per motivare il bambino all’apprendimento;
- imparano ad applicare strategie alle interazioni quotidiane del bambino, legate agli obiettivi di comunicazione da raggiungere;
- sperimentano la possibilità di condividere con altri genitori problemi comuni riducendo pertanto l’isolamento reale ed emotivo in cui spesso queste famiglie vivono;
- sperimentano la possibilità di poter tollerare i sentimenti depressivi che emergono con la progressiva consapevolezza delle caratteristiche psicopatologiche del proprio bambino;

- imparano ad affinare la percezione dei bisogni emotivi del proprio bambino integrandoli con quelli più cognitivi.

Possiamo riassumere così gli argomenti trattati: comprendere meglio la diagnosi e capire meglio le modalità comunicative del bambino; stabilire e perseguire degli obiettivi; comprendere e applicare il concetto di “Seguire la guida del bambino”; promuovere l’interazione sociale svolgendo attività a turno; sfruttare i possibili interessi del bambino come il gioco fisico, le routine, la musica, i libri, il gioco con gli oggetti; usare i supporti visivi; osservare il comportamento e fronteggiare le crisi.

Utilità dell’intervento

Finora nel nostro servizio si sono completati 4 cicli di dodici incontri di formazione, per un totale di 18 nuclei familiari, tranne l’ultimo in cui le famiglie erano tre; uno solo dei cicli era rivolto a soggetti con buone abilità cognitive e verbali.

Gli incontri hanno una durata di ca. un’ora e mezzo e si svolgono di pomeriggio per facilitare coloro che lavorano. I primi due - tre incontri si svolgono con frequenza settimanale, i successivi ogni quindici giorni. I genitori vengono invitati a produrre del materiale cartaceo e video che viene discusso negli incontri sia per rendere la loro partecipazione più attiva, sia per ricercare insieme strategie più efficaci per la gestione dei momenti difficili.

Durante il primo e l’ultimo incontro i genitori compilano il questionario relativo al loro “Senso di competenza” è nostra intenzione introdurre in seguito altre misure, più specifiche rispetto al tipo di disturbo (si veda al tal proposito il materiale proposto nel testo “Parent training nell’autismo”, di 4).

Il questionario divide i risultati sia della soddisfazione che il genitore trae dal suo ruolo sia l’efficacia del suo intervento educativo nei confronti del bambino in quattro fasce: scarso, sufficiente, buono, ottimo

Riguardo ai risultati dei test, i padri, considerati nel loro insieme, hanno lievemente migliorato il loro senso di soddisfazione (Figura 1), mentre il senso di efficacia (Figura 2) si è ridotto, anche se di poco.

Nelle madri sono migliorati sia il senso di soddisfazione (Figura 3) che di efficacia (Figura 4): il primo solo lievemente, il secondo in modo significativo, passando dalla fascia di merito “sufficiente” alla fascia di merito “buono”.

Intervistati direttamente, tutti mostrano apprezzamento per l’iniziativa, ma alcuni sostengono di riuscire ad applicare solo parzialmente le strategie suggerite, anche a causa della presenza di comportamenti problema che possono essere difficili da gestire. Questo elemento ci invita a riflettere per apportare integrazioni al modello finora proposto, dedicando uno spazio maggiore alle strategie per la gestione delle difficoltà comportamentali dei bambini.

Gli attuali risultati ci incoraggiano a riproporre la formazione dei genitori anche ad altre famiglie, attuando le opportune modifiche e integrazioni e utilizzando anche altre misure di efficacia rivolte non solo ai genitori ma che valutino anche ai progressi dei bambini.

Discussione

Gli studi internazionali, per lo più, giudicano i risultati come “promettenti” ma permangono alcuni interrogativi:

I genitori sono in grado di mantenere e utilizzare le informazioni nel tempo?

Tutti i genitori sono in grado di sfruttare appieno le informazioni che vengono date loro?

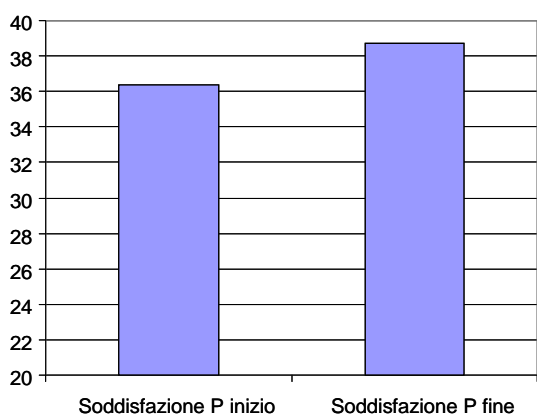


Figura 1. Soddisfazione padri

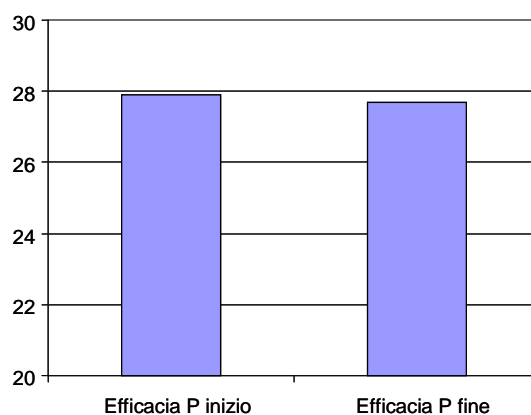


Figura 2. Efficacia padri

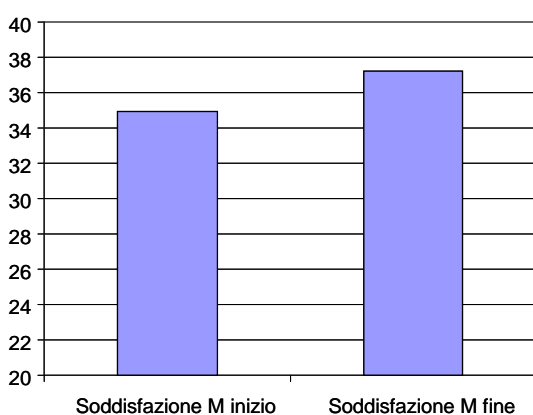


Figura 3. Soddisfazione madri

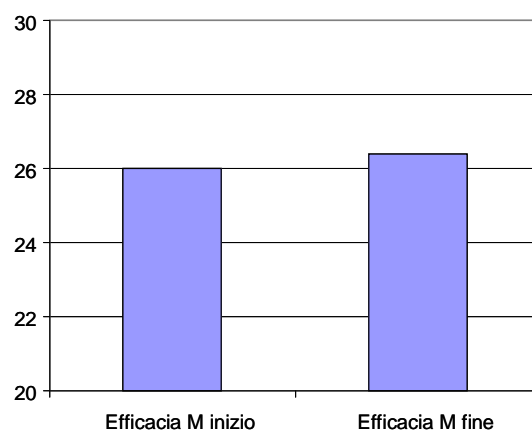


Figura 4. Efficacia madri

Si possono selezionare in anticipo i partecipanti? È il caso di escludere a priori alcuni genitori perché non possiedono alcuni requisiti?

Per i professionisti l'osservazione della famiglia e delle strategie utilizzate può fornire informazioni che indirizzino le successive scelte terapeutiche? È cioè possibile che alcuni genitori abbiano bisogno di istruzioni più schematiche, chiaramente specificate e facili da apprendere come sono nei programmi di ispirazione comportamentale, e che quindi sia consigliabile reindirizzare l'intervento in tal senso?

Gli incontri di formazione assolvono meglio il loro ruolo quando le famiglie hanno ricevuto la diagnosi da poco? O sono validi in qualsiasi momento?

Bibliografia

1. SINPIA - Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza. *Linee guida per l'autismo Diagnosi e interventi*. Trento: Erickson, 2005.
2. Valeri G. Disturbi Generalizzati di Sviluppo. In: Mariani E, Marotta L, Pieretti M. (Ed.). *Presa in carico ed intervento nei Disturbi di Sviluppo*. Trento: Erickson; 2009.
3. Xaiz C, Micheli E. *Lavorare con le famiglie di bambini con autismo*. Trento: Erickson, 2011.

4. Menazza C, Bacci B, Vio C. *Parent Training nell'autismo – Programma per la formazione e il supporto dei genitori*. Trento: Erickson, 2010.
5. National Research Council *Educating children with Autism*. Washington DC: National Academy Press; 2001.
6. McConachie H, Diggle T. Parent implemented early intervention for young children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Journal of evaluation on clinical practice* 2006;13:120-9.
7. Aldred C, Green J, Adams C. A new social communication intervention for children with autism: pilot randomized controlled treatment study suggesting effectiveness. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2004;45:1420-30.
8. Drew A, *et al.* A pilot randomized controlled trial of parent training intervention for preschool children with autism. *European Child & Adolescent psychiatry* 2002;11:266-72.
9. Oosterling I. *et al.* Randomized controlled trial of the focus parent training for toddlers with autism: 1-year outcome. *Journal of Autism and developmental disorders* 2010;40:1447-58.
10. Arduino GM. Profilo funzionale e presa in carico esperienze con 4 bambini con DPS. *Psichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza* 2010;77(2).
11. Plata P, Totonelli L, Valeri G, Verrastro R. Rappresentazioni genitoriali e bambini con disturbi di sviluppo. *Convegno: La relazione precoce genitori bambino: psicobiologia, psicopatologia e modelli di intervento* Roma, 31 marzo - 1 aprile 2006.
12. Totonelli L. La presa in carico dei Disturbi di Sviluppo in età prescolare: un modello di gestione integrata tra servizi sanitari e strutture territoriali. *Quaderni CARD* 2002;6:247-54.
13. Sussman F. *More than Words*. Toronto: Hanen Centre, 1999.
14. Sussman F. *Talkability*. Toronto: Hanen Centre, 2006.
15. Mc Conachie *et al.* A controlled trial of a training course for parents of children with suspected autism spectrum disorder. *The Journal of pediatrics* 2005;147:335-40.
16. Girolametto L, Sussman F, Weitzman E. Using case study methods to investigate the effects of interactive intervention for children with autism spectrum disorders. *Journal of Communication disorders*; 2007;40:470-82.

BIOMARKER PRECOCI DEI DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO: L'ANALISI DEL PIANTO

Paola Venuti (a), Gianluca Esposito (a, b)

(a) *Laboratorio di Osservazione e Diagnosi Funzionale, Dipartimento di Scienze della Cognizione e della Formazione, Università di Trento, Italia*

(b) *Unit for Affiliative Social Behavior, RIKEN Brain Science Institute, Saitama, Giappone*

Introduzione

I Disturbi dello Spettro Autistico (DSA) sono disturbi dello sviluppo neuronale, con esordio nei primi anni di vita, caratterizzati clinicamente da compromissioni qualitative delle interazioni sociali, compromissioni qualitative della comunicazione, repertorio limitato, stereotipato, ripetitivo di interessi e di attività. Attualmente la ricerca internazionale riconosce che tali patologie sono caratterizzate da gravità e caratteristiche differenti e principalmente riconosce che esistono fenotipi molto diversi di disturbo all'interno dello stesso contesto ampio del disturbo pervasivo. Il coinvolgimento sia di fattori genetici (sia familiari, che sporadici) che ambientali (es. cause perinatali) nel determinare l'insorgenza della patologia conducono ad una variabilità estremamente ampia. Per tali ragioni si tende sempre di più a parlare di DSA intendendo un disturbo simile che determina un funzionamento alterato del cervello ma che può manifestarsi nei diversi individui con modalità e intensità diverse (1).

Una accurata diagnosi di autismo appare realizzabile non prima dei 2-3 anni di età tuttavia è diffusa la convinzione che tale patologia sia un disordine dello sviluppo di origine prenatale (2). Una diagnosi precoce appare perché ci si riferisce a sistemi di classificazione basati (es. DSM-IV TR, ICD 10) sui deficit della "triade comportamentale" (cioè socialità, linguaggio e comportamenti stereotipati). Poiché per una diagnosi si fa riferimento alla "triade comportamentale" tale diagnosi non si farà prima che il bambino non avrà l'età in cui tipicamente dovrebbero essersi sviluppate capacità linguistiche e sociali.

Una serie di evidenze ha messo in luce l'importanza di una diagnosi precoce per mettere a punto il trattamento più efficace e arginare i deficit sia relazionali che cognitivi. È per questo motivo che l'attenzione nel campo della ricerca sull'autismo si è spostata sugli indicatori precoci. Vogliamo qui presentare alcune ricerche che si sono occupate di indagare i possibili marker predittivi per l'identificazione precoce dei Disturbi Pervasivi dello Sviluppo, partendo dall'analisi dell'area delle prime interazioni sociali. In particolare, verranno presentati studi che hanno analizzato l'espressione del disagio (pianto) come possibile indicatore precoce dei DSA.

L'espressione del disagio: il pianto

Il comportamento sociale del bambino, sin dalle prime fasi, è organizzato secondo schemi geneticamente predeterminati la cui funzione è di inviare segnali differenziati che inducono particolari tipi di risposta nella madre (3). Il pianto compare fin dalla nascita e ha l'effetto di far intervenire la madre per nutrire, proteggere o confortare il bambino. La funzione del pianto è quindi in primo luogo quella di provocare la vicinanza (4, 5) e di attivare comportamenti responsivi nelle persone che l'ascoltano (6).

Le caratteristiche fisiologiche del pianto, pressoché simili in tutti i bambini, risultano variate in soggetti con anomalie o patologie (5, 7). Alcune iniziali ricerche condotte attorno agli anni 1960-70 hanno evidenziato che il pianto di bambini con danni neurologici aveva delle caratteristiche particolari. Attraverso analisi spettrografiche questi studi hanno messo in luce la correlazione tra danno neurologico e alterazioni della modulazione del pianto. Si potrebbe quindi considerare il pianto come un indicatore precoce di eventuali rischi o danni subiti dal bambino. Il tipo di pianto e la percezione che se ne ricava potrebbero diventare funzionali all'evidenziazione dello stato di rischio neonatale.

Pochissime sono le ricerche sul pianto dei soggetti con autismo nonostante tale comportamento assuma un valore molto intenso nelle descrizioni che ne fanno i genitori. Bieberich e Morgan (8) hanno mostrato come bambini con DSA confrontati con pari età con sindrome di Down mostravano dei deficit nell'espressione emotiva, ma non erano riusciti ad identificare le componenti espressive di tali anomalie.

Recentemente l'interesse di alcuni ricercatori (9) si sta rivolgendo ad individuare le caratteristiche del pianto anche in bambini con DSA. In effetti, considerata la stretta connessione tra il pianto e il funzionamento della zona tronco-encefalica e del sistema limbico, aree decisamente compromesse nei soggetti con DSA sarebbe ovvio aspettarsi delle anomalie e irregolarità nel pianto. Lo studio delle caratteristiche strutturali del pianto attraverso l'analisi spettrografica e l'analisi della modulazione dell'onda acustica ha mostrato come ci fossero delle differenze (breve durata, la poca modulazione d'onda nei pianti e la mancanza di picchi regolari) tra i pianti di bambini con DSA e quelli con sviluppo tipico (ST) o Ritardo Mentale (RM) (10).

In una serie di studi (11) condotti su home video di bambini con DSA sono emerse caratteristiche strutturali atipiche del pianto: il picco acustico che si sente quando si ascolta un pianto, decresce nei bambini con sviluppo tipico e con ritardo mentale nel corso del secondo anno di vita, mentre nel pianto dei soggetti con DSA non si evidenzia nessun cambiamento nella frequenza fondamentale. Ciò potrebbe essere la causa di una difficile interpretazione del pianto dei bambini con autismo da parte degli adulti e della attivazione di sentimenti di disagio con possibili risposte parentali inadeguate infatti in studi che hanno confrontato il pianto di bambini tipici e atipici, i picchi di pianto più alti vengono generalmente percepiti come più negativi e anomali rispetto a picchi più bassi. Abbiamo condotto alcuni studi (11, 10) per indagare più approfonditamente come i genitori percepiscono e reagiscono al pianto di soggetti con DSA. A partire da un questionario somministrato a genitori di bambini con DSA (12) erano state raccolte interessanti osservazioni circa l'attivazione di sentimenti negativi al suono del pianto del proprio figlio con autismo e la difficoltà a percepirne il significato. Una serie successiva di situazioni sperimentali sono state predisposte per verificare la reazione di un campione di genitori e non genitori all'ascolto dei pianti di bambini con DSA, ST e RM. La situazione sperimentale è sempre consistita nell'ascoltare gli episodi di pianto, presentati in maniera randomizzata. Gli stimoli erano presentati al soggetto mediante un computer e con l'ausilio di auricolari. Dopo l'ascolto di ogni episodio di pianto, il soggetto doveva rispondere a una serie differente di domande. Dai risultati è emerso che sia i genitori che i non genitori valutano gli episodi di pianto dei bambini con disturbo dello spettro autistico più simili al pianto di bambini di un'età cronologica inferiore, e che tali episodi sono più difficilmente riconducibili ad una causa specifica. Inoltre nell'ascoltare gli episodi di pianto di bambini con diagnosi di autismo hanno espresso maggiormente vissuti negativi rispetto a quelli dei due gruppi di controllo (13). L'importanza dei risultati ottenuti e le possibili implicazioni per la ricerca di indicatori precoci ha indotto ricerche più approfondite con l'utilizzo anche di tecniche di risonanza magnetica funzionale. L'obiettivo principale della ricerca è stato quello di verificare se l'ascolto di pianti dei bambini con DSA provochi una risposta cerebrale specifica rispetto al pianto dei bambini

con sviluppo tipico che spieghi i risultati comportamentali. 21 soggetti adulti neurotipici (12 donne; 11 genitori) sono stati sottoposti ad una sessione fMRI e successivamente ad una valutazione comportamentale. Gli stimoli uditi sono stati 10 pianti di bambini con ASD e 10 pianti di bambini con sviluppo tipico di circa 20 mesi presentati alternativamente e intervallati da un rumore bianco. I risultati evidenziano una maggiore attivazione delle zone del giro temporale superiore e sopramarginale, del giro frontale inferiore e del giro frontale mediano, oltre che ha una maggiore attivazione dell'insula. La maggiore attivazione di aree che comprendono la corteccia uditiva primaria (giro temporale superiore) e di quelle implicate nell'elaborazione delle informazioni uditive (giro sopramarginale) spingono ad interpretare questi risultati nella direzione dei dati comportamentali: una difficoltà nell'immediata comprensione del significato del pianto conduce ad un maggior lavoro e ad una maggiore attivazione utilizzando anche aree implicate nell'elaborazione fonologica (giro frontale inferiore) e nella discriminazione della voce (giro frontale mediano). Inoltre la maggiore attivazione dell'insula sembra il correlato del maggiore disagio e ansia suscitato da questi pianti (Venuti, Esposito, Rigo, Caria e de Falco, in preparazione).

I risultati di questi lavori mettono in luce come la relazione genitore bambino autistico possa essere compromessa fin dalla prima infanzia. Una risposta comportamentale adeguata del caregiver, che soddisfi e sollevi il neonato dai suoi bisogni, è necessaria per un adeguato sviluppo relazionale, così come sottolineato da tutti gli autori che si sono occupati di sviluppo della relazione madre-bambino (14). Nel bambino autistico, l'alterazione morfologica e strutturale del pianto, ossia della prima forma di comunicazione e contatto, determina la non facile comprensione, guidata da meccanismi neurali geneticamente determinati del genitore, del significato di questo pianto e di conseguenza una alterazione generale della relazione. Si attiva così un circolo vizioso negativo (12) che compromette tutto il successivo sviluppo relazionale.

Conclusioni

Gli elementi fondamentali che emergono dalla ricerca sugli indicatori precoci sono molteplici. In generale, si evidenzia un gruppo molto ampio di indicatori. In questa review abbiamo analizzato gli studi che hanno indagato i deficit della comunicazione sociale precoce, nello specifico il pianto. Difficoltà nell'espressione del pianto, sebbene non universale nel fenotipo autistico, possono essere utilizzati per procedere velocemente verso una segnalazione di rischio di disturbo e attivare quindi misure osservative e trattamenti educativi precoci.

Bibliografia

1. Russel G, Ford T, Steer C, Golding J. Identification of children with the same level of impairment as children of the autistic spectrum, and analysis of their service use. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;51:643-51.
2. Bailey A, Phillips W, Rutter M. Autism: towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37:89-126.
3. Acebo C, Thoman EB. Crying as Social Behavior. *Inf Mental Hlth J* 1992;13:67-82.
4. Bowlby J. *Attachment and Loss, Vol. 1, Attachment* New York, Basic Books; 1969.
5. D'Alessio M. Emozioni e pianto. D'Alessio M (Ed) *Il neonato. Aspetti psicologici dello sviluppo* Roma: Carocci; 2001

6. Wood RM, Gustafson GE. Infant crying and adults' anticipated caregiving responses: acoustic and contextual influences. *Child Dev* 2001;72:1287-300.
7. Fisichelli VR., Karelitz S. The cry latencies of normal infants and those with brain damage, *J Ped* 1963;62:724-34.
8. Bieberich AA., Morgan SB. Affective expression in children with autism or Down syndrome, *J Aut Dev Dis* 1998;28:333-8.
9. Venuti P, Esposito G. Il pianto come indicatore precoce del disagio. *Inf Adol* 2008;7:47-53.
10. Esposito G, Venuti P. Understanding early communication signals in Autism Spectrum Disorder: A study on perception of cry in toddlers. *J Int Dis Res* 2010;54:216-23.
11. Esposito G, Venuti P. Comparative Analysis of Crying in Children with Autism, Developmental Delays and Typical Development. *Foc Aut DevDis* 2009 24:240-7.
12. Venuti P. *L'autismo: percorsi di intervento*. Roma: Carrocci; 2003.
13. Esposito G, Venuti P. How is crying perceived in children with Autistic Spectrum Disorder? *Res Aut Spect Dis* 2008;2:371-84.
14. Stern D. *The interpersonal world of the infant*. New York: Basic Books; 1985.

Terza sezione

Linee guida e servizi territoriali

LINEA GUIDA DEL SIGN (SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK) SUI DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI *

Ian McClure
National Health Services, Lothian, Scotland, UK

La necessità di una linea guida

Nel 2001 il *Public Health Institute of Scotland* (PHIS) nell'*Autistic Spectrum Disorders Needs Assessment Report* ha raccomandato lo sviluppo di una Linea Guida SIGN per migliorare la diagnosi e la gestione dei disturbi dello spettro autistico (DSA) in Scozia. Il *National Autism Plan for Children* (NAPC) per Inghilterra e Galles del 2003 ha inoltre evidenziato la necessità di un approccio sistematico alla valutazione, diagnosi e intervento dei DSA.

Il report del PHIS del 2001 (*PHIS Needs Assessment Report, 2001 Scotland*) ha revisionato gli studi di prevalenza dei DSA e ha stimato che in Scozia esistono 7.714 bambini minori di 19 anni con DSA. Un recente studio riporta una prevalenza totale di DSA in bambini dai 9 agli 11 anni di 116.1 per 10.000 nella regione del Tamigi di Londra nel 2006. Il rapporto NAPC ha evidenziato che esistono nel sistema scozzese significative disparità nella fornitura di servizi tra le varie agenzie. Le variazioni nell'invio dei pazienti a strutture specialistiche da parte dei medici di base appaiono ascrivibili ai problemi che i medici di base incontrano nel riconoscere i sintomi chiave dei DSA. I tassi di invio a strutture specialistiche possono essere anche influenzati dall'educazione dei genitori e dalla classe sociale. Esiste variabilità anche nei percorsi diagnostici e nella fornitura di servizi e nella tipologia di operatori coinvolti.

È chiaro che l'aumento della prevalenza e l'aumento delle nuove diagnosi hanno determinato la preoccupazione di dovere stanziare nuovi investimenti anche alla luce delle grosse disparità nella disponibilità dei servizi e nella tipologia di servizi erogati. Questo ha portato necessità di consolidare le informazioni contenute nelle precedenti linee guida esistenti in una nuova linea guida (fascia di età 0-18) di alto livello, rispondente cioè ai criteri AGREE, ovvero un sistema riconosciuto a livello internazionale per la metodologia di stesura delle linee guida.

The Scottish Intercollegiate guidelines Network (SIGN)

Lo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) è l'equivalente scozzese del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) inglese. Stabilito nel 1993 dall'*Academy of Medical Royal Colleges* in Scotland, è ora parte del *NHS Quality Improvement Scotland*. Il SIGN include rappresentanti dell'area infermieristica, di professioni collegate alla medicina, di salute pubblica, di gestione dei servizi sanitari, di pazienti e di pubblico.

* Titolo originale *The sign guideline on autism spectrum disorders in children and young people*. Resoconto in italiano a cura di Elonora Lacorte, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS.

L'obiettivo del SIGN è migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria per i pazienti scozzesi e ridurre la variabilità nella pratica clinica attraverso lo sviluppo e la disseminazione di linee guida nazionali contenenti raccomandazioni per un'efficace pratica clinica basata sulle evidenze più aggiornate.

Il SIGN ha pubblicato più di 100 linee guida nazionali dal 1995. Le linee guida del SIGN hanno lo scopo di fornire una base di evidenze e raccomandazioni per migliorare i livelli di assistenza sanitaria, in particolare per la diagnosi e gli interventi. Come tutti i documenti del SIGN, ha come obiettivo la diffusione di un'assistenza sanitaria efficace rinforzando la buona pratica clinica e promuovere cambiamenti nella pratica professionale laddove non corrisponda all'attuale migliore pratica.

Elementi chiave della metodologia del SIGN

Le linee guida SIGN vengono sviluppate da gruppi multidisciplinari, nazionalmente rappresentativi. I gruppi vengono costituiti in consultazione con le organizzazioni facenti parte del SIGN Council. Ogni linea guida è basata su una revisione sistematica e una valutazione critica della letteratura scientifica più recente. Ciò significa che la base di evidenze per la linea guida viene identificata, selezionata e valutata secondo una metodologia definita, al fine di minimizzare potenziali fonti di bias nella linea guida e massimizzare al contempo la validità delle raccomandazioni

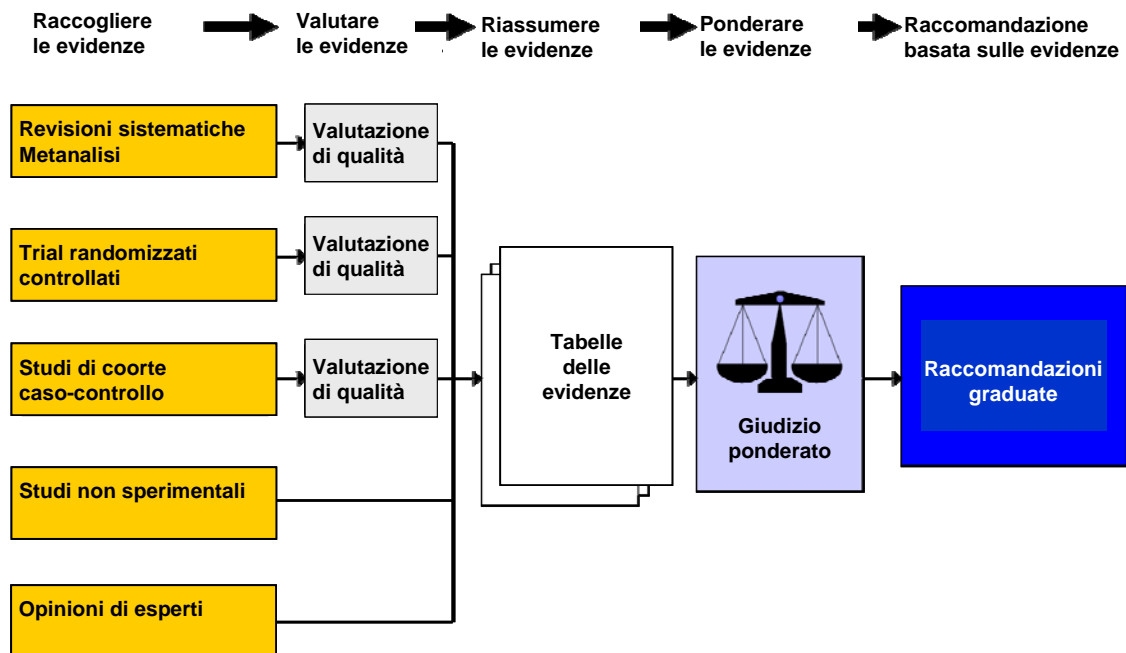


Figura 1. Elementi chiave della metodologia SIGN

Le raccomandazioni incluse nel documento finale sono esplicitamente legate alle evidenze scientifiche che le supportano, e sono graduate a seconda del livello di tali evidenze. La graduazione delle raccomandazioni aiuta i fruitori della linea guida a scegliere e ad assegnare una priorità alle raccomandazioni a seconda delle necessità locali e delle risorse. Lo schema degli elementi che caratterizzano la metodologia SIGN sono riassunte in Figura 1.

Per stabilire i livelli di evidenza la metodologia SIGN prevede un rigoroso schema di valutazione (Tabella 1), che definisce i livelli di evidenza. In questo modo la metodologia SIGN arriva allo schema di classificazione delle raccomandazioni illustrato in Tabella 2.

Gruppo di Lavoro della Linea Guida SIGN98

Il gruppo multidisciplinare che ha elaborato la Linea Guida oggetto della presente relazione è stato formato da membri scelti in rappresentanza di tutti gli aspetti del network multicentrico, familiare, caritatevole e volontario operante in Scozia (*big tent*) per i Disturbi dello Spettro Autistico (DSA). Il gruppo era costituito da: un Presidente, supportato da un Vice presidente, un Segretario, due leader di sottogruppi, il Gruppo di Scrittura, il Gruppo di Lavoro e lo staff del SIGN.

Tabella 1. Livelli di evidenza degli studi sotto valutazione. Metodologia SIGN

Livello di evidenza	Descrizione
1++	Meta analisi, revisioni sistematiche di trial a randomizzazione controllata (RCT) o RCT di qualità elevata e con basso rischio di bias
1+	Meta analisi, revisioni sistematiche di RCT o RCT ben condotti con basso rischio di bias
1-	Meta analisi, revisioni sistematiche di RCT o RCT con alto rischio di bias
2++	Revisioni sistematiche di studi caso controllo o di coorte, di qualità elevata. Studi caso controllo o di coorte con rischio molto basso di confondi mento, bias o casualità e con un alta probabilità che la relazione sia causale
2+	Studi caso controllo o di coorte ben condotti, con un basso rischio di confondi mento, bias o casualità e una probabilità moderata che la relazione sia causale
2-	Studi caso controllo o di coorte con alto rischio di confondi mento, bias o casualità e un rischio significativo che la relazione non sia causale
3	Studi non analitici, es. case report, serie di casi
4	Opinione degli esperti

Ambito della Linea Guida

La Linea Guida si applica a una popolazione di bambini e adolescenti fino a 18 anni, il che significa che può essere incluso il periodo di transizione dai servizi pediatrici a quelli rivolti agli adulti. A volte le evidenze e le conseguenti raccomandazioni sono specifiche per età.

La Linea Guida è focalizzata sulla valutazione, la diagnosi e gli interventi clinici per i disturbi dello spettro autistico (DSA). Il documento non prende in esame la vasta gamma di opportunità educative e sociali offerte a bambini e adolescenti con DSA, che possono aggiungere valore alle loro vite e promuovere l'inclusione sociale. Gli interventi educativi in grado di influenzare gli esiti clinici sono stati presi in considerazione. Il documento non include una revisione degli aspetti epidemiologici, inclusi quelli relativi ad un possibile incremento

della prevalenza di DSA, e all'uso dei vaccini trivalenti (anti-morbillo, anti-parotite e anti-rosolia).

Revisione sistematica della letteratura

La revisione sistematica della letteratura è stata affrontata mediante 25 quesiti. La base di evidenze è stata sintetizzata in accordo con la metodologia del SIGN. Prima di tutto è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura utilizzando una strategia di ricerca elaborata da un Information Officer del SIGN. La strategia è stata utilizzata sui database: Medline, Embase, Cinahl, PsychINFO, e la Cochrane Library. Per la maggior parte delle ricerche è stata coperta la fascia di anni dal 1996 al 2006. Le ricerche su internet sono state effettuate su vari siti web, inclusi il New Zealand Guidelines Programme, il NeLH Guidelines Finder, e la US National Guidelines Clearinghouse. La versione Medline della strategia principale è pubblicata sul sito web del SIGN nella sezione che include il materiale supplementare alla Linea Guida. Agli articoli reperiti tramite ricerca della letteratura è stato aggiunto il materiale identificato dai membri del gruppo di lavoro. Linee guida reperite tramite le ricerche sono state valutate utilizzando lo strumento AGREE (*Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation*).

Tabella 2. Livelli delle raccomandazioni. Metodologia SIGN

Livello della raccomandazione	Descrizione
A	Almeno una meta analisi, una revisione sistematica o un RCT di livello 1++ e direttamente applicabile alla popolazione di riferimento; Oppure Una revisione sistematica di RCT o un corpo di evidenze consistente principalmente di studi di livello 1+ direttamente applicabili alla popolazione di riferimento e i cui risultati dimostrino una generale coerenza tra loro.
B	Un corpo di evidenze comprendente studi di livello 2++, direttamente applicabili alla popolazione di riferimento e i cui risultati dimostrino una generale coerenza tra loro; Oppure Evidenze tratte da studi di livello 1++ o 1+.
C	Un corpo di evidenze comprendente studi di livello 2+, direttamente applicabili alla popolazione di riferimento e i cui risultati dimostrino una generale coerenza tra loro; Oppure Evidenze tratte da studi di livello 2++.
D	Evidenze di livello 3 o 4; Oppure Evidenze tratte da studi di livello 2+

Contenuti della Linea Guida

La Linea Guida è composta da un'introduzione che include una presentazione della metodologia del SIGN e degli obiettivi del documento e una parte centrale suddivisa in capitoli che include la sintesi delle evidenze e le raccomandazioni. Le aree tematiche affrontate nella parte centrale del documento sono diagnosi, interventi e fornitura di servizi e informazione per bambini e adolescenti con DSA. La sezione dedicata alla diagnosi presenta la definizione di DSA e un confronto tra i criteri diagnostici del DSM-IV e criteri diagnostici del ICD-10 (cap. 2 – Definizione e concetti) e prosegue analizzando le modalità di individuazione dei DSA a livello di assistenza primaria, ad esempio tramite screening nella popolazione generale e nelle

popolazioni ad alto rischio, il timing della diagnosi, i metodi di valutazione iniziale e specialistica, gli strumenti diagnostici a disposizione degli specialisti, le indagini biomediche indicate in fase diagnostica, le condizioni associate ai DSA e i potenziali indicatori prognostici nell'infanzia (cap. 3 – Ricognizione, valutazione e diagnosi).

La sezione dedicata al trattamento, a seguito di una panoramica sui principi di intervento, suddivide i trattamenti analizzati in non farmacologici e farmacologici. Il documento include tra i trattamenti non farmacologici gli interventi mediati dai familiari, gli interventi comunicativi, gli interventi comportamentali/psicologici, tra cui ABA, integrazione uditiva, musicoterapia, terapia occupazionale e comunicazione facilitata, gli interventi biomedici e nutrizionali, gli interventi per specifici gruppi di bambini e adolescenti (cap. 5 – Interventi non farmacologici). La sezione dedicata ai trattamenti farmacologici, invece, dopo un'illustrazione dei principi generali e del contesto di l'utilizzo di farmaci nel trattamento dei DSA, esamina una serie di specifici farmaci quali risperidone, metilfenidato, fluoxetina, naltrexone, secretina, melatonina e altri trattamenti utilizzati in bambini con DSA (cap. 6 – interventi farmacologici). Il capitolo dedicato alla fornitura di servizi e informazioni a pazienti e familiari è suddiviso in due capitoli. Il primo analizza la necessità di formazione per il personale sanitario che si occupa di DSA, di formazione e supporto dei familiari, il timing dell'intervento e i modelli di fornitura dei servizi (cap. 7 – fornitura dei servizi), mentre il secondo si occupa delle modalità di fornitura di informazioni e supporto per la discussione con bambini, adolescenti, familiari e assistenti al momento della diagnosi e successivamente durante tutto il percorso assistenziale, riporta i feedback dai focus group organizzati con i pazienti, e presenta la checklist elaborata dal SIGN per la fornitura di informazione e servizi (cap. 8 – informazione per la discussione con bambini, adolescenti, familiari e assistenti). La parte finale della Linea Guida riporta le modalità di implementazione della Linea Guida a livello locale, le modalità di impiego delle risorse necessarie, i punti chiave su cui organizzare percorsi di *audit* per verificare il reale livello di impatto della Linea Guida nella pratica clinica e presenta una serie di raccomandazioni per la ricerca (cap. 9 – implementazione, impiego di risorse e *audit*). Il documento si conclude presentando il gruppo di lavoro che ha elaborato le raccomandazioni, le modalità con cui è stata eseguita la revisione sistematica della letteratura e la revisione esterna del documento (cap. 10 – sviluppo della Linea Guida). Sono inclusi anche tre allegati, i criteri per la valutazione delle modalità con cui è riportata la diagnosi di DSA nella letteratura, un raffronto tra le definizioni di autismo riportate dall'ICD-10 e dal DSM-IV, la lista dei quesiti principali utilizzati per elaborare la Linea Guida e una lista degli strumenti strutturati da utilizzare per lo screening nei gruppi ad alto rischio.

Raccomandazioni

La Linea Guida include 65 raccomandazioni di cui 3 raccomandazioni A, 5 raccomandazioni B, 6 raccomandazioni C, 12 raccomandazioni D, 39 *Good Practice Points*.

- *Grado A*
 - Il programma Lovaas non dovrebbe essere proposto come un intervento in grado di determinare il raggiungimento di un normale funzionamento.
 - L'auditory integration training non è raccomandato.
 - La comunicazione facilitata non dovrebbe essere utilizzata come mezzo per comunicare con bambini e adolescenti con DSA.
- *Grado B*
 - Il risperidone è utile per il trattamento di breve durata di episodi significativi di aggressività, rabbia o autolesionismo in bambini con DSA.

- Il monitoraggio regolare del peso è raccomandato in bambini e adolescenti trattati con risperidone.
- *Grado C*
 - Gli strumenti anamnestici specifici per i DSA possono essere considerate un mezzo per migliorare l'affidabilità della diagnosi di DSA.
 - Gli operatori sanitari dovrebbero considerare l'uso di strumenti di osservazione specifici per i DSA come mezzo per migliorare l'affidabilità della diagnosi di DSA.
- *Grado D*
 - I DSA dovrebbero essere parte della diagnosi differenziale per bambini molto piccoli (età prescolare) che mostrano assenza dei normali tratti evolutivi, dal momento che i comportamenti tipici dei DSA possono non essere evidenti in tale gruppo di età.
 - Gli operatori sanitari dovrebbero fare un'anamnesi specifica per i DSA.
 - Gli operatori sanitari dovrebbero osservare e valutare direttamente le competenze sociali e comunicative e il comportamento dei bambini e adolescenti negli ambienti di vita dei bambini.
 - Gli operatori sanitari al momento della comunicazione delle informazioni relative ai bambini con DSA, dovrebbero offrire ai genitori informazioni scritte di buona qualità e l'opportunità di fare domande.
- *Good practice points (selezione)*
 - L'uso di diversi gruppi professionali nel processo di valutazione è raccomandata in quanto può rendere possibile l'identificazione di diversi aspetti dei DSA e aiutare in una diagnosi accurata.
 - La valutazione da parte dello specialista dovrebbe includere l'anamnesi, l'osservazione/valutazione clinica, e l'ottenimento del più ampio numero di informazioni in relazione ai diversi contesti dove il bambino vive oltre che relative agli aspetti funzionali.
 - La possibilità di una valutazione specialistica dovrebbe essere fornita a tutti bambini e adolescenti che ne avessero bisogno. I team di specialisti dovrebbero valutare se i loro servizi sono utilizzati equamente. I motivi di apparenti disuguaglianze dovrebbero essere indagati e affrontati.
 - Bambini e adolescenti con DSA dovrebbero poter usufruire di terapie occupazionali per indicazioni generiche, come fornire consiglio e supporto nell'adattamento ad ambienti, attività e routine della vita quotidiana.
 - I sintomi gastrointestinali che si presentano in bambini e adolescenti con DSA dovrebbero essere trattati nello stesso modo in cui sono trattati nei coetanei senza ASD.
 - Una consulenza sulla dieta e l'assunzione di cibo dovrebbe essere richiesta per bambini o adolescenti con DSA nei seguenti casi: soggetti che manifestano una spiccata selettività per il cibo e comportamenti alimentari disfunzionali; soggetti a regime alimentare controllato con diete ristrette che possono avere un impatto negativo sulla crescita; soggetti che manifestano sintomi fisici attribuibili a deficit nutrizionali o intolleranze.
 - Il trattamento farmacologico dei bambini con DSA dovrebbe essere affrontato solamente da clinici con appropriata formazione e permesso di prescrizione farmacologica.
 - I clinici dovrebbero informare giovani e genitori del possibile innalzamento dei livelli di prolattina in associazione al trattamento con risperidone e che le implicazioni di tale innalzamento sono sconosciute.

- Gli interventi dovrebbero iniziare prima possibile, a seguito del sospetto diagnostico.
- Le famiglie richiedono informazioni verbali e scritte di alta qualità al momento della diagnosi. Tali informazioni dovrebbero includere un rapporto scritto dell'esito delle varie valutazioni e della diagnosi finale.

Risultati

La presente Linea Guida può essere definita come la valutazione delle evidenze più accurata e ampia sui DSA ad oggi. Si configura inoltre come uno strumento per clinici e familiari per districarsi nella massa di evidenze e opinioni disponibili e un mezzo per assistere i clinici nella valutazione, nella diagnosi e nel trattamento di bambini e adolescenti con DSA.

Per rendere il documento fruibile anche dai pazienti con DSA, il gruppo di lavoro ha ritenuto importante coinvolgerli in qualche modo nel percorso di elaborazione del documento attraverso la costituzione di *focus group*, raccogliendo quanti più input possibile da parte loro, in aggiunta alle informazioni fornite dai familiari e dagli operatori sanitari. Le sedute dei *focus group*, composti da facilitatori indipendenti e pazienti con DSA, si sono tenute in due centri, in diverse regioni della Scozia. Lo scopo dei gruppi è stato di capire come i giovani pazienti sono venuti a sapere della loro diagnosi, esplorare cosa hanno trovato utile e raccogliere idee su quali informazioni sui DSA dovrebbero essere diffuse. Oggi il testo della Linea Guida è disponibile online sul sito web del SIGN. Sono disponibili anche le versioni indirizzate ai familiari e agli assistenti e la versione indirizzata ai pazienti. Un'importante sezione contenuta nella Linea guida, sempre indirizzata ai familiari, assistenti e pazienti, riassume in modo semplice ciò che i familiari, gli assistenti, e i pazienti possono ragionevolmente aspettarsi di ricevere nei momenti chiave del percorso assistenziale (prima della diagnosi, al momento della diagnosi, ad ogni feedback, dopo la diagnosi) e come dovrebbero normalmente essere organizzata la valutazione e gli interventi. La sezione è organizzata sotto forma di checklist ed è stata elaborata dai membri del gruppo di lavoro sulla base della loro esperienza clinica e la loro interpretazione della base di evidenze.

La Linea Guida non si propone di costituire o rappresentare uno standard di assistenza. Gli standard di assistenza vengono determinati sulla base di tutti i dati clinici per un caso individuale e sono soggetti a cambiamenti dati dall'avanzamento delle conoscenze scientifiche e della tecnologia e dall'evoluzione dei modelli di assistenza. L'aderenza alle raccomandazioni della Linea Guida non garantisce esiti positivi in ogni caso, il giudizio ultimo spetta agli operatori sanitari responsabili delle scelte cliniche riguardo specifiche procedure cliniche o piani terapeutici. Tuttavia, la Linea Guida intende difendere i diritti dei bambini e degli adolescenti di non essere esposti ad approcci, esami e interventi non sperimentati.

Uno dei maggiori problemi che il panel che ha costituito il Gruppo di Lavoro ha dovuto affrontare durante il percorso di valutazione, è quello relativo ai criteri di diagnosi utilizzati negli studi selezionati. Nel considerare la letteratura è apparso immediatamente evidente che gli studi su bambini e adolescenti con DSA variavano considerevolmente in termini di modalità di diagnosi. Ciò ha reso difficile comparare o combinare i risultati degli studi, dal momento che non sempre era chiaro quale definizione di DSA era stata utilizzata per la diagnosi, o addirittura se era stata utilizzata una definizione. In fase di revisione della letteratura è stato possibile includere solo studi in cui la diagnosi era stata chiaramente definita e per fare ciò il Gruppo di Lavoro ha definito dei criteri che considerassero il processo di valutazione, il sistema di classificazione e lo strumento diagnostico come elementi di importanza cruciale per la diagnosi accurata di DSA. Le raccomandazioni derivate da studi che non indicavano chiaramente le modalità di diagnosi della popolazione sono stati declassati in accordo con il sistema di

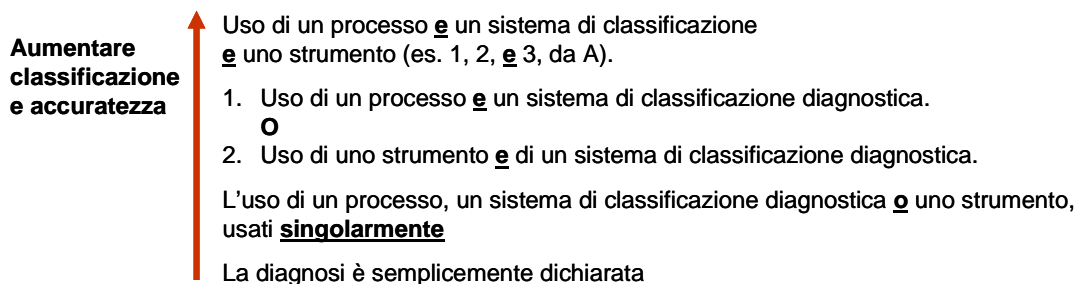
graduazione delle evidenze del SIGN. Il sistema di valutazione illustrato in Figura 2 può costituire un indice per futuri studi di ricerca e linee guida.

Riportare la diagnosi di DSA

A. Componenti della valutazione diagnostica

1. Un **processo** riconosciuto per ottenere informazioni in domini necessari, spesso da parte di personale multidisciplinare o **multi-agenzia/organismo**
2. Mappatura delle informazioni risultanti in un **sistema di classificazione** riconosciuto come DSM-IV o ICD-10 (vedi sezione 2.2)
3. Valutazione tramite uno **strumento diagnostico** riconosciuto e pubblicato

B. Componenti di una diagnosi affidabile



(NB ogni componente della valutazione dovrebbe essere dichiarata esplicitamente nello studio/report preso in considerazione)

Figura 2. Criteri utilizzati per la valutazione della diagnosi

Indicazioni generali emerse dalla Linea Guida e prospettive future

La Linea Guida ha evidenziato che per molti interventi esistono poche o nessuna informazione basata sull'evidenza e che gli studi sugli interventi spesso risultano di livello più alto rispetto agli studi che riguardano lo screening, la diagnosi, e lo sviluppo dei servizi e della formazione.

Di fatto la Linea Guida è stata accolta generalmente in modo positivo nell'ambito dei servizi sanitari, scolastici e sociali. Meno positivamente da chi si occupa delle possibili cause "biomediche" dei DSA.

A valle della Linea guida, nel settembre 2010 il Governo scozzese ha costituito una consultazione con il seguente titolo: "Verso una strategia per l'autismo in Scozia" www.scotland.gov.uk/Publications/2010/09/07141141/0; ultima consultazione 14/12/2011).

La consultazione si è conclusa il 17 dicembre 2010. Lo scopo della strategia era di identificare le attuali carenze nella fornitura dei servizi per l'autismo e cercare modalità per migliorare la qualità dei servizi per i pazienti. Lo *Scottish Autism Spectrum Disorder (ASD) Reference Group* ha organizzato una serie di attività tra il 2002 e il 2008 che hanno avuto un impatto positivo sulla qualità della vita di molti individui. Resta comunque evidente la necessità di un ulteriore impegno per garantire che le necessità degli individui affetti da autismo e delle loro famiglie siano adeguatamente soddisfatti. Per questo motivo, l'*ASD Reference Group* è stato riunito nuovamente dal Ministero della Salute Pubblica e dello Sport scozzese nel febbraio 2010 e ha sviluppato una bozza di strategia nazionale. La strategia individua una base di azione

quinquennale, identificando azioni chiave per migliorare i servizi e il supporto forniti agli individui affetti da DSA.

Sul sito del Governo scozzese sono stati pubblicati un *Analysis Report* e un *Consultation Report*. L'*Analysis Report* presenta le conclusioni di una consultazione eseguita dal Governo su una nuova strategia nazionale per l'autismo, mentre il *Consultation Report* risponde ad alcune delle questioni chiave sollevate nella consultazione.

Si auspica anche la creazione, forse nel 2012, di un *Managed Clinical Network* (MCN) per la diagnosi e gli interventi nell'autismo, in Scozia. Questi network sono entità virtuali, create per elevare gli standard di assistenza dei pazienti attraverso l'integrazione e la collaborazione tra servizi. I *National Managed Clinical Network* vengono commissionati dalla National Service Division su mandato dei NHS scozzesi e sono tenuti a dimostrare la propria efficacia evidenziando chiaramente miglioramenti nella qualità dell'assistenza sanitaria e sviluppando indicatori di *audit* clinico.

Si auspica inoltre la creazione, forse nel 2012, dello *Scottish Autism Research Network* (SARN).

Conclusioni

Il percorso di elaborazione di una linea guida sulla diagnosi, gli interventi e la fornitura di servizi per bambini e adolescenti con DSA è un compito complesso e difficile, ma crediamo che la nostra Linea Guida abbia significativamente aumentato le possibilità di comprensione, informazione e assistenza sia per i clinici, sia per familiari e pazienti.

Avere a disposizione una base di evidenze organizzata e aggiornata, implica una possibilità di sviluppo nei servizi clinici e nella ricerca.

La tecnologia elettronica, inoltre, apre la strada ad un aggiornamento periodico delle linee guida.

Bibliografia di approfondimento

Le Couteur A. *National Autism Plan for Children (NAPC)*. London: The National Autistic Society; 2003.

Public Health Institute of Scotland. *Autistic Spectrum Disorders Needs Assessment Report* PHIS Scotland, 2001.

Sitografia di riferimento

National Services Division Commissioning for Scotland's Health. *National Managed Clinical Network (MCN)*. Disponibile all'indirizzo: www.nsd.scot.nhs.uk/services/nmcn/index.html; ultima consultazione 14/12/2011.

Scotland Intercollegiate Guidelines Networks (SIGN) website. Disponibile all'indirizzo: www.sign.ac.uk/index.html; ultima consultazione 14/12/2011.

Scotland Intercollegiate Guidelines Networks (SIGN). *Autism Spectrum Disorders. Booklet for Parent and Carers*. Disponibile all'indirizzo: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html; ultima consultazione 14/12/2011.

Scotland Intercollegiate Guidelines Networks (SIGN). *Autism Spectrum Disorders. Booklet for Young People*. Disponibile all'indirizzo: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html; ultima consultazione 14/12/2011.

Scotland Intercollegiate Guidelines Networks (SIGN). *SIGN 50. Guideline Development Handbook*. Disponibile all'indirizzo: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html; ultima consultazione 14/12/2011.

Scotland Intercollegiate Guidelines Networks (SIGN). *SIGN98 Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders*. Disponibile all'indirizzo: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html; ultima consultazione 14/12/2011.

The Scottish Government. *An Analysis Report on the consultation responses for 'Towards an Autism Strategy for Scotland'*. Disponibile all'indirizzo: www.scotland.gov.uk/Publications/2011/04/14091443/0; ultima consultazione 14/12/2011.

The Scottish Government. *Proposals for an Autism Strategy: Consultation Report: The Scottish Government's Response to the Consultation*. Disponibile all'indirizzo: www.scotland.gov.uk/Publications/2011/04/06090541/1; ultima consultazione 14/12/2011.

The Scottish Government. *Towards an Autism Strategy for Scotland*. Edimburgo: The Scottish Government, 2010. Disponibile all'indirizzo: www.scotland.gov.uk/Publications/2010/09/07141141/0; ultima consultazione 14/12/2011.

LINEA GUIDA ITALIANA SUL TRATTAMENTO DEI DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI

Marina Dieterich (a), Salvatore De Masi (b), Eleonora Lacorte (c), Alfonso Mele (c)

(a) Azienda ASL 6, Livorno, Italia

(b) Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze, Italia

(c) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Prevenzione della Salute (CNESPS), Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

Introduzione

La stesura di una linea guida (LG) italiana per il trattamento dei Disturbi dello Spettro Autistico è uno degli obiettivi del Progetto Strategico “Un approccio epidemiologico ai disturbi dello spettro autistico”, proposto dal reparto di Salute Mentale del Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute (Cnesps) dell’Istituto superiore di sanità (ISS) e finanziato nell’ambito dei programmi strategici per la ricerca sanitaria 2007. L’obiettivo generale del Progetto Strategico è quello di utilizzare un approccio di ricerca di tipo epidemiologico per migliorare la conoscenza di alcuni aspetti dei Disturbi dello Spettro Autistico e per fornire strumenti metodologicamente fondati utili per la pianificazione sanitaria, il miglioramento dell’organizzazione dei servizi, la valutazione e l’ottimizzazione degli interventi sociosanitari. In questo contesto la linea guida si colloca nell’area della valutazione dell’efficacia dei trattamenti, cui risponderà producendo con un approccio *evidence-based*, cioè secondo un metodo di ricerca sistematico, riproducibile e trasparente, raccomandazioni cliniche sui trattamenti. La linea guida sarà rivolta sia agli operatori coinvolti nel trattamento dei DSA in bambini e adolescenti, per i quali potrà divenire uno strumento di guida utile sul campo, sia ai cittadini, ai quali sarà indirizzata una versione facilmente accessibile del documento. Finalità della linea guida è dunque contribuire al miglioramento della qualità dell’assistenza attraverso l’adozione di uno strumento di indirizzo della pratica clinica, condiviso a livello nazionale.

Metodologia

La linea guida italiana affronta la questione dei trattamenti in soggetti affetti da DSA di età inferiore ai 18 anni e sarà sviluppata a partire da una revisione sistematica delle evidenze scientifiche di efficacia dei trattamenti, secondo un approccio *evidence-based*. Il gruppo di lavoro che partecipa alla produzione della LG si è costituito in un *panel* multidisciplinare composto da esperti indipendenti, società scientifiche, associazioni dei familiari e rappresentanti dell’Istituto Superiore di Sanità.

Nella prima fase di lavoro è stata effettuata una ricognizione della letteratura internazionale per individuare quali linee guida fossero già a disposizione, al fine di stabilire se una di esse potesse essere adottato come piattaforma di partenza per la linea guida italiana. Il *panel* ha identificato nella linea guida “SIGN98 Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders” (Scottish and Intercollegiate Guidelines Network, 2007) (1), prodotta dal sistema sanitario scozzese, un documento di elevata

qualità metodologica, valore scientifico e appropriatezza degli argomenti trattati rispetto agli obiettivi posti per la linea guida italiana. Pertanto il *panel* stesso ha concordemente stabilito di adottare la LG scozzese come documento di riferimento di partenza e di sottoporla a un processo di adattamento e aggiornamento, sempre guidato dal *panel*, attraverso cui arrivare alla produzione della LG italiana.

Il primo passaggio in questo senso è stato quello di selezionare i quesiti di interesse trattati nella LG SIGN98 da adottare e includere nella LG italiana: i quesiti selezionati sono quelli relativi all'efficacia dei trattamenti farmacologici, dei trattamenti dietetici/non farmacologici, degli interventi precoci e dell'organizzazione dei servizi.

Successivamente si è proceduto ad aggiornare la LG SIGN98 per i quesiti selezionati per il periodo di tempo successivo al 2004 (termine della ricerca bibliografica della linea guida SIGN98) mediante una revisione sistematica della letteratura, aggiornata all'aprile 2010, che ha incluso studi condotti secondo un disegno sperimentale (revisioni sistematiche, *trial* clinici randomizzati, studi osservazionali di coorte con coorti concorrenti), effettuati su popolazioni di soggetti in età 0-18 anni, affetti da Disturbi dello Spettro Autistico, rivolti a valutare l'efficacia dei trattamenti.

La ricerca bibliografica è stata condotta sulle banche dati Medline, Embase, PsycInfo, Cochrane Library utilizzando le medesime strategie di ricerca del SIGN98 ed è stata limitata alla lingua inglese.

Gli studi inclusi sono stati sottoposti a una valutazione di qualità utilizzando criteri predefiniti basati su quanto sviluppato dal *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, 2009) (2). Una volta completato l'aggiornamento della revisione sistematica, i risultati saranno discussi dal *panel* multidisciplinare, che provvederà alla stesura delle raccomandazioni contenute nella linea guida, formulate sulla base della forza delle evidenze disponibili per ciascun intervento. Il documento sarà sottoposto a revisione da parte di esperti esterni e infine, una volta approvato definitivamente dal *panel*, sarà diffuso a livello nazionale (inclusa la versione per i cittadini pubblicata sul sito www.snlg-iss.it) e attivamente implementato.

Risultati

Di seguito si presenta brevemente lo stato di avanzamento del progetto. È stata conclusa la ricerca bibliografica, la selezione degli studi da includere e l'estrazione dei dati dagli studi inclusi. La ricerca bibliografica condotta ha prodotto i seguenti risultati:

- a. quesiti sull'efficacia dei trattamenti farmacologici: ha individuato 1427 abstract, da cui sono stati selezionati per l'inclusione 39 studi;
- b. quesiti sull'efficacia dei trattamenti dietetici/non farmacologici: ha individuato 2418 abstract da cui sono stati selezionati per l'inclusione 71 studi;
- c. quesito sull'efficacia dei trattamenti precoci: ha individuato 147 abstract da cui sono stati selezionati per l'inclusione 13 studi;
- d. quesito sull'efficacia dell'organizzazione dei servizi: ha individuato 1919 abstract da cui sono stati selezionati per l'inclusione 2 studi.

Il numero esiguo di studi individuati per rispondere al quesito sugli interventi precoci e sull'organizzazione di servizi è in linea con i risultati della LG SIGN (che concludeva a proposito degli interventi precoci "*No robust evidence was found to support the evidence of early intervention or to suggest that late intervention may be not worthwhile.*"); e a proposito dei modelli di organizzazione dei servizi con "*No evidence was identified to indicate whether a particular model of service provision was more effective.*"). Tale carenza delle conoscenze

prodotte nella letteratura internazionale rappresenta un aspetto critico della questione, che sarà certamente affrontato in sede di discussione con il *panel*.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline*. July 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign98.pdf>; ultima consultazione 20/12/2011.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (January 2009) *The guidelines manual*. London: NICE; 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/guidelinesmanual>; ultima consultazione 20/12/2011.

PRATICA CLINICA: DALLA TEORIA ALL'APPLICAZIONE

Giuseppe Maurizio Arduino

CASA (*Centro Autismo e Sindrome di Asperger*) ASL CNI, Mondovì, Italia

Il lavoro quotidiano all'interno di un Servizio sanitario pubblico che si occupa della presa in carico di soggetti con Disturbi dello spettro autistico, pone questioni che sono solo in parte sovrapponibili a quelle che si osservano nel caso di altri tipi di problemi sanitari che richiedano interventi abilitativi. I cambiamenti che sono intervenuti nella definizione diagnostica dei Disturbi Autistici (DA) e la disponibilità di interventi abilitativi basati sulle conoscenze scientifiche sviluppatasi negli ultimi vent'anni, richiedono innanzitutto al clinico competenze che non hanno fatto parte, in molti casi, del proprio percorso formativo: in particolare, non è frequente che gli operatori con ruoli di dirigenza sanitaria (Medici e Psicologi) conoscano le strategie educative validate per il trattamento dell'autismo. Strategie educative che, alla luce delle conoscenze disponibili (e in assenza di una cura), rappresentano il trattamento elettivo dell'autismo.

Una prima criticità, quindi, della pratica clinica nel caso di pazienti con DA, è rappresentata dal dover integrare in un modello e in un contesto clinico, modalità di approccio al paziente e alla sua famiglia che richiedono competenze di tipo psicopedagogico e pedagogico speciale. Inoltre, lavorare con bambini con DA richiede una conoscenza approfondita e aggiornata dello sviluppo psicologico tipico e della psicologia comportamentale.

Il significato che assume, in questo contesto, la "pratica clinica", va quindi oltre quello strettamente sanitario medico e comprende aspetti psicologici e pedagogici.

Chiarito in che senso si parlerà di pratica clinica, vediamo quali temi verranno sviluppati in questo intervento. Innanzitutto verrà introdotto il tema delle Linee Guida scientifiche; quindi, ci si soffermerà su come tradurre nella pratica clinica e nell'organizzazione di un servizio sanitario, le raccomandazioni delle Linee Guida: in particolare, verrà introdotto e sviluppato il concetto di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA). Un altro tema riguarderà la verifica dei risultati: la presa in carico del paziente con DA richiede un costante monitoraggio, una valutazione e rivalutazione: a) del paziente (della sua sintomatologia, ma anche del suo profilo funzionale); b) del suo contesto e c) del processo che viene attivato nella pratica clinica. Infine, si farà cenno alla valutazione dell'efficacia del trattamento e dell'efficienza con cui sono state utilizzate le risorse disponibili.

In sintesi, questo lavoro proporrà una riflessione su come passare dalla "teoria" della conoscenza scientifica e dei risultati della ricerca alla pratica clinica, con particolare riferimento alla realtà del Sistema Sanitario Nazionale italiano. Alcune domande ci guideranno in questa riflessione:

1. Quali sono le conoscenze oggi disponibili sulla diagnosi e il trattamento dei Disturbi dello spettro autistico?
2. Quali Raccomandazioni sulla diagnosi e il trattamento derivano dalle conoscenze disponibili?
3. In che modo possiamo tradurre nella pratica clinica le Raccomandazioni?

Alla prima domanda risponde l'ormai ricca letteratura scientifica nazionale e internazionale (1): le definizioni diagnostiche oggi utilizzate e condivise sono quelle delle classificazioni internazionali DSMIV e ICD10 e gli strumenti standardizzati di supporto alla diagnosi clinica e alla valutazione funzionale sono sempre più diffusi nei servizi italiani. Per quanto riguarda il trattamento, negli ultimi anni, sono stati introdotti in Italia approcci di tipo comportamentale

(riconducibili all'ABA), e di tipo evolutivo (per esempio il DIR) accanto a modelli italiani (2, 3) che hanno integrato aspetti comportamentali ed evolutivi. All'interno del servizio sanitario nazionale (e non solo) si è diffuso l'approccio TEACCH, non solo per quanto riguarda le metodologie di intervento (valutazione funzionale, educazione strutturata, strategie visive, parent training) ma anche per le implicazioni che questo approccio ha per l'organizzazione di servizi che coprano tutto il ciclo di vita, coinvolgendo ambiti fondamentali come la famiglia e la scuola. Molti dei servizi che hanno condiviso quest'ultimo approccio che, nella versione italiana, è stato definito anche come modello psicoeducativo (4) si sono anche posti il problema di valutare i risultati dell'intervento, almeno per quanto riguarda lo sviluppo funzionale del bambino (5).

A proposito del trattamento il Documento Finale del Tavolo Nazionale Autismo presso il Ministero della Salute, del 2008 (6), afferma che: “Si è ormai consolidata la consapevolezza che, allo stato attuale delle conoscenze, gli interventi abilitativi psicoeducativi di tipo cognitivo comportamentali costituiscono il trattamento elettivo per le patologie dello spettro autistico. La ricerca sugli esiti degli interventi ha dimostrato inoltre che queste metodologie sono quelle che più sono state supportate da studi di validazione, e disponiamo di sufficienti indicazioni che indirizzano verso i trattamenti di tipo evolutivo o che inducono a considerare ‘non raccomandabili’ alcune altre tipologie di intervento.”

Se alla prima domanda posta, rispondono la letteratura scientifica e i modi attraverso cui questa si è diffusa concretamente nella prassi dei servizi, le altre due questioni rimandano a due temi più ampi che vanno oltre le patologie autistiche e riguardano un approccio moderno alla messa a punto di politiche sanitarie efficaci ed efficienti: si tratti dei temi delle Linee Guida e dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA).

Linee Guida

Alla domanda: “Quali Raccomandazioni sulla diagnosi e il trattamento derivano dalle conoscenze disponibili?” dovrebbero rispondere le Linee Guida.

La messa a punto di Linee Guida rappresenta uno dei passaggi fondamentali per garantire interventi corretti, basati sulle evidenze scientifiche.

Le Linee Guida sono infatti «raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche» (7). Le linee guida nascono quindi per rispondere a un obiettivo fondamentale: assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi, riducendo al minimo quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie terapeutiche e assistenziali.

Nel campo dei Disturbi dello Spettro Autistico sono state proposte Linee Guida a livello nazionale e internazionale, per vari aspetti della presa in carico e, principalmente, per la diagnosi e il trattamento. Non ci soffermeremo qui su questo tema che sarà oggetto di specifica trattazione in altri interventi.

Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali

La terza domanda: “In che modo possiamo tradurre nella pratica clinica le Raccomandazioni?” rimanda ai PDTA. Quando si passa dal livello “teorico-scientifico” delle

Linee Guida a quello della pratica clinica, è infatti necessario contestualizzare le Linee Guida e mettere a punto PDTA che consentano di “adattare” le Linee Guida alle situazioni locali, che hanno proprie caratteristiche organizzative, gestionali e “culturali”. I PDTA “rappresentano la contestualizzazione di Linee Guida, relative ad una patologia o problematica clinica, nella specifica realtà organizzativa di un’azienda sanitaria, tenute presenti le risorse ivi disponibili. Sono quindi modelli locali che, sulla base delle linee guida e in relazione alle risorse disponibili, consentono un’analisi degli scostamenti tra la situazione attesa e quella osservata in funzione del miglioramento della qualità. I PDTA sono, in pratica, strumenti che permettono all’azienda sanitaria di delineare, rispetto ad una patologia o un problema clinico, il miglior percorso praticabile all’interno della propria organizzazione” (8). Ciò è particolarmente importante se si pensa alla rete di servizi (sanitari e non) che dovrebbe rispondere ai bisogni dei soggetti con DA e dei loro familiari. La messa a punto di specifici PDTA per la presa in carico dei DA dovrebbe consentire, oltre ad un buon grado di appropriatezza degli interventi (garantita dal fatto di essere basati su Linee Guida scientifiche), anche una maggiore condivisione e omogeneità nelle prassi seguite da servizi diversi di uno stesso territorio (per esempio, a livello nazionale e/o regionale).

Possiamo definire un PDTA come un piano multidisciplinare e multiprofessionale, elaborato per una specifica categoria di pazienti, che identifica la sequenza degli atti da effettuare al fine di conseguire le migliori efficacia e efficienza possibili in uno specifico contesto locale (9). Questo piano può essere costruito attraverso il confronto e la condivisione tra esperti del problema di salute considerato. Questa modalità implica un approccio per processi: l’approccio per processi, insito nella strutturazione di un PDTA, permette di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento e alle risorse disponibili, permette il confronto (*benchmarking*) e la misura delle attività e degli esiti con indicatori specifici, conducendo al miglioramento dell’efficacia e dell’efficienza di ogni intervento (8).

I vantaggi della messa a punto di un PDTA sono molteplici, sia per il governo clinico sia per l’utente: innanzitutto, la messa a punto di PDTA consente di omogeneizzare l’attività che i servizi svolgono per rispondere ai bisogni di salute di pazienti con una certa patologia; in secondo luogo, favoriscono l’efficacia degli interventi in quanto basati su Linee Guida e sulla *Evidence Based Medicine* (EBM) e l’efficienza dei servizi, in quanto definiscono la sequenza di azioni necessarie e sufficienti per rispondere ai bisogni del paziente. Non ultimo, tra i vantaggi per l’utente c’è quello di avere una maggior “trasparenza” sull’iter che lo aspetta e a cui ha diritto.

Nel caso dell’autismo la messa a punto di un PDTA condiviso deve tenere conto delle caratteristiche di un contesto, come quello italiano, dove sono diversi i soggetti (ASL, Scuole, Enti Gestori Socio Assistenziali, Privato sociale, Associazioni) che concorrono alla “presa in carico”.

Un PDTA per l’autismo (sia nel caso dei minori, sia in quello degli adulti) può prevedere cioè che all’attuazione delle diverse fasi (“episodi”) del percorso concorrano attori e Istituzioni diverse. Per esempio, alla fase del “trattamento” (inteso in senso ampio) possono concorrere operatori sanitari, insegnanti, operatori del sociale e gli stessi genitori. Gli Enti coinvolti potranno essere l’ASL, i Servizi Socio assistenziali, la scuola, il privato sociale o anche il privato scelto dalla famiglia. Il passare dalla teoria alla pratica implica anche il “governo” di questa complessità e la regia da parte di almeno uno degli attori coinvolti (il *case manager*).

Soffermando la nostra attenzione, in particolare, sulla pratica clinica e quindi sul ruolo degli operatori sanitari (pur consapevoli di aver agito una “riduzione della complessità” sopra menzionata), possiamo provare ad individuare quale percorso (*clinical pathway*) sia più adeguato a contestualizzare le Linee Guida scientifiche nella realtà in cui operiamo.

Prenderemo spunto dal documento di indirizzo sui Disturbi dello spettro autistico della Regione Piemonte : questo documento è stato messo a punto attraverso il lavoro di due gruppi

di operatori, con esperienza nel campo dell'autismo, che si sono incontrati per circa un anno e mezzo, mettendo a confronto le rispettive modalità di lavoro con minori con Disturbi dello spettro autistico e costruendo un percorso condiviso da sperimentare su tutto il territorio regionale. Questo percorso è stato costruito tenendo conto del Documento finale del Tavolo Nazionale Autismo, delle Linee Guida internazionali più recenti e del contesto in cui operano i servizi (risorse, professionalità presenti, livello di formazione degli operatori). Il percorso è stato costruito con il supporto di un esperto di gestione per processi che ha accompagnato i due gruppi di lavoro e ha contribuito a formulare il documento finale condiviso.

La costruzione del documento di indirizzo ha previsto diverse fasi: “scelta del problema di salute” (i disturbi dello spettro autistico), “ricognizione dell'esistente”, “costruzione del “percorso ideale”, “costruzione del percorso di riferimento” (8). Quest'ultimo rappresenta la migliore sequenza temporale e spaziale (successione delle azioni necessarie e realizzabili) possibile delle attività da svolgere nel contesto di una determinata situazione organizzativa e di risorse, tenendo conto delle Linee Guida EBM e del percorso ideale. Nell'esperienza piemontese, sono ancora in fase di definizione le due ulteriori fasi di costruzione di un PDTA: la “fase pilota” e “l'attuazione del PDTA all'interno dell'azienda”. Queste due fasi sono state affrontate in una delle ASL piemontesi (ASL CN1) attraverso una formazione specifica degli operatori e la messa a punto di un modello locale di realizzazione del PDTA, attualmente in fase di implementazione e di monitoraggio.

Il percorso di riferimento della Regione Piemonte, che è contenuto nel documento di indirizzo, prevede diversi “episodi” della presa in carico: il sospetto diagnostico avanzato dal Pediatra di libera scelta o dal Medico di medicina generale; la fase di accoglienza; la valutazione clinica neuropsichiatrica; la valutazione psicodiagnostica; la restituzione della diagnosi ai genitori; la valutazione funzionale; il trattamento; il passaggio dai servizi per l'età evolutiva a quelli per l'età adulta. Questi episodi vengono dettagliati in modo che sia possibile definire per ciascuno di essi una procedura operativa che indichi le modalità e i tempi di realizzazione di ogni passo.

Per esemplificare prendiamo in considerazione due degli episodi descritti nel documento piemontese: la valutazione psicodiagnostica e la valutazione funzionale.

La valutazione psicodiagnostica prevede:

- anamnesi approfondita;
- osservazione di gioco libero e strutturato, se possibile videoregistrate;
- compilazione di una scala o utilizzo di uno strumento standardizzato specifico (ad esempio CARS, GARS, ECA, ABC, ADOS/G e ADR);
- valutazione del livello cognitivo e/o dello sviluppo a seconda dell'età;
- rilevazione diagnosi di ritardo mentale;
- se possibile, videoregistrazione del bambino e eventuale acquisizione di filmati amatoriali dei genitori/familiari;
- se possibile, acquisizione di osservazioni da parte della scuola e di altre figure professionali.

La diagnosi deve essere espressa con una codifica ICD10 OMS e va prevista una restituzione anche scritta ai genitori, da parte dello psicologo o del neuropsichiatra infantile. Alla restituzione, o in un opportuno momento successivo, va garantita l'informazione sui diritti previsti dalla legge per la disabilità.

La valutazione (e ri-valutazione) funzionale avviene in modo multiprofessionale e prevede:

- utilizzo del PEP-3 o PEP-R (possibili scostamenti per piccoli e poco collaboranti). Annuale fino a 6 anni, poi ai passaggi di scuola e ulteriori a necessità;
- valutazione del comportamento adattivo almeno ai passaggi di scuola con scala Vineland;
- intersoggettività: osservazione e videoregistrazione;

- valutazione logopedica;
- valutazione neuropsicomotoria (offre elementi prognostici fondamentali e utili alla definizione di priorità negli interventi);
- eventuale utilizzo di checklist di valutazione funzionale (*Portage*).

La definizione in dettaglio degli episodi (nel nostro caso quelli della valutazione psicodiagnostica e della valutazione funzionale) contiene riferimenti a strumenti consigliati nelle Linee Guida internazionali a cui si aggiungono indicazioni su chi si debba occupare di questa fase del percorso, sui tempi, su quali informazioni il genitore deve ricevere e su altri obblighi istituzionali (per esempio, la codifica ICD10 della diagnosi e l’inserimento in un sistema informatizzato regionale, che garantisce la disponibilità di dati epidemiologici aggiornati).

Implementazione e monitoraggio del PDTA

L’implementazione nella pratica quotidiana di un PDTA implica la traduzione delle indicazioni contenute nel percorso in “procedure operative” che dettagliano in maniera operativa e verificabile i passi necessari per realizzare un determinato obiettivo. Queste procedure prevedono l’utilizzo di specifici strumenti validati e indicano i tempi e gli operatori che devono metterle in atto. Ciò può consentire da un lato l’utilizzo di strumenti condivisi, su cui è disponibile una letteratura scientifica di riferimento, dall’altro favorisce l’assunzione delle responsabilità tra gli operatori (definisce chi fa che cosa e con quali modalità). Non ultimo, consente al genitore di conoscere, in modo trasparente, ciò che quel servizio può garantire al bambino con DA.

Affinché questo processo non resti sulla carta dovranno essere garantite appropriate risorse (sul versante della formazione, del personale, delle attrezzature) o, comunque, dovrà essere definito un livello minimo assistenziale che può essere garantito con le risorse disponibili. La presenza di adeguate risorse non garantisce tuttavia, da solo, che un PDTA venga implementato: è infatti necessario verificarne l’applicazione attraverso il monitoraggio di alcuni indicatori. Il termine monitoraggio va inteso come verifica dell’applicazione del percorso o di parti del percorso; presuppone che siano stati individuati degli indicatori e degli standard e richiede l’utilizzo di un sistema di audit. L’Audit è un metodo di valutazione che serve a paragonare, rispetto ad un sistema predeterminato di riferimento e in base a criteri definiti, i dati relativi ad una pratica o attività. “Da un punto di vista metodologico, l’audit clinico, assistenziale o organizzativo consiste in un tipico ‘ciclo della verifica e revisione della qualità’. Definiti criteri, indicatori e standard concordati e misurabili, viene valutata la pratica clinica e assistenziale in termini soprattutto di processo o esito per quanto riguarda la situazione attesa e quella osservata e vengono elaborate proposte di miglioramento, se necessarie, queste vengono applicate e il ciclo può ricominciare” (8).

Il monitoraggio può avvenire però a diversi livelli: quello di una singola procedura, quello relativo a come un servizio mette in atto il percorso, quello più complesso che monitora una rete di servizi, quello regionale o nazionale che monitora il modo in cui complessivamente i servizi di una regione o di una nazione garantiscono un percorso. La complessità di questa operazione (e degli indicatori considerati) aumenterà evidentemente man mano che ci si allontana dalla dimensione della singola procedura o del livello locale, per arrivare a livelli più ampi.

In questa sede verranno proposti esempi della dimensione “meno complessa”, quella del livello locale e delle singole procedure, facendo riferimento alle modalità con cui viene

condotto il monitoraggio delle procedure di valutazione psicodiagnostica e funzionale presso il Centro Autismo e Sindrome di Asperger dell'ASL CN1, a Mondovì. In questo contesto sono state messe a punto e utilizzate le schede riportate nelle Figure 1 e 2.

Attività da monitorare	Indicatori	Si	No
1. Raccolta anamnesi	Anamnesi scritta in cartella o in referto		
2. Compilazione di almeno una check list	Check list compilata in cartella o in referto		
3. Osservazione minore	Modulo "Osservazione del comportamento" compilato in cartella o in referto		
4. Somministrazione ADOS	Modulo ADOS compilato in cartella o indicato in referto		
5. Restituzione scritta (o referto)	Esistenza di referto scritto		

Eventuali scostamenti

Figura 1. Scheda di monitoraggio per la valutazione psicodiagnostica

Attività da monitorare	Indicatori	Si	No
1. Invio dopo visita o controllo Psicologo Centro Autismo	Presenza di precedente prima visita o controllo (da cartella NPI.net)		
2. Somministrazione test funzionale	Modulo test compilato in cartella o indicato in referto		
3. Attività opzionali: compilazione scala vineland	Presenza di modulo vineland compilato in cartella o descrizione in referto		
4. Attività opzionali: somministrazione test intellettivi	Presenza di modulo compilato in cartella o descrizione in referto		
5. Eventuali altre valutazioni effettuate (specificare)	Esistenza di referto scritto o modulo in cartella		

Eventuali scostamenti

Figura 2. Scheda di monitoraggio per la valutazione funzionale

La compilazione periodica (nel nostro caso annuale) di queste schede di monitoraggio per ciascun caso o per un numero predefinito di casi campione, consente di misurare il modo con cui è stata messa in atto una certa procedura all'interno del servizio e di analizzare eventuali scostamenti o differenze da valori standard attesi di ciascun indicatore.

Un fase centrale del percorso: il trattamento

Un momento fondamentale e allo stesso tempo particolarmente delicato della presa in carico è quello del trattamento. È su questo “episodio” del PDTA che si concentrano le maggiori criticità: le principali Linee Guida internazionali e nazionali indicano infatti la necessità che venga attuato un intervento intensivo e precoce, il quale preveda l'utilizzo di metodologie di tipo cognitivo comportamentale e evolutivo di cui sia stata dimostrata l'efficacia. Questa affermazione, oggi condivisa anche in molti documenti di indirizzo italiani, è semplice da enunciare ma di non facile realizzazione nel nostro paese. Richiede infatti in primo luogo che gli operatori dei servizi abbiano una formazione sulle metodologie EBM e, in secondo luogo, che siano disponibili sufficienti risorse per mettere in atto interventi intensivi (e precoci).

La possibilità di attuare interventi intensivi, se consideriamo il sistema italiano, difficilmente può essere garantito dai soli servizi sanitari. Una parte consistente delle risorse destinate ai bambini con autismo sono infatti quelle messe in campo dalla scuola ed è anche in questo contesto che va ricercata la possibilità di attuare percorsi di intervento adeguati. Ciò conduce alla necessità che servizi sanitari competenti e servizi educativi competenti collaborino condividendo obiettivi e metodologie di lavoro. Chi lavora nei servizi e nella scuola sa bene che questa necessità è lontana dall'essere realizzata: allo stesso tempo essa rappresenta la vera sfida dei prossimi anni. Solo se saremo in grado di costruire percorsi di trattamento condivisi in cui Sanità e Scuola giocano ciascuno un proprio ruolo specifico, competente e complementare, potremo garantire ai bambini con DA e alle loro famiglie interventi che abbiano come obiettivo la migliore integrazione sociale possibile e come risultato una migliore Qualità di Vita.

Prospettive e conclusioni

Una sfida analoga è quella che ci aspetta se pensiamo alla situazione degli adulti con DA: in questo caso la collaborazione virtuosa che va costruita è quella tra Sanità e Socioassistenziale (e Privato Sociale), soprattutto nel caso di soggetti con DA con associati ritardi mentali maggiori (medio o grave) e tra questi e altre agenzie sociali, come quelle che si occupano dell'inserimento nel mondo del lavoro, per i soggetti con Ritardo più lieve o con capacità intellettive adeguate.

Concludendo, la traduzione nella pratica clinica delle conoscenze scientifiche disponibili e delle raccomandazioni delle Linee Guida richiede la messa a punto di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali, che tengano conto dei contesti e della complessità delle organizzazioni coinvolte. Evidenziare la complessità di questo processo non deve essere un alibi per non mettere in atto tentativi concreti di intervento a favore dei soggetti con DA e delle loro famiglie. La messa a punto di PDTA, di procedure operative, di sistemi di monitoraggio, di programmi di formazione e la sperimentazione di interventi basati sulle evidenze che vedano la collaborazione tra Sanità e Scuola e/o Servizi sociali rappresentano delle traduzioni concrete delle indicazioni “teoriche” contenute nelle Linee Guida.

Bibliografia

1. Cohen DJ, Volkmar FR. *Autismo e Disturbi generalizzati dello sviluppo. Vol. I e II*. Brescia: Vannini; 2004.
2. Zappella M. *Autismo infantile. Studi sull'affettività e le emozioni*. Roma: Carocci; 1996.

3. Xaiz C, Micheli E. *Gioco e interazione sociale nell'autismo*. Trento: Erickson; 2001.
4. Micheli E. *Autismo: verso una migliore qualità della vita*. Reggio Calabria: Laruffa; 1999.
5. Arduino GM. Valutazione degli esiti: uno studio attraverso il PEP/r. *Giornale italiano di ricerca clinica e psicoeducativa* 2005;3:99-126.
6. Ministero della Salute. Tavolo Nazionale di Lavoro sull'Autismo: relazione finale. *Autismo e Disturbi dello Sviluppo* 2008;6(2):151-64.
7. Cluzeau F, Littlejohns P, Grimshaw J, Feder G, Moran S. Development and application of a generic methodology to assess the quality of clinical guidelines. *Int J Qual Health Care* 1999;11:21-8.
8. Regione Piemonte, Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari. *Raccomandazioni per la costruzione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (pdta) e Profili Integrati di Cura (pic) nelle Aziende Sanitarie della Regione Piemonte*. 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://158.102.224.116/Osiris/Files/Percorsi.pdf>; ultima consultazione 27/12/2011.
9. Casati G, Panella M, Di Stanislao F, Vichi MC, Morosini P. Manuale 1. Gestione per processi professionali e percorsi assistenziali. Disponibile all'indirizzo: <http://www.epicentro.iss.it/focus/ocse/Cap1-Percorsi.pdf>; ultima consultazione 27/12/2011

ISTITUZIONE E ATTIVITÀ DELL'OSSERVATORIO SULL'AUTISMO NELL'AZIENDA UNITÀ SANITARIA LOCALE ROMA F

Carlo Hanau (a), Francesco Paolo Lisena (b), Maurizio Munelli (b), Giuseppe Quintavalle (b),
Maria Rosaria Russo (c), Daniele Sadun (b), Salvatore Squarcione (b)

(a) *Facoltà scienze della formazione, Università di Modena e Reggio Emilia, Italia*

(b) *Azienda Unità Sanitaria Locale Roma F, Roma, Italia*

(c) *Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi dell'Aquila, Italia*

Introduzione

I programmi per la cura e la tutela delle persone con disturbi autistici e altri disturbi evolutivi globali richiedono un nuovo approccio in cui siano chiaramente definiti gli interventi realmente efficaci, possibilmente evidence-based, negli ambiti preventivo, diagnostico, curativo, riabilitativo e di inclusione sociale. Le diverse e articolate attività che compongono detti programmi devono essere centrate sui bisogni specifici delle singole persone, sui loro diritti e sulle loro potenzialità, nonché sulle risorse disponibili presenti nel sistema sociale e di cura. I servizi sanitari specialistici, territoriali e ospedalieri, devono abbandonare le posizioni di *attesa* della domanda dell'utenza, per assumere posizioni *attive* verso i bisogni di cura della popolazione. Le risposte da essi erogate non devono essere generiche, scarsamente efficaci o basate semplicemente sulle tecniche possedute, ma specifiche, appropriate ed efficaci.

Per ottenere questo miglioramento di qualità complessivo dei servizi sanitari erogatori, non basta mettere in campo semplici raccomandazioni o linee guida dedicate, ma è necessario istituire un organismo che governi tale cambiamento, nel nostro caso l'Osservatorio sull'Autismo, deliberato dall'Azienda Unità Sanitaria Locale Roma F nel maggio del 2010. Si tratta di un organismo di coordinamento molto snello, dotato principalmente di una *Cabina di regia* aziendale costituita da solo tre componenti: direttore, vice direttore e responsabile scientifico. La Cabina di regia ha rapidamente attivato incontri con tutti gli agenti del sistema (servizi sanitari, associazioni dei familiari, comuni, scuole), per addivenire a cronoprogrammi mensili riguardanti nuove operatività, scelte tecniche da adottarsi, modalità organizzative orientate all'interattività e alle risposte di cura, momenti di verifica delle attività cliniche, concrete proposte scientifiche e formative da realizzarsi.

L'istituzione dell'Osservatorio sull'Autismo può soprattutto contribuire ad avviare nuove e più adeguate modalità di cura e di presa in carico integrata (1) che abbiano anche un rilievo epidemiologico, nel senso di un registro di malattia dedicato e di un sistema informativo informatizzato per gli aspetti prestazionali e gestionali.

Il primo obiettivo del nostro Osservatorio è stato quello di realizzare due indagini epidemiologiche che valutassero l'entità del problema nosografico, il bisogno e le risposte relative fin qui effettuate, per quanto rilevabile dai servizi sanitari e scolastici presenti nel territorio aziendale. Allo scopo è stato usato un questionario già utilizzato in sei Regioni italiane nel corso di una ricerca ministeriale coordinata dalla Regione Abruzzo nel 2005 (2), rivolto ai casi di Disturbi evolutivi globali (DEG) noti all'ASL e alla scuola dalla nascita al diciottesimo anno e dalla maggiore età all'età adulta. In Italia la prevalenza del complesso dei DEG diagnosticati non supera ancora il 2 per mille fra i minori ed è praticamente nulla fra i maggiorenni, ove si verifica addirittura il fenomeno della perdita delle diagnosi precedentemente effettuate dai servizi di neuropsichiatria infantile.

Il secondo obiettivo si è concretizzato nel lavoro per costituire e far operare una équipe specialistica multiprofessionale di secondo livello per la diagnosi dei casi segnalati dai pediatri di libera scelta o inviati dai neuropsichiatri dei servizi. L'individuazione di una sede autonoma, delle procedure diagnostiche, nel rispetto dei parametri internazionali, della definizione dei protocolli di esami anche biologici, nella individuazione delle procedure di invio e restituzione diagnostica, nella effettuazione delle indagini di follow-up.

Il terzo obiettivo è consistito nel costruire e mandare a regime un buon sistema di cura. Ciò allo scopo prioritario di fornire dei riferimenti certi e qualificati nell'ambito della AUSL e di superare la disomogeneità e la difformità nelle cure e nella presa in carico globale di questi utenti. In sostanza un'azione formativa, organizzativa e di impegno di nuove risorse che cambia in positivo il bilancio tra offerta e domanda di cura a livello di area vasta. Per individuare le soluzioni migliori, le decisioni sono state discusse in una riunione mensile, in cui tenendo conto del cronoprogramma, la Cabina di regia dell'Osservatorio si incontra con tutti gli Agenti prima ricordati, compresi anche i responsabili degli accordi di programma e delle strutture a convenzione o accreditate.

Il quarto obiettivo, dopo avere dato indicazioni e averne sostenuto l'applicazione, consiste nel verificare che quanto deciso sia poi stato realmente e correttamente realizzato.

Il quinto obiettivo è stato quello di realizzare un'integrazione e collaborazione operativa, con scopi comuni, degli agenti coinvolti ma divisi da attribuzioni e competenze diverse. Ciò si è concretizzato non solo nella riunione mensile ma anche nei gruppi di lavoro costituiti, nelle procedure stabilite, accordi sottoscritti e nei progetti comuni.

Il sesto obiettivo è stato quello di pubblicizzare le attività e iniziative attuate e di dialogare con la popolazione per creare una cultura sanitaria condivisa che cambi la *costruzione soggettiva* delle sindromi autistiche e delle necessità di cure.

Materiali e metodi

La ricognizione della documentazione espressa dalle équipe multidisciplinari dei TSMREE, effettuata nell'AUSL Roma F, che conta 307.959 abitanti (dato ISTAT, anno 2009), nel primo semestre 2010 ha rilevato la presenza di novantuno casi noti con diagnosi riconducibili al gruppo F84 dell'ICD 10 (Figura 1). Quindici invece i casi fra i maggiorenni, per i quali si è svolta identica indagine tra gli utenti dei Centri di Salute Mentale, che si occupano degli adulti (Figura 3). La distribuzione dei prevalenti suddivisi per età (Figura 2 e Figura 4), mette in evidenza una drammatica situazione, stante la storia naturale della patologia in esame, che consiste in una perdita della continuità assistenziale, che sottende abbandoni e migrazione verso altri curanti.

La rilevazione ha contemporaneamente indagato gli interventi praticati su questi casi, riscontrando una forte differenza fra una parte del territorio e l'altra e una scarsa applicazione dei metodi precoci, intensivi e strutturati, dei metodi comportamentali, che vengono ritenuti buone prassi dalla comunità scientifica internazionale.

Parallelamente si è effettuata un'ulteriore indagine epidemiologica sulle schede di ospedalizzazione ordinaria (RO) e in day hospital (DH) di tutti i casi riconducibili ai DEG, che ricevono i relativi codici dell'ICD 9CM, come diagnosi principale o secondaria nelle SDO, presenti nell'archivio informatico delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) dell'anno 2009, disponibili nel Servizio Informativo Sanitario dell'AUSL, connesso con quello delle altre ASL e che permette di rilevare anche il movimento migratorio sanitario dei pazienti. I ricoveri nel 2009 dei residenti sono stati 26 di cui 6 RO e 20 DH sul totale di 62.868, interessando prevalentemente maschi (88%), con un'età compresa tra 2 e 27 anni e con una uguale distribuzione sul territorio.

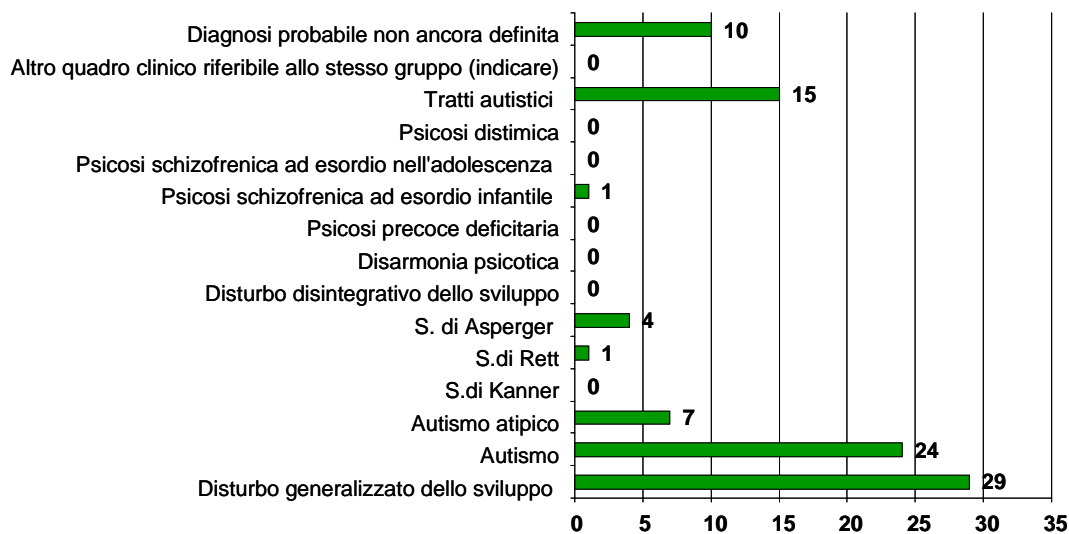


Figura 1. Distribuzione delle diagnosi riconducibili al gruppo F84 dell'ICD 10 (n. 91). Ricognizione effettuata nell'AUSL Roma F. Dati provenienti dai Servizi Territoriali per la Tutela della Salute Mentale e la Riabilitazione in Età Evolutiva (TSMREE)

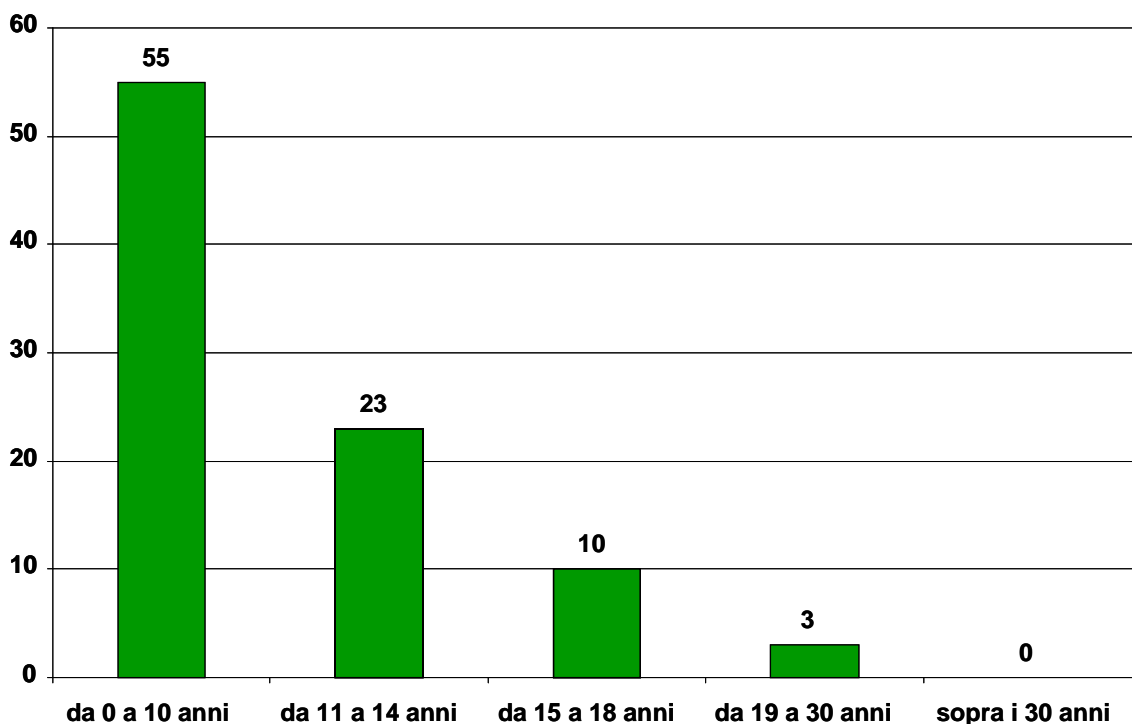


Figura 2. Prevalenza per età. Ricognizione effettuata nell'AUSL Roma F. Dati provenienti dai Servizi Territoriali per la Tutela della Salute Mentale e la Riabilitazione in Età Evolutiva (TSMREE)

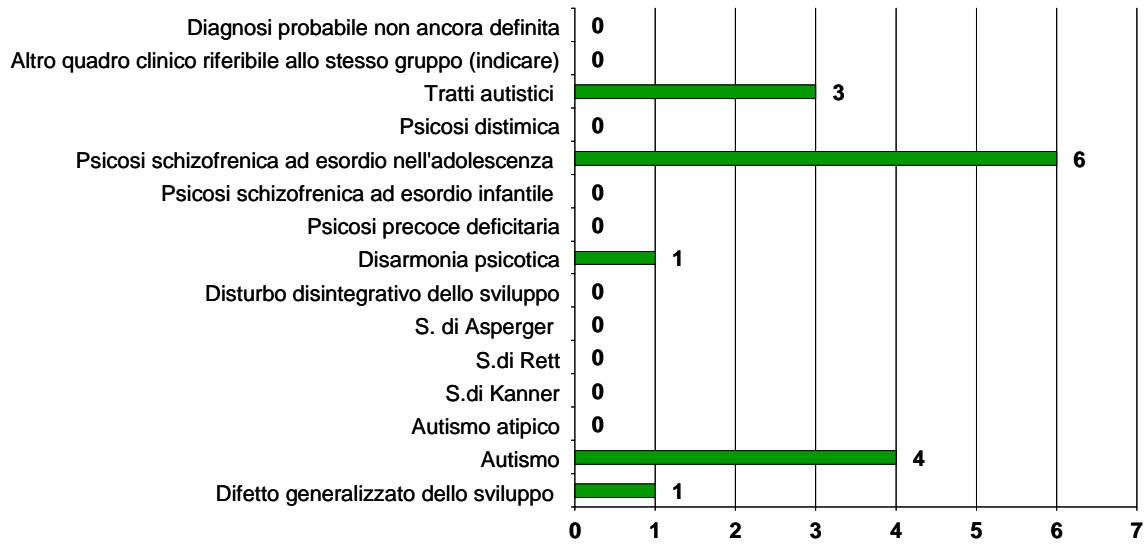


Figura 3. Distribuzione delle diagnosi riconducibili al gruppo F84 dell'ICD 10 (n. 15). Ricognizione effettuata nell'AUSL Roma F. Dati provenienti dai Centri di Salute Mentale (DSM)

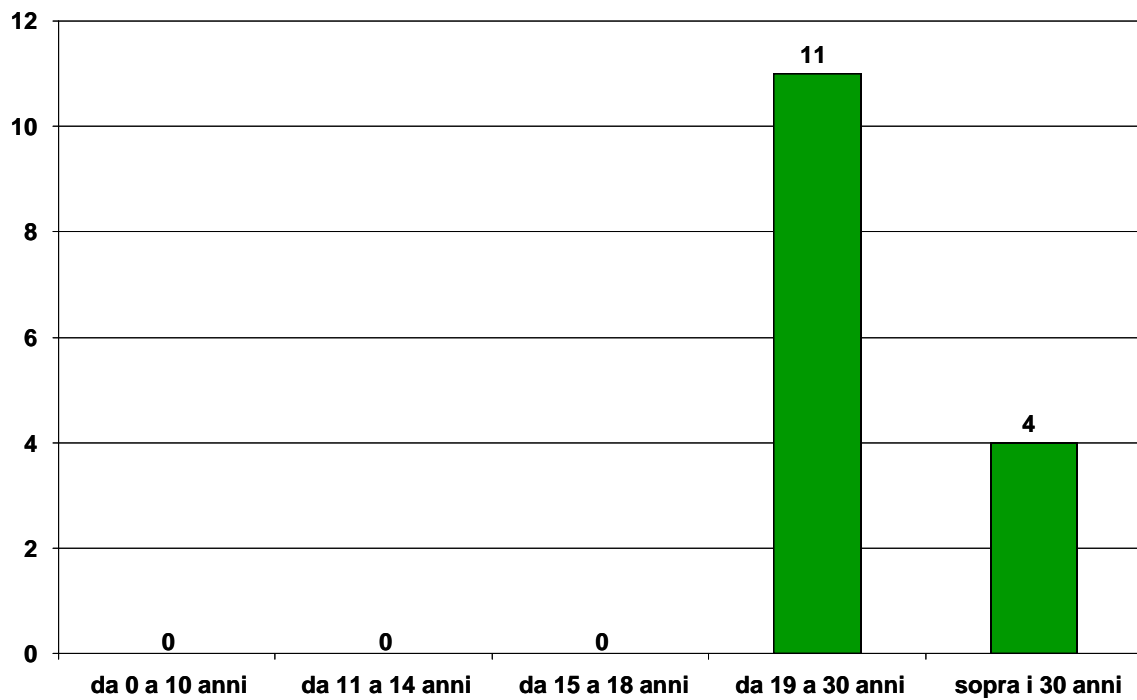


Figura 4. Prevalenza per età. Ricognizione effettuata nell'AUSL Roma F. Dati provenienti dai Centri di Salute Mentale (CSM)

Risultati

La somma dei casi di DEG ritrovati con le due indagini (ricognizione sul territorio e SDO), dopo aver eliminate le ridondanze, porta ad una frequenza di 4 su diecimila abitanti, molto bassa rispetto alle indagini internazionali recenti (3, 4) e molto simile a quella riscontrata nell'indagine svolta nelle sei regioni italiane citate. Partendo da questi dati si è ritenuto utile svolgere alcune azioni correttive che ad oggi sono le seguenti.

Realizzare un corso di formazione rivolto ai Pediatri di libera scelta e agli operatori dei servizi di neuropsichiatria infantile, dedicato allo screening dei disturbi autistici per l'individuazione precoce, possibilmente entro i primi due anni di vita, mediante la M-CHAT di Baron-Cohen (2000) e un'aggiornata conoscenza delle diverse sindromi. A tale iniziativa formativa hanno partecipato, in due edizioni, 84 tra pediatri e operatori. Da questa azione ci si attende una migliore individuazione dei bambini affetti da disturbi dello spettro autistico, differenziandoli da altri disturbi (es. ipoacusia), un maggiore arruolamento e un puntuale invio ai servizi specialistici per una valutazione diagnostica con metodologia e strumenti specifici.

Per fornire un riferimento aziendale certo e competente si è avviata la costituzione di una équipe multidisciplinare aziendale in grado di effettuare diagnosi e valutazioni funzionali accurate e attendibili, che siano utilizzabili nei percorsi di cura e abilitazione definiti da linee guida.

È stato organizzato un incontro di lavoro che ha coinvolto 146 partecipanti sulla necessità di creare alleanze e continuità di pratica tra scuola, sanità e famiglie. Con questo primo incontro abbiamo avviato il coinvolgimento dei docenti e delle famiglie per una gestione comune dei casi diagnosticati.

Successivamente abbiamo svolto un evento ECM rivolto ai medici di medicina generale, neuropsichiatri infantili e psichiatri. L'argomento era l'autismo e i Disturbi Evolutivi Globali (DEG) nell'età adulta, nei loro aspetti diagnostico-terapeutici e nelle possibili prospettive correlate all'inclusione sociale. A tale evento hanno partecipato 98 operatori. Da questa azione ci attendiamo una maggiore individuazione dei casi di giovani-adulti e la loro presa in carico per la definizione del progetto terapeutico-abilitativo personalizzato che sia orientato anche verso l'inclusione sociale e lavorativa. A tale proposito l'Osservatorio sull'autismo ha presentato dei progetti per chiedere finanziamenti sugli aspetti fin qui evidenziati che costituiscono criticità rilevanti nella cura dei disturbi autistici. Un progetto è stato presentato all'Unione Europea in un Call dal titolo "Inclusion and job" per favorire la risoluzione di una fase problematica della vita di questi utenti, che ormai non hanno più motivo di appartenenza alla scuola perché hanno concluso il ciclo, ma non hanno nessun inserimento significativo nelle attività produttive e lavorative. Attualmente l'UE ha ritenuto il progetto meritevole di esame da parte della commissione competente.

L'Osservatorio ha elaborato e presentato altri tre progetti alla Cassa di Risparmio di Civitavecchia, che li ha approvati e finanziati, per la realizzazione delle seguenti attività.

- Un corso di perfezionamento a distanza in "Tecniche comportamentali per bambini con disturbi autistici ed evolutivi globali", con l'Università di Modena e Reggio Emilia. Tale corso coinvolge oltre 60 discenti: medici, psicologi, docenti, assistenti educativi e culturali, tecnici della riabilitazione ecc., organizzati, per la prima volta in Italia, anche in classi di formazione a distanza, con la possibilità di assistere in gruppi alle lezioni trasmesse in diretta in aule reperite dall'ASL e dalla scuola. Considerata la rilevanza formativa dei docenti, degli argomenti e del monte ore formativo complessivo di 750 ore ci si può attendere un miglioramento delle competenze di un congruo numero di operatori presenti sul territorio della AUSL. A tale corso possono partecipare anche i genitori in qualità di uditori.

- Un corso di *Parent training* diretto a 10 famiglie: genitori, figli e docenti compresi, per entrare in possesso di cognizioni tecniche e di abilità anche sugli aspetti affettivi e relazionali, che rendono i famigliari competenti a svolgere compiti di coterapeuti nell'ambito del progetto psicoeducativo personalizzato. Difatti i trattamenti intensivi necessari per questi bambini, in genere incapaci di generalizzare ad altri ambienti quanto appreso a scuola, implicano oltre 30 ore settimanali di assistenza uno ad uno, che non possono essere svolte interamente da personale sanitario o scolastico (5), ma devono essere svolte anche dai familiari soprattutto nel campo delle abilità necessarie ai compiti della vita quotidiana e alla cura della persona.
- Un altro progetto riguarda la concessione di borse lavoro a giovani-adulti per favorire l'inclusione o l'inserimento lavorativo in imprese o istituzioni ad alto impegno etico. Attraverso *job coach* ed educatori dedicati, operanti in situazione, sarà possibile condurre i ragazzi individuati da apposita selezione ad esperienze concrete nei luoghi di lavoro di normodotati, preventivamente preparati a ricevere la persona con DEG. Si ritiene così di poter sfatare il luogo comune dell'impraticabilità di tale percorso, la cui alternativa è attualmente soltanto il centro sociosanitario per disabili mentali oppure la cooperativa sociale di tipo B. Con le diverse misure sopra descritte si spera di raggiungere l'obiettivo di ridurre e ritardare l'istituzionalizzazione delle persone con DEG migliorando la qualità della vita loro e dei famigliari.

Discussione

L'Osservatorio permetterà di aumentare le conoscenze sull'epidemiologia dell'autismo nell'ASL, monitorando i dati di prevalenza e incidenza, di programmare, coordinare e valutare gli interventi sull'autismo, di individuare specifici percorsi di formazione e divulgazione dei problemi dell'universo autistico e delle possibili soluzioni. La sua attività è rivolta agli operatori, ai pediatri di libera scelta, ai docenti, agli educatori scolastici e alle famiglie, al fine di realizzare l'individuazione precoce dei DEG su di un maggior numero di casi, anticipando gli interventi sociali, sanitari e scolastici efficaci, per un miglioramento della prognosi.

Il coordinamento operativo concreto di un sistema di cura appropriato, comporta la realizzazione di una rete comunicativa complessa che risulta molto onerosa in termini di investimento di tempo e di lavoro da parte della Cabina di regia e dei gruppi di lavoro specializzati creati appositamente. Ulteriori risorse sono necessarie per il sostegno e la manutenzione della rete operativa e comunicativa messa in essere. Pensiamo che è possibile prevedere ulteriori espansioni di questa rete verso le strutture di cura accreditate, del privato sociale o già impegnate in progetti riabilitativi nel campo dello spettro autistico, per dare ulteriore validità al campo di lavoro realizzato.

Bibliografia

1. Franzoni F, Hanau C, Mariani Cerati D. Servizi riabilitativi per handicappati. II. Progetti personalizzati per disabili: il caso dell'autismo. *Autonomie locali e servizi sociali* 2008(2):267-82.
2. Cottini L, Bagalà S, Bezzi C, Dalla Vecchia AM, Facchin P, *et al.* La valutazione dei servizi e dei programmi di abilitazione psicoeducativa per bambini e adolescenti autistici. *AJMR edizione italiana* 2008;6:453-80
3. Hanau C. Le diagnosi di autismo raggiungono l'uno per cento della popolazione. *Il Bollettino dell'ANGSA* 2009;5-6:9-10.

4. Morbidity and Mortality Weekly Report. Prevalence of Autism Spectrum Disorders Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance. Year 2006. *MMWR*. 2009;58(SS10):1-20.
5. Hanau C, Franzoni Prodi F. Calcolo dei fondi necessari per l'integrazione scolastica, sociale e sanitaria delle persone con autismo. In: Parodi G (Ed.) *Aspetti socioeconomici della disabilità*. Atti del convegno tenuto a Pescara, 11-12 ottobre 2007. Roma: Aracne editrice; 2008. p.75-94.

Bibliografia di approfondimento

- Arpinati AM, Mariani Cerati D, Clò E, Tasso D. *Autismo*. ANGSA Emilia Romagna e Fondazione Augusta Pini Ospizi marini onlus, Bologna. Ristampa Roma: Armando Armando Editore; 2009.
- Arpinati AM, Giovanardi Rossi P, Mariani Cerati D. *TIScA – Test di ingresso alla Scuola per Allievi con Autismo*. Bologna: ANGSA Emilia Romagna e Fondazione Augusta Pini Ospizi Marini Onlus; 2009. Ristampa: Roma, Armando Armando Editore; 2009.
- Asperger H. *Bizzarri, isolati e intelligenti: il primo approccio clinico e pedagogico ai bambini di Hans Asperger*. Trento: Erickson; 2003.
- Bagalà S, Raso D, Vivanti D. *L'autistico a scuola*. Reggio Calabria: Laruffa; 1999.
- Baron - Cohen S. *L'autismo e la lettura della mente*. Roma: Astrolabio; 1997.
- Baron - Cohen S, Bolton R. *Autismo. Una guida*. Roma: Il Minotauro; 1998.
- Barthelemy C, Hameury L, Lelord G. *L'autisme de l'enfant. La Thérapie d'Echange et de développement*. Paris: Expansion Scientifique Françaises; 1995.
- Barthelemy C, Hameury L, Lelord G. *L'autismo del bambino, terapia di scambio e di sviluppo*. Paris: Expansion Scientifique Françaises; 1997.
- Carr EG, et al. *Il problema di comportamento è un messaggio: interventi basati sulla comunicazione per l'handicap grave e l'autismo*. Trento: Erickson; 1998.
- Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *Am J Psychiatry* 2005;162.
- Claiborne Park C. *Via dal nirvana. Vita con una figlia autistica*. Roma: Astrolabio; 2001.
- Clò E. *Autismo infantile, interazione comunicativa e comprensione*. Troina (Enna): Oasi; 1996.
- Cohen DJ, e Vokmar. *Autismo e disturbi generalizzati dello sviluppo, vol. II, Strategie e tecniche d'intervento*. Gussago (BS): Vannini; 2005.
- Cornaglia Ferraris P. *Io sento diverso. Cosa pensa un bambino di 10 anni con sindrome di Asperger*. Trento: Erickson; 2006.
- Cottini L. *Che cos'è l'autismo infantile*. Roma: Carocci; 2002.
- Cottini L. *Educazione e riabilitazione del bambino autistico*. Roma: Carocci; 2002.
- Cottini L. *L'integrazione scolastica del bambino autistico*. Roma: Carocci; 2002.
- Cova P, Gabrielli J e T. *Out aut*. Gussago (BS): Vannini Editrice; 2010.
- Crispiani P. *Lavorare con l'autismo. Dalla diagnosi ai trattamenti*. Bergamo: Junior; 2003.
- De Meo T, et al. *Intervento cognitivo nei disturbi autistici e Asperger*. Trento: Erickson; 2000.
- Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl 10):3-8.
- Frith U. *L'autismo: Spiegazione di un enigma*. Bari: Laterza; 2005.
- Gillberg C, Coleman M. *La biologia delle sindromi artistiche*. Napoli: Cuzzolin; 2003.

- Grandin T. *Pensare in immagini e altre testimonianze della mia vita di autistica*. Trento: Erickson; 2001.
- Gray C. *Il libro delle storie sociali*. Gussago (BS): Vannini; 2003.
- Grubar JC. *Autismo ed integrazione*. Roma: Il Minotuario; 1996.
- Gustein Steven E, Sheely Rachele K. *Sviluppare le relazioni nei disturbi autistici, vol. 1. Le attività di base: prestare attenzione, riferimento sociale e collaborazione. Attività per bambini di 2-9 anni*. Trento: Erickson; 2005.
- Hanau C, Mariani Cerati D. (Ed.), *Il nostro autismo quotidiano. Storie di genitori e figli*. Trento: Erickson; 2003.
- Hanau C. *Le diagnosi di autismo raggiungono l'uno per cento della popolazione. Il Bollettino dell'ANGSA 2009;21(5-6):9*.
- Ianes D, Cramerotti S. *Comportamenti problema e alleanze psicoeducative. Strategie di intervento per la disabilità mentale e l'autismo*, Trento: Erickson; 2002.
- Ministero della Salute. *Tavolo Nazionale di lavoro sull'Autismo. Relazione finale, febbraio 2008*. Disponibile all'indirizzo: http://www.angsalombardia.it/objects/rel_fin_tavolo_autismo.pdf; ultima consultazione 27/12/2011.
- Kanner L. *Autistic Disturbance of Affective Contact*. In: *Nervous Child* 1943. p. 217-250.
- Lambiase M. *Autismo e lobi frontali*, Gussago (BS):Vannini; 2004.
- Lovaas OI. *Teaching developmentally disabled children, The "me" book*. Baltimore: University Park Press; 1981.
- Lovaas OI. *L'autismo*. Torino: ANGSA Omega;1990.
- Maestrini E. Scoperto il gene dell'autismo? *Il Bollettino dell'ANGSA 2007:17*.
- Manzi B, Loizzo AL, Giana G, Curatolo P. Autism and metabolic diseases, *J Child Neurol*. 2008;23(3):307-14.
- Maurice C. *Intervento precoce per bambini con autismo. Un manuale per genitori e specialisti*. Azzano San Paolo (BG): Junior; 2005.
- Micheli E, Zacchini M. *Verso l'autonomia. La metodologia TEACCH del lavoro indipendente al servizio degli operatori dell'handicap*. Gussago (BS): Vannini; 2001.
- Micheli E, Zacchini M. *Anch'io gioco*. Gussago (BS): Vannini; 2006.
- Morgan H. (Ed.), *Adulti con Autismo. Bisogni, interventi e servizi*. Trento: Erickson; 2003.
- Powers M. (Ed.), *Autismo: Guida per genitori ed educatori*. Milano: Cortina; 1994.
- Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model, *Pediatrics*. 2011;125(1):e17-23.
- Remington B, et al. Early intensive behavioral intervention: outcomes for children with autism and their parents after two years. *Am J Ment Retard* 2007;112:418-38.
- Rogers S, Dawson G. *Early Start Denver Model, Intervento precoce per l'autismo. Linguaggio, apprendimento e reciprocità sociale*. Omega Edizioni: Torino; 2010.
- Rogers SJ, Vismara LA. Evidence-based comprehensive treatments for early autism. *J Clin Child Adolescent Psychol*. 2008;37:8-38.
- Rutter M. Genetic studies of autism: from the 1970s into the Millennium. *J Abnorm Child Psychol* 2000;28:3-14.
- Sacks O. *Un antropologo su Marte*, Milano: Adelphi; 1996.
- Sands D, Doll B. *Pianificare obiettivi e prendere decisioni. Percorsi educativi per bambini con disabilità dello sviluppo*. Gussago (BS): Vannini; 2004.

- Schopler E, *et al.* *Strategie educative nell'autismo*. Milano: Masson; 1991.
- Schopler E. *Autismo in famiglia: manuale di sopravvivenza per genitori*. Trento: Erickson; 1998.
- Schopler E. & Mesibov GB. *Apprendimento e cognizione nell'autismo*. Milano: Mc Graw Hill; 1998.
- Schopler E, Mesibov G, Kuncze L. *Sindrome di Asperger e Autismo High-functioning: Diagnosi e interventi*. Trento: Erickson; 2001.
- Schopler E, *et al.* *PEP 3 Profilo psicoeducativo*. Gussago (BS): Vannini; 2007.
- Simpson RL, Ziont P. *Cosa sapere sull'autismo. Concetti base e tecniche educative*. Trento: Erickson; 1994.
- Società italiana di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza. *Linee guida per l'autismo*. Trento: Erickson; 2006.
- Vio C. (Ed.). *Autismo: dalla diagnosi all'intervento psicoeducativo*. Gussago (BS): Vannini; 2006.
- Visconti P, Peroni M, Ciceri F. *Immagini per parlare*, Gussago (BS): Vannini; 2007.
- Vitale G. *Il silenzio intorno*. Torino: Ananke; 2006.
- Vivanti G. *Disabili, famiglie e operatori: chi è il paziente difficile? Strategie per costruire rapporti collaborativi nell'autismo e nelle disabilità dello sviluppo*. Gussago (BS): Vannini; 2006.
- Vivanti G. *La mente autistica*. Torino: Omega Edizioni; 2010

Siti consigliati

Ultima consultazione 12/01/2012

Ufficio Scolastico Regionale per l'Emilia Romagna 2008. Nota protocollo 16922 del 12 novembre.
Autismo e disturbi pervasivi dello sviluppo. Suggestioni operative per l'integrazione scolastica.
Disponibile all'indirizzo: <http://www.istruzioneer.it/page.asp?IDCategoria=430&IDSezione=1773&ID=290588>.

www.autismotv.it

www.autismo33.it

www.fantasiautismo.org

www.angsaonlus.org

ISTRUZIONE E SANITÀ: OSSERVAZIONE DI RETE, PROGETTAZIONE INTEGRATA, AZIONE COMPLEMENTARE (OPA): UN PROTOCOLLO APPLICATIVO PER L'AUTISMO

Mara Passafiume (a), Maria Anna Formisano (b)

(a) *Ministero dell'Università e della Ricerca, Roma, Italia*

(b) *Federazione Italiana Pedagogisti (FIPED), Roma, Italia*

Introduzione

In questi ultimi dieci anni gli studi sull'autismo hanno avuto un notevole sviluppo, sia a livello di ricerca sia a livello interistituzionale. Tale sviluppo si è tradotto anche sul piano normativo, indicando tra i temi fondamentali il superamento del dualismo paralizzante della contrapposizione tra istruzione e sanità. Di tale impellenza si è tenuto conto nella predisposizione di OPA (Osservazione, Progettazione, Azione), un protocollo applicativo per l'autismo che rappresenta lo strumento attraverso il quale costruire il progetto di vita del soggetto con ASD e il punto di convergenza del lavoro effettuato da operatori scolastici e sanitari.

Il percorso di OPA

Il percorso del protocollo applicativo per l'autismo OPA ha preso avvio da una fase di osservazione di soggetti con ASD, effettuata sia in ambito clinico che in ambito scolastico, tesa a rilevare criticità da superare e buone prassi da implementare, per giungere poi all'identificazione di obiettivi e alla scelta di uno specifico obiettivo, sul quale sviluppare il momento progettuale. Tale percorso ha evidenziato la necessità del lavoro di rete, pre-requisito di primaria importanza per la realizzazione di un adeguato progetto integrato. Parlare di progettazione integrata e di cambiamento organizzativo (1) in contesti sanitari e scolastici genera numerosi dubbi, perplessità e resistenze negli operatori, soprattutto quando puntiamo sul progetto di vita del soggetto con disturbo dello spettro autistico. Progettare vuol dire avere in mente obiettivi chiari da raggiungere, facendo riferimento all'attuazione di un cambiamento organizzativo, utile a promuovere il benessere fisico e la formazione scolastica del soggetto autistico. La cura della salute e la cura educativa hanno luogo in diversi contesti; pertanto, diventa opportuno proporre riflessioni e strumenti che possano essere funzionali all'una e all'altra accezione, promuovendo una organizzazione strutturata e coerente degli interventi che risponda all'istanza normativa e culturale che vede operatori della sanità e dell'istruzione chiamati a lavorare insieme. L'impianto normativo conferma e prescrive tale necessità organizzativa, prevedendo un lavoro sinergico tra operatori sanitari e operatori scolastici in tutte le fasi del percorso di sostegno al soggetto con ASD, dalla diagnosi alla cura e riabilitazione, passando attraverso la progettazione (2, 3). Il protocollo OPA si configura come un triangolo, al cui vertice si trova l'osservazione di rete, dalla quale discendono la progettazione integrata e l'azione complementare. Lavorare applicando il protocollo OPA significa attivare i tre angoli (Figura 1).

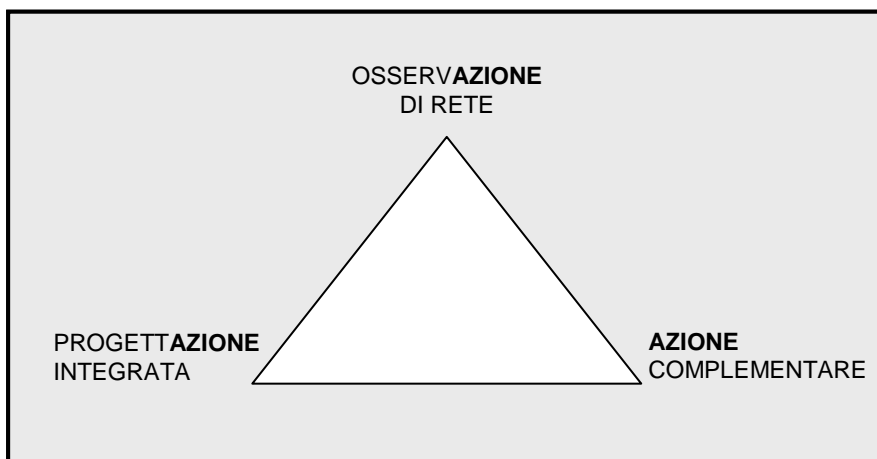


Figura 1. Diagramma del protocollo OPA

In tal senso, OPA può essere considerato uno schema di sostegno per gli stessi operatori sanitari e scolastici che, pur considerando la diversità dei due contesti di riferimento, consente di realizzare forme di integrazione/collaborazione sul piano operativo.

OPA recepisce il modello sociale della disabilità ICF - *International Classification of Functioning, Disability and Health*, redatto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (4), considerando la persona non soltanto dal punto di vista "sanitario" ma promuovendo un approccio globale, che tenga in considerazione tutte le risorse del soggetto attraverso il lavoro di rete. Chi opera con la disabilità sa che il lavoro in partenariato e l'integrazione con i servizi presenti sul territorio è fondamentale per costruire il progetto di vita del soggetto disabile, che in altro modo non avrebbe senso. Il protocollo applicativo si situa a diversi livelli, che interagiscono tra loro in maniera armonica e organica: omogeneità del modello teorico di riferimento "centrato sulla persona", approccio integrato degli interventi, documentazione scientifica dei risultati (Figura 2).

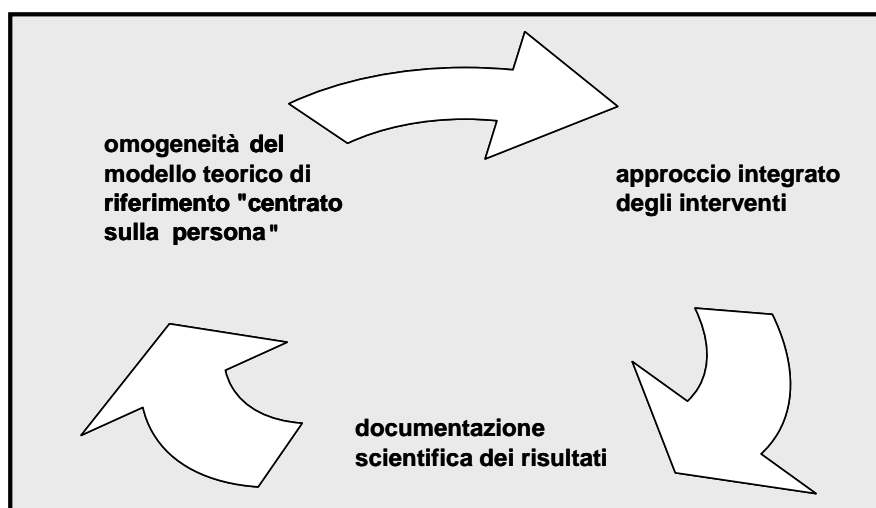


Figura 2. Diagramma dei livelli che si integrano nel protocollo OPA

La metodologia di OPA

Il protocollo OPA mira a promuovere un'azione concertata, stabilendo tutte le condizioni di operatività necessarie attraverso l'attivazione di tre step:

- a) Osservazione di rete
- b) Progettazione integrata
- c) Azione complementare

a) Osservazione di rete

Costituire e attivare una rete osservativa è la premessa necessaria per una progettualità condivisa e un'azione sinergica. La rete osservativa permette di osservare il soggetto in contesti diversi e in diverse condizioni, fornendo, in una prospettiva ecologica, un quadro che consenta a tutti gli operatori di condividere informazioni utili all'elaborazione di una progettazione integrata. L'osservazione di rete rappresenta il *framework* di riferimento per gli *step* successivi.

b) Progettazione integrata

La condivisione della progettualità mira a garantire all'intervento la necessaria sinergia: è il momento del confronto, della negoziazione, del superamento di convinzioni soggettive per l'acquisizione di un nuovo punto di vista sul problema e sulle attività da svolgere. La progettazione è, dunque, il momento di sintesi per l'elaborazione della linea di azione: qui convergono gli apporti forniti dallo *step* precedente, quello dell'osservazione, e qui si delinea lo *step* successivo, quello dell'azione.

c) Azione complementare

È la concretizzazione delle attività da svolgere e determina l'attivazione di obiettivi, contenuti, procedure e risorse. L'azione osservativa e quella progettuale convergono in questa fase di realizzazione operativa sul campo, che contempla il concorso di tutti gli attori del processo educativo per dare luogo ad un circolo virtuoso che alimenta l'azione stessa della rete.

Conclusioni

È fondamentale sottolineare ancora una volta che i due sistemi, quello sanitario e quello di istruzione, pur se distinti, hanno l'imperativo di realizzare un lavoro sinergico. L'autismo è un disturbo complesso e, pertanto, richiede una risposta complessa, ossia una risposta di sistema. Appare, dunque, necessario che si costituisca un "sistema aperto" nel quale il lavoro di rete si configuri come "*empowerment* reciproco", contemplando una ricerca di alleanze e un concorso di interventi. Il protocollo OPA richiede uno sguardo aperto su un orizzonte lontano, che ha il suo punto di forza nella produzione di una cultura condivisa, una cultura che si colloca ad un secondo livello rispetto al lavoro di rete, poiché mira alla promozione di una *community care* intesa, come suggerisce Folgheraiter (5), quale "coordinata mentale" più che come "tecnica o metodo che irrigidisce l'azione"; un modo di concepire il lavoro o, se si preferisce, un'etica e una mentalità che sembrano maggiormente avvicinarsi ai bisogni di coordinamento e integrazione strategica e operativa che la presa in carico di soggetti con ASD presenta.

Bibliografia

1. Avallone F. *Psicologia del lavoro*. Roma: Carocci; 2000.
2. Italia. Legge 5 febbraio 1992, N. 104 Legge - quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate. *Gazzetta Ufficiale – Supplemento Ordinario* n. 39 del 17 febbraio 1992.
3. Italia. Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca. Direzione Generale per lo studente, l'integrazione, la partecipazione e la comunicazione. Nota 4 agosto 2009. *Linee guida per l'integrazione scolastica degli alunni con disabilità*. Disponibile all'indirizzo: http://www.istruzione.it/web/istruzione/prot4274_09; ultima consultazione 27/12/2011.
4. WHO. ICF, International Classification of Functioning, Disability and Health; 2001
5. Folgheraiter F. *L'utente che non c'è. Lavoro di rete e empowerment nei servizi alla persona*. Trento: Erickson; 2002

Bibliografia di approfondimento

- Agresta S. *Help! Alle radici dell'auto aiuto*. Milano: Ed. Paoline; 2000.
- Amero P. *Psicologia di comunità*. Bologna: Il Mulino; 2000.
- Canevaro A. *Pedagogia speciale. La riduzione dell'handicap*. Milano: Bruno Mondadori; 1999.
- Chiesi AM. *Analisi ed intervento di rete*. Milano: Angeli; 1989.
- Crispiani P. *Lavorare con l'autismo*. Bergamo: Ed. Junior; 2002.
- Donati P. *Sociologia delle politiche familiari*. Roma: Carocci; 2003.
- Folgheraiter F. *Community care*. Trento: Erickson; 1991.
- Folgheraiter F. *Operatori sociali e lavoro di rete*. Trento: Erickson; 1991.
- Galimberti U. *Dizionario di Psicologia*. Torino: Utet; 2006.
- Ianes D. *Didattica speciale per l'integrazione*. Trento: Erickson; 2001.
- Sarchielli G, Fraccaroli F. *Introduzione alla Psicologia del lavoro*. Bologna: Il Mulino; 2010.
- Zappella M. *Autismo infantile*. Roma: Ed. NIS; 1996.
- Zappella M. *Autismo infantile: studi sull'affettività e le emozioni*. Roma: Carocci; 1998.

Quarta sezione

Autismo: il punto sul Servizio Sanitario Nazionale

LE ISTITUZIONI DI FRONTE ALL'AUTISMO: IL MINISTERO DELLA SALUTE

Teresa Di Fiandra

Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute, Roma, Italia

Il Convegno internazionale *Autism from research to policy*, che l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha organizzato con l'obiettivo di offrire una panoramica aggiornata dei principali temi di ricerca e salute pubblica connessi alla problematica dell'Autismo, fornisce anche a noi un'opportunità preziosa per provare a ripercorrere quanto l'Istituzione "Ministero della Salute" ha fatto negli ultimi anni e per cominciare ad illustrare quali iniziative ci si appresti a varare per riaprire, in modo costruttivo, il fronte degli interventi mirati nel settore.

Il punto di partenza che meglio ci introduce a questo percorso è senza dubbio il documento elaborato dal "Tavolo nazionale di lavoro sull'autismo", che aveva svolto le sue attività tra maggio 2007 e gennaio 2008 coinvolgendo rappresentanti dei Ministeri e delle Regioni, nonché delle Associazioni nazionali più rappresentative, delle Società scientifiche e delle associazioni professionali della riabilitazione.

Il rapporto finale, presentato ufficialmente nel marzo del 2008, era articolato in modo da definire le tematiche su cui la convergenza dei partecipanti al tavolo era stata totale, sottolineare le questioni controverse e rimaste aperte, avanzare proposte e fornire alcune indicazioni specifiche e alcune raccomandazioni.

Giova al contesto della nostra discussione ricordare le principali priorità e criticità che il documento allora individuava, constatando, non senza rammarico, che tali priorità sono le stesse che ancora oggi ci troviamo a considerare centrali, perché sostanzialmente non affrontate in modo corretto e certamente non arrivate a soluzione:

- In primo luogo l'approccio globale alla persona, inteso come un vero e proprio cambiamento di paradigma che presti la dovuta attenzione ai diritti, ai bisogni, ma anche alle potenzialità.
- L'esigenza di diffondere capillarmente i processi diagnostici precoci, perché l'autismo è una patologia precoce del sistema nervoso centrale e può generare disabilità complessa.
- L'immediata conseguente necessità di costruire una rete di servizi sanitari completa, facilmente accessibile e diffusa su tutto il territorio.
- La consapevolezza che l'intervento che tali servizi devono essere in grado di offrire è basato sulla multiprofessionalità e sulla sinergia interdisciplinare.
- L'impossibilità di prescindere, se si vuole garantire questo approccio olistico, da una forte integrazione delle dimensioni sanitaria, sociale scolastica ed educativa.
- L'affermazione della indispensabile garanzia di continuità della presa in carico per l'intero arco di vita della persona, con il progressivo adeguamento degli interventi e dell'organizzazione degli spazi vitali.
- L'importanza, infine, della promozione e del potenziamento della ricerca in questa area.

Anche la maggioranza delle proposte che il documento avanzava, riprendendo le criticità e auspicando una serie di azioni e di collaborazioni, sono tuttora valide e meritano, dunque, di essere riprese e attualizzate.

A margine di queste considerazioni è forse opportuno domandarsi cosa sia accaduto per determinare il sostanziale blocco delle attività, che pure erano state indicate con chiarezza ed erano state condivise dai diversi interlocutori. In larga misura è possibile imputare i rallentamenti di percorso al cambiamento di Governo, verificatosi immediatamente dopo il varo

del documento che stiamo analizzando, e ai tempi fisiologici delle Pubbliche Amministrazioni per rilanciare iniziative, sia pure concernenti tematiche pressanti e di impatto.

Ripercorriamo allora brevemente le proposte avanzate, cominciando ad introdurre anche alcuni degli elementi di sviluppo che si stanno manifestando:

– *La ricerca*

nel 2007 il Ministero della Salute ha varato un Progetto di Ricerca Strategico che ha certamente portato nuova linfa allo studio dell'universo "Autismo", sia sul versante della ricerca di base che sul piano della ricerca clinica e organizzativa, andando ad aggiungersi ai numerosi progetti finanziati negli anni precedenti, in modo più o meno sistematico. Quello che occorre fare oggi è consolidare i risultati ottenuti, spesso di indiscutibile valore, ma anche favorirne una più capillare divulgazione. Un esempio significativo sono proprio le Linee Guida (LG) che l'ISS si appresta a varare, frutto del lavoro avviato all'interno del progetto Strategico. Allo stesso tempo è utile cercare più ampi spazi nella programmazione del Centro per il Controllo delle Malattie (CCM) che, sempre presso il Ministero, offre nuove opportunità di ricerca, soprattutto operativa.

– *I servizi*

il potenziamento della rete dei servizi resta una criticità, evidenziata anche dall'analisi della situazione che l'ISS ha fatto nell'ambito della stesura delle Linee Guida di cui accennavamo. Accanto alla costruzione di un percorso integrato di diagnosi, trattamento, abilitazione e riabilitazione va prevista la dimensione dell'accreditamento, quella del monitoraggio e quella della valutazione, controllo e miglioramento della qualità.

– *I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)*

strettamente correlata è la problematica della definizione di LEA specifici, che dovrebbero garantire standard qualitativi di intervento calibrati sulle caratteristiche peculiari della patologia, ma anche fissare l'articolazione che ciascuna Regione è tenuta ad assicurare. I LEA intesi come "pacchetti" di interventi che si configurano come percorsi di cura e non come singole prestazioni, sono da tempo al centro dell'interesse e della discussione del tavolo di monitoraggio.

– *La formazione*

altrettanto centrale per la promozione della qualità negli interventi è potenziare e innovare il circuito della formazione e dell'aggiornamento professionale, per superare le disomogeneità ancora troppo facilmente riscontrabili e assicurare la condivisione di linguaggi e l'integrazione di competenze.

– *Le sinergie*

le collaborazioni e le sinergie sono dunque una delle direttrici principali lungo le quali muoversi, prime fra tutte quelle che raccordano i servizi specialistici con i Pediatri di libera scelta (PLS) e i Medici di medicina generale (MMG), per garantire la precocità di diagnosi e la continuità delle cure, che sono state già più volte segnalate come le criticità da risolvere in via prioritaria.

– *Il sistema*

per fare sistema è allora indispensabile stabilizzare il coordinamento e la cooperazione fra istituzioni diverse e fra livelli diversi delle Amministrazioni del Paese. In particolare l'accento va posto sul dialogo costante che occorre mantenere tra Stato e Regioni, affinché tutte le scelte condivise, in termini di policy ma anche di approcci scientificamente validati, trovino immediata traduzione sul piano operativo e organizzativo.

Se questo è lo sfondo su cui ci siamo mossi negli ultimi anni, quali sono le novità nello scenario di oggi?

Cosa è accaduto per consentirci di dire che la macchina si è rimessa in moto e permetterci di sperare che più concreti risultati siano raggiungibili in tempi non faraonici?

Cercherò allora di illustrare brevemente alcune delle iniziative più recenti, che appaiono rilevanti per favorire questo sviluppo in positivo, ovviamente ponendomi nella logica e nella prospettiva del Ministero della Salute, ma anche rispettandone il ruolo e gli spazi di competenza.

- In primissima battuta vorrei ricordare un evento che forse può sembrare non immediatamente collegato al nostro tema e non direttamente influente su di esso, ma che ritengo possa, invece, essere considerato un momento “tematico” per stimolare nuova attenzione e nuova pianificazione nell’area delle disabilità. Mi riferisco alla ratifica, da parte del nostro Paese, della “Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità”, che ha acceso riflettori più potenti sui bisogni delle persone ed ha richiamato le Istituzioni a dare risposte sollecite e appropriate.
- Un ruolo non secondario va attribuito anche al lavoro dell’ISS per la preparazione delle Linee guida cliniche per il trattamento dei disturbi dello spettro autistico che, ancor prima della loro emanazione, hanno indicato l’urgenza di colmare alcune carenze e di dare impulso ad interventi di qualità.
- Tuttavia, l’elemento di maggiore coerenza nei confronti del Ministero è stato forse la lettera congiunta che i Presidenti della Società italiana di neuropsichiatria dell’infanzia e dell’adolescenza (SINPIA) e della Società italiana di psichiatria (SIP) hanno inviato al Ministro, con l’invito a completare il percorso delle Linee guida sul trattamento con una progettualità (inseribile nel programma Nazionale Linee Guida) che produca strumenti di indirizzo, per le “reti professionali e i contesti operativi”, per affrontare le complesse problematiche dell’autismo a garanzia della continuità e della qualità dell’assistenza. L’interesse comune delle due Società scientifiche costituisce un segnale di estrema importanza per riprendere in mano le iniziative di settore, nel solco della collaborazione interistituzionale e interdisciplinare.
- Quanto proposto è stato ampiamente condiviso dalla Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero che, in stretto raccordo con la Direzione Generale della Programmazione, si propone di avviare la costruzione di linee guida omogenee sul territorio nazionale che possano rispondere e ovviare alle criticità presenti nell’area dei servizi, messe in evidenza proprio dalle LG cliniche. Il Ministro ha già approvato e autorizzato questo programma di lavoro.
- Proprio allo scopo di rendere operativa questa proposta la nostra Direzione Generale intende procedere con l’istituzione di un nuovo Tavolo tecnico che prevede la partecipazione dell’Istituto Superiore di Sanità, delle principali Società scientifiche (ed in primo luogo, ovviamente, le due firmatarie della nota citata), delle Associazioni di utenti e di familiari e di rappresentanti delle Regioni e di altre Istituzioni coinvolte. Scopo del gruppo di lavoro sarà quello di riesaminare le priorità, confrontarsi sull’offerta dei servizi, rivedere e aggiornare le risposte implementando un’offerta basata su evidenze scientifiche e prove di efficacia, anche assicurando il necessario monitoraggio e la valutazione degli interventi messi in atto.

In conclusione mi preme sottolineare l’opportunità, a completamento del percorso di costruzione di un documento condiviso di tipo organizzativo, di prevedere un formale Accordo fra lo Stato e le Regioni.

La ratifica in Conferenza Stato/Regioni, ancora meglio in Conferenza Unificata per includere l’indispensabile componente sociale, è davvero l’unica garanzia del fatto che quanto viene concordato ad un tavolo di lavoro possa poi ricevere concreta attuazione sui territori dove quotidianamente il bisogno si esprime e le risposte devono essere tempestivamente e correttamente date.

I DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO NEL CONTESTO NORMATIVO NAZIONALE E REGIONALE

Mariadonata Bellentani, Leonilda Bugliari Armenio
Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Roma, Italia

Norme generali sulla disabilità con alcune indicazioni per i soggetti autistici

Il quadro normativo anni 1990-2000

In Italia i programmi di cura e tutela delle persone con disturbi di tipo autistico fanno riferimento alla legislazione in materia di disabilità; solo in epoca recente, in collegamento al Tavolo nazionale di lavoro sulle problematiche dell'autismo istituito nell'ambito della XV legislatura, si sono individuate criticità e formulate proposte e indicazioni specifiche, miranti a superare un quadro programmatico e attuativo che risulta fortemente disomogeneo a livello regionale e locale.

Per ricostruire i riferimenti normativi principali sulla materia, occorre richiamare prima di tutto la Legge 5 febbraio 1992, n. 104 "Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate" e successive modificazioni. La legge, pur con un linguaggio che risente ancora dell'epoca in cui è stata emanata, impegna i diversi livelli istituzionali a realizzare importanti obiettivi, e in particolare:

- garantire il pieno rispetto della dignità umana e i diritti di libertà e di autonomia della persona handicappata e promuoverne la piena integrazione nella famiglia, nella scuola, nel lavoro e nella società;
- prevenire e rimuovere le condizioni invalidanti che impediscono lo sviluppo della persona umana, il raggiungimento della massima autonomia possibile e la partecipazione della persona handicappata alla vita della collettività, nonché la realizzazione dei diritti civili, politici e patrimoniali;
- perseguire il recupero funzionale e sociale della persona affetta da minorazioni fisiche, psichiche e sensoriali e assicurare i servizi e le prestazioni per la prevenzione, la cura e la riabilitazione delle minorazioni, nonché la tutela giuridica ed economica;
- predisporre interventi volti a superare stati di emarginazione e di esclusione sociale.

La stessa legge richiede un impegno importante per rimuovere le cause invalidanti, promuovere l'autonomia e realizzare l'integrazione sociale, da realizzarsi tramite un coordinamento fra Stato, Regioni e Comuni.

Rispetto ai percorsi scolastici esistono poi altre normative, tra cui quelle relative all'accertamento dello stato di persona portatrice di handicap in relazione al DPR 24 febbraio 1994, recante "Atto di indirizzo e coordinamento relativo ai compiti delle unità sanitarie locali in materia di alunni portatori di handicap" e della correlata definizione, ai fini scolastici, della Diagnosi funzionale e del Profilo dinamico funzionale che costituisce "la descrizione delle difficoltà e dello sviluppo potenziale dell'alunno nei tempi brevi (sei mesi) e medi (due anni)", al fine di supportare il lavoro di competenza dei docenti di classe e di quello di sostegno e dei progetti didattico-educativi, riabilitativi e di socializzazione individualizzati.

L'art. 3, co. 3 della Legge 104/1992 prevede la "disabilità grave" rispetto alla quale sono previste particolari tutele tra cui la priorità nei programmi e negli interventi dei servizi pubblici e nel relativo utilizzo dei fondi anche da parte delle Regioni. In particolare, la norma stabilisce che: "qualora la minorazione, singola o plurima, abbia ridotto l'autonomia personale, correlata all'età, in modo da rendere necessario un intervento assistenziale permanente, continuativo e globale nella sfera individuale o in quella di relazione, la situazione assume connotazione di gravità. Le situazioni riconosciute di gravità determinano priorità nei programmi e negli interventi dei servizi pubblici".

Le più recenti norme in materia (Legge 9 marzo 2006, n. 80 come modificata dalla Legge 24 giugno 2010, n. 107) hanno previsto un elenco di patologie rispetto alle quali non si richiedono le visite mediche periodiche per l'accertamento della permanenza dell'invalidità. Il DM 2 agosto 2007 e successive modificazioni identificano tali patologie includendovi anche le patologie mentali dell'età evolutiva e adulta con gravi deficit neuropsichici e della vita di relazione. Conseguentemente le competenti Commissioni mediche delle Asl dovranno accertare le patologie gravi, rientranti in queste categorie, che consentono una semplificazione nella vita familiare evitando visite periodiche per l'accertamento dell'invalidità.

Va rilevato che per la certificazione per l'invalidità civile non esistono limiti di età, purché venga certificato che il disabile ha "l'impossibilità di deambulare senza l'aiuto di un accompagnatore o necessità di assistenza continua per impossibilità di compiere gli atti quotidiani della vita". Tale dichiarazione deve essere espressamente contenuta nella certificazione medica. Con sentenza della Corte di Cassazione del 17 maggio 2006, n. 11525 è stato ribadito il concetto che "la situazione d'inabilità (impossibilità di deambulare senza l'aiuto di un accompagnatore o necessità di assistenza continua per impossibilità di compiere gli atti quotidiani della vita), necessaria per l'attribuzione dell'indennità di accompagnamento della Legge n. 18 del 1980, ex art. 1, può configurarsi anche con riguardo a bambini in tenera età, ancorché questi, per il solo fatto di essere tali abbisognino comunque di assistenza, atteso che la legge, la quale attribuisce il diritto anche ai minori degli anni diciotto, non pone un limite minimo di età; tenuto conto che detti bambini possono trovarsi in uno stato tale da comportare, per le condizioni patologiche del soggetto, la necessità di un'assistenza diversa, per forme e tempi di esplicazione, da quella occorrente ad un bambino sano".

Tali obiettivi, secondo il legislatore, sono perseguibili non solo attraverso un considerevole sviluppo della ricerca scientifica, genetica, biomedica, psicopedagogica, sociale e tecnologica con la garanzia di un tempestivo intervento di prevenzione e di riabilitazione, ma anche con un adeguato sostegno psicologico ed economico per la persona handicappata e per le famiglie promuovendo il superamento di ogni forma di emarginazione e di esclusione sociale anche mediante l'attivazione dei servizi previsti dalla legge.

Particolare rilevanza assume il DL.vo 30 dicembre 1992, n. 502 come modificato dal DL.vo 19 giugno 1999, n. 229 che fa riferimento alla tutela del diritto alla salute, programmazione sanitaria e definizione dei livelli essenziali e uniformi di assistenza. All'art. 3-septies si attribuisce al Distretto anche il compito di assicurare le prestazioni socio-sanitarie e raccordo con gli Enti locali. Su questa stessa linea si pone il Piano sanitario nazionale 1998-2000 che affronta il problema della promozione della salute e della riorganizzazione dei servizi della salute mentale facendo particolare riferimento all'età evolutiva.

Sul piano socio-assistenziale va segnalata l'OM (Pubblica istruzione) 6 maggio 1996, n. 169 che prevede l'istituzione e l'organizzazione dei corsi di specializzazione per le attività di sostegno alle classi in presenza di alunni in situazione di handicap. In seguito, vengono approvate le prime Linee Guida nazionali per l'attività di riabilitazione con provvedimento in Conferenza Stato-Regioni del 7 maggio 1998. Le Linee Guida indicano la necessità di

individuare un percorso clinico-assistenziale personalizzato sulla base della natura del bisogno complessità e intensità assistenziale.

Negli anni 1999-2000, con DPR 1° novembre 1999 è stato approvato il Progetto Obiettivo Tutela della salute mentale 1998-2000 e con DM 24 aprile 2000 il Progetto Obiettivo Materno-Infantile 1998-2000.

Questi progetti sostituiscono quelli precedenti adottati in attuazione del precedente Piano sanitario nazionale 1994-1996. In particolare, il Progetto Obiettivo Tutela della salute mentale 1998-2000 sottolinea la necessità di un modello organizzativo anche per i servizi per l'età evolutiva, onde meglio realizzare l'integrazione e l'interazione con i servizi per l'età adulta e definire comuni politiche e strategie per la tutela della salute mentale in tutte le fasi del ciclo vitale.

L'esperienza organizzativa dei servizi di salute mentale per la popolazione adulta, suggerisce che anche le attività di salute mentale dedicate all'età evolutiva (del bambino e dell'adolescente), possano essere realizzate all'interno di un modello dipartimentale, sia di tipo strutturale che tecnico-funzionale, a direzione unica che assicuri l'unitarietà degli interventi, la continuità terapeutica e il collegamento funzionale fra tutti i servizi coinvolti nella tutela della salute mentale, anche laddove collocati in differenti strutture operative.

L'individuazione di un modello organizzativo ottimale, tuttavia, non può prescindere da una più specifica definizione degli ambiti operativi di tale settore, rispetto alla tipologia dei bisogni assistenziali, e da un confronto fra le diverse formule organizzative adottate nel tempo nelle varie Regioni e Province autonome.

Il Progetto Obiettivo Materno-Infantile relativo al Piano sanitario nazionale per il triennio 1998-2000 ribadisce che l'assistenza neuropsichiatria nell'infanzia e nell'adolescenza deve articolarsi seguendo anche le indicazioni contenute nel Progetto Obiettivo Tutela della salute mentale 1998-2000 e in armonia con le Linee Guida del Ministero della Sanità per le attività di riabilitazione (adottate con provvedimento 7 maggio 1998) specificatamente per quanto attiene all'età evolutiva e indirizza, nel capitolo "Assistenza neuropsichiatria in età evolutiva", verso un modello di servizi definiti "Unità Operative territoriali e ospedaliere". Con questa definizione, così come con quella di "Area organizzativa dei servizi di salute mentale e di riabilitazione dell'età evolutiva" del Progetto Obiettivo Tutela della salute mentale 1998-2000 entrambi i due Progetti Obiettivo riconoscono di fatto che la neuropsichiatria dell'età evolutiva integra, con numerosi vantaggi, tre competenze di base: psicopatologia dello sviluppo, neuropsicologia dello sviluppo e neurologia dello sviluppo. Entrambi i Progetti si collocano dinamicamente all'interno di un unico settore programmatico e gestionale tutti quegli aspetti legati alla diagnosi e trattamento/riabilitazione delle disabilità orientate all'inclusione sociale, con quelli di un intervento psichiatrico. Il Progetto Obiettivo Materno-Infantile 1998-2000 ha identificato l'opportunità di sedi individuate nell'ambito della degenza ospedaliera pediatrica e affidate a specialisti per le competenze specifiche di neuropsichiatria infantile. Analogamente, il Progetto Obiettivo Tutela della salute mentale 1998-2000 identifica l'esigenza di collegamenti operativi articolati con i servizi di igiene mentale e con altre strutture territoriali.

È da sottolineare che l'obiettivo principale per l'autismo è quello di diffondere e consolidare la presenza omogenea in tutto il territorio nazionale di un sistema integrato e completo dei servizi di neuropsichiatria infantile, sia in termini di professionalità che dotazione e di strutture, attraverso innanzitutto la riorganizzazione, ottimizzazione e riconversione dell'esistente.

In conclusione, garantire:

la identificazione precoce delle patologie-neuropsichiche e il conseguente trattamento tempestivo, con particolare attenzione alla patologia psichiatrica in adolescenza, alla disabilità complessa e all'autismo;

– - l'intervento integrato territorio-ospedale e il raccordo con la rete dei servizi pediatrici;

- - l'integrazione operativa con la scuola, i servizi sociali territoriali, il sistema giudiziario e quello dei servizi sanitari privati accreditati;
- - il raccordo con il Dipartimento Salute mentale per i figli minori di malati mentali cronici e di genitori tossicodipendenti, per il passaggio dei pazienti al raggiungimento della maggiore età (in particolare se affetti da autismo e da ritardo mentale), per quanto riguarda le manifestazioni precoci di patologie psichiatriche e per la gestione di aspetti particolarmente complessi dell'emergenza psichiatrica

complessivamente risponde ad esigenze apparentemente riconducibili a settori diversi come quello Materno-infantile e della Salute mentale in età evolutiva e adulta, poiché tale impostazione di fatto introduce il superamento della logica prestazionale verso una logica fondata sull'integrazione e su programmi e servizi offerti al cittadino.

Il quadro normativo anni 2000-2010

Tra il 1990 e il 2000, anche a livello comunitario si vengono affermando importanti principi relativi ai portatori di disabilità: la Carta sociale europea, riveduta nel 1996 ed entrata in vigore nel 1999, sancisce diritti e libertà e stabilisce un sistema di controllo che garantisce il loro rispetto da parte degli Stati che l'hanno ratificata. Per quanto riguarda, più specificamente, il diritto delle persone portatrici di handicap all'autonomia, all'integrazione sociale e alla partecipazione alla vita della comunità, la Carta all'art. 15, parte II, prevede che "nell'ottica di assicurare alle persone con disabilità, indipendentemente dall'età, dalla natura e dall'origine della disabilità, l'effettivo esercizio del diritto all'indipendenza, all'integrazione sociale e alla partecipazione alla vita della comunità, le Parti si impegnano in particolare a prendere le misure necessarie a fornire alle persone con disabilità ... un supporto adeguato ...". Inoltre, relativamente al diritto dei bambini e degli adolescenti ad una tutela sociale, giuridica ed economica, all'art. 17, parte II, precisa che "... le Parti si impegnano a prendere tutte le misure necessarie finalizzate ad assicurare che i bambini e i giovani usufruiscano della presa in carico, dell'assistenza educativa e della formazione di cui necessitano...".

La Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità, approvata dall'Assemblea generale delle Nazioni Unite il 13 dicembre 2006, rappresenta un importante risultato raggiunto dalla comunità internazionale in quanto, sino ad oggi, non esisteva in materia di disabilità uno strumento internazionale vincolante per gli Stati. In questa nuova prospettiva la Convenzione si inserisce nel più ampio contesto della tutela e della promozione dei diritti umani, definito in sede internazionale fin dalla Dichiarazione Universale dei diritti umani del 1948 e consolidatosi nel corso dei decenni, confermando in favore delle persone con disabilità i principi fondamentali in tema di riconoscimento dei diritti di pari opportunità e di non discriminazione. Nei suoi principi ispiratori la Convenzione non riconosce "nuovi" diritti alle persone con disabilità, intendendo piuttosto assicurare che queste ultime possano godere, sulla base degli ordinamenti degli Stati di appartenenza, degli stessi diritti riconosciuti agli altri consociati, in applicazione dei principi generali di pari opportunità per tutti. Scopo della Convenzione è quello di promuovere, proteggere e assicurare il pieno e uguale godimento di tutti i diritti e di tutte le libertà da parte delle persone con disabilità. A tal fine, la condizione di disabilità viene ricondotta alla esistenza di barriere di varia natura che possono essere di ostacolo a quanti, portatori di minorazioni fisiche, mentali o sensoriali a lungo termine, hanno il diritto di partecipare in modo pieno ed effettivo alla società. Con la L 3 marzo 2009, n. 18 il Parlamento ha autorizzato la ratifica della Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità e del relativo protocollo opzionale, sottoscritta dall'Italia il 30 marzo 2007.

Nel frattempo, a livello nazionale, viene approvata la L 9 gennaio 2004, n. 6 che introduce e disciplina la figura dell'Amministratore di sostegno la quale viene ad aggiungersi agli strumenti di protezione già previsti dal Codice civile per le persone con gradi di incapacità tali da pregiudicare la capacità giuridica di intendere e volere e, pertanto, di scegliere e di decidere in modo funzionale al proprio benessere. Si caratterizza come istituto giuridico più flessibile, rispettoso dell'autonomia personale e va oggi inteso come il principale strumento di protezione giuridica, limitando l'utilizzo dell'interdizione solo a casi ben circoscritti. Per la nomina dell'Amministratore di sostegno è sufficiente rivolgere istanza al giudice tutelare, senza la necessità di assistenza di un avvocato, con conseguente facilitazione per le famiglie.

Il Piano sanitario nazionale 2006-2008 dedica particolare attenzione ai disabili e alla salute mentale. Per quest'ultima, in particolare, individua la necessità di implementare i Centri di salute mentale, la qualità dell'assistenza, anche differenziando i trattamenti in ragione dei diversi bisogni di salute della persona e con l'obiettivo di una presa in carico complessiva, nonché promuovendo la stipula di protocolli di collaborazione fra servizi per adulti e servizi per l'età evolutiva per garantire la continuità terapeutica nel trattamento dei disturbi mentali.

Il 20 marzo 2008 la Conferenza Unificata ha raggiunto l'Accordo sul documento concernente Linee di indirizzo nazionali per la salute mentale. Tale documento per ciò che riguarda le linee di sviluppo dei Dipartimenti di salute mentale individua percorsi di cura, indirizzi operativi per le Aziende sanitarie nonché il sostegno abitativo: residenzialità e domiciliarità, l'inclusione sociale e lavorativa, la concertazione locale, il sistema informativo nazionale. Un'aspetto molto importante contenuto nel documento riguarda la definizione dei percorsi di cura e in particolare dei livelli essenziali di assistenza (Lea) per la salute mentale. I Lea, secondo il documento, dovranno infatti valorizzare la presa in carico del paziente con disturbi mentali, vale a dire la garanzia dell'accesso, la continuità delle cure e la personalizzazione del progetto. Tale impostazione di fatto afferma il principio del superamento della logica prestazionale verso una logica fondata sull'integrazione e su programmi e servizi offerti al cittadino. Inoltre il documento sottolinea la necessità di definire standard basati sul principio etico della presa in carico che garantiscano l'accessibilità alle cure qualunque sia la modalità di presentazione del disturbo e che prevedano la presenza di servizi a bassa soglia diffusi nel territorio capaci di muoversi verso la persona che garantiscano livelli progressivi di trattamento in rapporto alla gravità della malattia, alla complessità delle relazioni, alla rilevanza dei bisogni. Tali standard devono essere garantiti dalle Aziende sanitarie locali e dovranno definire le priorità degli interventi e dei servizi offerti, nonché l'appropriatezza degli stessi interventi e servizi. L'introduzione di questi principi deve essere inquadrata nel quadro normativo definito introdotto dal DPCM 29 novembre 2001 che nell'allegato 1C "Assistenza socio-sanitaria" distingue gli oneri a carico del Servizio sanitario nazionale e quelli (essenzialmente relativi alle attività alberghiere) sui quali si richiede una compartecipazione alla spesa da parte del cittadino ovvero, in caso di problemi di reddito del singolo, da parte dei Comuni.

Nella fase attuale è in discussione un nuovo schema di decreto di definizione dei livelli essenziali di assistenza. La bozza di nuova definizione dei livelli essenziali dell'aprile 2008 si riferisce all'autismo nelle sezioni sull'assistenza socio-sanitaria ai minori con disturbi neuropsichiatrici e alle persone con disabilità. Nello specifico, nell'ambito dell'assistenza distrettuale il Servizio sanitario nazionale garantisce alle persone con disabilità e ai minori con disturbi neuro-psichiatrici la presa in carico multidisciplinare e lo svolgimento di un programma terapeutico individualizzato che include le prestazioni, anche domiciliari, mediche specialistiche, diagnostiche e terapeutiche, psicologiche e psicoterapeutiche, e riabilitative previste dalle norme vigenti e dal Progetto Obiettivo della Tutela della salute mentale 1998-2000 e dal Progetto Obiettivo Materno-Infantile 1998-2000.

Il Tavolo di lavoro sulle problematiche dell'autismo

Nella corso della XV legislatura, su indicazione del Ministro della Salute, è stato istituito il Tavolo di lavoro sulle problematiche dell'autismo composto da rappresentanti delle associazioni maggiormente rappresentative nel territorio nazionale, da esperti, tecnici delle Regioni, dell'Istituto superiore di sanità, delle società scientifiche e delle associazioni professionali della riabilitazione. La relazione finale del Tavolo di lavoro identifica alcuni temi condivisi da tutti i componenti e da cui occorre partire per migliorare il sistema dei servizi e per superare le carenze e le disomogeneità attualmente presenti sul territorio. Evidenzia anche le principali questioni tuttora controverse e offre alcune proposte di intervento e raccomandazioni generali. Il Tavolo propone di sperimentare un apposito Progetto nazionale autismo indicando strategie e indirizzi specifici per l'organizzazione dei servizi per i minori e per gli adulti affetti da autismo, riprese in parte dalle Linee Guida internazionali e nazionali della Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA).

Va rilevato, tuttavia, che in questa fase si possono condividere con le Regioni principi e strategie, ma non gli aspetti organizzativi dei servizi sanitari, che rientrano nella sfera dell'autonomia riconosciuta alle Regioni dalla Costituzione a seguito della modifica del Titolo V, parte II, avvenuta nel 2001.

In particolare, nel corso delle attività del Tavolo i temi su cui si è manifestata piena convergenza da parte dei componenti del Gruppo di lavoro sono i seguenti:

- i programmi per la cura e tutela delle persone con disturbi di tipo autistico richiedono un cambiamento di paradigma nell'approccio alla disabilità imperniato sulla persona, i suoi diritti, le sue necessità e le sue potenzialità. Questo approccio comporta una politica generale dei servizi rispettosa della globalità della persona con autismo, dei suoi progetti di vita e di quelli della sua famiglia; questa politica complessiva deve svilupparsi su tutto l'arco della vita delle persone con autismo. Inoltre, la tutela della salute, l'accesso ai processi di abilitazione e di inclusione sociale devono essere garantiti ad ogni soggetto indipendentemente dalla natura e gravità della sua disabilità, o dalla sua età;
- l'autismo va inquadrato come un Disturbo Pervasivo dello Sviluppo (secondo gli ormai accreditati sistemi di classificazione internazionali, ICD 10 e DSM IV) e non più come "Psicosi", essendo ormai superata l'interpretazione psicorelazionale dell'eziologia della patologia autistica. Secondo le indicazioni ormai consolidate della letteratura internazionale, è appropriato considerare l'autismo come una patologia precoce del sistema nervoso centrale che determina una disabilità complessa che colpisce pervasivamente la comunicazione, la socializzazione e il comportamento;
- va perseguita una azione che permetta la diffusione di processi diagnostici precoci, di una presa in carico globale che si sviluppi per tutto l'arco della vita. I trattamenti cognitivo comportamentali e psicoeducativi costituiscono attualmente il nucleo centrale e essenziale degli approcci abilitativi e terapeutici che vanno attivati il più precocemente possibile;
- vi è l'esigenza di una rete di servizi sanitari specialistici, di diagnosi e trattamento, accessibili e omogeneamente diffusi in tutti i territori regionali, per garantire il superamento della disomogeneità e della difformità di opportunità di cura e presa in carico attualmente segnalato da Famiglie, Istituzioni e Servizi;
- la rete dei servizi sanitari, sia territoriali che ospedalieri, sia specialistici che di base, deve garantire un approccio multiprofessionale e interdisciplinare per poter affrontare con competenza e coesione la complessità e l'eterogeneità delle sindromi autistiche;
- è essenziale il raccordo e coordinamento tra i vari settori sanitari coinvolti così come l'integrazione tra gli interventi sanitari e quelli scolastici, educativi e sociali, tra servizi pubblici e servizi del privato e del privato sociale, le famiglie e le loro Associazioni;

- occorre diffondere la consapevolezza che l'autismo è un problema che riguarda l'intero ciclo della vita. Più di una ricerca condotta in vari territori regionali segnala il crollo numerico delle diagnosi di autismo dopo i 18 anni. La situazione delle persone adulte affette da autismo è fortemente condizionata dalla carenza grave di servizi, di progettualità e programmazione per il futuro che produce troppo spesso un carico esorbitante per le famiglie con il rischio di perdita di autonomie e abilità faticosamente raggiunte, di abusi di interventi farmacologici per sopperire alla mancanza di idonei interventi psicoeducativi o di adeguata organizzazione dei contesti e degli spazi vitali, di istituzionalizzazioni fortemente segreganti in quanto puramente custodialistiche e restrittive. Vi è quindi l'esigenza di una presa in carico che si muova per tutto l'arco della vita delle persone con autismo, dall'infanzia all'età adulta e anziana;
- è necessario assicurare non solo la quantità, ma anche una qualità dei servizi orientata non tanto o non solo a requisiti intrinseci al servizio, quanto ai risultati ottenuti a livello individuale e generale in termini di continuo miglioramento della qualità di vita della persona;
- va garantito il diritto degli interessati a conoscere, quando possibile, la diagnosi etiologica promuovendone la ricerca sia attraverso Istituzioni pubbliche che Fondazioni, Enti privati e del Privato sociali.

Il recente Piano sanitario nazionale 2011-2013, nella versione concertata tra Ministero della Salute e la Conferenza delle Regioni e Province autonome in data 18 novembre 2010, fornisce indicazioni generali sulla necessità di una tutela e assistenza integrata socio-sanitaria per le persone con disabilità, principio che appare coerente per la definizione dei percorsi assistenziali per l'autismo, ma una chiara definizione dei Lea per questo disturbo non è ancora stata stabilita a livello nazionale.

Prospettive e conclusioni

In conclusione, la normativa fornisce una serie di riferimenti importanti in termini di principi e di norme su alcuni ambiti di assistenza; molto deve essere ancora definito come cornice di unitarietà e garanzia dei livelli essenziali di assistenza per le persone con disturbi dello spettro autistico, in un quadro che riconosce alle Regioni l'autonomia nell'organizzazione dei servizi. In particolare, vi sono molti strumenti nuovi che si stanno delineando in generale e che possono essere utili per questa problematica, tra cui:

- le nuove forme associative dei Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di Libera Scelta (previste dagli Accordi collettivi nazionali 23 marzo 2005 e successive modificazioni);
- l'impegno specifico nell'approvazione del provvedimento di ridefinizione dei livelli essenziali di assistenza e sugli obiettivi prioritari del Piano sanitario nazionale (ridefinizione dell'assistenza per il soggetto autistico bambino e adulto);
- la realizzazione di un Punto unico di accesso o modalità analoga nel Distretto per avviare il percorso di presa in carico;
- individuazione dei principi e del sistema di assistenza, che caratterizzi specificamente il contenuto dei livelli essenziali di assistenza per le persone autistiche e le famiglie, pur nella diversità dei servizi definiti dalle Regioni (sia per l'età infantile sia per il passaggio all'età adulta in modo da garantire continuità di assistenza e qualificazione della stessa).

È un programma molto ampio che richiede impegni ulteriori e collaborazione tra livelli istituzionali diversi e che potrebbe richiedere l'adozione di accordi tra Stato e Regioni.

Allegato

Quadro sinottico delle esperienze regionali

Abruzzo	<ul style="list-style-type: none"> - Centro Regionale di Riferimento per l'Autismo articolato sul territorio in otto Centri Diurni (due per Asl provinciale) di trattamento educativo-riabilitativo per bambini e ragazzi affetti da disturbi dello spettro autistico - Linee Guida per l'autismo per la diagnosi e il trattamento basate sulle Linee Guida della NAS (National Autistic Society) - 2004 - Iniziative di informazione, formazione e ricerca in collaborazione tra Regione, operatori sanitari e sociali, l'Università e l'Associazione dei familiari
Basilicata	<ul style="list-style-type: none"> - Servizi di Neuropsichiatria infantile che fanno parte di un Dipartimento interaziendale unico, a valenza regionale. - Linee-Guida della Regione Basilicata per la Riabilitazione - 2004 - Lo schema di PSSR 2010-2012 sottolinea la peculiarità del Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura (SPDC) e prevede la creazione di: <ul style="list-style-type: none"> - Centro regionale di riferimento per l'autismo infantile - Centro Diurno per l'autismo per ogni Asl
Calabria	<ul style="list-style-type: none"> - Centri di riabilitazione estensiva extraospedaliera a ciclo diurno - autismo - Linee Guida per la salute mentale - 2009
Campania	<ul style="list-style-type: none"> - Linee Guida per il trattamento del disturbo dello spettro autistico in armonia con le raccomandazioni SINPIA - 2009 - Unità Operative di Neuropsichiatria dell'infanzia e l'adolescenza (équipe specializzate delle ASL) - Progetto Ausmo-Università
Emilia Romagna	<ul style="list-style-type: none"> - Programma Regionale Integrato per l'Assistenza alle persone con disturbo dello spettro autistico (PRI – A) - Modello a rete hub and spoke (centri di riferimento per area vasta - "hub" e centri collegati – "spoke") - 2 Comitati (a livello regionale) per seguire gli aspetti di ricerca, monitoraggio e sostegno della rete di assistenza
Friuli Venezia Giulia	<ul style="list-style-type: none"> - L'assistenza delle persone con disabilità si svolge in collegamento con la rete del volontariato e del terzo settore: "Fondazione Bambini e Autismo ONLUS" con sede a Pordenone - La rete messa a punto dalla Fondazione bambini e autismo – ONLUS, oggi è formata da un Centro diagnostico, da un Centro riabilitativo, da un Centro formativo, da un Centro per i programmi respiro e da un Centro diurno lavorativo per adulti
Lazio	<ul style="list-style-type: none"> - Casa della salute della donna e del bambino - Centro regionale per la diagnosi e cura dell'autismo - Progetto "Autismo ed Educazione Speciale" 2007-2008 - Centro di accesso unico alla disabilità (CAUD) - Rete territoriale autismo per Roma a partire dal 2010 articolata in 3 assi: <ul style="list-style-type: none"> - uno di prossimità - uno con riferimento ai municipi e ai Distretti - un'equipe interdisciplinare per definire e gestire i progetti individuali

segue

co ntinua

Liguria	<ul style="list-style-type: none"> - Specifici indirizzi in materia di autismo per la definizione della rete dei servizi per l'infanzia, l'adolescenza e l'età adulta - Gruppo regionale autismo e formazione regionale che fa capo all'IRCCS Gaslini di Genova - Rete in collegamento tra il Dipartimento di cure primarie o Servizio materno infantile e il Dipartimento di salute mentale - Recepimento e implementazione delle linee di indirizzo nazionali per la salute mentale e interventi in riferimento al documento conclusivo del Tavolo ministeriale Autismo
Lombardia	<ul style="list-style-type: none"> - Osservatorio Autismo della Regione Lombardia e Poli sperimentali per l'autismo - Sono state adottate le Linee di indirizzo regionale per la Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza - 2008 - Rete di servizi che fanno capo, per i minori, alle Unità operative di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza (UONPIA) delle Aziende Ospedaliere
Marche	<ul style="list-style-type: none"> - Progetto "Autismo Marche" - punto di riferimento per i familiari e per gli operatori socio-assistenziali e sanitari - Servizi socio-sanitari su tutto il territorio regionale (Centro di diagnosi e intervento per l'Autismo età evolutiva di Fano, rete di centri socioeducativi diurni, Gruppo di riferimento regionale per adolescenti e adulti, corsi di Parent Training, agevolazioni per l'inserimento dei ragazzi nei centri, per esemplificare le esperienze più significative) - Centro di Riferimento regionale per l'Autismo età adolescenziale e adulta - Ambulatorio Specialistico dedicato ai ragazzi e agli adulti con autismo finanziato dalla Regione
Molise	<ul style="list-style-type: none"> - Attività di Neuropsichiatria infantile, collocate nel Dipartimento di Salute Mentale - L'Università degli studi del Molise ha poi attivato, con Aurora Aid ONLUS, una collaborazione scientifica e di sostegno alla formazione universitaria in relazione al tema dell'autismo
P.A. Bolzano	<ul style="list-style-type: none"> - Adozione Linee Guida per l'autismo - Ufficio soggetti portatori di handicap e invalidi civili - Rete assistenziale integrata tra operatori sanitari, sociali, enti no-profit e associazioni di volontariato - Progetti con l'Università di Bolzano sull'individuazione precoce dei disturbi e l'inclusione sociale - In ogni Usl (divenute ora Comprensori sanitari) è previsto un Centro per la salute mentale - Rete di servizi presenti nell'Azienda sanitaria unica, sul territorio dei quattro Comprensori, che forniscono assistenza e sostegno sia ai malati di autismo che alle loro famiglie
P.A. Trento	<ul style="list-style-type: none"> - Centri specifici per l'autismo, che operano in stretto collegamento con le famiglie e con la scuola - Anagrafe dell'handicap e sono attivi corsi di formazione e progetti, in collegamento con l'Università di Trento e in particolare con il Laboratorio di Osservazione e Diagnostica Funzionale - Centro Servizi a rete per l'autismo e sindromi correlate che assicura anche prestazioni di carattere sanitario-riabilitativo per bambini, adolescenti e adulti, attraverso un'integrazione tra le risorse garantite dalle unità di Neuropsichiatria Infantile dell'unica Azienda sanitaria provinciale e quelle del centro Associazione Genitori Soggetti Autistici del Trentino ONLUS - Laboratorio di Osservazione e Diagnostica Funzionale è un'unità operativa del Dipartimento di Scienze della Cognizione e della Formazione (DiSCoF) dell'Università degli Studi di Trento - Centro per le Emergenze nell'Autismo e l'annesso Centro residenziale in gran parte finanziato dalla Provincia

segue

co ntinua

Piemonte	<ul style="list-style-type: none"> - Osservatorio regionale per la Disabilità e ampia rete di servizi territoriali per la salute mentale in corso di implementazione - Linee Guida su “Autismo e disturbi pervasivi dello sviluppo” - 2009 - Coordinamento Regionale per l’Autismo e Disturbi Pervasivi dello Sviluppo costituito dalle Aziende che ad oggi si configurano quali riferimenti per altre ASR e che sono ASLCuneo1, AO Regina Margherita di Torino, AO di Alessandria e AOU di Novara
Puglia	<ul style="list-style-type: none"> - In programmazione realizzazione Rete integrata tra operatori sanitari e sociali, famiglie, scuola: nuovi obiettivi per la prevenzione e il trattamento della disabilità - Centri di eccellenza, costituiti da: il Centro Nostra Famiglia di Ostuni, il Centro di Riabilitazione Padre Pio di S. Giovanni Rotondo, l’Osmairm di Laterza, l’Istituto Centro di Riabilitazione dei Padri Trinitari di Gagliano del Capo
Sardegna	<ul style="list-style-type: none"> - Dipartimento di salute mentale e servizi ospedalieri e territoriali di Neuropsichiatria infantile e dell’adolescenza (NPIA) - Centro per l’autismo presente nell’Azienda ospedaliera Brotzu - Centro per l’assistenza a bambini e adolescenti con disturbi pervasivi dello sviluppo - Programma straordinario di interventi per l’autismo e gli altri disturbi pervasivi dello sviluppo del 2007: fa riferimento al modello Hub & Spoke - La rete dei servizi per l’autismo è organizzata secondo il modello hub and spoke, con centri di riferimento (hub) rappresentati dal Centro autismo dell’AO Brotzu di Cagliari (che afferisce all’area distrettuale e opera in collaborazione tra la ASL 8 di Cagliari e l’AO Brotzu), e dai NPIA delle AOU di Sassari e di Cagliari
Sicilia	<ul style="list-style-type: none"> - Linee-Guida di organizzazione della rete assistenziale per persone affette da disturbo autistico - 2007 - Tavolo regionale per l’autismo istituito nel 2010 con i seguenti compiti: <ul style="list-style-type: none"> - definizione e attivazione del registro regionale - rilevazione epidemiologica e analisi dei processi assistenziali - definizione delle linee di indirizzo sui percorsi formativi e di ricerca - monitoraggio sulla applicazione delle Linee Guida - valutazione sulla qualità dei servizi offerti - aggiornamento delle Linee Guida - Centri di eccellenza e servizi di buon livello (come l’IRCCS Maria Santissima di Troina, e con NPIA delle ASL territoriali che hanno creato Unità Operative in ciascun Distretto, coordinamento con l’Ospedale, coinvolgimento delle Associazioni dei genitori e della scuola (con formazione specifica degli insegnanti di sostegno), corsi per l’adozione di una metodologia di osservazione di sospetto diagnostico da parte dei pediatri di base, svolgimento di percorsi riabilitativi e di presa in carico coerenti, secondo le metodologie TEACCH e TED (percorsi che prevedono spesso all’inizio un percorso di intervento TED per i più piccoli, in età prescolare, successivamente integrato da programma TEACCH al momento dell’inserimento scolastico)
Toscana	<ul style="list-style-type: none"> - Definire e qualificare la rete integrata dei servizi per la cura, riabilitazione e assistenza dei disturbi dello spettro autistico - Linee Guida per la diagnosi precoce e la presa in carico multiprofessionale dei disturbi dello spettro autistico - 2008 - Osservatorio regionale autismo, con referenti scientifici, di area vasta ed esperti per il monitoraggio della gestione della rete integrata di servizi - Progetti e iniziative sui disturbi dello spettro autistico, in collegamento con i centri di riferimento, tra cui Stella Maris, Istituto scientifico per la neuropsichiatria dell’infanzia e dell’adolescenza, che operano in collegamento con le Università, il Centro presso l’Azienda ospedaliero-universitaria di Careggi e altri.

segue

continua

Umbria	<ul style="list-style-type: none"> - Progetto per la promozione della salute dei minori affetti da autismo e sperimentazione dei trattamenti educativo-comportamentali nella cura dei bambini autistici - Percorsi diagnostici e socio-riabilitativi e percorsi formativi e sperimentazione sui trattamenti educativo-comportamentali nella cura dei bambini autistici - Centro di Riferimento Regionale per l'autismo; sviluppo di attività, tra cui i centri diurni per minori e adolescenti affetti da autismo (Piano sanitario regionale 2009-2011)
Valle D'Aosta	<ul style="list-style-type: none"> - Rete di assistenza inquadrata all'interno del modello operativo regionale di assistenza sulla salute mentale e sulle persone con disabilità - Servizi per la tutela della salute mentale e modello operativo regionale di assistenza al malato mentale, imperniato sul territorio, pur con differenti gradi di realizzazione. - Rete dei servizi per la presa in carico delle persone con disabilità
Veneto	<ul style="list-style-type: none"> - Piani locali della disabilità - Realizzazione di strutture residenziali "innovative" (anche centri autismo); - Potenziamento di centri diurni e domiciliarietà degli interventi - Osservatorio regionale sulla Condizione Anziana e Disabile e Centri per l'autismo - Promozione di iniziative, progetti di ricerca e di formazione per le persone con disturbi dello spettro autistico - Specifico fondo regionale per la realizzazione di strutture residenziali destinate all'accoglienza temporanea, al sollievo alle famiglie e al sostegno degli operatori - Progetto "Centro educativo pomeridiano per il trattamento dei disturbi pervasivi dello sviluppo di tipo autistico"

LINEE GUIDA E SERVIZI TERRITORIALI

Franco Nardocci
Società Italiana di Neuropsichiatria Infantile (SINPIA)

La SINPIA ha condotto nel 2010 un'indagine che si inquadra in una serie di attività che anche altre società scientifiche stanno conducendo, come la Società Italiana di Psichiatria e la Società Italiana di Pediatria, attività che cercano di ricondurre ad una dimensione nazionale le esperienze che si stanno sviluppando nel contesto nuovo di un sistema sanitario regionalizzato. Tale sistema, pur esprimendo alcune capacità di risposta alla domanda di salute dei cittadini, sta assumendo per alcune aree della salute aspetti di disarmonia e quindi rischia di creare delle disuguaglianze nella possibilità di accesso e di cura dei cittadini attraverso il territorio italiano.

La Regione Emilia Romagna nel 2006 (1) ha condotto un'indagine sulle attività delle amministrazioni regionali sul tema dell'autismo. L'indagine ha ricevuto un ottimo livello di risposta da parte delle regioni, e solamente il Friuli, il Molise e la Basilicata non hanno inviati le informazioni richieste, mentre per tutte le altre regioni italiane è stato possibile raccogliere una ricca documentazione. In Tabella 1 sono riassunti i risultati generali dell'indagine che hanno evidenziato che al 2006, le Amministrazioni Regionali hanno elaborato, in maniera diversificata, ma consistente, atti ufficiali sul tema dell'autismo attraverso l'adozione di una molteplicità di strumenti: atti deliberatori, linee guida, costituzione di gruppi tecnici, attivazione di progetti sperimentali specifici rivolti sia alla definizione della presa in carico nell'età dell'infanzia e dell'adolescenza che rivolti al delicato passaggio all'età adulta. In alcune regioni, inoltre, si sono attivati, tramite osservatori specifici, dei progetti di monitoraggio per la raccolta dei dati di prevalenza.

Tabella 1. Tabella riassuntiva dell'indagine svolta dalla Regione Emilia Romagna al 31/12/2006

Atti ufficiali	n. di regioni adempienti/n. totale di regioni che hanno partecipato alla rilevazione
Delibere	13/18
Linee Guida	5/18
Gruppo tecnico	9/18
Diagnosi precoce	8/18
Trattamento	11/18
Progetti sperimentali	8/18
Adulti	5/18
Monitoraggio	8/18
Altro	*

Successivamente a quella indagine vi è stato un proseguimento dell'attività normativa e progettuale per alcune regioni. Nel 2007 la Sicilia ha deliberato un documento contenente le linee guida per l'autismo, il Piemonte ha implementato un progetto operativo per l'autismo volto a definire il governo clinico per questi disturbi, in Toscana oltre alla stesura delle Linee Guida, si è deliberato un Piano Sanitario con un relativo finanziamento per rendere operativo un percorso assistenziale specifico. Anche la Lombardia pone attenzione nel Piano sanitario 2007-2008 all'autismo, introducendo punti di indirizzo nel documento di definizione del Piano per la salute.

Nel 2010 la SINPIA ha effettuato una nuova indagine indirizzata ad acquisire conoscenza su quanto deliberato dagli Assessorati alla Sanità delle diverse Regioni in merito ai seguenti punti:

- Programmi regionali specifici per l'autismo sostenuti da finanziamenti "vincolati".
- Modalità di finanziamento.
- Modello organizzativo gestionale.
- Centri regionali di riferimento.
- Equipe competenti in ogni Azienda.
- Attività di screening precoce in collaborazione con Pediatri.
- Modalità operativa per l'autismo in età adulta.

Il rilevamento SINPIA era rivolto esclusivamente alle attività degli Assessorati alla Sanità e non comprendeva quesiti relativi ai programmi di formazione, alle attività di raccordo con istituzioni scolastiche ed educative, ad iniziative intraprese dai servizi sociali o in collaborazione con le strutture del privato accreditato.

Nell'Allegato a questa relazione sono riportati i risultati principali della rilevazione che descrivono le attività programmate dalle Amministrazioni sanitarie regionali sui quesiti specifici posti.

La distribuzione dei programmi accompagnati da finanziamenti dedicati evidenzia un punto molto importante da sottolineare per capire a fondo la realtà delle iniziative intraprese dagli Assessorati alla sanità. Infatti poche sono le regioni che hanno previsto programmi specifici per l'autismo sostenuti da relativi finanziamenti. Nel caso del Piemonte, ad esempio, sebbene esista un Piano di riferimento per l'organizzazione dei servizi dedicati all'autismo, il finanziamento per l'implementazione a livello delle Aziende locali avviene in maniera indiretta tramite la presentazione di progetti locali dell'Azienda ad una specifica Commissione di valutazione che deciderà se attuare o no un finanziamento ad hoc. La Lombardia, nonostante abbia con la delibera n°1994 enunciato le linee di indirizzo per l'organizzazione sanitaria per l'autismo, ha da allora deliberato tre progetti di finanziamento di natura specifica. Per quanto riguarda la Sicilia, in questa regione si è adottato un modello peculiare: in relazione alla adozione delle linee guida per l'autismo si è scelto di vincolare l'1/1000 del bilancio aziendale per l'autismo (che in Sicilia equivale a un ammontare di circa un milione di euro ogni milione di abitanti, ovvero circa 5 milioni di euro). È comunque ancora da definire il percorso di impiego di tali risorse e il relativo controllo di attuazione.

La situazione generale è però evidentemente spostata verso l'assenza di piani specifici di finanziamento, in quanto la maggior parte delle Regioni (12 regioni su 18) non ha fino ad oggi deliberato alcun atto ufficiale in tale senso.

Per quanto riguarda il modello organizzativo, poche regioni (Abruzzo, Emilia Romagna, Piemonte, Toscana, Sardegna) hanno adottato un modello del tipo *Hub and Spoke*, cioè un modello che implementi una rete di servizi di competenza specifica che garantisca al territorio di avere livelli di raccordo con altre agenzie come la scuola e i servizi sociali. Nelle Marche abbiamo la costituzione di un unico centro specialistico, quello di Fano, e per quanto riguarda la Sicilia, si prevede l'utilizzo del finanziamento vincolato di cui accennato sopra che non prevede centri di riferimento regionali ma equipe competenti in ogni Azienda Usl.

Un punto importante riguarda i programmi da condurre in collaborazione con i pediatri di libera scelta per le attività di screening, ovvero volte alla identificazione precoce dei disturbi dello spettro autistico. Nonostante questi programmi siano stati deliberati da diverse regioni (Valle d'Aosta, Lombardia, Liguria, Emilia-Romagna, Marche, Umbria, Abruzzo, Campania), effettivi programmi di screening sono stati effettuati solo in quattro regioni (Emilia-Romagna, Toscana, Sardegna, Abruzzo).

Infine, per quanto riguarda i servizi specifici per gli adulti, solo in tre regioni (Piemonte, Marche e Toscana) si registrano programmi dedicati che possano ad oggi essere considerati per una valutazione dell'evidenza.

Nel complesso la rilevazione del 2010 condotta dalla SINPIA mette in luce i seguenti aspetti di criticità:

- Profonde differenze negli impegni e nella programmazione tra i diversi Servizi Sanitari Regionali.
- Rischi di aggravamento nelle differenze tra territori regionali.
- Aumenti nelle diseguaglianze di offerta di servizi.
- Forti ripercussioni negative sul carico familiare.

Si evidenzia quindi la necessità di costruire una cornice di riferimento generale, che al di là delle linee di indirizzo, determini una definizione di percorso assistenziale che sia armonizzato attraverso tutto il territorio nazionale, e che preveda attività di controllo della sua attuazione e funzionamento. Il ruolo del Ministero della Salute è centrale nella definizione di questa cornice. L'atto compiuto dal Tavolo Nazionale "Autismo", e il documento che ne è scaturito, ha rappresentato l'inizio di un percorso che attualmente necessita di una ripresa di azioni. In esso era emersa evidente la necessità di un Piano nazionale per l'Autismo che è oggi ancora del tutto attuale. Sotto questa motivazione la SINPIA insieme alla Società di Psichiatria ha presentato una richiesta scritta al Ministero della Salute, perché anche se in considerazione delle molte buone pratiche ad oggi presenti nell'erogazione dei servizi per l'autismo, il nostro sistema sanitario è ancora caratterizzato da una incompiutezza che produce ritardi nella diagnosi, assenza di un percorso definito che conduca l'individuo autistico nel passaggio tra l'età evolutiva all'età adulta, carenza nella diffusione dei servizi competenti al trattamento e di programmi volti alla individuazione precoce. Alla richiesta delle due Società di dare continuità alle proposte di intervento raccolte nel documento del Tavolo Nazionale "Autismo" abbiamo ricevuto una risposta di intenti positiva che richiama alla necessità di implementare i servizi per l'autismo per dare continuità nella presa in carico con criteri che siano basati sull'evidenza. A tale fine il Ministero si impegna a costituire un gruppo di confronto tra le Amministrazioni Regionali, le Province Autonome, le Società Scientifiche e dei familiari, e in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, affinché venga definito un documento che elabori delle linee di indirizzo condivise per l'organizzazione dei servizi.

Bibliografia

1. *Autismo che fare. Emilia Romagna a confronto con le altre regioni italiane sui modelli di intervento.* Fréjaville E. Ciceri F. (ED). Atti del VII Workshop, Organizzato dall'Agenzia Regionale Sanitaria, Regione Emilia Romagna. 16 gennaio 2007. Atti del Workshop disponibili su: http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/eventi/2007/20070116_ws7_prier/link_atti_autismo.pdf; ultima consultazione 27/12//2011.

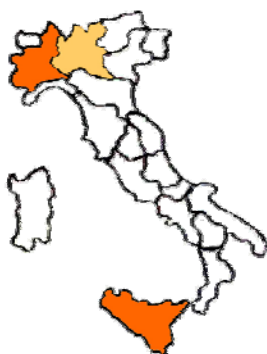
Allegato

Rivelamento SINPIA (2010) Programmi Regionali Autismo



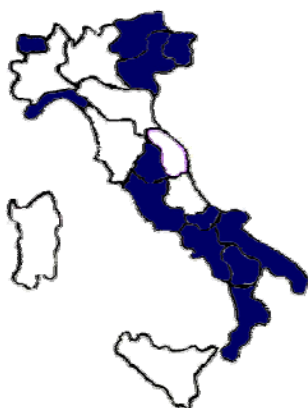
Regioni in cui si è a conoscenza di programmi specifici finanziati:

- ❖ Emilia Romagna
- ❖ Marche
- ❖ Abruzzo
- ❖ Toscana
- ❖ Sardegna



Regioni in cui si è a conoscenza di programmi autismo finanziati non direttamente:

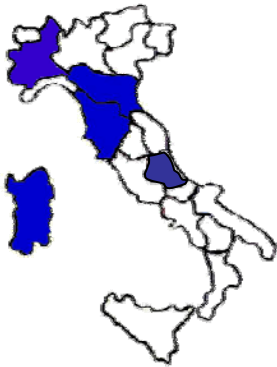
- ❖ Piemonte (su presentazione progetto aziendale/attualmente non attivo)
- ❖ Lombardia (su progetto di modernizzazione Aziendale/finanziati 3 progetti)
- ❖ Sicilia (vincolo regionale alle Aziende per l'utilizzo dell'1/1000 del bilancio aziendale)



Regioni in cui non si è a conoscenza di programmi specifici finanziati direttamente o indirettamente:

- ❖ Valle d'Aosta
- ❖ Liguria
- ❖ Veneto
- ❖ Trentino Alto-Adige
- ❖ Friuli Venezia Giulia
- ❖ Umbria
- ❖ Molise
- ❖ Lazio
- ❖ Campania
- ❖ Basilicata
- ❖ Puglia
- ❖ Calabria

Rivelamento SINPIA (2010) Modelli Organizzativi



Regioni in cui si è stato organizzato e finanziato un modello hub-spoke (centri di riferimento regionali/equipe competenti in ogni azienda usl)

- ❖ Piemonte
- ❖ Emilia Romagna
- ❖ Toscana
- ❖ Sardegna
- ❖ Abruzzo



Regioni in cui si è stato organizzato e finanziato un modello che prevede solo un centro regionale:

- ❖ Marche



Regioni in cui si è stato organizzato e finanziato un modello che non prevede centri di riferimento regionali ma equipe competenti in ogni Azienda Usl:

- ❖ Sicilia

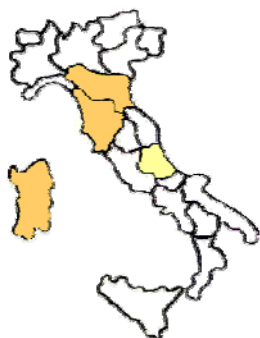
Rilevamento SINPIA (2010)

Regioni in cui si era a conoscenza di programmi sulla diagnosi precoce al 31/10/06:



- ❖ Valle d'Aosta
- ❖ Lombardia
- ❖ Liguria
- ❖ Emilia-Romagna
- ❖ Marche
- ❖ Umbria
- ❖ Abruzzo

Regioni in cui si segnalano attività di screening con i Pediatri di Libera Scelta:



- ❖ Emilia-Romagna
- ❖ Toscana
- ❖ Sardegna
- ❖ Abruzzo (screening attivo dal 2004 al 2008 poi sospeso per interruzione del finanziamento)

Regioni in cui sono stati elaborati progetti per l'autismo in età adulta:



- ❖ Piemonte
- ❖ Marche
- ❖ Toscana

COUNSELLING PEDIATRICO PER L'INDIVIDUAZIONE PRECOCE DEL DISAGIO PSICHICO E DELL'AUTISMO: IL RUOLO DELLA FORMAZIONE

Michele Gangemi
Associazione Culturale Pediatri (ACP), Verona, Italia

Introduzione

Numerose indagini mettono in evidenza un netto aumento delle difficoltà di comportamento e di adattamento in età infantile e adolescenziale.

In un'indagine tramite questionario effettuata tra i pediatri di famiglia della Regione Veneto (1) è risultato che i disturbi del sonno (40%) e i disturbi dell'alimentazione (21,3%) sono i problemi relazionali più frequentemente osservati al primo livello. Sempre da tale ricerca emerge un'insoddisfazione da parte dei pediatri sulla loro formazione relazionale. Da un'altra indagine condotta a Roma tra i pediatri di famiglia (2) emerge la richiesta di una maggior formazione relazionale per quanto riguarda la gestione dei disturbi del sonno.

Pur nella difficoltà di reperire dati epidemiologici esaurienti della realtà italiana, difficilmente paragonabile per modelli culturali e sociali a quella americana, i disturbi relazionali precoci sembrano in aumento.

I dati delle Neuropsichiatrie Infantili Territoriali veronesi (3) evidenziano una bassa percentuale di invii nella fascia da zero a tre anni. Infatti, i dati relativi al triennio 1998-2001 mostrano che solo il 2,9% degli accessi ai servizi riguardava la suddetta fascia. Inoltre è frequente il riscontro nell'anamnesi dei soggetti afferenti al Servizio di secondo livello di un precedente disturbo delle funzioni come il sonno e l'alimentazione.

A fronte di questa tendenza, confermata anche dall'aumento di prescrizione di psicofarmaci in età infantile, il pediatra italiano non viene formato, attualmente, in maniera adeguata per saper cogliere il disagio relazionale prima che diventi una patologia strutturata. L'autismo (4) può considerarsi un paradigma in questo ambito e i dati sia regionali, pur nella loro variabilità, che nazionali confermano un ritardo nel sospetto e nella diagnosi. Il contesto pediatrico pone delle difficoltà ulteriori per l'individuazione precoce dell'autismo e dello spettro autistico, ma uno stretto rapporto con la struttura scolastica può risultare molto utile.

In Italia possiamo contare sulla figura del pediatra di famiglia che, qualora formato, potrebbe trovarsi in una posizione ideale per l'individuazione precoce di segnali di disagio. Tale figura può contare su un rapporto che si protrae nel tempo col bambino e la sua famiglia e si trova in posizione privilegiata per osservare i cambiamenti che avvengono in un sistema come la famiglia. Inoltre l'attività basata sui bilanci di salute (almeno cinque nel primo anno di vita) può consentire di disporre di un contesto prezioso in cui dialogare coi genitori senza l'assillo di patologie acute e con la possibilità di concentrarsi sulle loro richieste e sulle loro osservazioni.

Naturalmente il pediatra di famiglia non lavora da solo, ma può contare sulla collaborazione di diverse figure sanitarie e sociali per poter ampliare la propria osservazione anche in altri momenti della vita del bambino e dei genitori. Il pediatra, poi, si trova in una rete utile per inquadrare ed eventualmente intervenire nei casi di disagio, qualora sappia attivarla, e inoltre può contare sull'invio al secondo livello per patologia più impegnativa.

All'interno di questa cornice, un pediatra che possieda abilità di counselling si trova in posizione ideale per riconoscere precocemente le difficoltà relazionali del bambino. Affinché risulti chiaro che cosa intendiamo per abilità di counselling, dobbiamo affrontare il nodo della definizione e della formazione.

Counselling: definizione e iter formativo

La definizione di counselling non è purtroppo intesa in maniera concorde, per cui in letteratura troviamo anche il counselling direttivo che mal si concilia con la definizione adottata dalla *British Association of Counselling and Psychotherapy* (BACP).

Per counselling intendiamo un intervento professionale volto a stimolare le risorse del cliente/ utente, a seconda dei vari ambiti in cui viene praticato (sanitario, educativo, sociale). Dalla definizione si capisce che l'intervento deve essere professionale e non spontaneo, per cui la formazione assume un ruolo fondamentale. Risulta altresì chiaro che parlare di counselling direttivo è antitetico a quanto sopra riportato, in quanto è il cliente/ utente che viene posto al centro del processo di cambiamento e aiutato a trovare una soluzione, per lui praticabile, al suo problema.

Il professionista con abilità di counselling, rinuncia ad indicare subito al paziente qual è la cosa giusta da fare, ma vi arriva solo alla fine di un processo che parte dall'esplorazione del mondo del cliente e da quello che è già stato fatto o tentato di fare, per arrivare ad una proposta condivisibile. Vanno, inoltre, distinte le abilità di counselling che ogni professionista sanitario dovrebbe possedere nel proprio bagaglio, dagli interventi di counselling strutturato volti a risolvere specifici problemi (problemi di adattamento, difficoltà nel fronteggiare fasi impegnative della vita lavorativa, familiare, sociale, dipendenza da alcool o tabacco, ecc.) che richiedono le competenze di un counsellor professionale.

Come già anticipato, risulta evidente che l'iter formativo, sia in caso di abilità di counselling che di counsellor professionale, deve essere rigoroso e sottoposto a validazione.

Un'ultima considerazione va fatta per l'ambito pediatrico che presenta la peculiarità dell'interlocutore indiretto. Il bambino viene descritto e presentato al pediatra solitamente dalla madre o, più raramente, dai genitori e dal sistema familiare e nel primo anno di vita la comunicazione col lattante è quasi esclusivamente non verbale.

Tutto ciò porta a valutare con difficoltà l'efficacia del counselling perché, purtroppo, in letteratura vengono descritti interventi eterogenei, messi in atto da professionisti con formazione diversa e valutati con misure outcome spesso inadeguate.

Counselling in pediatria

Un pediatra che abbia acquisito le abilità di counselling modifica in maniera significativa il proprio approccio con il bambino e la famiglia. Nella pratica quotidiana ci troviamo a fornire consigli, per lo più generici, che hanno poche possibilità di essere messe in pratica da quel sistema che abbiamo di fronte. Conosciamo troppo poco di quella famiglia per poter pensare di condizionare le regole interne, senza prima aver cercato di capire di più, aumentando lo spazio dell'ascolto e dell'osservazione.

Acquisire le abilità di counselling e metterle in pratica porta una rivoluzione nel tradizionale approccio medico-paziente, basato per lo più sul paternalismo.

In sostanza il medico è spesso convinto di sapere ciò che è bene per quel bambino e per quella famiglia e di conoscere sempre la giusta soluzione dei problemi senza sentire il bisogno di approfondirne la conoscenza.

Un professionista con abilità di counselling sa porsi al fianco dei genitori, rinunciando a proporre soluzioni precostituite, ma provando a trovare con loro una possibile soluzione al problema (5).

Vedremo più avanti come questo atteggiamento sia la base per l'individuazione precoce delle difficoltà relazionali del bambino sia quando stanno per insorgere che quando sono già strutturate.

Un pediatra con abilità di counselling può, inoltre, concretizzare il sostegno alla genitorialità, ponendosi al fianco dei genitori e aiutandoli nel loro compito di accadimento ed educativo, senza sostituirsi a loro e senza giudicare.

Lo svezzamento tradizionale e la puericultura sono due esempi pratici di come la medicina abbia occupato spazi non propri, avvilendo le capacità naturali di relazione e di osservazione sostituendo false sicurezze che non sono certo basate su prove di efficacia. Incoraggiare i genitori ad osservare il loro bambino, senza usare come parametro di riferimento un ipotetico bambino "normale" e incoraggiarli a trovare una loro risposta ai bisogni del bambino reale, è la chiave per sostenere la genitorialità e permettere una vera crescita.

Un altro ambito in cui il counselling si rivela molto utile è quello della promozione alla salute. Molto spesso il professionista ritiene necessario modificare abitudini e stili di vita che potrebbero compromettere la salute futura. La rinuncia a facili soluzioni calate dall'alto, con scarsa probabilità di successo, è necessaria se si vuole ottenere un vero cambiamento in quel sistema.

Partire dalle loro conoscenze, giuste o sbagliate che siano, ed esplorare i tentativi già messi in atto, le difficoltà incontrate e gli obiettivi individuati, rappresenta la premessa per trovare un obiettivo minimo condivisibile.

Counselling per l'individuazione precoce del disagio psichico del bambino

Al pediatra può succedere di:

- osservare lo stile relazionale-comunicativo fra genitori e bambino e individuare aspetti critici o preoccupanti (scarso spazio per il bambino, scarsa affettività, freddezza, o viceversa eccesso di richieste affettive, scarsa spinta all'autonomizzazione ecc.);
- ascoltare le descrizioni e le osservazioni dei genitori che gli parlano del bambino descrivendo atteggiamenti che possono indicare difficoltà (chiusure improvvise, affabulazione frequente, difficoltà nel mantenere l'attenzione, capricciosità incontrollabile, scarso contatto con la realtà o in fase preadolescenziale modificazioni improvvise del tono emotivo, cambiamento di umore, dimagrimento ecc.);
- dover rispondere a richieste di consigli o di indicazioni su comportamenti e atteggiamenti del bambino (è normale che...?);
- raccogliere indirettamente o direttamente osservazioni di altri professionisti (insegnanti o altri) preoccupati per gli atteggiamenti del bambino.

Il compito del pediatra in questi casi dovrebbe essere:

- Utilizzare l'osservazione diretta per costruire ipotesi (senza dare subito indicazioni, consigli o ipotesi diagnostiche premature ai genitori).

Es: Se ha avuto la sensazione di uno scarso contatto fisico fra mamma e bambino, cercherà di verificare se ci sono momenti in cui il contatto è più facile, come reagisce il bambino al contatto fisico con un'altra persona, se ci sono segni di rifiuto e di chiusura da parte del bambino, come interagiscono mamma e bambino su altri canali comunicativi.

- Stimolare l'osservazione dei genitori senza farli sentire sotto inchiesta.

Es: Ascoltare le descrizioni dei genitori, che spesso sono stereotipate o involontariamente "normalizzate" e proporre momenti o situazioni da osservare con attenzione per riferirli nella prossima visita.

Lo spazio del pediatra è essenzialmente quello della individuazione precoce di segnali di disagio.

Fatto questo però solo le competenze di counselling gli consentono di parlare ai genitori di ciò che vede/sospetta in modo costruttivo (6).

La visita di approfondimento neuropsichiatrica o psicologica va richiesta solamente quando la relazione con i genitori si è consolidata intorno al sospetto del pediatra: in clima di rifiuto o di contrapposizione consigliare visite specialistiche psicologiche rischia di allontanare ancora di più i genitori dall'accettare un eventuale problema del bambino.

Proposte per il futuro

Da quanto detto risulta evidente che il pediatra deve avere una formazione adeguata dal punto di vista relazionale e le abilità di counselling lo possono aiutare per comprendere meglio i problemi che gli vengono presentati. Inoltre nel nuovo codice di deontologia medica e nella nuova versione del giuramento di Ippocrate, viene sancito il passaggio dal paternalismo all'alleanza terapeutica e il tradizionale approccio, centrato sul medico, viene definitivamente superato.

Perché questo cambiamento si concretizzi nella pratica quotidiana, la formazione di counselling dovrebbe essere prevista nell'iter dello studente di medicina e dello specializzando di pediatria.

Una formazione alla comunicazione/relazione, a partenza da situazioni concrete audio o videoregistrate, porta ad evidenziare quanto poco spazio venga lasciato al genitore e al bambino e quanto tempo venga utilizzato dal pediatra per consigliare, senza il necessario ascolto e la dovuta curiosità per il mondo dell'altro.

In particolare, la figura del pediatra di famiglia dovrebbe essere orientata a cogliere i segnali precoci delle difficoltà relazionali che occupano sempre di più la sua realtà professionale.

Le abilità di counselling permetterebbero di ottimizzare il tempo, riducendo i messaggi in uscita e aumentando i messaggi in entrata e di essere più efficaci nel tentativo di modificare i comportamenti e gli stili di vita. Il sostegno alla genitorialità potrebbe essere attivato con un atteggiamento meno giudicante e più idoneo a mobilitare le risorse della famiglia in questione.

Essere meno intrusivi e saper essere empatici, nel senso di porsi al fianco rispettando la giusta distanza e il ruolo professionale, permette di rinunciare al senso di onnipotenza e favorire il vero *empowerment* da parte della famiglia.

Per concludere è necessario, peraltro, predisporre studi adeguati che permettano di misurare, in modo adeguato, l'utilità del counselling in pediatria e nei vari ambiti. Purtroppo la letteratura non è ancora in grado di darci una risposta conclusiva, ma incoraggia a trovare prove di efficacia basate su studi che necessitano di una metodologia rigorosa (7).

Bibliografia

1. Brutti P, *et al.* Il pediatra ambulatoriale e i problemi psicorelazionali. I risultati di una indagine. *Medico e Bambino* 1995;3:43-5.
2. Buccisano E, *et al.* Aspetti psicologici e relazionali nella pratica pediatrica. *Medico e Bambino* 1996;4:236-8.
3. Gangemi M, Gattoni MB. Dalla clinica alla collaborazione per un percorso formativo tra Pediatri, Neuropsichiatria Infantile e Psicologia dell'età evolutiva. *Dialogo sui farmaci* 2002;4:197-9.
4. Myers SM, Johnson CP and the Council on Children With Disabilities. Management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2007;120:1162-82.
5. Gangemi M, Quadrino S. *Il counselling in pediatria di famiglia*. Milano: UTET; 2000.
6. Quadrino S. *Il pediatra e la famiglia*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2006.
7. Baronciani D, Basevi V, Gangemi M. la valutazione dell'efficacia del counselling: adottare o adattare le regole dell'Evidence Based Medicine? *Prospettive in Pediatria* 2005;35:305-8.

RUOLO DELLE ASSOCIAZIONI A TUTELA DELLE PERSONE CON AUTISMO E SINDROME DI ASPERGER

FANTASIA

Federazione delle Associazioni Nazionali a Tutela delle persone con Autismo e Sindrome di Asperger, Roma

L'associazionismo dedicato all'autismo svolge in Italia, da più di 20 anni, azione indispensabile di stimolo nei confronti della comunità scientifica nazionale, delle pubbliche istituzioni, della scuola e della società in generale, al fine di promuovere orientamenti diagnostici, abilitativi e educativi adeguati e in conformità con le conoscenze scientifiche internazionali.

FANTASIA (www.fantasiautismo.org), raccoglie dal settembre 2008 in unico coordinamento le tre principali organizzazioni no profit italiane impegnate nella tutela dei diritti delle persone con autismo: ANGSA ONLUS (Associazione Nazionale Genitori Soggetti Autistici, www.angsaonlus.org), Autismo Italia ONLUS e Gruppo Asperger Onlus. FANTASIA vuole costituire un punto di riferimento nazionale autorevole, promuovere le linee guida dei corretti trattamenti riabilitativi, ispirandosi alla Carta dei Diritti delle Persone con Autismo, adottata dal Parlamento Europeo. Collabora attivamente con la Federazione Italiana Superamento Handicap e con tutte le organizzazioni che ne fanno parte.

FANTASIA intende diffondere informazioni corrette sull'autismo e sui modelli di intervento, in coerenza con le definizioni internazionali (ICD e DSM) e con le conoscenze raggiunte dalla comunità scientifica e ritiene suo compito denunciare le falsificazioni dei mercanti di illusioni.

Alla luce della prospettiva basata sul diritto, introdotta dalla Convenzione delle Nazioni Unite sui Diritti delle Persone con Disabilità., ratificata ed entrata in vigore in Italia nel Maggio 2009, l'evidenza scientifica di efficacia dell'intervento nel promuovere l'inclusione e la partecipazione sociale delle persone con disabilità, incluse quelle con Disturbo dello Spettro Autistico, non può più essere considerata solo un'opzione, ma un dovere a livello collettivo e individuale. È quindi prioritario indirizzare la spesa pubblica ad assicurare che interventi accreditati dalla Comunità Scientifica siano resi disponibili a tutte le persone con autismo di ogni età, sulla base delle necessità individuali.

Il diritto alla conoscenza della causa eziologica, quando è già possibile e codificato, è un diritto indipendente dalla successiva possibilità di trattamento, la cui ricerca resta comunque condizionata dal reperimento di un numero sufficiente di casi per consentire la sperimentazione scientifica.

Le associazioni delle persone con autismo e dei loro familiari sono consapevoli di non possedere, in gran parte dei casi e per ovvie ragioni, sufficienti competenze in campo medico-scientifico. Risulta pertanto loro difficile, se non impossibile, valutare appieno l'attività di ricerca e distinguere, nella gran massa dei dati presenti in letteratura, i risultati conclusivi e incontrovertibili di un lungo lavoro di ricerca dalle osservazioni puramente aneddotiche o dalle ipotesi rese obsolete da studi successivi.

Le associazioni avvertono il grave rischio che persone con autismo e le loro famiglie possano cadere preda di chi cerca di speculare sulle loro disgrazie proponendo soluzioni miracolose pseudoscientifiche ma prive di riscontri obiettivi.

Il diritto ad un consenso veramente informato include il diritto di conoscere quale sia la validità scientifica di quanto viene proposto e se vi sia un unanime accordo a riguardo da parte della comunità medica.

È necessario che interventi in fase sperimentale siano sempre eseguiti gratuitamente, in ambiente idoneo sotto stretto controllo pubblico e di comitati che ne accertino la liceità etica e che debbano sempre essere accuratamente valutati gli eventuali rischi, sofferenze o semplicemente i disagi a cui verrebbe sottoposto il paziente con autismo.

La ricerca biomedica orientata a contrastare le conseguenze del “danno” autistico sulla qualità della vita delle persone colpite dovrebbe costituire una priorità in ambito sanitario.

Tuttavia, l’urgenza di fornire risposte più mirate alle necessità dei malati non implica che qualsiasi progetto di ricerca debba essere indiscriminatamente sostenuto.

In considerazione della particolare vulnerabilità e della limitata capacità di scelta dei pazienti con autismo, i programmi di ricerca dovrebbero prevedere il consenso informato dei diretti interessati anche attraverso l’uso di strumenti di comunicazione aumentativa, oppure, in caso di impossibilità di scelta, dei loro genitori e legali rappresentanti, ed essere attentamente valutati da comitati etici a garanzia che i potenziali benefici siano nettamente superiori agli eventuali rischi.

Accanto a tali considerazioni più prettamente inerenti la ricerca scientifica, FANTASiA non può evitare di sottolineare con forza che nel nostro Paese si stimano almeno 360 mila persone con autismo, ma solo poche di queste possono accedere a diagnosi precoce e a trattamenti adeguati. Infatti, la situazione dei servizi sanitari e socio sanitari preposti alla “presa in carico” delle persone con autismo non è soddisfacente, e presenta poche luci e molte ombre.

In alcuni territori è disponibile solo il servizio di diagnosi e di valutazione funzionale, mentre in altri manca quasi totalmente. In tutte le aree, i servizi di presa in carico sono assenti o carenti, sia per i bisogni dell’infanzia che per quelli dell’adolescenza. Per quanto riguarda gli adulti, inoltre, si nota un brusco e immotivato calo delle diagnosi di autismo dopo i 18 anni.

Questo ha come conseguenza l’assenza di progetti specifici, l’abbandono e la forzata istituzionalizzazione.

Troppo spesso i genitori dei piccoli con autismo sono costretti a rivolgersi a centri privati affinché i loro bambini possano beneficiare di corretti metodi e trattamenti di tipo cognitivo comportamentale, accollandosene naturalmente i costi.

Per i bambini con autismo la Scuola non è solo luogo di istruzione, ma anche una parte rilevante del progetto educativo, il cui fine è lo sviluppo delle potenzialità e delle capacità di adattamento e di autonomia della persona.

Nell’approccio cognitivo comportamentale è previsto un sistema integrato di interventi continui e coordinati che garantiscano la globalità della presa in carico e riconoscano, come opportunità di abilitazione, tutti gli ambienti che i bambini e/o adolescenti con autismo frequentano, a cominciare, appunto, dalla Scuola. Per questo motivo la progettazione educativa scolastica deve disporre delle risorse e delle regole adatte a rinforzare e condividere il progetto individuale complessivo, insieme alla famiglia, agli insegnanti, agli educatori e agli operatori socio sanitari.

La maggior parte degli adolescenti e dei giovani adulti con autismo non può contare su alcuna forma di assistenza al di fuori delle cure parentali e gli effetti della mancanza di un sostegno adeguato peggiorano al crescere dell’età. Persino per i casi di autismo ad alto funzionamento non esistono luoghi e opportunità di svago e di avviamento lavorativo di cui diventare partecipi. Bisognerebbe poter contare su programmi di emancipazione progressiva dalla famiglia. Devono essere realizzati dei progetti “ponte” verso la vita adulta che comprendano momenti di studio, di lavoro, di gioco, come naturalmente avviene per tutti i loro coetanei.

Troppo spesso, ormai, i genitori degli adolescenti e degli adulti con autismo devono mettere in campo tutta la loro “capacità imprenditoriale” (compresi gli enormi rischi economici e finanziari personali!) per creare in privato centri diurni e di aggregazione, comunità alloggio per i loro figli.

Se è vero che le persone con autismo non “guariscono”, è pur vero e dimostrato che si può fare molto per aumentare la loro autonomia personale, incrementare le loro abilità di comunicazione e di relazione, favorire il loro inserimento sociale e lavorativo. Le persone con autismo, e le loro famiglie, possono migliorare molto la qualità della loro vita e, come gli altri, realizzarsi come persone all’interno di una comunità che non li discrimini.

Ciò è possibile esclusivamente quando i servizi sanitari, socio sanitari ed educativi offrano progetti d’intervento adeguati in qualità e quantità. Alla formazione specifica e qualificata degli specialisti, degli operatori, degli insegnanti, va affiancata, infatti, la capacità di progettazione e di riorganizzazione dei servizi che rispondano alle necessità “tipiche” dei Disturbi dello Spettro Autistico.

L’urgenza di tali esigenze è stata sottolineata dal Ministero della Salute nella Relazione Finale (aprile 2008) del Tavolo Nazionale di Lavoro sull’Autismo, ai cui lavori hanno partecipato le associazioni rappresentate in FANTASiA (1).

La constatazione che l’autismo coinvolge molte più persone e famiglie di quanto si sia pensato fino a poco tempo fa – si legge in tale Relazione – *“richiede un rapido e profondo processo di riorganizzazione dei servizi e in prima istanza di quelli sanitari, sia per quanto riguarda l’effettuazione della diagnosi tempestiva e la continuità tra diagnosi e inizio di un adeguato progetto terapeutico, integrato altrettanto precoce, sia per quanto riguarda l’esigenza di coprire il vuoto, anche diagnostico, degli interventi per l’età adulta”*.

Viene ribadita la necessità, nel medesimo documento, di una *“azione di sistema nazionale”* che richiede l’elaborazione *“da parte del Ministero della Salute, in collaborazione con le Amministrazioni Regionali, un piano di indirizzo operativo che fornisca indicazioni omogenee per la programmazione, attuazione e verifica dell’attività per i minori e adulti affetti da autismo, per migliorare le prestazioni della rete dei servizi, favorire il raccordo e coordinamento tra tutte le aree operative coinvolte.”*

Si tratta di implementare un modello organizzativo che preveda in primo luogo la *“individuazione, in ogni Regione, di centri di riferimento con consolidate competenze ed esperienze a supporto dell’attività svolta dai Servizi territoriali e in continuo raccordo con gli stessi e le famiglie”*.

Tali strutture specialistiche, però, non sono da intendere come “cattedrali nel deserto”, ma come punti di snodo e di riferimento tra tutte le aree sanitarie coinvolte: le Neuropsichiatriche infantili, i Servizi di Psichiatria dei Dipartimenti di Salute Mentale, la rete complessiva della Pediatria (ospedaliera e di libera scelta) anche per programmi di screening precoci e la Medicina di Base.

L’obiettivo è *“distribuire uniformemente a livello territoriale gli interventi di base per poter rispondere ai bisogni del bambino e dell’adulto con autismo e delle famiglie nel contesto naturale di vita”*. Quindi, oltre ai servizi sanitari è necessario procedere con più incisività all’integrazione di questi con i servizi sociali e le agenzie educative, tenendo naturalmente nella debita considerazione le iniziative delle Associazioni delle persone con autismo e le loro famiglie, del privato e del “privato sociale”.

La Relazione fa esplicito riferimento anche al monitoraggio costante sulla Qualità dei servizi *“che va indagata sulla base di indicatori di efficacia delle procedure abilitative”*.

Purtroppo, FANTASiA sottolinea con rammarico come non si sia dato seguito alle Raccomandazioni contenute nella Relazione Finale del Ministero.

Le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità sui Trattamenti costituiranno senz'altro un punto importante di approdo e permetteranno al nostro Paese di recuperare parte del "ritardo" scientifico (in sostanza e in metodo) che ha accumulato in materia di autismo.

Le persone con autismo e le loro famiglie (quindi, qualche milione di persone!) aspettano, però, ancora (e forse da troppo tempo) l' "Azione Nazionale" (richiamata nella Relazione del Tavolo) che dia impulso a un modello organizzativo efficace dei Servizi e che, innanzitutto, permetta loro di godere realmente – come gli altri cittadini – dell'inalienabile diritto all'opportunità di una vita piena e dignitosa e alla possibilità di realizzare le proprie aspirazioni e potenzialità.

Bibliografia

1. Ministero della Salute. *Tavolo nazionale di lavoro sull'autismo. Relazione Finale*. 2008. Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_810_allegato.pdf ultima consultazione 27/12/2011.

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, ottobre-dicembre 2011 (n. 4) 22° Suppl.