



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in Psicologia

Ciclo XXVI

**Fenotipi Intermedi nella Sindrome Autistica:
uno studio del profilo cognitivo di un gruppo di
fratelli di bambini con Disturbo dello Spettro
Autistico**

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. Tiziana Mancini

Tutor:
Chiar.mo Prof. Leonardo Fogassi

Co-Tutor:
Chiar.mo Prof. Silvia Perini

Dottorando: Valentina Gizzonio

INTRODUZIONE	3
CAPITOLO I – I DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO	5
1.1 Cenni Storici.....	5
1.2 Criteri Diagnostici.....	8
1.3 Epidemiologia.....	20
1.4 Meccanismi Eziopatogenetici.....	21
1.5 Prognosi.....	29
CAPITOLO II – FENOTIPO AUTISTICO ALLARGATO: <i>Una rassegna di studi sperimentali</i>	30
2.1 Broader Autism Phenotype e Intermediate Phenotype.....	30
2.2 Abilità sociali, di comunicazione e tratti di personalità	31
2.3 Coerenza Centrale.....	32
2.4 Funzioni Esecutive.....	32
2.5 Cognizione Sociale.....	33
2.6 Processamento fonologico e abilità di lettura.....	33
2.7 Abilità Cognitive.....	34
CAPITOLO III – STUDIO SPERIMENTALE	37
3.1 MATERIALI E METODI	37
3.2 RISULTATI.....	42
3.3 DISCUSSIONI.....	47
Appendice.....	50
Riferimenti Bibliografici.....	54

Il progetto del mio dottorato di ricerca in Psicologia si è rivolto allo studio dei Disturbi Pervasivi dello Sviluppo, con particolare attenzione allo studio delle abilità motorie non solo in bambini con tale patologia ma anche nei loro fratelli. Poiché numerosi sono gli studi che da oltre vent'anni documentano deficit motori in soggetti con autismo (Wing, 1981; Tantam, 1988; Gillberg, 1989; Fournier et al., 2010; Nobile et al., 2011; MacNeil e Mostofsky, 2012), il mio obiettivo è quello di comprendere se deficit motori sono presenti anche nei fratelli di bambini affetti da tale patologia. Al fine di delineare un profilo di funzionamento motorio e cognitivo, la batteria di test utilizzata ha compreso: una prova per la valutazione delle prassie (Florida Apraxia Battery, Rothi, 2003; modified for children, Mostofsky, 2006) in tre modalità differenti (su comando verbale, su imitazione e con oggetto), una prova neurologica (The Physical and Neurological Examination for Soft Signs- PANESS, Denckla, 1985), una prova di pianificazione (Torre di Londra, Sannio Fancello et al., 2006), una parte del test Movement ABC (Batteria per la valutazione motoria del bambino, Henderson e Sugden, 2000) per la valutazione delle abilità manuali fini ed infine un test di livello intellettivo (Wechsler Intelligence Scale for Children III) (Wechsler, 1991; standardizzazione italiana di Orsini e Picone, 2006).

L'intero progetto ha richiesto una raccolta dati eseguita in centri distribuiti sull'intero territorio nazionale, in collaborazione con il personale medico locale (neurologi e neuropsichiatri). Inoltre, lo scoring dei test neurologici motori è stato eseguito da 3 neuropsichiatri infantili in cieco rispetto al gruppo di appartenenza dei bambini. Data la complessità del progetto, i risultati ad oggi disponibili sono unicamente quelli relativi alle scale Wechsler.

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è quindi quello di confrontare il profilo cognitivo dei soggetti con autismo (ASD) e dei loro fratelli rispetto a un gruppo di controllo. L'attenzione rivolta alla popolazione di fratelli si inserisce all'interno di un approccio per lo studio dell'autismo quale è quello dei "Fenotipi Intermedi" (IP). Per fenotipi intermedi si intendono quei tratti oggettivi (comportamentali, neuropsicologici o neurofisiologici) che si riscontrano nei familiari di persone affette e che riflettono la predisposizione per una malattia (Gottesman e Gould, 2003). Nel nostro lavoro i Fenotipi Intermedi sono i fratelli di bambini con diagnosi di autismo in quanto da una parte condividono lo stesso patrimonio genetico ma nello stesso tempo sono bambini

che non presentano alcuna patologia evidente. Secondo la nostra ipotesi i fratelli dei bambini con autismo, pur avendo un funzionamento globale nella norma (analogo al gruppo di controllo costituito da bambini a sviluppo tipico) potrebbero presentare tratti, seppur non macroscopicamente evidenti, in linea con i loro fratelli autistici.

Dopo un primo capitolo in cui si descrivono le caratteristiche principali dei soggetti affetti da sindrome autistica e le principali teorie eziologiche che nel corso degli anni si sono susseguite, si passerà in rassegna la letteratura che si è concentrata sulle caratteristiche tipiche della sindrome autistica presenti anche nei familiari dei soggetti affetti, con particolare attenzione agli studi condotti principalmente con le scale Wechsler, per poi, infine, presentare il nostro lavoro.

I DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO

1.1 Cenni Storici

Autismo, dal greco *autòs*, significa *sé stesso* e fu utilizzato per la prima volta nel 1943 da Leo Kanner (Kanner, 1943), psichiatra austriaco che cercò di descrivere con questo termine la condizione di 11 bambini tra i 2 e i 10 anni che mostravano un'assenza relazionale, importanti deficit nella comunicazione e nel linguaggio, assenza di uso corretto dei pronomi ed uso bizzarro di alcune parole. Fin dall'originaria descrizione, Kanner segnalò, accanto all'isolamento, la dimensione ossessiva dell'autismo, l'importanza delle routine che si esplicava con una tendenza a restringere l'intenzionalità psicomotoria, concentrandola nella ripetizione. Questo comportamento non sembrava riconducibile a nessuna patologia fino ad allora identificata.

Negli stessi anni, anche il pediatra austriaco Hans Asperger (1944) descrisse bambini che presentavano manifestazioni sintomatiche simili a quelle osservate da Kanner e, per riferirsi a tali anomalie dello sviluppo, utilizzò il medesimo termine, senza essere a conoscenza degli studi dell'altro. Tale convergenza sembra riconducibile all'etichetta "*Autismo*" utilizzata da Bleuler (1916) qualche anno prima per indicare un comportamento, che si osserva in pazienti schizofrenici, caratterizzato da chiusura, evitamento dell'altro ed isolamento.

L'isolamento sociale, le stereotipie e la resistenza ai cambiamenti di routine descritti da Asperger ricalcavano in maniera sorprendente le caratteristiche degli 11 bambini descritti da Kanner. In entrambi i gruppi erano inoltre presenti anomalie nella comunicazione, difficoltà nell'adattamento sociale, stereotipie nei movimenti. I soggetti descritti da Asperger differivano dai bambini descritti da Kanner per la presenza di un buon livello cognitivo, senza alterazioni del linguaggio, né in espressione né in comprensione. Il linguaggio era integro nella sua strutturazione fonologica e grammaticale, sintattica e semantica, ma presentava evidenti alterazioni nella funzione comunicativa interpersonale, ovvero nella pragmatica del linguaggio.

Asperger individuò tre importanti aree nelle quali i suoi soggetti differivano da quelli di Kanner:

1. linguaggio: i soggetti di Asperger avevano un eloquio scorrevole. Nei soggetti di Kanner, invece, erano presenti importanti deficit nella comunicazione linguistica;
2. motricità: nella opinione di Kanner, i bambini risultavano "impacciati" solo rispetto a compiti di motricità complessa; secondo Asperger presentavano un'analoga goffaggine del corpo, un impaccio psicomotorio, mimico e posturale che comprendeva sia la motricità complessa che quella fine.
3. capacità di apprendere: Kanner pensava che i bambini mostrassero prestazioni più elevate quando apprendevano in maniera meccanica, quasi automatica; Asperger li descriveva invece come "pensatori astratti".

Il lavoro di Kanner ebbe maggiore risonanza rispetto al lavoro di Asperger in quanto mentre quest'ultimo pubblicò in lingua tedesca, il lavoro del primo venne pubblicato in lingua inglese. Per anni il disturbo venne identificato come "Disturbo di Kanner". Fu solo nel 1981, dopo la pubblicazione di un lavoro di Lorna Wing, psichiatra britannica, che si venne a conoscenza della variante descritta da Asperger e nel 1991 il lavoro del pediatra viennese venne tradotto in inglese.

Negli anni settanta Rutter (1978) specificò ulteriormente il quadro descritto da Kanner, individuando, attraverso uno studio comparato di bambini autistici e bambini con altri tipi di disturbo, alcuni sintomi tipici dell'autismo infantile. Questi comprendono: un'incapacità a sviluppare rapporti sociali, una particolare forma di ritardo nello sviluppo del linguaggio con presenza di ecolalia e inversione pronominale e vari fenomeni rituali e compulsivi. Rutter sottolineò inoltre che circa i tre quarti dei bambini con autismo hanno anche un ritardo mentale.

La moderna concezione dell'autismo, e anche la sua nosografia attuale, nascono e si sviluppano negli anni '70, quando viene definitivamente accolta la separazione del tema dell'autismo da quello della schizofrenia e delle psicosi in generale. Il passaggio fondamentale del DSM III (1980) è rappresentato da una definizione dell'autismo infantile fortemente influenzata dai lavori di Rutter (1974, 1978), che formalizza e riprende l'originaria descrizione kanneriana, e dai lavori di Wing e Gould (1979).

Nel 1979 Lorna Wing e Judith Gould svolsero uno studio epidemiologico sull'intera popolazione di una regione dell'Inghilterra (coorte di Camberwell). Dallo studio emerse

un'associazione non casuale fra tre domini sintomatologici operazionalmente definibili. Questi domini potevano combinarsi nei singoli casi per gravità e sintomatologia clinica riferibile a ciascun dominio. La molteplicità di combinazioni determina delle variazioni importanti all'interno di un continuum mantenendo comunque una sua coerenza.

La triade di Wing-Gould è costituita da:

- disturbo qualitativo delle capacità di interazione sociale;
- disturbo qualitativo delle capacità comunicative, linguistiche e non linguistiche e delle capacità immaginative;
- repertorio ristretto e ripetitivo di interessi e attività.

La triade di Wing-Gould non contiene nessuna novità rispetto alle precedenti descrizioni, dal punto di vista clinico e psicopatologico, ma suggerisce un *continuum* nello spettro autistico, con numerose gradazioni, varianti e combinazioni di gravità nei vari domini, che possono rivelarsi nello stesso bambino in situazioni differenti e a differenti età.

1.2 Criteri Diagnostici

- DSM IV

Gli esperti sono giunti ad un generale accordo nell'utilizzare alcuni precisi criteri comportamentali per la diagnosi di Autismo. Quelli usati più comunemente sono stati formulati dalla American Psychiatric Association, codificati nel DSM-IV-TR (**Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4th Edition – Text Revision**) (APA, 2001), e dalla Organizzazione Mondiale della Sanità con l'ICD 10 (**International Classification of Diseases**) (OMS, 1995). Entrambi i manuali includono il Disturbo Autistico in una più ampia famiglia diagnostica (nel DSM IV-TR: **Disturbi Generalizzati dello Sviluppo**; nell'ICD 10: **Sindromi da Alterazione Globale dello Sviluppo Psicologico**) comprendente disturbi che implicano una distorsione dello sviluppo che riguarda la comunicazione verbale e non-verbale, le capacità sociali e l'attività immaginativa.

All'interno di questa categoria diagnostica, il DSM-IV include:

- il Disturbo Autistico (F84.0);
- il Disturbo di Rett (F84.2);
- il Disturbo Disintegrativo della Fanciullezza (F84.3);
- il Disturbo di Asperger (F84.5);
- il Disturbo Generalizzato dello Sviluppo Non Altrimenti Specificato (F84.9).

Nell'ICD 10, invece, sono descritte le seguenti sindromi:

- Autismo Infantile (F84.0);
- Autismo Atipico (F84.1);
- Sindrome di Rett (F84.2);
- Sindrome Disintegrativi dell'Infanzia di altro tipo (F84.3);
- Sindrome Iperattiva associata a RM e Movimenti Stereotipati (F84.4);
- Sindrome di Asperger (F84.5);
- Altre sindromi da alterazione globale dello sviluppo psicologico (F84.8);
- Sindrome non specificata da alterazione globale dello sviluppo psicologico (F84.9).

Il Disturbo Autistico si manifesta con un pattern specifico di sintomi riconducibili in particolar modo a tre aree:

- Interazione sociale reciproca;
- Comunicazione e linguaggio;
- Modelli di comportamento, interessi e attività ristretti, ripetitivi e stereotipati.

I criteri su cui fondare la **diagnosi** sono **di tipo comportamentale** e codificati nel DSM-IV-TR (APA, 2001) e nell'ICD-10 (OMS, 1995) in modo pressoché analogo:

CRITERIO A.

Un totale di 6 (o più) voci da (1), (2), e (3), con almeno 2 da (1), e una ciascuna da (2) e (3):

1) Compromissione qualitativa dell'interazione sociale, manifestata con almeno 2 dei seguenti:

- a. marcata compromissione nell'uso di svariati comportamenti non verbali, come lo sguardo diretto, l'espressione mimica, le posture corporee e i gesti, che regolano l'interazione sociale;
- b. incapacità di sviluppare relazioni coi coetanei adeguate al livello di sviluppo;
- c. mancanza di ricerca spontanea della condivisione di gioie, interessi o obiettivi con altre persone;
- d. mancanza di reciprocità sociale o emotiva.

2) Compromissione qualitativa della comunicazione come manifestato da almeno 1 dei seguenti:

- a. ritardo o totale mancanza dello sviluppo del linguaggio parlato (non accompagnato da un tentativo di compenso attraverso modalità alternative di comunicazione come gesti o mimica);
- b. in soggetti con linguaggio adeguato, marcata compromissione della capacità di iniziare o sostenere una conversazione con altri;
- c. uso di linguaggio stereotipato e ripetitivo o linguaggio eccentrico;
- d. mancanza di giochi di simulazione vari e spontanei, o di giochi di imitazione sociale adeguati al livello di sviluppo.

3) Modalità di comportamento, interessi e attività ristretti, ripetitivi e stereotipati, come manifestato da almeno 1 dei seguenti:

- a. dedizione assorbente ad uno o più tipi di interessi ristretti e stereotipati anomali o per intensità o per focalizzazione;
- b. sottomissione del tutto rigida ad inutili abitudini o rituali specifici;
- c. manierismi motori stereotipati e ripetitivi;
- d. persistente ed eccessivo interesse per parti di oggetti.

CRITERIO B.

Ritardi o funzionamento anomalo in almeno una delle seguenti aree, con esordio prima dei 3 anni di età:

- 1) interazione sociale;
- 2) linguaggio usato nella comunicazione sociale;
- 3) gioco simbolico o di immaginazione.

CRITERIO C.

L'anomalia non è meglio attribuibile al Disturbo di Rett o al Disturbo Disintegrativo della Fanciullezza (Diagnosi Differenziale).

- DIAGNOSI DIFFERENZIALE

All'interno di una realtà così complessa ed eterogenea come quella dell'Autismo è di fondamentale importanza la diagnosi differenziale (Criterio C, DSM IV). I quadri di maggior sovrapposizione con l'Autismo sono:

- Ritardo Mentale: L'associazione con l'Autismo è ancora in via di studio, ma da un punto di vista descrittivo si dovrebbe tenere presente che nel Ritardo, generalmente, le abilità sociali e comunicative (non necessariamente verbali) sono conservate ed in linea con il livello generale di sviluppo cognitivo.
- Ipoacusia: Bambini con problemi uditivi possono mettere in atto comportamenti che mimano l'Autismo. Solitamente, però, nell'ipoacusia sono conservati l'interesse per le persone e l'intento comunicativo e si osserva lo sviluppo di modalità comunicative alternative al linguaggio (es. gesti).
- Sindrome di Landau-Kleffner: Questa forma particolare di epilessia è accompagnata da un'afasia acquisita che potrebbe far pensare ad un Autismo regressivo. In realtà,

nella Landau-Kleffner non si osservano i comportamenti della triade ed è presente un quadro elettroencefalografico caratteristico.

- **Disturbi Specifici di Linguaggio:** Situazioni di grave deficit nella comprensione del linguaggio possono accompagnarsi a disinteresse verso le persone e ad isolamento, soprattutto nei primi 3 anni di vita; tuttavia, le abilità sociali e l'intento comunicativo dovrebbero essere conservati.
- **Schizofrenia:** In alcuni casi può manifestarsi in bambini anche molto piccoli (Very Early Onset Schizophrenia), ma la storia di questo disturbo è differente da quella dell'Autismo poiché insorge, di solito, dopo un periodo di sviluppo tipico e si complica precocemente con fenomeni produttivi (es. deliri e allucinazioni).
- **Mutismo Selettivo:** Questo disturbo tipicamente si manifesta solo in alcuni contesti (es. scuola), mentre in altri è assente (es. famiglia) e non presenta atipie negli interessi, nei comportamenti o nelle abilità sociali.
- **Disturbo Ossessivo-Compulsivo:** Nei casi di Autismo a più alto funzionamento cognitivo i ragazzi possono sviluppare rituali e routine anche molto simili a quelli tipici delle patologie ansiose, ma la differenza centrale con i Disturbi Ossessivo-Compulsivi rimane la presenza di atipie socio-comunicative e relazionali peculiari.
- **Disturbo Reattivo dell'Attaccamento:** Nei bambini che hanno vissuto storie di abuso, incuria e abbandono possono manifestarsi comportamenti stereotipati, isolamento sociale e deficit comunicativi che solitamente però regrediscono all'inserimento del bambino in un ambiente più adatto.
- **Disturbo Schizoide di Personalità:** In questo tipo di patologia la tendenza all'isolamento si manifesta solo in alcuni contesti, mentre in altri i pazienti sono in grado di mettere in atto comportamenti socio-relazionali del tutto adeguati.
- **Disturbo Evitante di Personalità:** Nel Disturbo Evitante il ritiro dalle relazioni sociali è determinato dall'ansia nel contatto con gli altri in situazioni sociali.

- DSM V

La recente versione del DSM versione V (DSM V), pubblicata in America nel corrente anno (APA, 2013), apporta notevoli differenze rispetto ai criteri diagnostici e rispetto alla concezione dell'autismo.

La prima modifica introdotta riguarda il nome della categoria che ora è *Disturbi dello Spettro Autistico*, all'interno della quale rientrano, senza più alcuna suddivisione diagnostica, il disturbo autistico (autismo), il disturbo di Asperger, il disturbo disintegrativo della fanciullezza e il disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato. Il razionale di questa scelta è dovuta all'evidenza che le differenze tra i disturbi, nel tempo, si sono mostrate essere inconsistenti e dovute più al livello di gravità del linguaggio e al livello intellettivo che ai sintomi caratteristici della sindrome. La sindrome autistica oggi è vista come un *continuum* di gravità sintomatologica che interessa funzioni diverse in differenti modi sulla base della qualità e quantità della presenza dei sintomi caratterizzanti la sindrome.

La seconda grande differenza rispetto alle edizioni precedenti è che, nel nuovo manuale diagnostico, tre criteri diventano due (Disturbi nella comunicazione/interazione sociale e Interessi ristretti e comportamenti ripetitivi) in quanto negli anni si è notato che i deficit nella comunicazione e nell'interazione sociale sono inseparabili e che i disturbi di linguaggio non sono specifici dell'autismo e sono considerati essere fattori che influenzano la gravità dei sintomi. Entrambi questi criteri devono essere presenti affinché la diagnosi possa sussistere.

Per fare diagnosi di Disturbi dello Spettro Autistico, secondo il DSM V, devono essere soddisfatti i criteri di seguito menzionati.

A) Deficit persistenti in comunicazione sociale e interazione sociale in diversi contesti e ambienti di vita non spiegabili da un generale ritardo nello sviluppo e aventi le seguenti tre caratteristiche:

1. Deficit nella reciprocità emotivo-sociale che può presentarsi in un range che va da una anomalia nel contatto sociale fino al fallimento del rispetto dei turni conversazionali con una ridotta condivisione di interessi, emozioni e affetti ed una mancanza totale di iniziativa di interazione sociale.

2. Deficit nella comunicazione non verbale utilizzata in contesti di interazione sociale che possono presentarsi in un range che va da una ridotta integrazione tra comunicazione verbale e non verbale, attraverso anomalie nel contatto oculare e nell'uso del corpo o difficoltà nella comprensione e nell'uso della comunicazione non verbale, fino ad una totale assenza di mimica facciale e gestualità.
3. Difficoltà nello stabilire e mantenere relazioni appropriate al livello di sviluppo (oltre a quelle con i caregivers). Il range di gravità si colloca su più livelli, da una difficoltà di regolazione del comportamento in diversi contesti sociali, ad una difficoltà nel gioco di finzione, fino a non riuscire a stabilire rapporti di amicizia per una apparente assenza di interesse nei confronti delle persone.

B) Comportamenti, interessi o attività ristrette o ripetitive come manifestate da almeno due dei seguenti indizi:

1. Linguaggio, motricità, uso degli oggetti stereotipato o ripetitivo (ad esempio stereotipie motorie, ecolalia, uso ripetitivo di oggetti o frasi idiosincratiche).
2. Aderenza eccessiva alle routines, presenza di schemi ritualizzati di comportamento verbale o non verbale o eccessiva resistenza al cambiamento (come rituali motori, insistenza per le stesse cose o lo stesso cibo, domande ripetitive o fastidio eccessivo per piccole modifiche).
3. Interessi molto limitati e ristretti che sono anomali per intensità e fissità di pensiero (ad esempio forte attaccamento o preferenza per oggetti insoliti, con un interesse eccessivamente circoscritto e perseverativo)
4. Ipo o iper reattività agli stimoli sensoriali o insolito interesse per gli aspetti sensoriali dell'ambiente (come ad esempio l'apparente indifferenza al dolore/calore/freddo, la reazione eccessiva per specifici suoni, un'attenzione anomala per gli odori o per la tipologia di materiale con cui gli oggetti sono fatti).

C) I sintomi devono essere presenti in prima infanzia (ma non possono diventare pienamente manifesti prima che le richieste sociali diventino troppo alte per le capacità del bambino)

D) I sintomi limitano e compromettono il funzionamento di tutti i giorni

- DIAGNOSI PRECOCE

Un punto estremamente importante nella riflessione diagnostica sull'Autismo è quello riguardante la diagnosi precoce, poiché quanto prima si giunge alla definizione di una diagnosi precisa tanto prima è possibile iniziare a proporre interventi abilitativi ed educativi adeguati, favorendo al meglio lo sviluppo del bambino. Da dati di ricerche recenti emerge che **già all'età di 2 anni** è possibile formulare una diagnosi di Autismo con un buon margine di precisione e sicurezza (Charman e Baird, 2002; Cox et al., 1999; Stone et al., 1999). Già in età precoce, dunque, i Pediatri non dovrebbero sottovalutare le preoccupazioni dei genitori negli ambiti dello sviluppo sociale, della comunicazione e del comportamento e, in occasione dei bilanci di salute periodici, **soprattutto a 18 e 24 mesi**, dovrebbero porre alle mamme e ai papà semplici domande mirate (SINPIA, 2005).

Per un'indagine più completa e strutturata si può ricorrere alla scala **CHAT (Checklist for Autism in Toddlers)** (Baron-Cohen et al., 1992), somministrabile a bambini di 18 mesi e di facile compilazione. Questa checklist, infatti, è costituita da soli 14 item che indagano vari aspetti del comportamento (imitazione, attenzione congiunta, indicazione, gioco di finzione etc.), dei quali 5 strutturati per l'osservazione diretta da parte del Pediatra e 9 redatti in forma di domanda da rivolgere ai genitori. Tra i 14 item ve ne sono alcuni considerati "chiave", che vengono utilizzati per il calcolo di un punteggio complessivo in base al quale collocare il bambino in una di quattro categorie: "alto rischio di Autismo", "lieve rischio di Autismo", "rischio per Altri Problemi di Sviluppo", "nessun rischio" (SINPIA, 2005).

Un secondo strumento che può essere preso in considerazione con la finalità dello screening è la **M-CHAT (Modified CHAT)** (Robins et al., 2001). La M-CHAT si somministra a 24 mesi e si compone di 23 item ai quali i genitori devono dare una risposta dicotomica del tipo "sì"/"no". Per la somministrazione della scala, quindi, non è necessaria l'osservazione diretta del Pediatra.

- VALUTAZIONE

L'eterogeneità delle manifestazioni sintomatologiche è ampia, pertanto è necessario un percorso diagnostico corredato dall'uso di strumenti riconosciuti a livello internazionale per mettere in luce gli aspetti comportamentali necessari per produrre una conclusione

diagnostica. È altresì utile che l'equipe valutativa sia multidisciplinare e prenda in considerazione molti aspetti prima di formulare una conclusione.

a) Anamnesi:

- anamnesi familiare (es. consanguineità, malattie genetiche, condizioni patologiche, familiarità per disturbi come Autismo o Disturbi Pervasivi, Disturbi di Linguaggio, Ritardo Mentale, Schizofrenia, Disturbi Ossessivo-Compulsivi);
- informazioni relative a gravidanza, parto ed epoca neonatale (anche se questi fattori non sembrano porsi come eziopatogenetici, un'attenta ricostruzione anamnestică può permettere di valutare l'eventuale presenza di segni indicativi di una patologia "intrinseca" del feto, quali un ridotto accrescimento intrauterino, un basso peso alla nascita, difficoltà di adattamento nell'immediato postpartum);
- informazioni relative al primo sviluppo (es. ritmo sonno-veglia, regolazione dell'umore, cammino indipendente, prime parole, sviluppo sociale);
- storia medica del bambino (es. allergie, crisi convulsive, altre diagnosi);
- definizione del quadro comportamentale attuale e delle abilità di adattamento del bambino al suo ambiente di vita (es. cosa preoccupa i genitori, com'è esordito ed evoluto il disturbo, si sono presentate regressioni).

b) Esame obiettivo neurologico e indagini strumentali e di laboratorio:

- esame obiettivo (per ricercare segni e sintomi di condizioni patologiche riportate come frequentemente associate all'Autismo, come X-fragile o sclerosi tuberosa; è utile la misurazione di alcuni parametri auxologici come peso, altezza, perimetro cranico e l'osservazione di eventuali dismorfismi);
- esame neurologico (per osservare la presenza di "sintomi maggiori" come spasticità, paralisi, distonie e di "sintomi minori" come asimmetrie, strabismo, goffaggine motoria generalizzata);
- indagini strumentali e di laboratorio (da effettuarsi a seconda del quadro clinico emergente, dell'anamnesi raccolta e della storia clinica ed evolutiva; possono rivelarsi necessarie indagini audiometriche, genetiche, metaboliche, EEG, neuroimmagini, indagini specifiche per escludere altre patologie).

c) Valutazione Diagnostica:

Gli strumenti utilizzati a fini diagnostici sono basati su criteri comportamentali.

- ADOS

Lo strumento “golden standard” per la valutazione dell’autismo è il test ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) (Lord et al., 2000). Consiste in una valutazione osservativa semi-strutturata che può essere utilizzata per valutare quasi tutti i soggetti con sospetto di Autismo o Disturbo Pervasivo, dai bambini a-verbali (con un’età mentale di minimo 18 mesi e cronologica di minimo 2 anni), agli adulti senza disturbi nella verbalizzazione (l’unico gruppo cui non si rivolge è quello degli adolescenti/adulti non verbali). Nell’osservazione si propongono al soggetto attività specifiche che dovrebbero far emergere quei comportamenti sociali e comunicativi rilevanti ai fini di una diagnosi. La scala propone quattro moduli di valutazione in funzione del livello di comunicazione verbale e dell’età cronologica del soggetto. Dopo aver proposto al soggetto le attività caratterizzanti il modulo prescelto, vengono siglate alcune voci riconducibili a quattro aree: Linguaggio e Comunicazione, Interazione Sociale Reciproca, Gioco/Immaginazione e Creatività, Comportamenti Stereotipati e Interessi Ristretti. I punteggi possibili vanno da 0 (il comportamento non mostra anormalità) a 3 (il comportamento è marcatamente anormale); più alcune codifiche aggiuntive (7: presenza di un’anomalia ma non del tipo specificato; 8: non applicabile). Solo i punteggi attribuiti ad alcune voci critiche delle prime due aree vengono impiegati nell’algoritmo diagnostico. È importante ricordare che dal momento che nella valutazione ADOS non sono incluse informazioni relative alla storia del soggetto o al suo funzionamento in altri contesti ma solo al suo funzionamento “attuale”, questa scala non può essere utilizzata come unico strumento per la diagnosi. È pertanto utile associarla ad un’intervista diagnostica, come l’ADI-R (Lord et al., 1994).

- ADI-R

L’ADI-R (Autism Diagnostic Interview – Revised), (Lord et al., 1994; traduzione italiana a cura di Faggioli et al., 2005) è un’intervista semi-strutturata per genitori di soggetti con sospetto di Autismo o Disturbo Pervasivo con un’età cronologica variabile dalla prima infanzia all’età adulta ma un’età mentale superiore ai 2 anni. Si focalizza sulla raccolta di informazioni sistematiche (soprattutto relative al periodo di sviluppo tra i 4 ed i 5 anni) rispetto alle aree: Linguaggio e Comunicazione, Interazione Sociale

Reciproca, Comportamenti Stereotipati ed Interessi Ristretti. L'intervista si articola in 93 domande suddivise in 9 aree (Background; Domande Introduttive; Primo sviluppo; Acquisizione e Perdita di Linguaggio/Altre capacità; Funzionamento del Linguaggio e della Comunicazione; Sviluppo Sociale e Gioco; Interessi e Comportamenti; Comportamenti Generali; Considerazioni Conclusive). Ogni item può ricevere un punteggio da 0 (il comportamento non è/era presente) a 3 (vi è una chiara anomalia); compresi alcuni punteggi speciali (7: chiara anomalia ma non del tipo specificato; 8: non applicabile; 9: non conosciuto o non chiesto). Sulla base dei punteggi raccolti, attraverso appositi algoritmi, è poi possibile formulare la diagnosi (algoritmi diagnostici) o pianificare l'intervento (algoritmi del comportamento attuale).

d) Valutazione del profilo funzionale

Per la progettazione dell'intervento è sempre consigliabile approfondire i punti di forza e di debolezza del soggetto con una valutazione del funzionamento, del comportamento e delle aree di sviluppo (SINPIA, 2005).

- PEP-3

Il PEP-3 (Psycho-Educational Profile 3), (Schopler et al., 2004; traduzione italiana a cura di Villa e Micheli, 2006) è uno strumento utilissimo al fine di valutare i punti di forza e di debolezza dei soggetti dai 2 ai 7 anni e mezzo con Autismo, Disturbi Pervasivi o gravi deficit della comunicazione. Consente, inoltre, di raccogliere informazioni per la conferma della diagnosi e verificare gli esiti dell'intervento. L'introduzione del PEP (Schopler et al., 1979; 1990) ha rappresentato una grande innovazione in quanto ha reso possibile la valutazione dei soggetti con Autismo, precedentemente ritenuti non valutabili in alcun modo. I punti di forza dello strumento sono: la presenza di prove in cui non è necessaria la competenza verbale; l'utilizzo di materiale concreto; la flessibilità nella somministrazione; l'assenza di tempi cronometrici; il rigore nei criteri di siglatura. Nello specifico, il PEP 3 prevede dieci subtest di performance, dei quali sei di "sviluppo" (Cognitivo Verbale/Preverbale; Linguaggio Espressivo; Linguaggio Ricettivo; Motricità Fine; Motricità Globale; Imitazione Visuo-Motoria) e quattro relativi ai "comportamenti disadattivi" (Espressione Emotiva; Reciprocità Sociale; Comportamenti Motori Caratteristici; Comportamenti Verbalistici). Alle prove di osservazione diretta è affiancato un Questionario da compilare con i genitori, composto da tre sub test (Comportamenti

Problema; Autonomia Personale; Comportamento Adattivo) e due sezioni per la stima del livello attuale di sviluppo ed il grado di problemi presentati in diverse categorie diagnostiche. Ad ogni prova dei subtest di “sviluppo” è possibile attribuire i punteggi: “riuscito” = 2; “non riuscito” = 0; “emergente” = 1. Agli item dei subtest dei “comportamenti disadattivi” è possibile attribuire i punteggi: “appropriato” = 2; “medio” = 1; “grave” = 0, mentre al “Questionario Genitori” vengono attribuiti i punteggi di 0, 1 e 2 in base alla problematicità del comportamento del bambino riportata dai genitori stessi. I punteggi grezzi vengono poi sommati e convertiti in “età di sviluppo” (in relazione ad un campione di bambini americani a sviluppo tipico), “ranghi percentili” e “livelli adattivi” (in relazione ad un campione di bambini americani con Autismo o altre patologie dello spettro).

- **AAPEP**

L' AAPEP (Adult/Adolescent Psycho-Educational Profile), (Mesibov et al., 1988) è l'estensione del PEP, applicabile ad adolescenti e adulti. Si pone l'obiettivo di fornire una valutazione delle abilità effettive e potenziali nelle aree fondamentali per il funzionamento semi-autonomo, sia a casa che nella comunità. Prevede tre contesti di valutazione (a differenza del PEP 3 che prevede solo l'osservazione diretta e il Questionario Genitori): osservazione diretta, famiglia, contesto scolastico e/o lavorativo. Per ognuna delle tre scale vengono prese in considerazione sei aree di funzionamento: Abilità Professionali (Lavorative), Funzionamento Autonomo, Abilità Ricreative (Tempo Libero), Comportamento Professionale, Comunicazione Funzionale, Comportamento Interpersonale. Il tipo di valutazione che si attribuisce agli item è analogo a quello del PEP 3 (“riuscito”, “emergente” e “non riuscito”). Un importante vantaggio di questo tipo di strumento è la possibilità di confrontare le tre scale: ciò che l'esaminatore ha osservato in ambulatorio, ciò che riportano i genitori e gli insegnanti, i colleghi o gli operatori.

e) Altre Valutazioni

Le valutazioni del **livello cognitivo** e delle **abilità linguistiche** sono molto importanti ai fini della diagnosi differenziale, per la formulazione del progetto educativo e per fare previsioni di carattere prognostico. Pertanto, la valutazione cognitiva deve porsi come obiettivo non solo la definizione di un Quoziente, ma anche la descrizione di un profilo di funzionamento che metta in luce le aree di maggior competenza e quelle di più

importante difficoltà. È utile, inoltre, individuare i fattori che possono concorrere alla determinazione del funzionamento intellettivo come ad esempio l'attenzione, la memoria, le abilità visuo-percettive, le competenze prassiche e di problem-solving. L'esame del linguaggio, inoltre, deve comprendere tutti gli aspetti del funzionamento linguistico, dalla fonologia alla pragmatica, in produzione e comprensione (SINPIA, 2005).

1.3 Epidemiologia

In uno studio condotto da Lotter nel 1966, l'autore dimostrò che i casi di Autismo si riscontravano più frequentemente nelle famiglie con uno **status socio-economico** alto. Anche Kanner notò che 8 su 11 dei casi da lui descritti provenivano da famiglie prestigiose (Davison e Neale, 1998). Tuttavia, all'ipotesi di un legame tra l'Autismo e lo status socio-economico elevato è stata rivolta un'articolata critica (Schopler et al., 1979) secondo la quale, in base ad una accurata meta-analisi, esisterebbero una gamma di ragioni che avrebbero portato ad una distorsione sistematica nella scelta dei casi. Ad esempio, i genitori delle classi sociali più alte avevano maggiori conoscenze relativamente alla patologia autistica, maggiori probabilità di avere i contatti giusti e disponevano dei mezzi per effettuare i lunghi viaggi, spesso necessari, per raggiungere i centri psichiatrici più importanti che annoveravano esperti di Autismo. Se non è stata rilevata nessuna prevalenza geografica, etnica o socio-culturale per il Disturbo Autistico, è presente invece un'importante prevalenza rispetto al **genere**: com'è noto, infatti, il rapporto fra maschi e femmine affetti da Disturbi dello Spettro è in genere di 3:1 o 4:1, e tende ad essere più alto nei casi con caratteristiche più spiccatamente simili a quelle descritte da Kanner mentre sfuma nei casi diagnosticati come "Lievi" o ad "Alto Funzionamento" (Zappella, 1996; Fombonne, 2003). Negli ultimi decenni si è notata una considerevole modificazione nei risultati ottenuti con gli studi sulla **prevalenza**. Uno studio epidemiologico condotto da Lotter negli anni Sessanta indicava un'incidenza di 4,5 casi su 10.000 bambini (Lotter, 1966). Tuttavia, i casi presi in considerazione da Lotter erano unicamente esempi di Autismo nella forma descritta da Kanner. Pertanto, è evidente che esiste un numero maggiore di casi meno tipici che potrebbero tranquillamente essere diagnosticati come "autistici" da clinici che impiegassero criteri basati in modo meno rigido sulle nozioni di Kanner (Frith, 1989). Attualmente si parla di circa **1 caso per 1.000** (Fombonne, 2003). Questo dato indica una prevalenza 3/4 volte maggiore di quella stimata 30 anni fa. La maggior parte degli autori è concorde nell'individuare alcuni fattori che hanno inciso sull'aumento del dato di prevalenza (Fombonne, 2001), come:

- una migliore definizione dei criteri diagnostici;
- l'inclusione delle forme più lievi;
- la diffusione di procedure di diagnosi standardizzate;
- una maggiore sensibilizzazione degli operatori e della popolazione generale.

1.4 Meccanismi Eziopatogenetici

Al momento attuale possiamo dire che **“le cause dell’Autismo sono a tutt’oggi sconosciute”** (SINPIA, 2005). L’Autismo è perciò definito, a livello internazionale, come una sindrome comportamentale biologicamente, e non psicologicamente, determinata, ad eziologia non ancora nota. Molti e diversi sono infatti i fattori che possono contribuire allo sviluppo di questa sindrome. Per comprenderli al meglio e cogliere con maggiore facilità i legami tra i vari piani di studio e di analisi clinica e di ricerca possiamo fare riferimento ad alcune aree distinte che, nel loro insieme, richiamano il **“modello sequenziale eziopatogenetico”** tipico della discipline mediche (Rapin, 2004): **Eziologia** (ricerca dei fattori alla base dello sviluppo della patologia), **Anatomia patologica** (studio delle strutture neuroanatomiche e dei sistemi neurotrasmettitoriali che, a fronte degli aspetti eziologici, appaiono disfunzionali), **Patogenesi** (studio di come il funzionamento neuropsicologico anomalo, derivato dall’eziologia e dalla anatomia patologica, abbia ricadute sul comportamento), **Sintomatologia** (studio delle compromissioni comportamentali frutto dell’eziologia, dell’anatomia patologica e della patogenesi tipiche della sindrome).

a) EZIOLOGIA

Fattori di rischio perinatali

Non sono emersi legami tra affezioni mediche interessanti la madre in gravidanza, problemi durante il parto e Autismo (Gillberg e Coleman, 1992). Pare però che, in percentuale interessante, i bambini successivamente diagnosticati come autistici siano stati soggetti ad un numero significativamente più alto di rischi durante la gravidanza e la nascita (Frith, 1989). Fattori perinatali avversi multipli, come ritardo della nascita, ritardo della respirazione, complicazioni varie durante la gravidanza o convulsioni neonatali, possono combinarsi quindi in una **“catena causale”** a fattori ambientali, costituzionali e genetici, per dar luogo ad esiti che vanno dalla morte del feto ad anormalità appena percettibili (Frith, 1989). Tra i fattori ambientali che potrebbero interagire con un particolare assetto genetico pre-esistente durante la vita intrauterina il più studiato è rappresentato dall’esposizione della madre a **pesticidi di uso domestico** (es. shampoo antiparassitari per animali, insetticidi) durante il secondo trimestre di gravidanza (Hertz-Picciotto, 2008).

Infezioni virali e disfunzioni immunologiche

Non ci sono evidenze che meccanismi immunologici o qualsivoglia tipo di vaccinazione (es. antimorbilloso) possano contribuire allo sviluppo della sintomatologia (Parker et al., 2004).

Genetica

Data la rarità del disturbo, è difficile condurre studi genetici: il metodo familiare, ad esempio, presenta problemi particolari perché le persone autistiche non si sposano quasi mai. Ciò nonostante, dati interessanti provengono dagli studi sui gemelli, che hanno rilevato fra i monozigoti un grado di concordanza che va dal 60 al 91%, in confronto a tassi di concordanza inferiori al 20% nelle coppie dizigoti (Bailey et al., 1995). È stata poi individuata un'associazione tra alcune manifestazioni comportamentali e cognitive caratteristiche dei Disturbi dello Spettro e alterazioni genetiche, come la Sindrome dell'X fragile (Bailey et al., 1993), la Sindrome di Möbius (Miller et al., 1998), la sclerosi tuberosa (Smalley et al., 1992), la fenilchetonuria (Folstein e Rutter, 1988) e la neurofibromatosi (Gillberg e Coleman, 1992). L'attenzione della comunità scientifica pertanto è rivolta allo studio degli aspetti genetici (Volkmar et al., 2004). Alla luce della natura estremamente complessa di questo disturbo, non si ritiene che possa esistere **“il gene dell'Autismo”**, ma che lo sviluppo della patologia implichi il coinvolgimento di più geni (Muhle et al., 2004) dislocati su vari cromosomi (2, 7, 13, 14, 15, 16 e 17) e che tale assetto genico si debba combinare con condizioni ambientali particolari che ne favoriscano l'espressione (SINPIA, 2005).

b) ANATOMIA PATOLOGICA

Dal punto di vista anatomico, gli studi sul Sistema Nervoso Centrale dei soggetti affetti hanno evidenziato **anomalie morfologiche** dal livello di citologia neuronale (riduzione del numero e della grandezza) fino a quello di intere regioni cerebrali, quali per esempio: cervelletto, lobi frontali, sistema limbico, corpo calloso, corpi mammillari, tronco dell'encefalo, gangli della base. Oltre a ciò è stato riportato anche un assottigliamento diffuso della corteccia cerebrale, che rende chiaramente l'idea di come tutte queste anomalie risultino ancora estremamente aspecifiche e difficilmente riconducibili ad un quadro eziologico comune (SINPIA, 2005). Anche per quello che

concerne i **sistemi neurotrasmettitoriali** sono emerse anomalie quantitative e qualitative nei sistemi fronto-striatali (coinvolgenti serotonina, dopamina, ossitocina e vasopressina) di natura aspecifica (Volkmar et al., 2004).

c) PATOGENESI- Modelli interpretativi della clinica

Nel corso di questi ultimi anni le ipotesi interpretative che hanno raccolto il maggior numero di consensi sono state fondamentalmente tre: la teoria “Socio-Affettiva”, la teoria della “Teoria della Mente”, la teoria della “Coerenza centrale”, la teoria della “Funzioni Esecutive”, la teoria del Sistema Specchio.

La Teoria “Socio-Affettiva”

Questa teoria parte dal presupposto che l’essere umano nasca con una predisposizione innata ad interagire con gli altri (empatia non inferenziale o intersoggettività primaria). Nell’autismo esisterebbe, invece, un’innata incapacità, biologicamente determinata, ad interagire emozionalmente con l’altro. Tale incapacità, secondo una reazione a cascata, porterebbe all’incapacità di imparare a riconoscere gli stati mentali degli altri, alla compromissione dei processi di simbolizzazione, al deficit del linguaggio e ai deficit di cognizione sociale (Hobson, 1993).

La teoria della “Teoria della Mente”

Con il termine “Teoria della Mente” si indica la capacità di comprendere come nella mente nostra e altrui esistano stati mentali quali pensieri, emozioni, desideri e credenze e come il comportamento degli esseri umani si possa interpretare sulla base di tali stati. Secondo i sostenitori di questo approccio si tratterebbe di un “modulo” cognitivo che matura progressivamente nel tempo, per realizzarsi completamente intorno ai 4 anni ma che, nell’Autismo, non si svilupperebbe o si svilupperebbe in modo parziale, dando luogo ad una “cecità mentale” (mind-blindness) che costituirebbe la base dei comportamenti anomali (Baron-Cohen et al., 1985).

La teoria della “Coerenza Centrale”

In questa ottica a determinare le peculiarità di funzionamento neuropsicologico dei soggetti con Autismo sarebbe la debolezza nel meccanismo della “Coerenza Centrale”, ovvero un’incapacità a sintetizzare in un tutto dotato di significato le informazioni plurisensoriali e parziali (es. visive, linguistiche, uditive, tattili) provenienti dall’ambiente (Frith, 1989). Il profilo cognitivo del bambino autistico, infatti, risulta essere caratterizzato dall’incapacità di cogliere gli stimoli nella loro complessità, da una elaborazione segmentata dell’esperienza, da difficoltà a passare dal particolare al generale tendendo invece a polarizzarsi in maniera esasperata su frammenti di esperienza (SINPIA, 2005).

La teoria delle “Funzioni Esecutive”

Questo modello interpretativo sottolinea come primarie le difficoltà dei soggetti con Autismo nelle “Funzioni Esecutive”, vale a dire nelle abilità di base necessarie per organizzare e pianificare comportamenti e risolvere problemi quali formulare mentalmente un piano d’azione, essere indipendenti dai dati percettivi del contesto, inibire risposte “impulsive”, essere attenti ai feed-back per correggere il piano inizialmente formulato, spostare in modo flessibile l’attenzione (Pennington e Ozonoff, 1996).

La teoria del Sistema Specchio

Diversi autori (Altschuler et al., 1997; Williams et al., 2001) hanno proposto che alcuni tra i sintomi autistici (ad es. la difficoltà di comprensione delle intenzioni degli altri, le risposte inappropriate al comportamento osservato) derivino da un deficit nel meccanismo specchio. I neuroni specchio sono neuroni ‘visuomotori’ scoperti inizialmente nelle scimmie (Di Pellegrino et al., 1992; Gallese et al., 1996; Rizzolatti et al., 1996a; Fogassi et al., 1998; Rizzolatti e Luppino, 2001) e successivamente nell’uomo (Fadiga et al., 1995; Rizzolatti et al., 1996b; Altschuler et al., 1997, 2000; Cochin et al., 1998,1999; Hari et al., 1998; Buccino et al., 2001; Rizzolatti e Craighero, 2004) anche se in quest’ultimo è più opportuno parlare di meccanismo specchio. Il meccanismo specchio è un sistema deputato alla cognizione sociale attraverso la capacità di “rispecchiamento” o di “risonanza motoria”. La capacità di comprendere le azioni ed emozioni degli altri, di imitare per imparare, sembra derivare dal particolare

funzionamento del meccanismo specchio che si attiva non solo quando si svolge una azione finalizzata ma anche quando si osserva una azione simile svolta da un altro individuo.

Evidenze di una correlazione tra alcuni sintomi dell'autismo e un malfunzionamento del meccanismo specchio derivano da studi di EEG (elettroencefalogramma) (Cochin et al., 1998; Oberman et al., 2005), MEG (magnetoencefalografia) (Nishitani, 2004) e fMRI (risonanza magnetica funzionale) (Dapretto et al., 2006). Recentemente, uno studio elettromiografico di Cattaneo (Cattaneo et al., 2007) ha mostrato come bambini con autismo presentino un deficit non solo nella comprensione dell'intenzione altrui ma anche nell'organizzazione del loro comportamento intenzionale. Gli autori hanno studiato un gruppo di bambini a sviluppo tipico (TD) e un gruppo di bambini ASD mentre osservavano uno sperimentatore afferrare un oggetto con due differenti scopi: per mangiarlo o per posizionarlo in un contenitore. È stata registrata l'attività elettromiografia (EMG) del muscolo miloioideo, un muscolo coinvolto nell'apertura della bocca. I risultati dello studio hanno mostrato che i bambini a sviluppo tipico, mentre osservavano l'azione del mangiare, presentavano un attivazione del miloioideo (come se fossero loro a dover mangiare), attivazione assente in bambini con autismo. In un secondo esperimento ad entrambi i gruppi è stato chiesto di eseguire la stessa azione. I risultati hanno mostrato che nei bambini a sviluppo tipico l'attivazione del muscolo miloioideo iniziava già durante il movimento di raggiungimento, molto prima che l'oggetto fosse afferrato. Al contrario, nessuna attività del miloioideo è stata osservata durante le fasi di raggiungimento e di afferramento nei soggetti con autismo; l'attivazione del muscolo appariva solo quando i bambini iniziavano a portare il cibo alla bocca. Questi dati indicano da un lato che in ASD è presente un deficit nell'assemblare i singoli atti motori (raggiungimento, afferramento e posizionamento) in un'azione unitaria caratterizzata da una specifica intenzione (ad es., prendere per mangiare) e dall'altro che il meccanismo specchio è deficitario, come mostrato dall'assenza dell'attivazione del muscolo durante l'osservazione dell'azione. Questi studi sembrano evidenziare un diverso funzionamento del sistema specchio nei soggetti con autismo rispetto ai soggetti a sviluppo tipico.

d) ASPETTI NEUROBIOLOGICI

Si tratta dell'area di ricerca volta ad individuare eventuali strutture anatomiche e/o circuiti disfunzionali coinvolti nella genesi del quadro clinico-comportamentale.

Dal punto di vista neurobiologico l'autismo è definito come *un disordine dello sviluppo poligenico localizzato in modo predominante nel sistema nervoso centrale e associato ad un coinvolgimento multiorgano*. Si tratta di un disordine delle associazioni corticali, sia dei suoi neuroni che delle fibre di proiezione corticale, con un vasto impatto sul funzionamento cognitivo e neurologico cerebrale. Un recente studio ha riportato l'esistenza di una significativa associazione genetica tra l'Autismo e il gene MET, (nella regione promotrice dell'allele C) recettore della Tyrosin-Chinasi che codifica per una proteina coinvolta nell'innescare, mediante un sistema a cascata, di una serie di segnali intracellulari coinvolti nella stimolazione della proliferazione, della motilità, della differenziazione, crescita e sopravvivenza cellulare con una significativa associazione che si verifica in famiglie con più di un bambino affetto da Disturbo Autistico (Campbell et al., 2006). Il sistema di segnale del gene MET gioca un ruolo importante nello sviluppo neocorticale e cerebrale, nella funzione del sistema immunitario e nell'attività gastro-intestinale. Tutti questi sistemi hanno manifestato diversi segni di disfunzione nell'autismo. Il gene MET potrebbe fornire dunque una spiegazione della disfunzione simultanea multiorgano riscontrata nell'autismo. Tale ipotesi è stata confrontata con diverse altre possibili cause di disfunzione cerebrale a carico del sistema immunitario e gastro-intestinale. Questo studio si è sviluppato a partire dalla dimostrazione del coinvolgimento del cromosoma 7q31 nell'inibizione di interneuroni corticali (Levitt, 2005). Tale ipotesi è basata sul riscontro di lesioni a livello degli strati corticali dove risiedono gli interneuroni.

Le prime osservazioni riguardo ad una base neurobiologica dell'autismo risalgono ai primi anni 80, quando i casi di autismo furono distinti in secondari e idiopatici (Prior et al., 1984) ma solo negli ultimi dieci anni la ricerca ha avuto un forte incremento in questo campo. L'attuale teoria neurobiologica si è sviluppata a partire da osservazioni fatte su bambini con diagnosi di autismo in cui il 15-20% mostrava una macrocefalia, con una circonferenza cranica superiore al 99° percentile (Lainhart et al., 2006). In realtà questo parametro non è universale in quanto si osservano bambini autistici con una circonferenza cranica normale o ridotta. Da studi retrospettivi sull'analisi delle curve di crescita percentile, è stato osservato un'accelerazione della crescita, a partire

dai 12 mesi di età (Hazlett et al., 2005), con manifestazione di macrocefalia intorno ai 4-5 anni. La conferma di questo andamento è pervenuta da studi di fMRI che evidenziano un incremento del volume totale cerebrale nei bambini autistici già a partire dai 2 ai 4 anni di età (Hazlett et al., 2005; Courchesne et al., 2001), quindi più precocemente rispetto alla manifestazione clinica. Segno che persiste per tutta l'infanzia ma non nell'adolescenza (Lainhart, 2006). Per comprendere il diverso contributo all'incremento volumetrico da parte della sostanza bianca e della sostanza grigia cerebrale, è stato utilizzato un programma avanzato di parcellizzazione dell'immagine cerebrale. In particolare in bambini di 6-11 anni è stata messa in evidenza una suddivisione della sostanza bianca in diverse regioni: una più esterna di corona radiata (composta da connessioni intraemisferiche cortico-corticali) e una più interna (Herbert et al., 2004). La zona più interna della sostanza bianca, specialmente il corpo calloso e la capsula interna, non mostrano alcun incremento volumetrico, mentre la zona più esterna della corona radiata mostra un incremento in tutti i lobi cerebrali con predominanza a livello del lobo frontale. Complessivamente, queste ricerche sulla crescita cerebrale disomogenea nei bambini autistici, sono state interpretate come una prova dell'eccessivo incremento delle connessioni intraemisferiche cortico-corticali senza però evidenziare un coinvolgimento delle connessioni interemisferiche o delle connessioni tra la corteccia e le strutture sottocorticali. L'inizio dell'incremento oltre misura delle strutture corticali coincide con l'inizio dei segni e sintomi dell'autismo, indicando probabilmente che l'eccessiva crescita è coinvolta nel processo patologico che conduce ad un anomalo sviluppo anatomo-funzionale cerebrale. Un altro studio del gruppo della Minshew sulle connessioni corticali, in modo analogo, ha messo in luce delle anomalie, comparando lo spessore del giro centrale con quello del solco centrale come indice della distanza maggiore e minore delle connessioni corticali (Hardan et al., 2006). Questo studio mostra un maggiore incremento dello spessore corticale in un campione di soggetti autistici ad alto funzionamento tra gli 8-12 anni rispetto al gruppo controllo. Lo spessore corticale in corrispondenza del solco (fibre di connessione lunghe), risulta maggiore (analogamente all'incremento volumetrico dell'area più esterna della corona radiata nella sostanza bianca), rispetto alla regione corticale del giro (fibre verticali brevi), analogamente a quanto dimostrato da Herbert e colleghi per la sostanza bianca (Herbert et al., 2004).

Un'altra importante osservazione, messa in evidenza attraverso gli studi di neuro immagine (Verhoeven et al., 2010), è la ridotta dimensione del corpo calloso. In realtà

in alcuni studi tale riduzione è presente in relazione ad un incremento totale volumetrico della corteccia (Freitag et al., 2009), mentre altri studi dimostrano che la ridotta dimensione del corpo calloso è indipendente dal volume cerebrale (Alexander et al., 2007). Tuttavia il contrasto tra l'aumento volumetrico della sostanza bianca intraemisferica e la riduzione, relativa, o meno, del corpo calloso, è notevole. Di conseguenza il processo patogenetico neurobiologico che colpisce la sostanza bianca intraemisferica risparmia quella interemisferica. Sebbene ci sia un'ampia evidenza del deficit funzionale intraemisferico nell'autismo, al contrario il coinvolgimento interemisferico rimane un importante quesito di ricerca. Un ulteriore contributo sull'organizzazione corticale nell'autismo viene dallo studio delle anomalie a carico delle minicolonne corticali (Casanova et al., 2006). Nell'autismo, le minicolonne risultano aumentare di numero ma rimanendo più "strette", a causa di una riduzione dello spazio dendritico (Casanova et al., 2006). Queste anomalie sono state riscontrate bilateralmente nelle aree corticali 3, 4, 9, 17, 21 e 22. La presenza di alterazioni a carico delle minicolonne permette di creare un collegamento tra le anomalie della sostanza grigia e della sostanza bianca riscontrate a livello cerebrale, correlando l'incremento della sostanza bianca ad un incremento delle minicolonne (allo scopo di mantenere la connettività corticale). La riduzione dello spazio dendritico delle minicolonne, normalmente occupato da interneuroni inibitori GABA potrebbe determinare un deficit dell'inibizione corticale, che a sua volta potrebbe spiegare la presenza di crisi epilettiche associate all'autismo. Gli studi di Risonanza Magnetica funzionale (fMRI) hanno contribuito ad approfondire le conoscenze sulla sindrome autistica. In un esperimento condotto da Kana (Kana, et al., 2006) sono stati confrontati adulti a sviluppo tipico ed autistici ad alto funzionamento durante lo svolgimento di compiti di comprensione di frasi scritte. Dai risultati è emersa una maggiore attivazione nella parte posteriore del giro temporale superiore di sinistra (area di Wernicke) ed una minore attivazione dell'area di Broca nel gruppo dei soggetti autistici (Kana et al., 2006). Ulteriori studi condotti con la stessa metodica hanno evidenziato una ridotta attività, in aree corticali coinvolte in compiti di linguaggio (Just et al., 2004; Koshino et al., 2005), memoria di lavoro (Cherkassky et al., 2007), risoluzione di problemi (Castelli et al., 2002) e di cognizione sociale (Dapretto et al., 2006). Tali ricerche mostrano un problema generale nella connettività intra e inter corticale nell'autismo. Analoghi studi svolti durante compiti di riconoscimento di oggetti e volti hanno messo in evidenza un'attivazione corticale atipica per estensione e localizzazione, in soggetti con autismo. Riassumendo,

gli studi morfologici del sistema nervoso centrale tramite tecniche di neuroimmagine (TAC e RMN) hanno rilevato spesso anomalie in diverse strutture cerebrali, tra le quali il cervelletto (Courchesne et al., 2001; Kemper e Bauman, 1998), il lobo frontale (Schultz et al., 2003), il sistema limbico, con particolare riferimento all'amigdala e all'ippocampo (Schultz et al., 2000; Courchesne et al., 2001). Tali studi, peraltro, cominciano a fornire elementi a supporto dei vari modelli formulati, permettendo di individuare le strutture anatomiche che sottendono le funzioni ipotizzate (Dawson et al., 1998; Adolphs et al., 1999). Il proliferare di questi studi ha condotto ad un modello patogenetico basato su anomalie della connettività. In base a questa prospettiva neurobiologica, i soggetti autistici ad alto funzionamento mostrano un alterato sviluppo dell'organizzazione neuronale caratterizzato da circuiti locali normali e/o iperattivi e da una contemporanea ipoattività della connessione all'interno e tra i diversi sistemi corticali (Williams et al., 2006). L'approccio neurobiologico permette inoltre di spiegare anche i disturbi presenti al di fuori della classica sindrome, come disturbi sensoriali e motori. I soggetti affetti da autismo infatti, oltre alla classica triade sintomatologica, risultano affetti da numerosi disturbi motori (Bauman et al., 1992). In particolare è presente un ritardo nell'acquisizione delle funzioni motorie primarie, che si manifesta nella difficoltà ad organizzare in modo fluido e coordinato una serie di movimenti: i bambini con autismo risultano così scoordinati, goffi e maldestri.

1.5 Prognosi

A differenza di quanto si riteneva un tempo, i bambini con diagnosi di Autismo possono **apprendere molte cose**. Ovviamente, purché tali apprendimenti vengano proposti attraverso un intervento mirato ed individualizzato che tenga conto degli specifici punti di forza e di debolezza del singolo bambino (SINPIA, 2005). Le ricerche scientifiche e gli studi di follow-up sembrano attribuire il maggior ruolo di fattori prognostici al **livello di funzionamento cognitivo** e allo **sviluppo del linguaggio verbale** (Howlin et al., 2004). L'evoluzione sembra migliore nei casi in cui il QI (almeno alle prove non-verbali) sia intorno ai 70 e il linguaggio verbale, in comprensione e produzione, compaia e si sviluppi non dopo i 5 anni.

FENOTIPO AUTISTICO “ALLARGATO”: UNA RASSEGNA DI STUDI SPERIMENTALI

La rassegna di studi è stata fatta inserendo nella banca dati online, Pubmed, le seguenti parole chiave: autism, siblings, relatives e anno di pubblicazione del lavoro. I lavori sono stati suddivisi sulla base delle abilità indagate che in questa sede verranno trattate subito dopo aver accennato ai concetti noti in letteratura come “Broader Autism Phenotype” e “Intermediate Phenotype”.

2.1 Broader Autism Phenotype e Intermediate Phenotype

Come già citato nel capitolo 1, il Disturbo dello Spettro Autistico è una sindrome estremamente eterogenea che comprende deficit in più aree cognitive: abilità comunicative, sociali, linguistiche, affettive, motorie, cognitive. Lo studio dei tratti comuni ai soggetti con autismo e ai loro familiari ci permette di identificare quelle caratteristiche che sono maggiormente trasmissibili geneticamente e che possono essere caratterizzanti la patologia di per sé. In letteratura è presente una distinzione poco netta tra il termine Broader Autism Phenotype (BAP) ed il termine Intermediate Phenotype (IP). In generale, mentre con il termine BAP ci si riferisce maggiormente ad una costellazione di tratti sociali e di personalità che possono essere presenti anche nei familiari dei genitori di soggetti con autismo, con il termine Intermediate Phenotype (IP), ci si riferisce per lo più alle componenti linguistiche e cognitive che i familiari condividono con il soggetto affetto (Losh et al., 2008). Inoltre, mentre le componenti del BAP sono per lo più indagate attraverso questionari come l’Autism Family History Interview (Bolton et al., 1994), il Modified Personality Assessment Schedule (Piven et al., 1994), il Social Responsiveness Scale (SRS, Constantino, 2002), l’Autism Spectrum Quotient (AQ, Baron-Cohen et al., 2001) e, infine, il Broad Autism Phenotype Symptom Scale (BAPSS, Piven et al., 1997) l’approccio dei Fenotipi Intermedi viene maggiormente utilizzato nello studio di patologie psichiatriche come la schizofrenia, da un punto di vista genetico. L’obiettivo generale dello studio dei Fenotipi Intermedi è di isolare le singole componenti di una condizione complessa che sono sotto il controllo di un minor numero di geni rispetto alla condizione clinica di per sé. Questi fenotipi sono quindi marker ereditabili del disturbo (comportamentale, neurofisiologico,

neurobiologico) in quanto presenti in entrambi gli individui affetti e non affetti (Gershon and Goldin, 1986; Almasi and Blangero, 2001; Gottesman and Goulde, 2003). Nel nostro lavoro parleremo di Intermediate Phenotype in quanto si indaga un singolo tratto ovvero la presenza o meno di un caratteristico profilo cognitivo comune.

2.2 Abilità sociali, di comunicazione e tratti di personalità

È noto in letteratura che i familiari dei soggetti con autismo presentano spesso delle caratteristiche simili, seppur lievi, ad alcuni aspetti che sono tipici della sindrome autistica e che corrispondono ai tre domini classicamente deficitari negli ASD (abilità sociali, di comunicazione e comportamenti e interessi ristretti) (Landa et al., 1992; Bolton et al., 1994; Piven et al., 1997; Bishop et al., 2006). Tali caratteristiche sono presenti in misura maggiore rispetto alla popolazione generale, sia essa costituita da famiglie in cui non vi è presente alcuna disabilità o famiglie in cui sono presenti soggetti con Sindrome di Down e famiglie in cui sono presenti parenti con una qualche difficoltà tipica anche dei soggetti con autismo (per es. Disturbi Specifici di Linguaggio) (Gerds e Bernier, 2011).

Così, nello specifico, *tratti sociali* come un diminuito interesse per le interazioni sociali e la presenza di interessi ristretti con conversazioni focalizzate su specifici argomenti, *tipi di personalità* definite come “distaccate” (“aloof”) e rigide, con un repertorio inferiore di espressioni affettive (“undemonstrative”) ed una difficoltà ad adeguarsi ai cambiamenti, sono maggiormente presenti nei genitori e fratelli dei soggetti con ASD rispetto ai genitori e fratelli di altri gruppi di controllo (Wolff et al., 1988; Bolton et al., 1994; Piven et al., 1994; Piven et al., 1997a,b; Murphy et al., 2000; Hurley et al., 2007). Per valutare la presenza di questi tratti nell’infanzia e la loro evoluzione nel tempo, sono stati condotti lavori interessanti sui fratelli dei bambini con autismo. L’uso del pointing, delle espressioni facciali, delle aperture sociali sembra essere differente dal gruppo dei fratelli di bambini con autismo rispetto al gruppo di controllo e quindi sembra differenziare queste popolazioni già a 18 mesi di età (Brian et al., 2008). Hutman e collaboratori (Hutman et al., 2010) hanno mostrato che mentre la risposta al nome e la risposta allo stress era deficitaria nei fratelli che ricevevano poi una diagnosi di autismo, queste variabili non distinguono i fratelli che in seguito non ricevono una diagnosi di autismo dai bambini a sviluppo tipico. Questo suggerisce che la risposta al nome e la risposta allo stress non sono segni precoci dei tratti sociali ma possono essere parte della

presentazione precoce dell'autismo (Hutman et al., 2010). Christensen e coll. hanno documentato che in bambini sani, fratelli di bambini con autismo, è presente una capacità inferiore di gioco funzionale con un aumento di gioco ripetitivo non funzionale (Christensen et al., 2010). Un numero cospicuo di studi sui fratelli di ASD, hanno documentato la presenza di una diminuita attenzione visiva agli stimoli sociali, un aumento di attenzione agli stimoli non sociali con una difficoltà a passare da uno stimolo all'altro (Zwaigenbaum et al., 2005; Bhat et al., 2010; Ibanez et al., 2008) . In conclusione, tratti specifici e tipici dei Disturbi dello Spettro Autistico possono essere presenti in età molto precoci in familiari di soggetti con autismo; tuttavia, sono necessari più studi di follow up per supportare questi dati in quanto quelli fino ad ora presenti in letteratura hanno prodotto risultati discordanti (Rogers, 2009; Zwaigenbaum et al., 2009).

2.3 Coerenza Centrale

Una delle teorie proposte per spiegare i deficit nell'autismo è, come menzionato nel capitolo 1, la Teoria della Coerenza Centrale, in quanto sembra che soggetti con ASD abbiano uno stile di processamento cognitivo per il quale si focalizzano maggiormente sui più piccoli dettagli a discapito di una visione globale. In due studi, Briskman e coll. (Briskman et al., 2001; Happè et al., 2001) hanno valutato la coerenza centrale in genitori e fratelli di tre gruppi diversi: gruppo di controllo (senza disturbi dello sviluppo), dislessia, ASD. Mentre i papà dei bambini con ASD avevano punteggi più bassi su tutte le misure, tra le madri dei bambini del gruppo di controllo e del gruppo autismo non vi era alcuna differenza suggerendo un possibile effetto del fattore genere (maschile o femminile) sulle abilità di coerenza centrale. Altri lavori non hanno confermato questi dati, in quanto non hanno riscontrato differenze tra i familiari di ASD e gruppo di controllo in compiti di coerenza centrale (Scheeren e Stauder, 2008; Losh et al., 2009; Piven e Palmer, 1997; Nydèn et al., 2011). Questa caratteristica modalità di processamento dell'informazione sembra non essere presente nei fratelli di ASD (Briskman et al., 2001).

2.4 Funzioni Esecutive

Un'altra teoria cognitiva per spiegare il funzionamento dei soggetti con autismo è la Teoria delle Funzioni Esecutive (EF) già citata nel capitolo 1. Alcuni studi hanno mostrato che i genitori di soggetti con autismo e in maniera specifica i padri, ottengono

dei punteggi differenti, rispetto ai controlli (genitori di bambini a sviluppo tipico e di bambini con disturbi di apprendimento) in compiti computerizzati su le 4 componenti specifiche delle EF: flessibilità attentiva, pianificazione e memoria di lavoro spaziale (Hughes et al., 1997). In due differenti studi, Gokcen e collaboratori (2009) e Koczat et al. (2002) hanno valutato la componente Memoria di Lavoro, rispettivamente verbale e spaziale, in un gruppo di genitori di soggetti con ASD e in un gruppo di genitori di bambini a sviluppo tipico. In entrambi questi studi e per le diverse componenti valutate, i genitori del gruppo ASD ottengono punteggi più bassi rispetto ai genitori di soggetti a sviluppo tipico. Tuttavia, in letteratura diversi sono i lavori che forniscono risultati contrastanti (Szatmari et al., 1993; Losh et al., 2009; Hughes et al., 1999; Gokcen et al., 2009; Wong et al., 2006; Delorme et al., 2007).

2.5 Cognizione Sociale

Un'altra teoria cognitiva che cerca di spiegare i deficit comunicativi e sociali tipici dell'autismo è il costrutto chiamato Teoria della Mente (TOM). La Teoria della Mente comprende le abilità di comprendere le emozioni, motivazioni ed intenzioni degli altri. Baron-Cohen e Hammer (1997) hanno trovato che i genitori dei soggetti con ASD erano meno abili a riconoscere pensieri e sentimenti delle persone attraverso fotografie dei loro occhi, nel compito *"Reading the Mind from the Eyes"*. Un trend simile in questo compito è stato trovato anche nei fratelli di bambini con autismo quando confrontati con un gruppo di bambini a sviluppo tipico (Dorris et al., 2004). Tuttavia, alcuni studi, contrariamente ai precedenti, non hanno riscontrato difficoltà in compiti di Teoria della Mente nel gruppo di fratelli di ASD se confrontati con fratelli di bambini con altri disturbi di sviluppo. (Szatmari et al., 1993; Ozonoff et al., 1993; Shaked et al., 2006).

2.6 Processamento fonologico e abilità di lettura

Il processamento fonologico è il modo mediante il quale vengono processate le parole scritte e udite e può essere cruciale per avere buone capacità di lettura e scrittura. Queste abilità sono ereditabili (Bishop et al., 1996; Bishop et al., 1999) e bambini con ASD mostrano deficit marcati nelle prove di valutazione del processamento fonologico (Kjelgaard e Tager-Flusberg, 2001). Alcuni dati di ricerca suggeriscono che solo i bambini con ASD che hanno disturbi di linguaggio (e non quelli senza questo disturbo di linguaggio) mostrano anomalie nel processamento fonologico e nelle abilità di

lettura, simili ai soggetti con un Disturbo Specifico di Linguaggio (DSL) senza autismo (Kjelgaard e Tager-Flusberg, 2001; Lindgren et al., 2009; Roberts et al., 2004; Whitehouse et al., 2008). È dunque possibile che le abilità di lettura e di processamento fonologico non siano specifiche del fenotipo autistico di per sé ma collegate ai disturbi di linguaggio. Alcuni studi (Schmidt et al., 2008; Folstein et al., 1999) hanno documentato che i genitori di soggetti con autismo, in misura maggiore rispetto ai genitori di bambini con Sindrome di Down (Folstein et al., 1999), presentano maggiori difficoltà in compiti di ripetizione di non parole di tre o più sillabe, suggerendo che la memoria fonologica a breve termine, più che la percezione dei suoni o la produzione di suoni, possa essere una specifica area di interesse per futuri studi. Alcuni studi però non confermano questo dato. Bishop e coll. (Bishop et al., 2004) non trovano differenze tra le prestazioni dei genitori e dei fratelli di soggetti con ASD e di soggetti a sviluppo tipico su misure di processamento fonologico. Inoltre, in altri studi, non si trovavano differenze tra i fratelli di ASD e i fratelli di un gruppo di controllo su compiti di fluenza di parole, di pragmatica del linguaggio e di denominazione (Pilowsky et al., 2003; Shaked et al., 2006). Lindgren e coll. (Lindgren et al., 2009) hanno messo a confronto le abilità di linguaggio, di lettura e di processamento fonologico in genitori e fratelli di bambini con ASD, con e senza disturbi di linguaggio, con quelle dei genitori e fratelli di bambini con Disturbo Specifico di Linguaggio. Anche se i genitori e i fratelli dei bambini con ASD con disturbo di linguaggio avevano punteggi più bassi dei genitori e fratelli di ASD senza disturbo di linguaggio, i familiari dei soggetti con Disturbo Specifico di Linguaggio avevano punteggi significativamente più bassi di entrambi i gruppi, suggerendo la presenza di meccanismi genetici differenti (Lindgren et al., 2009).

2.7 Abilità Cognitive

I primi lavori sulle caratteristiche cognitive dell'autismo condotti con le scale Wechsler (Wechsler, 1974) risalgono a diversi anni fa e da allora la tecnica dell'analisi di profilo è molto utilizzata a scopi soprattutto di ricerca. Le scale Wechsler sono lo strumento classicamente utilizzato per la valutazione del livello intellettivo, in quanto includono misure di abilità verbali e non verbali. Questo strumento permette infatti di ottenere non solo una misura di Quoziente Intellettivo Totale (QIT) ma anche un valore di Quoziente Intellettivo Verbale (QIV) e uno di Quoziente Intellettivo di Performance (QIP) che si ottengono, rispettivamente, dai singoli punteggi ottenuti nei sub test della scala verbale e nella scala di performance. Mentre il rapporto tra i punteggi di QIV e QIP è chiamato

“*cognitive pattern*”, i punteggi ai singoli sub test delle due scale viene riferito come “*cognitive profile*” e consente di delineare i punti di forza e di debolezza del soggetto in esame.

In letteratura è noto che bambini con autismo presentano uno specifico “*cognitive pattern*” caratterizzato dalla prevalenza di QIP su QIV ($QIP > QIV$) (Asarnow et al., 1987; Narita e Koga, 1987; Ohta, 1987; Schneider e Asarnow, 1987; Lockier et al., 1991; Siegel et al., 1996; Girardot et al., 2012) ed un “*cognitive profile*” “a picchi e valli” ovvero con particolari punti di forza e di debolezza. In bambini affetti da autismo sono stati documentati bassi punteggi nel sub test *Comprensione* della scala Verbale e nel sub test *Cifrario* della scala di Performance. Risultati contrastanti sono presenti in letteratura per il sub test *Disegno con Cubi* (Freeman et al., 1985; Shah e Frith, 1993; Dennis et al., 1999; Happè, 1995; Mayes and Calhoun, 2003; vedi anche Lincoln et al., 1988; Szatmari et al., 1990; Ozonoff et al., 1991; Ehlers et al., 1997; Ropar e Mitchell, 2001; Caron et al., 2006; Kaland et al., 2007; Charman et al., 2011).

Mentre il profilo cognitivo dei bambini con autismo è noto, studi sulle abilità cognitive dei fratelli dei bambini con ASD, hanno prodotto risultati contrastanti. I primi lavori hanno infatti riferito una elevata presenza di deficit cognitivi tra i fratelli dei bambini con autismo (August et al., 1981; Minton et al., 1982) mentre studi successivi non hanno confermato questo dato, non trovando alcuna differenza tra i punteggi di quoziente intellettivo dei fratelli di bambini con autismo e il quoziente intellettivo dei soggetti del gruppo di controllo (Freeman et al., 1989; Szatmari et al., 1993; Pilowsky et al., 2007).

L’analisi del *cognitive pattern* dei fratelli dei bambini con autismo, ha evidenziato una discrepanza tra le abilità verbali e di performance, caratteristiche dell’autismo (Minton et al., 1982; Leboyer et al., 1995). Successivamente Fombonne e coll. (1997) non conferma questo dato, non trovando un pattern specifico alla scala Wechsler. Nello specifico, non sono riportati più bassi punteggi ai sub test della scala verbale rispetto ai sub test della scala di Performance.

La maggior parte di questi studi sono stati condotti utilizzando la Wechsler Intelligence Scale-Revised (WISC R), la versione precedente della WISC III (August et al. 1981, Minton et al. 1982, Leboyer et al. 1995, Fombonne et al. 1997, Folstein et al. 1999). Inoltre alcuni studi sono stati condotti utilizzando solo qualche sub test della scala WISC (Leboyer et al., 1995; Fombonne et al., 1997; Pilowsky et al., 2007) o solo i valori dei quattro indici fattoriali (Comprensione Verbale, Organizzazione Percettiva, Libertà dalla Distraibilità e Velocità di Elaborazione) (Pilowsky et al. 2007). Per queste ragioni

ad oggi rimangono aperti numerosi quesiti: i fratelli dei bambini con autismo hanno un quoziente intellettivo nella norma o presentano ritardo intellettivo in misura maggiore rispetto alla popolazione generale? E, anche se all'interno di un quoziente intellettivo nella norma, cosa si sa del loro cognitive pattern e cosa del loro cognitive profile?

Il nostro studio ha come obiettivo quello di rispondere ai quesiti appena enunciati.

STUDIO SPERIMENTALE

Come fin qui esposto, i dati che verranno presentati riguardano il profilo cognitivo alla WISC-III dei tre gruppi considerati: un gruppo di bambini con ASD, un gruppo di fratelli di bambini con autismo e un gruppo di bambini a sviluppo tipico. Questa è solo una parte di un lavoro molto più vasto che non è ancora concluso.

3.1 Materiali e Metodi

3.1.1 Partecipanti

A questo studio ha preso parte un numero totale di 95 bambini. 31 erano bambini con Disturbo dello Spettro Autistico (ASD), 21 erano fratelli di questi bambini (Siblings) e 43 erano bambini a sviluppo tipico (TD). Per la partecipazione allo studio è stato richiesto ai genitori di firmare un foglio di consenso.

ASD: L'età del gruppo dei bambini con autismo (23 maschi, 8 femmine) è compresa tra 6 anni e 14 anni (media: 9.03 anni; SD: 2.61 anni). I soggetti sono stati reclutati in 4 differenti centri Italiani: 1) Neuropsichiatria Infantile dell'Asl 11, Empoli 2) Centro di Riabilitazione per l'autismo "Mai Soli", Genova 3) Istituto di Riabilitazione "Villaggio Eugenio Litta" di Grottaferrata, Roma 4) Centro Autismo, Parma. Tutti i bambini soddisfano i criteri diagnostici per l'autismo in accordo ai criteri clinici del Manuale Diagnostico e Statistico sui Disturbi Mentali, IV edizione- TR (DSM IV-TR, APA, 2000). Le diagnosi venivano formulate da clinici esperti mediante l'uso dell' Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS, Lord et al., 1989). I punteggi a questa prova indicano che 19 di 31 bambini soddisfano i criteri per il disturbo autistico mentre i restanti 12 soddisfano i criteri per il Disturbo dello Spettro Autistico. I pazienti non mostravano evidenti anomalie neurologiche e non avevano problemi visivi o uditivi.

Siblings: Allo studio hanno preso parte 21 fratelli di bambini con autismo (12 maschi e 9 femmine) tra i 6 e i 16 anni (media: 9.86 anni; SD: 2.66 anni). Il gruppo dei fratelli non presenta alcuna storia di disturbi psichiatrici, difficoltà di apprendimento o disturbi neurologici.

TD: Il gruppo di controllo era formato da 43 bambini a sviluppo tipico (16 maschi, 27 femmine) tra 6 e 11 anni di età (media: 7.88 anni; SD: 1.73 anni). Il gruppo è stato reclutato presso una scuola primaria di Teramo, Abruzzo. Come per il gruppo dei fratelli, il gruppo di controllo non presenta una storia di disturbi psichiatrici, difficoltà di apprendimento o disturbi neurologici.

Tutti i bambini venivano testati da uno psicologo clinico con la WISC-III (Wechsler Intelligence Scale for Children- 3rd edition, Orsini e Picone, 2006). Utilizziamo la WISC III e non la WISC IV (Wechsler, 2003), in quanto la WISC III è lo strumento ancora oggi più utilizzato nei centri clinici italiani dato che i punteggi normativi per il campione italiano sono stati pubblicati solo nel 2012.

Mentre i punteggi del gruppo dei bambini con autismo venivano forniti dai centri clinici, il gruppo dei fratelli e dei bambini a sviluppo tipico, venivano valutati da uno psicologo clinico ed un secondo sperimentatore, senza essere a conoscenza del gruppo di appartenenza, attribuiva i risultati.

Con l'obiettivo di valutare le abilità sociali e confrontarle tra i gruppi, noi abbiamo chiesto a tutti i genitori di compilare il questionario Social Responsiveness Scale (SRS, Constantino e Gruber, 2005). Dei 95 questionari consegnati, 74 (41 TD; 16 Siblings) sono stati correttamente compilati e valutati.

3.1.2 Materiali

Wechsler Scale: La Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) fornisce una misura di abilità cognitive globale (Quoziente Intellettivo Totale, QIT), calcolata sommando i punteggi della scala Verbale e della scala di Performance. Ciascuna scala permette di ottenere un punteggio di Quoziente Intellettivo Verbale e Quoziente Intellettivo di Performance (QIV e QIP, rispettivamente) che sono valori globali del funzionamento verbale e visuospatiale. La relazione tra QIV e QIP o cognitive pattern, mostra un possibile sbilanciamento tra queste abilità cognitive ed un valore uguale o superiore a 15 punti di differenza tra gli indici è considerato essere clinicamente significativo e degno di attenzione. Noi abbiamo valutato il gruppo dei fratelli e il gruppo dei TD somministrando i 5 subtest della scala Verbale e i 5 subtest della scala di Performance della WISC-III (Orsini e Picone, 2006). I subtests della scala Verbale sono: Informazione (IN), Somiglianze (SM), Ragionamento Aritmetico (AR),

Vocabolario (VO) e Comprensione (CM). I subtests della scala di Performance sono: Completamento di Figure (PC), Cifrario (CD), Riordinamento di Storie Figurate (PA), Disegno con Cubi (BD) e Ricostruzione di Oggetti (OA). I punteggi relativi a ciascun sub test venivano normalizzati sulla base dell'età, in accordo al campione normativo italiano di 2200 bambini su cui è stata fatta la standardizzazione (Orsini e Picone, 2006).

Social Responsiveness Scale: La Social Responsiveness Scale (SRS) (Constantino e Gruber, 2005) è una misura quantitativa dei tratti autistici in bambini dai 4 a 18 anni di età, che è stata utilizzata in studi di genetica, epidemiologici e di intervento. L'SRS indaga la capacità del bambino di interagire in modo emotivamente appropriato in ambienti naturali e include items che valutano la Consapevolezza Sociale, Cognizione Sociale, Comunicazione Sociale, Motivazione Sociale, Manierismi Autistici.

3.1.3 Analisi Statistica

Analisi Statistica della WISC-III

Un' ANOVA multifattoriale veniva calcolata per i valori di età, QIT, QIV e QIP, utilizzando il Gruppo (TD, Siblings, ASD) e il Genere (M, F) come fattori. Inoltre, per confrontare le abilità verbali e le abilità di performance veniva utilizzata un'ANOVA a misure ripetute con il Gruppo (TD, Siblings, ASD) e Genere (M, F) come fattori tra soggetti e la Scala (QIV, QIP) come fattori entro i soggetti. Quando era presente un effetto significativo, venivano condotte analisi post-hoc con correzione di Bonferroni per confronti multipli. Per prima cosa, veniva valutata la relazione QIV e QIP tra le tre popolazioni, separatamente. Una volta valutata questa differenza, abbiamo proceduto nella valutazione dell'interazione Scala*Gruppo. La relazione tra i punteggi di QIV e QIP definisce il cognitive pattern, rispetto ai valori assoluti. Nota che una differenza tra questi valori uguale o superiore a 15 punti è considerata essere clinicamente significativa e quindi degna di attenzione.

Come già menzionato, noi chiamiamo *cognitive profile* di un dato soggetto il pattern di punteggi ad ogni subtests. Dato che il nostro obiettivo è quello di valutare il profilo cognitivo al di là del funzionamento cognitivo globale, per ogni soggetto abbiamo

sottratto la media di tutti i punteggi per ogni scala (Verbale e di Performance). Questa procedura di normalizzazione veniva eseguita all'interno di ogni scala in modo che, per esempio, i punteggi relativi verbali non venivano influenzati dal punteggio totale della scala stessa. Mediante questa modalità, la forma del profilo con le sue forze e le sue debolezze, non veniva modificato, mentre diveniva confrontabile in termini di ampiezza dei differenti valori dei subtests.

Con l'obiettivo di stabilire se ogni gruppo mostrava punti di forza e di debolezza specifici, veniva calcolato per tutti i subtests e i gruppi, separatamente, un t-test a singolo campione, verso una distribuzione a media zero. I risultati erano corretti per il numero dei subtests considerati, ad esempio erano considerati significativi se il valore di "p" era inferiore a 0.01. Noi abbiamo chiamato "*punti di forza*" i valori significativamente più alti di zero e "*punti di debolezza*" i valori significativamente più bassi di zero. Per ogni gruppo veniva così identificato uno specifico profilo cognitivo, con specifici punti di forza e di debolezza. I punti di debolezza significativi per la popolazione degli ASD venivano inoltre correlati con l'età e la severità dei sintomi. Per questo scopo, veniva utilizzata una correlazione di Pearson.

Clustering Analysis

Per valutare quanto un dato profilo fosse specifico per ogni gruppo, veniva svolta una analisi di clustering. I dati per le analisi consistevano dei 10 punteggi relativi dei subtests di entrambe le scale, Verbale e di Performance per tutti i partecipanti. Veniva utilizzato un algoritmo di clustering k-means (Anderberg, 1973), "cieco" rispetto all'appartenenza dei soggetti ai rispettivi gruppi. Il numero dei clusters era fissato a 3, che è il numero delle popolazioni in esame. Per randomizzare il più possibile i clusters, noi abbiamo elaborato i punteggi un gran numero di volte (1000). Per ogni elaborazione dei dati, abbiamo considerato come rappresentativo di una data popolazione i cluster con più del 70% di soggetti che appartenevano allo stesso gruppo. Abbiamo preso in considerazione tutti i clusters che soddisfano questa condizione sulle 1000 prove e abbiamo calcolato il centroide per ogni cluster, ovvero la media dei 10 punteggi del profilo e, infine, abbiamo calcolato i centroidi medi che rappresentano i tre gruppi e la loro deviazione standard.

Analisi statistica dei punteggi dell'SRS

Veniva calcolata una ANOVA a una via per ogni scala dell'SRS: Consapevolezza Sociale, Cognizione Sociale, Comunicazione Sociale, Motivazione Sociale, Manierismi Autistici, usando il Gruppo come fattore (3 livelli: TD, Siblings, ASD). Se veniva trovato un effetto medio significativo, veniva condotta una analisi post-hoc con correzione di Bonferroni per confronti multipli.

3.2 Risultati

Una analisi preliminare veniva svolta sui valori di QIT con l'obiettivo di identificare gli outliers all'interno di ogni popolazione. Il valore medio di QIT e la sua deviazione standard erano calcolati per i 3 gruppi, ASD, Siblings e TD. I soggetti che avevano valori di ± 3 deviazioni standard rispetto al proprio gruppo di appartenenza venivano eliminati dalle valutazioni seguenti. Non è stato trovato nessun outlier per il gruppo dei Siblings e ASD, mentre un soggetto è stato escluso dal gruppo dei TD. Il numero finale dei bambini testati era così di 31 ASD (23 maschi e 8 femmine, età media di 9.03 anni; SD 2.61 anni), 21 Siblings (12 maschi e 9 femmine, età media 9.86 anni; SD 2.66 anni) e 42 TD (15 maschi e 27 femmine, età media 7.88 anni; SD 1.73 anni). La tabella 1, in Appendice, mostra le caratteristiche dei partecipanti per ogni gruppo di bambini valutato.

Per valutare l'omogeneità del campione studiato, è stata condotta una ANOVA a due vie sull'età dei bambini con Gruppo e Genere come fattori. I risultati mostrano un significativo effetto di Gruppo ($F(2,88)=5.70$, $p<0.01$). Le analisi post-hoc indicano che il gruppo dei Siblings ha un'età cronologica maggiore dei TD ($p<0.01$). Non era presente nessun'altra differenza. Inoltre, non erano presenti effetti dovuti al genere o all'interazione Gruppo*Genere.

Una seconda ANOVA veniva calcolata per confrontare i QIT delle tre popolazioni. L'ANOVA ($F(2, 88)=61.89$, $p<0.0001$) e le relative analisi post-hoc mostrano una significativa differenza tra gli ASD e gli altri due gruppi. Nello specifico, TD e Siblings erano caratterizzati da un QIT più alto del gruppo ASD (tutte le analisi post-hoc hanno dato come risultato un valore di "p" più basso di 0.0001). I gruppi dei Siblings e dei TD non differiscono per i loro punteggi di QIT. Non è stato trovato nessun effetto significativo per il fattore Genere.

Una ulteriore ANOVA a due vie (con Gruppo e Genere come fattori) è stata utilizzata per analizzare i punteggi di QIV delle tre popolazioni. I punteggi di QIV mostravano un significativo effetto di Gruppo ($F(2, 88)=65.78$, $p<0.0001$). I risultati sono mostrati in Figura 1A, in Appendice. Le analisi post-hoc hanno mostrato l'esistenza di differenze significative dei valori di QIV tra tutti i gruppi valutati (tutti i valori di "p" erano più bassi di 0.0001). Nello specifico, il gruppo dei TD mostrava più alti punteggi di QIV (media: 116), seguiti dal gruppo dei Siblings (media: 101) e, infine, dal gruppo ASD (media: 74). Non vi era alcuna significatività per il fattore Genere e nessuna interazione significativa Gruppo*Genere.

Una ANOVA a due vie con gli stessi fattori come per le analisi dei punteggi di QIV, veniva condotta sui punteggi di QIP. Questa analisi ha mostrato risultati significativi ($F(2,88)=18.64$, $p<0.0001$, vedi Figure 1B, in Appendice). Nella scala di Performance, nessuna differenza significativa era mostrata tra TD (media: 108) e Siblings (media: 111), mentre il gruppo ASD era caratterizzato da punteggi significativamente più bassi (media: 90, $p<0.0001$). Non era presente nessuna interazione Gruppo*Sesso.

Cognitive Pattern

Veniva condotta una ANOVA a misure ripetute sui valori di QIV e QIP per valutare il pattern cognitivo all'interno di ogni popolazione studiata. Il fattore Gruppo (3 livelli) e Genere (2 livelli) erano fattori tra soggetti, la Scala (2 livelli: QIV/QIP) era il fattore all'interno dei soggetti. I risultati mostravano una interazione significativa Gruppo*Scala ($F(2,88)=18.96$, $p<0.0001$). Le analisi post-hoc all'interno di ogni popolazione hanno mostrato che solo i bambini ASD erano caratterizzati da una significativa differenza tra i punteggi della scala verbale e della scala di performance ($p<0.0001$, vedi Figura 1A e B, in Appendice). Nessuna interazione del fattore Genere era significativa. Nota che solo il gruppo ASD mostrava un cognitive pattern con le abilità di performance più alte di 15 punti rispetto alle abilità verbali (discrepanza media, -16). Non era presente alcuna differenza clinicamente rilevante tra i punteggi di QIV e QIP nei TD e nei Siblings. Tuttavia, mentre il valore di discrepanza era +8 per i TD, per i Siblings era -10.

Concludendo, i soggetti del gruppo di controllo hanno punteggi di QIV e di QIP bilanciati, anche se con una leggera predominanza dei punteggi della scala verbale. Al contrario, i soggetti del gruppo autismo presentano una forte predominanza delle abilità di performance. I punteggi del gruppo dei Siblings è degno di nota. Anche se i punteggi tra QIV e QIP non presentano una discrepanza significativa, è presente una tendenza ad una predominanza delle abilità di performance rispetto a quelle verbali. Questo andamento è simile a quello già osservato per il gruppo ASD.

Cognitive Profile

Verbal Scale: la figura 2A, in Appendice, mostra i punteggi assoluti per ogni sub test della scala Verbale. La linea orizzontale più spessa rappresenta i punteggi medi e la linea sottile tratteggiata l'intervallo di confidenza di una deviazione standard in accordo con la standardizzazione italiana della WISC-III. Tutti i subtests mostravano valori

all'interno del range nella norma per le popolazioni dei TD e dei Siblings. Al contrario, gli ASD mostravano valori più bassi rispetto agli altri due gruppi, in maniera specifica nei subtests Ragionamento Aritmetico (AR) e Comprensione (CM).

La normalizzazione dei punteggi di ogni soggetto ci permette di ottenere un profilo cognitivo che descrive le abilità individuali relative, al di là dei punteggi totali della scala Verbale e di Performance. Mediante l'utilizzo di un t-test a singolo campione, venivano valutati i dati per ogni popolazione agli stessi subtests. I risultati per i subtests verbali sono mostrati in Figura 3A, in Appendice. Il risultato più interessante riguarda il subtest CM (barra bianca). Mentre il punteggio a questo subtest rappresenta un punto di debolezza per il gruppo dei Siblings e dei TD, CM è il maggior punto di forza per il gruppo dei TD. In più, mentre il subtest SM (barra grigio scuro) ha un valore vicino allo zero per il gruppo dei TD, per il gruppo dei Siblings e degli ASD è uno dei punteggi più alti. Nota che questa analisi non confronta le popolazioni in termini dei loro punteggi assoluti ai singoli sub test, così che un punteggio più alto della popolazione A rispetto alla popolazione B non sta a significare che A è più bravo di B in un dato subtest. Questi dati mostrano quelle che sono le abilità cognitive più sviluppate, relativamente alle altre, all'interno di una data popolazione. I risultati relativi al subtest CM chiaramente indicano che questo item rappresenta un punto di debolezza specifico per il gruppo ASD. Per valutare la distribuzione di questa variabile all'interno della popolazione dei soggetti con ASD, veniva condotta una correlazione tra i punteggi di CM ed età da una parte e tra i punteggi di CM e i punteggi totali dell'ADOS dall'altra (vedi Figura 3C, in Appendice). Entrambi risultavano essere non significativi ($p=0.74$ e $p=0.43$, rispettivamente) indicando che questo punto di debolezza è distribuito in maniera omogenea tra l'età e la severità dei sintomi in bambini con ASD.

Performance Scale: La Figura 2B mostra i punteggi assoluti per ogni sub test della scala di Performance. I punteggi del gruppo ASD risultano essere all'interno del range clinico normale (>7) ad eccezione dei punteggi al sub test Cifrario (CD) (barra grigio scuro). Come nella scala Verbale, anche nella scala di Performance, l'analisi del profilo con i punteggi normalizzati, ha identificato uno specifico subtest (CD) essere particolarmente diverso tra i punteggi del gruppo di controllo rispetto agli altri due gruppi (Figura 3B). Mentre per i TD il subtest CD rappresentava un punto di forza, per i Siblings e gli ASD rappresentava un punto di debolezza.

Come per il subtest CM della scala Verbale, veniva correlato il punteggio dell'item CD con l'età e i punteggi totali dell'ADOS (vedi figura 3D). Entrambe le correlazioni risultavano essere non significative ($p=0.36$ e $p=0.44$, rispettivamente), indicando che questa "caduta" non varia con l'età e con la severità dei sintomi ma che piuttosto è una specifica del profilo cognitivo dei bambini con ASD.

Clustering Analysis

Una analisi dei cluster veniva condotta con l'obiettivo di valutare la specificità del profilo cognitivo di ogni gruppo. Per ogni cluster, veniva definito un centroide, come profilo, che era il profilo relativo medio di tutti i partecipanti clusterizzati. Successivamente, veniva calcolato il centroide medio per tutti i clusters rappresentativi di una data popolazione (vedi Figura 4). Il centroide per il gruppo TD risultava essere chiaramente differenziato da quello del gruppo dei Siblings e del gruppo ASD. Nello specifico, l'identificazione dei subtests con una maggiore prevalenza di queste differenze confermavano i risultati dell'analisi del profilo cognitivo. I punteggi relativi ai subtests CM, CD, OA risultavano essere molto diversi per la popolazione dei TD rispetto alle altre due popolazioni indagate. Per quantificare l'affidabilità di questi risultati, abbiamo valutato per ogni popolazione quante valutazioni restituivano un cluster rappresentativo, ovvero quante volte il 70% degli elementi di un singolo cluster apparteneva alla stessa popolazione. Abbiamo trovato un cluster rappresentativo della popolazione dei TD nella maggior parte delle volte (94.7%), mentre le popolazioni dei Siblings e ASD mostravano valori più bassi (10.9% e 55.2%, rispettivamente), indicando che questi soggetti erano maggiormente diffuse per tutti i clusters. Per questa ragione, abbiamo condotto una analisi ulteriore su tutte le valutazioni che identificavano un cluster rappresentativo dei Siblings; abbiamo valutato quali popolazioni sono maggiormente mescolate tra loro, prendendo in considerazione il cluster in cui finiscono la maggior parte dei soggetti del gruppo dei Siblings. I risultati indicano che i soggetti del gruppo dei Siblings e del gruppo ASD (48.09% e 49.66%, rispettivamente) generalmente cadono all'interno degli stessi clusters, mentre questi hanno poco o quasi nessuna sovrapposizione con il gruppo dei TD (2.25%). Questi dati confermano inoltre che, una volta eliminato il punteggio di Quoziente Intellettivo Totale e isolato solo il suo pattern interno, il gruppo dei Siblings mostra un andamento comune ai loro fratelli affetti che è chiaramente diverso da quello mostrato dal gruppo dei TD. Inoltre, è chiaro

che questa somiglianza non è limitata solo ai punteggi di questi due subtest, ma che l'intero profilo cognitivo dei Siblings e degli ASD viene separato da quello dei TD.

Social Responsiveness Scale (SRS)

I punteggi totali all'SRS erano chiaramente diversi per il gruppo dei TD e per il gruppo dei Siblings da una parte e per gli ASD dall'altra. I valori medi per TD e Siblings erano 26.98 e 21.00, rispettivamente, mentre per gli ASD era uguale a 98.53. L'effetto medio del gruppo risultava essere altamente significativo ($F(2,71) = 88.15$, $p < 0.0001$). Le analisi post-hoc indicano che non esistono differenze statisticamente significative tra il gruppo dei TD e il gruppo dei Siblings e che, al contrario, entrambi questi gruppi differivano dai bambini con ASD ($p < 0.0001$). Ogni sottoscala dell'SRS mostrava un pattern quasi identico a quello dei punteggi totali dell'SRS.

3.3 Discussioni

Nel presente lavoro abbiamo valutato il cognitive profile, ovvero la relazione tra tutti i subtest della scala Verbale e di Performance, in un gruppo di bambini con autismo, un gruppo di fratelli e in un gruppo di bambini a sviluppo tipico. Il gruppo dei bambini con autismo e il gruppo dei fratelli presentavano un profilo cognitivo con somiglianze sorprendenti, condividendo gli stessi punti di debolezza in entrambe le scale, Verbale e di Performance. Al contrario, il gruppo dei bambini a sviluppo tipico presentava un profilo radicalmente differente a questi due gruppi. I subtests che rappresentavano punti di debolezza per il gruppo dei Siblings e degli ASD, erano i punti di forza per i TD.

È noto in letteratura che il cognitive pattern degli ASD è caratterizzato da bassi punteggi in QIV rispetto a QIP. Inoltre, gli studi che hanno valutato il cognitive profile dei soggetti con autismo, hanno mostrato che il sub test Comprensione della scala Verbale e il sub test Cifrario della scala di Performance sono caratterizzati dai punteggi più bassi (Lincoln et al., 1988; Venter et al., 1992; Happè, 1994; for a review see Siegel et al., 1996). I nostri dati sono in linea con quelli già esistenti in letteratura.

Nei punteggi assoluti, i Siblings non mostrano alcuna significativa differenza rispetto al gruppo dei TD. Hanno punteggi di quoziente intellettivo totale come il gruppo di controllo e nessuna discrepanza significativa tra QIV e QIP. Inoltre, il gruppo dei Siblings differisce significativamente dal gruppo degli ASD, per i punteggi di QIT, QIV e QIP in quanto il gruppo degli ASD ha punteggi molto più bassi. Il dato interessante si ottiene quando si passa ad osservare più nel dettaglio il cognitive pattern ed il cognitive profile dei Siblings e degli ASD che, al di là del loro funzionamento intellettivo generale, presentano somiglianze marcate. Per quanto riguarda il *cognitive pattern*, i Siblings, in linea con i punteggi dei loro fratelli affetti (-15), mostrano una predominanza delle abilità di performance sulle abilità verbali (-8). È da notare, tuttavia, che diversamente dal gruppo ASD questa discrepanza non ha una rilevanza clinicamente significativa. Per quanto riguarda il *cognitive profile*, i dati mostrano che gli ASD e i Siblings condividono gli stessi punti di debolezza (Comprensione e Cifrario), mentre questi sub test rappresentano i punti di forza per il gruppo dei TD. Comprensione e Cifrario sono i due subtests che indicano che esiste una chiara somiglianza tra i Siblings e gli ASD. Si può pensare che questa somiglianza sia limitata solo a questi due subtests. Per valutare questa possibile ipotesi, abbiamo condotto una analisi di cluster, dando come informazione iniziale i punteggi ai 10 subtests senza alcuna informazione circa il gruppo di appartenenza. I dati chiaramente mostrano che i

Siblings sono diversi dai TD e altamente simili ai loro fratelli affetti. La presenza di un cognitive profile comune tra gli ASD e i Siblings apre una questione interessante. È questo profilo cognitivo determinato dai sintomi chiave dell'ASD o è concomitante ad essi? Da questi dati, sembra ragionevole concludere che non è il disturbo che determina questo profilo. Infatti, i risultati all'SRS e il profilo comportamentale così come riportato dai genitori non mostrano la presenza dei sintomi principali dell'autismo per la popolazione dei Siblings. Così, sembra logico avanzare l'ipotesi che questo profilo rappresenta uno specifico endofenotipo cognitivo dell'ASD, probabilmente espressione di una comune base genetica. Ci sono numerosi lavori di letteratura che mostrano che gli endofenotipi di una sindrome psichiatrica sono sotto il controllo di meno geni rispetto alla sindrome di per sé (Kendler e Neale, 2010). Da questo punto di vista, è ragionevole ipotizzare che anche gli endofenotipi dell'autismo sono indipendenti dalla severità dei sintomi e di altre variabili strettamente associate al disturbo. L'assenza di una correlazione significativa tra i punteggi ai subtests di CM e CD e i punteggi totali all' ADOS supportano questa teoria, dimostrando che questo pattern è presente in tutto il gruppo ASD, al di là della severità della sindrome. Una ulteriore evidenza che questo specifico profilo non è determinato dalla presenza dei sintomi autistici o dalla loro severità è dato dai punteggi all'SRS. Anche se ad oggi vi è un acceso dibattito su quali sono i fattori che vengono maggiormente valutati da questo strumento (Hus et al., 2013a, 2013b; Constantino e Frazier, 2013), noi lo abbiamo utilizzato per dimostrare che i Siblings erano sovrapponibili ai TD per le loro abilità sociali. Inoltre, la mancanza di correlazioni significative tra i punteggi di CM e CD e l'età dei bambini eliminava la presenza di una possibile modulazione nel tempo di questi risultati dovuta alle tappe di sviluppo. In accordo con il DSM V (APA, 2013), il disturbo dello spettro autistico è considerato come "una famiglia di fenotipi dimensionali". Siccome i fattori genetici che contribuiscono ad un endofenotipo sono più facilmente identificabili rispetto al fenotipo clinico finale, la ricerca sull'identificazione di endofenotipi potrebbe apportare importanti conoscenze nello studio dell'autismo. Un'ipotesi interessante è che l'espressione dell'ASD potrebbe dipendere da diversi fattori genetici indipendenti, ciascuno dei quali ha un piccolo effetto. L'espressione genetica del profilo cognitivo con specifici punti di debolezza che noi abbiamo trovato nei fratelli dei bambini con autismo non è sufficiente per una piena occorrenza del disturbo. Tuttavia, è possibile che l'associazione dell'endofenotipo cognitivo che noi abbiamo descritto insieme a concomitanti varianti genetiche può portare all'espressione di deficit comunicativi e

sociali dell'autismo, i quali, in assenza di quanto precedentemente descritto, potrebbero non determinare la piena espressione del disturbo.

APPENDICE

	Sviluppo Tipico	Fratelli	ASD
Campione	42 (m:15; f:27)	21 (m:12; f:9)	31 (m:23; f:8)
Età Cronologica	M 7.88; SD $\pm$ 1.73	M 9.86; SD = $\pm$ 2.66	M 9.03; SD $\pm$ 2.61
Quoziente Intellettivo Totale (QIT)	M 114; SD $\pm$ 8.80	M 107; SD $\pm$ 11.80	M 79.74; SD $\pm$ 17.09
Quoziente Intellettivo Verbale (QIV)	M 116; SD $\pm$ 10.6	M 101; SD $\pm$ 14.5	M 74.19; SD $\pm$ 20.18
Quoziente Intellettivo Performance (QIP)	M 108; SD $\pm$ 9.1	M 111; SD $\pm$ 10.8	M 90.09; SD $\pm$ 18.19
QIV-QIP	+8	-10	-16
ADOS Communication Subscale	N.A.	N.A.	M 4.74 SD $\pm$ 2.04
ADOS Social Subscale	N.A.	N.A.	M 7.83 SD $\pm$ 2.84

Tabella 1. Partecipanti. Caratteristiche dei bambini a sviluppo tipico (TD), Fratelli e bambini con autismo (ASD). Vengono riportati i dati sulla numerosità e distribuzione del campione, età cronologica, Quoziente Intellettivo Totale (QIT), Quoziente Intellettivo Verbale (QIV), Quoziente Intellettivo di Performance (QIP), confronto tra i valori di QIV e QIP e i punteggi ai moduli 2 e 3 dell' Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS), scala di comunicazione e scala sociale.

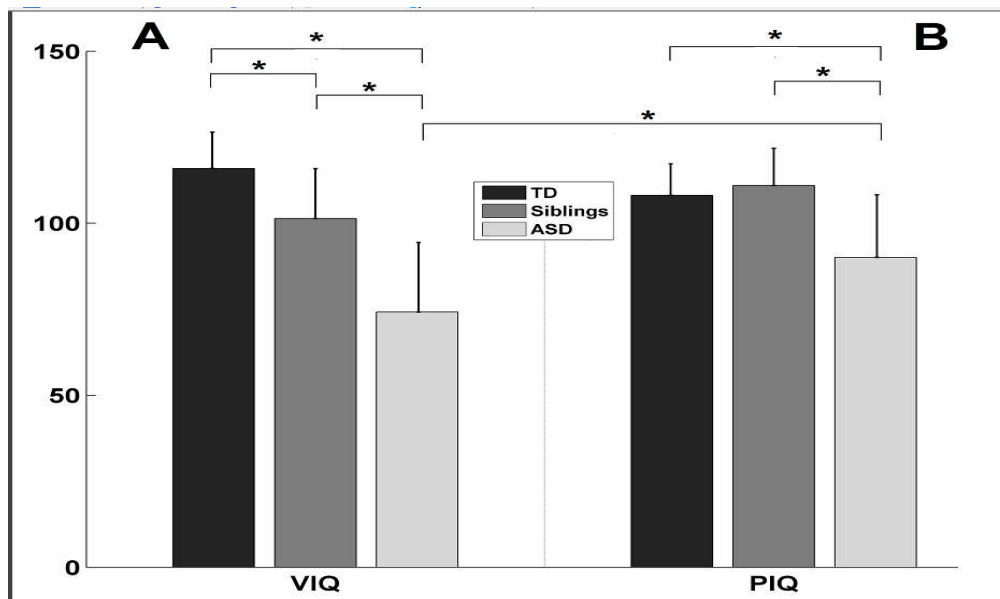


Figura 1. Valori di QIV e QIP. Sono riportati i tre gruppi: bambini a sviluppo tipico (TD), Fratelli (Siblings) e bambini con autismo (ASD). L'asse delle y indica i valori normalizzati, in accordo al campione normativo italiano, di QIV (pannello A) e di QIP (pannello B), con media 100 e deviazione standard 15. In figura la deviazione standard, per ogni gruppo e scala, è indicata mediante le barre di errore. L'interazione Scala*Gruppo veniva valutata mediante una ANOVA a misure ripetute ($p < 0.001$). Gli asterischi indicano le significatività alle analisi post-hoc. Solo il gruppo dei bambini con ASD mostrava una significativa differenza tra i punteggi della scala Verbale e di Performance.

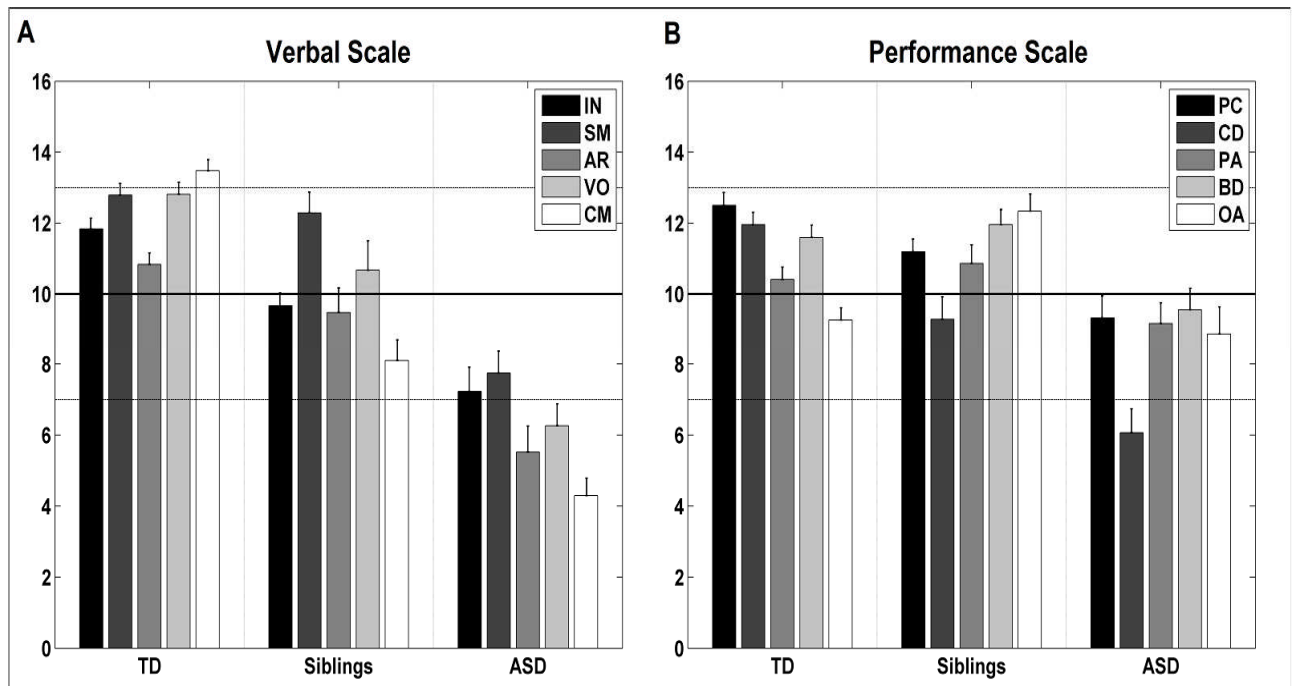


Figura 2. Punteggi assoluti WISC-III. In figura sono mostrati tutti i punteggi ai sub test della WISC-III. Il Pannello A mostra i punteggi assoluti della scala Verbale mentre il Pannello B mostra i punteggi assoluti della scala di Performance. L'asse delle y indica i punteggi normalizzati in accordo al campione normative italiano, che ha media 10 ed è indicate dalla linea nera. La linea grigia indica una deviazione standard dall'intervallo di confidenza (± 3). Le barre di errore indicano la deviazione standard per ciascun subtest e popolazione.

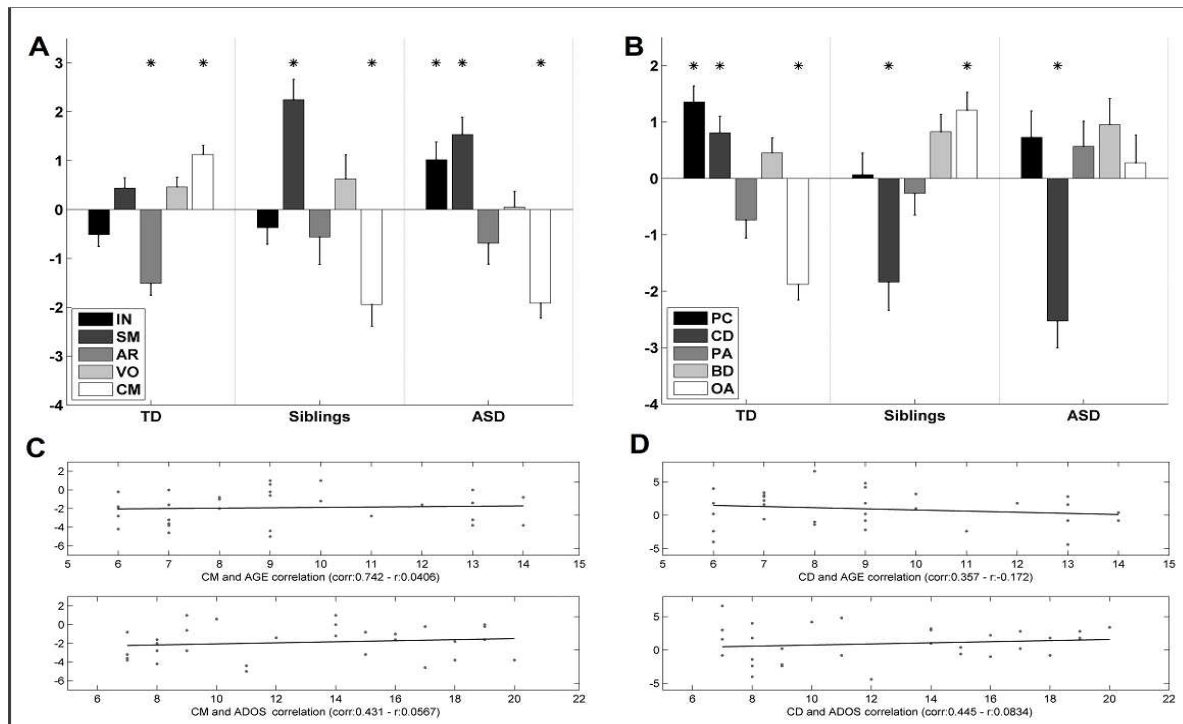


Figura 3. Punteggi normalizzati WISC-III. In figura sono mostrati tutti i punteggi ai sub test della WISC-III. L'asse delle y indica i punteggi normalizzati per ogni soggetto. Il Pannello A mostra i valori della scala Verbale, il Pannello B i valori della scala di Performance. I dati degli stessi sub test e popolazione erano calcolate mediante un t-test a campione singolo. Gli asterischi indicano se è presente una significatività statistica ($p < 0.01$). I subtest Comprensione (CM) e Cifrario (CD) mostrano differenze tra il gruppo dei TD, e i gruppi ASD e Siblings. Nel Pannello C si mostrano le correlazioni tra i punteggi nel sub test CM e l'età cronologica i punteggi totali all'ADOS all'interno del gruppo ASD. Nel Pannello D sono mostrate le stesse correlazioni per il sub test CD.

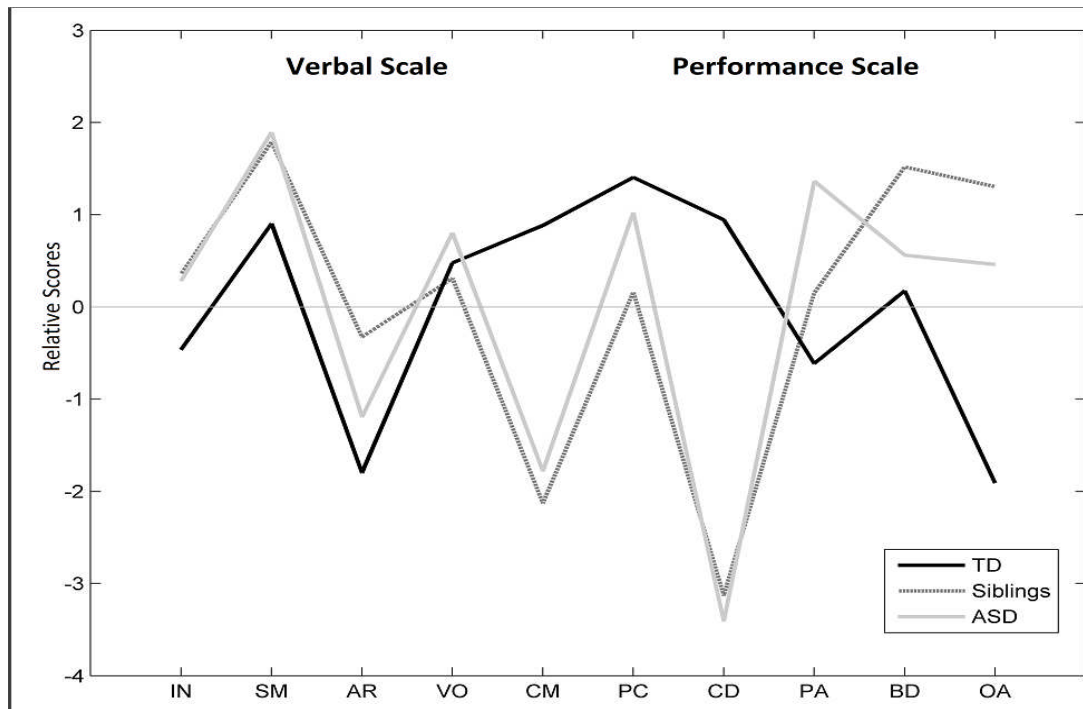


Figura 4. Clustering analysis. In figura sono mostrati i profili dei tre gruppi. Ogni profilo veniva calcolato come il centroide medio di tutti i clusters rappresentativi di una data popolazione, per esempio, tutti i clusters in cui il 70% dei punteggi apparteneva alla stessa popolazione. Nota che i sub test CM e CD presentavano le più importanti differenze tra il gruppo dei TD e le altre popolazioni.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Adolphs, R. (1999). Social cognition and the human brain. *Trends Cogn Sci*, 3, 469-479.

Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., Boudos, R., DuBray, M. B., Oakes, T. R., Miller, J. N., Lu, J., Jeong, E. K., McMahon, W. M., Bigler, E. D., Lainhart, J. E. (2007). Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. *Neuroimage*, 34, 61-73.

Almasy, L., Blangero, J. (2001). Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: Rationale and study design. *Am J Med Genet*, 105, 42-44.

Altschuler, E.L., Vankov, A., Wang, V., Ramachandran, V.S., Pineda, J.A. (1997). Person see, person do: human cortical electrophysiological correlates of monkey see monkey do cell. *Soc. Neurosci.*, 719.17.

Altschuler, E.L., Vankov, A., Hubbard, E.M., Roberts, E., Ramachandran, V.S., Pineda, J.A. (2000). Mu wave blocking by observation of movement and its possible use as a tool to study theory of other minds. *Soc. Neurosci.*, 68.1.

American Psychiatric Association (2000): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Forth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Edizione Italiana, Masson, Milano, 2002.

American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth ed.). Arlington, VA, American Psychiatric Publishing.

Anderberg, M. R. (1973). *Cluster Analysis for Applications*. Academic Press, New York, NY.

Asarnow, R.F., Tanguay, P.E., Bott, L., Freeman, B.J. (1987). Patterns of intellectual functioning in non-retarded autistic and schizophrenic children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 28, 273–280.

Asperger, H. (1944). Die autistischen Psychopathen im Kindesalter (trad. Ingl. In U.Frith Autism and Asperger Syndrome, Cambridge 1991).

August, G. J., Stewart, M. A., Tsai, L. (1981). The incidence of cognitive disabilities in the siblings of autistic children. *The British Journal of Psychiatry*, 138, 416-422.

Bailey, A., Bolton, P. Butler, L., Le Couteur, A., Murphy, M., Scott, S., Webb, T. e Rutter, M. (1993). Prevalence of the Fragile X anomaly amongst autistic twins and singletons. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 34, 673-688.

Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Youzda, E. e Rutter, M. (1995). Autism as a strongly genetic disorder. Evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, 25, 63-78.

Baron-Cohen, S., Leslie, A., e Frith, U. (1985). Does the autistic child have a “Theory of Mind”? *Cognition*, 21, 37-46.

Baron-Cohen, S., Allen, J. e Gillberg, C. (1992). Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack and the CHAT. *British Journal of Psychiatry*, 161, 839-843.

Baron-Cohen, S., Hammer, J. (1997). Parents of children with asperger syndrome: what is the cognitive phenotype?. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(4), 548-554.

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., Clubley, E. (2001). The Autism-Spectrum quotient (AQ): Evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31, 5–17.

Bath, A. N., Galloway, J. C., Landa, R. J. (2010). Social and non-social visual attention patterns and associative learning in infants at risk for autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 51(9), 989-997.

Bauman, M. L. (1992). Motor Dysfunction in autism. In *Movement disorders in neurology and neuropsychiatry* (ed. A.B. Joseph & R.R. Young) pp. 658-661. Boston, MA: Blackwell Scientific.

Bishop, D. V. M., North, T., Donlan, C. (1996). Nonword repetition as a behavioural marker for inherited language impairment: evidence from a twin study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 37(4), 391-403.

Bishop, D. V. M., Bishop, S. J., Bright, P., James, C., Delaney, T., Tallal, P. (1999). Different origin of auditory and phonological processing problems in children with language impairment: evidence from a twin study. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, 42(1), 155-168.

Bishop, D. V. M., Maybery, M., Wong, D., Maley, A., Hill, W., Hallmayer, J. (2004). Are phonological processing deficits part of the broad autism phenotype?" *American Journal of Medical Genetics—Neuropsychiatric Genetics*, 128(1), 54–60.

Bishop, D. V. M., Maybery, M., Wong, D., Maley, A., Hallmayer, J. (2006). Characteristics of the broader phenotype in autism: a study of siblings using the children's communication checklist-2. *American Journal of Medical Genetics*, 141(2), 117-122.

Bleuler, E. (1916). *Lehrbuch der Psychitrie*, prima edizione 1916 (traduzione italiana *Manuale di Psichiatria*, Feltrinelli, Milano 1967).

Bolton, P., Macdonald, H., Pickles, A., Rios, P., Goode, S., Crowson, M., Bailey, A., Rutter, M. (1994). A case-control family history study of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, 877–900.

- Brian, J., Bryson, S. E., Garon, N. et al. (2008). Clinical assessment of autism in high-risk 18-months-olds. *Autism*, 12(5), 433-456.
- Briskman, J., Happè, F., Frith, U. (2001). Exploring the cognitive phenotype of autism: weak “central coherence” in parents and siblings of children with autism: II. Real-life skills and preferences. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 42(3), 309-316.
- Buccino, G., Binkofski, F., Fink, G.R., Fadiga, L., Fogassi, L., et al. (2001). Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *Eur. J. Neurosci.*, 13, 400–4.
- Campbell, D. B., Sutcliffe, J. S., Ebert, P. J., Militeri, R., Bravaccio, C., Trillo, S., Elia, M., Schneider, C., Melmed, R., Sacco, R., Persico, A. M., Levitt, P. (2006). A genetic variant that disrupts MET transcription is associated with autism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 16834-16839.
- Caron, M.-J., Mottron, L., Berthiaume, C., Dawson, M. (2006). Cognitive mechanisms, specificity and neural underpinnings of visuospatial peaks in autism. *Brain*, 129, 1789–1802.
- Casanova, M. F., van Kooten, I. A. J., Switala, A. E., (2006). Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol (Berl)*. 112, 287-303.
- Castelli, F., Frith, C., Happe, F., Frith, U. (2002). Autism, asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*, 125, 1839-1849.
- Cattaneo, L., Fabbri-Destro, M., Boria, S., Pieraccini, C., Monti, A., Cossu, G., Rizzolatti, G. (2007). Impairment of actions chains in autism and its possible role in intention understanding. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 17825-30.

Charman, T. e Baird, G. (2002). Practitioner review: diagnosis of autism spectrum disorder in 2- and 3-year-old children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43, 289-305.

Charman, T., Jones, C.R.G., Pickles, A., Simonoff, E., Baird, G., Happé, F. (2011). Defining the cognitive phenotype of autism. *Brain Research*, 1380, 10–21.

Cherkassky, V. L., Keller, T. A., Kana, R. K., Minshew, N. J. (2007). Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cerb Cortex*, 17, 951-961.

Christensen, L., Hutman, T., Rozga, A. et al. (2010). Play and developmental outcomes in infant siblings of children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(8), 946–957.

Cochin, S., Barthelemy, C., Lejeune, B., Roux, S., Martineau, J. (1998). Perception of motion and qEEG activity in human adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 107, 287-295.

Cochin, S., Barthelemy, C., Roux, S., Martineau, J. (1999). Observation and execution of movement: similarities demonstrated by quantified electroencephalography. *Eur. J. Neurosci.*, 11, 1839–42.

Constantino, J. N. (2002). The social responsiveness scale. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.

Constantino, J.N., Gruber, C.P. (2005). *Social Responsiveness Scale (SRS)*, Los Angeles, CA: Western Psychological Services.

Constantino, J. N., Frazier, T. W. (2013). Commentary: The observed association between autistic severity measured by the social responsiveness scale (SRS) and general psychopathology-a response to Hus et al (2013). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54, 695–697.

Courchesne, E., Karns, C. M., Davis, H. R., Ziccardi, R., Carper, R. A., Tigue, Z. D., Chisum, H. J., Moses, P., Pierce, K., Lord, C., Lincoln, A. J., Pizzo, S., Schreibman, L., Haas, R. H., Akshoomoff, N. A., Courchesne, B. A. (2001). Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*, 57, 245-254

Cox, A., Klein, K., Charman, T., Baird, G., Baron-Cohen, S., Swettenham, J., Drew, A., Wheelwright, S. e Nightengale, N. (1999). The early diagnosis of autism spectrum disorders: Use of the Autism Diagnostic Interview-Revised at 20 months and 42 months of age. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40, 705–718.

Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J.H., Scott, A.A., Sigman, M., Bookheimer, S.Y., Iacoboni, M. (2006). Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience*, 9, 28-30.

Davison, G. C. e Neale, J. M. (1998). *Abnormal Psychology*. (7th Ed.). New York: John Wiley & Sons.

Dawson, G., Meltzoff, A. N., Osterling, J., Rinaldi, J. (1998). Neuropsychological correlates of early symptoms of autism. *Child Dev*, 69, 1276-85.

Delorme, R., Goussè, V., Roy, I. et al. (2007). Shared executive dysfunctions in unaffected relatives of patients with autism and obsessive-compulsive disorder. *European Psychiatry*, 22(1), 32-38.

Denckla, M.B. (1985). Revised neurological examination for subtle signs. *Psychopharm.Bulletin*, 21, 773-800.

Dennis, M., Lockyer, L., Lazenby, A. L., Donnelly, R. E., Wilkinson, M., Schoonheydt, W. (1999). Intelligence Patterns Among children with high functioning autism, phenylketonuria and childhood head injury. *Journal of Autism and Developmental Disorder*, 29, 5-17.

- Di Pellegrino, G., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., Rizzolatti, G. (1992). Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp. Brain Res.* 91:176–80
- Dorris, L., Espie, C. A. E., Knott, F., Salt, J. (2004). Mind-reading difficulties in the siblings of people with Asperger's syndrome: evidence for a genetic influence in the abnormal development of a specific cognitive domain. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 45(2), 412-418.
- Ehlers, S., Nydén, A., Gillberg, C., Sandberg, A.D., Dahlgren, S.O., Hjelmquist, E., Odén, A. (1997). Asperger syndrome, autism and attention disorders: a comparative study of the cognitive profiles of 120 children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38, 207–217.
- Fadiga, L., Fogassi, L., Pavesi, G., Rizzolatti, G. (1995). Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study. *J. Neurophysiol.*, 73, 2608–11.
- Fogassi, L., Gallese, V., Fadiga, L., Rizzolatti, G. (1998). Neurons responding to the sight of goal directed hand/arm actions in the parietal area PF (7b) of the macaque monkey. *Soc. Neurosci.*, 24:257.5.
- Folstein, S. e Rutter, M. (1988). Autism: Familiar aggregation and genetic implications. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 18, 3-30.
- Folstein, S. E., Gilman, S. E., Landa, R., Santangelo, S. L., Piven, J., Lainhart, J., Hein, J., Wzorek, M. (1999). Predictors of cognitive test patterns in autism families. *Journal Child Psychology and Psychiatry*, 40, 7, 1117-1128.
- Fombonne, E., Bolton, P., Prior, J., Jordan, H., Rutter, M. (1997). *Journal Child Psychology Psychiatry*, 38 (6), 667-683.
- Fombonne, E. (2001). Is there an epidemic of autism? *Pediatrics*, 107, 411-412.

Fombonne, E. (2003). Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update, *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 5, 29–36.

Fournier, K. A., Hass, C. J., Naik, S. K., Lodha, N., Cauraugh, J. H. (2010). Motor Coordination in Autism Spectrum Disorders: A Synthesis and Meta-Analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40, 1227 – 1240.

Freeman, B.J., Ritvo, E.R., Needleman, R. & Yokota, A. (1985). The stability of cognitive and linguistic parameters in autism: a five-year prospective study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 24, 459–464.

Freeman, B. J., Ritvo, E. R., Mason-Brothers, A., Pingree, C., Yokota, A., Jenson, W. R., McMahon, W.M., Petersen, P. B., Mo, A., Schroth, P. (1989). Psychometric assessment of first-degree relatives of 62 autistic probands in Utah. *The American Journal of Psychiatry*, 146(3), 361-4.

Freitag, C. M., Luders, E., Hulst, H. E., Narr, K. L., Thompson, P. M., Toga, A. W., Krick, C., Konrad, C. (2009). Total Brain Volume and corpus callosum size in medication-naïve adolescents and young adults with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*, 66, 316-319

Frith, U. (1989). Autism. Explaining the Enigma. Oxford, UK: Blackwell.

Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., Rizzolatti, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 119, 593–609.

Gerdts, J., Bernier, R. (2011). The broader autism phenotype and its implications on the etiology and treatment of autism spectrum disorders. *Autism Research and Treatment*, 545901, 1-19.

Gershon, E. S., Goldin, L. R. (1986). Clinical methods in psychiatric genetics. I. Robustness of genetic marker investigative strategies. *Acta Psychiatr Scand*, 74, 113–118.

Gillberg, C. (1989). Asperger syndrome in 23 swedish children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 31(4), 520-531.

Gillberg, G. e Coleman, M. (1992). The biology of the autistic syndromes. London: MacKeith Press.

Girardot, A.-M., De Martino, S., Chatel, C., Da Fonseca, D., Rey, V. & Poinso, F. (2012). Cognitive profiles in pervasive developmental disorders. *Encephale*, 38, 488–495.

Gokcen, S., Bora, E., Erermis, S., Kesikci, H., Aydin, C. (2009). Theory of mind and verbal working memory deficits in parents of autistic children. *Psychiatry Research*, 166(1), 46-53.

Gottesman, I.I. e Gould, T.D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiatry*, 160, 636-645.

Happè, F. G. E. (1994). Wechsler IQ Profile and Theory of Mind in Autism: A research note. *Journal of child psychology and psychiatry*, 35, 1461-1471.

Happé, F.G. (1995). The role of age and verbal ability in the theory of mind task performance of subjects with autism. *Child Development*, 66, 843–855.

Happè, F., Briskman, J., Frith, U. (2001). Exploring the cognitive phenotype of autism: weak “central coherence” in parents and siblings of children with autism: Experimental tests. *Journal of child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 42(3), 299-307.

Hardan, A. Y., Muddasani, S., Vemulapalli, M., Keshavan, M., Minshew, N.J. (2006). An MRI study of increased cortical thickness in autism. *Am J Psychiatry*, 163, 1290-1292.

Hari, R., Forss, N., Avikainen, S., Kirveskari, S., Salenius, S., Rizzolatti, G. (1998). Activation of human primary motor cortex during action observation: a neuromagnetic study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 15061–65.

Hazlett, H. C., Poe, M., Gerig, G., Smith, R. G., Provenzale, J., Ross, A., Gilmore, J., Piven, J. (2005). Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Arch GenPsychiatry*, 62, 1366-1376

Henderson, S. E., Sugden, D. A. (2000). Movement ABC. Batteria per la valutazione motoria del bambino. *Organizzazioni Speciali, Firenze*.

Herbert, M. R., Ziegler, D. A., Makris, N., Filipek, P. A., Kemper, T. L., Normandin, J. J., Sanders, H. A., Kennedy, D. N., Caviness, V. S. Jr. (2004). Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Ann Neurol.*, 55, 530-540.

Hertz-Picciotto, I. (2008). Epidemiologic Designs for Studying Environmental Factors in Autism, Published Abstract of talk presented at the 2008 International Meeting for Autism Research (IMFAR) of the International Society for Autism Research (INSAR) (see: <http://imfar.confex.com/imfar/2008/webprogram/Paper2899.html>).

Hobson, R.P. (1993). Autism and the development of mind. Hove, Sussex: Erlbaum.

Howlin, P., Goode, S., Hutton, J. e Rutter, M. (2004). Adult outcome for children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 212-29.

Hughes, C., Leboyer, M., Bouvard, M. (1997). Executive function in parents of children with autism. *Psychological Medicine*, 27(1), 209-220.

Hughes, C., Plumet, M. H., Leboyer, M. (1999). Towards a cognitive phenotype for autism: increased prevalence of executive dysfunction and superior spatial span amongst siblings of children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 40(5), 705-718.

Hurley, R. S. E., Losh, M., Parlier, M., Reznick, J. S., Piven, J. (2007). The broad autism phenotype questionnaire. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(9), 1679-1690.

Hus, V., Bishop, S., Gotham, K., Huerta, M., Lord, C. (2013a). Commentary: Advancing measurement of ASD severity and social competence: a reply to Constantino and Frazier 2013. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54, 698–700.

Hus, V., Bishop, S., Gotham, K., Huerta, M., Lord, C. (2013b). Factors influencing scores on the social responsiveness scale. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54, 216–224.

Hutman, T., Rozga, A., Delaurentis, A. D., Barnwell, J. M., Sugar, C. A., Sigman, M. (2010). Response to distress in infants at risk for autism: a prospective longitudinal study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 51(9), 1010-1020.

Ibanez, L. V., Messinger, D. S., Newell, L., Lambert, B., Sheskin, M. (2008). Visual disengagement in the infant siblings of children with an autism spectrum disorder (ASD). *Autism*, 12(5), 473-485.

Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., Minshew, N. J. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain*, 127, 1811-1821.

Kaland, N., Mortensen, E. L., Smith, L. (2007). Disembedding performance in children and adolescents with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Autism*, 11, 81–92.

Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., Just, M. A. (2006). Sentence comprehension in autism: thinking in pictures with decreased functional connectivity. *Brain*, 129, 2484-2493.

Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact, in «Nervous Child» (ristampato in L.Kanner Childhood psychosis:initial studies and new insights,Winston,Washington 1973).

Kemper, T. L., Bauman, M. (1998). Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Experim Neurology*. 57, 645-652.

Kendler, K.S., Neale, M.C. (2010). Endophenotype: a conceptual analysis. *Molecular Psychiatry*, 15, 789–797.

Kjelgaard, M. M., Tager-Flusberg, H. (2001). An investigation of language impairment in autism: implications for genetic subgroups. *Language and Cognitive Processes*, 16(2-3), 287-308.

Koczat, D. L., Rogers, S. J., Pennington, B. F., Ross, R. G. (2002). Eye movement abnormality suggestive of a spatial working memory deficit is present in parents of autistic probands. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 32(6), 513-518.

Koshino, H., Carpenter, P. A., Minshew, N. J., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., Just, M. A. (2005). Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism. *Neuroimage*, 24, 810-821.

Lainhart, J. E. (2006). Advances in autism neuroimaging research for the clinician and geneticist. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*, 142C, 33-39.

Landa, R., Piven, J., Wzorek, M. M., Gayle, J. O., Chase, G. A., Folstein, S. E. (1992). Social language use in parents of autistic individuals. *Psychological Medicine*, 22(1), 245-254.

Leboyer, M., Plumet, M. H., Goldblum, M. C., Perez-Diaz, F., Marchaland, C. (1995). Verbal versus visuospatial abilities in relatives of autistic females. *Developmental Neuropsychology*, 11, 139-155.

Levitt, P. (2005). Disruption of interneuron development. *Epilepsia*, 46, 22-28.

Lincoln, A. J., Courchesne, E., Kilman, B. A., Elmasian, R., Allen, M. (1988). A study of intellectual abilities in high-functioning people with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 18, 505–524.

Lindgren, K. A., Folstein, S. E., Tomblin, J. B., Tager-Flusberg, H. (2009). Language and reading abilities of children with autism spectrum disorders and specific language impairment and their first-degree relatives. *Autism Research*, 2(1), 22–38.

Lockyer, L., Rutter, M., (1970). A five- to fifteen-year follow-up study of infantile psychosis: IV Patterns of Cognitive Abilities. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 9 152-163.

Lord, C., Rutter, M., Goode, S., Heemsbergen, J., Jordan, H., Mawhood, L., Schopler, E. (1989). Autism diagnostic observation schedule: a standardized observation of communicative and social behavior. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 19, 185–212.

Lord, C., Rutter, M. e Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24, 659-686. Edizione Italiana a cura di: Faggioli, R., Saccani, M., Persico, A.M., Tancredi, R., Parrini, B., Igliozzi, R. (2005).

Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E.H., Leventhal, B.L., DiLavore, P.C., Pickles, A., Rutter, M. (2000). The Autism Diagnostic Observation Schedule - Generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30, 205-223.

Losh, M., Childress, D., Lam, K., Piven, J. (2008). Defining key features of the broad autism phenotype: a comparison across parents of multiple- and single-incidence autism families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B, 424–433.

Losh, M., Adolphs, R., Poe, M. D., et al. (2009). Neuropsychological profile of autism

and the broad autism phenotype. *Archives of General Psychiatry*, 66(5), 518-526.

Lotter, V. (1966). Epidemiology of autistic conditions in young children: I. Prevalence. *Social Psychiatry*, 1, 124-137.

MacNeil, L.K., Mostofsky, S.H. (2012). Specificity of dyspraxia in children with autism. *Neuropsychology*, 26 (2), 165-171.

Mesibov, G.N., Schopler, E., Schaffer, B. e Landrus, R. (1988). Adolescent and Adult Psychoeducational Profile (AAPEP): Volume IV. Part of the series Individualized Assessment and Treatment for Autistic and Developmentally Disabled Children. USA: Pro-ed.

Mayes, S.D., Calhoun, S.L. (2003). Analysis of WISC-III, Stanford-Binet: IV, and academic achievement test scores in children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33, 329–341.

Miller, M. T., Strömmland, K., Gillberg, C., Johansson, M. e Nilsson, E. W. (1998). The puzzle of Autism: An ophthalmologic contribution. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 96, 369-385.

Minton, J., Campbell, M., Green, W. H., Jennings, S., Samit, C. (1982). Cognitive assessment of siblings of autistic children. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 21, 3, 256-261.

Mostofsky, S.H., Dubey, P., Jerath, V.K., Jansiewicz, E.M., Goldberg, M.C., Denckla, M.B. (2006). Developmental dyspraxia is not limited to imitation in children with autism spectrum disorders. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 314-326.

Muhle, R., Trentacoste, S.V. e Rapin, I. (2004). The Genetics of Autism. *Pediatrics*, 113, 472- 486.

Murphy, M., Bolton, P.F., Pickles, A., Fombonne, E., Piven, J., Rutter, M. (2000). Personality traits of the relatives of autistic probands. *Psychological Medicine*, 30(6), 1411-1424.

Narita, T., Koga, Y. (1987). Neuropsychological assessment of childhood autism. *Advances in Biological Psychiatry*, 16, 156-170.

Nishitani, N., Avikainen, S., Hari, R. (2004). Abnormal imitation-related cortical activation sequences in Asperger's syndrome. *Ann Neurol*. 55, 558-562.

Nobile, M., Perego, P., Piccinini, L., Mani, E., Rossi, A., Bellina, M., Molteni, M. (2011). Further evidence of complex motor dysfunction in drug naive children with autism using automatic motion analysis of gait. *Autism*, 15(3), 263-283.

Nydén, A., Hagberg, B., Goussé, V., Rastam, M. (2011). A cognitive endophenotype of autism in families with multiple incidence. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(1), 191-200.

Oberman, L. M., Hubbard, E. M., McCleery, J. P., Altschuler, E. L., Ramachandran, V. S. e Pineda, J. A. (2005). EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Brain Res Cogn Brain Res* 24(2), 190-8.

Ohta, M. (1987). Cognitive disorders of infantile autism: a study employing the WISC, spatial relationship conceptualization, and gesture imitations. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 17, 45-62.

Organizzazione Mondiale della Sanità (1992). International Classification of Disorder. (ICD-10). Edizione Italiana, Masson, Milano, 1996.

Orsini, A., Picone, L. (2006). Wechsler Intelligence Scale for Children-III. *Organizzazioni Speciali, Firenze*.

Ozonoff, S., Pennington, B. F., Rogers, S.J. (1991). Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 32, 1081–1105.

Ozonoff, S., Rogers, S. J., Farnham, J. M., Pennington, B. F. (1993). Can standard measures identify subclinical markers of autism?. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 23(3), 429-441.

Parker, S.K., Schwartz, B., Todd, J. e Pickering, L.K. (2004). Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data. *Pediatrics*, 114, 793- 804.

Pennington, B.F. e Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 51-87.

Pilowsky, T., Yirmiya, N., Shalev, R. S., Gross-Tsur, V. (2003). Language abilities of siblings of children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 44 (6), 914-925.

Pilowsky, T., Yirmiya, N., Gross-Tsur, V., Shalev, R.S. (2007). Neuropsychological functioning of siblings of children with autism, siblings of children with developmental language delay, and siblings of children with mental retardation of unknown of genetic etiology. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37, 537-552.

Piven, J., Wzorek, M., Landa, R., Lainhart, J., Bolton, P., Chase, G. A., Folstein, S. (1994). Personality characteristics of the parents of autistic individuals. *Psychological Medicine*, 24, 783–795.

Piven, J., Palmer, P., Jacobi, D., Childress, D., Arndt, S. (1997a). Broader autism phenotype: Evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *American Journal of Psychiatry*, 154, 185–190.

Piven, J., Palmer, P., Landa, S., Santangelo, S., Jacobi, D., Childress, D. (1997b). Personality and language characteristics in parents from multiple-incidence autism families. *American Journal of Medical Genetics*, 74(4), 398–411.

Piven, J., Palmer, P. (1997). Cognitive deficits in parents from multiple-incidence autism families. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 38(8), 1011-1021.

Prior, M. R., Tress, B., Hoffman, W. L., Boldt, D. (1984). Computed tomographic study of children with classic autism. *Arch Neurol.*, 41, 482-484.

Rapin, I. (2004). Classificazione e causalità nell'Autismo. In: Cohen, D.J. e Volkmar, F.R. (a cura di), *Autismo e disturbi generalizzati dello sviluppo*, pp. 343-370. Gussago (BS): Vannini Editrice.

Rizzolatti, G., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V. (1996a). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cogn. Brain Res.* 3, 131– 41.

Rizzolatti, G., Fadiga, L., Matelli, M., Bettinardi, V., Paulesu, E., et al. (1996b). Localization of grasp representation in humans by PET: 1. Observation versus execution. *Exp. Brain Res.*, 111, 246–52.

Rizzolatti, G., Luppino, G. (2001). The cortical motor system. *Neuron* 31, 889–901.

Rizzolatti, G., Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 169-92.

Roberts, J. A., Rice, M. L., Tager-Flusberg, H. (2004). Tense marking in children with autism. *Applied Psycholinguistics*, 25(3), 429–448.

Robins, D.L., Fein, D., Barton, M.L. e Green, J.A. (2001). 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*, 31, 131-144.

Rogers, S. J. (2009). What are infant siblings teaching us about Autism in infancy?. *Autism Research*, 2(3), 125-137.

Ropar, D., Mitchell, P. (2001). Susceptibility to illusions and performance on visuospatial tasks in individuals with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42, 539–549.

Rothi, G.L.J., Raymer, A.M., Ochipa, C., Maher, L.M., Greenwald, M.L., Heilman, K.M. (2003). Florida Apraxia Battery-Revised.

Rutter, M. (1974). The development of infantile autism. *Psychol Med.* 4, 147-163

Rutter, M. (1978). Diagnosis and definition of childhood autism. *J Autism Child Schizophr.* 8, 139- 361.

Rutter, M. (1978). Language Disorder and infantile autism (in *Autism: a reappraisal of concepts and treatment*. New York, Plenum, 1978).

Sannio Fancello, G., Vio, C., Cianchetti, C. (2006). Test TOL. Torre di Londra (Test di Valutazione delle funzioni esecutive). *Edizioni Erickson*.

Scheeren, A. M., Stauder, J. E. A. (2008). Broader autism phenotype in parents of autistic children: reality or myth?. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(2), 276-287.

Schmidt, G. L., Kimel, L. K., Winterrowd, E., Pennington, B. F., Hepburn, S. L., Rojas, D. C. (2008). Impairments in phonological processing and nonverbal intellectual function in parents of children with autism. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(5), 557–567.

Schneider, S.G., Asarnow, R.F. (1987). A comparison of cognitive/neuropsychological impairments of nonretarded autistic and schizophrenic children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 15, 29–45.

Schopler, E. e Reichler, R. J. (1979). Individualized assessment and treatment for autistic and developmentally disabled children: Vol. I. Psychoeducational profile. Baltimora: University Park Press.

Schopler, E., Reichler, R. e Lansing, M. (1980). Individualized Assessment and Treatment for Autistic and Developmentally Disabled Children: Vol. 2. Teaching Strategies for Parents and Professionals. Baltimora: University Park Press.

Schopler, E., Lansing, M. e Waters, L. (1983). Individualized Assessment and Treatment for Autistic and Developmentally Disabled Children: Vol. 3. Teaching Activities for Autistic Children. Austin, TX: Pro-Ed.

Schopler, E., Reichler, R. J. e Renner, B. R. (1988). The Childhood Autism Rating Scale (CARS) - Revised. Los Angeles: Western Psychological Services.

Schopler, E., Reichler, R.J., Bashford, A., Lansing, M.D. e Marcus, L.M. (1990). Individualized assessment and treatment for autistic and developmentally disabled children: Vol. I. Psychoeducational profile-revised (PEP-R). Baltimora: University Park Press.

Schopler, E., Lansing, M.D., Reichler, R.J. e Marcus, L.M. (2004). Psychoeducational Profile Third Edition (PEP-3), USA: Pro-Ed.

Schultz, R. T., Romanski, L., Tsatsanis, K. (2000). Neurofunctional models of autistic disorder and Asperger's syndrome: In Clues from neuroimaging. In Klin A, Volkmar FR, Somatotopic representation in inferior area 6 of the macaque monkey. *Brain Behav Evol.*, 33, 118-121.

Schultz, R. T., Grelotti, D. J., Klin, A., Kleinman, J., Van der Gaag, C., Marois, R., Skudlarski, P. (2003). The role of the fusiform face area in social cognition: Implications for the pathobiology of autism. *Philosoph Transact Royal Soc*, 358, 415-427.

Shah, A. & Frith, U. (1993). Why do autistic individuals show superior performance on the block design task? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 34, 1351-1364.

Shaked, M., Gamliel, I., Yirmiya, N. (2006). Theory of mind abilities in young siblings of children with autism. *Autism*, 10(2), 173-187.

Siegel, D.J., Minshew, N.J., Goldstein, G. (1996). Wechsler IQ profiles in diagnosis of high-functioning autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26, 389-406.

Smalley, S. L., Tanguay, P. E., Smith, M. e Gutierrez, G. (1992). Autism and tuberous sclerosis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 22, 339-355.

Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA)-
Coordinatore: Gabriel Levi; Estensori: Paola Bernabei, Alessandro Frolli, Serenella Grittani, Bruna Mazzoncini, Roberto Militerni, Franco Nardocci (2005). Linee Guida per l'Autismo: Diagnosi e Interventi. Trento: Erickson.

Stone, W.L., Lee, E.B., Ashford, L., Brissie, J., Hepburn, S.L., Coonrod, E.E. e Weiss, B.H. (1999). Can Autism Be Diagnosed Accurately in Children Under 3 Years? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40, 219-226.

Szatmari, P., Tuff, L., Finlayson, M. A., Bartolucci, G. (1990). Asperger's syndrome and autism: neurocognitive aspects. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29, 130-136.

Szatmari, P., Jones, M. B., Tuff, L., Bartolucci, G., Fisman, S., Mahoney, W. (1993). Lack of cognitive impairment in first-degree relatives of children with pervasive developmental disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 32 (6), 1264-73.

Tantam, D. (1988). Asperger's syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 29, 245-255.

Venter, A., Lord, C., Schopler, E. (1992). A follow-up study of high-functioning autistic children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 33, 489–507.

Verhoeven, J. S., De Cock, P., Lagae, L., Sunaert, S. (2010). Neuroimaging of autism. *Neuroradiology*, 52, 3-14

Villa, S. e Micheli, E. (2006). PEP 3 - Profilo Psicoeducativo 3° Edizione. Gussago (BS): Vannini Editrice.

Volkmar, F.R., Lord, C., Bailey, A., Schultz, R. e Klin, A. (2004). Autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(1), 135-170.

Wechsler, D. (1974). *Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children—Revised*. New York: Psychological Corporation.

Wechsler, D. (1991). *Wechsler Intelligence Scale for Children - Third Edition Manual*. New York: Psychological Corporation.

Wechsler, D. (2003). *WISC-IV technical and interpretative manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Whitehouse, A. J. O., Barry, J. G., Bishop, D. V. M. (2008). Further defining the language impairment of autism: is there a specific language impairment subtype?. *Journal of Communication Disorders*, 41(4), 319–336.

Williams, J.H.G., Whiten, A., Suddendorf, T. e Perrett, D.I. (2001). Imitation, mirror neurons and autism. *Neurosci. Biobehav.* 25, 287-295.

Williams, D.L., Goldstein, G. e Minshew, N.J. (2006). Neuropsychologic functioning in children with autism: further evidence for disordered complex information processing. *Child Neuropsychol* 12(4-5), 279-298.

Wing, L., Gould, J. (1979). Severe imparirments of social interaction and associated abnormalities in children. *Journal of Autism and Development Disorders*, 9, 11-29.

Wing, L. (1981). Asperger's syndrome: A clinical account. *Psychological Medicine*, 11(1), 115-129.

Wolff, S., Narayan, S., Moyes, B. (1988). Personality characteristics of parents of autistic children: a controlled study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 29(2), 143-153.

Wong, D., Maybery, M., Bishop, D. V. M., Maley, A., Hallmayer, J. (2006). Profiles of executive function in parents and siblings of individuals with autism spectrum disorders. *Genes, Brain and Behavior*, 5(8), 561-576.

Zappella, M. (1996). Autismo infantile. Studi sull'affettività e le emozioni. Roma: La Nuova Italia Scientifica.

Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Rogers, T., Roberts, W., Brian, J., Szatmari, P. (2005). Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23(2-3), 143-152.

Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Lord, C. et al. (2009). Clinical assessment and management of toddlers with suspected autism spectrum disorder: insights from studies of high-risk infants. *Pediatrics*, 123(5), 1383-1391.