



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI

SCUOLA DI DOTTORATO IN SCIENZE BIOMEDICHE

Direttore: Prof. Andrea Piana

**Indirizzo: Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del
Sistema Nervoso**

Responsabile di Indirizzo: Prof. Eusebio Tolu

XXVI Ciclo

**Alterazioni Elettroencefalografiche e Disturbi dello
Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti**

Direttore:

Prof. Andrea Piana

Tutor:

Prof. Stefano Sotgiu

Tesi di Dottorato:

Dott.ssa Delia Maria Simula

Anno Accademico 2013-2014

*da bambino volevo guarire i ciliegi
quando rossi di frutti li credevo feriti
la salute per me li aveva lasciati
coi fiori di neve che avevan perduti
un sogno, fu un sogno, ma non durò poco
per questo giurai che avrei fatto il dottore
e non per un Dio ma nemmeno per gioco:
perché i ciliegi tornassero in fiore*

(Un medico – Fabrizio De Andrè)

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

SOMMARIO

Appendice - Abbreviazioni utilizzate in questo testo (pag.3)

1. Introduzione (pag.4)
 2. Autismo e Disturbi dello Spettro Autistico: il passato ed il presente (pag.8)
 3. La clinica e i criteri diagnostici (pag.12)
 4. Le ipotesi in merito all'eziopatogenesi (pag.24)
 5. Terapia e Prognosi (pag.36)
 6. L'Elettroencefalogramma (EEG): significato e modalità di esecuzione (pag.43)
 7. Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico (pag.47)
 8. Materiali e Metodi (pag.50)
 9. Risultati (pag.56)
 10. Conclusioni (pag.62)
- Bibliografia (pag.65)

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Appendice- **ABBREVIAZIONI UTILIZZATE IN QUESTO TESTO**

ABA: Applied Behaviour Analysis

ADI-R: Autistic Diagnostic Interview - Revised

ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule

CARS: Childhood Autism Rating Scale

CHAT: Check list for Autism in Toddlers

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EEG: Elettroencefalogramma

ESES: Electrical Status Epilepticus During Sleep

REM: Rapid Eye Movements

PDD-NOS: Pervasive Developmental Disorders - Not Otherwise Specified

PECS: Picture Exchange Communication System

PET: Positron Emission Tomography

QI: Quoziente Intellettivo

RMN: Risonanza Magnetica Nucleare

SLI: Stimolazione Luminosa Intermittente

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography

SSRI: Serotonin-Specific Re-uptake Inhibitors

TEACCH: Treatment and Education of Autistic and Communication Handicaped Children

WISC: Weschler Intelligence Scale for Children

WPPSI: Weschler Preschool and Primary Scale of Intelligence

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

1.INTRODUZIONE

“Guardami negli occhi, giovanotto!”

John Elder Robison, nella sua autobiografia “Guardami negli occhi” si è sentito ripetere questa frase tante volte, sin da quando frequentava le scuole elementari (Robison,2009).

E se lo sentiva ripetere proprio da tutti: genitori, parenti, insegnanti, tutti convinti di saper interpretare questo comportamento come un segno di inaffidabilità e di un atteggiamento provocatorio.

Il Signor Robison, ormai 57enne, titolare di un’azienda che ripara automobili di lusso, e di una diagnosi di autismo “ricevuta” a 42 anni, fornisce le sue spiegazioni: i dati visivi lo distraggono, per questo motivo è solito guardare un punto neutro, per terra o davanti a sé, quando parla con qualcuno, non certamente per maleducazione o disprezzo.

La sua autobiografia, disarmante, sincera, a tratti tragicomica, ci mostra il mondo visto con gli occhi di una persona affetta da autismo: un mondo in parte curioso, in parte intollerante, un mondo che non si riesce poi a comprendere fino in fondo.

Diagnosi tardiva, dicevamo, quella del Signor Robison: lui stesso afferma come sia stato un gran sollievo, alla fine, scoprire il perché dei suoi comportamenti, e ci dice quante sofferenze gli sarebbero state risparmiate se avesse saputo di essere autistico sin da quando era un ragazzo.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Ma che cos'è l'Autismo?

Molte definizioni, e molti tentativi di classificazione si sono susseguiti nel corso degli anni: l'ultimo, con il DSM-5 (l'ultima edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, nel 2013) ha fatto “scompare” il Disturbo di Asperger, diagnosticato al Signor Robison, il quale di fatto ora avrebbe una diagnosi di Disturbo dello Spettro Autistico con gravità di Livello 1.

Sembra complicato, ed in effetti lo è, ma una cosa è certa: chi ha modo di interagire, per lavoro o per altri motivi, con persone affette da autismo, scopre un mondo sommerso, che solo recentemente sta ricevendo l'attenzione che merita.

Le diagnosi sono in aumento, e qualcuno in passato ha parlato di “epidemia autismo”: a chi dare la colpa?

Ai vaccini, all'alimentazione, al riscaldamento globale?

In realtà, come precisato, non sono i casi ad essere in aumento, bensì le diagnosi, dovute alla sempre crescente attenzione e professionalità del personale dedicato, capace di individuare precocemente anche i casi più lievi, i quali sono spesso quelli più responsivi alla terapia comportamentale, e quelli che, più degli altri, hanno la speranza di una vita il più possibile autonoma e serena.

Maggiori competenze professionali, dicevamo: la sottoscritta ha avuto modo di appurarlo nel 2012, con la frequenza del Centro per lo Studio dei Disturbi Pervasivi Generalizzati del Bambino dell'Ospedale Brotzu di Cagliari, sebbene anche a

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Sassari e provincia operino Medici e Terapisti di tutto rispetto, specializzati in Disturbi dello Spettro Autistico.

Occupandomi principalmente di elettroencefalografia e di Epilessia, però, non avevo avuto modo, sino ad allora, di lavorare così a stretto contatto con questi piccoli pazienti: e quanta fatica, per registrare un elettroencefalogramma!

Lo sa bene il personale tecnico, e lo sanno le famiglie.

Per la corretta interpretazione di un elettroencefalogramma è necessario ottenere tracciati il più possibile “puliti”, “leggibili”, liberi dai cosiddetti “ artefatti”: ma se per un bambino non affetto da autismo eseguire l’esame è una cosa relativamente semplice (a parte i più piccoli e le eccezioni), per un bambino autistico è molto spesso traumatico dover indossare una cuffia e stare fermo per almeno mezzora su un lettino, e lì entrano in gioco la bravura e la pazienza dei tecnici, dei medici, e soprattutto la collaborazione dei genitori affinché il bambino sia tranquillo, si trovi a suo agio e in un ambiente il più possibile sereno.

Ma perché sottoporre un bambino autistico ad un elettroencefalogramma?

Le risposte sono tante, ma si possono riassumere in un unico concetto, ormai assodato: i bambini con autismo presentano alterazioni elettroencefalografiche in misura nettamente superiore rispetto alla popolazione generale: queste possono essere indicative di una lesione strutturale sottostante del Sistema Nervoso Centrale, di una patologia genetica o

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

metabolica associate, e sono quindi meritevoli di approfondimenti clinici, ematochimici e strumentali; ancora, possono essere predittivi o indicativi di un'Epilessia che in alcuni casi necessita di un trattamento farmacologico.

A volte, però, tutti gli accertamenti effettuati risultano negativi, e l'unica cosa che rimane davanti ai nostri occhi sono quelle punte e quelle onde (che no, non dovrebbero proprio esserci!) e a cui difficilmente riusciremo a dare una spiegazione: in molti ci hanno provato, ma senza finora gran successo, purtroppo.

L'ipotesi più accreditata è che quelle alterazioni elettroencefalografiche presenti in percentuale così alta rispetto alla popolazione generale siano un'ulteriore prova a sostegno delle tesi secondo la quale l'autismo sarebbe causato e/o associato ad una disfunzione del Sistema Nervoso Centrale.

Nei prossimi capitoli questi concetti verranno presi in esame in maniera più approfondita, e verrà illustrato il nostro studio, avvenuto in due tempi e in due luoghi diversi: la prima parte, nel 2012, presso il Centro per lo Studio dei Disturbi Pervasivi Generalizzati del Bambino dell'Azienda Ospedaliera "Brotzu" di Cagliari, e la seconda parte negli anni 2013 e 2014 presso l'Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari.

A questo punto, sarei davvero curiosa di vedere l'elettroencefalogramma del Signor Robison !

Delia Maria Simula

"Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti" -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

2. Autismo e Disturbi dello Spettro Autistico: il passato ed il presente

I Disturbi dello Spettro Autistico costituiscono una importante entità nosologica, la quale è oggetto di un interesse sempre maggiore con il passare degli anni.

Ad oggi vi sono ancora notevoli incertezze in termini di classificazione, diagnosi, terapia e prognosi, ma soprattutto è sempre attivo il dibattito in merito alle varie ipotesi eziopatogenetiche che si sono susseguite negli anni.

I Disturbi dello Spettro Autistico, recentemente sottoposti ad una revisione nella classificazione nel DSM-5 nel 2013, sono tipicamente caratterizzati ed accomunati da un “deficit persistente nella comunicazione sociale e nell’interazione sociale”: si configurano pertanto come comportanti una disabilità permanente, nonostante le competenze adattive possano assumere una certa variabilità nel tempo, soprattutto sulla base e sulla tempestività degli interventi terapeutici.

Per lungo tempo si è ritenuto che l’autismo fosse una patologia rara.

In seguito, ricerche condotte a partire dagli anni ‘90 hanno evidenziato un graduale e progressivo aumento dell’incidenza della patologia con studi eseguiti su bambini in età prescolare.

Una recente review del 2012 ha segnalato una prevalenza di Disturbi dello Spettro Autistico di 62 casi su 10.000 (Elsabbagh,2012).

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

In realtà l'aumento nell'incidenza e nella prevalenza dei Disturbi dello Spettro Autistico non riflette un vero e proprio aumento dei casi, ma è attribuibile ad una maggiore consapevolezza da parte dei professionisti, che sta portando ad una maggiore capacità di identificazione dei soggetti autistici, ad una maggiore sensibilizzazione alla patologia e ad una modificazione dei criteri diagnostici.

La prima descrizione clinica di “Autismo Infantile Precoce” si deve a Kanner nel 1943: egli lo definì come una situazione legata ad un disturbo affettivo primario (Kanner, 1943).

L'Autismo venne pertanto inizialmente considerato un disordine del comportamento privo di basi biologiche ed anatomiche, ed era opinione comune che fosse quindi un disturbo psicologico in un contesto relazionale specifico, con genitori intellettuali, particolarmente rigidi, causato dal disinteresse e dal distacco di essi nei confronti del bambino, il quale poneva in atto una reazione psicologica a cure genitoriali inadeguate; era in voga la teoria dei cosiddetti “genitori frigorifero”.

Tale teoria iniziò a subire delle ampie critiche intorno agli anni '60, quando fu notato che alcuni bambini affetti da Autismo presentavano inoltre Epilessia, portando di fatto a sospettare una possibile base organica comune alla base dei due disturbi.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

I vari “Manuali Diagnostici e Statistici per i Disturbi Mentali” che si sono susseguiti negli anni, hanno portato a formulare sempre più chiari e precisi criteri diagnostici in merito ai Disturbi dello Spettro Autistico.

Nel 1992 l’Associazione Psichiatrica Americana, con il DSM-4, definiva i principali criteri diagnostici per l’Autismo.

Il DSM-IV-TR (2002) inseriva il Disturbo Autistico nell’ambito dei “Disturbi Pervasivi dello Sviluppo” (Andreoli,2002).

Nello specifico, il DSM-IV-TR includeva, nei Disturbi Pervasivi dello Sviluppo:

- il Disturbo di Asperger
- il Disturbo di Rett
- il Disturbo Disintegrativo della Fanciullezza
- il Disturbo Pervasivo dello Sviluppo Non Altrimenti Specificato (PDD-NOS).

(N.B. i criteri diagnostici saranno approfonditi nel successivo capitolo).

Solo verso l’inizio degli anni ‘60 furono formulate le prime ipotesi che l’autismo, come altri disturbi del comportamento, potesse avere delle basi neurobiologiche, e da allora si è osservato un significativo aumento dell’interesse e della ricerca scientifica nei confronti della patologia; recentemente è stata inoltre descritta un’ampia varietà di anomalie genetiche associate alla patologia, in particolare in soggetti con autismo associato a basso quoziente intellettivo e dismorfismi.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Il rischio di sviluppare autismo è 4-5 volte maggiore nei maschi che nelle femmine: le cause di questo fenomeno non sono ancora state chiarite, ma potrebbero essere legate al fatto che le femmine necessitano di più severe disfunzioni cerebrali e una predisposizione genetica più forte per sviluppare la malattia; tale ipotesi sembra essere supportata dal fatto che soggetti autistici di sesso femminile sono spesso caratterizzati da un quadro clinico più severo rispetto a quelli di sesso maschile.

Ad oggi, numerose evidenze sperimentali e cliniche rafforzano l'ipotesi secondo la quale questa sindrome sia indotta da diversi, e non ancora del tutto identificati, fattori ambientali che agiscono su soggetti geneticamente predisposti.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

3.La clinica e i criteri diagnostici

La diagnosi di Autismo prevede un processo complesso, finalizzato a stabilire se il quadro comportamentale presentato dal bambino in esame soddisfa i criteri diagnostici definiti a livello internazionale per tale diagnosi.

La diagnosi di Autismo viene attualmente formulata facendo riferimento ai criteri del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali o DSM-5 (APA,2014), ovvero:

- A. Deficit persistenti nella comunicazione sociale e dell'interazione sociale in molteplici contesti
- B. Pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi
- C. I sintomi devono essere presenti nel periodo precoce dello sviluppo (ma possono non manifestarsi pienamente prima che le esigenze sociali eccedano le capacità limitate, o possono essere mascherati da strategie apprese in età successiva)
- D. I sintomi causano compromissione clinicamente significativa del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti
- E. Queste alterazioni non sono meglio spiegate da disabilità intellettiva (disturbo dello sviluppo intellettivo) o da ritardo globale dello sviluppo. La disabilità intellettiva e il disturbo dello spettro dell'autismo spesso sono presenti in concomitanza; per porre diagnosi di comorbilità di disturbo dello spettro dell'autismo e di disabilità intellettiva, il livello di comunicazione sociale deve essere inferiore rispetto a quanto atteso per il livello di sviluppo generale.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

I comportamenti segnalati dal DSM-5 non vanno considerati di per sé stessi, ma quali segnalatori di un disturbo sottostante: la compromissione qualitativa dell'interazione sociale.

La gravità ed il livello dei Disturbi Generalizzati dello sviluppo cambiano notevolmente secondo i soggetti colpiti, ma, in linea generale, l'autismo è caratterizzato da profonde alterazioni comportamentali che, come sopra riportato, interessano le aree della relazione interpersonale, della comunicazione (verbale e non verbale) e degli interessi per lo più limitati e ripetitivi (Militeri, 2004).

La patologia è riconoscibile sin dai primi mesi di vita: gli aspetti di solito più evidenti sono la compromissione del contatto di sguardo, la presenza di atteggiamenti bizzarri (stereotipie motorie e/o verbali), e l'assenza della reazione dell'angoscia di fronte all'estraneo intorno all'ottavo mese.

Il contatto fisico, spesso poco tollerato, presenta talora modalità di tipo anomalo: essi infatti si possono interessare solo ad una parte del corpo dell'adulto (es. capelli) o fanno dell'adulto un uso "protesico", prendendo, ad esempio, la mano e dirigendola verso l'oggetto desiderato, piuttosto che indicarlo.

Gli oggetti spesso suscitano interesse più per le loro qualità sensoriali che per il significato; sono prediletti oggetti rumorosi o parti di essi (es. ruote delle macchinine).

Il gioco è spesso povero e ripetitivo, non articolato e sensomotorio, e spesso vi è l'incapacità a svolgere il gioco di finzione.

Delia Maria Simula

"Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti" -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

La tendenza all'isolamento e al gioco solitario("aleness") è una delle caratteristiche tipiche della sindrome.

Caratteristico è un ritardo nell'acquisizione del linguaggio, che può anche non svilupparsi (nei casi più gravi) o, se presente, essere bizzarro (gergolalia, uso di espressioni stereotipate), ecolalico (ecolalia immediata e/o differita), non comunicativo.

Insieme alle anomalie dell'assetto motorio e del linguaggio sopra menzionate, sussistono problemi riguardanti l'area emotiva con stati di apatia alternati talora a crisi di agitazione psicomotoria.

Sono presenti nella maggior parte dei casi anche reazioni anomale riguardo la condotta alimentare (selettività) ed il sonno.

Altra caratteristica è un'anomala risposta sensoriale: il bambino autistico a volte sembra presentare sordità (spesso questo è il motivo per cui si consulta un medico per la prima volta), "non si gira se chiamato", oppure risponde con crisi di angoscia a suoni anche familiari (aspirapolvere, etc.); può esserci un uso preferenziale del gusto, con l'esplorazione orale degli oggetti, o del tatto, ed un'apparente insensibilità al dolore (Militeri, 2006).

Delia Maria Simula

"Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti" -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Poiché la diagnosi di Disturbo Autistico è basata su parametri esclusivamente comportamentali, risulta indispensabile effettuare una raccolta anamnestica corretta e mirata.

L'anamnesi familiare sarà volta a determinare la presenza di consanguineità, familiarità per disturbi di interesse neuropsichiatrico o per altri disturbi che possono associarsi con una condizione di autismo: anomalie comportamentali, disturbi psichiatrici, ritardo mentale o patologie genetiche.

Le patologie legate alla gravidanza, al parto e al periodo perinatale e neonatale possono 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 post-partum: tali segni, infatti, esprimendo una scarsa competenza del feto a crescere e a nascere possono essere indicativi di una patologia genetica e/o malformativa;

Dovrà essere data particolare importanza alla ricostruzione delle prime fasi dello sviluppo psicomotorio, del linguaggio, delle modalità di organizzazione delle principali funzioni di base (alimentazione, ritmo sonno-veglia, reattività).

L'anamnesi comportamentale sarà mirata alla definizione dell'età e delle modalità di esordio dei segni e sintomi che hanno determinato la consapevolezza nei genitori di un problema di sviluppo nel bambino.

La ricostruzione delle modalità di esordio del quadro clinico deve prendere in considerazione non solo i sintomi precoci

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

“specifici”, (relativi, cioè, all’area dell’interazione e della comunicazione sociale), ma anche i sintomi “aspecifici” (difficoltà della suzione, ipereccitabilità, difficoltà dello svezzamento, disturbi del sonno) che nel loro insieme configurano un “disturbo della regolazione”, riferito con elevata frequenza nell’anamnesi del soggetto con disturbo autistico.

Particolare attenzione dovrebbe infine essere posta alla eventuale presenza di una regressione sul piano dello sviluppo psicomotorio; in questa fase sarà importante porre domande specifiche relative al modo di interagire del bambino con i genitori e con le altre persone con le quali entrano in contatto.

Successivamente alla raccolta anamnestica sarà fondamentale la valutazione diretta del paziente.

L’esame obiettivo generale dovrà essere finalizzato a ricercare l’eventuale presenza di segni e sintomi riferibili a condizioni mediche nosograficamente definite.

Particolarmente importante sarà la misurazione di parametri auxologici quali statura, peso, e, soprattutto, circonferenza cranica, per escludere microcefalia o macrocefalia (possibili indicatori di patologie genetiche e/ o lesioni strutturali sottostanti dell’encefalo).

L’esame obiettivo neurologico dovrà essere finalizzato a valutare l’integrità della funzionalità delle strutture nervose centrali e periferiche e ad escludere anomalie rappresentative di una possibile disfunzione neurobiologica di fondo.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Di fondamentale importanza è l'osservazione diretta del paziente, modalità privilegiata e spesso esclusiva nelle situazioni in cui il bambino è molto piccolo, non verbale e/o non disponibile ad un aggancio relazionale.

L'osservazione può essere fatta in maniera sia strutturata che non strutturata: l'osservazione "non strutturata" si riferisce al prestare particolare attenzione ai comportamenti del bambino e dei genitori dal momento in cui entrano nella sala da visita sino al momento in cui si congedano: limitarsi a "guardare" il bambino, il suo modo di muoversi, di chiedere, di rispondere alle richieste dei genitori, di esprimere le sue emozioni, di rapportarsi all'altro e di rapportarsi all'oggetto permette di raccogliere la maggioranza delle informazioni utili.

L'osservazione "strutturata" si riferisce, invece, all'organizzazione di uno spazio ludico, in cui vengono proposte situazioni-stimolo in grado di attivare comportamenti "misurabili": per i bambini più piccoli, non verbali e/o con basso livello di sviluppo possono essere proposti giochi di tipo senso-motorio; per i bambini più grandi, verbali e/o con livello di sviluppo relativamente adeguato possono essere proposte situazioni-stimolo maggiormente strutturate, quali giochi di finzione di maggiore complessità simbolica (es.riproposizione di scene di vita quotidiana) o giochi con regole.

Per gli adolescenti verbalmente competenti il colloquio diventa la modalità di elezione per condurre l'esame: si guida il ragazzo ad esprimersi su alcune tematiche critiche, quali i

Delia Maria Simula

"Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti" -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

rapporti in ambito familiare e scolastico, la natura degli interessi e delle attività, le emozioni fondamentali (rabbia, felicità, tristezza, paura), al fine di valutare le capacità relazionali e l'empatia.

E' inoltre importante completare la diagnosi con una valutazione delle competenze linguistiche e cognitive.

Per quel che riguarda le competenze linguistiche, sarà necessario procedere alla valutazione di tutte le componenti del linguaggio (fono-articolatoria, grammaticale, semantica, pragmatica), in espressione e in ricezione.

Per quel che riguarda le competenze cognitive, la valutazione prevede non solo il calcolo del Q.I. totale, ma più in generale la definizione del profilo cognitivo del soggetto.

In particolare, oltre al livello cognitivo globale, andranno valutati i fattori che concorrono a determinarlo, quali attenzione, memoria, abilità visuo-percettive, motorie e competenze prassiche.

L'intelligenza di questi bambini è difficilmente esplorabile con le abituali scale metriche: l'intensità del deficit intellettivo è dunque variabile ed evidenziabile attraverso la loro globale evoluzione.

Il bambino può presentare buone abilità cognitive in alcuni campi o in funzioni specifiche (disegno, musica, calcolo aritmetico, memorizzazione di fatti o numeri) e, nello stesso tempo, dimostrare un ritardo mentale, anche significativo (Sacks,1986).

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

In seguito all'osservazione del paziente sarà opportuno procedere alla somministrazione di test standardizzati mirati, scelti in base alle caratteristiche del paziente (es. presenza o meno del linguaggio verbale e/o di collaborazione).

Vengono di seguito riportati gli strumenti con significato diagnostico maggiormente utilizzati a livello internazionale:

- C.H.A.T.: è lo strumento di screening più comunemente utilizzato: è composto da 23 domande da somministrare ai genitori o al caregiver per individuare i pazienti a rischio di Autismo: indica un rischio che va da assente, lieve, o grave.

- C.A.R.S. (Childhood Autism Rating Scale):

E' una scala di valutazione del comportamento che permette di esplorare, raccogliendo informazioni in vari contesti e da fonti multiple, 15 aree di sviluppo, tra le quali: relazioni interpersonali, affettività, gioco ed utilizzo degli oggetti, livello di adattamento, responsività agli stimoli visivi ed uditivi, comunicazione verbale e non verbale, livello di attività.

A ciascun'area viene assegnato un punteggio da 1 a 4 a seconda del grado di anormalità nelle aree di sviluppo analizzate; la somma dei punteggi riportati può variare da 15 a 60 ed esprime un livello di gravità: la maggioranza degli studi sembra fissare il cut-off per l'autismo a 30 per i bambini e a 27 per gli adolescenti (Garfin, 1988; Mesibov, 1989).

- Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS):

Si tratta di uno strumento ampiamente diffuso per la diagnosi, ed è basata sull'osservazione diretta e standardizzata del

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

bambino; è strutturato in moduli che esplorano il comportamento sociale in contesti comunicativi naturali: i diversi moduli comprendono prove selezionate in base all'età ed al livello linguistico (Lord, 2000).

Modulo 1: per pazienti “pre-verbali” o con un linguaggio limitato all'uso di parole singole.

Modulo 2: per pazienti con linguaggio caratterizzato da uso di frasi strutturate semplici.

Modulo 3: per pazienti con linguaggio fluente (bambini e adolescenti).

Modulo 4: per pazienti con linguaggio fluente (adolescenti e adulti).

I punteggi vengono raggruppati in quattro punti: Linguaggio e comunicazione, Interazione sociale reciproca, Immaginazione e Creatività, Comportamenti stereotipati ed interessi ristretti.

Il cut-off per la diagnosi di Autismo è un punteggio superiore a 10, mentre quello per i Disturbi dello Spettro Autistico è superiore a 7.

- Autism Diagnostic Interview - Revised (ADI-R):

Si tratta di uno strumento diagnostico per la valutazione del disturbo autistico, complementare all'ADOS (Lord, 1994).

Consiste in un'intervista semi-strutturata destinata ai genitori, basata su domande relative ai comportamenti del bambino e al tipo di gioco.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

La diagnosi di autismo è basata su criteri esclusivamente comportamentali: non esistono pertanto indagini strumentali e/o di laboratorio con significato diagnostico, né un marker che identifichi il disturbo.

Vanno tenute in considerazione le seguenti indicazioni per le indagini di laboratorio e strumentali:

- esami ematochimici di base: valutazione dello stato di salute generale del paziente

- indagini genetiche: vanno effettuate quando vi è familiarità per definite condizioni genetiche, presenza di un ritardo mentale ad eziopatogenesi sconosciuta, presenza di tratti dismorfici e/o di malformazioni a carico di vari organi ed apparati;

- consulenza genetica, allargata alla famiglia, in vista di una nuova gravidanza.

- indagini metaboliche : vanno effettuate quando ricorre familiarità per definite patologie metaboliche, presenza nell'anamnesi personale di episodi di letargia, vomito ciclico o crisi epilettiche ad insorgenza precoce, presenza di un ritardo mentale ad eziopatogenesi sconosciuta, presenza di tratti dismorfici o altra evidenza di specifici difetti metabolici.

- indagini audiometriche (esame audiometrico comportamentale, potenziali evocati uditivi, ABR) vanno sempre effettuate per valutare eventuali patologie e/o disfunzioni a carico dell'apparato uditivo;

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

-l'Elettroencefalogramma (EEG) viene richiesto generalmente quando ricorre una delle seguenti situazioni:

- presenza di crisi epilettiche clinicamente manifeste;
- presenza di episodi parossistici di dubbia natura;
- presenza di una storia di “regressione” del linguaggio;
- presenza di compromissione nell'apprendimento,

Tuttavia, considerati i recenti studi in merito all'alta prevalenza delle alterazioni EEG nei pazienti autistici, è un esame che dovrebbe essere effettuato in ogni caso.

L'EEG dovrà essere registrato preferibilmente in corso di sonno spontaneo (mai indotto da farmaci che potrebbero influenzare l'attività elettrica cerebrale), per favorire una registrazione in condizioni ottimali e per limitare il più possibile la quantità degli artefatti muscolari nei pazienti non collaboranti (quali sono la maggior parte dei bambini con Disturbo dello Spettro Autistico).

Le alterazioni elettroencefalografiche riscontrate potrebbero essere indicative di una lesione strutturale sottostante dell'encefalo e/o di una patologia metabolica o genetica associate, ed inoltre potrebbero essere indicative di un'Epilessia potenzialmente suscettibile di trattamento farmacologico.

L'EEG sarà importante inoltre per escludere anomalie epilettiformi in sonno quali uno stato di male epilettico nel sonno non REM (o ESES) potenzialmente giustificabili una compromissione negli apprendimenti (Tassinari, 2009).

Tali aspetti saranno approfonditi nel capitolo 7.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

-le Neuroimmagini (TC cranio, RM encefalo)

non hanno indicazioni per una effettuazione routinaria, dal momento che non si è finora trovata alcuna associazione specifica a determinate anomalie strutturali cerebrali e autismo.

Anche in presenza di macrocefalia, non è indicato l'utilizzo di tecniche di neuroimaging, a meno che non siano presenti contemporaneamente tratti dismorfici o alterazioni dell'esame neurologico.

Tecniche di neuroimaging funzionale (RMN encefalo funzionale, PET, SPECT) sono attualmente utilizzate principalmente come strumenti di ricerca .

Il loro uso di routine è controverso a causa dei costi e poiché la necessità di sedazione o anestesia è pressoché costante.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

4. Le ipotesi in merito all'eziopatogenesi

Nonostante si stiano facendo grossi passi avanti nel campo della ricerca, l'eziopatogenesi dell'autismo è ancora sconosciuta.

L'ipotesi più accreditata è quella che suggerisce in primo luogo l'esistenza di un background genetico predisponente e quindi l'intervento di una serie di fattori ambientali che, nei soggetti geneticamente suscettibili, interverrebbero nel determinare le alterazioni del Sistema Nervoso Centrale che potrebbero costituire le basi neurobiologiche dell'autismo.

Ci sono varie teorie che tentano di dare una risposta ai quesiti riguardanti l'eziopatogenesi di questo disturbo così complesso, le quali verranno elencate di seguito.

Ipotesi implicanti fattori ambientali:

La grandissima variabilità nella gravità dei sintomi con cui si manifesta l'autismo suggerisce il possibile intervento di una serie di fattori ambientali nell'eziopatogenesi della malattia.

Gravidanza e periodo neonatale. Qualsiasi condizione che interferisca con lo sviluppo del cervello può avere teoricamente effetti a lungo termine sulle funzioni sensoriali, linguistiche, sociali e mentali di un bambino.

Sono state, di volta in volta, chiamate in causa diverse situazioni, quali affezioni mediche interessanti la madre durante la gravidanza, problemi legati al parto o altri fattori ambientali.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Allo stato attuale tuttavia, non è stata dimostrata alcuna significativa associazione fra una di tali noxae patogene e l'autismo; peraltro, gli studi che sembrano indicare una maggiore incidenza di patologie perinatali in popolazioni di soggetti autistici rispetto a gruppi di controllo rinforzano l'ipotesi secondo cui i soggetti con disordini geneticamente determinati abbiano una maggiore predisposizione ad una sofferenza pre-perinatale (Piven,1993).

Tra i fattori ambientali da considerare vi sono le esposizioni intrauterine o perinatali a virus e tossine, che potrebbero essere, direttamente o attraverso meccanismi immunomediati, gli effettori diretti o indiretti di un danno neurologico (Stubbs,1984; Deykin, 1979): gli studi finora condotti allo scopo di dimostrare la possibile associazione di tali fattori con l'autismo hanno tuttavia fornito risultati contrastanti e non ancora totalmente convincenti.

A lungo si è discusso sulla possibile associazione fra l'autismo e la tripla vaccinazione contro morbillo, rosolia e parotite: il ruolo di tale fattore ambientale è stato suggerito per la prima volta nel 1998, in seguito al caso di alcuni bambini che, in seguito al vaccino, avevano accusato sintomi gastrointestinali associati ad un'improvvisa regressione neurologica con la comparsa di sintomi simili a quelli dell'Autismo; tuttavia i successivi studi epidemiologici condotti non sono stati in grado di supportare l'ipotesi della possibile correlazione fra la vaccinazione e l'insorgenza della sindrome (DeStefano, 2004).

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Un altro fattore di rischio ambientale che si associa alla probabilità che si manifesti Autismo è l'esposizione, durante il periodo prenatale, a sostanze chimiche teratogene come l'acido valproico (un farmaco antiepilettico) e la talidomide (un farmaco usato in passato come sedativo).

In particolare è stato dimostrato che l'esposizione all'acido valproico, durante le prime settimane di sviluppo embrionale, può indurre nei ratti delle anomalie nel cervelletto simili a quelle osservabili nei soggetti autistici, supportando l'ipotesi che la sindrome possa derivare da alterazioni nella maturazione del sistema nervoso centrale indotte nelle fasi di chiusura del tubo neurale (Ingram, 2000).

L'ipotesi che le alterazioni causanti l'autismo insorgano così precocemente nel feto sono suggerite anche dall'osservazione che una discreta percentuale di soggetti esposti durante la vita intrauterina alla talidomide (Stromland, 1994) hanno sviluppato la malattia.

Negli ultimi anni, si è verificato un progressivo incremento dell'incidenza dell'autismo e si è diffusa l'idea che tale incremento possa essere legato alla comparsa di nuovi fattori ambientali agenti sull'individuo, ma finora nessuno studio è stato in grado di confermare questa possibilità o di suggerire quali possano essere tali fattori.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Ipotesi implicanti fattori genetici:

Studi recenti sono fortemente suggestivi di una predisposizione genetica nell'eziopatogenesi dell'Autismo.

Molte indagini familiari confermano un ruolo importante svolto dall'ereditarietà nel determinismo del disturbo autistico.

Gli studi sui gemelli (Folstein, 1977) hanno dimostrato probabilità maggiori nei gemelli monozigoti rispetto ai gemelli eterozigoti di essere entrambi affetti da autismo.

E' stato inoltre osservato che alcuni membri della famiglia di soggetti con autismo presentano spesso caratteristiche comportamentali simili, anche se in forma più lieve.

E' interessante osservare che alcune condizioni patologiche ereditate geneticamente, come la Sindrome dell'X Fragile (Goodlin, 2004), si presentano spesso in comorbilità con l'autismo, e sono molte le sindromi genetiche, le alterazioni cromosomiche e le mutazioni genetiche associate ad autismo o a comportamenti simil-autistici (O'Brien, 2000) (tabella 1).

I riscontri epidemiologici accennati hanno spinto diversi gruppi di ricerca a cercare di individuare i geni coinvolti nel determinismo dell'Autismo (Lamb, 2002): l'evidenza più forte che è emersa da tali ricerche è che esistono una serie di geni che contribuiscono a conferire una vulnerabilità verso la comparsa del disturbo.

Nella prospettiva già suggerita, in rapporto alla quale il quadro clinico dell'autismo rappresenta la via finale comune di una serie di disordini neurobiologici di fondo, è evidente che i geni

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

implicati possono essere molteplici e di diversa natura (Freitag,2007; Grice,2006; Gillberg,1998).

Il ruolo dell'ambiente potrebbe pertanto, in questo caso, essere considerato sia nella sua capacità di incidere “direttamente” sul genotipo, condizionando il complesso meccanismo di interazione genica, sia “indirettamente”, slatentizzando un assetto neurobiologico geneticamente inadeguato all'elaborazione e alla metabolizzazione degli stimoli normalmente afferenti al Sistema Nervoso Centrale.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Tabella 1- Sindromi genetiche, alterazioni cromosomiche e mutazioni geniche associate ad autismo:

Sindrome genetica	Causa
Sindrome di Angelman	delezione 15q11-q13
Sindrome di Phelan-McDermid	monosomia 22q13.3
Sindrome di DiGeorge	delezione 22q11.2
Sindrome con “aprassia infantile del linguaggio”	delezione 7q31 coinvolgente il gene FOXP2
Sindrome da microdelezione 2q37	delezione 2q37
Sindrome di Turner	anomalie cromosoma X
Sindrome dell’X-fragile	anomalie cromosoma X
Sindrome di Down	trisomia 21
Sindrome da microdelezione 16p11.2	microdelezione 16p11.2
Sindrome di Bannayan	mutazioni del gene PTEN
Sindrome di Cowden	mutazioni del gene PTEN
Sindrome di Sotos	mutazioni gene NSD1, mappato in 5q35
Sindrome di Rett	mutazioni geni MECP2, CDKL5, FOXP1
Sclerosi Tuberosa	mutazioni geni TSC1 o TSC2
Sindrome di Joubert	mutazioni geni AHI1, NPHP1, CEP290
Sindrome di Cohen	mutazione gene VPS13B, sul cromosoma 8q22-8q23
Sindrome di Noonan	mutazione gene PTPN11, cromosoma 12
Sindrome di Cornelia De Lange	mutazioni geni NIPBL, SMC1L1 (definito anche SMC1A; Xp11.22-p11.21), SMC3 (10q25)

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” - Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
 Università degli Studi di Sassari

Sindrome di Smith Magenis	delezione 17p11.2 del gene RAI1 o mutazione dello stesso
Sindrome di Williams	delezione 7q11.23 (96% casi) inversione stessa regione (4% casi)
Sindrome Lujan Frins	mutazione gene MED12
Sindromi associate ai geni “Aristaless – related homebox”	Mutazione geni ARX sul cromosoma X
Sindrome di Beckwith	anomalie geni su 11p15.5
Ipomelanosi di ITO	mutazione geni cromosoma X
Sindrome di Smith Lemli Opitz	mutazioni gene DHCR7, 11q13.4
Sindrome di Apert	mutazioni gene codificante il recettore per FGFR2, cromosoma 10
Distrofia miotonica DM1	mutazioni geni DMPK, 19q13.3
Distrofia miotonica DM2	mutazione gene ZNF9, 3q21
Distrofia muscolare di Duchenne	anomalie cromosoma X
Sindrome Charge	mutazioni gene CHD7

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Ipotesi implicanti fattori immunomediati:

Sebbene si sia da tempo sviluppato un certo interesse sulle relazioni tra autismo e malattie autoimmunitarie, al momento attuale non ci sono evidenze certe che meccanismi immunologici possano causare o contribuire all'emergenza delle anomalie organiche riscontrate nell'autismo.

Il coinvolgimento del sistema immunitario nell'eziopatogenesi dell'autismo è suggerito però da una serie di evidenze sperimentali: esse mostrano come l'autismo abbia molte caratteristiche in comune con i più diffusi disordini autoimmuni (Korvatska, 2002) fra cui la presenza di anomalie nel sistema immunitario e di meccanismi autoimmuni verso antigeni cerebrali.

Per quanto riguarda le principali anomalie del sistema immunitario, è possibile innanzitutto osservare una riduzione sia nel numero che nelle capacità funzionali dei linfociti T, legata in particolare ad una diminuzione selettiva del numero delle cellule CD4+ (Yonk, 1990).

E' inoltre possibile riscontrare in molti pazienti una riduzione dei livelli dell'attività citotossica delle cellule natural killer (Warren, 1987), caratteristica facilmente riscontrabile in molte patologie autoimmuni.

Nel complesso, i risultati degli studi effettuati suggeriscono la possibilità che alcune disfunzioni del sistema immunitario possano annoverarsi tra i fattori eziologici alla base della malattia, ma non vi sono, ad oggi, evidenze certe in merito.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Ipotesi implicanti fattori neurobiologici:

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

La frequenza delle alterazioni EEG, di Epilessia e di ritardo mentale spesso associati all'autismo suggeriscono la possibile presenza di alterazioni neurobiologiche nel Sistema Nervoso Centrale del paziente.

Gli studi morfologici del Sistema Nervoso Centrale tramite tecniche di neuroimaging non invasive effettuati finora (soprattutto con RMN encefalo), hanno rilevato spesso anomalie in diverse strutture cerebrali, quali il cervelletto, il lobo frontale, il sistema limbico (con particolare riferimento all'amigdala e all'ippocampo) e il tronco encefalico.

Gli studi autoptici effettuati sul cervello di pazienti autistici hanno evidenziato infatti la presenza di anomalie a livello soprattutto del sistema limbico e a livello del cervelletto.

Le cellule che costituiscono il sistema limbico sono risultate spesso di dimensioni ridotte e con un numero per unità di volume superiore alla norma: tali dati sono interessanti poichè il sistema limbico è la parte del cervello coinvolta direttamente nella modulazione delle emozioni e della memoria: studi recenti dimostrano che lesioni indotte a livello dell'amigdala e dell'ippocampo inducono nelle scimmie alcune alterazioni comportamentali simili a quelle osservabili nei soggetti autistici (Sweeten,2012; Baron-Cohen,2000; Mundy,2003).

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Attualmente sono sempre più numerosi gli studi di neuroimaging funzionale (RMN funzionale, PET, SPECT) effettuati durante lo svolgimento di compiti linguistici o di problem solving sociale, che hanno permesso di identificare (nei soggetti normali) le strutture encefaliche coinvolte nella realizzazione di obiettivi mentali specifici: tali studi hanno permesso di rilevare che tali aree cerebrali, in individui autistici, presentano spesso una minore attività, e permettono di individuare le strutture anatomiche potenzialmente coinvolte in una eventuale disfunzione a livello dei circuiti cerebrali nei Disturbi dello Spettro Autistico.

Altre ipotesi hanno preso in esame il ruolo dei neurotrasmettitori: è stato ipotizzato che anomalie (quantitative o qualitative), a livello recettoriale o nei neurotrasmettitori attivi nel sistema fronto-striatale, quali serotonina (Chugani, 1999; Whitaker, 1991), dopamina, ossitocina e vasopressina, possano essere coinvolte nel determinismo del disturbo autistico (Militeri, 2006).

In ultima analisi citeremo una recente ed affascinante teoria, la quale chiama in causa un deficit del circuito dei cosiddetti “neuroni specchio” come possibile fattore eziopatogenetico dei Disturbi dello Spettro Autistico: gli studi in tale settore sono numerosi e tuttora in corso.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

La scoperta dei neuroni specchio è avvenuta all'inizio degli anni '90 ad opera di un gruppo di studiosi dell'Università di Parma coordinato dal Prof. Giacomo Rizzolatti, nell'ambito dello studio delle basi neurobiologiche dell'azione.

I neuroni specchio sono particolari neuroni che si attivano non soltanto quando compiamo un'azione in prima persona, ma anche quando la vediamo compiuta da altre persone (Rizzolatti, 2006).

Essi sarebbero localizzati principalmente nelle aree motorie e premotorie nel lobo frontale, ma anche nell'area di Broca e nel lobo parietale.

La scoperta dei neuroni specchio ha rivoluzionato le neuroscienze cognitive, modificando di fatto un'immagine relativamente semplice del sistema motorio, in cui i momenti inerenti al movimento si risolvevano nella classica equazione: percezione → cognizione → movimento.

Tuttavia, se consideriamo i movimenti come “atti” finalizzati, quali essi sono, il sistema motorio (considerato come un mosaico di aree frontali e parietali strettamente connesse con le aree visive, uditive e tattili), tramite i neuroni specchio, appare in grado di discriminare l'informazione sensoriale, selezionandola in base alle possibilità di atto che essa offre (indipendentemente dal fatto che l'atto venga realizzato o meno).

Negli atti da noi compiuti prende corpo l'esperienza dell'ambiente circostante, e le cose assumono un significato

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

preciso: il confine tra processi percettivi, cognitivi e motori appare labile, in quanto la percezione appare connessa alla dinamica dell'azione.

I neuroni specchio mostrano come il riconoscimento degli altri, delle loro azioni e delle loro intenzioni dipenda in primis dal nostro sistema motorio, ed appare chiaro come il loro ruolo sia decisivo per l'insorgenza della nostra capacità di agire come soggetti non solo individuali ma soprattutto sociali.

Così come le azioni, infatti, è stato dimostrato che anche le emozioni risultano condivise: la percezione dell'altrui dolore o disgusto attiva le stesse aree della corteccia cerebrale coinvolte quando noi stessi proviamo le medesime sensazioni.

Lo studio dei neuroni specchio pertanto offre per la prima volta un quadro teorico e sperimentale unitario entro cui cominciare a decifrare questo genere di compartecipazione che è alla base di ogni nostra esperienza intersoggettiva.

Una disfunzione a carico di questo circuito potrebbe essere strettamente correlata agli aspetti patologici della relazione e della comprensione nei pazienti autistici: per dirla con le parole del Prof. Rizzolatti, "un cervello che agisce è in primo luogo un cervello che comprende".

Delia Maria Simula

"Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti" -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

5.Terapia e Prognosi

I Disturbi dello Spettro Autistico sono sindromi comportamentali che perdurano per tutta la vita.

Il bambino con diagnosi certa di autismo cresce con la sua patologia, anche se nuove competenze vengono acquisite con il tempo, soprattutto se viene iniziata precocemente una terapia adeguata e tempestiva.

La terapia di elezione è per antonomasia la terapia riabilitativa di tipo cognitivo-comportamentale: ad oggi vi sono sempre maggiori evidenze in merito alla sua efficacia e alla sua positiva ripercussione sulla prognosi.

In questo lavoro ci limiteremo ad una breve descrizione dei progetti terapeutici più utilizzati: essi prevedono l'attivazione di una serie di interventi finalizzati a migliorare l'interazione sociale, arricchire la comunicazione, favorire un ampliamento degli interessi ed una maggiore flessibilità degli schemi di azione.

La terapia di scelta per questa patologia è l'analisi del comportamento applicata (Applied Behavior Analysis , o A.B.A.), ovvero l'area di ricerca finalizzata ad applicare i dati che derivano dall'analisi del comportamento per comprendere le relazioni tra determinati comportamenti e le condizioni esterne: essa prende in considerazione gli antecedenti il comportamento in esame, il comportamento in esame

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

osservabile e le sue conseguenze, insieme al contesto in cui il comportamento si verifica.

Il programma di intervento è finalizzato alla modifica del comportamento e viene realizzato utilizzando le tecniche abituali della terapia del comportamento: la sollecitazione (prompting), la riduzione delle sollecitazioni (fading), il modellamento (modeling), l'adattamento (shaping) e il rinforzo.

Inizialmente tutto ciò si svolgeva esclusivamente in ambiente strutturato, ma recentemente esiste una tendenza ad utilizzare il paradigma dell'A.B.A. anche negli ambienti che il bambino frequenta (famiglia, scuola, tempo libero).

La terapia della psicomotricità rientra nell'ambito di tali approcci, ed è finalizzata a favorire la comparsa di segnali sociali (contatto oculare, sguardo referenziale, sorriso, etc.);, per aumentare i tempi di attenzione, facilitare un uso più appropriato degli oggetti, stimolare la comunicazione, arricchire il vocabolario e scoraggiare determinati comportamenti (es. iperattività, stereotipie motorie, condotte autolesive).

Il programma TEACCH (Treatment and Education of Autistic and Communication Handicaped Children) prevede un insegnamento strutturato basato sull'approfondita valutazione dei punti di forza e di debolezza di ciascun bambino e su alcuni principi di carattere generale: l'organizzazione dell'ambiente fisico, la scansione precisa

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

delle attività, la valorizzazione degli ausili visivi e la partecipazione della famiglia al programma d'intervento.

L'obiettivo è il potenziamento delle autonomie del soggetto e il miglioramento della sua qualità di vita personale, sociale e lavorativa (Virues-Ortega, 2013).

Il programma utilizza tecniche comportamentali come il rinforzo, ma non è di tipo strettamente comportamentale: infatti, piuttosto che tentare di modificare il comportamento attraverso il rinforzo, si preferisce modificare l'ambiente e strutturare il quadro temporo-spaziale in modo che l'apprendimento sia reso più agevole: rendendo l'ambiente prevedibile e comprensibile si permette al bambino di sapere con precisione ciò che ci si aspetta da lui in ogni luogo e in ogni momento, e di strutturare la giornata attraverso un'organizzazione del tempo (calendarizzazione delle attività), aumentando in questo modo la prevedibilità e il controllo della situazione.

I sistemi di Comunicazione Alternativa (ad esempio il Picture Exchange Communication System, o P.E.C.S.) (Andrew, 1994) sono utilizzati per stimolare l'iniziativa nella comunicazione: essi iniziano con l'insegnare al bambino ad utilizzare la rappresentazione pittorica di un oggetto o di un evento per far comprendere all'altro ciò che gli interessa.

Il metodo prevede progressivamente di insegnare al bambino la discriminazione di simboli e successivamente la capacità di metterli insieme per formare delle frasi.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Terapia farmacologica:

Al momento gli studi di letteratura sono concordi nell'affermare che non esistono farmaci specifici per la cura dell'autismo (attivi cioè sul disturbo dello sviluppo in sé), pertanto l'approccio farmacologico ha valenza sintomatica: i farmaci possono essere usati su alcuni aspetti comportamentali associati con frequenza all'autismo (iperattività, inattenzione, compulsioni e rituali, alterazioni dell'umore, irritabilità, disturbi del sonno, auto- e etero-aggressività).

Per moderare i disturbi dell'umore si sono dimostrati efficaci farmaci antiepilettici, antidepressivi e antipsicotici (questi ultimi si somministrano anche per limitare i comportamenti ripetitivi e per contenere l'auto- e l'etero-aggressività).

E'importante considerare che l'utilizzo di psicofarmaci non si può e non si deve sostituire ad un programma riabilitativo ma può essere un utile supporto.

Tra i più usati, e più ampiamente studiati, vi sono i neurolettici (McDougle,2005) come l'aloiperidolo, la clorpromazina, il risperidone, la pimozide, che riducono l'agitazione, l'aggressività, i comportamenti ripetitivi e, conseguentemente, agiscono sulla chiusura relazionale.

Gli Inibitori Selettivi del Re-uptake della Serotonina (SSRI), quali la fluoxetina, la sertralina, la paroxetina o la fluvoxamina, incidono sui sintomi depressivi e ansiosi e sui comportamenti ossessivi e ritualistici presenti nell'autismo.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Sono inoltre frequentemente utilizzati per contrastare l'isolamento, la chiusura relazionale, l'inibizione del comportamento, per ridurre i disturbi comportamentali (auto-aggressività, stereotipie, etc.), e per rendere il bambino più disponibile alle modificazioni ambientali o nelle routine quotidiane: la positività della risposta è spesso correlata con una familiarità per disturbo dell'umore.

Sono inoltre indicati nelle forme depressive associate all'autismo.

Nei disturbi del sonno associati all'autismo ha inoltre contribuito in alcuni casi l'assunzione di melatonina, con buoni risultati (miglioramento del tono dell'umore, diminuzione delle stereotipie) senza rilevanti effetti collaterali.

Stabilizzanti dell'umore quali carbamazepina ed acido valproico (meno frequentemente il litio), sono indicati in presenza di comportamenti impulsivi, etero-aggressività, grave iperattività, in quadri con sospetto di sindrome bipolare e/o familiarità per depressione o disturbo bipolare.

La prognosi, a qualunque età, è fortemente condizionata dal grado di funzionamento cognitivo, che a tutt'oggi sembra rappresentare l'indicatore più forte rispetto allo sviluppo futuro.

Nel complesso, l'andamento cronico del quadro patologico determina abitualmente nell'età adulta condizioni di disabilità, con gravi limitazioni nelle autonomie e nella vita sociale.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Un'altissima percentuale di bambini autistici divengono adulti non autosufficienti, e continuano ad aver bisogno di cure per tutta la vita.

In alcuni casi adulti autistici possono continuare a vivere nella loro casa, avvalendosi di un'assistenza domiciliare o della supervisione da parte di operatori, che si occupano anche di programmi incentrati sul rinforzo di abilità.

Un numero molto minore di soggetti autistici è in grado di vivere e lavorare all'interno della comunità, con vari gradi di indipendenza, mentre solo poche persone affette da autismo possono arrivare a condurre una vita normale o quasi normale.

I pazienti che sviluppano il linguaggio sembrano avere una prognosi migliore, ma occorre ricordare che il linguaggio (sia per quanto riguarda la comprensione che la produzione dello stesso) appare fortemente condizionato dal livello di funzionamento cognitivo.

Un quoziente intellettivo (Q.I.) maggiore o uguale a 70 rappresenta un indicatore molto forte per un outcome positivo: il Q.I. pare essere il fattore che predice una migliore prognosi a livello di funzionamento scolastico, anche se la scarsa collaborazione dei bambini autistici ai test cognitivi standard può dare una punteggiatura non attendibile in molti casi.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

La presenza in comorbilità di autismo, epilessia, ritardo mentale e deficit neurologici è altamente indicativa di una prognosi peggiore, soprattutto per quanto riguarda le capacità adattive, le problematiche comportamentali e l'inserimento sociale.

Una prognosi peggiore è inoltre data dalla presenza di malformazioni cerebrali, dimorfismi multipli (potenzialmente indicatori di un insulto pre-perinatale e della presenza di sindromi genetiche e/o alterazioni cromosomiche sottostanti), e microcefalia, spesso presente nei bambini con autismo (Fombonne, 1999).

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

6.L'Elettroencefalogramma (EEG): significato e modalità di esecuzione

L'elettroencefalogramma (EEG) è un esame di laboratorio che consente di osservare le caratteristiche dei potenziali elettrici cerebrali che vengono adeguatamente amplificati dall'elettroencefalografo.

Questo apparecchio, ideato ed utilizzato per primo da Berger nel 1932, consente di registrare contemporaneamente da varie zone cerebrali i rispettivi potenziali elettrici.

La complessità e le modificazioni dinamiche degli stessi e la notevole variabilità collegata ai vari stati fisiologici come età, veglia, sonno, stato di allerta, iperventilazione, chiusura ed apertura degli occhi rendono necessario il tenere conto di queste ed altre variabili per una corretta lettura ed interpretazione.

E'quindi necessario che la tecnica di registrazione sia il più possibile standardizzata e che l'esperienza di chi elabora i referti sia vasta e profonda, in particolare per quanto riguarda soggetti in età evolutiva, a causa della complessità e variabilità dell'EEG dall'epoca neonatale all'adolescenza.

Da quando l'EEG è stato proposto come strumento di indagine clinica vi è stata una notevole evoluzione tecnologica nei tipi di apparecchi utilizzati per lo scopo: in particolare, si è passati da apparecchi voluminosi e poco sensibili con elettronica di prima generazione ad apparecchi che sono

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

semplicemente dei personal computer che, in funzione di particolari software, sono molto maneggevoli e di scarso ingombro.

La registrazione dell'EEG richiede un ambiente adatto: il paziente viene posizionato in un lettino e la stanza dove egli si trova deve essere separata da quella dove è collocato l'apparecchio, allo scopo di consentire anche la registrazione di un periodo di sonno spontaneo (almeno la fase 2 del sonno non REM).

Il sonno mattutino (nel caso non si abbia la possibilità di registrare quello notturno) viene favorito di solito consentendo solo 3-5 ore di sonno nella notte che precede l'EEG, a seconda dell'età del paziente.

Il tracciato deve durare abbastanza a lungo in modo da consentire l'acquisizione dell'EEG (con metodiche effettuate in modo standardizzato) durante la veglia rilassata, le varie fasi del sonno, il risveglio e possibilmente l'iperventilazione effettuata per 2-3 minuti ed inoltre un'appropriata stimolazione luminosa intermittente per circa tre minuti, ad occhi aperti e ad occhi chiusi (Waltz S., 1992).

La modalità di registrazione prevede l'utilizzo di elettrodi a coppetta o di cuffie pre-cablate con elettrodi posizionati secondo il Sistema Internazionale 10-20 di Jasper.

La referenza può essere utilizzata mediante derivazioni monopolari o bipolari (longitudinali e trasversali) in quanto ambedue i metodi danno risultati attendibili: con la

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

registrazione "monopolare" (collegamento degli elettrodi sulla cute del cranio ad una referenza comune) è possibile ottenere un miglior tracciato standard ed una più semplice lettura dell'EEG nel sonno, sebbene nella maggior parte dei laboratori si utilizzino derivazioni bipolari.

Viene oggi utilizzata sempre più frequentemente la registrazione Video-EEG, che consente di documentare l'attività elettrica cerebrale durante l'evento clinico critico.

La registrazione in Video-EEG di un episodio permette di definire con precisione se si tratti o meno di un fenomeno epilettico: bisogna però tenere conto che l'utilizzo degli elettrodi di superficie può non consentire di captare eventi che abbiano origine da zone cerebrali profonde, non accessibili.

Le registrazioni EEG e Video-EEG vengono spesso arricchite da una registrazione poligrafica di vari parametri (muscolo, elettrocardiogramma, respirogramma).

Il referto dell'EEG deve essere stilato utilizzando una terminologia standardizzata che renda oggettiva la registrazione stessa; sarà necessario indicare:

- la frequenza e le caratteristiche del ritmo di fondo durante la veglia (simmetria, ritmicità, continuità, reattività)
- le caratteristiche del tracciato durante il sonno (presenza e simmetria o meno dei ritmi e delle figure fisiologiche)
- le eventuali reazioni all'iperventilazione e alla stimolazione luminosa intermittente (SLI).

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Se vi sono anomalie, deve esserne indicato il tipo; possiamo avere alterazioni:

- aspecifiche (rallentamenti focali o generalizzati, presenza di ritmi rapidi, etc.)
- specifiche (punte, punte-onda, polipunte-onda le quali possono essere focali, generalizzate o multifocali)

Di esse dovranno essere indicati, se presenti gli eventuali rapporti con l'iperventilazione, con la SLI, con il sonno spontaneo, ed in generale ogni tipo di attivazione.

Il reperto EEG è di estrema importanza: ad esempio, un rallentamento del ritmo di fondo può indicare la presenza di una sofferenza cerebrale diffusa (se generalizzato) o focale (qualora sia circoscritto); inoltre, la presenza di ritmi rapidi diffusi con frequenza superiore ai 20 Hz può indicare l'effetto di farmaci (es. benzodiazepine), ed alterazioni specifiche possono avere significato localizzatorio di una lesione strutturale dell'encefalo, di una patologia genetica o metabolica, o di una Sindrome Epilettica potenzialmente suscettibile di trattamento farmacologico (Fois, Buoni, 2006).

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

7.Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico

Negli studi presenti in Letteratura vi è un sempre maggiore interesse nel tentare di dare un significato alle alterazioni elettroencefalografiche riscontrate nei pazienti affetti da Disturbi dello Spettro Autistico, soprattutto se queste sono presenti in assenza di Epilessia, di lesioni strutturali dell'Encefalo e di patologie genetiche o metaboliche.

La prevalenza delle alterazioni EEG nei pazienti autistici è nettamente superiore rispetto alla popolazione generale, laddove essa varia tra il 2% e l'8,7%, con un decremento dopo la pubertà (Olofsson, 1971; Cavazzuti, 1980).

Sono stati effettuati numerosi studi allo scopo di analizzare la prevalenza delle alterazioni EEG nei pazienti con Disturbi dello Spettro Autistico: alcuni lavori inerenti allo studio di esse in pazienti affetti da Autismo ed Epilessia in comorbilità riportano una prevalenza del 75% (Hughes,2005) e del 76,6% (Lee, 2011); sono però di maggiore interesse gli studi che hanno riscontrato la presenza di alterazioni EEG in assenza di Epilessia (Spence and Schneider, 2009): vi sono lavori che riportano una prevalenza del 30% (Hrdlicka, 2004; Akshoomoff, 2007; Baird, 2006), altri del 59% (Kim, 2006), altri ancora riportano prevalenze dal 22% al 60,8% (Tuchman et al, 1991; McDermott et al, 2005) e del 65% (Kawasaki et al. 1997).

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Un interessante lavoro di Akihiro Yasuhara del 2010, il quale ha studiato in modo prospettico una popolazione di soggetti autistici tramite EEG e controlli neuropsicologici seriatim ha rilevato una prevalenza delle anomalie EEG addirittura dell'85,8% (da segnalare che nel suo campione era presente una percentuale di epilettici del 37%): l'autore ha inoltre voluto esaminare la sede di tali alterazioni, le quali erano localizzate prevalentemente sulle regioni frontali ed associate ad un basso quoziente intellettivo, risultati che supportano la teoria di una relazione tra i Disturbi dello Spettro Autistico ed una disfunzione del circuito dei neuroni specchio (Yasuhara,2010).

La maggior parte degli studi è comunque concorde nel ritenere che la prevalenza si attesti, con o senza epilessia associata, tra il 6,7% e l'83% (Parmeggiani, 2010; Giovanardi, 2000), con una media del 45% e con un range maggiormente segnalato che varia dal 59% al 65%.

Le anomalie riscontrate possono essere di vario genere: aspecifiche (attività lenta, asimmetrie), e specifiche (punte, punte-onda, polipunte-onda) sia focali che generalizzate.

Dal 5 al 38% delle persone con disturbo autistico hanno nella loro vita almeno una crisi epilettica (Matson, 2009), per alcuni autori tale percentuale arriva sino al 46% (Spence and Schneider,2009) più frequentemente di quanto si osserva nella popolazione generale (0,5%-1%).

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

In considerazione degli studi di letteratura e di quanto viene osservato nella pratica clinica, vi è il più che fondato sospetto che possano esserci meccanismi genetici e molecolari comuni alla base delle alterazioni elettroencefalografiche (con o senza Epilessia associata) e delle disfunzioni socio-comunicative e cognitive che caratterizzano i Disturbi dello Spettro Autistico.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

8.MATERIALI E METODI

Il nostro studio ha previsto l'arruolamento di un campione di 104 pazienti affetti da Disturbo dello Spettro Autistico, di cui 57 seguiti presso l'Azienda Ospedaliera "Brotzu" di Cagliari, e 47 seguiti presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari.

Lo studio in oggetto si è articolato in due tempi e in due luoghi differenti: a partire dal 2012 presso il "Centro per lo Studio dei Disturbi Pervasivi Generalizzati del Bambino" dell'Azienda Ospedaliera "Brotzu di Cagliari e a partire dal 2013 presso l'Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari.

Considerate alcune differenze logistiche tra le due Strutture, la prima ospitante un Centro Specializzato per i Disturbi dello Spettro Autistico, la seconda un Centro per la Diagnosi e la Cura delle Epilessie in Età Evolutiva (presente anche a Cagliari, ma in altra sede ospedaliera) le due fasi dello studio verranno pertanto prese in esame singolarmente ed in successione temporale (si parlerà rispettivamente di "campione A" e "campione B").

Come prima cosa passeremo in rassegna le modalità di selezione dei due campioni, le quali sono state le medesime per entrambi, e quindi procederemo all'esposizione delle caratteristiche di ogni singolo campione.

Delia Maria Simula

"Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti" -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Motivi di esclusione dallo studio sono stati la presenza di una lesione strutturale dell'encefalo riscontrata con un esame neuroradiologico e/o patologie di carattere genetico o metabolico.

L'8,6% dei pazienti su (12 su 104) presentava una Sindrome Epilettica già nota.

Nessuno dei pazienti arruolati assumeva terapia farmacologica al momento dell'esecuzione degli EEG: in caso di assunzione di farmacoterapia continuativa, quest'ultima è stata prescritta successivamente all'esecuzione dei tracciati EEG.

Fanno eccezione i 12 pazienti con Epilessia (già nota), i quali non sono stati esclusi dallo studio.

Le Sindromi Epilettiche presentate erano:

- Epilessia dell'infanzia a parossismi rolandici: 6 pazienti su 12 (50%)
- Epilessia Generalizzata Idiopatica: 3 pazienti su 12 (25%)
- Epilessia dell'Infanzia a parossismi occipitali: 2 pazienti su 12 (16%)
- Epilessia Mioclono-Astatica di Doose: 1 paziente su 12 (9%).

La terapia farmacologica assunta era, in 10 pazienti su 12 (83%) valproato di sodio, e, nel restante 17% dei casi, una combinazione di acido valproico ed etosuccimide.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Quando possibile, è stato valutato il quoziente intellettivo (Q.I.), tramite test verbali e non verbali (Scala di sviluppo Brunè-Lezine, Scala di Griffith, Leiter-R, Wisc-R, Wisc-3, Wisc-4, Wpsi-3, Bayley), a seconda delle caratteristiche del paziente (ad esempio presenza o meno di linguaggio verbale) e della sua collaborazione all'esame: in 21 pazienti su 104 (20% circa) non è stato possibile effettuare nessun tipo di test per la valutazione del Q.I., data la totale assenza di collaborazione.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad elettroencefalogramma di superficie, in veglia, e, quando possibile, in sonno spontaneo, con o senza precedente privazione dello stesso; il sonno non è stato mai indotto farmacologicamente.

In alcune occasioni sono state somministrate prove di attivazione (stimolazione luminosa intermittente o SLI e/o iperpnea) ed è stata associata poligrafia muscolare, elettrocardiografica e/o respirogramma.

Successivamente i tracciati elettroencefalografici sono stati sottoposti a refertazione ed analisi, con particolare attenzione alla sede delle alterazioni elettriche riscontrate ed alla loro correlazione con il fenotipo neurocognitivo dei pazienti.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Per quanto riguarda la prima fase dello studio, avvenuta a partire dal 2012 presso l'Azienda Ospedaliera "Brotzu" di Cagliari, questa ha previsto inizialmente l'arruolamento di un campione di 73 pazienti, i quali, dopo una successiva selezione, sono stati ridotti a 57 (49 maschi e 8 femmine), in seguito al riscontro diagnostico di lesioni strutturali ad esami di neuroimaging e/o in seguito a diagnosi di tipo genetico.

I pazienti avevano un'età compresa tra 1 e 17 anni (età media: 8,8 anni).

Il 7% dei pazienti (4 su 57) presentava una Sindrome Epilettica nota in terapia farmacologica (nel 100% dei casi un'Epilessia dell'infanzia a punte centro-temporali in terapia con valproato di sodio).

Quando possibile, è stato valutato il quoziente intellettivo (Q.I.), tramite test verbali e non verbali (Griffith, Leiter-R, Wisc-3, Wppsi-3, Bayley) con un riscontro di un Q.I. Medio di 73,3; nel 16% dei casi non è stato possibile effettuare alcuna valutazione neuropsicologica per la totale assenza di collaborazione.

Riassumendo, queste le caratteristiche del "campione A":

CAMPIONE "A":

- 57 individui affetti da Disturbo dello Spettro Autistico
- 49 maschi (85,9%) e 8 femmine (14,1%)
- età compresa tra 1 e 17 anni (età media: 8,8 anni)
- livello intellettivo: Q.I. medio di 73.3
- prevalenza di epilessia: 7% (4 pazienti su 57)

Delia Maria Simula

"Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti" - Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Per quanto riguarda la seconda fase dello studio, avvenuta a partire dal 2013 presso l'Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, questo ha previsto l'arruolamento di un campione di 47 pazienti.

I pazienti avevano un'età compresa tra 2 e 17 anni (età media: 10,5 anni).

Il 17% dei pazienti (8 su 47) presentava una Sindrome Epilettica nota in terapia farmacologica: il 50% un'Epilessia dell'infanzia a punte centro-temporali, il 33% un'Epilessia benigna dell'infanzia a parossismi occipitali: nel complesso l'83% dei pazienti epilettici presentava una di queste due sindromi età-dipendenti, ed erano tutti in terapia con valproato di sodio.

Del restante 17% di pazienti epilettici, l'8,5% presentava un'Epilessia Generalizzata Idiopatica e l'8,5% un'Epilessia Mioclonico-Astatica di Doose, e tutti assumevano terapia farmacologica combinata (valproato di sodio più etosuccimide).

Quando possibile, è stato valutato il quoziente intellettivo (Q.I.), tramite test verbali e non verbali (Griffith, Leiter-R, Wisc-R, Wisc-3, Wisc-4, Wppsi-3, Scala di Brunét Lezine, Raven Matrici Progressive) con un riscontro di un Q.I. Medio di 76,4; nel 25% dei casi non è stato possibile effettuare alcuna valutazione neuropsicologica per la totale assenza di collaborazione.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Riassumendo, queste le caratteristiche del “campione B”:

CAMPIONE “B”:

- 47 individui affetti da Disturbo dello Spettro Autistico
- 36 maschi (76,6%), 11 femmine (23,4%)
- età compresa tra 2 e 17 anni (età media 10,5 anni)
- livello intellettuale medio: Q.I. medio di 76.4
- prevalenza di epilessia: 17% (8 pazienti su 47)

La marcata differenza tra la prevalenza di Epilessia nel campione “A” (4 pazienti su 57, pari al 7%) e nel campione “B” (8 pazienti su 47, pari al 17%) è verosimilmente imputabile alle differenze logistiche dei due Centri in esame, in quanto i pazienti arruolati nel campione “B” sono stati selezionati tra una popolazione afferente ad un Istituto ospitante un Centro per la Diagnosi e la Cura delle Epilessie in Età Evolutiva: tale tipo di Struttura è di fatto presente anche nella città di Cagliari, ma in altra sede ospedaliera, e si occupa della presa in carico della maggior parte dei pazienti epilettici dell’hinterland cagliaritano, tra i quali vi sono anche pazienti affetti da Disturbo dello Spettro Autistico.

E’ragionevole ipotizzare che, se il campione “A” fosse stato selezionato all’interno della sede ospedaliera cagliaritano ospitante il Centro per la Diagnosi e la Cura delle Epilessie avremmo potuto osservare la medesima prevalenza di pazienti con Disturbo dello Spettro Autistico affetti da Epilessia di quella osservata nel campione “B”.

Delia Maria Simula

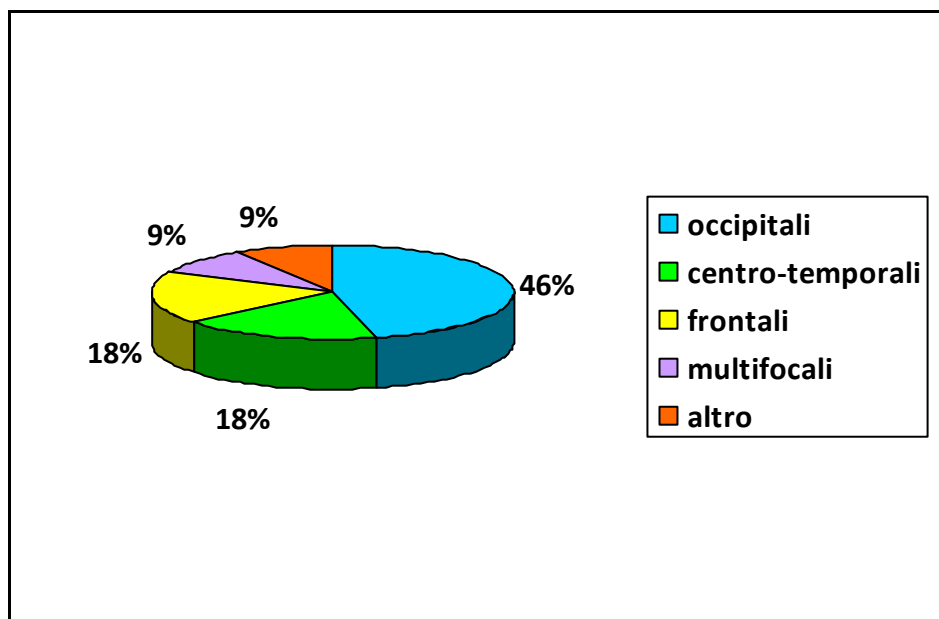
“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

9.RISULTATI

L'analisi elettroencefalografica nel campione "A" ha mostrato una prevalenza di alterazioni EEG pari al 57,9% (33 pazienti su 57).

La localizzazione delle alterazioni EEG era così ripartita: nel 46% dei casi (15 pazienti su 33) sulle regioni occipitali, nel 18% (6 pazienti su 33) sulle regioni centro-temporali, in un altro 18% (6 pazienti su 33) sulle regioni frontali; nel 9% dei casi (3 pazienti su 33) sono state osservate alterazioni elettriche multifocali, mentre nel restante 9% (3 pazienti su 33) sono state osservate anomalie di altro genere (in questo campione esse erano alterazioni EEG generalizzate con prevalenza sulle regioni fronto-temporali) (grafico 1).

Grafico 1- Sede alterazioni EEG Campione "A"



Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

E' stata quindi effettuata un'analisi del profilo neurocognitivo ed in particolare del quoziente intellettivo: come prima accennato, il Q.I. medio calcolato tra i pazienti collaboranti del campione "A" si attestava intorno a 73,3.

I risultati ottenuti sono stati confrontati tra di loro a seconda della presenza o meno di alterazioni elettroencefalografiche, e della loro sede (tabella 2).

**Tabella 2- Sede delle alterazioni EEG e livello cognitivo
Campione "A"**

<i>Alterazioni EEG e sede</i>	<i>Q.I. medio</i>
nessuna alterazione	78,7
occipitale	74,44
centro-temporale	75,4
frontale	64
multifocali	62,5
altro genere	63

Come è possibile notare, i pazienti con assenza di alterazioni EEG presentavano un livello intellettivo superiore alla media generale, così come (seppur di entità minore) i pazienti con alterazioni in sede occipitale e centro-temporale, mentre risultavano inferiori alla media generale di quasi 10 punti i Q.I. medi dei pazienti con alterazioni EEG in sede frontale, multifocali o di altro genere (da notare come anche in quest'ultimo caso erano coinvolte le regioni frontali).

Delia Maria Simula

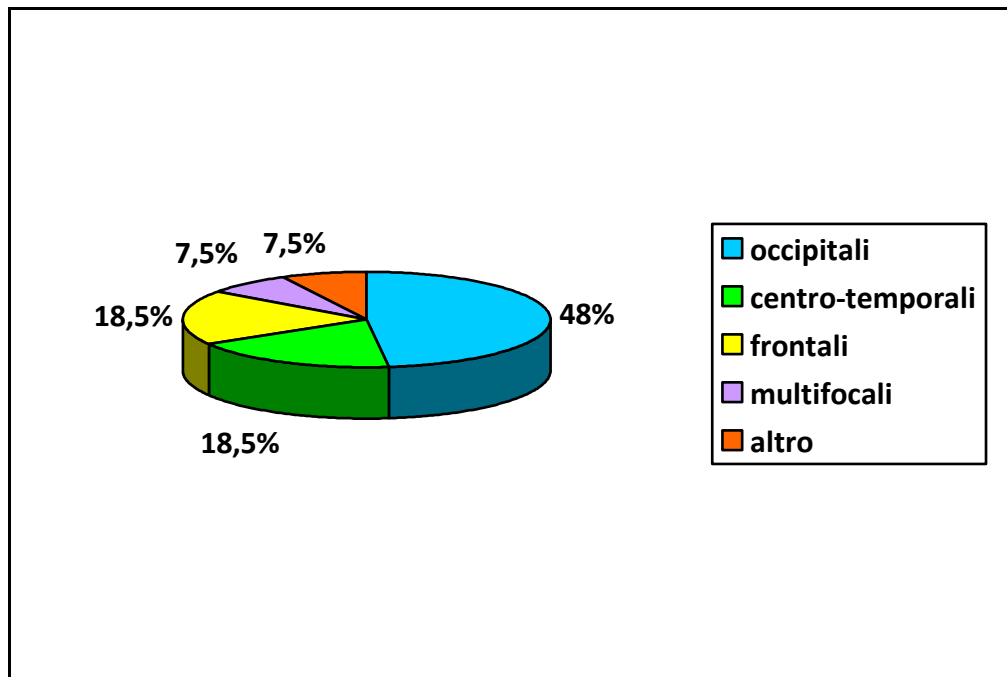
"Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti" -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

L'analisi elettroencefalografica nel campione “B” ha mostrato una prevalenza di alterazioni EEG pari al 57,4% (27 pazienti su 47).

La localizzazione delle alterazioni EEG era così ripartita: nel 48% dei casi (13 pazienti su 27) sulle regioni occipitali, nel 18,5% sulle regioni centro-temporali (5 pazienti su 27) e nel 18,5% dei casi sulle regioni frontali (5 pazienti su 27).

Nel 7,5% dei casi (2 pazienti su 27) sono state osservate alterazioni elettriche multifocali, mentre nel restante 7,5% (2 pazienti su 27) sono state osservate anomalie di altro genere (anche in questo campione si trattava di alterazioni EEG generalizzate con prevalenza sulle regioni frontali) (grafico 2).

Grafico 2- Sede alterazioni EEG Campione “B”



Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Come per il campione “A”, è stata effettuata l’analisi del profilo neurocognitivo ed in particolare del quoziente intellettivo: come prima accennato, il Q.I. medio calcolato tra i pazienti collaboranti del campione “B” si attestava intorno a 76,4.

I risultati ottenuti sono stati confrontati tra di loro a seconda della presenza o meno di alterazioni elettroencefalografiche, e della loro sede (tabella 3).

**Tabella 3- Sede delle alterazioni EEG e livello cognitivo
Campione “B”**

<i>Alterazioni EEG e sede</i>	<i>Q.I. medio</i>
nessuna alterazione	79
occipitale	78,1
centro-temporale	78,5
frontale	66,25
multifocali	67,5
altro genere	non valutabile

Come è possibile notare, anche nel campione “B” i pazienti con assenza di alterazioni EEG presentano un livello intellettivo superiore alla media generale, alla stregua dei pazienti con alterazioni in sede occipitale e centro-temporale, mentre risultano anche in questo caso inferiori alla media generale di circa 10 punti i Q.I. medi dei pazienti con alterazioni EEG in sede frontale e multifocali. I due pazienti con alterazioni in altre sedi (coinvolgenti le regioni frontali) erano non collaboranti.

Delia Maria Simula

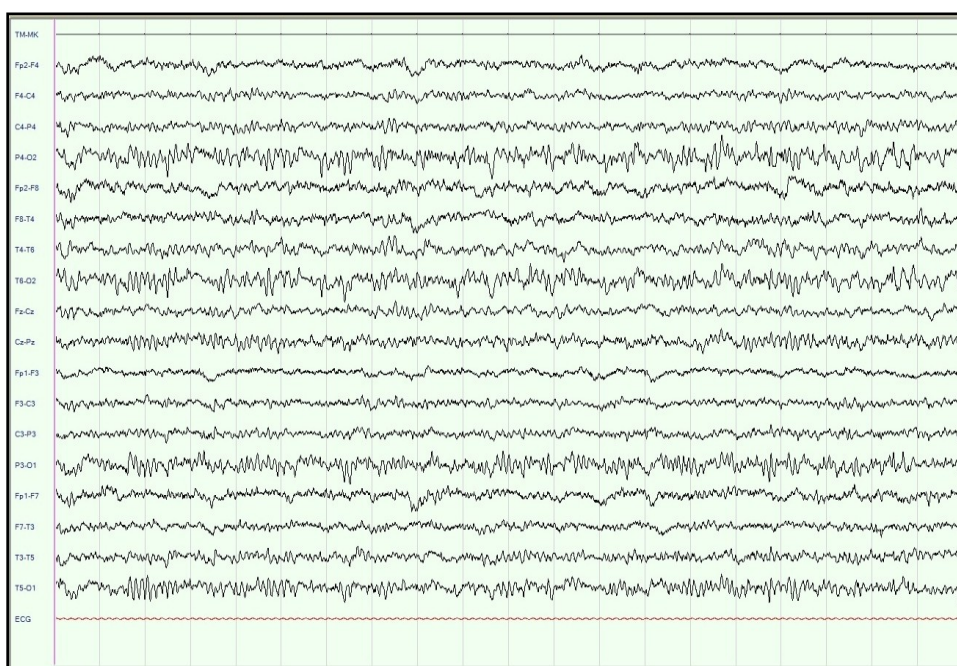
“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

I risultati relativi al campione “A” sono stati presentati, in qualità di poster dal titolo:

“Electroencephalographic (EEGS) Abnormalities in Individuals with Autism Spectrum Disorders (ASDS)” (D. M. Simula, M. Carta, D. Serra, F. Piras, R. Fadda, P. Pusceddu, S. Sotgiu and G. S. Doneddu) al Congresso Internazionale IMFAR (International Meeting for Autism Research) che si è tenuto nel Maggio 2013 a San Sebastian (Spagna).

Nelle figure 1,2, e 3 mostreremo alcune pagine di tracciati EEG raffiguranti alcuni tipi di alterazioni localizzate rispettivamente nelle sedi occipitali, centro-temporali e frontali.

Fig.1-Attività di punta-onda sulle regioni occipitali



Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” - Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Fig.2-Attività di punta-onda sulle regioni centro-temporali

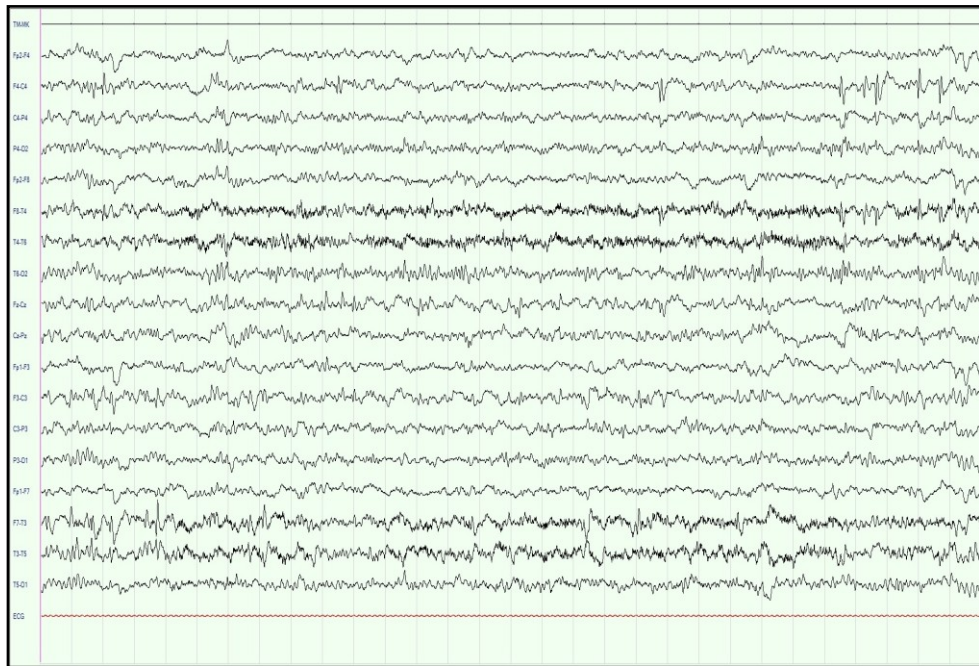
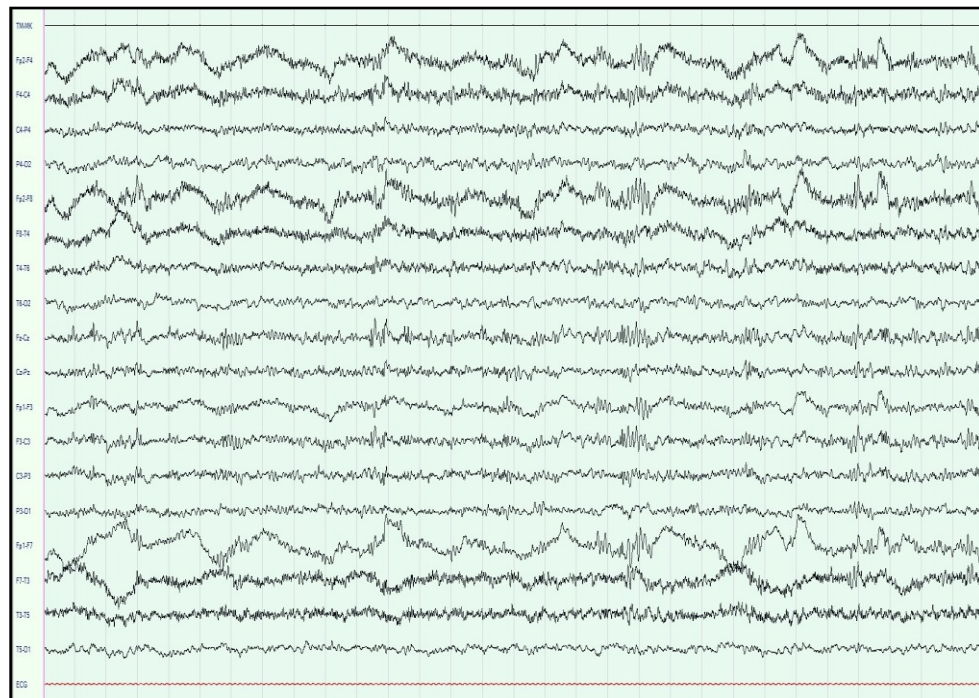


Fig.3-Attività di punta-onda sulle regioni frontali



Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

10.CONCLUSIONI

L'analisi elettroencefalografica ha mostrato una prevalenza di alterazioni EEG globale, nel nostro campione di 104 pazienti, pari al 57,7%.

In particolare, nel campione “A” è stata osservata una prevalenza pari al 57,9%, e nel campione “B” è stata osservata una prevalenza pari al 57,4%.

I nostri risultati confermano quanto evidenziato in letteratura a proposito della frequenza delle alterazioni elettroencefalografiche nei pazienti con Disturbo dello Spettro Autistico, in particolare nei lavori da noi esaminati ed analizzati prima dell'inizio dello studio.

Nonostante alcune differenze logistiche nei Centri da cui sono stati selezionati i pazienti sottoposti ad esame, è interessante notare come i risultati nei due campioni siano altamente sovrapponibili, sia per quanto riguarda la prevalenza delle alterazioni EEG, sia per quanto riguarda la localizzazione topografica delle stesse.

Dall'analisi della sede topografica delle alterazioni EEG riscontrate, localizzate in entrambi i campioni soprattutto sulle regioni occipitali, e, in misura minore, nelle regioni centro-temporali e frontali, è possibile notare come esse si presentino nei due campioni esaminati quasi con le medesime percentuali.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

I risultati relativi all'analisi della sede delle alterazioni EEG, confrontati con il livello intellettivo dei pazienti, ci hanno dato la possibilità di osservare una possibile correlazione tra la sede delle anomalie EEG e la severità del quadro neurocognitivo.

Sia nel campione "A" che nel campione "B", i pazienti con alterazioni localizzate sulle regioni occipitali e centro-temporali hanno mostrato infatti un quoziente intellettivo superiore alla media del Q.I. del rispettivo campione.

Al contrario, i pazienti che hanno mostrato alterazioni EEG localizzate sulle regioni frontali (o coinvolgenti queste ultime) e multifocali hanno mostrato un quoziente intellettivo inferiore alla media del rispettivo campione, il quale si quantificava nell'ambito di circa 10 punti.

I risultati del nostro studio sono a nostro parere indicativi di una possibile disfunzione del Sistema Nervoso Centrale nei pazienti affetti da Disturbi dello Spettro Autistico, dimostrabile, come già indicato in numerosi studi di letteratura, dall'alta prevalenza di alterazioni elettroencefalografiche anche in assenza di Epilessia.

Le alterazioni elettroencefalografiche, secondo i dati da noi esaminati, potrebbero avere differenti ripercussioni sul piano neurocognitivo a seconda delle sedi interessate.

Delia Maria Simula

"Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti" -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Tra le diverse sedi e i diversi circuiti potenzialmente interessati, le regioni frontali dei due emisferi potrebbero essere la sede maggiormente interessata da un'ipotetica disfunzione del Sistema Nervoso Centrale (come peraltro già ampiamente ipotizzato in passato e tuttora al vaglio degli studi di letteratura).

E'interessante a questo punto richiamare alla mente l'ottimo lavoro di AkihiroYasuhara del 2010, il quale, avendo notato un'alta prevalenza di alterazioni elettroencefalografiche associate a basso quoziente intellettivo quando localizzate sulle regioni frontali, aveva interpretato tali risultati come supporto di una relazione tra i Disturbi dello Spettro Autistico ed una disfunzione del circuito dei neuroni specchio.

Il numero dei soggetti da noi esaminati e la durata del follow-up (relativamente breve) suggeriscono un ampliamento nel campione e nella durata del follow-up, in modo da ottenere risultati più omogenei.

In conclusione, il coinvolgimento di altri Centri nell'attuare tale tipo di studio è auspicabile per poter ottenere un confronto ed una conferma dei risultati da noi ottenuti.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

BIBLIOGRAFIA

1. Akshoomoff N et al, *Abnormalities on the neurological examination and EEG in young children with pervasive developmental disorders*, J Autism Dev Disord 2007;37:887-93
2. American Psychiatric Association (APA), AA.VV., *DSM-5, Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali*, quinta edizione 2014, Raffaello Cortina Editore
3. Andreoli V, Cassano GB e Rossi R, *DSM-IV-TR, Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, Text Revision*, 2002, Edizioni Masson
4. Andrew S et al., *PECS: The Picture Exchange Communication System*. Focus Autism Other Dev Disabl, August 1994;9;1
5. Baird G et al.: *Diagnosis of autism*. BMJ 2003, 327: 488-93
6. Baird G, Charman T, *Screening and surveillance for autism and pervasive developmental disorders*. Arch Dis Child, 2001, 84:468-75
7. Baird G et al, *Sleep electroencephalograms in young children with autism with or without regression*, Dev Med Child Neurol 2006;48:604-8
8. Baron-Cohen S et al., *The amygdala theory of autism*. Neurosc Biobehav Reviews, 200, 24:355-64

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” - Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

9. Bromley RL et al., *Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs*. Neurology. 2008; 71: 1923-4
10. Brooks-Kayal A, *Epilepsy and autism spectrum disorders: Are there common developmental mechanisms?*, Brain & Development 32 (2010), 731-38
11. Cavazzuti GB et al., *Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children*, Epilepsia 1980;21:43-55
12. Chakrabarti S, et al: *Pervasive developmental disorders in preschool children*. J Am Med Ass 2001, 285: 3093-94
13. Chez M.G. et al., *Frequency of EEG abnormalities in age-matched siblings of Autistic children with abnormal sleep EEG patterns*. 2004, Epilepsy Behav. 5, 159-62
14. Chez MG et al., *Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005*. Epilepsy Behav 2006; 8:267-71
15. Chugani DC et al. *Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children*. Ann Neurol 1999;45:287-95
16. DeStefano F, Thompson WW. *MMR vaccine and autism: an update of the scientific evidence*. Expert Rev Vaccines. 2004; 3:19-22
17. Deykin EY, MacMahon B, *Viral exposure and autism*. Am J Epidemiol, 1979, 109(6):628-38

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” - Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

18. Elsabbagh et al., *Global Prevalence of autism and other pervasive developmental disorders*. *Autism Res.* 2012 Jun;5(3), 160-79
19. Fois A, Buoni S., *Epilessia dell'età evolutiva: diagnosi e terapia*, Felici Editore, Pisa 2006
20. Folstein S, Rutter M, *Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs*. *J Child Psychol Psychiatry*, 1977. 18(4): p. 297-321
21. Folstein SE, Rosen-Sheidley B. *Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder*. *Nat Rev Genet* 2001; 2:943-55
22. Fombonne E et al., *Microcephaly and macrocephaly in autism*. *J Autism Dev Disord*. 1999; 29:113-9
23. Fombonne E. et al. *The epidemiology of autism: a review*. *Psychol Med* 1999, 29:769-86
24. Fombonne E. *Is there an epidemic of autism?* *Pediatrics*. 2001; 107:411-2
25. Freitag CM. *The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature*. *Mol Psychiatry*. 2007; 12:2-22
26. Garfin DG et al., *Validity and reliability of the Childhood Autism Rating Scale with autistic adolescents*. *J Autism Dev Disord*, 1988, 18:367-78
27. Gillberg C., *Chromosomal disorders and autism*. *J Autism Dev Disord*. 1998; 28:415-25

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
 Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
 del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
 Università degli Studi di Sassari

28. Giovanardi et al., *Epilepsy in adolescent and young adults with autistic disorders*, Brain & Development 2000;22:102-6
29. Goodlin-Jones BL et al., *Autistic spectrum disorder and the fragile X premutation*. J Dev Behav Pediatr. 2004; 25: 392-8
30. Grice DE, Buxbaum JD. *The genetics of autism spectrum disorders*. Neuromolecular Med. 2006; 8:451-60
31. Hara H. *Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study*. Brain & Development 2007; 29: 486-90
32. Hrdlicka M et al, *Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism*, Eur Child Adolesc Psychiatry 2004;13:209-13
33. Hughes JR, Melyn M, *EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications*, Clin EEG Neurosci. 2005 Jan; 36(1):15-20
34. Ingram JL et al., *Prenatal exposure of rats to valproic acid reproduces the cerebellar anomalies associated with autism*. Neurotoxicol teratol, 2000, 22(3):319-24
35. Johnson CP, Myers SM. *Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders*. Pediatrics. 2007; 120:1183-215
36. Kanner L, *Autistic disturbances of affective contact*. Nervous Child, 1943, 2:217-50

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

37. Kawasaki et al, *Brief report: electroencephalographic paroxysmal activities in the frontal area emerged in middle childhood and during adolescence in a follow-up study of autism*, J Autism Dev Disord 1997;27(5):605-20
38. Kim HL et al, *Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center*, Epilepsia 2006;47:394-8
39. Korvatska E et al., *Genetic and Immunologic considerations in autism*. Neurobiology of Disease 2002; 9:107-25
40. Lamb JA et al., *Autism: in search of susceptibility genes*. Neuromolecular Med 2002; 2:11-28.5.
41. Landa RJ. *Diagnosis of autism spectrum disorders in the first 3 years of life*. Nat Clin Pract Neurol. 2008; 4:138-47
42. Lee H et al., *Characteristic of late-onset epilepsy and EEG findings in children with autism spectrum disorders*, Korean J Pediatr 2011; 54(1):22-28
43. Lord C et al., *Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders*. J Autism Dev Disord. 1994; 24:659-85
44. Lord C et al., *The Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism*. J Aut Dev Disord 2000, 30:205-223

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
 Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
 del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
 Università degli Studi di Sassari

45. Matson JL, Neal D, *Seizures and epilepsy and their relationship to autism spectrum disorders*, *Research in Autism Spectrum Disorders* 3 (2009) 999-1005
46. McDermott et al., *Prevalence of epilepsy in adults with mental retardation and related disabilities in primary care*, *Am J Ment Retard* 2005;110(1):48-56
47. McDougle CJ et al., *Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology*. *Am J Psychiatry*. 2005; 162:1142-8
48. Mesibov GB et al., *Use of the childhood autism rating scale with autistic adolescents and adults*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989, 28:538-541
49. Michelotti J et al., *Follow-up of children with language delay and features of autism from preschool years to middle childhood*. *Dev Med Child Neurology* 2002, 44:812-819
50. Militerni R, *Lo Sviluppo Neuropsichico*, II Edizione, 2004
Idelson-Gnocchi
51. Militerni R, *Neuropsichiatria Infantile*, III Edizione 2006,
Idelson-Gnocchi
52. Muhle R et al., *The genetics of autism*. *Pediatrics* 2004;
113:472-486

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

53. Mundy P, *The neural basis of social impairments in autism: the role of the dorsal medial-frontal cortex and anterior cingulate system*, J Child Psychol Psychiatry 2003, 44:793-809
54. O'Brien G, Yule G, *Caratteristiche comportamentali delle malattie genetiche*, 2000, McGraw-Hill
55. Olofsson O et al., *The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years. Paroxysmal activity*. Neuropediatric 1971; 2:375-404
56. Parmeggiani A et al., *Epilepsy and EEG paroxysmal abnormalities in autism spectrum disorders*, Brain & Development 32 (2010) 783-89
57. Parmeggiani et al., *Epilepsy in patients with pervasive developmental disorder not otherwise specified*, J Child Neurol 2007;22:1198-1203
58. Piven J et al. *The etiology of autism: pre-, peri- and neonatal factors*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1993;32(6):1256-63
59. Rizzolatti G, Sinigaglia C, *“So quel che fai. Il cervello che agisce e i neuroni specchio”*, 2006, Raffaello Cortina Editore
60. Robison JE, *Guardami negli occhi*, traduzione di Sabrina Placidi, Sperling & Kupfer 2009

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” - Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

61. Rossi PG et al., *EEG features and epilepsy in patients with autism*. Brain & Development 1995;17:169-174
62. Sacks O, *I gemelli*, contenuto in *L'uomo che scambiò sua moglie per un cappello*, 1986 Adelphi Edizioni
63. Spence SJ, Schneider MT, *The role of Epilepsy and Epileptiform EEGs in Autism Spectrum Disorders*, Pediatr Res. 2009 June ; 65(6):599-606
64. Stromland K, Miller M, et al., *Autism in thalidomide embryopathy: a population study*. Dev Med Child Neurol, 1994. 36:351-56
65. Stubbs EG, Ash E, et al., *Autism and congenital cytomegalovirus*. J Aut Dev Disorder, 1984. 14(2):183-9
66. Sweeten TL, Posey DJ, et al., *The amygdala and related structures in the pathophysiology of autism*. Pharmacol Biochem Behav, 2002. 71:449-55
67. Tassinari CA et al, *Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: "the Penelope syndrome"*, Epilepsia 2009, Aug;50, Suppl 7:4-8
68. Tuchman R et al., *Autism and Epilepsy: Historical Perspective*, Brain & Development 32 (2010) 709-18
69. Tuchman R et al., *Autism spectrum disorders and epilepsy: Moving towards a comprehensive approach to treatment*, Brain & Development 32 (2010), 719-30
70. Tuchman R et al., *Autistic and dysphasic children*. II:Epilepsy. Pediatrics 1991;88(6):1219-25

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” - Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
 Università degli Studi di Sassari

71. Tuchman R, Rapin I. *Epilepsy in autism*. Lancet Neurol. 2002 Oct;1(6):352-58
72. Virues-Ortega J et al., *The TEACCH program for children and adults with autism: a meta-analysis of intervention studies*, Clinical Psychology Review 2013; 33(8):940-53
73. Waltz S et al., *The different patterns of the photoparoxysmal response - a genetic study*, Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1992 Aug;83(2):138-45
74. Warren RP, Foster A, et al., *Reduced natural killer cell activity in autism*. J Am Acad Child Psychol, 1987, 333-35
75. Whitaker PM, *Role of serotonin and other neurotransmitters receptors in brain development: basis for developmental pharmacology*. Pharmacol Rev, 1991. 43:553-61
76. Yasuhara A, *Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD)*, Brain & Development 32 (2010), 791-98
77. Yonk LJ et al., *CD4+ helper T cell depression in autism*. Immunol Lett, 1990, 25:341-46.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

RINGRAZIAMENTI

Il Dottorato di Ricerca non è un percorso semplice, tutt'altro: non lo è stato per la sottoscritta, di sicuro.

Un inizio pieno di entusiasmo, come debbono esserlo tutte le cose che vengono iniziate: molti dubbi in corso d'opera e l'eterno dilemma: può la clinica andare di pari passo con la ricerca?

La risposta (non così scontata) è che entrambe, in un mondo ideale, devono andare di pari passo: senza lo studio, l'aggiornamento e quindi la ricerca non si può essere dei bravi clinici, né tantomeno abili e capaci ricercatori.

Ringrazio chi mi ha fatto capire, in questi tre anni, l'importanza di questo concetto, chi mi ha fatto prendere coscienza del fatto che le cose importanti nel nostro lavoro quotidiano sono la curiosità, il “voler andare oltre”: oltre le apparenze, le difficoltà, oltre le cose che riteniamo “ovvie”, e che ovvie non sono: ringrazio per questo la Professoressa Franca Deriu ed i suoi preziosi consigli ed incoraggiamenti, sempre graditi e seguiti.

Ringrazio Giovanna Pilurzi, Francesca Ginatempo, Edoardo De Natale, Leslie Parish, Antonio Bulla, Laura Fancellu, Maria Paola Cabboi, Giovanna Sanna, Andrea Melis e Alessandro Delitala per aver condiviso con me parte di questa avventura.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

Ringrazio il Dottor Giuseppe Doneddu e tutta la sua meravigliosa equìpe (in particolare Donatella Serra, Marinella Carta, Francesco Piras e Roberta Fadda), e il Dottor Paolo Pusceddu, che mi hanno permesso di portare avanti questo progetto e che hanno creduto fermamente nelle sue potenzialità, tanto da avermi reso l'onore di presentarlo al Congresso Internazionale IMFAR nel 2013 e da progettarne un approfondimento sul piano della ricerca scientifica.

Ringrazio le mie colleghe del Reparto dell'Istituto di Neuropsichiatria Infantile di Sassari: Veronica Dessì, Silvia Festa e Francesca Salis, per avermi supportato (e sopportato) negli ultimi mesi di stesura di questa tesi di Dottorato, e con loro le colleghe del Centro per la Diagnosi e la Cura delle Epilessie dell'Età Evolutiva, in particolare Alessandra Manca e Barbara Salis, e ancora Giovanni Luzzu e Giovanna Tedde (e, a Cagliari, Vladimiro Fois) per aver reso possibile con molta pazienza la raccolta dei dati di questa tesi.

Ringrazio ancora il Professor Stefano Sotgiu (e prima di lui il Professor Massimo Tondi) per il supporto e l'incoraggiamento in questi anni, ma soprattutto ringrazio la Dottoressa Susanna Casellato che ha sempre fermamente creduto nella sottoscritta e nelle sue capacità, e senza la quale probabilmente non avrei mai iniziato questo Dottorato.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari

In ultimo, ringrazio il Dottorato stesso, che mi ha permesso di conoscere e di innamorarmi non solo della Ricerca Scientifica ma della persona che attualmente mi sta accanto: Massimiliano. E questa credo sia la cosa più importante.

Delia Maria Simula

“Alterazioni elettroencefalografiche e Disturbi dello Spettro Autistico: analisi di una casistica di pazienti” -
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso - XXVI ciclo
Università degli Studi di Sassari