



Organizzazione  
sociopsichiatrica cantonale

oltre noi

autismo30  
autismo svizzera italiana

# CONVEGNO ORGANIZZAZIONE SOCIOPSICHIATRICA CANTONALE, UNIS E AUTISMO SVIZZERA ITALIANA

## La psicofarmacologia dei disturbi del neurosviluppo

**Giovedì 2 dicembre 2021**

### **Mattina**

7:45 - 8:15

Controllo Covid pass per i presenti

8:20 - 9:00

Saluti e introduzione alla giornata

**Consigliere di Stato Raffaele De Rosa,**

**Direttore OSC Daniele Intraina e**

**Direttore dei Settori OSC Dr. med. Rafael Traber**

**Prof. Dr. Med. Antonio M. Persico**

9:00 - 10:30

*La psicofarmacologia del disturbo dello spettro dell'autismo*

10:30 - 10:50

Pausa Caffè

10:50 - 12:30

*La psicofarmacologia del disturbo dello spettro dell'autismo*

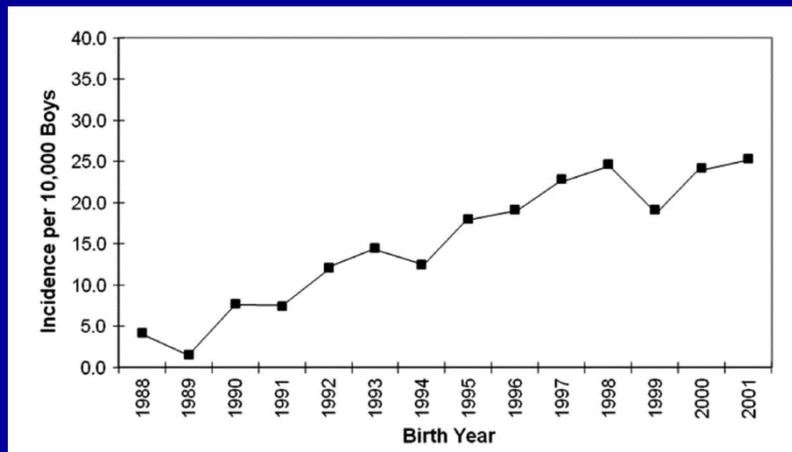
12:30 - 13:45

Pausa pranzo, non disponibile la mensa OSC

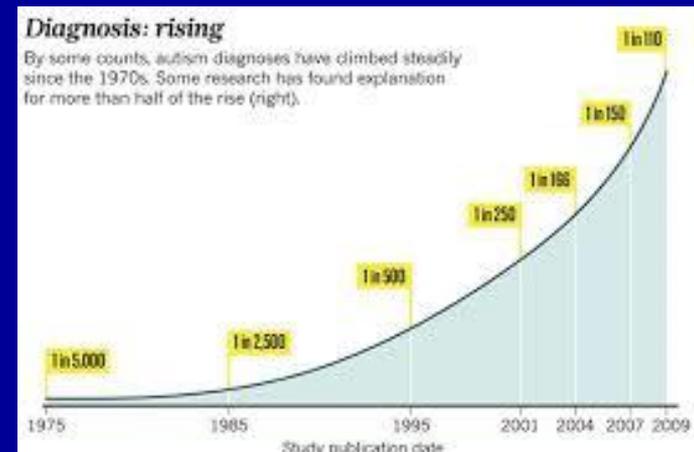
**Parte I**

# Il Disturbo di Spettro Autistico

- Deficit persistenti nella interazione sociale e nella comunicazione.
- Anomalie comportamentali (movimenti ripetitivi, rigidità cognitiva, interessi ristretti, iper- o iporeattività a stimoli sensoriali).
- M:F ratio = 4:1
- Prevalenza:
  - 2-5:10.000 fino al 1985
  - 10-60:10.000 a partire dal 2000
  - 1:54 oggi (CDC 2020)



Taylor et al., *BMJ Open* 3:e003219, 2013



# Autismo: stime di prevalenza

**1/54 nati – Centers for Disease Control, Stati Uniti, (Dietz et al., 2020).**

**1/77 nati – Studio su tre città italiane (in press)**

**1/87 nati – Studio ASDEU, Pisa, stimato da certificazioni e questionari scolastici (Narzisi et al., 2018)**

**1/126 nati – Studio ASDEU, Pisa, basato sulle sole certificazioni (Narzisi et al., 2018)**

**1/161 nati – Stima coincidente in varie parti del mondo (Elsabbagh et al., 2012) e ottenuta anche in Regione Piemonte dalle certificazioni scolastiche**

**1/256-1/5000 nati - dai i 15 anni fino ai 55 anni, secondo i dati disponibili in Letteratura (i vari studi CDC dal 2000 in poi, Fombonne et al., 2005)**

**Table 4 Cause-specific mortality in relation to ASD and separately for low-functioning ASD and high-functioning ASD<sup>a</sup>**

	Controls, <i>n</i> of deaths (%)	ASD OR (95% CI) <i>n</i> of deaths (%)	Low-functioning ASD OR (95% CI), <i>n</i> of deaths (%)	High-functioning ASD OR (95% CI), <i>n</i> of deaths (%)
Infections	245 (0.01)	1.83 (0.75–4.30) 5 (0.02)	N/A	N/A
Neoplasms	4493 (0.17)	1.80 (1.46–2.23) 88 (0.32)	2.12 (1.25–3.61) 14 (0.22)	1.75 (1.39–2.21) 74 (0.35)
Endocrine	474 (0.02)	3.70 (2.34–5.87) 19 (0.07)	8.89 (3.52–22.41) 5 (0.08)	3.07 (1.80–5.23) 14 (0.07)
Mental and behavioural disorders	925 (0.03)	2.80 (1.94–4.03) 30 (0.11)	21.81** (12.20–39.00) 14 (0.22)	1.58 (0.96–2.59) 16 (0.08)
Nervous system	737 (0.03)	7.49 (5.78–9.72) 62 (0.23)	40.56** (26.82–61.33) 32 (0.51)	3.98 (2.76–5.74) 30 (0.14)
Circulatory system	8820 (0.33)	1.49 (1.27–1.75) 157 (0.58)	4.61** (3.06–6.95) 24 (0.38)	1.33 (1.12–1.58) 133 (0.64)
Respiratory system	1351 (0.05)	2.68 (1.99–3.62) 45 (0.17)	13.92** (7.04–27.50) 10 (0.16)	2.17 (1.55–3.05) 35 (0.17)
Digestive system	733 (0.03)	3.31 (2.25–4.87) 27 (0.10)	9.13* (4.42–18.87) 8 (0.13)	2.61 (1.65–4.12) 19 (0.09)
Genitourinary system	253 (0.01)	3.82 (2.13–6.84) 12 (0.04)	N/A	N/A
Congenital malformations	106 (<0.01)	19.10 (11.94–30.55) 21 (0.08)	38.75* (20.39–73.64) 13 (0.21)	10.38 (4.98–21.61) 8 (0.04)
Symptoms, signs and abnormal findings, other	618 (0.02)	1.81 (1.06–3.08) 14 (0.05)	N/A	N/A
Suicide	1094 (0.04)	7.55 (6.04–9.44) 83 (0.31)	2.41 (1.14–5.11) 7 (0.11)	9.40** (7.43–11.90) 76 (0.36)
External causes, other	1696 (0.06)	1.67 (1.16–2.40) 30 (0.11)	1.53 (0.69–3.44) 6 (0.10)	1.71 (1.14–2.56) 24 (0.11)
Other	232 (0.01)	5.84 (3.46–9.86) 15 (0.06)	N/A	N/A

ASD, autism spectrum disorder; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

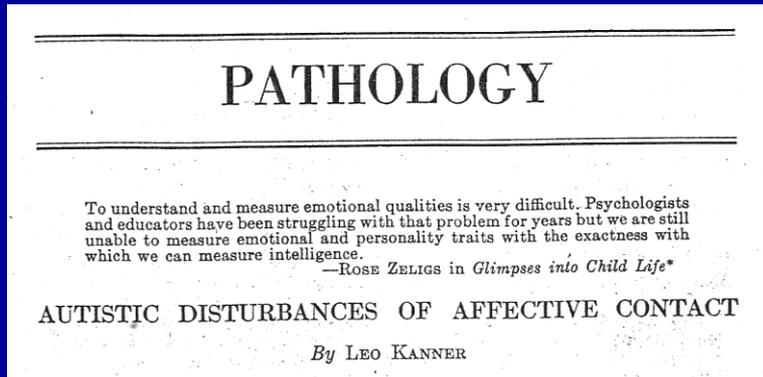
a. Missing data on primary cause of death (*n*=2677, <0.5% in both groups) are not included in the analyses; N/A analyses were not performed owing to the low number of cases in certain cells; partial likelihood ratio test for model selection (low-functioning ASD/high-functioning ASD).

\**P*<0.01 (Digestive *P*=0.009; Congenital malformations *P*=0.007); \*\**P*<0.001.

# Disturbo di Spettro Autistico: le comorbidità più frequenti

- **Disabilità intellettiva – 65%**
- **ADHD – 33%-37%**
- **Disturbi d'ansia – 39,6%**
- **Disturbo ossessivo-compulsivo – 17,4%**
- **Disturbo del coordinamento motorio – 30%-40%** (ma ipotonia muscolare è presente in >50%)
- **Epilessia - 5-10% se ad alto funzionamento**  
**- 20-30% se a basso funzionamento**

# L'«autismo-malattia» di Leo Kanner



Nervous Child 2:217-50, 1943

SINCE 1938, there have come to our attention a number of children whose condition differs so markedly and uniquely from anything reported so far, that each case merits—and, I hope, will eventually receive—a detailed consideration of its fascinating peculiarities. In this place, the limitations neces-

Eleven cases with “...a number of essential common characteristics. These characteristics form a unique “syndrome”, not heretofore reported...it is quite possible that some such children have been viewed as feebleminded or schizophrenic” (pg. 241-242)



Leo Kanner (1894-1981)

# L'«autismo-malattia» di Leo Kanner

- **A pathognomonic inability to relate themselves in the ordinary way to people and situations from the beginning of life...an extreme autistic aloofness...not less than seven of the children were considered as deaf or hard of hearing...it would be wrong to say that they were not aware of the presence of persons.**

**“We must, then, assume that these children have come into the world with innate inability to form the usual, biologically provided affective contact with people, just as other children come into the world with innate physical or intellectual handicaps.**

**...examples of *inborn autistic disturbances of affective contact*”.**

# Criteri DSM-5 per il Disturbo di Spettro Autistico

(A) Deficit persistenti nella comunicazione sociale e nell'interazione sociale in vari contesti, non dovuti ad un generale ritardo di sviluppo ed evidenti in tutti e 3 i seguenti:

- 1) Deficit in reciprocità socio-emotiva; da approcci sociali inappropriati a mancanza della normale reciprocità nella conversazione per carente condivisione di interessi, emozioni, affettività e responsività, ad una totale mancanza di iniziativa nella interazione sociale.
- 2) Deficit nella comunicazione non-verbale usata nel contesto dell'interazione sociale; da una scarsa integrazione tra comunicazione verbale e non-verbale, ad anomalie nel contatto di sguardo e nel linguaggio del corpo, a deficit nella comprensione e nell'uso della comunicazione non-verbale, alla totale mancanza di espressioni facciali e gestualità.
- 3) Deficit nello stabilire e mantenere relazioni appropriate per l'età di sviluppo (oltre a quelli con le figure di riferimento); da difficoltà di adattamento ai diversi contesti sociali, a difficoltà nel condividere il gioco creativo e nel fare amicizia, ad una apparente assenza di interesse nelle altre persone.

# Criteri DSM-5 per il Disturbo di Spettro Autistico

**(B) Schemi di comportamento, interessi o attività ristretti o ripetitivi, come evidente in almeno due dei seguenti:**

- 1) Linguaggio, movimenti o uso di oggetti stereotipato o ripetitivo; (ad esempio, stereotipie motorie semplici, ecolalia, uso ripetitivo di oggetti, oppure frasi idiosincratiche).
- 2) Eccessiva aderenza alle routine, schemi comportamentali verbali o non-verbali ritualizzati, oppure eccessiva resistenza al cambiamento; (ad esempio, rituali motori, tendenza a seguire lo stesso tragitto o mangiare lo stesso cibo, domande ripetitive, o reazioni estreme a piccole variazioni della routine).
- 3) Interessi molto ristretti e fissi, anormali per intensità o per focus; (ad esempio, forte attaccamento o preoccupazione per oggetti inusuali, interessi eccessivamente limitati e perseverativi).
- 4) Iper- o ipo-reattività a stimoli sensoriali oppure interesse inusuale in aspetti sensoriali dell'ambiente; (ad esempio, apparente indifferenza verso dolore/calore/freddo, avversione verso particolari suoni o stimoli tattili, odorare o toccare oggetti, rimanere incantati ad osservare oggetti luminosi o che girano).

# Criteri DSM-5 per il Disturbo di Spettro Autistico

(C) I sintomi devono essere presenti fin dalla prima infanzia (ma potrebbero non manifestarsi pienamente fino a quando le richieste sociali non superano le limitate capacità del soggetto)

(D) I sintomi nel complesso limitano e impediscono il normale adattamento del soggetto alla vita di tutti i giorni.

Severity Level for ASD	Social Communication	Restricted interests & repetitive behaviors
<p><i>Level 3</i> ‘Requiring very substantial support’</p>	<p><b>Severe deficits</b> in verbal and nonverbal social communication skills cause severe impairments in functioning; very limited initiation of social interactions and minimal response to social overtures from others.</p>	<p>Preoccupations, fixated rituals and/or repetitive behaviors <b>markedly interfere with functioning in all spheres</b>. Marked distress when rituals or routines are interrupted; very difficult to redirect from fixated interest or returns to it quickly.</p>
<p><i>Level 2</i> ‘Requiring substantial support’</p>	<p><b>Marked deficits</b> in verbal and nonverbal social communication skills; social impairments apparent even with supports in place; limited initiation of social interactions and reduced or abnormal response to social overtures from others.</p>	<p>RRBs and/or preoccupations or fixated interests appear frequently enough to be obvious to the casual observer and <b>interfere with functioning in a variety of contexts</b>. Distress or frustration is apparent when RRB’s are interrupted; difficult to redirect from fixated interest.</p>
<p><i>Level 1</i> ‘Requiring support’</p>	<p>Without supports in place, deficits in social communication cause <b>noticeable impairments</b>. Has difficulty initiating social interactions and demonstrates clear examples of atypical or unsuccessful responses to social overtures of others. May appear to have decreased interest in social interactions.</p>	<p>Rituals and repetitive behaviors (RRB’s) cause <b>significant interference with functioning in one or more contexts</b>. Resists attempts by others to interrupt RRB’s or to be redirected from fixated interest.</p>

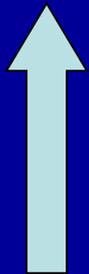
# Autismo: un continuum or "Spettro"

**Salute**

**Malattia**

Comunicazione sociale e interazione

Comportamenti ripetitivi, interessi ristretti

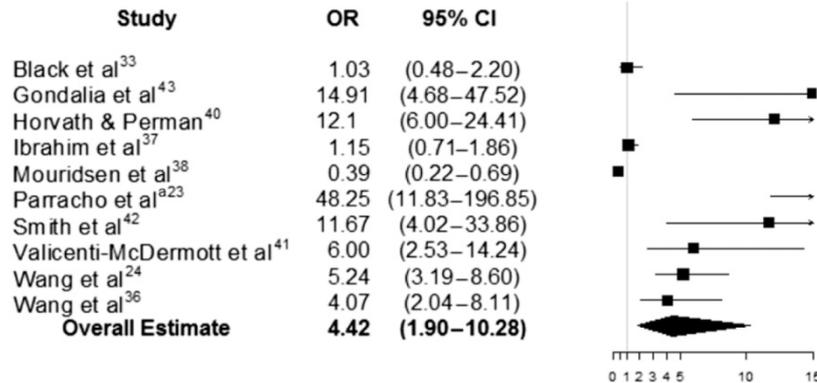


# Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis

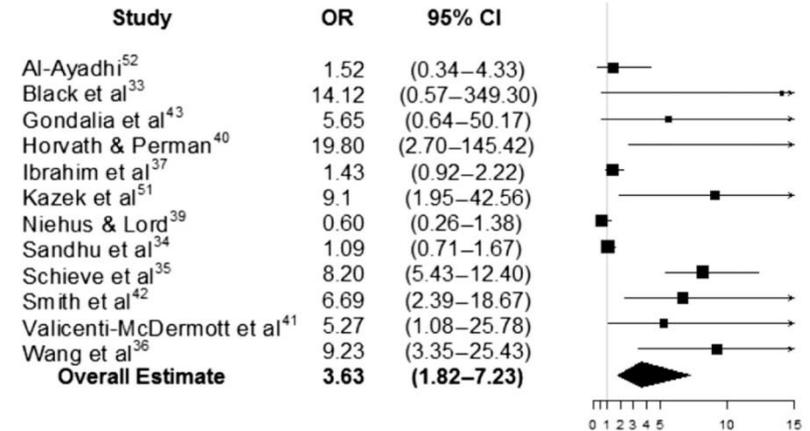
Revisione sistematica e metanalisi, N=15 studi

**AUTHORS:** Barbara O. McElhanon, MD,<sup>a</sup> Courtney McCracken, PhD,<sup>a</sup> Saul Karpen, MD, PhD,<sup>a</sup> and William G. Sharp, PhD<sup>a,b</sup> *Pediatrics* 2014;133:872–883

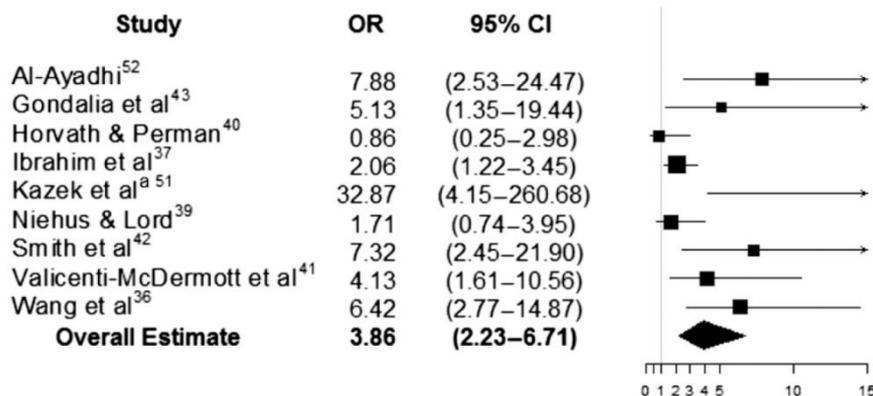
## Problemi gastrointestinali



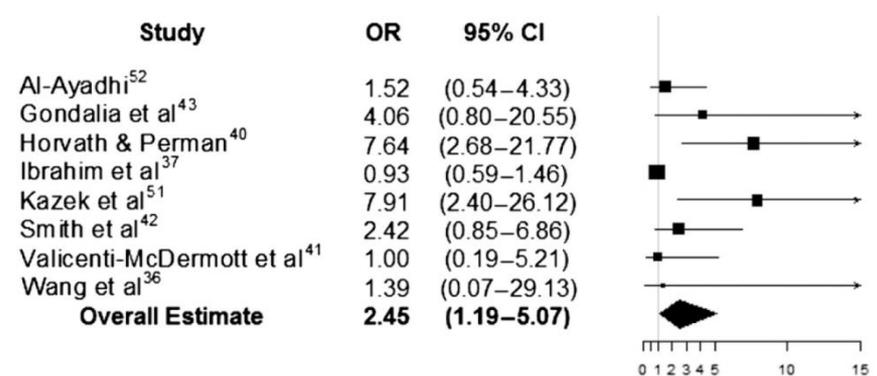
## Diarrea



## Stitichezza



## Dolori addominali



# Sleep disturbances in individuals with Autism Spectrum Disorder: clinical, developmental, medical, psychometric, familial and biological correlates.

Antonio M. Persico, Laura Turriziani, Francesca Cucinotta, Arianna Ricciardello, Pasquale Tomaiuolo, Fabiana Bellomo, Maria Boncoddò, Giada Turturo, Silvestro Mirabelli, Roberto Sacco

INSAR meeting 2022

**Methods:** A stage-I sample of 906 individuals with ASD (mean age  $8.2 \pm 5.7$ , 1-47 yrs; M:F=764:137) was used to define the correlates of “presence/absence of SDis” through parental report. In a stage-II subsample including 276 of these 906 patients, SDis subtype was characterized. This information was then correlated with: (a) clinical, developmental, and family history information collected from parents; (b) medical (MRI, EEG, etc), neurological, behavioral and comorbidity information derived from direct observation, and (c) tests and questionnaires including ADOS, ADI-R, VABS, PEP-3, IQ/DQ measures, CBCL/TRF, SRS, SSP, ABC, RBS, CARS and parental WHOQoL. Biological variables include head circumference, serotoninemia, and urinary p-cresol. Chi-squared and t-tests were performed, applying Bonferroni’s correction. Multivariate analyses are under way.

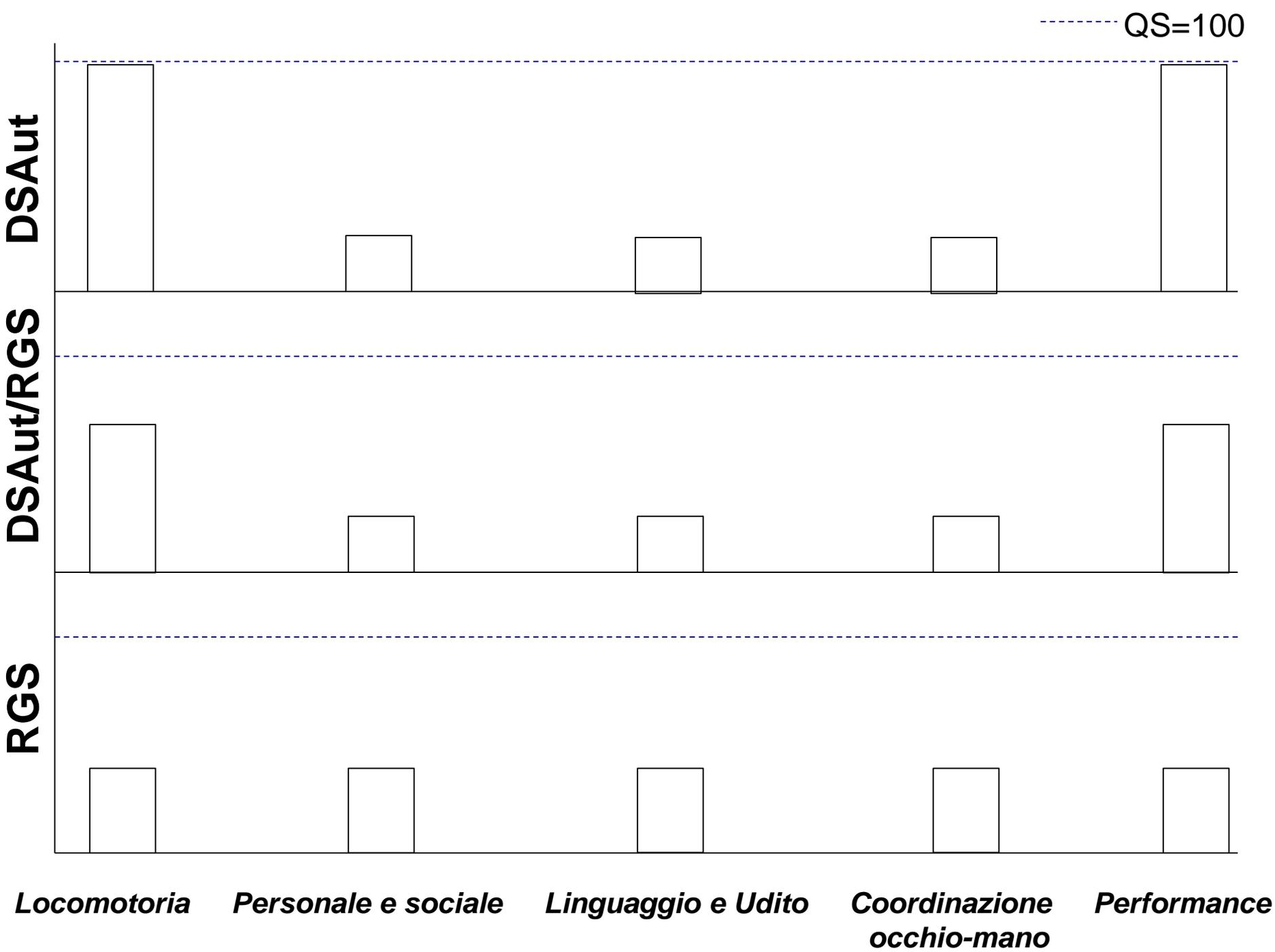
**Results:** SDis were present in 457/906 (50.4%) stage I patients. Among 154/276 (55.8%) stage II patients with SDis, parents reported difficulty falling asleep (13.0%), night awakenings (21.7%), both (14.9%), early morning awakening (2.2%), mixed features (2.9%), and parasomnias (1.1%). SDis occurred more frequently in young adults compared to children and adolescents ( $P=3 \times 10^{-4}$ ,  $N=904$ ), and are associated with self-injurious behavior ( $P=3.2 \times 10^{-5}$ ,  $N=822$ ) and reduced pain sensitivity ( $P=0.007$ ,  $N=801$ ). The SSP confirms abnormal sensitivities especially through the visual and auditory channels ( $P<0.001$ ,  $N=207$ ). The timing of developmental milestones is generally typical, except for delayed/absent sphincter control ( $P=0.0033$ ,  $N=837$ ), but parents surprisingly report higher incidence of “loss of single words after initial development” ( $P=0.0043$ ,  $N=847$ ) and “behavioral regression at autism onset” ( $P=5.4 \times 10^{-5}$ ,  $N=870$ ), in coincidence with an “infectious disease at autism onset” ( $P=5.0 \times 10^{-6}$ ,  $N=886$ ). The CBCL documents greater aggressive ( $P=0.001$ ,  $N=194$ ) and externalizing behaviors ( $P=0.004$ ), whereas VABS composite IQ is significantly lower (73.3 vs 68.9,  $P=0.001$ ,  $N=538$ ). SDis in the proband worsens the QoL of both mothers ( $P=0.001$ ,  $N=225$ ) and fathers ( $P=0.002$ ,  $N=225$ ). SDis are associated with low serotoninemia ( $P<0.002$ ,  $N=602$ ), while brain MRI and blood aminoacids may influence SDis subtype. The presence and subtype of SDis is not significantly correlated with IQ, autism severity, gastrointestinal or allergic disturbances, EEG abnormalities or history of seizures, nor is co-sleeping linked to SDis.

## **P.P., bambino di 26 mesi**

<b>Area</b>	<b>Età equivalente (in mesi)</b>	<b>Quozienti di deviazione</b>
<i>Locomotoria</i>	18 $\frac{3}{4}$	75,9
<i>Personale e sociale</i>	5	19,2
<i>Linguaggio e Udito</i>	7 $\frac{1}{2}$	28,8
<i>Coordinazione occhio-mano</i>	12 $\frac{1}{2}$	48
<i>Performance</i>	16 $\frac{3}{4}$	64,4

## **T.E.G., bambino di 50 mesi**

<b>Area</b>	<b>Età equivalente (in mesi)</b>	<b>Quozienti di deviazione</b>
<i>Locomotoria</i>	35 $\frac{1}{2}$	71
<i>Personale e sociale</i>	33	66
<i>Linguaggio</i>	32	64
<i>Coordinazione occhio-mano</i>	35	70
<i>Performance</i>	37	74
<i>Ragionamento pratico</i>	35 $\frac{1}{2}$	71



# Segni precoci di Disturbo dello Spettro Autistico

**Mancato sviluppo o perdita delle seguenti funzioni:**

- **Entro i 6 mesi: sorriso sociale, sguardi emotivamente «caldi» ed espressioni gioiose, ricerca del contatto fisico e della reciprocità nella postura.**
- **Entro i 9 mesi: lallazione, reciprocità emotiva, aggancio di sguardo.**
- **Entro i 12 mesi: (a) girarsi e rispondere, se chiamato per nome; (b) gesti di condivisione, puntamento, saluto (comunicazione gestuale)**
- **Entro i 18 mesi: linguaggio espressivo – singole parole.**
- **Entro i 24 mesi: linguaggio espressivo – frasi di almeno due parole, spontanee, ben contestualizzate e non solo imitative o ecolaliche**

## M-CHAT

Per favore compili il seguente questionario su come è di solito vostro figlio.

Cerchi per favore di rispondere a ogni domanda.

Se il comportamento è raro (per esempio lo ha visto una o due volte), per favore risponda come se il bambino non lo facesse.

- |    |  |    |    |
|----|--|----|----|
| 1  | Vostro figlio si diverte ad essere dondolato o a saltare sulle vostre ginocchia?   | Si | No |
| 2  | Vostro figlio si interessa agli altri bambini?   | Si | No |
| 3  | A vostro figlio piace arrampicarsi sulle cose, come per esempio sulle scale?   | Si | No |
| 4  | Vostro figlio si diverte a giocare al gioco del CU-CU o a nascondino?  | Si | No |
| 5  | Vostro figlio gioca mai a far finta? Per esempio fa finta di parlare al telefono o di accudire una bambola o altro?  | Si | No |
| 6  | Vostro figlio usa mai l'indicare col dito indice per chiedere qualcosa?  | Si | No |
| 7  | Vostro figlio usa mai l'indicare col dito indice per segnalare interesse in qualcosa?  | Si | No |
| 8  | Vostro figlio riesce a giocare in modo appropriato con piccoli giocattoli (ad esempio macchinine o cubi) senza soltanto metterli in bocca, o giocherellarci, o farli cadere? | Si | No |
| 9  | Vostro figlio vi porta mai degli oggetti per mostrarvi qualcosa?   | Si | No |
| 10 | Vostro figlio vi guarda negli occhi per più di un secondo o due?   | Si | No |
| 11 | Vostro figlio sembra mai ipersensibile ai rumori (ad es. si tappa le orecchie)?  | Si | No |
| 12 | Vostro figlio sorride in risposta alla vostra faccia o al vostro sorriso?  | Si | No |
| 13 | Vostro figlio vi imita? (Ad esempio se fate una faccia cerca di imitarla?)   | Si | No |
| 14 | Vostro figlio risponde al suo nome quando lo chiamate?   | Si | No |
| 15 | Se indicate con il dito indice un giocattolo dalla parte opposta della stanza, vostro figlio lo guarda?  | Si | No |
| 16 | Vostro figlio cammina?   | Si | No |
| 17 | Vostro figlio guarda le cose che voi state guardando?  | Si | No |
| 18 | Vostro figlio fa movimenti insoliti con le dita vicino alla faccia?  | Si | No |
| 19 | Vostro figlio cerca di attirare la vostra attenzione su una sua attività?  | Si | No |
| 20 | Vi siete mai chiesti se vostro figlio potesse essere sordo?  | Si | No |
| 21 | Vostro figlio capisce ciò che dicono le persone?   | Si | No |
| 22 | Vostro figlio qualche volta fissa lo sguardo nel vuoto o girovaga senza scopo?   | Si | No |
| 23 | Quando vostro figlio è di fronte a qualcosa di non familiare, vi guarda in faccia per controllare quale è la vostra reazione?  | Si | No |

© 1999 Diana Robins, Deborah Fein, & Marianne Barton

2009 Traduzione italiana di Erica Salomone<sup>1</sup>, Antonio Narzisi<sup>2</sup>, Filippo Muratori<sup>2</sup>, Enrique Ortega<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Psicologia, Università di Torino, Italia

<sup>2</sup>Divisione di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Stella Maris e Università di Pisa, Italia

# M-CHAT-R/F , revised with follow up

**Maggiore sensibilità e specificità rispetto alla M-CHAT-R.**

➤ Si è passati da 23 domande a 20 domande.

*Le domande eliminate*

4

Vostro figlio si diverte a giocare al gioco del CU-CU o a nascondino?

8

Vostro figlio riesce a giocare in modo appropriato con piccoli giocattoli (ad esempio macchinine o cubi) senza soltanto metterli in bocca, o giocherellarci, o farli cadere?

22

Vostro figlio qualche volta fissa lo sguardo nel vuoto o girovaga senza scopo?

Ogni item ha lo stesso valore nel punteggio totale (non esistono più item critici).

## Validation of the Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised With Follow-up (M-CHAT-R/F)

**AUTHORS:** Diana L. Robins, PhD,<sup>1,2</sup> Karis Casagrande, BS,<sup>3</sup> Marianne Barton, PhD,<sup>2</sup> Chi-Ming A. Chen, PhD,<sup>2</sup> Thyde Dumont-Mathieu, MD, MPH,<sup>3,4</sup> and Deborah Fein, PhD<sup>2,5</sup>  
<sup>1</sup>Department of Psychology, <sup>2</sup>Neuroscience Institute, Georgia State University, Atlanta, Georgia; and <sup>3</sup>Department of Psychology, <sup>4</sup>Department of Pediatrics, University of Connecticut, Storrs, Connecticut

**KEY WORDS:** autism, screening, toddlers

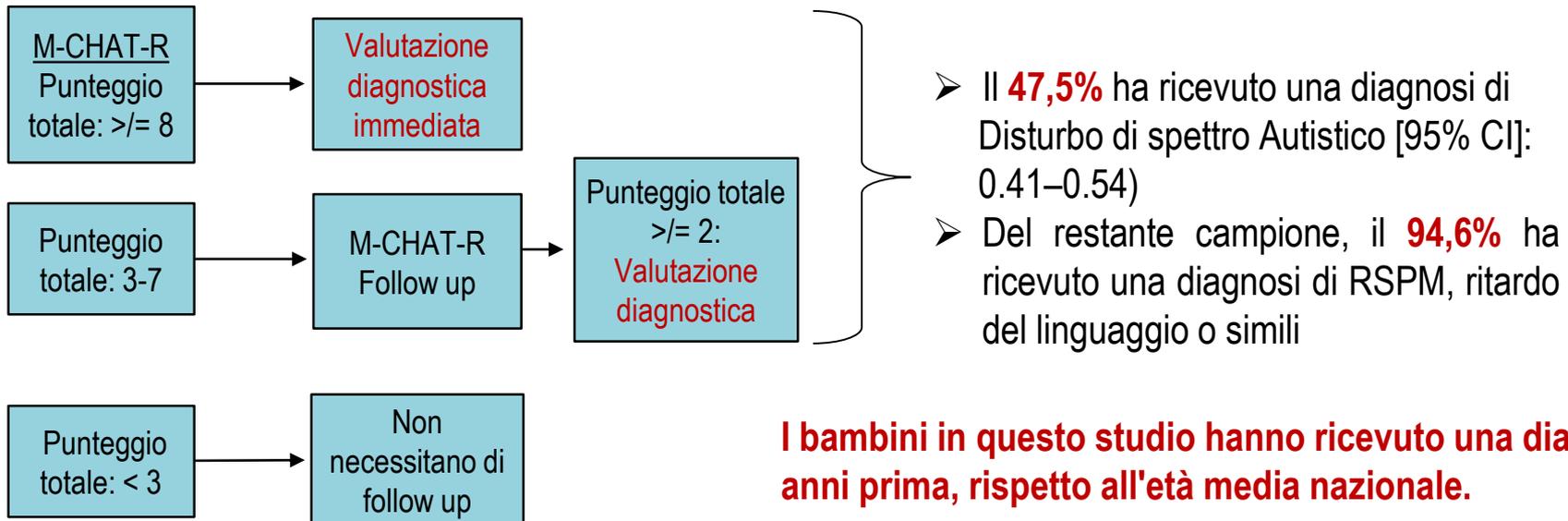
### ABBREVIATIONS

ASD—autism spectrum disorder  
 CI—confidence interval  
 GSU—Georgia State University  
 M-CHAT—Modified Checklist for Autism in Toddlers  
 M-CHAT/F—Modified Checklist for Autism in Toddlers with

**WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT:** Screening for autism spectrum disorders (ASDs) using the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) improves early detection and long-term prognosis of ASD. Reducing the false-positive rate may increase implementation of screening for ASDs.

**WHAT THIS STUDY ADDS:** The Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-up (M-CHAT-R/F), simplifies wording of the original M-CHAT. The current validation study indicates that the M-CHAT-R/F improves the ability to detect autism spectrum disorders in toddlers screened during well-child care visits.

- **Campione: n=16071, M/F= 1,03 (7793 maschi e 7570 femmine)  
Età media: 20,95 mesi (dai 18 ai 30 mesi)**





## Spotting Signs of Autism in 3-Year-Olds: Comparing Information from Parents and Preschool Staff

Elisabeth Nilsson Jobs<sup>1,2,3</sup>  · Sven Bölte<sup>2,3,4</sup> · Terje Falck-Ytter<sup>1,2,3,5</sup>

© The Author(s) 2018

La valutazione degli insegnanti (attraverso C-TRF, SRS) rispetto a quelle dei genitori, risultano più accurate e più vicine all'osservazione dei clinici



### HHS Public Access

Author manuscript

*J Autism Dev Disord.* Author manuscript; available in PMC 2016 June 01.

Published in final edited form as:

*J Autism Dev Disord.* 2015 June ; 45(6): 1797–1808. doi:10.1007/s10803-014-2339-8.

### Sociodemographic barriers to early detection of autism: screening and evaluation using the M-CHAT, M-CHAT-R, and Follow-Up

**Meena K. Khowaja, M.A.,**

Department of Psychology, Georgia State University, P.O. Box 5010, Atlanta, GA 30302-5010

**Ann P. Hazzard, Ph.D., ABPP,** and

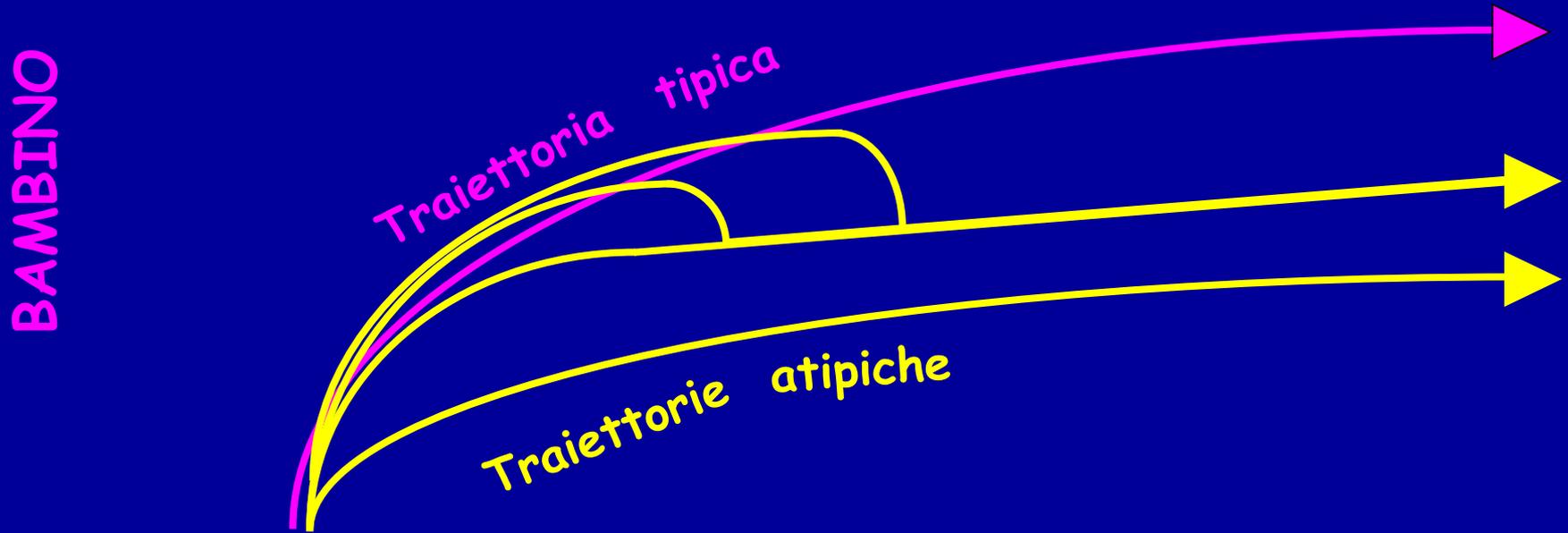
Department of Pediatrics, Emory University School of Medicine, 49 Jesse Hill Jr. Drive, Atlanta, GA 30303

**Diana L. Robins, Ph.D.**

AJ Drexel Autism Institute, Drexel University, 3141 Chestnut St., Philadelphia, PA 19104

I figli di famiglie con bassi livelli di istruzione e condizioni socio-economiche disagiate presentano una maggiore probabilità di falsi positivi

# Quattro traiettorie di sviluppo atipiche nell'autismo



- 1) Mancata acquisizione di nuove funzioni (linguaggio, gioco) tra i 9 ed i 24 mesi
- 2) Perdita di funzioni già acquisite tra i 18 ed i 24 mesi («Regressione»)
- 3) Perdita di funzioni già acquisite dopo i tre anni («Regressione tardiva»)
- 4) Ritardo globale di sviluppo fin dalla primissima infanzia

# Traiettorie n.1:

Mancata acquisizione di nuove funzioni (linguaggio, gioco) tra i 9 ed i 24 mesi

**Durante il primo anno di vita, tappe del neurosviluppo nella norma e nessun apparente campanello di allarme, ma durante il secondo anno di vita i genitori dicono:**

- **Non ha ancora iniziato a parlare.**
- **Non si gira quando lo chiamo...sarà sordo?**
- **E' diventato un bambino molto serio, sorride poco, è irritabile, dorme male.**
- **Non mi guarda mai in faccia.**
- **E' sempre in movimento, ha un gioco molto meccanico e fisico, non come i suoi coetanei.**
- **Mette i giochi tutti in fila e guai a spostargli qualche cosa**

## Traiettoria n.2:

Perdita di funzioni già acquisite tra i 18 ed i 24 mesi («Regressione»)

Durante il primo anno di vita, tappe del neurosviluppo nella norma e nessun apparente campanello di allarme, ma tra i 12 ed i 24 mesi i genitori descrivono gli stessi comportamenti anomali della traiettoria n.1, ma dicono che «E' successo tutto nell'arco di una settimana...»:

- Dopo la somministrazione di un vaccino
- Quando il bambino ha iniziato a camminare
- Dopo un ricovero per un episodio infettivo importante
- Dopo una otite molto seria.
- Dopo una gastroenterite
- Dopo un incidente

## Traiettorie n.3:

Perdita di funzioni già acquisite dopo i 3 anni («Regressione tardiva»)

**Molto rara. Fino ai tre anni sviluppo motorio e psico-evolutivo normale, poi perdita di funzioni già acquisite.**

**Indagare cause organiche:**

- **Malattie metaboliche o mitocondriali**
- **Epilessia (sindrome di Landau-Kleffner)**
- **Patologie oncologiche**

## Traiettoria n.4:

Ritardo globale di sviluppo fin dalla primissima infanzia

In questo caso, l'autismo si inquadra all'interno di un ritardo globale di sviluppo ed i genitori riferiscono:

- Ritardi di crescita del feto nelle ultime fasi di gravidanza
- Indice di Apgar non ottimale alla nascita
- Durante l'allattamento: deficit di suzione, reflusso gastroesofageo, nei casi più gravi deficit della deglutizione
- Ritardo nelle tappe di sviluppo (capo eretto, tronco eretto, deambulazione, ecc)
- Alterazioni molto precoci del ritmo sonno-veglia
- Iperattività o eccessiva passività («Dove lo metti, stà»)

# 18-Month Predictors of Later Outcomes in Younger Siblings of Children With Autism Spectrum Disorder: A Baby Siblings Research Consortium Study

Katarzyna Chawarska, PhD, Frederick Shic, PhD, Suzanne Macari, PhD, Daniel J. Campbell, PhD, Jessica Brian, PhD, Rebecca Landa, PhD, Ted Hutman, PhD, Charles A. Nelson, PhD, Sally Ozonoff, PhD, Helen Tager-Flusberg, PhD, Gregory S. Young, PhD, Lonnie Zwaigenbaum, MD, Ira L. Cohen, PhD, Tony Charman, PhD, Daniel S. Messinger, PhD, Ami Klin, PhD, Scott Johnson, PhD, Susan Bryson, PhD

J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 53:1317, 2014

**N=719 fratelli/sorelle ad alto rischio (413M, 306F) e 26 a basso rischio (12M,14F)**

	ASD		ATYP		TD		p Value
<b>18 Months</b>							
Age, mo	18.4	(0.6)	18.4	(0.6)	18.3	(0.5)	$p = .21$
ADOS Severity Score	4.6	(2.8) <sup>a</sup>	2.8	(1.9) <sup>b</sup>	2.1	(1.5) <sup>c</sup>	$p < .001$
<b>36 Months</b>							
Age, mo	37.5	(2.4) <sup>a</sup>	38.3	(2.8) <sup>b</sup>	37.7	(2.8) <sup>ab</sup>	$p = .02$
ADOS Severity Score	7.0	(1.7) <sup>a</sup>	4.1	(1.8) <sup>b</sup>	1.3	(0.5) <sup>c</sup>	$p < .001$

ADOS-G Items Predictive of ASD			Leaf	Leaf Label	ASD <sup>a</sup>			ATYP <sup>a</sup>			TD <sup>a</sup>			Total Leaf Size	Relative Risk for ASD (95% CI)
					n	(%)	[%]	n	(%)	[%]	n	(%)	[%]		
B1: Appropriate eye contact	D4: No RSB	A3: Normal intonation	A	TD	15	(12)	[7]	36	(26)	[16]	169	(55)	[77]	220 [100]	0.32 (0.19–0.53)
		A3: Somewhat odd intonation	B	ATYP	3	(2)	[27]	6	(4)	[55]	2	(1)	[18]	11 [100]	1.26 (0.48–3.36)
	D4: Some RSB	B8: Good or limited giving	C	TD	20	(16)	[15]	43	(31)	[32]	71	(23)	[53]	134 [100]	0.69 (0.45–1.07)
		B8: No giving	D	ASD	7	(6)	[70]	2	(1)	[20]	1	(0)	[10]	10 [100]	3.24 (2.10–5.01)
B1: Poor eye contact	B8: Good giving	C2: Spontaneous pretend play	E	TD	2	(2)	[4]	15	(11)	[33]	29	(10)	[63]	46 [100]	0.20 (0.05–0.79)
		C2: No spontaneous pretend play	F	ASD	12	(10)	[39]	7	(5)	[23]	12	(4)	[39]	31 [100]	1.79 (1.12–2.87)
	B8: Limited Giving	A8: Variety of gestures	G	TD	13	(11)	[33]	12	(9)	[30]	15	(5)	[38]	40 [100]	1.51 (0.94–2.42)
		A8: Limited use of gestures	H	ASD	50	(41)	[69]	17	(12)	[23]	6	(2)	[8]	73 [100]	3.17 (2.54–3.96)
Total outcome group					122	(100)		138	(100)		305	(100)		565	1.00 (0.96–1.04)

Note: n = 565; 20% of original sample removed for the validation set. Relative risk estimates for autism spectrum disorder (ASD) are based on prevalence of ASD among all high-risk (HR) siblings in this sample (risk compared to the general population is 14.7 times greater). ADOS = Autism Diagnostic Observation Schedule; ATYP = atypical development; RSB = repetitive and stereotyped behaviors; TD = typical development.  
<sup>a</sup>Column marginals (proportion of all children of a particular outcome at 36 months, as given by the column header, found in each leaf) are given in parentheses, whereas row marginals (proportion of children within that leaf with an ultimate diagnosis given by the column header) are given in square brackets.

## Tre sottogruppi:

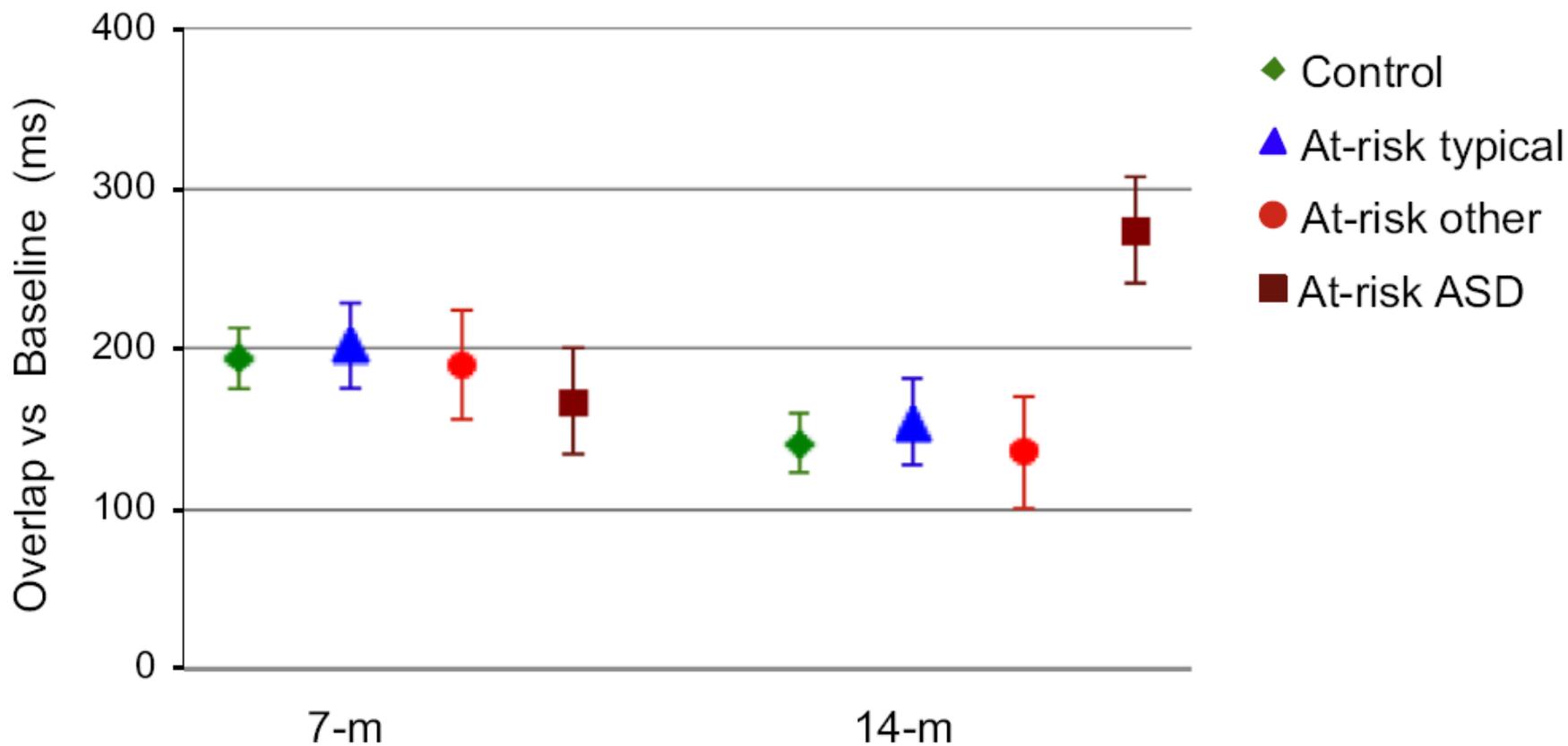
**Carenti in contatto di sguardo + gesto comunicativo (dare)**

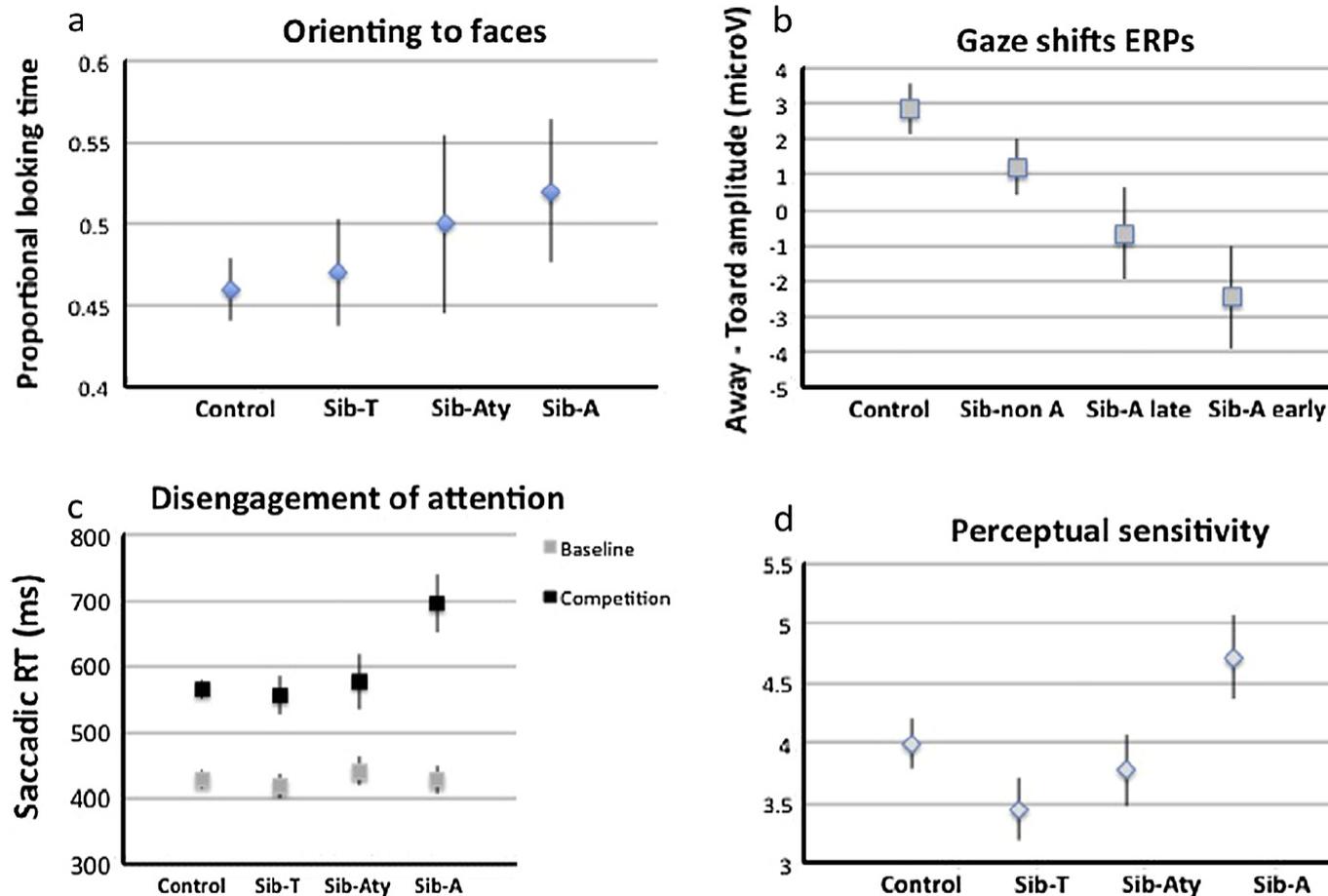
**Carente in gesto comunicativo (dare) + presenti alcune stereotipie**

**Carenti in contatto di sguardo + gioco di immaginazione**

**Accuratezza = 82,7% nel campione di studio, 77,3% nel campione di validazione**

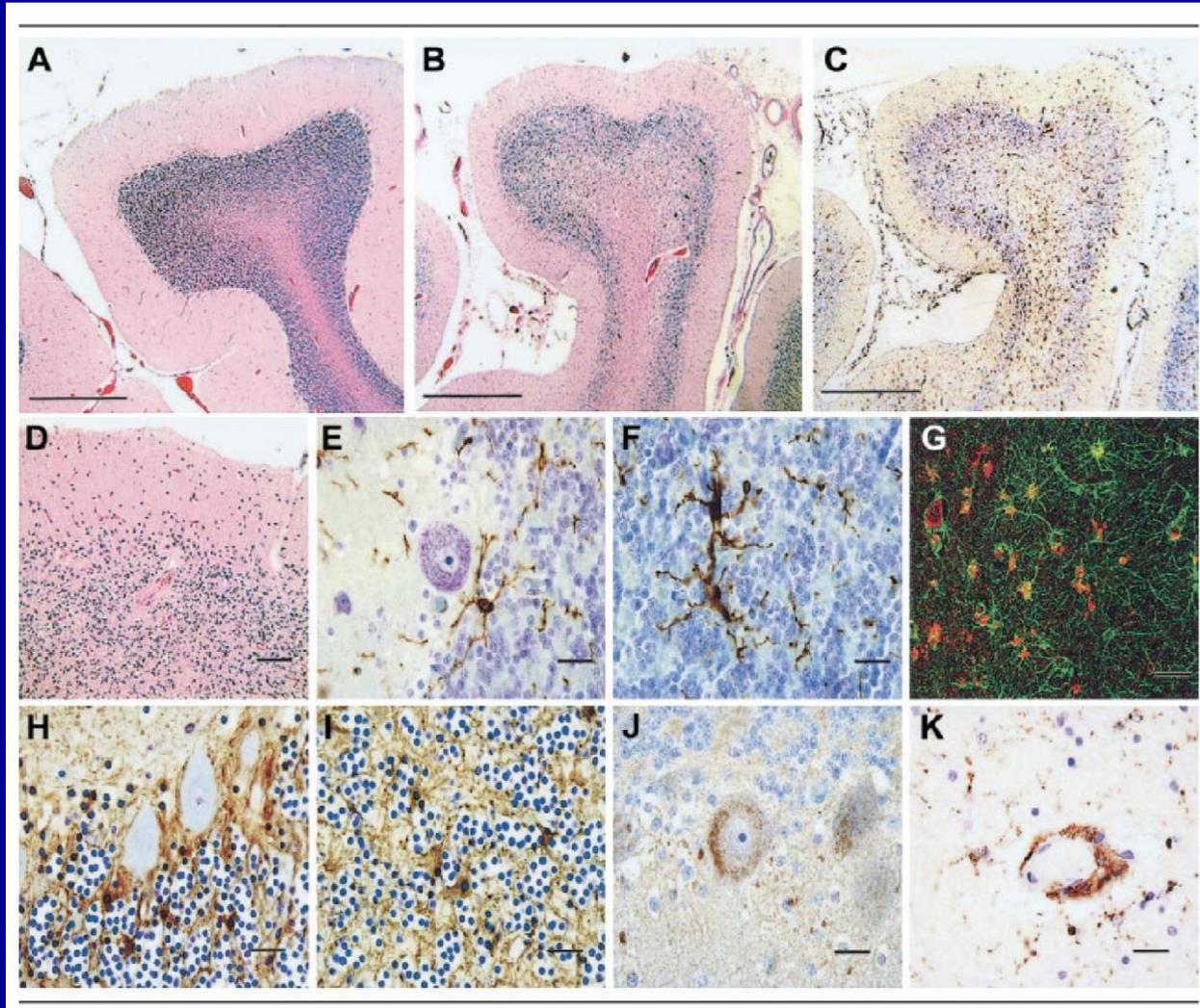
# Il distacco dell'attenzione visiva è deficitario a 14, ma non a 7 mesi

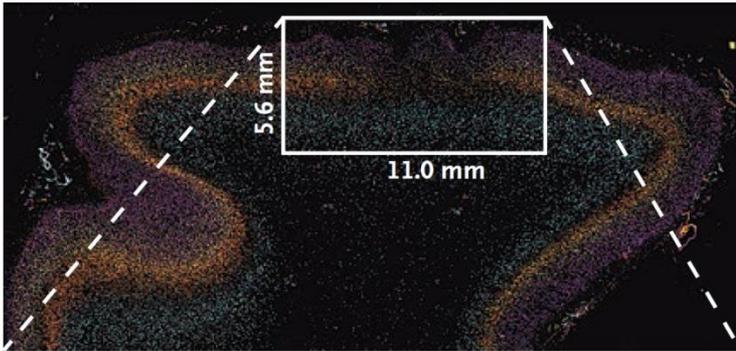




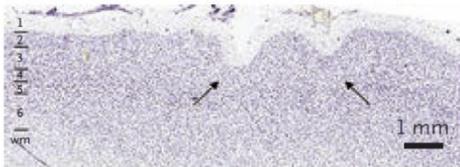
**Fig. 1.** Different mappings between behavioral and brain markers and clinical outcome. Clinical classification of high-risk infants is carried out around 3 years of age and results generally in three sub-groups: a group of children that have developed autism (Sib-A), a group that have typical developmental outcomes (Sib-T), and a group that show some atypicality, generally developmental delays or sub-clinical autism symptoms (Sib-Aty). (a) At 7 months Sib-A orient and maintain attention to faces just as all the other groups do (Elsabbagh, Gliga, et al., 2012) (b) The difference between event-related responses to “towards” and “away” gaze looks atypical in all high-risk groups, but only Sib-A are significantly different from Controls (Elsabbagh, Mercure, et al., 2012); (c) Latency to re-orient from a central fixation to a peripheral target is much shorter in Sib-A, but looks typical in the other high-risk groups (Elsabbagh, Fernandes, et al., 2013) (d) Sensory sensitivity is highest in Sib-A but lowest in Sib-T. This could reflect a protective effect of decreased neural noise in somatosensory cortices (Clifford et al., 2013). This complex mapping between markers and clinical outcomes suggests multiple interacting developmental pathways are involved in the emergence of autism symptomatology. Bars represent standard error.

# Alterazioni neuroanatomiche nel disturbo autistico





Nissl



CALB1



RORB



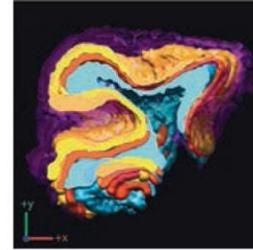
PCP4



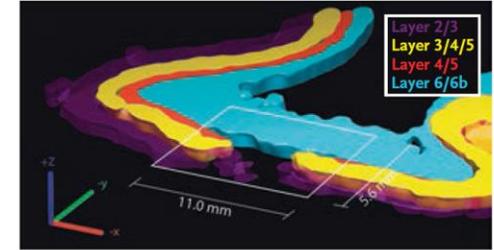
CTGF



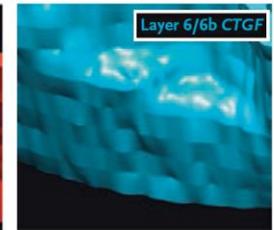
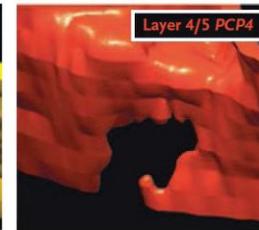
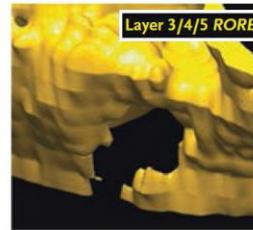
A



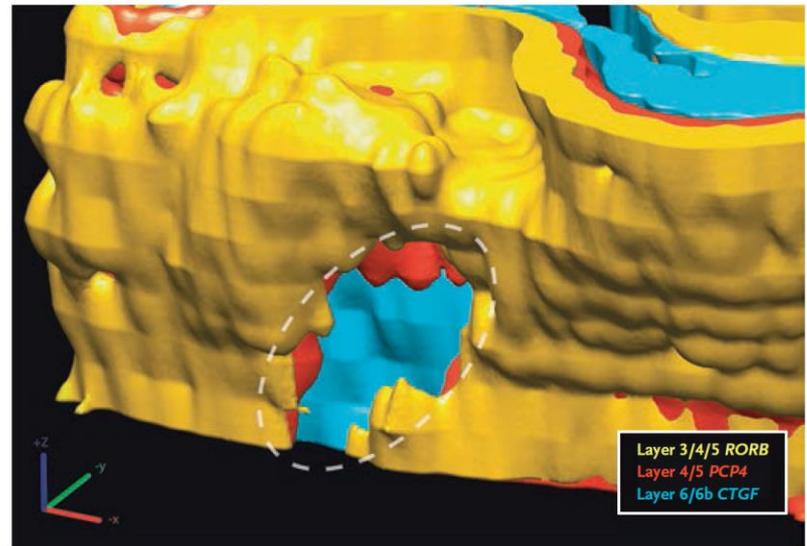
B



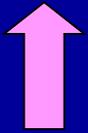
C



D



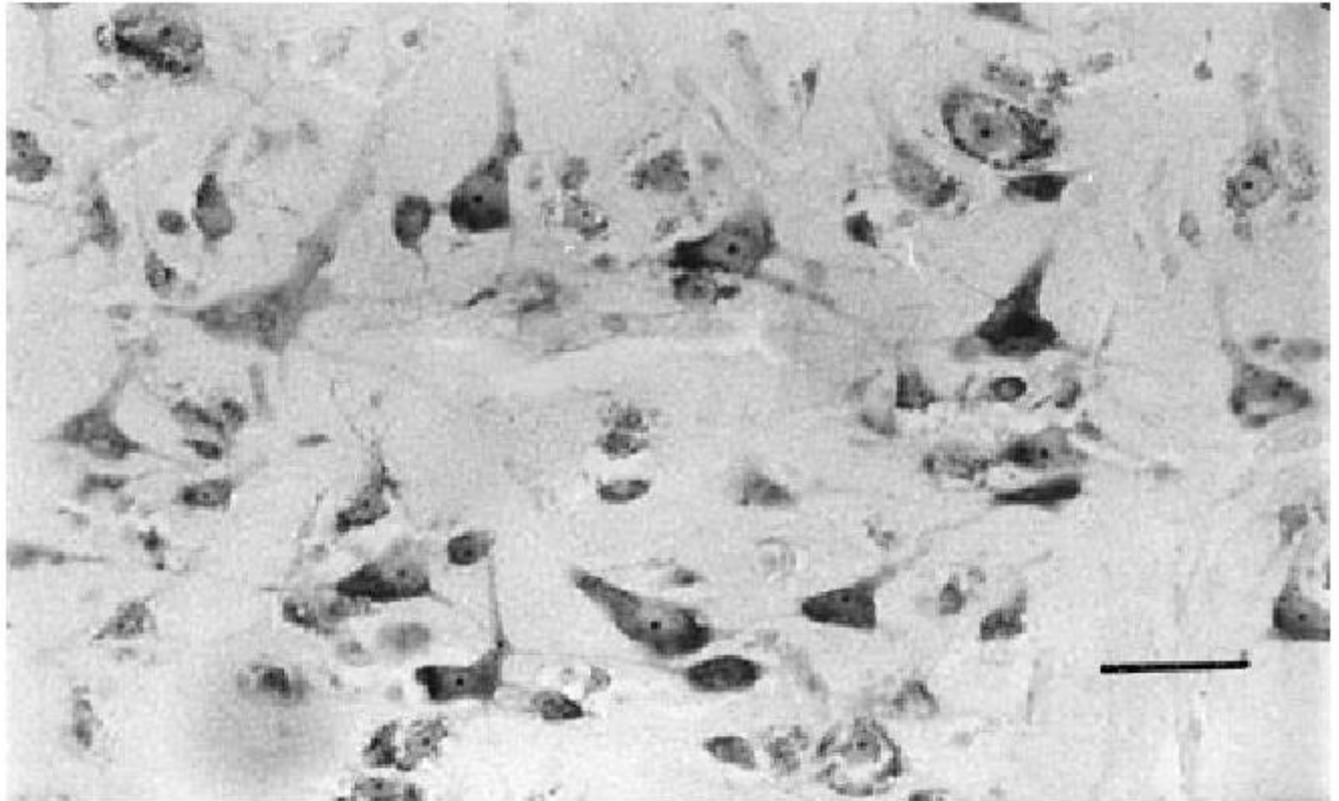
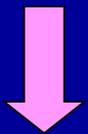
# Alterazioni neuroanatomiche nel disturbo autistico



Superficie  
piale

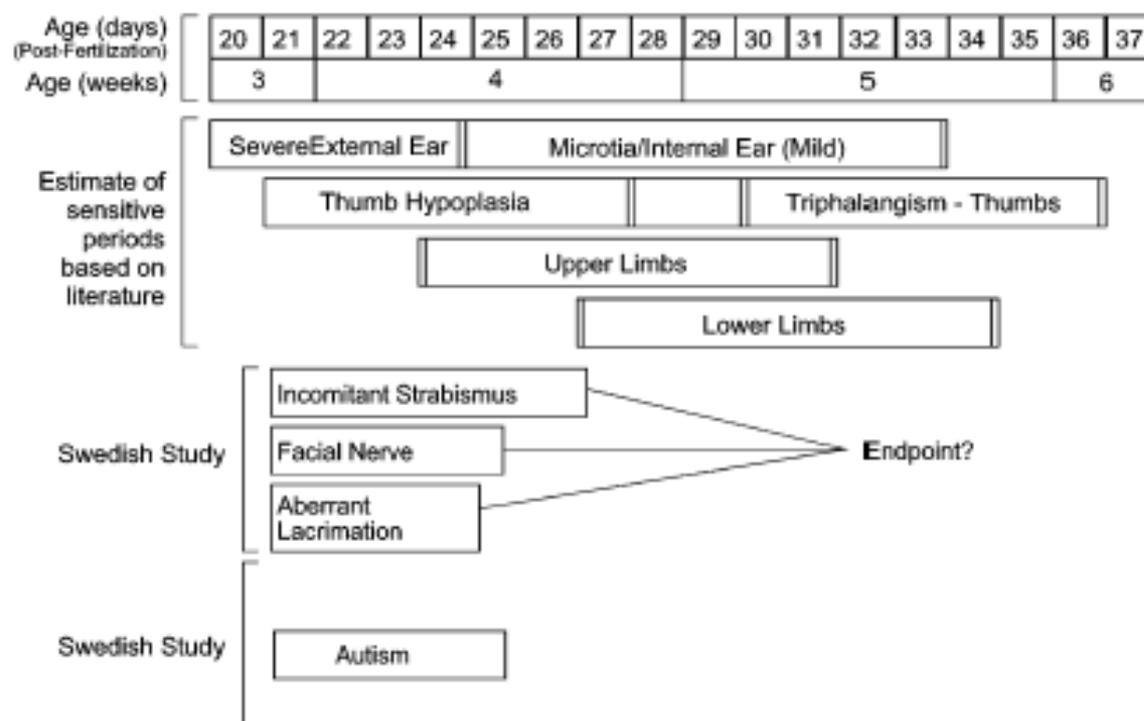
Str. V, giro  
frontale sup.

Capsula  
esterna



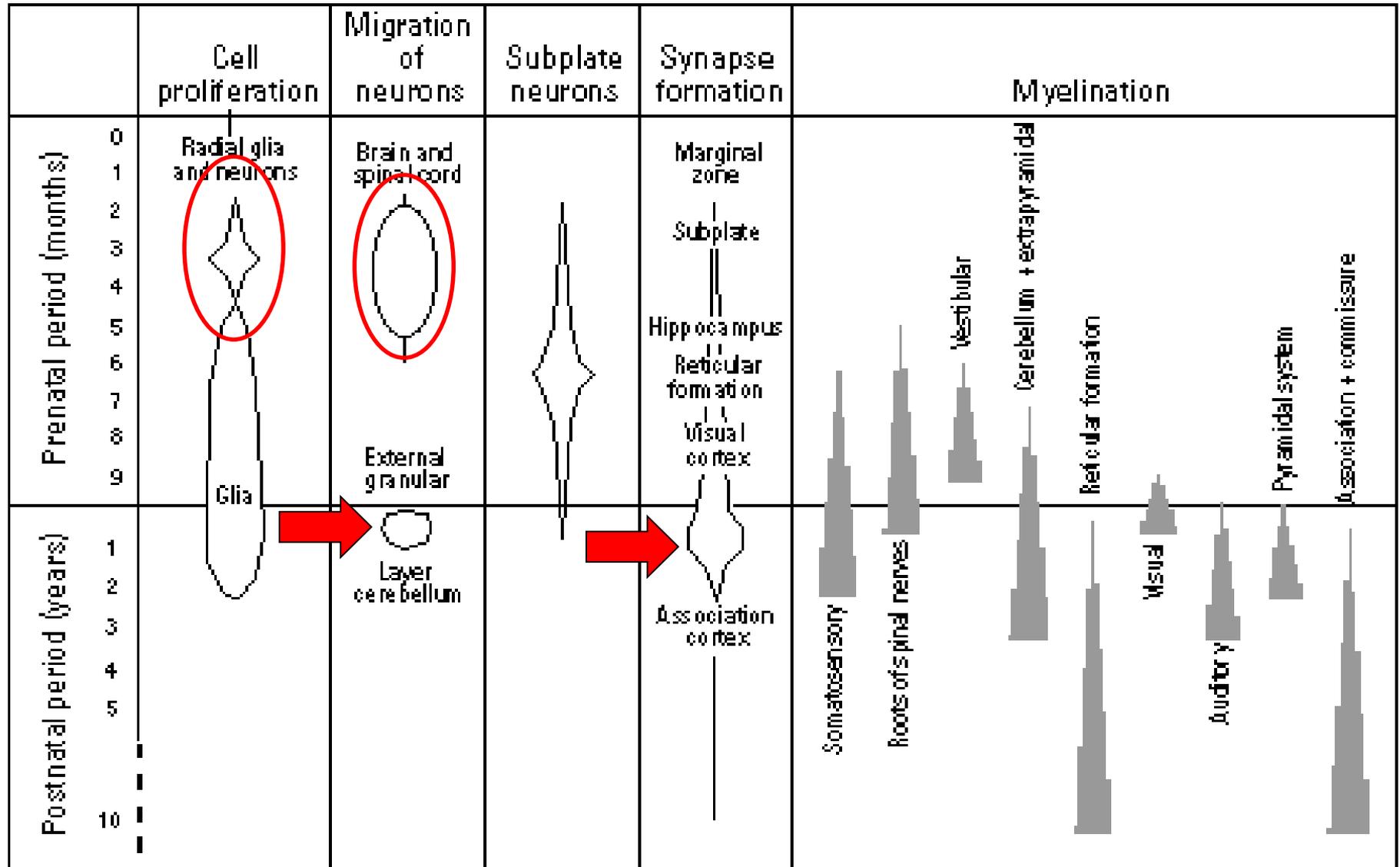
## Autism associated with conditions characterized by developmental errors in early embryogenesis: a mini review

Marilyn T. Miller<sup>a,\*</sup>, Kerstin Strömberg<sup>b</sup>, Liana Ventura<sup>c</sup>, Maria Johansson<sup>d</sup>,  
Jose M. Bandim<sup>e</sup>, Christopher Gillberg<sup>f,g</sup>



I- Pattern -I  
formation

I- - - - - Apoptosis - - - - - I



## Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection

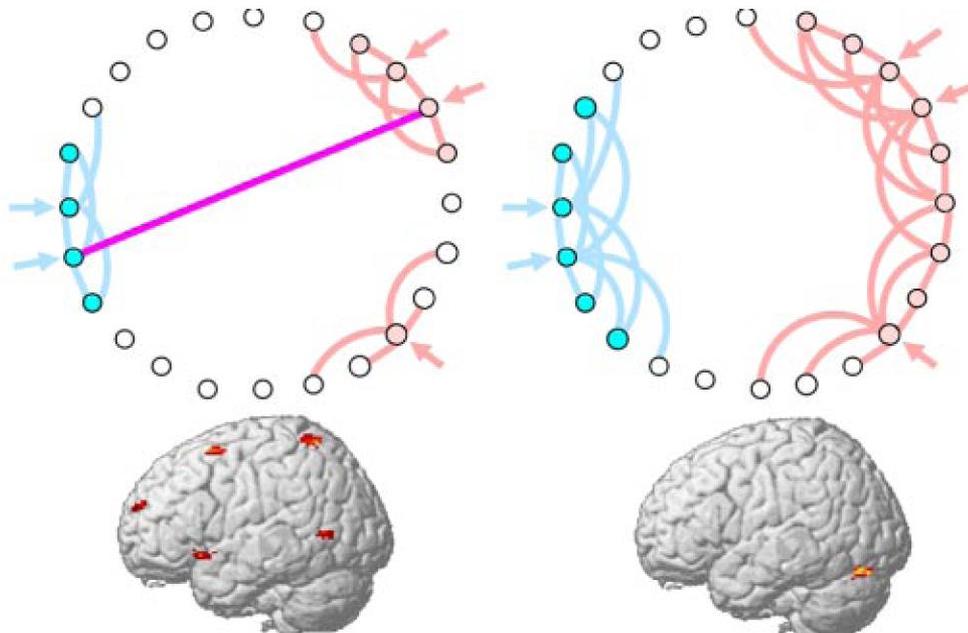
Eric Courchesne and Karen Pierce

Current Opinion in Neurobiology 2005, 15:225-230

## Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes

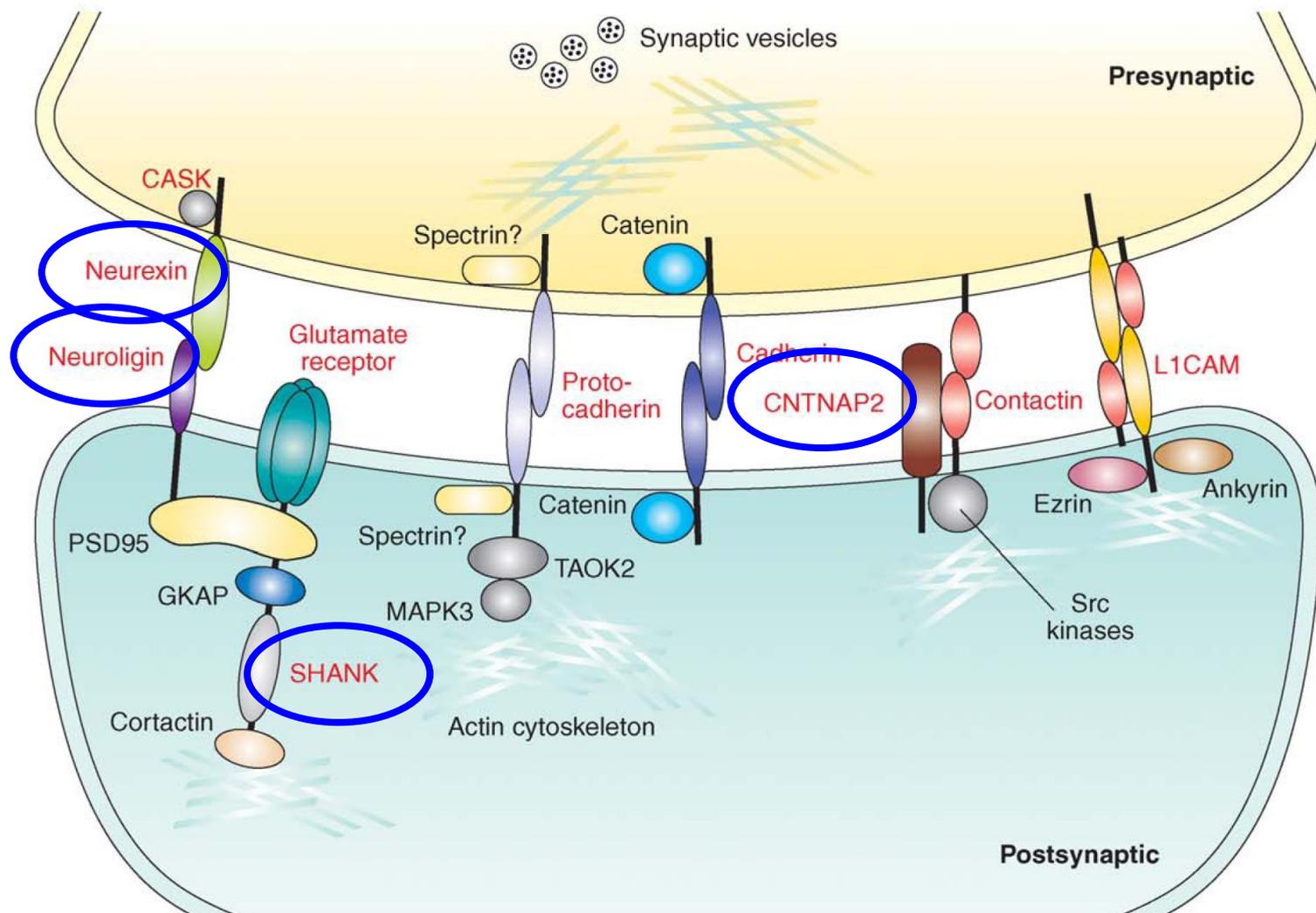
Daniel H Geschwind<sup>1</sup> and Pat Levitt<sup>2</sup>

Current Opinion in Neurobiology 2007, 17:1-9

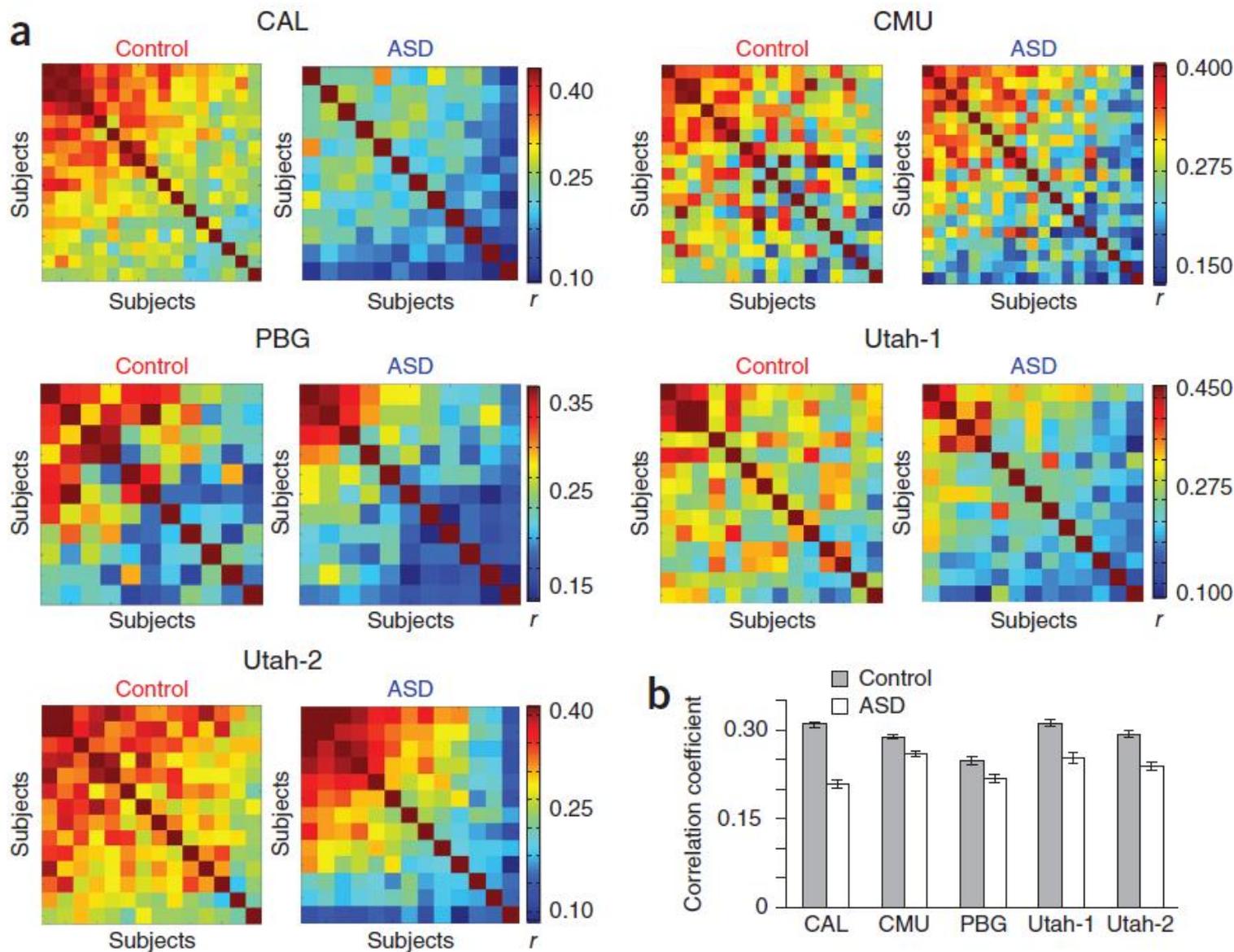


- ←← Input sensoriale
- ← Rumore di fondo
- Connessioni a lungo raggio
- Connessioni a corto raggio

# Il complesso delle neurolighine e la sinaptogenesi

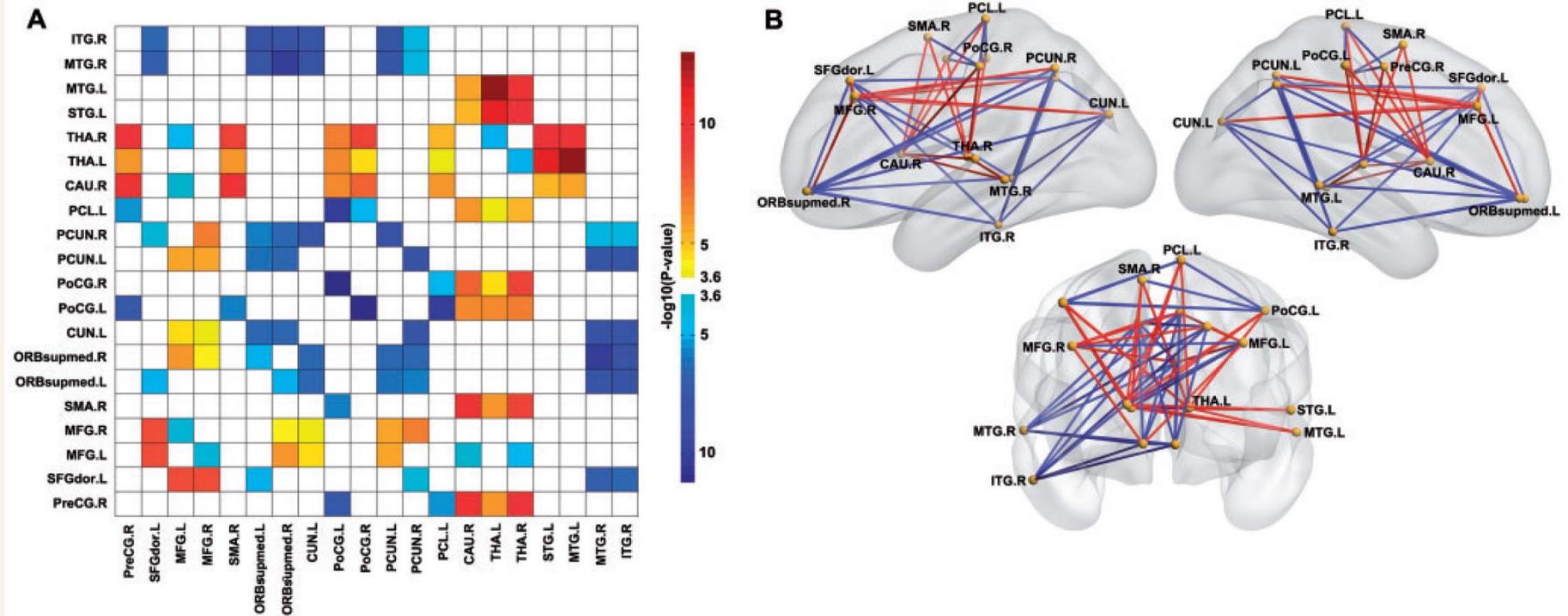


# Distorsioni idiosincratiche della connettività eterotopica interemisferica (fMRI, resting state)



# Autism: reduced connectivity between cortical areas involved in face expression, theory of mind, and the sense of self

Wei Cheng,<sup>1,\*</sup> Edmund T. Rolls,<sup>2,3,\*</sup> Huaguang Gu,<sup>4,\*</sup> Jie Zhang<sup>1</sup> and Jianfeng Feng<sup>1,2</sup>

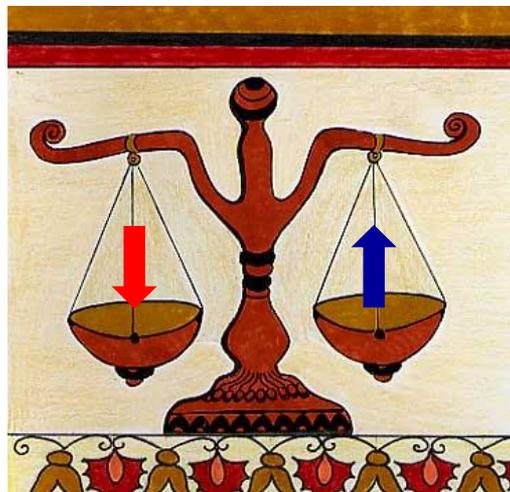


**Figure 3 The pattern of altered functional connectivity.** (A) The functional connectivity matrix calculated from the blood oxygenation level-dependent signals in the significant voxels in each of the 20 regions of interest based on the 20 AAL regions that contained  $\geq 20$  significant voxels. Probability values are shown in the chart as red if they are significantly stronger in the autistic group, and blue if they are significantly weaker in the autistic group, after Bonferroni correction ( $-\log$  colour bar for  $P$ -values). (B) A schematic diagram showing the voxel region of interest-based connectivity differences between the autistic and the control group. The glass brains were generated using BrainNet Viewer (<http://www.nitrc.org/projects/bnv/>). CAU = caudate; CUN = cuneus; PCL = paracentral lobule; PCUN = precuneus; PreCG = precentral gyrus; SFGdor = superior frontal gyrus; SMA = supplementary motor area.

Costrutto	Definizione	Regioni cerebrali
<b>Coerenza centrale</b>	Processo di convergenza delle informazioni al fine di percepire pattern globali o gestaltici, a discapito della registrazione dei dettagli	<i>Embedded figure task</i> : corteccia prefrontale dorsolaterale, mediale, dorsale sinistra; corteccia parietale superiore; corteccia occipitale.

Happé F, Frith U. The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2006 Jan;36(1):5-25.

**Capacità di cogliere  
i dettagli**



**Capacità di cogliere  
la visione globale**

**Nome e cognome: L.C.**

**Data di nascita: 27/10/1995 – 24 anni**

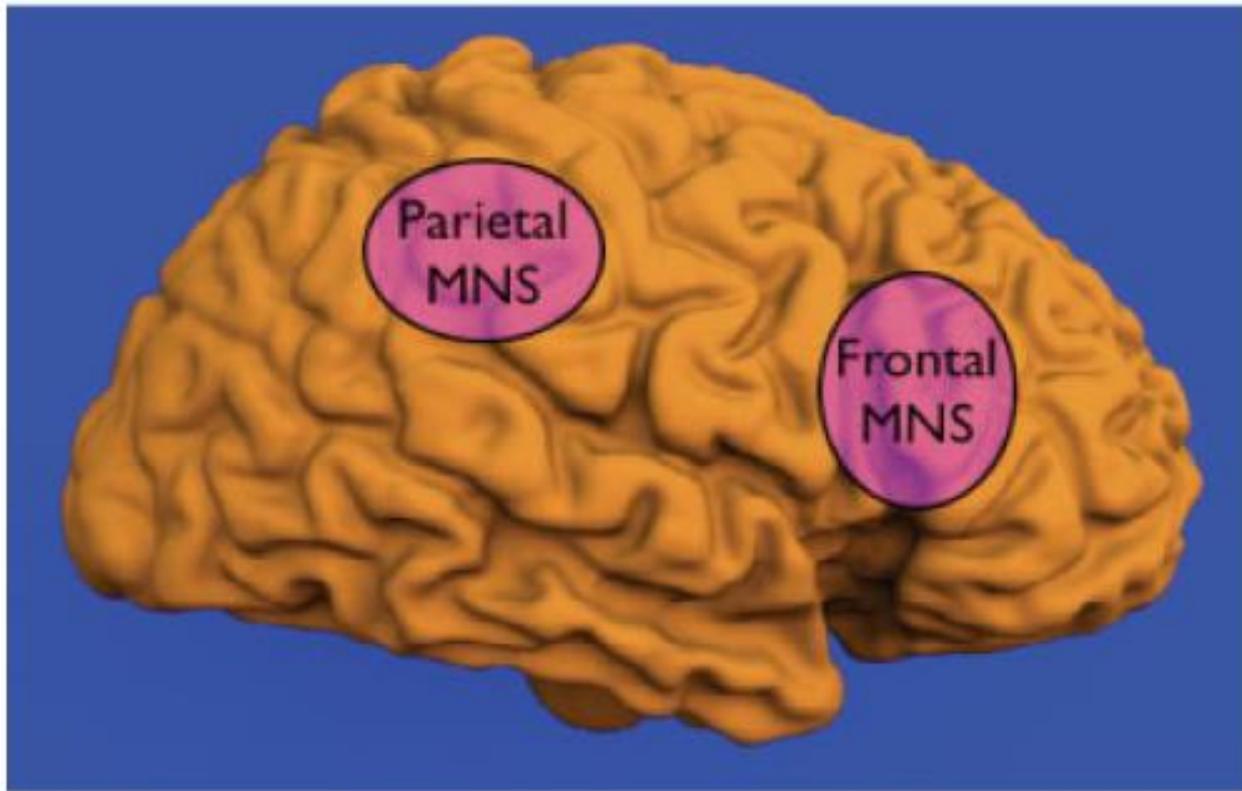
**Data del ricovero: dal 11/09/19 al 14/09/19**

**Leiter-3: Q.I. Non Verbale = 84.**

<b>Subtest</b>	<b>Punteggi grezzi</b>	<b>Punteggi ponderati (10±3)</b>
<i>Figura/Sfondo</i> (FG)	33	15
<i>Completamento di Forme</i> (FC)	33	10
<i>Classificazione/Analogie</i> (CA)	15	2
<i>Ordine sequenziale</i> (SO)	16	3

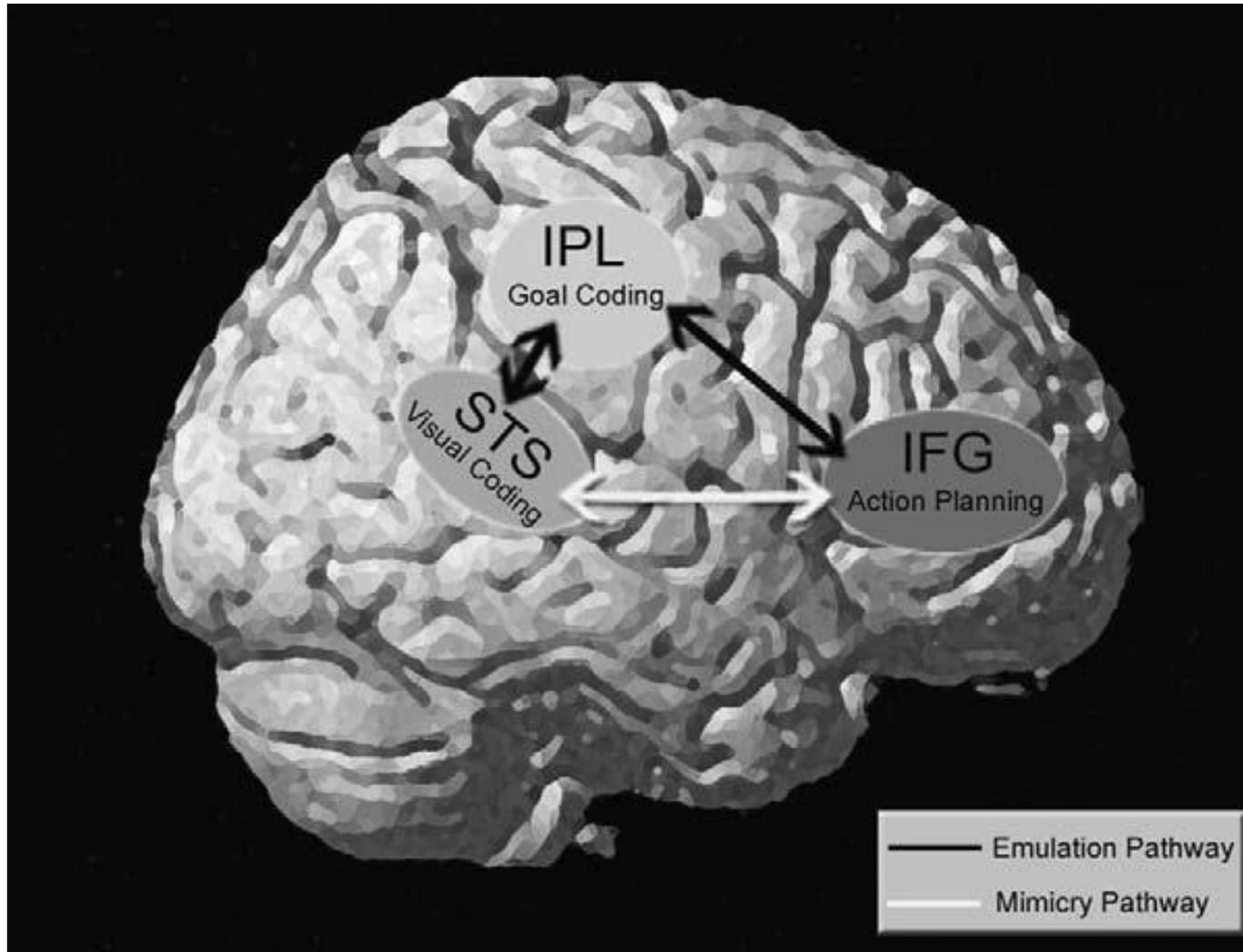
Costrutto	Definizione	Regioni cerebrali
<b>Coerenza centrale</b>	Processo di convergenza delle informazioni al fine di percepire pattern globali o gestaltici, a discapito della registrazione dei dettagli	<i>Embedded figure task</i> : corteccia prefrontale dorsolaterale, mediale, dorsale sinistra; corteccia parietale superiore; corteccia occipitale.
<b>Empatia</b>	Rispecchiamento interpersonale a livello motorio, emotive e cognitivo	<i>Motorio</i> : sistema dei neuroni a specchio sensorimotori <i>Emotivo</i> : giro frontale inferiore <i>Cognitivo</i> : corteccia prefrontale ventromediale
<b>Teoria della Mente</b>	Capacità di comprendere gli stati mentali, le intenzioni, gli scopi e le motivazioni degli altri a livello cognitivo ed affettivo, indipendentemente dallo stato emotivo dell'individuo.	<i>Cognitivo</i> : corteccia prefrontale dorsomediale, corteccia del cingolo dorsale anteriore, striato dorsale <i>Affettivo</i> : corteccia frontale ventromediale and orbitofrontale, corteccia del cingolo ventrale anteriore, amigdala, striato ventrale.
<b>Attenzione congiunta</b>	Condivisione di attenzione triadica coordinata tra il paziente, l'operatore ed un oggetto o evento	<i>Avvio ed esecuzione</i> : giro frontale mediale, giro frontale inferiore, corteccia prefrontale ventromediale e dorsomediale, giro temporale mediale, giro precentrale, solco temporale posteriore superiore, giunzione temporoparietale, precuneo.
<b>Processamento dei volti e delle emozioni</b>	Riconoscimento dei volti ("identità"), preferenza per il contatto visivo a livello del volto e per l'aggancio di sguardo, riconoscimento delle espressioni emotive.	Giro fusiforme, corteccia orbitofrontale, corteccia frontoparietale destra, amigdala, insula, gangli della base.

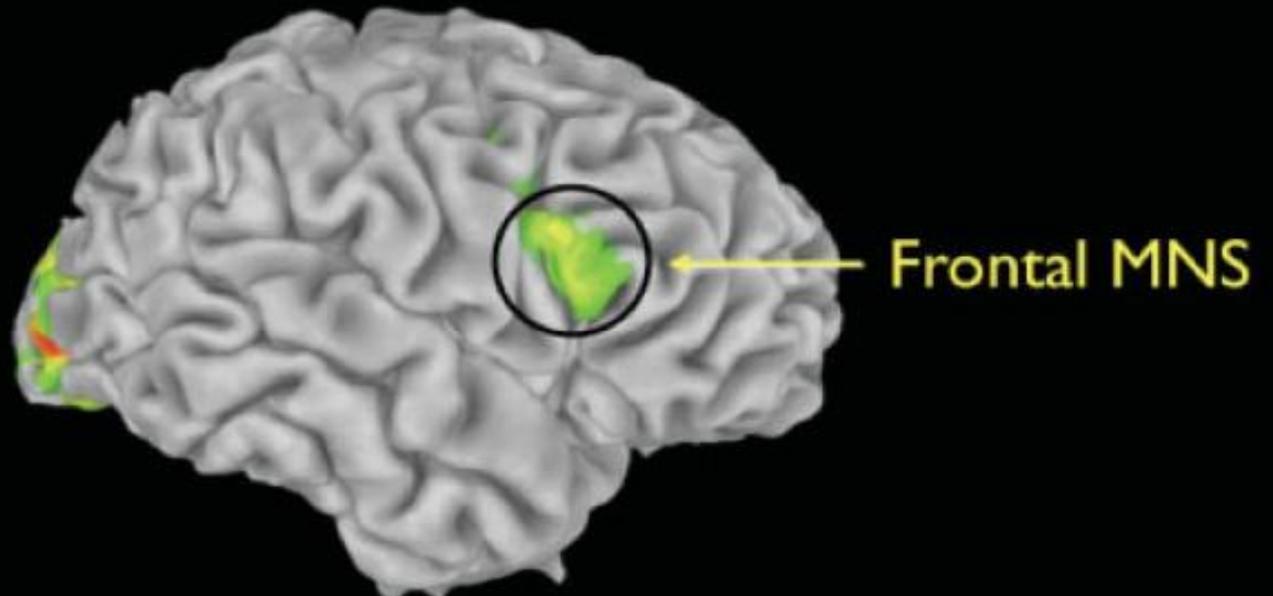
# I neuroni «a specchio»



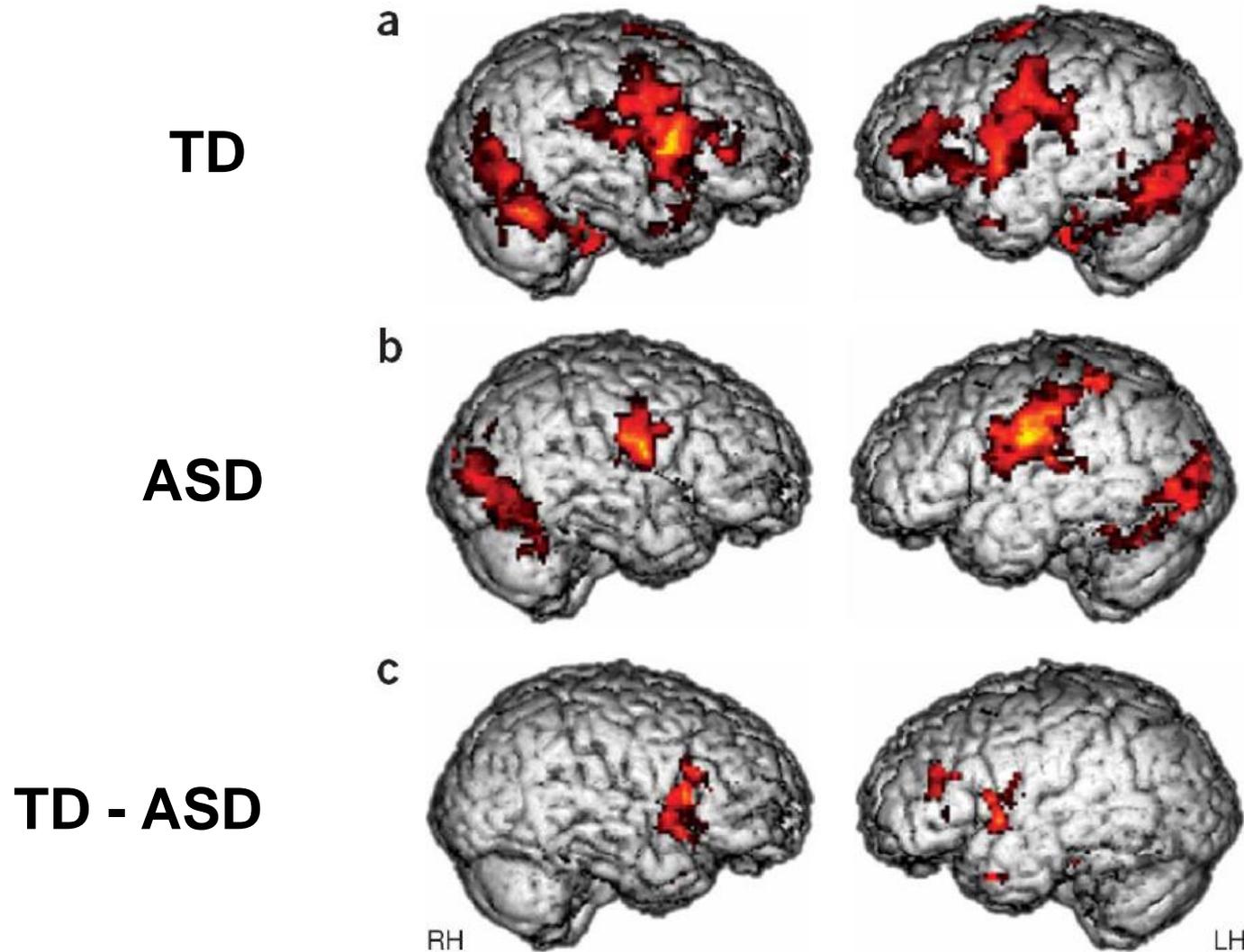
*Fig 1. Schematic view of the frontal and parietal component of the human mirror neuron system (MNS). (Modified from Iacoboni,<sup>66</sup> by permission.)*

...codificano per scopo e azione





# Attività cerebrale durante l'imitazione di volti con una espressione emotiva

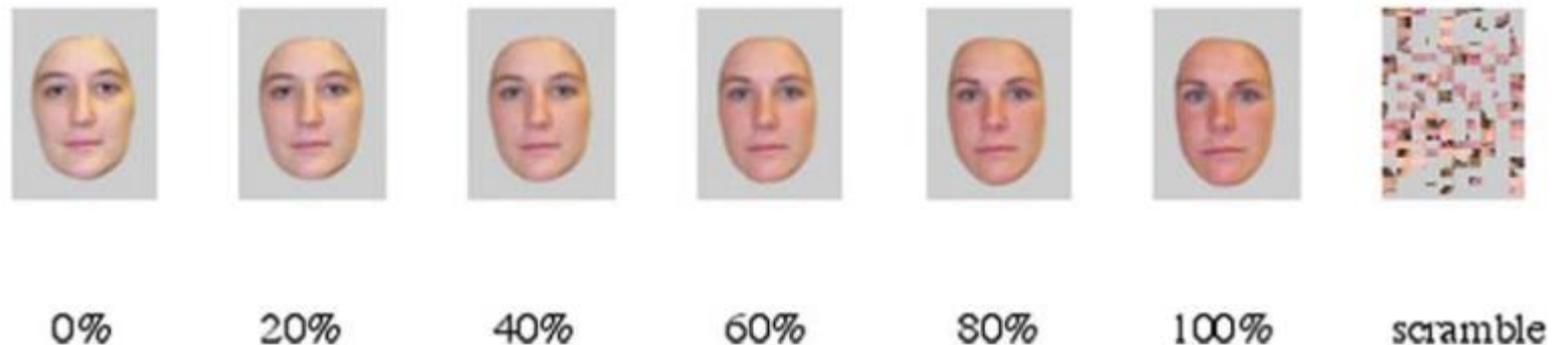


# Neural Basis of Self and Other Representation in Autism: An fMRI Study of Self-Face Recognition

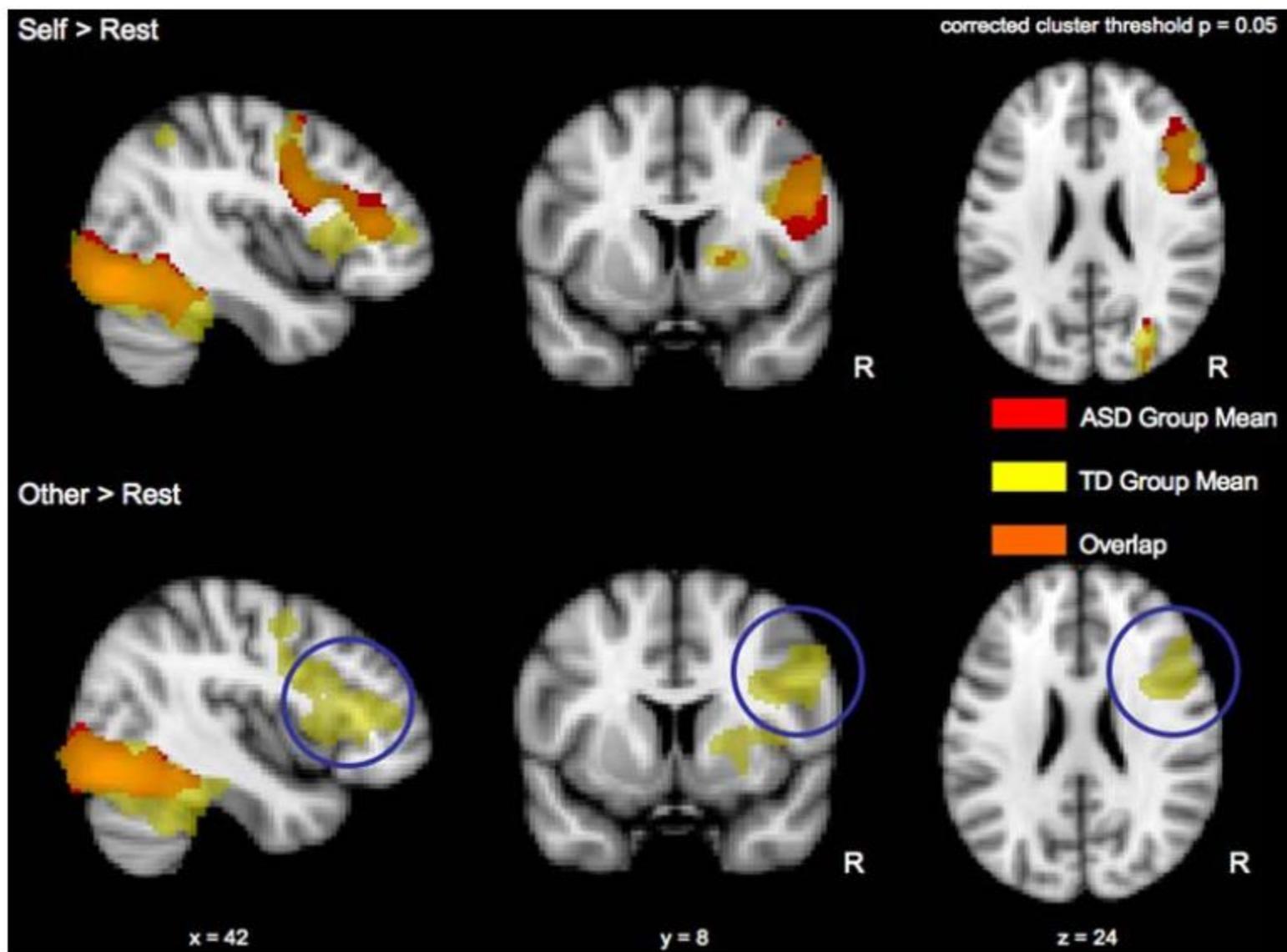
Lucina Q. Uddin<sup>1,2\*</sup>, Mari S. Davies<sup>2</sup>, Ashley A. Scott<sup>3</sup>, Eran Zaidel<sup>2</sup>, Susan Y. Bookheimer<sup>3</sup>, Marco Iacoboni<sup>3</sup>, Mirella Dapretto<sup>3</sup>

October 2008 | Volume 3 | Issue 10 | e3526

## *Examples of stimuli:*



**Figure 1. Examples of types of stimuli used in the experiment.** For each participant, a series of morphed images were created between the participant's own face and another gender-matched face. This resulted in six face images, from 0% morphing (Self) to 100% morphing (Other).  
doi:10.1371/journal.pone.0003526.g001



**Figure 3. While both groups of children activated the right IFG while viewing of faces of themselves, only TD children also activated this region while viewing faces of others.**

doi:10.1371/journal.pone.0003526.g003

# Autism and the mirror neuron system: insights from learning and teaching

---

Giacomo Vivanti<sup>1,2</sup> and Sally J. Rogers<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup>Olga Tennison Autism Research Centre, School of Psychological Science, and <sup>2</sup>Victorian Autism Specific Early Learning and Care Centre, La Trobe University, Melbourne, Victoria, Australia

<sup>3</sup>The MIND Institute, University of California, Davis Medical Center, Sacramento, CA 95817, USA

**I soggetti con autismo hanno difficoltà nell'apprendimento sociale.**

**Possibili problemi a tre differenti livelli:**

- 1) I meccanismi che permettono la mappatura implicita e l'apprendimento dai comportamenti altrui**
- 2) Il livello di motivazione a fare attenzione e imitare gli altri**
- 3) L'utilizzo flessibile e selettivo dell'apprendimento sociale.**

**IMPORTANZA PER L'INTERVENTO RIABILITATIVO**

Costrutto	Definizione	Regioni cerebrali
<b>Coerenza centrale</b>	Processo di convergenza delle informazioni al fine di percepire pattern globali o gestaltici, a discapito della registrazione dei dettagli	<i>Embedded figure task</i> : corteccia prefrontale dorsolaterale, mediale, dorsale sinistra; corteccia parietale superiore; corteccia occipitale.
<b>Empatia</b>	Rispecchiamento interpersonale a livello motorio, emotive e cognitivo	<i>Motorio</i> : sistema dei neuroni a specchio sensorimotori <i>Emotivo</i> : giro frontale inferiore <i>Cognitivo</i> : corteccia prefrontale ventromediale
<b>Teoria della Mente</b>	Capacità di comprendere gli stati mentali, le intenzioni, gli scopi e le motivazioni degli altri a livello cognitivo ed affettivo, indipendentemente dallo stato emotivo dell'individuo.	<i>Cognitivo</i> : corteccia prefrontale dorsomediale, corteccia del cingolo dorsale anteriore, striato dorsale <i>Affettivo</i> : corteccia frontale ventromediale and orbitofrontale, corteccia del cingolo ventrale anteriore, amigdala, striato ventrale.
<b>Attenzione congiunta</b>	Condivisione di attenzione triadica coordinata tra il paziente, l'operatore ed un oggetto o evento	<i>Avvio ed esecuzione</i> : giro frontale mediale, giro frontale inferiore, corteccia prefrontale ventromediale e dorsomediale, giro temporale mediale, giro precentrale, solco temporale posteriore superiore, giunzione temporoparietale, precuneo.
<b>Processamento dei volti e delle emozioni</b>	Riconoscimento dei volti ("identità"), preferenza per il contatto visivo a livello del volto e per l'aggancio di sguardo, riconoscimento delle espressioni emotive.	Giro fusiforme, corteccia orbitofrontale, corteccia frontoparietale destra, amigdala, insula, gangli della base.
<b>Attaccamento</b>	Creazione e mantenimento di un legame affettivo con l'adulto primario di riferimento e successivamente con individui emotivamente rilevanti	Stesse regioni cerebrali dell'empatia. <i>Rilevanza</i> : insula <i>Attaccamento insicuro</i> : amigdala <i>Attaccamento sicuro</i> : nucleo accumbens (circuiti motivazionali)

# La teoria dell'attaccamento di John Bowlby (1907-1990)

Stile di Attaccamento	Adulto di riferimento (AdR)	Bambino
<b>Sicuro</b>	Risponde in modo corretto, rapido e costante ai richiami del bambino. Ha formato uno stile di attaccamento parentale sicuro nei confronti del bambino. E' una presenza rassicurante e prevedibile.	Usa l'adulto di riferimento come base sicura per l'esplorazione. Protesta se l'AdR si allontana e mostra sollievo al suo ritorno. Un estraneo può confortarlo, ma mai quanto l'AdR.
<b>Evitante</b>	Risponde poco o per niente alle richieste del bambino. Scoraggia il pianto ed incoraggia l'indipendenza ma in epoca troppo precoce.	Mostra scarsa condivisione affettiva nel gioco. Non protesta se l'AdR si allontana, nè mostra sollievo al suo ritorno, ignora l'AdR o si volta dall'altra parte se viene preso in braccio. Tratta un estraneo e l'AdR allo stesso modo. Il bambino sente che non c'è attaccamento da parte dell'AdR; è ribelle e ha una bassa autostima.
<b>Anbivalente/ Resistente</b>	Oscilla tra risposte pronte e negligenza nei confronti del bambino. Risponde sicuramente solo dopo richieste particolarmente evidenti da parte del bambino.	Non può usare l'AdR come base sicura per l'esplorazione. Protesta al momento della separazione ma con ambivalenza e rabbia, è preoccupato della disponibilità dell'AdR, cerca il contatto ma poi si oppone rabbioso quando l'ha ottenuto. Non si calma facilmente con un estraneo. E' sempre ansioso riguardo la disponibilità dell'AdR.
<b>Disorganizzato</b>	Atteggiamento spaventato dal bambino o che spaventa il bambino, intrusivo, negativo, tiene a distanza il bambino, è confuso sui ruoli, invia messaggi affettivi anomali. Molto spesso associato a varie forme di maltrattamenti ed abuso del bambino.	Movimenti stereotipati o "congelamento" al ritorno dell'AdR, mancanza di una strategia di attaccamento coerente con comportamenti disorientati e contraddittori, quali avvicinarsi per poi allontanarsi dall'AdR.

# Ormoni e attaccamento

**Table 3** Endocrine theories of pair bonding

---

## Steroids

Gonadal steroids – not essential

But may modulate effects of peptides

Adrenal steroids – not essential

May modulate effects of peptides

Effects may be sexually dimorphic

Tends to be elevated then decline

## Peptides

Oxytocin – may be especially important in females

Vasopressin – may be especially important in males

CRH – may modulate effects of stress

Opioids – modulation of separation responses,

---

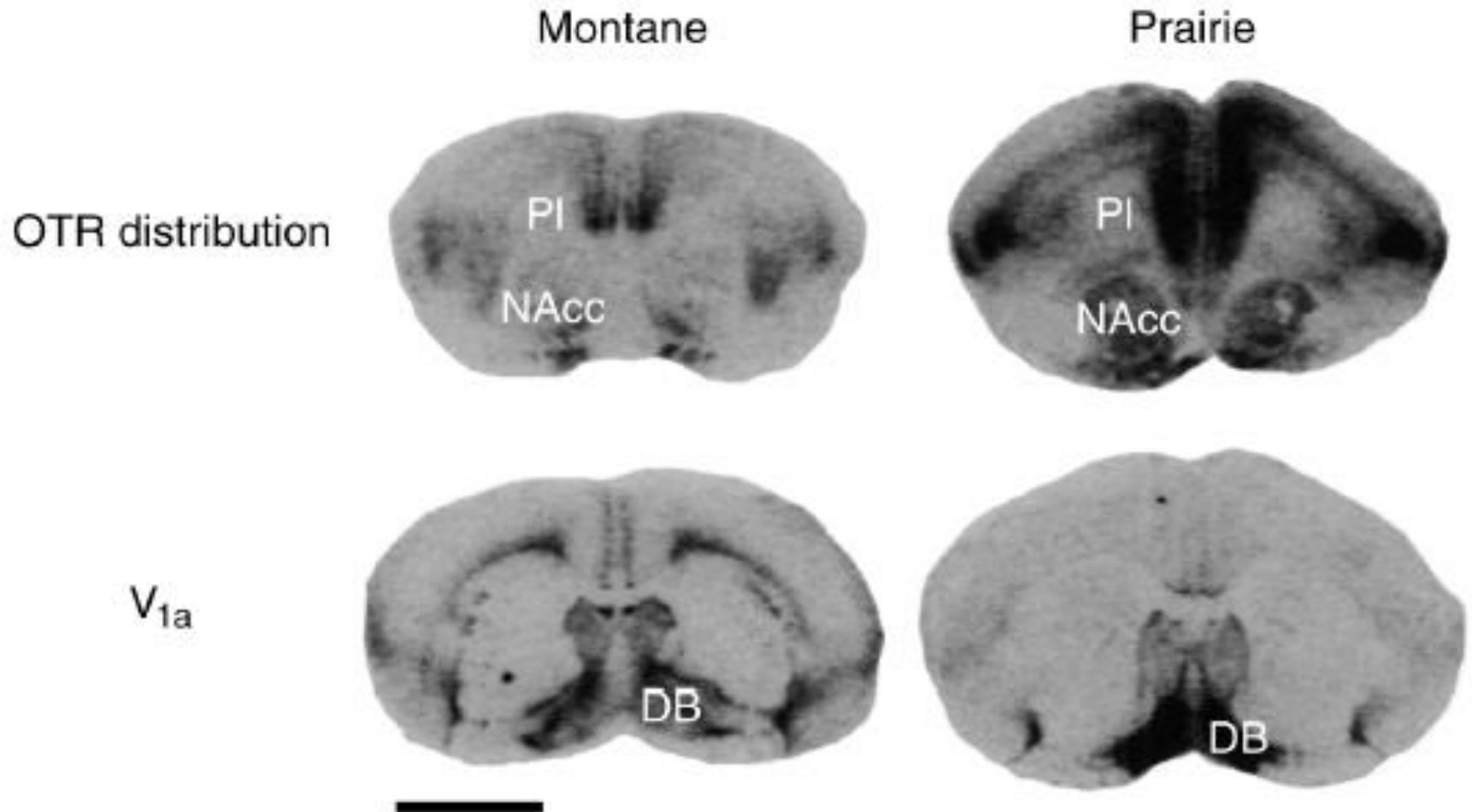
# Arvicola delle praterie («prairie vole»)



# Arvicola di montagna («montane vole»)



# Distribuzione dei recettori per l'ossitocina e la vasopressina nel cervello dell'arvicola



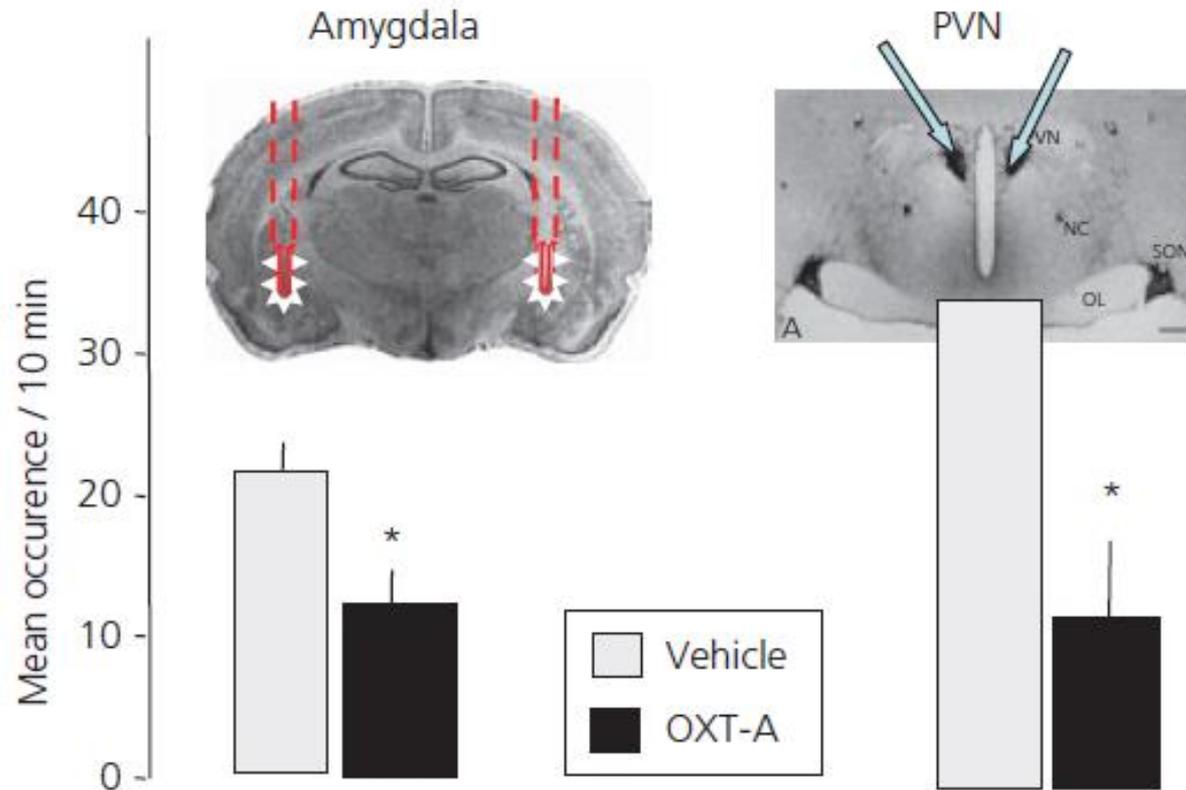
# Effetti della somministrazione di ossitocina e vasopressina sul comportamento sociale

**TABLE 2. Effects of central administration of oxytocin and vasopressin on social behavior**

Behavior	Oxytocin	Vasopressin	Refs
<b>Effects in rodents</b>			
Affiliative behavior	+++	?	8
Sexual behavior	+++	?	9,10
Maternal behavior	+++	+	11,12
Social memory	++	+++	13,14
Territorial behavior	?	+++	15
Male aggression	?	+++	16
<b>Effects in monogamous voles</b>			
Partner preference in females	+++	–	17,18
Partner preference in males	–	+++	19
'Selective' aggression	–	+++	19
Paternal care	?	+++	20

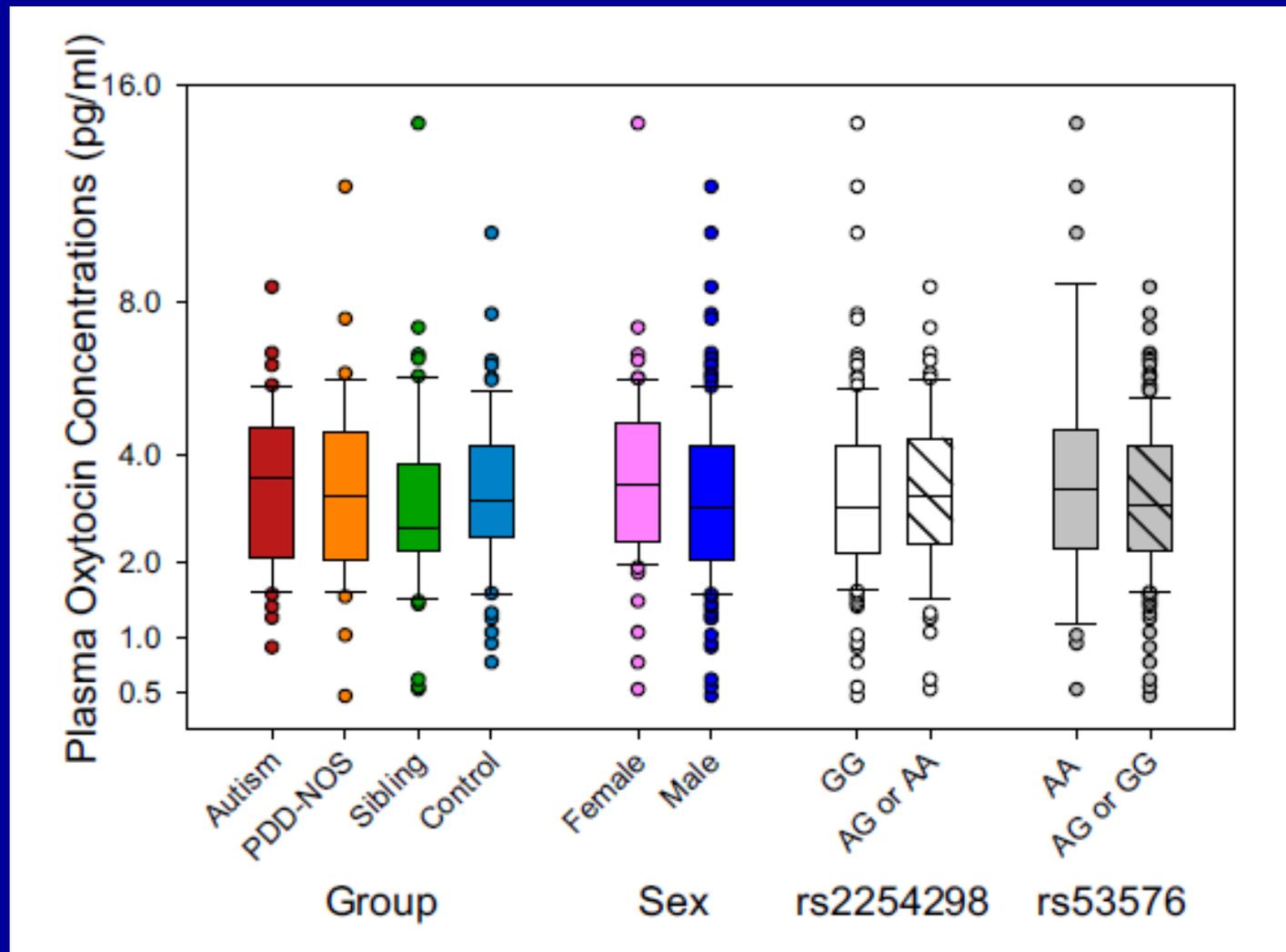
+++ , marked effect; ++ , moderate effect; + , some effect; – , no effect; ? , effect unknown.

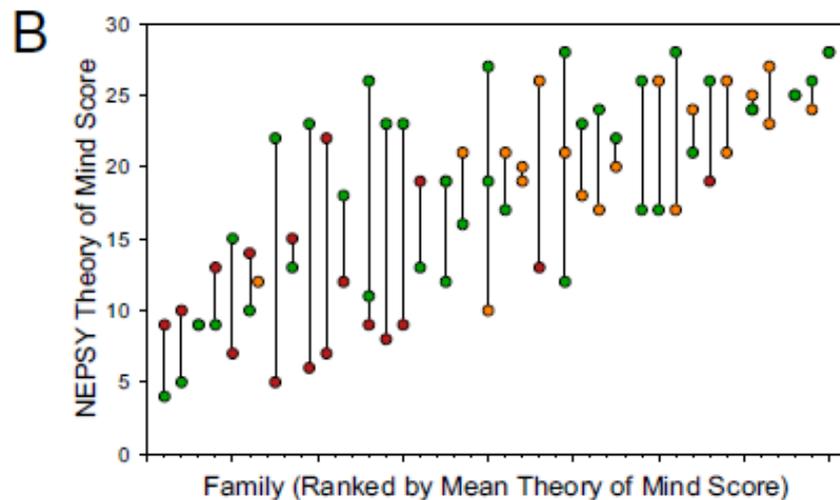
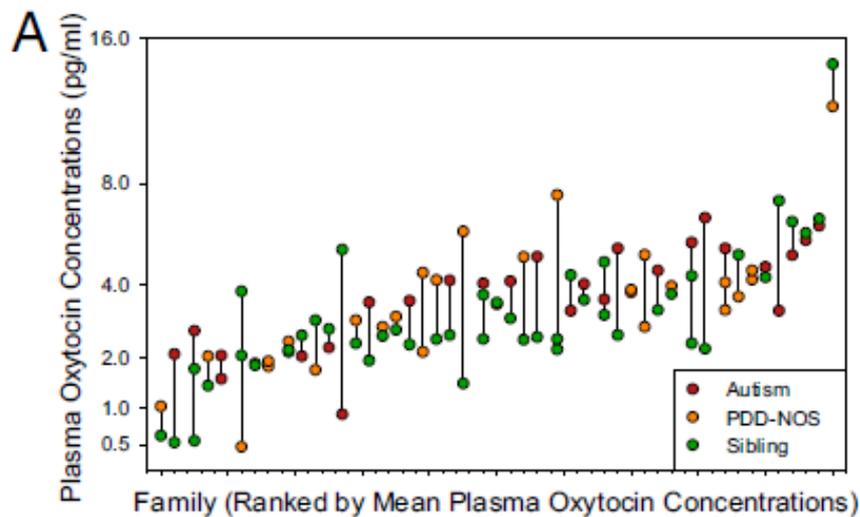
# Un antagonista dell'ossitocina riduce l'aggressività materna durante l'allattamento



**Fig. 1.** Local retrodialysis of an oxytocin (OXT) receptor antagonist (OXT-A) bilateral into the central amygdala (left) and the paraventricular nucleus (PVN) during the maternal defence test reduces maternal aggressive behaviour of lactating rat dams. \* $P < 0.05$  versus vehicle. Adapted from Ref. 59.

# I livelli plasmatici di ossitocina non sono ridotti nei soggetti autistici



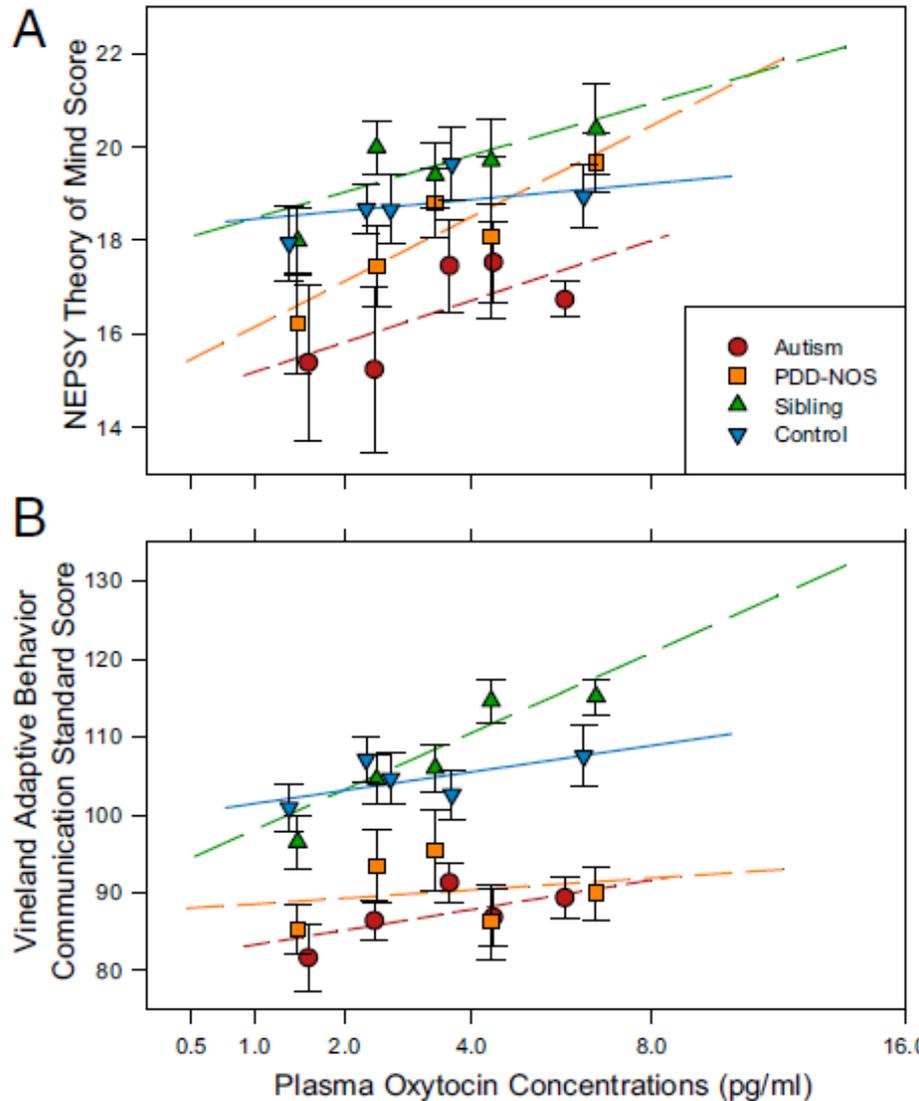


**Fig. 3.** Narrow-sense heritability is estimated as a function of within-family consistency. Individual values are shown for (A) plasma OXT concentrations ( $h^2 = 85.5\%$ ;  $n = 47$  families) and (B) the NEPSY theory of mind score ( $h^2 = 55.1\%$ ;  $n = 37$  families). To illustrate consistency of values within families, members of the same family are plotted at the same point on the x axis and joined by a vertical line.

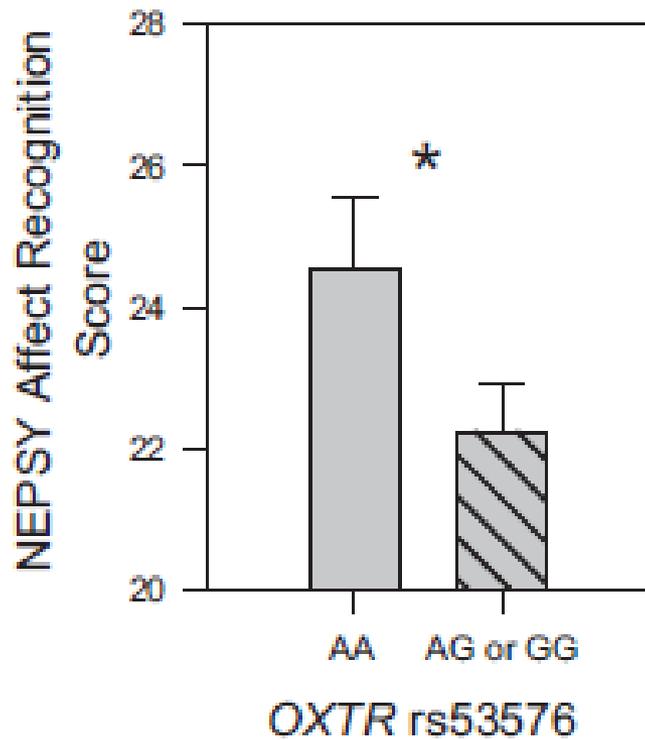
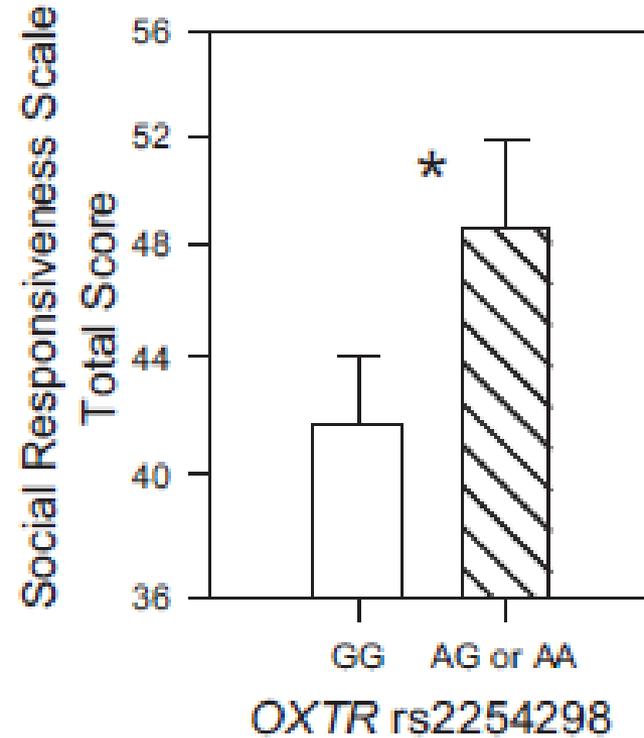
**Stime di ereditabilità:**

**Ossitocina 85,5%**  
**Altezza 80%**  
**NEPSY ToM 55,1%**  
**VABS Comm 1,1%**

# Correlazione tra livelli plasmatici di ossitocina e cognitiv  sociale



**Correlazione indipendente dalla presenza o meno di autismo !!!**

**A****B**

# Autismo e attaccamento agli animali

**GENTE** IL LABRADOR MAHE E IL SUO PADRONCINO, INDIVISIBILI ANCHE IN OSPEDALE

## IL PICCOLO AUTISTICO SI CALMA SOLO COSI'

IL CANE VIVE CON  
JAMES E NON LO  
LASCIA MAI. NEANCHE  
DURANTE GLI ESAMI  
MEDICI. È COME SE  
AVESSE SUPER POTERI



ORMONO UNO ACCANTO ALL'ALTRO. E IL BIMBO PUÒ STARE SERENO  
Wellington. In queste due foto c'è una storia straordinaria: il labrador Mahe, 3  
anni, è steso sul letto di James Isaac, 9, il suo padroncino autistico ricoverato  
per accertamenti all'Ospedale dei Bambini della capitale neozelandese. Il cane,  
appositamente addestrato, è la fedele guida di James da due anni e mezzo,  
tranquillizza mentre dorme e nell'affrontare ogni momento della giornata.



Gente, 8 Marzo 2016

Costrutto	Definizione	Regioni cerebrali
<b>Coerenza centrale</b>	Processo di convergenza delle informazioni al fine di percepire pattern globali o gestaltici, a discapito della registrazione dei dettagli	<i>Embedded figure task</i> : corteccia prefrontale dorsolaterale, mediale, dorsale sinistra; corteccia parietale superiore; corteccia occipitale.
<b>Empatia</b>	Rispecchiamento interpersonale a livello motorio, emotive e cognitivo	<i>Motorio</i> : sistema dei neuroni a specchio sensorimotori <i>Emotivo</i> : giro frontale inferiore <i>Cognitivo</i> : corteccia prefrontale ventromediale
<b>Teoria della Mente</b>	Capacità di comprendere gli stati mentali, le intenzioni, gli scopi e le motivazioni degli altri a livello cognitivo ed affettivo, indipendentemente dallo stato emotivo dell'individuo.	<i>Cognitivo</i> : corteccia prefrontale dorsomediale, corteccia del cingolo dorsale anteriore, striato dorsale <i>Affettivo</i> : corteccia frontale ventromediale and orbitofrontale, corteccia del cingolo ventrale anteriore, amigdala, striato ventrale.
<b>Attenzione congiunta</b>	Condivisione di attenzione triadica coordinata tra il paziente, l'operatore ed un oggetto o evento	<i>Avvio ed esecuzione</i> : giro frontale mediale, giro frontale inferiore, corteccia prefrontale ventromediale e dorsomediale, giro temporale mediale, giro precentrale, solco temporale posteriore superiore, giunzione temporoparietale, precuneo.
<b>Processamento dei volti e delle emozioni</b>	Riconoscimento dei volti ("identità"), preferenza per il contatto visivo a livello del volto e per l'aggancio di sguardo, riconoscimento delle espressioni emotive.	Giro fusiforme, corteccia orbitofrontale, corteccia frontoparietale destra, amigdala, insula, gangli della base.
<b>Attaccamento</b>	Creazione e mantenimento di un legame affettivo con l'adulto primario di riferimento e successivamente con individui emotivamente rilevanti	Stesse regioni cerebrali dell'empatia. <i>Rilevanza</i> : insula <i>Attaccamento insicuro</i> : amigdala <i>Attaccamento sicuro</i> : nucleo accumbens (circuiti motivazionali)
<b>Funzioni esecutive</b>	Necessarie per comportamenti finalizzati a uno scopo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Memoria di lavoro spaziale (tenere a mente un piano on-line finché non viene eseguito)</li> <li>• Inibizione della risposta (inibire azioni irrilevanti)</li> <li>• Pianificazione strategica (pianificare una sequenza di azioni)</li> <li>• Flessibilità cognitiva (auto-monitoraggio e cambiamento di strategia, se necessario)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corteccia dorsolaterale prefrontale (sinistra per compiti verbali, destra per compiti visivi)</li> <li>• Corteccia cingolata anteriore, corteccia dorsolaterale prefrontale</li> <li>• Corteccia prefrontale dorsolaterale e ventromediale</li> <li>• Talamo mediodorsale, corteccia orbitofrontale, nucleo accumbens</li> </ul>

**Alterazione della struttura e dei circuiti neurali fronto-striatali e fronto-cerebellari + ipofunzione del sistema dopaminergico =**

**Deficit delle funzioni esecutive**

- **Memoria di lavoro**
- **Inibizione di risposte inappropriate**
- **Flessibilità cognitiva e adattamento**
- **Comportamenti finalizzati** (coordinazione on-line delle diverse fasi di un processo finalizzato ad un obiettivo)
- **Pianificazione** (previsione anticipata delle diverse fasi di un processo finalizzato ad un obiettivo)
- **Sistema attenzionale supervisore** (concentrarsi su ciò che è rilevante e filtrare ciò che non lo è)

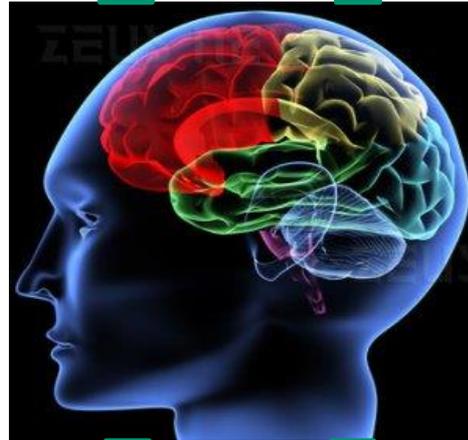
# Le funzioni esecutive nell'autismo

- Nei gruppi di bambini più grandi (circa 5 anni), il sottodominio più compromesso è quello della "*Flessibilità*";
- nei bambini più piccoli, invece, non sempre si è evidenziata una disfunzione esecutiva specifica in rapporto ai gruppi di controllo.

# Attenzione

**Shifting attention:**  
capacità di flessibilità  
mentale che consente alle  
persone di spostare il loro  
focus di attenzione tra  
attività differenti  
**Distacco e Spostamento**

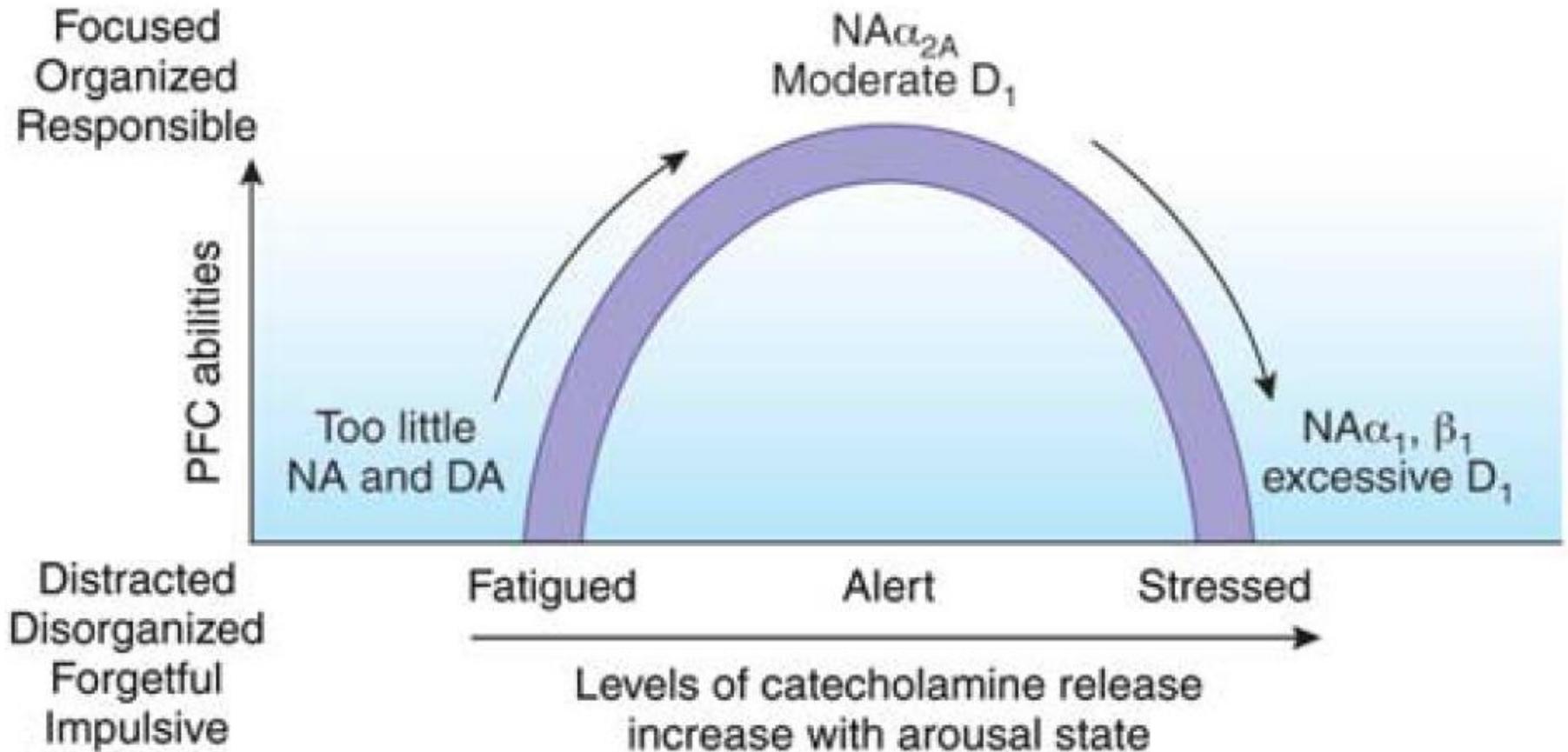
**Attenzione selettiva:**  
capacità di concentrarci  
su uno o più stimoli  
target (visuospatiali ed  
uditivo-verbali)  
selezionandoli tra altri  
stimoli distrattori o tra  
informazioni in  
competizione tra loro.  
**Filtro e Amplificazione**



**Attenzione condivisa:**  
capacità di prestare attenzione  
a **due o più stimoli target** ed  
elaborare diverse informazioni  
che si presentano  
contemporaneamente

**Attenzione sostenuta:**  
capacità di mantenere  
l'attenzione su uno  
stimolo target per un  
**tempo prolungato.**

# Catecholamine e corteccia prefrontale



Arnsten A, CNS Drugs 23: 33–41, 2009

Swanson J et al, Neuropsychopharmacology 36:207-26, 2011

# IL LOBO FRONTALE E LE FUNZIONI ESECUTIVE

**CORTECCIA  
PREFRONTALE  
DORSOLATERALE**

**SVOLGE UN RUOLO FONDAMENTALE  
NELL'ORGANIZZAZIONE TEMPORALE E  
DEL COMPORTAMENTO.**

**HA COMPITI DI ANALISI,  
ORGANIZZAZIONE SEQUENZIALE,  
WORKING MEMORY, ADATTAMENTO  
ALLE SITUAZIONI CONTINGENTI,  
CONTROLLO DELLE RISPOSTE  
COMPORTAMENTALI E VALUTAZIONE  
DELLA LORO EFFICACIA**

# IL LOBO FRONTALE E LE FUNZIONI ESECUTIVE

**CORTECCIA  
ORBITO  
FRONTALE**

**SVOLGE UNA FUNZIONE DI INIBIZIONE E  
REGOLAZIONE SULL'ATTIVITA'  
MOTORIA, SUI PROCESSI COGNITIVI,  
SULLE SPINTE ISTINTUALI E  
SULL'INTERFERENZA DEGLI STIMOLI  
PROVENIENTI DALL'AMBIENTE  
ESTERNO O INTERNO DELL'ORGANISMO**

# IL LOBO FRONTALE E LE FUNZIONI ESECUTIVE

**CORTECCIA  
DEL CINGOLATO  
ANTERIORE**

**E' IMPORTANTE PER LA  
MOTIVAZIONE E PER L'INIZIATIVA,  
SIA NELL'AMBITO MOTORIO COME  
IN QUELLO COGNITIVO ED  
EMOZIONALE (ACINESIA, APATIA-  
ABULIA, MUTISMO)**

# IL LOBO FRONTALE E LE FUNZIONI ESECUTIVE

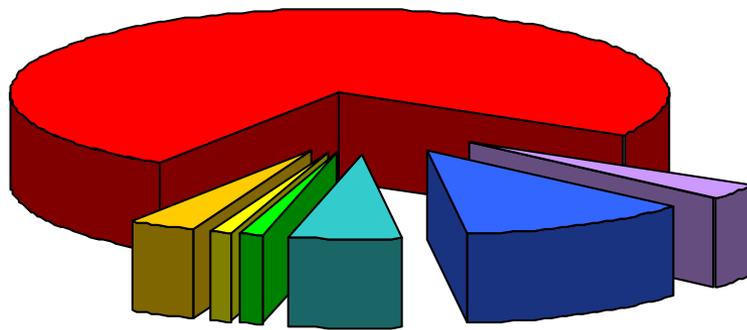
**SINDROME  
DISESECUTIVA**

**DIFETTI DEL CONTROLLO  
ATTENZIONALE, DISTURBI DELLA  
MEMORIA, INCAPACITA' NELLA  
COORDINAZIONE DELLE VARIE FASI DI  
UN PROCESSO FINALIZZATO A UN  
OBIETTIVO, DISTURBI DELLA  
REGOLAZIONE EMOTIVA, DELLA  
CONDOTTA SOCIALE E DELLA  
MOTIVAZIONE**

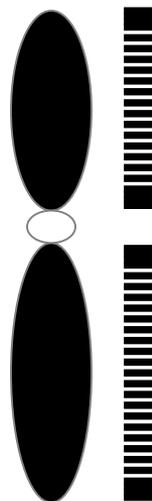
# Esiste una importante componente ereditaria nell'autismo

- **Tassi di concordanza nei gemelli:**
  - **Monozigoti: 60-90%; Dizigoti: 0-10%**
  - **Ereditabilità >90%**
- **Rischio di ricorrenza per DSA: 15-25% nei maschi, 5-15% nelle femmine (molto superiore rispetto all'1% della popolazione generale)**
- **Cariotipo, X-fragile, array-CGH e sequenziamento dell'esoma arrivano a spiegare circa il 45% dei casi.**

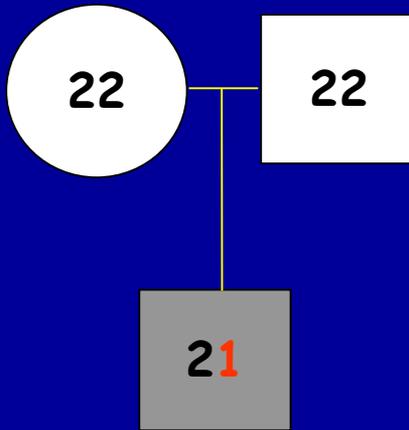
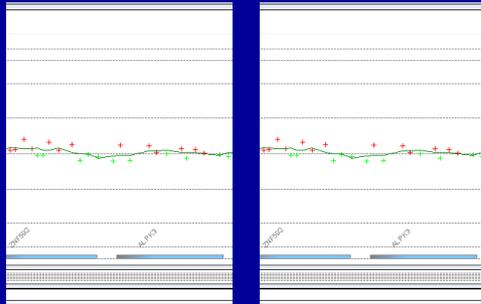
# Difetti genetici e genomici nei Disturbi dello Spettro Autistico



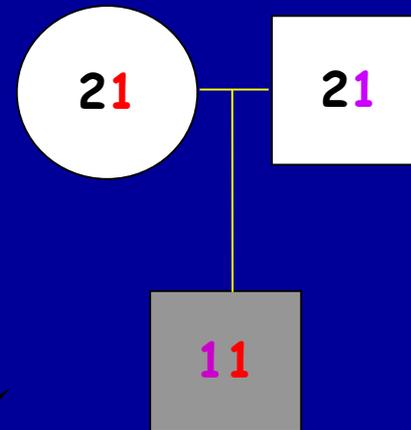
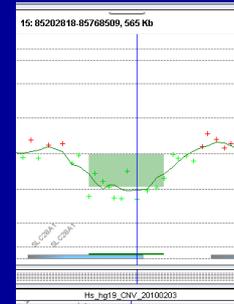
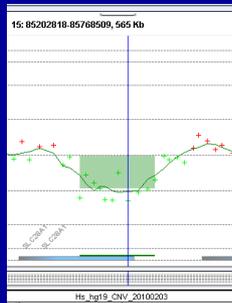
- Karyotypic
- Submicroscopic
- Fragile X
- Rett syndrome
- Neuroligins
- Tuberous Sclerosis
- Unknown



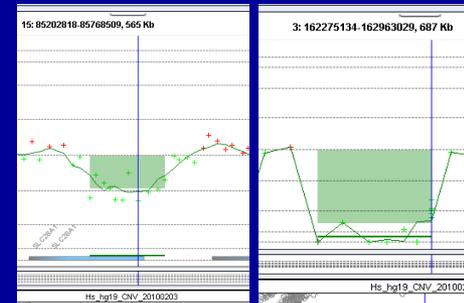
# Genetica semplice e complessa



Mutazione o delezione  
de novo



Delezioni trasmesse  
dai genitori al figlio



Fattori  
ambientali attivi  
in epoca  
prenatale

# Autismi sindromici

- **Sindrome dell'X fragile**
- **Sclerosi tuberosa**
- **Neurofibromatosi**
- **Fenilchetonuria non trattata**
- **Sindrome di Angelman**
- **Sindrome di Cornelia de Lange**
- **Sindrome di Down**
- **Sindrome di Smith-Lemli-Opitz**
- **Riarrangiamenti cromosomici *de novo***
- **Esposizione prenatale ad alcuni agenti ambientali (virus o farmaci)**

**10% dei casi**

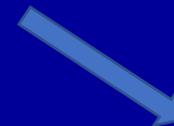
# Dai "geni dell'autismo" alle reti geniche

- Sinaptogenesi e funzionamento sinaptico
- Crescita neuritica
- Rimodellamento della cromatina
- Citoscheletro e impalcatura del neurite
- Proliferazione cellulare
- Trascrizione e traduzione attività-dipendente

Le vie molecolari più coinvolte nell'ASD sono:

- Wnt signalling
- La pathway di PI3K/mTOR
- Calcio/calmodulina

# Analisi CGH in due campioni di famiglie italiane e tunisine con DSAut



- 310 Italian families (263 simplex & 47 multiplex)
- 329 autistic children & adolescents



- 94 Tunisian families (91 simplex & 3 multiplex)
- 98 autistic children and adolescents
- 22 (22.5%) consanguineous families

## Fattori Ambientali e Autismo: prove certe di causalità diretta

Fattore Ambientale	Periodo critico	Meccanismo
<b>Acido Valproico</b>	Giorno embrionale 18-30 post-fertilizzazione	Alterazione della espressione genica Ipometilazione del DNA Stress ossidativo Anti-metabolismo dell'acido folico
<b>Talidomide</b>	Giorno embrionale 20-30 post-fertilizzazione	Alterazione della espressione genica Danno al DNA mediato da radicali dell'O <sub>2</sub> Inibizione dell'angiogenesi
<b>Misoprostol</b>	Giorno embrionale 18-42 post-fertilizzazione	Alterazione della espressione genica Inibizione dell'angiogenesi
<b>Rosolia</b>	Settimana embrionale 1-8 post-fertilizzazione	Danno diretto del virus sul neurosviluppo Risposta immune materna e fetale
<b>Citomegalovirus</b>	Tutta la gravidanza	Danno diretto del virus sul neurosviluppo Risposta immune materna e fetale

## Fattori Ambientali e Autismo: indizi di causalità diretta

Fattore Ambientale	Periodo critico	Meccanismo
<b>Inquinamento dell'aria</b>	Tutta la gravidanza + periodo postnatale precoce	Stress ossidativo nel sistema nervoso centrale Attivazione immunitaria sistemica e nel sist. nervoso Danno vascolare cerebrale Neurodegenerazione Alterazione della espressione genica Alterata metilazione del DNA
<b>Organofosfati</b>	Tutta la gravidanza	Attivazione infiammatoria sistemica e nel sist. nervoso Alterazione della proliferazione neurogliale da perossidazione Inibizione della trascrizione e dell'attività di reelin Ridotta espressione di BDNF Interferenza con la gestione del calcio intracellulare Alterazione della neurotrasmissione GABAergica
<b>Bifenili policlorinati (PCB) e eteri difenili polibrominati (PBDE)</b>	Tutta la gravidanza	Interferenza endocrina Stress ossidativo nel sistema nervoso centrale Interferenza con la gestione del calcio intracellulare Ridotta metilazione del DNA Attivazione immunitaria sistemica e nel sist. nervoso
<b>Metalli pesanti</b>	Tutta la gravidanza	Neurotossicità Attivazione del sistema immune, autoimmunità Alterazione della espressione genica
<b>Antidepressivi</b>	Tutta la gravidanza + periodo postnatale precoce	Squilibrio serotoninergico

# Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies

Luke E. Taylor, Amy L. Swerdfeger, Guy D. Eslick\*

*The Whiteley-Martin Research Centre, Discipline of Surgery, The University of Sydney, Nepean Hospital, Level 3, Clinical Building, PO Box 63, Penrith 2751, NSW, Australia*

Vaccine 32 (2014) 3623–3629

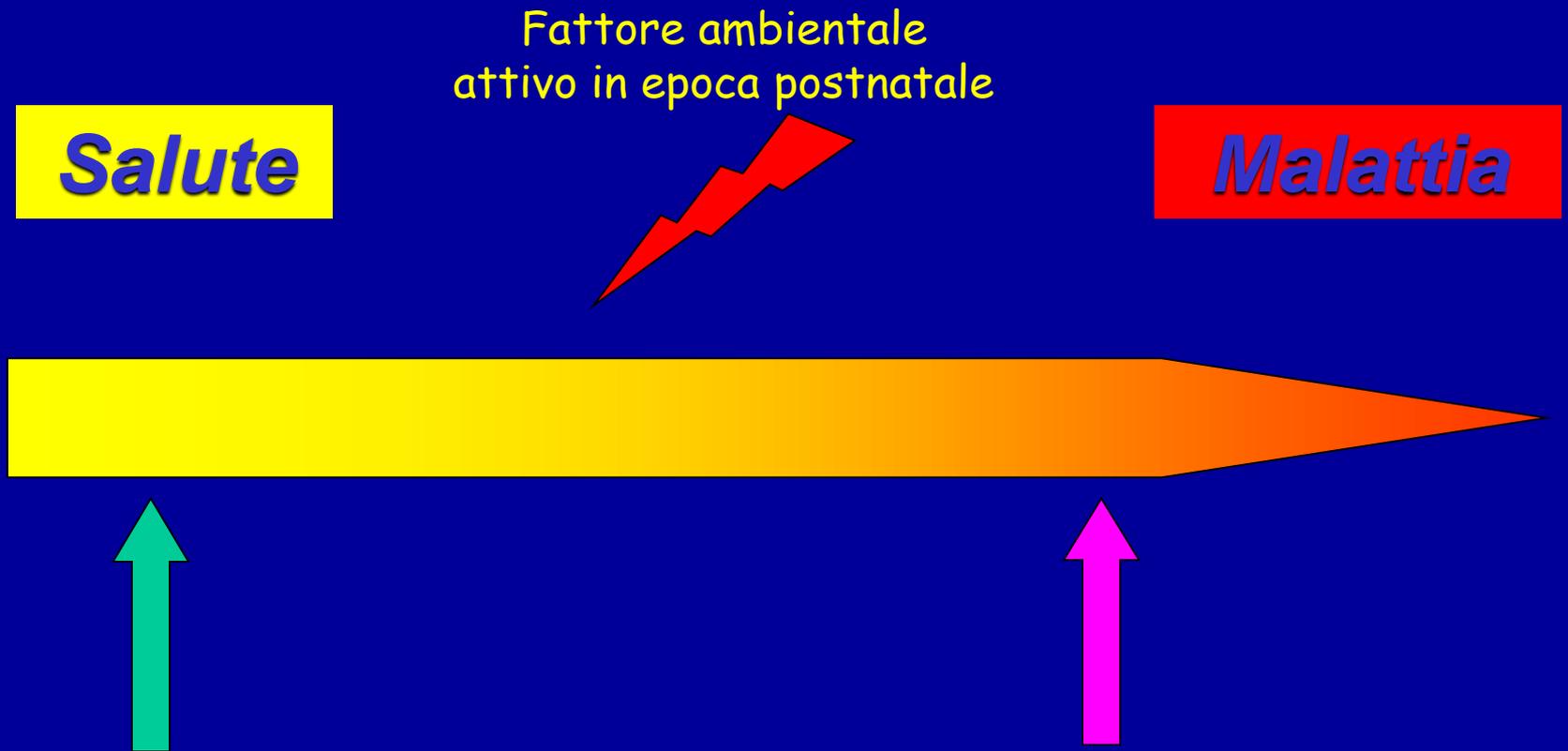
## **5 coorti (N=1.256.407) – UK, Danimarca, Giappone, USA**

<b>autismo</b>	<b>O.R. 0,99; 95% CI: 0,92-1,06</b>
<b>ASD</b>	<b>O.R. 0,91; 95% CI: 0,68-1,20</b>
<b>MMR</b>	<b>O.R. 0,84; 95% CI: 0,70-1,01</b>
<b>thimerosal</b>	<b>O.R. 1,00; 95% CI: 0,77-1,31</b>
<b>mercurio</b>	<b>O.R. 1,00; 95% CI: 0,93-1,07</b>

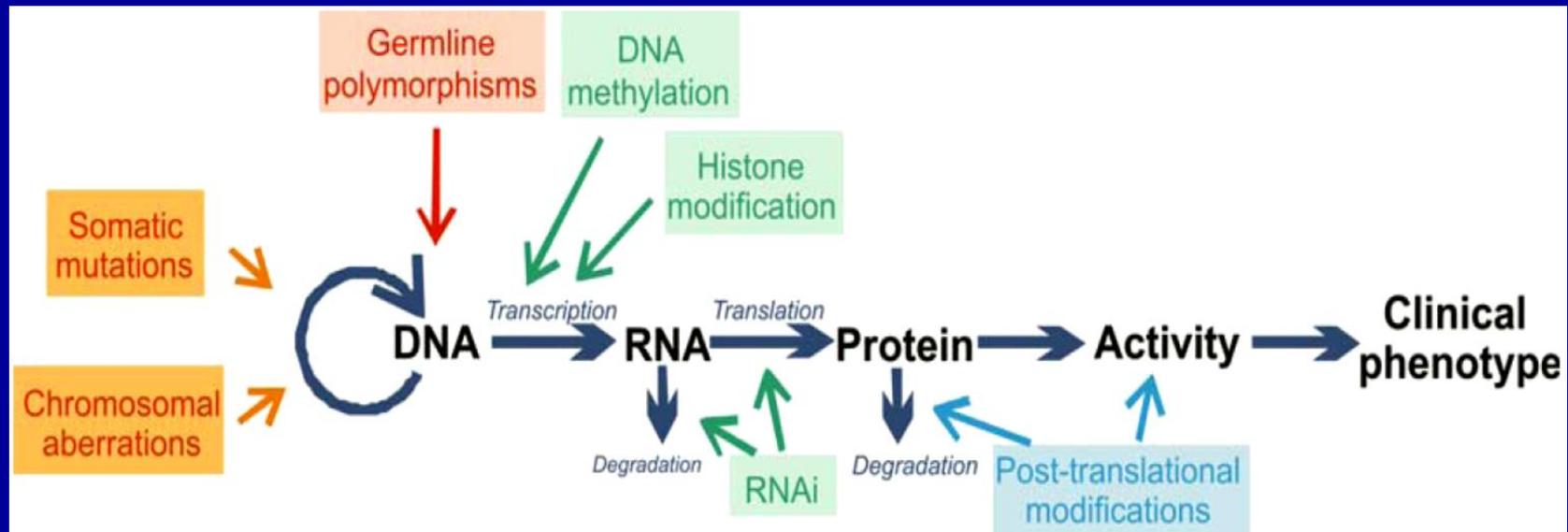
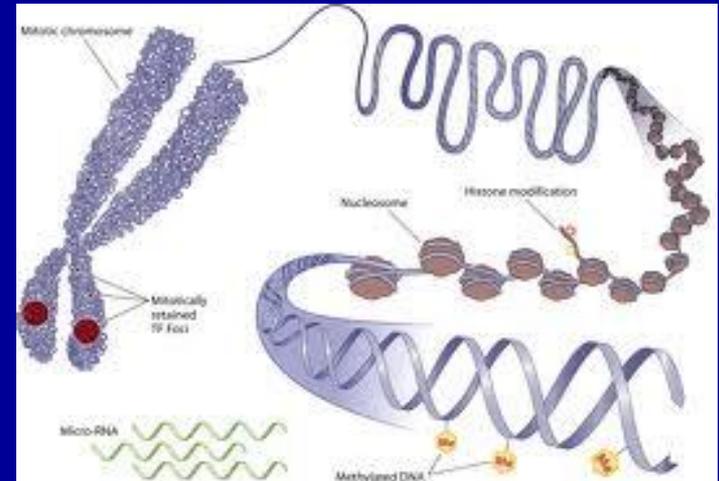
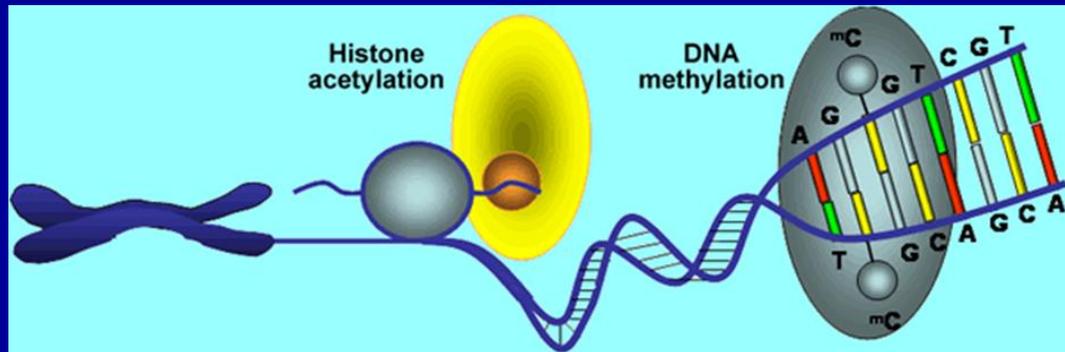
## **5 studi caso-controllo (N=9.920) – USA, Giappone, Polonia, Inghilterra**

<b>patologia</b>	<b>O.R. 0,90; 95% CI: 0,83-0,98; P=0.02</b>
<b>esposizione</b>	<b>O.R. 0,85; 95% CI: 0,76-0,95; p=0.01</b>

# Spettro Autistico



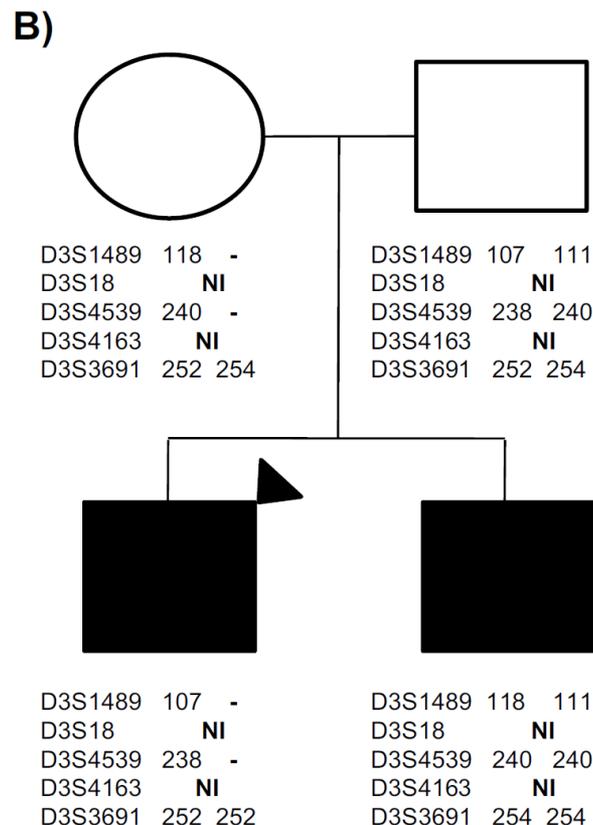
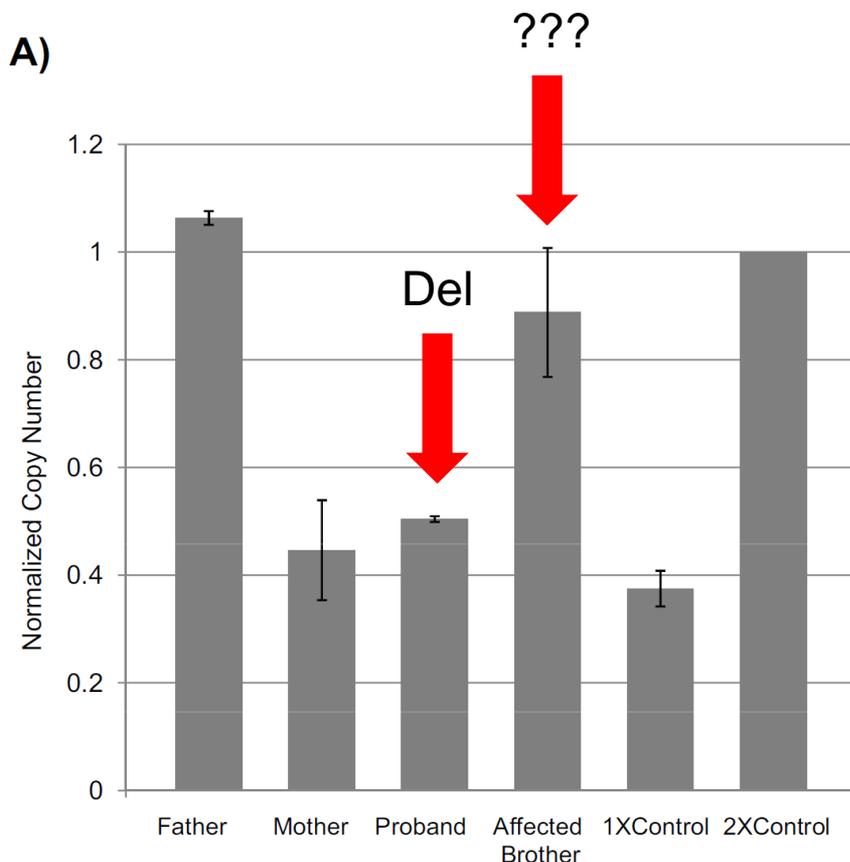
# L'INDIVIDUO: dal genotipo all'epigenotipo passando attraverso l'ambiente

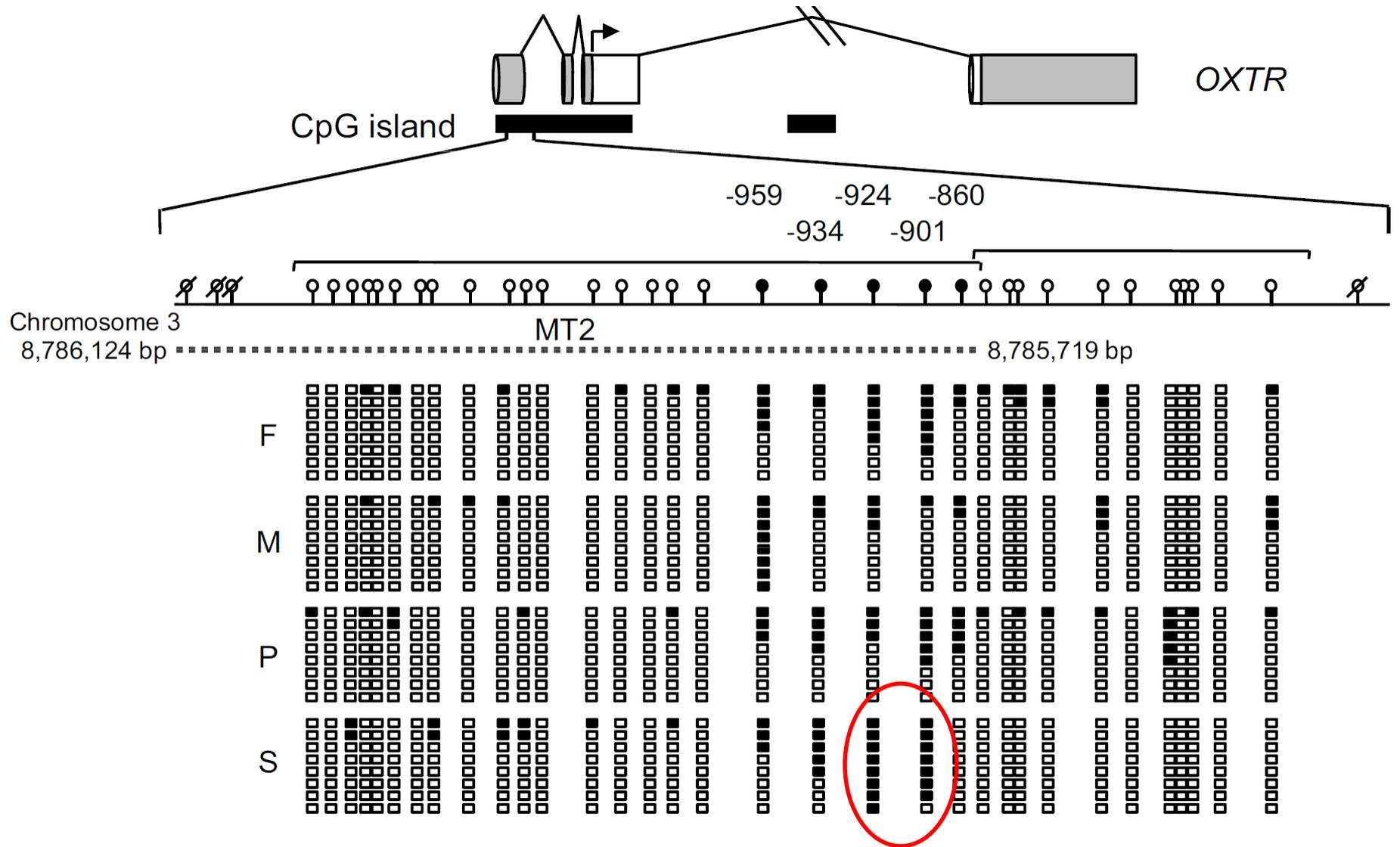


# Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism

Simon G Gregory<sup>\*†1</sup>, Jessica J Connelly<sup>†1</sup>, Aaron J Towers<sup>1</sup>, Jessica Johnson<sup>1</sup>, Dhani Biscocho<sup>1</sup>, Christina A Markunas<sup>1</sup>, Carla Lintas<sup>2,3</sup>, Ruth K Abramson<sup>4</sup>, Harry H Wright<sup>4</sup>, Peter Ellis<sup>5</sup>, Cordelia F Langford<sup>5</sup>, Gordon Worley<sup>6</sup>, G Robert DeLong<sup>6</sup>, Susan K Murphy<sup>7</sup>, Michael L Cuccaro<sup>8</sup>, Antonello Persico<sup>2,3</sup> and Margaret A Pericak-Vance<sup>8</sup>

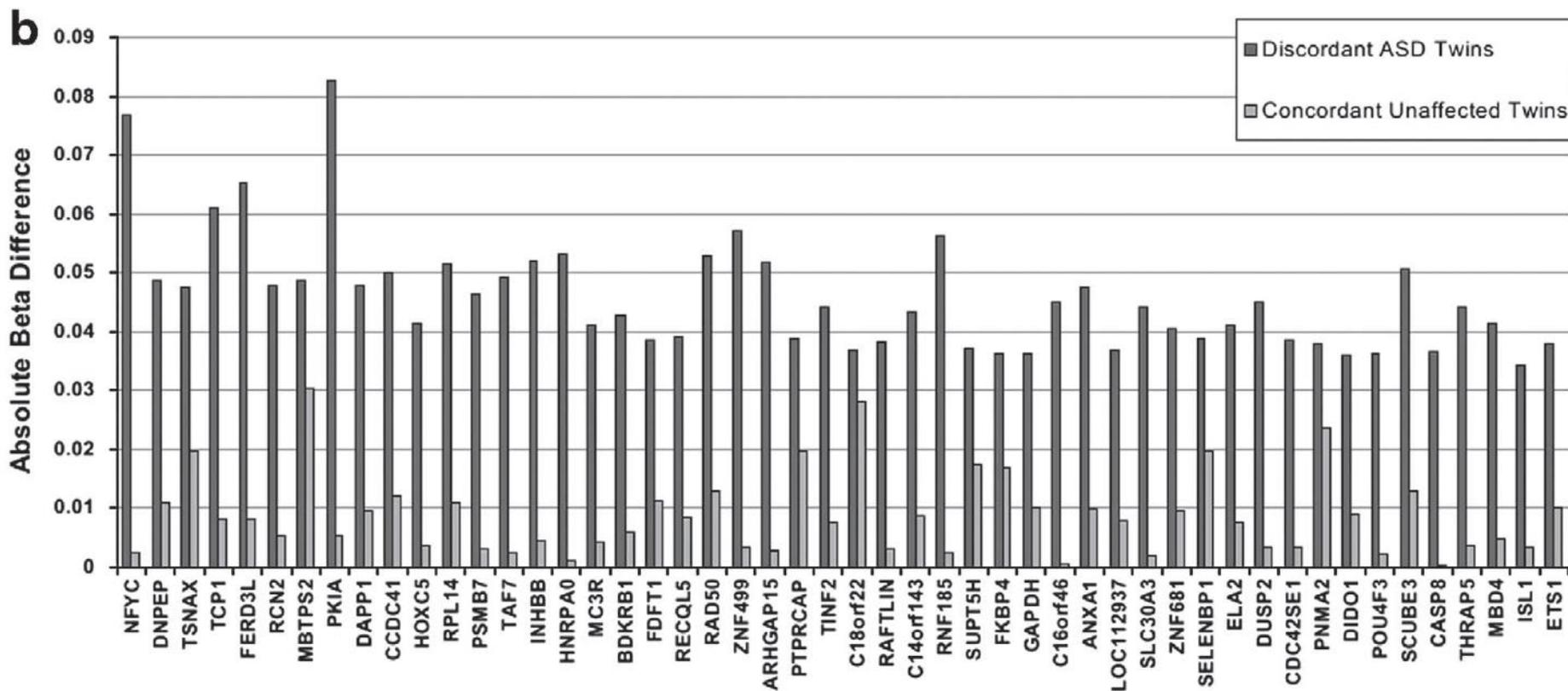
*BMC Medicine* 2009, **7**:62





## ORIGINAL ARTICLE

## Methylomic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioural traits

CCY Wong<sup>1</sup>, EL Meaburn<sup>1,2</sup>, A Ronald<sup>1,2</sup>, TS Price<sup>1,3</sup>, AR Jeffries<sup>1</sup>, LC Schalkwyk<sup>1</sup>, R Plomin<sup>1</sup> and J Mill<sup>1,4</sup>



*International Journal of Epidemiology*, 2015, 1199–1210

doi: 10.1093/ije/dyv028

Advance Access Publication Date: 14 April 2015

Original article



---

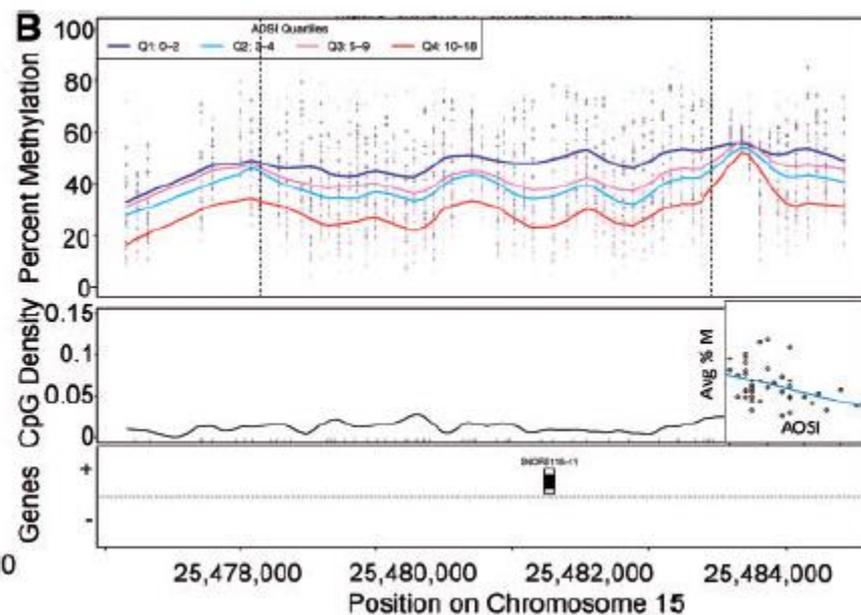
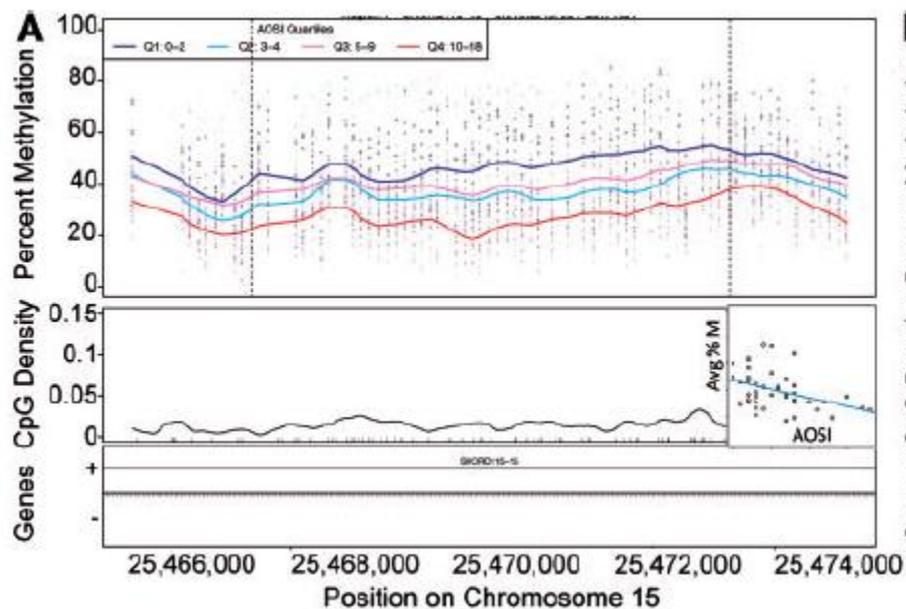
Paternal Effects

# Paternal sperm DNA methylation associated with early signs of autism risk in an autism-enriched cohort

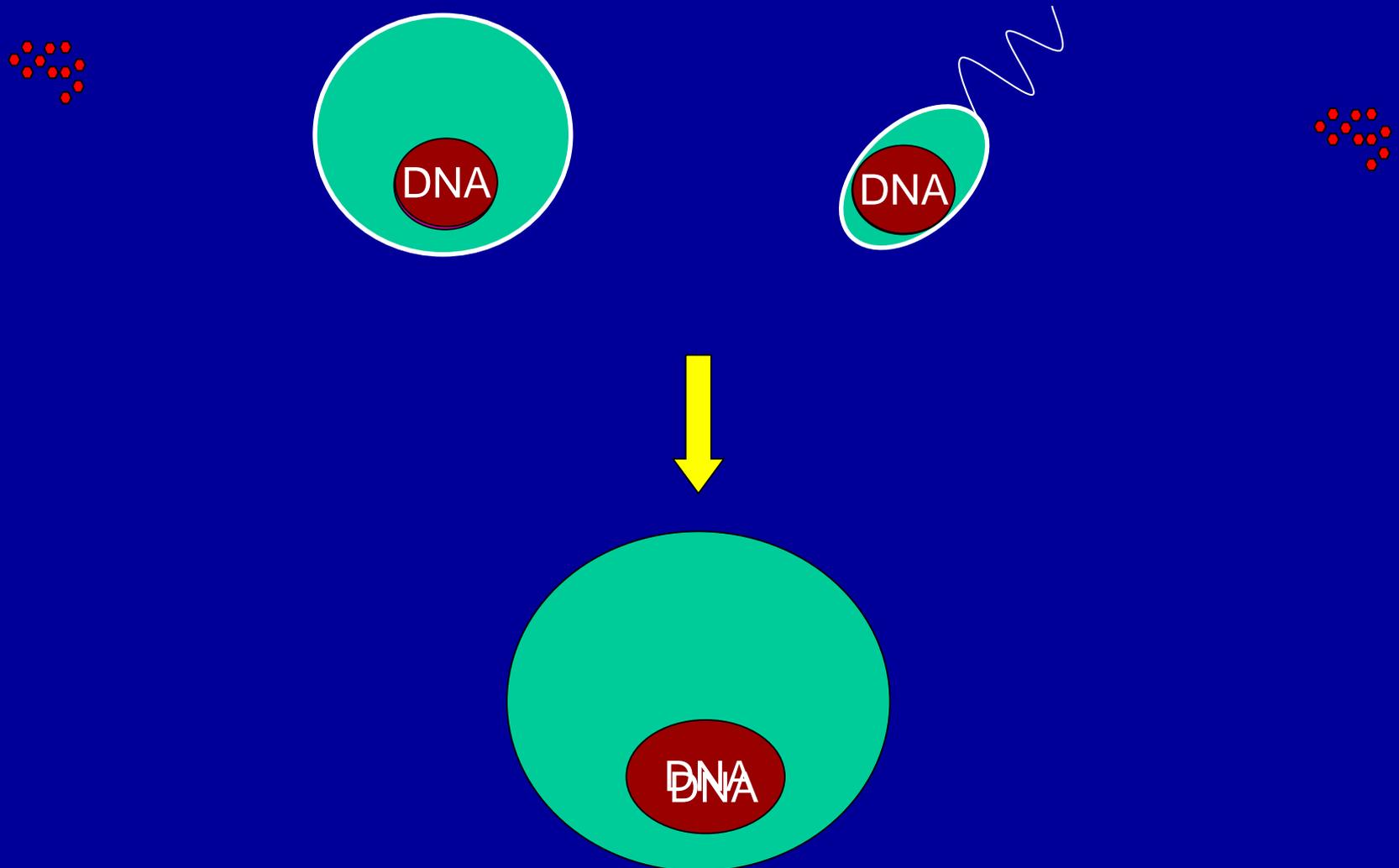
Jason I Feinberg,<sup>1,2</sup> Kelly M Bakulski,<sup>1,2,3</sup> Andrew E Jaffe,<sup>4,11</sup>  
Rakel Tryggvadottir,<sup>2</sup> Shannon C Brown,<sup>1,3</sup> Lynn R Goldman,<sup>5,6</sup>  
Lisa A Croen,<sup>7</sup> Irva Hertz-Picciotto,<sup>8</sup> Craig J Newschaffer,<sup>9,10</sup>  
M Daniele Fallin<sup>1,11\*</sup> and Andrew P Feinberg<sup>2,12\*</sup>

**Table 2.** Candidate differentially methylated regions (DMRs) associated with 12-month total AOSI score, an indicator of autism risk

Rank	Chr	Start	End	# Probes	Average MethylationQ1	Avg.Meth.Q4	Q4-Q1 difference	Smoothed effect estimate	FWER* P-value	Gene symbol	Location relative to gene	Distance from transcription start site
1	15	25467684	25471631	51	0.469	0.275	-0.194	-0.0130	0	SNORD115-15	Inside intron	16 276
2	15	25479 139	25482453	44	0.478	0.281	-0.197	-0.0137	0	SNORD115-11	Covers	0
3	15	25448132	25450278	27	0.652	0.426	-0.226	-0.0161	0	SNORD115-17	Covers	0
4	1	246058026	246059550	23	0.473	0.689	0.216	0.0181	0	SMYD3	Inside intron	521160
5	7	100678945	100682385	32	0.643	0.500	-0.143	-0.0126	0	MUC17	Inside exon	15582
6	12	114527770	114529240	21	0.485	0.252	-0.233	-0.0192	0	RBM19	Upstream	123595
7	4	89679863	89681417	23	0.625	0.379	-0.245	-0.0173	0	FAM13A	Covers exon(s)	62984
8	4	22389344	22391462	31	0.559	0.439	-0.119	-0.0124	0	GPR125	Covers exon(s)	126209
9	4	10167294	10169448	32	0.490	0.353	-0.137	-0.0119	0	WDR1	Upstream	48722
10	15	25445204	25447276	28	0.665	0.492	-0.174	-0.0132	1.00E-04	SNORD115-17	Covers	0



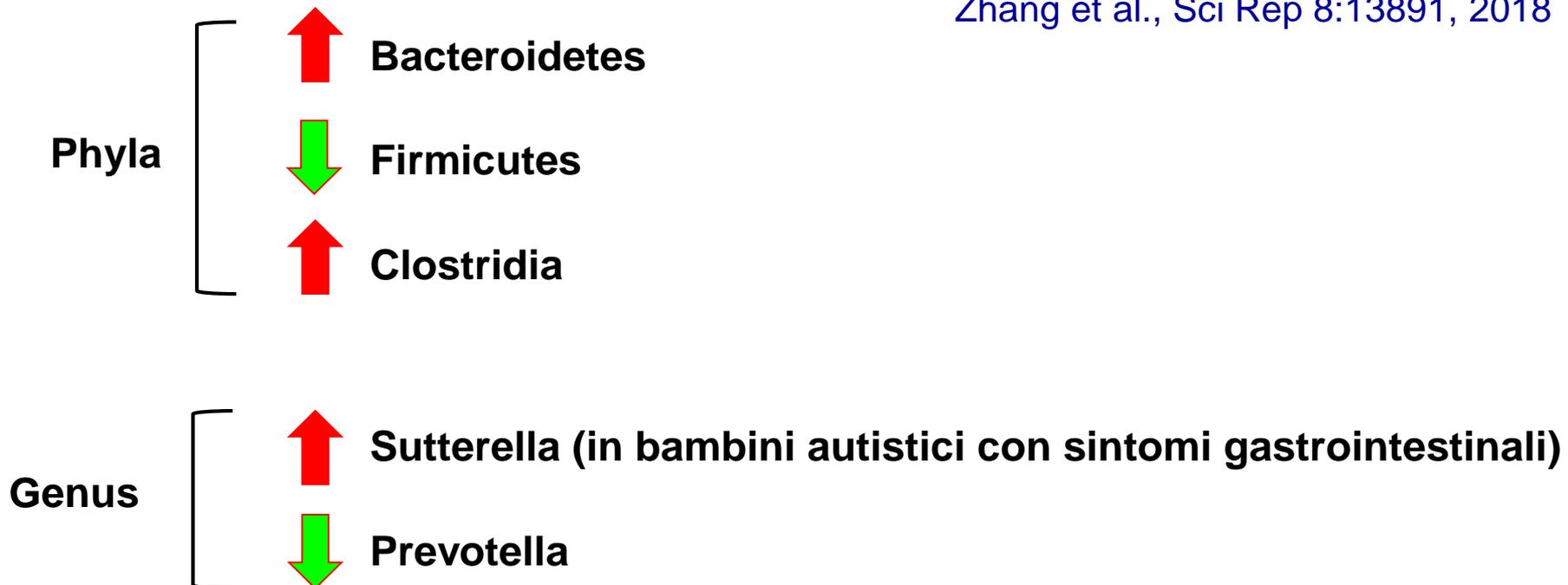
# Instabilità genomica da modificazioni epigenetiche nei gameti dei genitori



# Il microbiota dei bambini autistici e normotipici è diverso

	ASD (mean)	Control(mean)	p-value	q-value
<b>phylum level</b>				
p__Bacteroidetes	0.6057	0.3149	0.00586	0.03246
p__Firmicutes	0.3349	0.6299	0.01279	0.03246
p__Bacteria_unclass	0.0142	0.1866	0.01623	0.03246

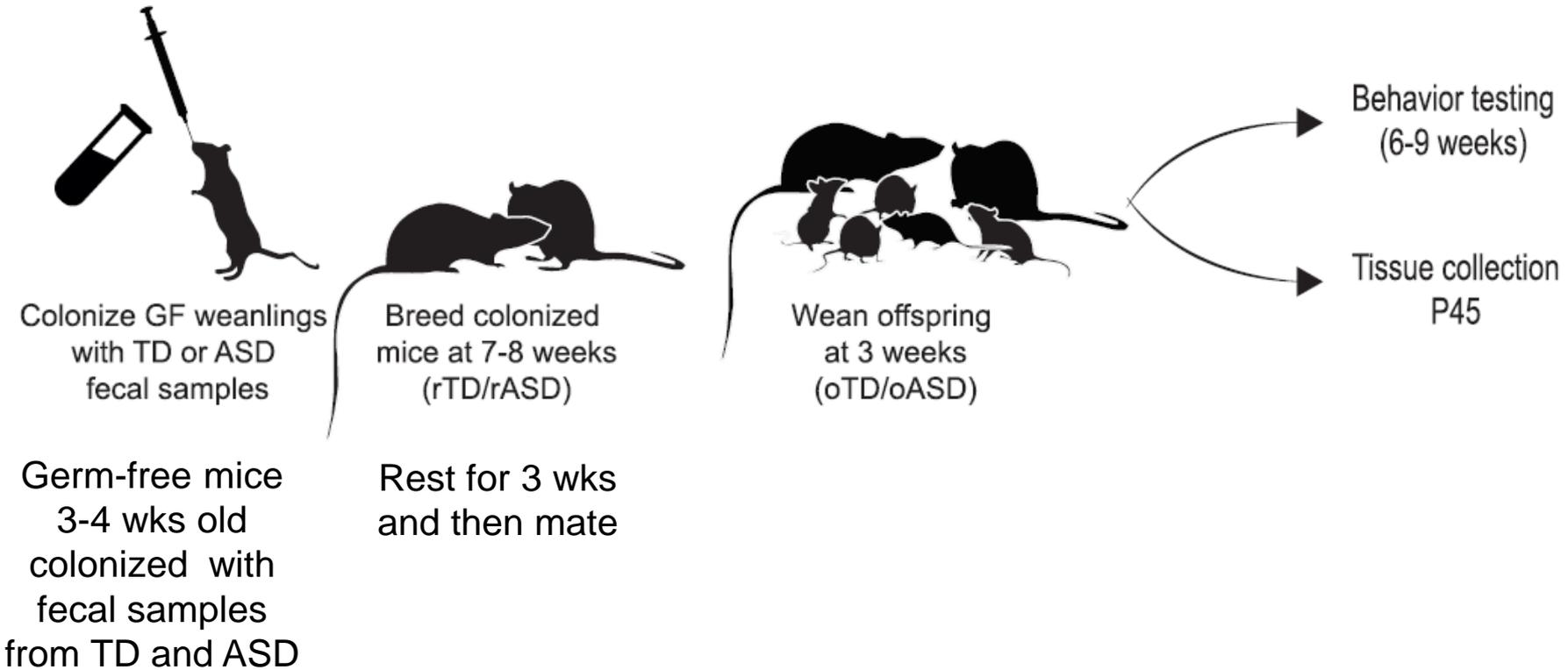
Zhang et al., Sci Rep 8:13891, 2018



# Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice

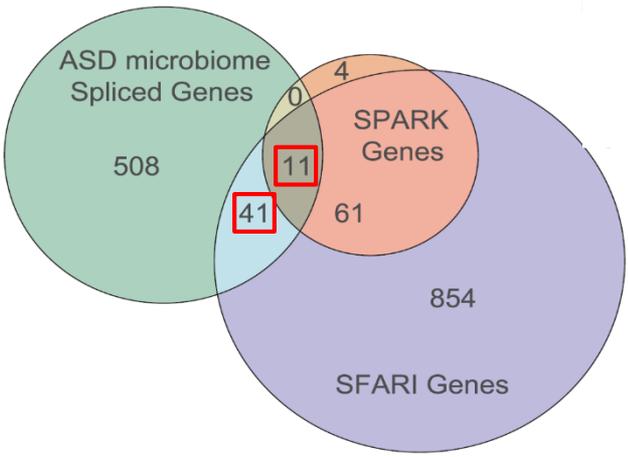
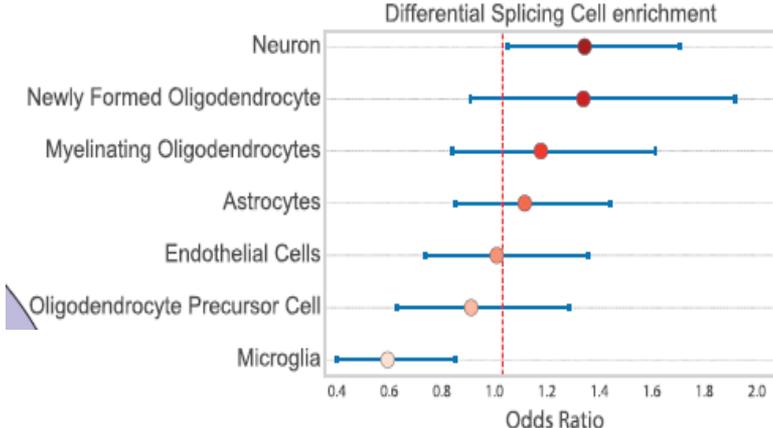
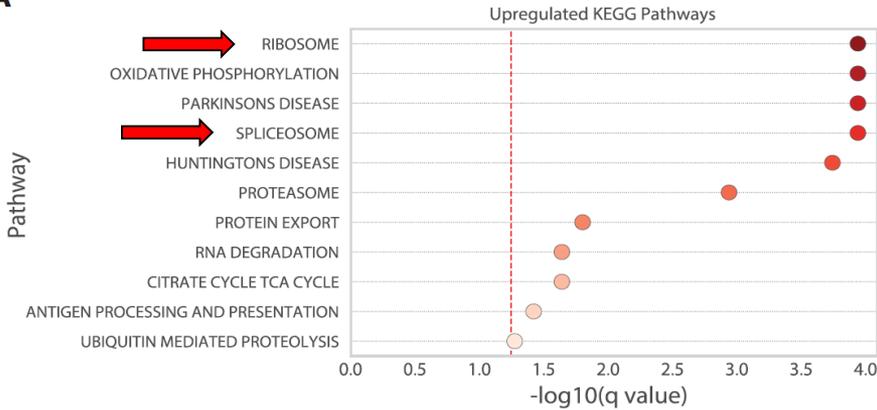
Gil Sharon,<sup>1,\*</sup> Nikki Jamie Cruz,<sup>1</sup> Dae-Wook Kang,<sup>2,3,22</sup> Michael J. Gandal,<sup>4,5,6,7</sup> Bo Wang,<sup>1</sup> Young-Mo Kim,<sup>8</sup> Erika M. Zink,<sup>8</sup> Cameron P. Casey,<sup>8</sup> Bryn C. Taylor,<sup>9</sup> Christianne J. Lane,<sup>10</sup> Lisa M. Bramer,<sup>11</sup> Nancy G. Isern,<sup>8</sup> David W. Hoyt,<sup>8</sup> Cecilia Noecker,<sup>12</sup> Michael J. Sweredoski,<sup>1</sup> Annie Moradian,<sup>1</sup> Elhanan Borenstein,<sup>12,13,14,15,16</sup> Janet K. Jansson,<sup>8</sup> Rob Knight,<sup>17,18,19,20</sup> Thomas O. Metz,<sup>8</sup> Carlos Lois,<sup>1</sup> Daniel H. Geschwind,<sup>4,5,6</sup> Rosa Krajmalnik-Brown,<sup>2,3,21</sup> and Sarkis K. Mazmanian<sup>1,23,\*</sup>

Cell 177:1600-1618, 2019

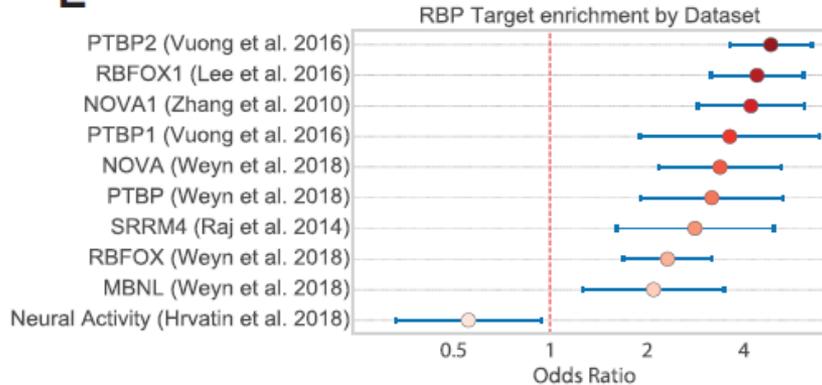


Differentially expressed brain RNAs in the striatum and prefrontal cortex of oTD and oASD mice are few and non-significant. Instead Gene Set Enrichment Analysis shows an upregulation in oASD mice of gene pathways relevant to alternative splicing. Among 560 differentially spliced genes, 52 are «autism genes», mainly ribosome binding proteins expressed in neurons and glia, but not microglia.

A



E



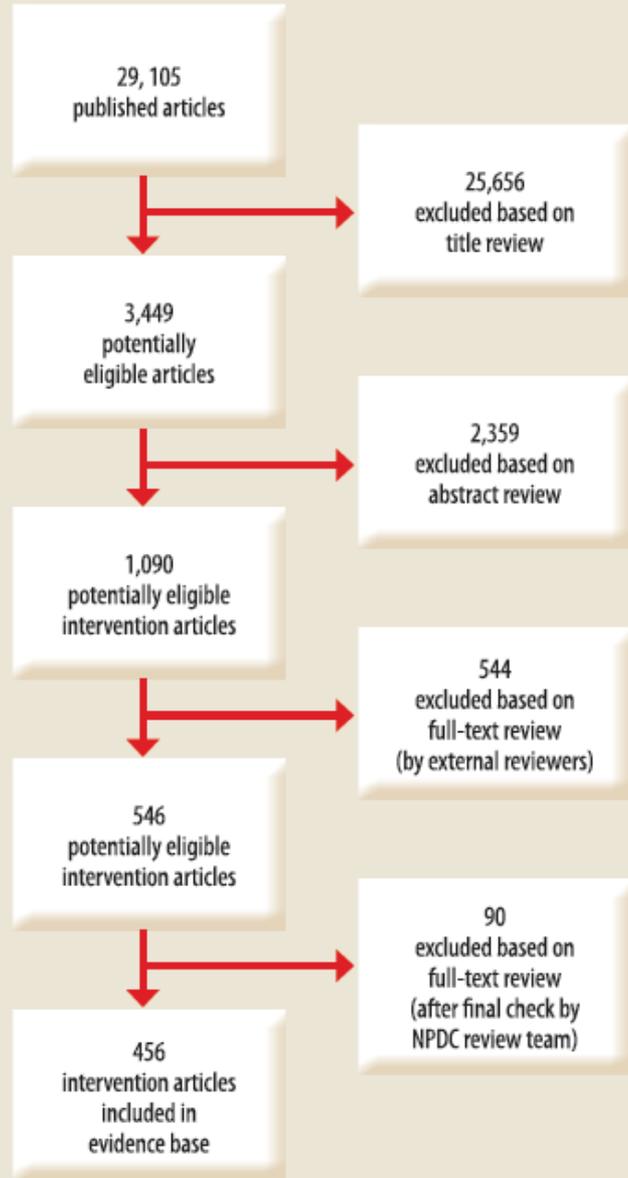
# Evidence-Based Practices for Children, Youth, and Young Adults with Autism Spectrum Disorder

Connie Wong, Samuel L. Odom,  
Kara Hume, Ann W. Cox, Angel Fettig,  
Suzanne Kucharczyk, Matthew E. Brock,  
Joshua B. Plavnick, Veronica P. Fleury, and Tia R. Schultz

Autism Evidence-Based Practice Review Group  
Frank Porter Graham Child Development Institute  
University of North Carolina at Chapel Hill

2014

**Figure 1.**  
Screening progression and number of articles



**Table 7. Working Definitions for EBPs**

Evidence-Based Practice	Definition	Empirical Support	
		Group (n)	Single Case (n)
 Antecedent-based Intervention (ABI)	Arrangement of events or circumstances that precede the occurrence of an interfering behavior and designed to lead to the reduction of the behavior.	0	32
 Cognitive behavioral Intervention (CBI)	Instruction on management or control of cognitive processes that lead to changes in overt behavior.	3	1
 Differential reinforcement of Alternative, Incompatible, or Other Behavior (DRA/I/O)	Provision of positive/desirable consequences for behaviors or their absence that reduce the occurrence of an undesirable behavior. Reinforcement provided: a) when the learner is engaging in a specific desired behavior other than the inappropriate behavior (DRA), b) when the learner is engaging in a behavior that is physically impossible to do while exhibiting the inappropriate behavior (DRI), or c) when the learner is not engaging in the interfering behavior (DRO).	0	26
 Discrete trial teaching (DTT)	Instructional process usually involving one teacher/service provider and one student/client and designed to teach appropriate behavior or skills. Instruction usually involves massed trials. Each trial consists of the teacher's instruction/presentation, the child's response, a carefully planned consequence, and a pause prior to presenting the next instruction.	0	13
 Exercise (ECE)	Increase in physical exertion as a means of reducing problem behaviors or increasing appropriate behavior.	3	3
 Extinction (EXT)	Withdrawal or removal of reinforcers of interfering behavior in order to reduce the occurrence of that behavior. Although sometimes used as a single intervention practice, extinction often occurs in combination with functional behavior assessment, functional communication training, and differential reinforcement.	0	11
 Functional behavior assessment (FBA)	Systematic collection of information about an interfering behavior designed to identify functional contingencies that support the behavior. FBA consists of describing the interfering or problem behavior, identifying antecedent or consequent events that control the behavior, developing a hypothesis of the function of the behavior, and/or testing the hypothesis.	0	10
 Functional communication training (FCT)	Replacement of interfering behavior that has a communication function with more appropriate communication that accomplishes the same function. FCT usually includes FBA, DRA, and/or EX.	0	12
 Modeling (MD)	Demonstration of a desired target behavior that results in imitation of the behavior by the learner and that leads to the acquisition of the imitated behavior. This EBP is often combined with other strategies such as prompting and reinforcement.	1	4
 Naturalistic intervention (NI)	Intervention strategies that occur within the typical setting/activities/routines in which the learner participates. Teachers/service providers establish the learner's interest in a learning event through arrangement of the setting/activity/routine, provide necessary support for the learner to engage in the targeted behavior, elaborate on the behavior when it occurs, and/or arrange natural consequences for the targeted behavior or skills.	0	10
 Parent-implemented intervention (PII)	Parents provide individualized intervention to their child to improve/increase a wide variety of skills and/or to reduce interfering behaviors. Parents learn to deliver interventions in their home and/or community through a structured parent training program.	8	12
 Peer-mediated instruction and intervention (PMII)	Typically developing peers interact with and/or help children and youth with ASD to acquire new behavior, communication, and social skills by increasing social and learning opportunities within natural environments. Teachers/service providers systematically teach peers strategies for engaging children and youth with ASD in positive and extended social interactions in both teacher-directed and learner-initiated activities.	0	15

 Picture Exchange Communication System (PECS)	Learners are initially taught to give a picture of a desired item to a communicative partner in exchange for the desired item. PECS consists of six phases which are: (1) "how" to communicate, (2) distance and persistence, (3) picture discrimination, (4) sentence structure, (5) responsive requesting, and (6) commenting.	2	4
 Pivotal response training (PRT)	Pivotal learning variables (i.e., motivation, responding to multiple cues, self-management, and self-initiations) guide intervention practices that are implemented in settings that build on learner interests and initiative.	1	7
 Prompting (PP)	Verbal, gestural, or physical assistance given to learners to assist them in acquiring or engaging in a targeted behavior or skill. Prompts are generally given by an adult or peer before or as a learner attempts to use a skill.	1	32
 Reinforcement (R+)	An event, activity, or other circumstance occurring after a learner engages in a desired behavior that leads to the increased occurrence of the behavior in the future.	0	43
 Response interruption/redirection (RIR)	Introduction of a prompt, comment, or other distracters when an interfering behavior is occurring that is designed to divert the learner's attention away from the interfering behavior and results in its reduction.	0	10
 Scripting (SC)	A verbal and/or written description about a specific skill or situation that serves as a model for the learner. Scripts are usually practiced repeatedly before the skill is used in the actual situation.	1	8
 Self-management (SM)	Instruction focusing on learners discriminating between appropriate and inappropriate behaviors, accurately monitoring and recording their own behaviors, and rewarding themselves for behaving appropriately.	0	10
 Social narratives (SN)	Narratives that describe social situations in some detail by highlighting relevant cues and offering examples of appropriate responding. Social narratives are individualized according to learner needs and typically are quite short, perhaps including pictures or other visual aids.	0	17
 Social skills training (SST)	Group or individual instruction designed to teach learners with autism spectrum disorders (ASD) ways to appropriately interact with peers, adults, and other individuals. Most social skill meetings include instruction on basic concepts, role-playing or practice, and feedback to help learners with ASD acquire and practice communication, play, or social skills to promote positive interactions with peers.	7	8
 Structured play group (SPG)	Small group activities characterized by their occurrences in a defined area and with a defined activity, the specific selection of typically developing peers to be in the group, a clear delineation of theme and roles by adult leading, prompting, or scaffolding as needed to support students' performance related to the goals of the activity.	2	2
 Task analysis (TA)	A process in which an activity or behavior is divided into small, manageable steps in order to assess and teach the skill. Other practices, such as reinforcement, video modeling, or time delay, are often used to facilitate acquisition of the smaller steps.	0	8
 Technology-aided instruction and intervention (TAII)	Instruction or interventions in which technology is the central feature supporting the acquisition of a goal for the learner. Technology is defined as "any electronic item/ equipment/ application/or virtual network that is used intentionally to increase/maintain, and/or improve daily living, work/productivity, and recreation/leisure capabilities of adolescents with autism spectrum disorders" (Odom, Thompson, et al., 2013).	9	11
 Time delay (TD)	In a setting or activity in which a learner should engage in a behavior or skill, a brief delay occurs between the opportunity to use the skill and any additional instructions or prompts. The purpose of the time delay is to allow the learner to respond without having to receive a prompt and thus focuses on fading the use of prompts during instructional activities.	0	12
 Video modeling (VM)	A visual model of the targeted behavior or skill (typically in the behavior, communication, play, or social domains), provided via video recording and display equipment to assist learning in or engaging in a desired behavior or skill.	1	31
 Visual support (VS)	Any visual display that supports the learner engaging in a desired behavior or skills independent of prompts. Examples of visual supports include pictures, written words, objects within the environment, arrangement of the environment or visual boundaries, schedules, maps, labels, organization systems, and timelines.	0	18

 Comportamentale

 Cognitivo-comportamentale

 Psicoeducativo

 Mediato da genitori, coetanei o piccolo gruppo

 Comunicazione aumentativa e alternativa

 Esercizio fisico o terapie mediate da tecnologie avanzate

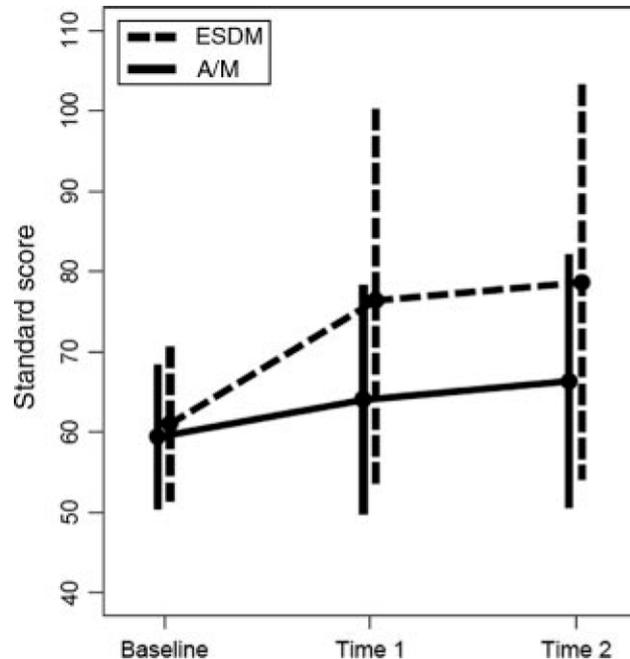
# Randomized, Controlled Trial of an Intervention for Toddlers With Autism: The Early Start Denver Model

**AUTHORS:** Geraldine Dawson, PhD,<sup>a,b,c</sup> Sally Rogers, PhD,<sup>d</sup> Jeffrey Munson, PhD,<sup>e,f</sup> Milani Smith, PhD,<sup>e</sup> Jamie Winter, PhD,<sup>e</sup> Jessica Greenson, PhD,<sup>e</sup> Amy Donaldson, PhD,<sup>g</sup> and Jennifer Varley, MS<sup>e</sup>

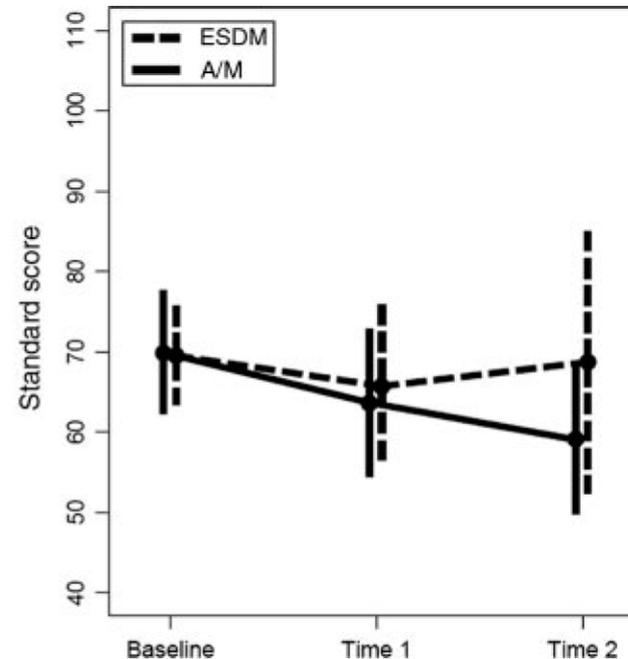
*Pediatrics* 2010;125:e17;

**Early intensive behavioral treatment for children aged < 2 years and  $\frac{1}{2}$ : 20 hrs/wk (2 hrs twice a day  $\times$  5 days/wk  $\times$  2 yrs) + parent training**

Mullen Scale for Early Learning



Vineland Adaptive Behavior Scale



**FIGURE 2**

Mean scores on the MSEL (left) and the VABS composite (right) for children in the ESDM and A/M groups 1 and 2 years after entering study. Error bars indicate  $\pm 1$  SD.

*J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012 November ; 51(11): 1150–1159. doi:10.1016/j.jaac.2012.08.018.

## Early Behavioral Intervention Is Associated With Normalized Brain Activity in Young Children With Autism

Geraldine Dawson, Ph.D., Emily J.H. Jones, Ph.D., Kristen Merkle, B.S., Kaitlin Venema, B.S., Rachel Lowy, B.S., Susan Faja, Ph.D., Dana Kamara, B.S., Michael Murias, Ph.D., Jessica Greenson, Ph.D., Jamie Winter, Ph.D., Milani Smith, Ph.D., Sally J. Rogers, Ph.D., and Sara J. Webb, Ph.D.

## Reducing maladaptive behaviors in preschool-aged children with autism spectrum disorder using the Early Start Denver Model

**Elizabeth Fulton<sup>1,2</sup>, Valsamma Eapen<sup>2,3\*</sup>, Rudi Črnčec<sup>2</sup>, Amelia Walter<sup>2,3</sup> and Sally Rogers<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> KU Marcia Burgess Autism Specific Early Learning and Care Centre (ASELCC), Liverpool, NSW, Australia

<sup>2</sup> Academic Unit of Child Psychiatry, School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia

<sup>3</sup> Infant, Child and Adolescent Mental Health (ICAMHS), South Western Sydney Local Health District, Liverpool, NSW, Australia

<sup>4</sup> School of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of California Davis Medical Center MIND Institute, Davis, CA, USA