

LE NUOVE ACQUISIZIONI NEUROBIOLOGICHE NELL'EZIOPATOGENESI DEI DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO

Maurizio Pincherle

Dir. Resp. U.O. Neuropsichiatria infantile Zona 9 – ASUR, Macerata

Per lunghi anni, dopo le prime descrizioni di Kanner e Asperger molti aspetti della sindrome autistica rimasero oscuri. Uno dei problemi più dibattuti è stato quello delle cause, dell'eziopatogenesi. Per oltre trent'anni, per l'assoluta carenza dei metodi d'indagine in campo neurobiologico e neurofisiologico, fu quasi inevitabile orientarsi verso le teorie ed ipotesi psicodinamiche che riconducevano il *primum movens* ad una distorsione del rapporto madre-figlio per una carenza emotivo-affettiva del partner simbiotico e di attaccamento, quasi sempre la figura materna. Questa visione ha resistito per anni ed è crollata, come sempre avviene in campo scientifico, solo quando le conoscenze neurobiologiche e neurofisiologiche hanno permesso di sostituire al modello psicodinamico altri modelli più funzionali per interpretare i fenomeni alla base dell'autismo. E come spesso avviene, una scoperta, magari non cercata o voluta, apre improvvisamente sconosciuti orizzonti, gettando una nuova luce che permette di comprendere i meccanismi che stanno alla base dello strutturarsi di differenti condizioni patologiche.

Ma già dai primi anni '80 alcuni autori come Baron-Cohen, Lesile e Frith, attraverso un filone di studi che è andato progressivamente sviluppandosi, portando ad una notevole quantità di dati sperimentali, elaborarono modelli che potessero tentare di individuare i disturbi fondamentali nella genesi del fenomeno "*autismo*" e le loro basi biologiche. Le principali teorie elaborate fanno tutte capo ad un'ipotesi suggestiva circa l'esistenza di un deficit o di un ritardo nello sviluppo di una corretta "*teoria della mente*", partendo dal concetto che le anomalie dello sviluppo sociale, comunicativo e del pensiero simbolico potrebbero essere la conseguenza del mancato sviluppo di una capacità naturale della mente, cioè quella di attribuire stati mentali a sé stessi e agli altri e di interpretare i comportamenti altrui proprio in termini di stati mentali. Riferendoci a questa teoria, nel bambino autistico ci sarebbe un'incapacità a comprendere pensieri, desideri e credenze di altre persone; egli così non riuscirebbe ad interpretare l'ironia, le metafore, il sarcasmo e i doppi sensi. Le ricerche sulla teoria della mente avevano preso lo spunto da un lavoro di Premack e Woodruff

del 1978 sulla capacità degli scimpanzé di attribuire stati mentali all'uomo e di prevederne il comportamento sulla base di tali stati. Nel 1983 Wimmer e Armer elaborarono il paradigma denominato "*della falsa credenza*" che è stato utilizzato come strumento per studiare la capacità di un individuo di attribuire ad altri, stati mentali diversi dalla realtà dei fatti. Tale capacità non si sviluppa nel bambino normale prima dei 4 anni e *manca del tutto nel bambino autistico* anche ad età successive. Nel 1985 Simon Baron-Cohen ha utilizzato prove per studiare la falsa credenza (prova di Sally e Anne e prova degli Smarties) per indagare la presenza di una teoria della mente nei soggetti esaminati. Nel bambino autistico è possibile inoltre rilevare l'assenza o il deficit di alcuni precursori evolutivi della teoria della mente, come *l'espressione mimica*, *l'attenzione condivisa* (capacità di controllare con lo sguardo), *la capacità di imitazione precoce* (protusione della lingua materna), *il gioco simbolico* (per mancanza di mentalizzazione) e *la comunicazione intenzionale* (capacità di vedere sé stessi e gli altri come entità che pensano di riconoscere stati mentali).

Per poter meglio comprendere nei bambini autistici la natura del deficit nella formazione della teoria della mente possono essere confrontate due posizioni teoriche differenti: la prima definita come "*innatismo dello stato di partenza*", sottolinea come i bambini possiedano in modo innato delle informazioni sulla natura delle persone; la seconda detta "*dell'innatismo modularista*", vede come innati solo alcuni tipi di architettura cognitiva come, in particolare, la capacità di meta-rappresentazione. In definitiva, il mancato sviluppo della teoria della mente nel bambino autistico sarebbe all'origine dei deficit tipici di questa sindrome ed in particolare di quelli legati al comportamento sociale ed alle abilità di comunicazione, anche in relazione all'uso appropriato del linguaggio.

Possedere una teoria della mente è quindi indispensabile per creare relazioni sociali immaginando cosa possa provare l'altro. Tutto questo il bambino autistico non riesce a farlo.

Ma ciò che la teoria della mente non ha fatto è stato identificare i meccanismi cerebrali le cui funzioni conosciute corrispondono a quelle che si trovano alterate nell'autismo.

A dare un forte scossone al castello di carte che si era costruito è stata l'osservazione fatta dal gruppo di neurofisiologi di Parma guidato da Rizzolatti e Gallese, che hanno individuato negli anni '90 la presenza di reti neuronali in cui alcune cellule presentavano la proprietà di attivarsi non solo nel compiere un movimento, ma anche nell'osservazione di questo, se eseguito da altri. Nell'uomo la presenza di queste cellule potrebbe essere stata alla base dell'evoluzione della capacità di interpretare intenzioni complesse.

Studi effettuati utilizzando la fRNM, la magneto-elettroencefalografia e la stimolazione magnetica trans-cranica, hanno permesso di individuare con buona precisione le sedi dei neuroni mirror nell'uomo, che non si trovano solo nella *corteccia pre-frontale*, ma sono anche nella

corteccia cingolata anteriore (a questo livello sembrano avere un ruolo importante nell'empatia), in quella *insulare* (risposte di dolore ed disgusto) e nel *giro angolare* (informazione sensoriale e comprensione del linguaggio).

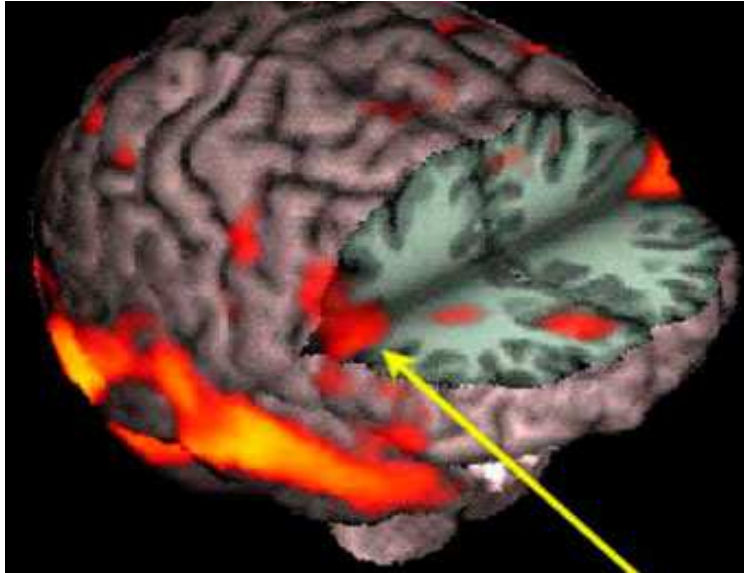


Fig. 1: Il cervello umano alla fRMN (da: rete internet)

Sebbene vi siano chiare evidenze dell'esistenza del sistema dei neuroni specchio (SNS), il suo ruolo nei processi comportamentali e cognitivi deve ancora essere pienamente compreso. Secondo Gallese (2006) i neuroni specchio sarebbero all'origine della capacità di rappresentarsi le azioni altrui, come se l'osservatore fosse colui che le mette in atto, attraverso un processo che l'autore definisce "*simulazione incarnata*". Infatti, la simulazione incarnata è quel meccanismo per cui nell'osservatore, oltre alla componente motoria, si attivano anche le reti neurali deputate al controllo degli stati corporei associati alle azioni, alle emozioni e alle sensazioni altrui. È questo stato di partecipazione attiva che ci fa entrare direttamente nel mondo del vissuto degli altri facendoci sentire come nostro un sentimento o una sensazione vissuti da un'altra persona. È proprio questa la base neurofisiologica per cui si realizza quella condizione particolare che va sotto il nome di empatia, cioè di quel fenomeno che ci permette di metterci nei panni dell'altro.

Possiamo comprendere a questo punto quali siano le sostanziali differenze tra l'approccio cognitivista su cui è fondata la teoria della mente e quello neuro-fisiologico della simulazione incarnata. Secondo la *teoria della mente* l'individuo deve attuare delle meta-rappresentazioni; deve in altre parole, rappresentare nella sua mente cosa proverebbe se si trovasse nelle condizioni del soggetto esaminato, facendo ipotesi e deduzioni su di un piano cognitivo astratto e simbolico.

La *simulazione incarnata* attraverso i neuroni specchio mette invece l'individuo nelle condizioni di ripetere realmente nei propri circuiti cerebrali, cioè nelle "sua carne", ciò che osserva avvenire nell'altro, vivendolo concretamente in se stesso. La differenza è quindi evidente: da un lato si ha una semplice immaginazione di cosa possa provare un soggetto, dall'altro si arriva a provare le stesse sensazioni osservate, trasferendole nel proprio corpo.

Ora, nel bambino autistico molti lavori hanno dimostrato una ridotta attività dei neuroni specchio della corteccia pre-motoria; ciò può spiegare l'alterata valutazione di quelle che possono essere le intenzioni dell'altro e l'assenza di una teoria della mente; una minore attività dei mirror è stata rilevata anche nella corteccia cingolata anteriore dove è possibile rapportarla con il disturbo della sfera emozionale e dell'empatia. La base, il fulcro su cui ruotano tutti i disturbi dello spettro autistico è proprio qui: il problema maggiore sta nell'intersoggettività, base della comunicazione umana, nell'impossibilità di entrare in rapporto con l'altro, di comprendere i suoi vissuti, i suoi pensieri. Questa incapacità sarebbe responsabile della successiva cascata di eventi patologici abnormi che non fanno partire fisiologicamente, o distorcono, i normali processi che presiedono allo sviluppo della cognizione intersoggettiva e della socialità. Ci si viene infatti a trovare di fronte ad una compromissione qualitativa delle competenze sociali evidente ad un occhio attento fin dalle prime fasi di sviluppo del bambino, che attorno ai due anni mostra tutta la sua inadeguatezza ed incompetenza nel rapportarsi con l'ambiente che lo circonda. L'alterato funzionamento del sistema della simulazione incarnata mediato dai neuroni specchio non consente la comprensione del mondo degli altri, compromettendo l'interazione e la comunicazione intersoggettiva. Mancando il meccanismo della simulazione incarnata il bambino autistico viene privato della più importante chiave di lettura dell'ambiente che lo circonda.

Un metodo semplice per indagare la funzionalità del SNS in tutti i centri che non dispongano di attrezzature complesse come la fRMN, è quello proposto ed utilizzato dal gruppo di Oberman e Ramachandran, i quali hanno ricondotto l'osservazione nota da tempo che, come per il ritmo alfa delle aree occipitali con l'apertura degli occhi, si ha una reazione d'arresto del ritmo mu "en arceau" registrato nelle aree pre-rolandiche, con l'attività motoria, ad esempio della mano ed anche con l'osservazione di detta attività effettuata da un altro soggetto. Gli autori hanno osservato che questa reazione di arresto del mu pre-rolandico era presente nel bambino autistico solo se effettuava di persona i movimenti, ma non se li vedeva fare da un'altra persona.

Questo rilievo sperimentale riprodotto su di un campione di 10 soggetti autistici rapportato ad un uguale gruppo di controllo, ha indotto gli autori ad ipotizzare che nel bambino autistico vi fosse una disfunzione dei neuroni specchio e che ciò venisse evidenziato dall'assenza di reazione d'arresto del mu sotto osservazione, ma non nel movimento.

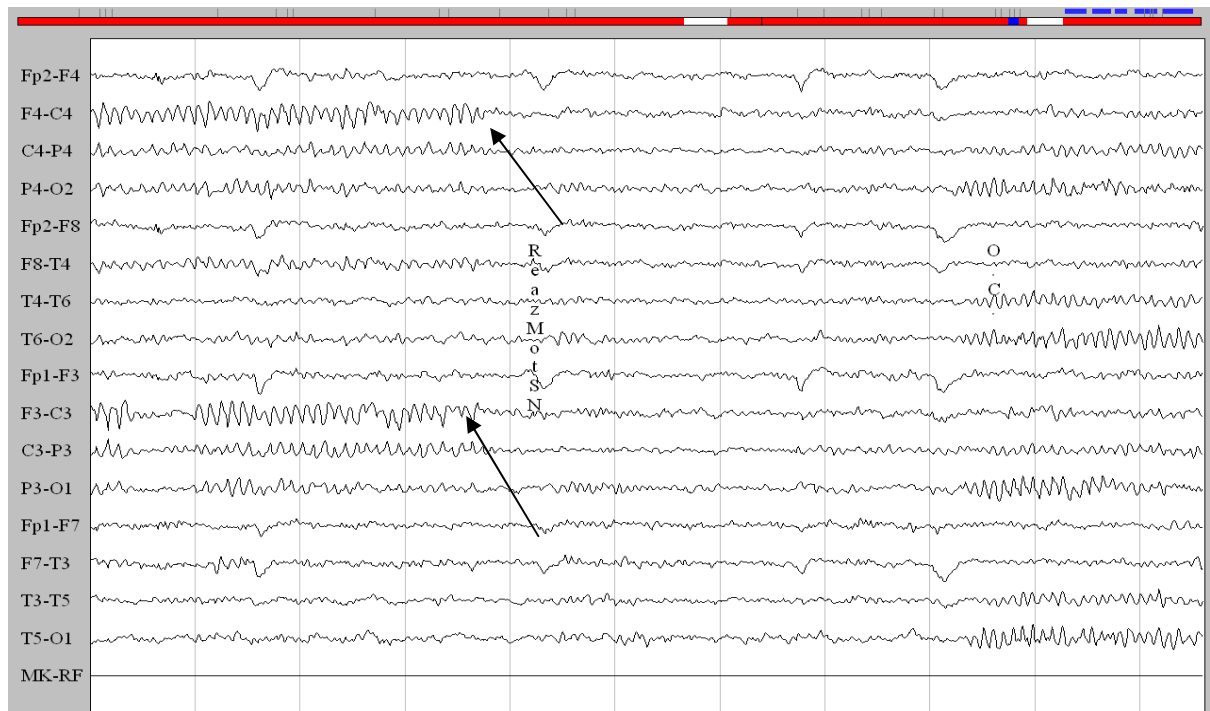


Fig. 2: Arresto del ritmo mu “en arceau” (Archivio EEG U.O. NPI Ospedale di Macerata)

Anche altri ricercatori, (Dapretto e al., 2006) hanno ottenuto analoghi risultati sull’alterazione del funzionamento dei neuroni mirror della corteccia prefrontale negli autistici, utilizzando la RMNf e la stimolazione magnetica transcranica.

Ma quali potrebbero essere le cause di questa alterazione della funzionalità del SNS nel soggetto autistico? In uno studio condotto nell’Università di Atlanta e pubblicato recentemente sulla rivista *American Journal of Human Genetics*, in cui è stato considerato un vastissimo campione di 23000 pazienti affetti da disturbo dello spettro autistico, contro un gruppo di controllo di 52000 soggetti sani, sono state prese in esame le delezioni o le duplicazioni del DNA note come variazioni del numero di copie (CNV). Lo studio ha rilevato una delezione del gene HNF1B localizzato sul cromosoma 17, in 24 pazienti, che presenterebbero un rischio di soffrire di autismo o di schizofrenia almeno 14 volte superiore al resto della popolazione.

Nell’ultimo anno sono stati pubblicati alcuni studi che tendono a ridimensionare i risultati ottenuti fino ad oggi, spostando il tiro delle ricerche verso altri aspetti di disfunzione del SNS. Dinstein e coll., in un lavoro comparso su *Neuron* nel maggio 2010 (*Normal movement selectivity in autism*) rilevano di non aver trovato significative differenze tra l’attività del SNS dei soggetti autistici e quella dei soggetti appartenenti al gruppo di controllo, sia nell’effettuazione, che nell’osservazione di movimenti; in altre parole i risultati cui sono pervenuti gli autori avrebbero

mostrato che il SNS dei soggetti autistici non solo risponde in modo intenso durante l'esecuzione del movimento, ma lo fa anche in modo selettivo. Le risposte ottenute dall'indagine sul SNS dei soggetti autistici appaiono del tutto sovrapponibili a quelli dei soggetti sani. Gli autori concludono quindi confutando l'ipotesi dell'origine dell'autismo legata ad una disfunzione del SNS. A questo punto verrebbe da chiedersi il perché di questi risultati in dissonanza con quelli ottenuti negli ultimi anni da altri studiosi, che invece sembrerebbero giungere a conclusioni diametralmente opposte, utilizzando tecniche di studio analoghe a quelle usate da Dinstein e coll., come la fRMN. Verrebbe da chiedersi quali risultati si sarebbero ottenuti utilizzando, ad esempio, la più semplice tecnica di inibizione del ritmo μ all'EEG. In ogni modo, anche se si ritenesse che il SNS è identico, come funzionamento, nei due gruppi, esistono ormai talmente tanti studi a favore di un suo coinvolgimento nella mancata comprensione degli stati mentali e degli atti motori altrui, che risulta impossibile negargli un ruolo così determinante.

E' del 1 maggio 2011 la pubblicazione su *Biological Psychiatry* dell'ultimo lavoro (*Age-related increase in inferior frontal gyrus activity and social functioning in autism spectrum disorder*) a cura del team di C. Keyzers, J. Bastiaansen e altri dell'università di Groningen (Olanda) che sembra ridimensionare i risultati del precedente studio, confermando nuovamente il rilievo di un ruolo determinante del SNS nella genesi dei disturbi dello spettro autistico ed ipotizzando un suo coinvolgimento età-correlato. Gli autori hanno studiato un gruppo di 21 soggetti affetti da disturbi dello spettro autistico contro un gruppo di controllo di soggetti sani uguale per numero. Ai soggetti venivano mostrati alcuni filmati in cui erano presenti diverse espressioni facciali; veniva inoltre chiesto loro di fare movimenti con la faccia e di rappresentare un sapore disgustoso. L'attività del giro frontale nel corso dell'osservazione delle espressioni facciali aumentava con l'età nei soggetti con autismo, ma non in quelli del gruppo di controllo. L'aumento età dipendente dell'attività del giro frontale era associato anche ad un miglioramento del funzionamento sociale dell'individuo. Questi miglioramenti cognitivi età-correlati non sono stati evidenziati in un altro gruppo di soggetti con schizofrenia che avevano livelli comparabili di funzionamento sociale. Da questo recentissimo studio sembra emergere che l'attività del SNS aumenti con l'età nei soggetti affetti da un disturbo dello spettro autistico e ciò comporti cambiamenti nel funzionamento sociale. Si tratta della prima dimostrazione di un possibile miglioramento neuro-cognitivo età-correlato nell'autismo. Questo aumento della funzionalità del SNS potrebbe essere alla base del migliore funzionamento sociale dell'individuo che si osserva in adolescenza ed in età adulta in questi soggetti. Questo dato potrebbe avere importanti risvolti in un'ottica di tipo riabilitativo per sviluppare nuovi interventi terapeutici precoci.

Dopo tanti anni di immobilismo i progressi delle conoscenze in campo neuropsicologico, neurobiologico e genetico ci stanno portando finalmente su un'unica strada, condivisa ormai dalla quasi totalità dei ricercatori, che sembra possa spiegare in modo semplice e scientificamente preciso molte delle domande che da sempre sono state collegate ai misteri dell'autismo. Questa strada deve ancora essere in larga parte percorsa e con probabilità anche nel futuro non sarà priva di ostacoli ed imprevisti.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Baron-Cohen S., Leslie A.M., Frith U. (1985) Does the autistic child have a theory of mind?
Cognitive psychology, 21, 37-46
- 2 Kanner, L. (1943)
Autistic Disturbance of Affective Contact in *Nervous Child*, 2, 217-250
- 3 Premack D., Woodruff G. (1978). Does the chimpanzee have a "theory of mind"?
Behavioral and Brain Sciences, 4, 515-526.
- 4 Wimmer H., Perner J. (1983). Belief about beliefs. Representation and constraining functions of wrong beliefs in young children's understanding of deception.
Cognition, 13, 103-128.
- 5 Wimmer H., Perner J. (1983). Belief about beliefs. Representation and constraining functions of wrong beliefs in young children's understanding of deception.
Cognition, 13, 103-128.
- 6 Mirror neurons and imitation learning as the driving force behind "the great leap forward" in human evolution Rizzolatti G., Sinigaglia C., (2010), The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: interpretations and misinterpretations. *Nature reviews neuroscience*, 11(4) 264-274 doi:10.1038/nrn2805
- 7 Oberman L.M., Pineda J.A., Ramachandran W.S., (2007), The human mirror neuron system: A link between action observation and social skills, *Soc Cogn Affect Neurosci* (2007) 2(1):62-66. doi: 10.1093/scan/nsl022
- 8 Arbib Michael, *The Mirror System Hypothesis. Linking Language to Theory of Mind*, 2005, retrieved 2006-02-17
- 9 Hugo Théoret, Alvaro Pascual-Leone, *Language Acquisition: Do As You Hear*, *Current Biology*, Vol. 15, No. 3, pp. 84-85, 2002-10-29
- 10 Oberman LM, Hubbard EM, McCleery JP, Altschuler EL, Ramachandran VS, Pineda JA., *EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders*, *Brain Res Cogn Brain Res.*; 24(2):190-8, 2005-06
- 11 Dapretto M., *Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders*, *Nature Neuroscience*, Vol. 9, No. 1, pp. 28-30, 2006-01
- 12 Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. *Understanding motor events: a neurophysiological study*, *Exp. Brain Res.*, Vol. 91, pp. 176-180, 1992
- 13 Rizzolatti Giacomo et al. (1996). *Premotor cortex and the recognition of motor actions*, *Cognitive Brain Research*, Vol.3 n.2, pag.131-141
- 14 Gallese V. et al, *Action recognition in the premotor cortex*, *Brain*, 1996
- 15 Fogassi L. et al, *Parietal Lobe: From Action Organization to Intention Understanding*, *Science*, 2005

- 16 Rizzolatti G., Craighero L., *The mirror-neuron system*, Annual Review of Neuroscience. 2004;27:169-92
- 17 Ferrari PF, Visalberghi E, Paukner A, Fogassi L, Ruggiero A, et al. (2006) Neonatal Imitation in Rhesus Macaques. PLoS Biol 4(9): e302
- 18 Rizzolatti Giacomo and Michael A. Arbib, *Language within our grasp*, Trends in neurosciences, Vol. 21, No. 5, 1998
- 19 Buccino Giovanni et al, *Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study*. In *European Journal of Neurosciences*, 13, pp. 400-404
- 20 Mukamel R., Ekstrom A.D., Kaplan J., Iacoboni M., Fried I, (2010) Single-Neuron Responses in Humans during Execution and Observation of Actions, *Current biology* 20(8): 750-756, doi:10.1016/j.cub.2010.02.045
- 21 Fogassi Leonardo, Ferrari Pier Francesco, Gesierich Benno, Rozzi Stefano, Chersi Fabian, Rizzolatti Giacomo. 2005. Parietal lobe: from action organization to intention understanding. *Science* 308: 662-667.
- 22 Dinstein I., Cibu T et al., (2010) *Normal movement selectivity in autism* *Neuron* 66, 461-469
- 23 Bastiaansen J, Keysers C. et al. (2011) *Age-related increase in inferior frontal gyrus activity and social functioning in autism spectrum disorder* *Biological Psychiatry* 88 832-838