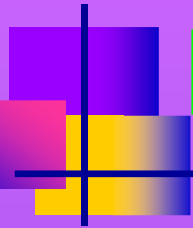


***LE NUOVE ACQUISIZIONI
NEUROBIOLOGICHE
NELL'EZIOPATOGENESI DEI DISTURBI
DELLO SPETTRO AUTISTICO***

Maurizio Pincherle

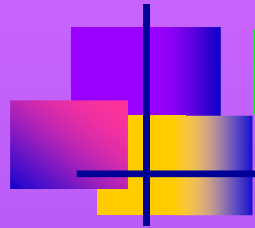
Neuropsichiatra infantile

Responsabile U.O. NPI Zona 9 ASUR - Macerata



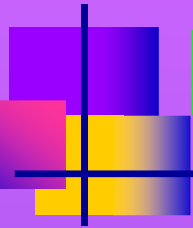
Di cosa parleremo oggi

- Le **cause** dell' autismo
- I **meccanismi** che lo producono
- Le **teorie**
 - Psicodinamiche (Bettleheim e altri)
 - Neurobiologiche (Teoria della mente, SNS – Simulazione incarnata)
 - Tecniche di studio del SNS nell'uomo (fRMN, EEG)
 - Cenni di genetica
 - Ultimi lavori, nuovi scenari



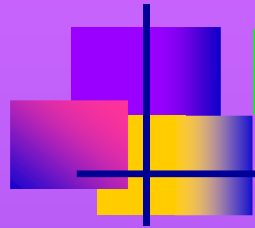
La teoria della mente

- Possedere una teoria della mente significa **attribuire stati mentali** (desideri, emozioni, intenzioni, pensieri, credenze) a se stessi e agli altri e **prevedere quindi il comportamento delle persone** sulla base dei propri stati interni.



La teoria della mente

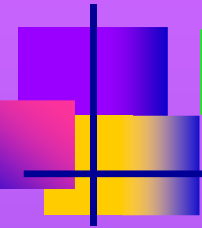
- La teoria della mente ha costituito fin dalla prima metà degli anni 80 una delle ipotesi eziologiche più convincenti dell'autismo, considerando particolarmente il problema delle difficoltà relazionali del bambino



La teoria della mente

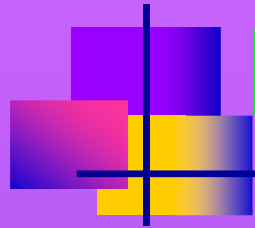
Nel bambino autistico osserviamo:

- Normale capacità di **attribuire una causalità fisica ad un evento**
- **incapacità a comprendere pensieri, desideri e credenze** di altre persone
- **incapacità ad interpretare l'ironia**, le metafore, il sarcasmo e i doppi sensi



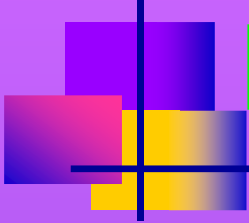
La teoria della mente

Come studiare queste capacità
degli individui ?



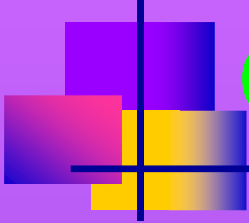
La teoria della mente

- Paradigma della “falsa credenza”
(Wimmer e Armer, 1983)
- Capacità di riconoscere la differenza tra lo stato effettivo delle cose e la rappresentazione mentale propria o altrui
- Si matura nel soggetto sano intorno ai 4 anni, e non viene mai raggiunta dal bambino autistico



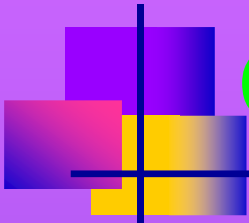
La falsa credenza

- **Test di Sally e Anne** (si presenta ai bambini una scenetta con due personaggi: Sally ed Anne. La prima esce dalla stanza dopo aver lasciato la sua bambola nel proprio cestino; la seconda prende e nasconde la bambola di Sally nel suo cestino, spostandola da dove Sally l'aveva lasciata. Quindi Sally torna per riprendersi la bambola e giocare. Domanda: "Dove va a cercare la bambola Sally?" I bambini dopo i 4 anni rispondono sempre: "dove l'aveva lasciata" I bambini prima dei 4 anni e i b. con autismo rispondono "nel cestino di Ann" dimostrando di non riuscire ad attribuire a Sally uno stato mentale diverso dalla realtà)
- **Prova degli Smarties** (analoga alla precedente: si presenta ai b. un tubetto di smarties in cui è contenuta una matita invece dei cioccolatini, poi viene chiesto al b. cosa dirà un altro bambino che non ha visto il contenuto)



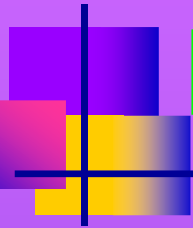
Deficit di precursori evolutivi della teoria della mente

- *espressione mimica* (i bambini autistici hanno una ridotta capacità di espressione mimica e corporea, che normalmente si accompagna ai differenti stati psicologici)
- *attenzione condivisa* (il b. autistico non è in grado di condividere un focus di attenzione con un'altra persona: non guarda spontaneamente dove un adulto indica. Nel b. normale questo riflesso sociale si matura attorno ai 9 mesi) Il deficit di attenzione condivisa sembra esclusivo dell'autismo, non presentandosi in altri handicap mentali)
- *capacità di imitazione precoce* (capacità di rispondere alle persone e non alle cose, distinguendo tra esse: a differenza dei b. normali che imitano in modo innato, attivo e creativo alcune espressioni semplici, questa capacità non si osserva nei b. autistici che presentano più tardivamente solo un'imitazione "parassitaria")



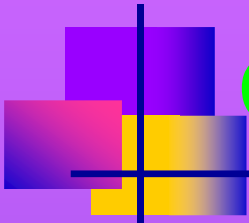
Deficit di precursori evolutivi della teoria della mente

- *gioco simbolico* (di finzione, in cui il b. introduce qualcosa di fantasioso, evidenziando la capacità di distinguere tra realtà ed immaginazione; il b. autistico non riesce mai a fingere nel gioco, che è sempre stereotipato e ripetitivo e mai immaginativo)
- *comunicazione intenzionale* (il b. autistico non riesce ad attribuire ad un adulto un'intenzione e la capacità di comprendere le intenzioni altrui, ma lo considerano solo per la possibilità di essere utilizzate per raggiungere uno scopo)



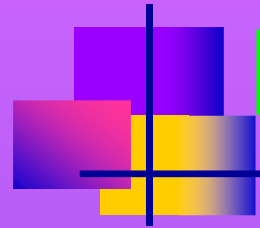
La teoria della mente

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



Ipotesi sul deficit di formazione della teoria della mente

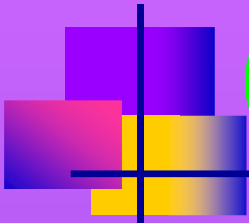
- *innatismo dello stato di partenza*
(i bambini normali possederebbero in modo innato delle informazioni sulla natura delle persone, cosa che non accadrebbe nel b. autistico)
- *innatismo modularista*
(vede come innati solo alcuni tipi di architettura cognitiva ed in particolare la capacità di meta-rappresentazione)



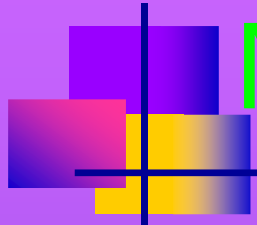
La teoria della mente

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.

Il sistema dei neuroni specchio (SNS)

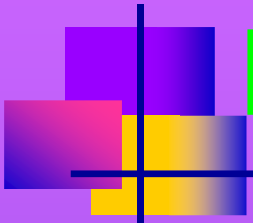


- La forte relazione tra sviluppo motorio e quello neuropsicologico trova conferma a livello anatomico-fisiologico dalla scoperta di **sistemi neuronali strettamente implicati sia nello sviluppo motorio che nello sviluppo dei processi cognitivi.**



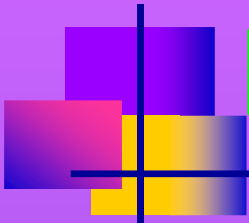
Neuroni specchio

- Sono stati individuati per la prima volta agli inizi degli anni novanta nelle scimmie Rhesus da un gruppo di ricercatori di Parma coordinato da **Gallese e Rizzolatti**.
- Nella scimmia sono stati localizzati in due aree: nella parte posteriore della **circonvoluzione frontale inferiore a livello della corteccia premotoria** ventrale (indicata come regione F5) e nella parte anteriore del lobulo parietale inferiore (denominato PF).



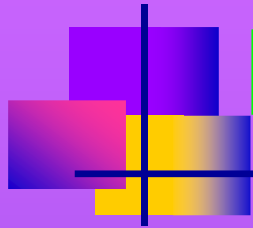
Neuroni specchio

- Il sistema dei neuroni specchio è da considerarsi di fondamentale importanza, a livello sia ontogenetico che filogenetico, per lo sviluppo non solo della funzione motoria, ma **anche del linguaggio e cognitivo-comunicativa**



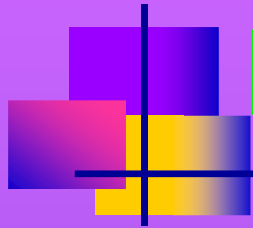
Neuroni specchio

- I neuroni specchio sono neuroni che si attivano sia quando **si compie un'azione**, sia quando la si osserva mentre è compiuta da altri
- La funzione dei neuroni specchio è di **rappresentare azioni osservate** per portare ad una **comprensione** delle stesse, con il **fine di auto-sperimentare** ed **apprendere** le informazioni acquisite dall'ambiente per agire in modo appropriato.



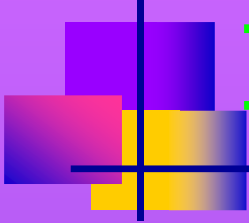
Neuroni specchio

- Pertanto gli individui riconoscono le azioni fatte da altri in quanto la popolazione di neuroni attivata nella loro area pre-motoria durante l'osservazione è congruente a quella che si genera per riprodurre tale azione: infatti i neuroni specchio permettono una **rappresentazione interna**, o meglio una **simulazione incarnata** di una determinata azione reale, sia essa linguistica o socio-comportamentale, "mappando le azioni osservate sugli stessi circuiti nervosi che ne controllano l'esecuzione attiva".



La simulazione incarnata

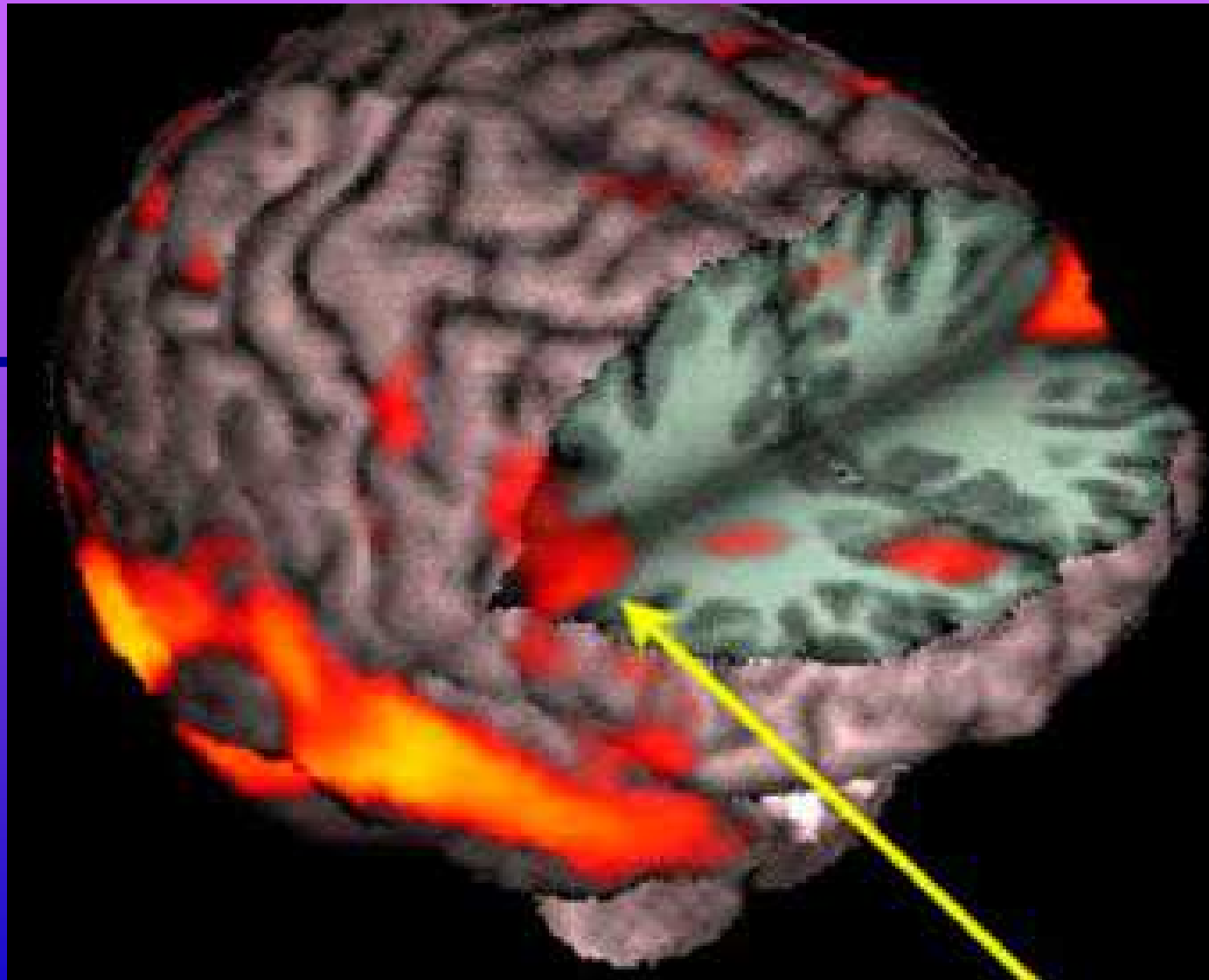
- è quel meccanismo per cui nell'osservatore, oltre alla componente motoria, **si attivano anche le reti neurali deputate al controllo degli stati corporei associati alle azioni, alle emozioni e alle sensazioni altrui.**
- ci fa entrare direttamente **nel mondo del vissuto degli altri** facendoci sentire come nostro un sentimento o una sensazione altrui

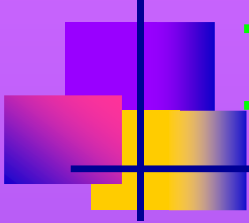


Il SNS nell'uomo

- 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

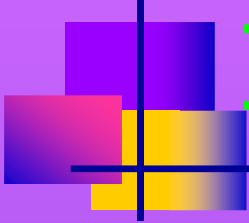
Il SNS dell'uomo alla fRMN





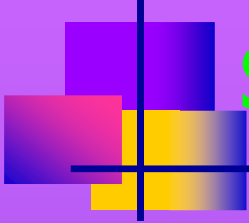
Il SNS nell'uomo

- *Corteccia pre-frontale*
- *Corteccia cingolata anteriore* (ruolo importante nell'empatia)
- *Corteccia insulare* (risposte di dolore ed disgusto)
- *Corteccia giro angolare* (informazione sensoriale e comprensione del linguaggio)



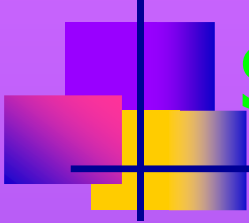
Il SNS nell'uomo

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.



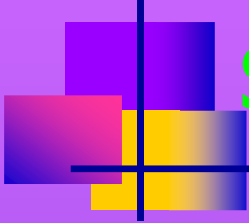
Tra teoria della mente e simulazione incarnata

- *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



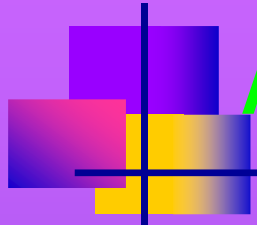
Tra teoria della mente e simulazione incarnata

- *Simulazione incarnata* : i neuroni specchio mettono 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



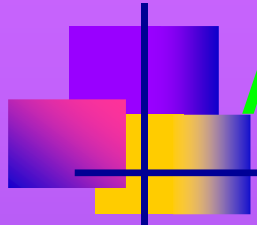
Tra teoria della mente e simulazione incarnata

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.**



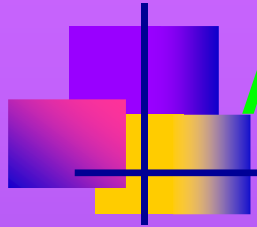
Autismo e SNS

- **Bambino autistico**: molti lavori hanno dimostrato una **ridotta attività dei neuroni specchio** della corteccia pre-motoria (e di altre sedi)
- ciò può spiegare l'alterata valutazione di quelle che possono essere le **intenzioni dell'altro** e l'assenza di una teoria della mente



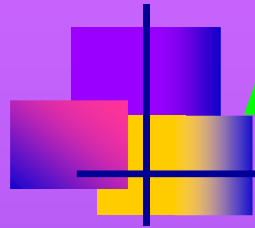
Autismo e SNS

- 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
- Si realizza **un disturbo dell'intersoggettività**, base della comunicazione umana, con impossibilità di entrare in rapporto con l'altro, di comprendere i suoi vissuti, i suoi pensieri



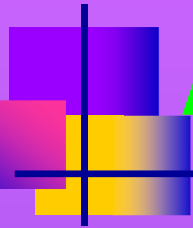
Autismo e SNS

- Successivamente, nel tempo, come conseguenza di ciò, si ha una **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



Autismo e SNS

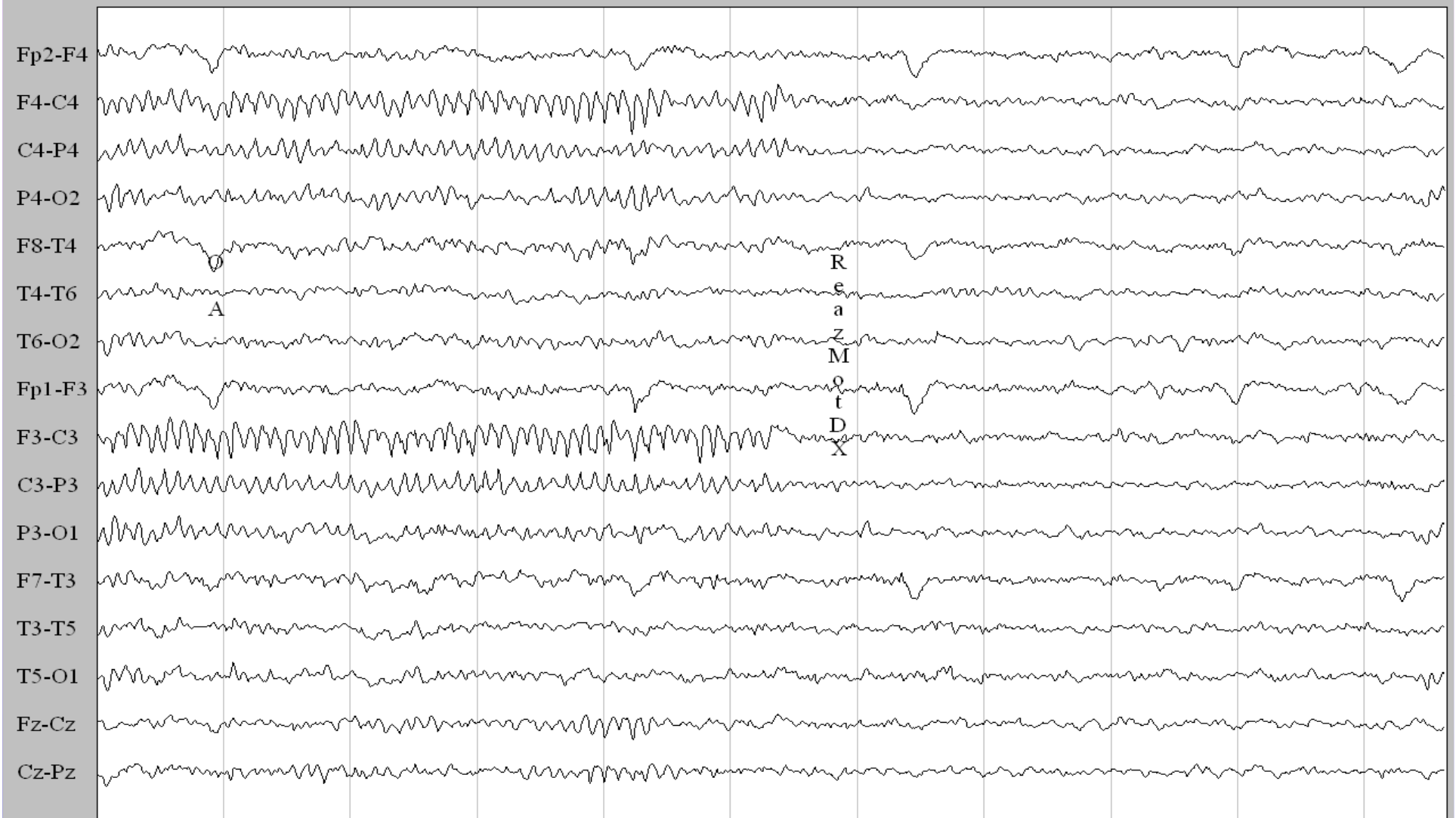
- Già attorno ai **2 anni** il bambino mostra tutta la sua inadeguatezza ed incompetenza nel rapportarsi con l'ambiente che lo circonda
- Mancando il **meccanismo della simulazione incarnata** il bambino autistico viene privato della più importante chiave di lettura del mondo che lo circonda.



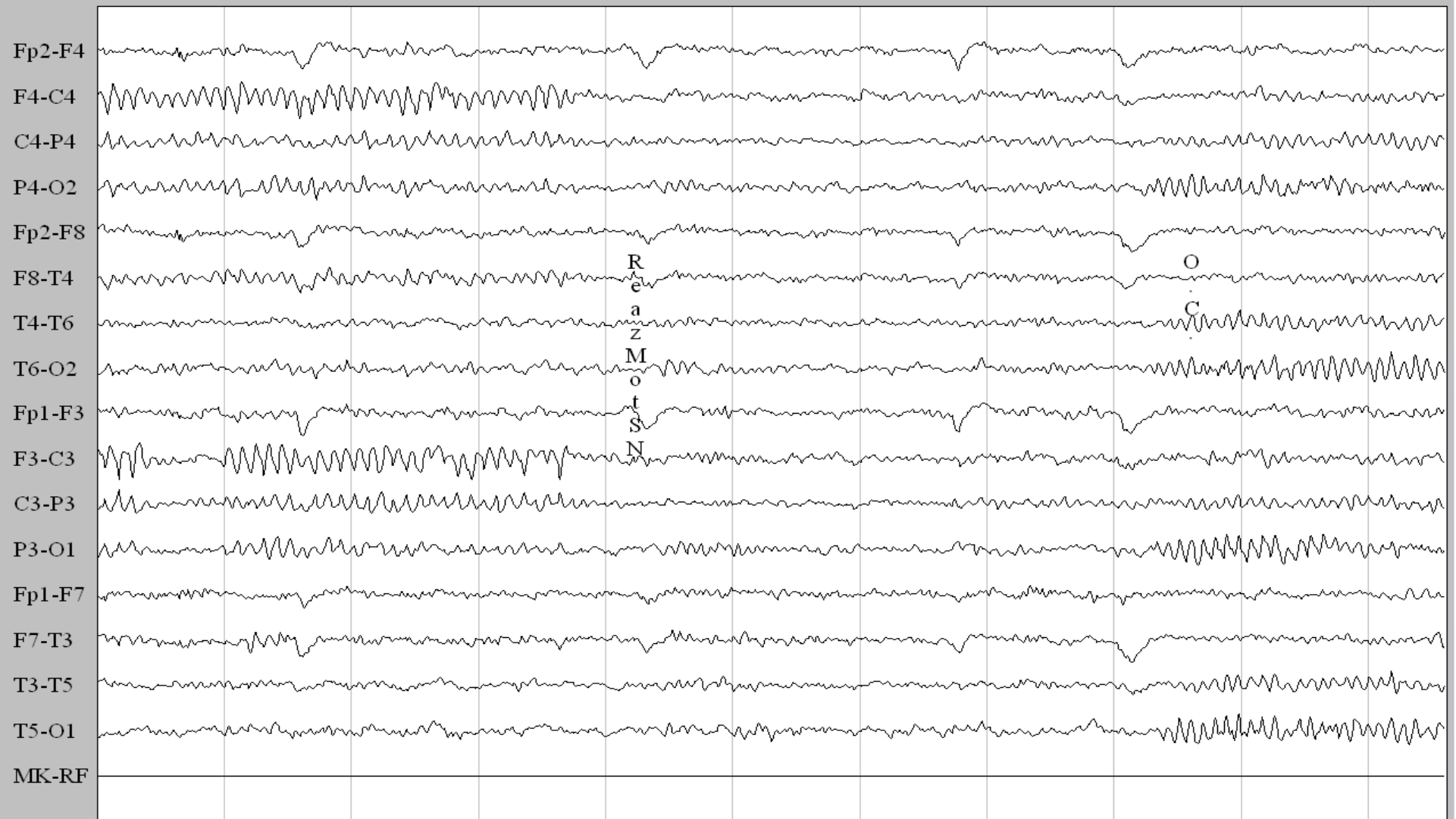
Autismo e SNS: ruolo dell'EEG

- Oberman e Ramachandran (2005) hanno utilizzato l'EEG per la diagnosi precoce di disturbo dello spettro autistico
- Evidenza dell'assenza della reazione di arresto del "mu" rolandico sotto osservazione, ma non nel movimento

Il ritmo "mu – en arceau"

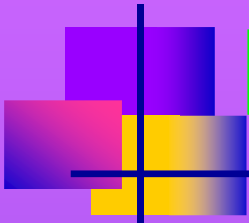


Il ritmo "mu – en arceau"



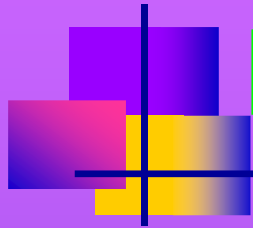
Il nostro laboratorio EEG di Macerata





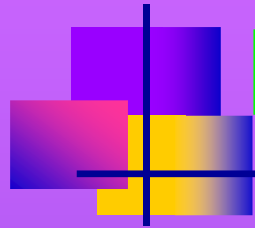
L'EEG quantificato

- Che ruolo potrebbe avere il **qEEG**, che appare in grado di diagnosticare altre patologie neurologiche dell'età evolutiva?
- Utilizzo dell'EEG quantificato nella **diagnosi di ADHD** (Chiarenza e coll.): affidabilità della diagnosi superiore all'85%



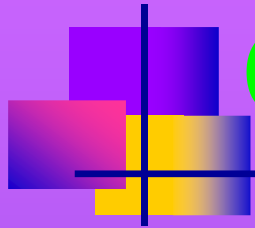
La genetica e l'autismo

- Quali potrebbero essere **le cause** della alterazione della funzionalità del SNS nel soggetto autistico?
- Esistono diversi lavori che hanno rilevato **varianti genetiche associate all'autismo**; alcune di queste varianti (**CNTNAP2**) alla fRMN mostrano **anomalie dell'architettura neuronale** (aumento sinapsi nei lobi frontali; diminuzione collegamenti tra lobi frontali e altri lobi). Quale è il significato di ciò ?



La genetica e l'autismo

- Studi su variazioni del numero di copie (CNV) di parti del DNA (delezioni, duplicazioni)
- Secondo uno studio condotto dai genetisti dell'Università di Atlanta e pubblicato sulla rivista American Journal of Human Genetics: delezione del gene HNF1B localizzato sul cromosoma 17 : rischio 14 volte superiore di disturbo autistico



Gli ultimi studi

- 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

Normal Movement Selectivity in Autism

Ilan Dinstein,^{1,*} Cibu Thomas,³ Kate Humphreys,³ Nancy Minshew,⁴ Marlene Behrmann,³ and David J. Heeger^{1,2}¹Center for Neural Science²Department of Psychology

New York University, 6 Washington Place, New York, NY 10003, USA

³Department of Psychology, Baker Hall, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, PA 15213, USA⁴Department of Neurology, University of Pittsburgh, 3471 Fifth Avenue, Pittsburgh, PA 15213, USA

*Correspondence: ilan.dinstein@weizmann.ac.il

DOI 10.1016/j.neuron.2010.03.034

SUMMARY

It has been proposed that individuals with autism have difficulties understanding the goals and intentions of others because of a fundamental dysfunction in the mirror neuron system. Here, however, we show that individuals with autism exhibited not only normal fMRI responses in mirror system areas during observation and execution of hand movements but also exhibited typical movement-selective adaptation (repetition suppression) when observing or executing the same movement repeatedly. Movement selectivity is a defining characteristic of neurons involved in movement perception, including mirror neurons, and, as such, these findings argue against a mirror system dysfunction in autism.

INTRODUCTION

Impaired social interaction is one of the three core symptoms of the autism spectrum disorders (ASD) (DSM-IV-TR, 2000). This impairment has been attributed to a dysfunction of the human mirror neuron system (Fecteau et al., 2006; Iacoboni and Dapretto, 2006; Oberman and Ramachandran, 2007; Rizzolatti et al., 2009; Williams et al., 2001), which is thought to play a central role in our ability to perceive the intentions and goals of others (Rizzolatti and Craighero, 2004). Evidence supporting this hypothesis comes from neuroimaging studies reporting weaker mirror system responses in ASD individuals, compared with typical control individuals, during movement observation, execution, and imitation tasks. However, previous studies have not assessed the selectivity of cortical activity in mirror system areas for particular movements.

Movement selectivity is a fundamental characteristic of neurons involved in movement perception, including mirror neurons. Accurate perception and interpretation of an observed movement requires the ability to distinguish it from other movements by representing it with a unique neural response. Indeed, movement selectivity is a defining feature of monkey mirror neurons; different subsets of mirror neurons respond to particular preferred movements, whether observed or executed, so that their activity distinguishes between different movements and also between different intentions/goals (Fogassi et al.,

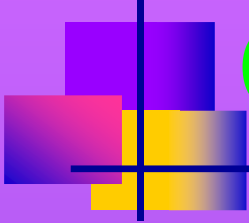
2005; Gallese et al., 1996; Kohler et al., 2002; Umiltà et al., 2001). In previous investigations, we (Dinstein et al., 2007) and others (Chong et al., 2008; Hamilton and Grafton, 2006; Kilner et al., 2009; Lingnau et al., 2009; Shmuelof and Zohary, 2005) have shown that human mirror system areas contain movement-selective neural populations that adapt when hand movements are observed and/or executed repeatedly. Do mirror system areas of individuals with ASD also exhibit such movement-selective responses? The mirror system dysfunction hypothesis would predict not.

Here, we applied an fMRI adaptation protocol to test whether high functioning individuals, meeting clinical criteria for autism, exhibit movement-selective cortical responses equivalent to those of typical controls. Subjects passively observed images of hand postures in one experiment and actively executed the same hand postures in a second experiment. The autism and control subjects exhibited similarly robust cortical responses during the observation and execution of hand movements. Moreover, the profile of movement selectivity in mirror system areas was equivalent in both groups; anterior intraparietal sulcus (aIPS) exhibited both motor and visual adaptation (reduced fMRI responses for repeated versus nonrepeated movements) and ventral premotor (vPM) cortex exhibited motor adaptation. These results argue against a mirror system dysfunction in autism.

RESULTS

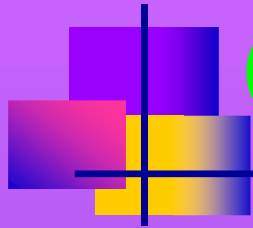
The movement observation experiment assessed adaptation in the visual domain by comparing fMRI (BOLD) responses during observation of a repeating hand posture with responses during observation of different hand postures. Similarly, the movement execution experiment assessed adaptation in the motor domain by comparing fMRI responses during repeated versus nonrepeated execution of hand movements (see Experimental Procedures). According to the mirror system hypothesis, individuals with autism should exhibit not only weaker mirror system responses during observation and execution of movements, but also weaker adaptation during repeated observation and execution of movements.

Whole-brain SPM analyses of the observation and execution experiments showed similar results in the autism and control groups. Typical visual areas responded during movement observation (Figure 1, green), typical motor system areas responded during movement execution (Figure 2, blue), and mirror system



Gli ultimi studi

- Gli autori concludono **confutando l'ipotesi dell'origine dell'autismo legata ad una disfunzione del SNS**
- Perché questi risultati in dissonanza con quelli ottenuti negli ultimi anni da altri studiosi ?
- Non si sa se i soggetti esaminati presentavano forme ad **alto funzionamento**
- Quali risultati si sarebbero ottenuti utilizzando, ad esempio, la più semplice tecnica di inibizione del ritmo mu all'EEG, invece della fRMN utilizzata dal gruppo di Dinstein?



Gli ultimi studi

- C. Keyzers, J. Bastiaansen e coll. dell'università di Groningen (Olanda) in un recente lavoro pubblicato nel maggio 2011 superano i risultati del precedente studio di Dinstein, confermando nuovamente il rilievo di un ruolo determinante del SNS nella genesi dei disturbi dello spettro autistico ed ipotizzando un suo coinvolgimento età-correlato

Biological Psychiatry
Official Journal of the Society of Biological Psychiatry

Welcome, Dr. Pincherle
[My Subscriptions](#) - [My Alerts](#) - [My Profile](#) - [Logout](#)

Search This Periodical for
[Advanced Search](#) - [MEDLINE](#) - [My Recent Searches](#) - [My Saved Searches](#) - [Search Tips](#)

[JOURNAL HOME](#)
[CURRENT ISSUE](#)
[BROWSE ALL ISSUES](#)
[ARTICLES IN PRESS](#)
[PRESS RELEASES](#)
[SEARCH THIS JOURNAL](#)
[JOURNAL INFORMATION](#)

- Aims and Scope
- Editorial Board
- Editorial Disclosures
- Guide for Authors
- FAQs
- Info for Advertisers
- Abstracting/Indexing
- Contact Information
- Society Information
- Pricing Information

[ONLINE SUBMISSIONS](#)
[SUBSCRIBE TO JOURNAL](#)
[RSS](#)

Volume 69, Issue 9, Pages 832-838 (1 May 2011)
[previous](#) | 12 of 26 | [next](#)

Age-Related Increase in Inferior Frontal Gyrus Activity and Social Functioning in Autism Spectrum Disorder

Jozanneke A. Bastiaansen^{a,b}, Marc Thioux^{a,c}, Luca Nanetti^a, Christiaan van der Gaag^d, Cees Ketelaars^b, Ruud Minderaa^d, Christian Keysers^{a,b,c}

Received 23 March 2010; received in revised form 4 November 2010; accepted 5 November 2010; published online 11 February 2011.

Background

Hypoactivation of the inferior frontal gyrus during the perception of facial expressions has been interpreted as evidence for a deficit of the mirror neuron system in children with autism. We examined whether this dysfunction persists in adulthood, and how brain activity in the mirror neuron system relates to social functioning outside the laboratory.

Methods

Twenty-one adult males with autism spectrum disorders and 21 typically developing subjects matched for age, sex, and IQ were scanned in three conditions: observing short movies showing facial expressions, performing a facial movement, and experiencing a disgusting taste. Symptom severity and level of social adjustment were measured with the Autism Diagnostic Observation Schedule and the Social Functioning Scale.

Results

Inferior frontal gyrus activity during the observation of facial expressions increased with age in subjects with autism, but not in control subjects. The age-related increase in activity was associated with changes in gaze behavior and improvements in social functioning. These age-related neurocognitive improvements were not found in a group of individuals with schizophrenia, who had comparable levels of social functioning.

Conclusions

The results of this cross-sectional study suggest that mirror neuron system activity augments with age in autism and that this is accompanied by changes in gaze behavior and improved social functioning. It is the first demonstration of an age-related neurocognitive improvement in autism. Increased motor simulation may contribute to the amelioration in social functioning documented in adolescence and adulthood. This finding should encourage the development of new therapeutic interventions directed at emotion simulation.

Key Words: Aging, autism, emotion, mirror neuron system, schizophrenia, social functioning

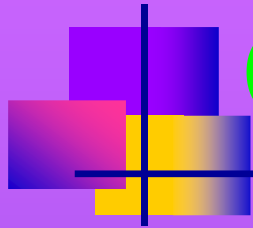
^a Social Brain Laboratory, Department of Neuroscience, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands
^b Autism Team North Netherlands, Lentis, Groningen, the Netherlands
^c Social Brain Laboratory, Netherlands Institute for Neuroscience, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands
^d Department of Psychiatry, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

 Address correspondence to Christian Keysers, Ph.D., Social Brain Laboratory, Netherlands Institute for Neuroscience, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Meibergdreef 47, 1105 BA Amsterdam, the Netherlands

PII: S0006-3223(10)01168-6
doi:10.1016/j.biopsych.2010.11.007
© 2011 Society of Biological Psychiatry. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

**Note: Add-ons open in a new browser window. Please disable any pop-up blocking software before viewing Add-ons.*

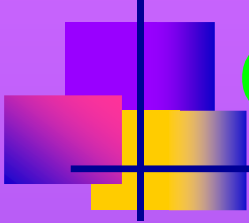
[previous](#) | 12 of 26 | [next](#)



Gli ultimi studi

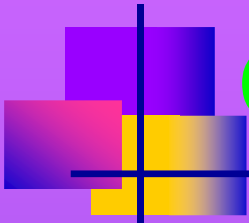
- Da questo recentissimo studio sembra emergere che l'attività del SNS **aumenti con l'età nei soggetti affetti da un disturbo dello spettro autistico**
- ciò comporta cambiamenti nel funzionamento sociale di questi soggetti
- Si tratta della prima dimostrazione di un possibile **miglioramento neuro-cognitivo età-correlato nell'autismo.**

Attivazione del SNS età-correlata



- 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.**

Per finire...ancora dubbi e domande



- Siamo veramente in grado di spiegare in modo semplice e scientificamente preciso molte delle domande che da sempre sono state collegate ai misteri dell'autismo?
- Abbiamo veramente imboccato la strada giusta?
- La direzione di questa strada ci porterà ad una migliore conoscenza dei meccanismi dell'autismo?
- Quanti ostacoli ed imprevisti incontreremo ancora?.....



....Grazie per l'attenzione.....