



*U.O. Neuropsichiatria Infantile dell'Università  
di Milano - Azienda Ospedaliera San Paolo*

**UONPIA A.O. SAN PAOLO**

*Centro per la Cura e lo Studio dell'Autismo  
e dei Disturbi Generalizzati dello Sviluppo*



**Inquadramento psicopatologico dei  
comportamenti dirompenti associati ai  
Disturbi dello Spettro Autistico e  
diagnosi differenziale con i  
comportamenti problema**

**Dr.ssa Federica Aggio**  
**Neuropsichiatra Infantile**  
Inservice 2012

# L'EQUIPE del CENTRO AUTISMO:

NPI responsabile: dr.ssa Monica Saccani

NPI referenti: dr.ssa Federica Aggio

dr.ssa Paola Olgiati

Educatrici Professionali: Tiziana Sordi (responsabile)

Cristina Bellosio

Ernestina Larniani

Melissa Vailati

Laura Tarondo

Marya Procchio

Sara Guarneri

Michela Pastore

Daniela Bassani

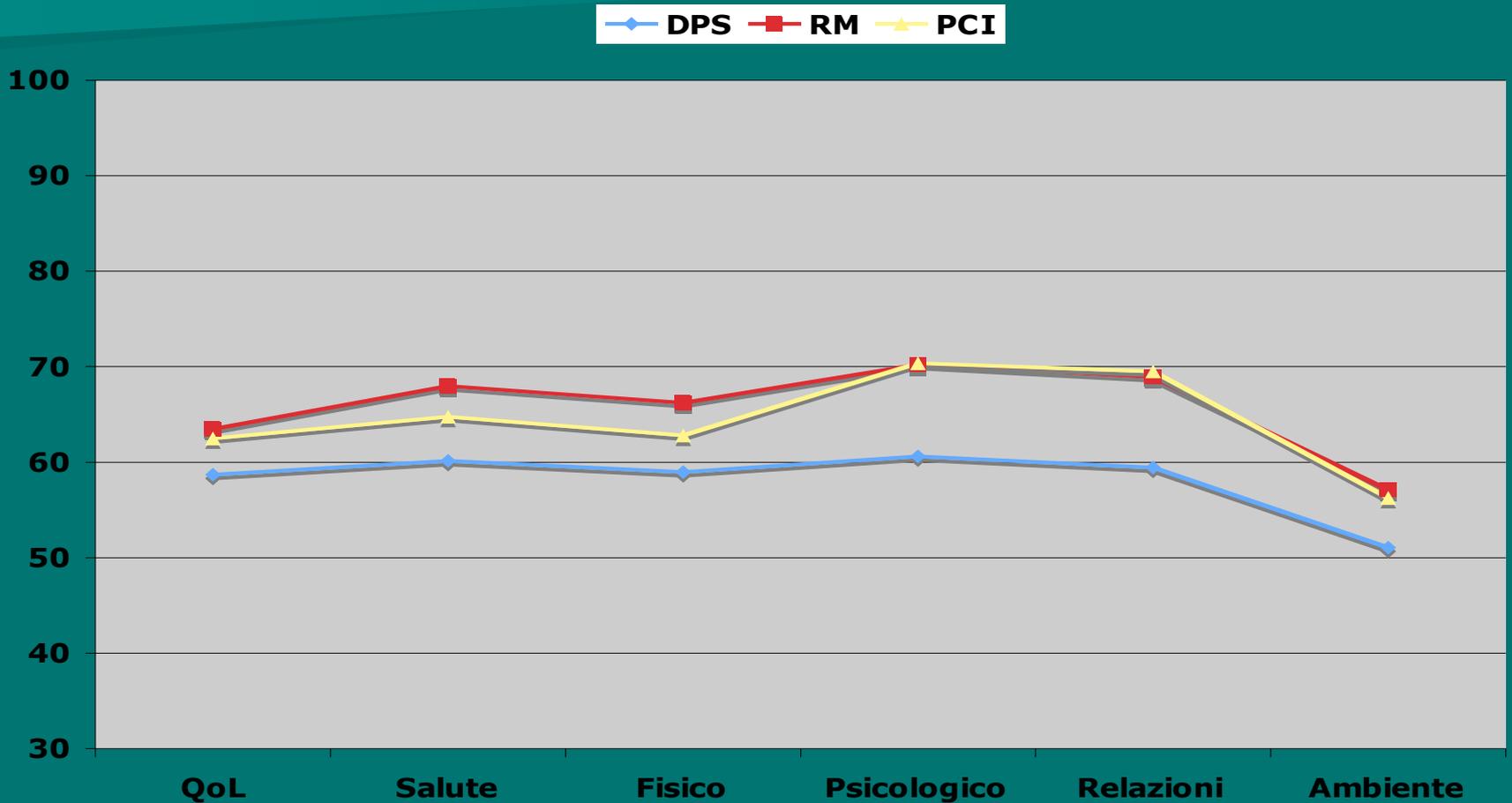
Logopedista: Valentina Crippa

# CONSIDERAZIONI GENERALI:

I Disturbi dello Spettro Autistico rappresentano una sindrome comportamentale, ad eziologia sconosciuta, causata da un disordine dello sviluppo biologicamente determinato, con esordio entro i primi 3 anni di vita, caratterizzata da una compromissione generalizzata in diverse aree dello sviluppo:

- Interazione sociale reciproca
- Comunicazione verbale e non verbale
- Comportamenti, interessi ed attività ristretti, ripetitivi e stereotipati

# The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL): misurazione della qualità della vita



- Esistono quadri atipici di autismo con un interesse più disomogeneo delle aree caratteristiche coinvolte o con sintomi comportamentali meno gravi o variabili, a volte con un QI nella norma;
- Le caratteristiche di spiccata disomogeneità fenomenica suggeriscono che il quadro clinico sia riconducibile ad una famiglia di disturbi con caratteristiche simili, al cui interno si distinguono quadri "tipici" ed "atipici"; tutte queste tipologie sono raggruppabili all'interno dei Disturbi dello Spettro Autistico;

# Spettro autistico

SOGGETTI CON ASD POSSONO AVERE UN RANGE di ABILITA' MOLTO VARIO

SPETTRO AUTISTICO



Triade di impairment

Asperger syndrome



Learning disabilities



Normal IQ



genius



# DSM-V: un'unica categoria diagnostica DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO

Peart K.N. (2012). Yale University - Press Release  
American Psychiatric Association, (2011), Autism Spectrum Disorder, DSM-V Development.

- Comprende: Disturbo Autistico, Sd. Asperger, Disturbo disintegrativo dell'infanzia, e PDD-NOS.
- La distinzione tra i diversi disturbi è stata trovata **inconsistente** nel tempo, **variabile** tra i diversi centri diagnostici e spesso **associata a severità, livello linguistico o QI** invece che alle caratteristiche specifiche dei diversi disturbi.
- L'autismo è meglio rappresentato da una **singola categoria diagnostica** che si possa adattare alle presentazioni cliniche individuali (es. severità, abilità verbale e altre) e alle condizioni associate (es. disordini genetici conosciuti, epilessia, disabilità intellettuale e altre)

# Nuovi criteri per la diagnosi di Disturbo dello Spettro Autistico secondo il DSM-V:

Devono essere soddisfatti i criteri A, B, C e D:

- A. Deficit persistente nella comunicazione sociale e nell'interazione sociale** in diversi contesti, non spiegabile attraverso un ritardo generalizzato dello sviluppo, e manifestato da tutti e 3 i seguenti punti:
1. Deficit nella reciprocità socio-emotiva: approccio sociale anormale e fallimento nella normale conversazione e/o ridotto interesse nella condivisione degli interessi e/o mancanza di iniziativa nell'interazione sociale.
  2. Deficit nei comportamenti comunicativi non verbali usati per l'interazione sociale
  3. Deficit nello sviluppo e mantenimento di relazioni, appropriate al livello di sviluppo (non comprese quelle con i genitori e caregiver).
- B. Comportamenti e/o interessi e/o attività ristrette e ripetitive** come manifestato da almeno 2 dei seguenti punti:
1. Linguaggio e/o movimenti motori e/o uso di oggetti, stereotipato e/o ripetitivo
  2. Eccessiva aderenza alla routine, comportamenti verbali o non verbali riutilizzati e/o eccessiva resistenza ai cambiamenti
  3. Fissazione in interessi altamente ristretti con intensità o attenzione anormale
  4. Iper-reattività e/o Ipo-reattività agli stimoli sensoriali o interessi inusuali rispetto a certi aspetti dell'ambiente
- C. I sintomi devono essere presenti nella prima infanzia** (ma possono non diventare completamente manifesti finché la domanda sociale non eccede il limite delle capacità).
- D. L'insieme dei sintomi deve compromettere il funzionamento quotidiano.**

- I deficit nella comunicazione e nel comportamento sociale sono inseparabili e più accuratamente considerati come un singolo insieme di sintomi.
- I ritardi nel linguaggio non sono ne unici ne universali rispetto allo spettro autistico e sono più accuratamente considerati come un fattore che influenza la presentazione clinica della sintomatologia autistica piuttosto che come definatori della diagnosi.
- Richiedere che entrambi i criteri (1 e 2) siano raggiunti aumenta la specificità della diagnosi senza intaccarne la sensibilità rispetto ai diversi livelli, dal moderato fino al più severo.

# TIPOLOGIE del COMPORTAMENTO SOCIALE

Il Comportamento è una funzione delle interazioni tra la persona e l'ambiente



# I nostri contesti:

- La famiglia:
  - stile di parenting
  - familiarità positiva per disturbi psicopatologici (disturbo bipolare; disturbi dirompenti del comportamento, ADHD; disturbo ansioso-depressivo)
  - Presenza di fratelli/sorelle
  - Rete sociale familiare
- I nostri Servizi
- La scuola
- Servizi ludico-ricreativi
- Il bambino  ragazzo  adulto

## Variabili che possono influenzare la manifestazione di un comportamento problema:

### ■ Condizioni personali

- Condizioni ambientali: rumori, illuminazione, spazi inadeguati tra le persone, numero di persone presenti, elementi sensoriali
- Condizioni sociali: presenza di particolari figure ciascuno con il proprio ruolo sul bambino (educatori, insegnanti, genitori...), modificazioni nelle figure di riferimento, presenza di coetanei e quantità di attenzione riservata...
- Condizioni educative: programmi imprevedibili o cambiamenti nelle routine, compiti complessi, insufficienza di agenti di rinforzo nella situazione...

# Condizioni personali

- Malattie organiche/croniche (epilessia, disturbi del movimento, allergopatie, problemi visivi, disturbi endocrinologici...)
- Stato di malessere temporaneo
- Disturbi del sonno → iperattività diurna
- Disturbi gastro-intestinali
- Selettività alimentare
- Tappe dello sviluppo psicofisico

# I Comportamenti Problema nelle persone ASD

Valutare, comprendere...e gestire

1. il comportamento problema svolge una funzione specifica;
2. il comportamento problema ha una funzione comunicativa;
3. il comportamento problema non si manifesta casualmente;
4. un solo comportamento problema può avere molteplici funzioni.

Identificare e definire i  
comportamenti problema



Dare una priorità ai  
comportamenti problema



Condurre la valutazione e  
formulare delle ipotesi



Collegare i risultati della  
valutazione all'intervento

Si definiscono “problematici” quei comportamenti che:

1. Interferiscono con l'apprendimento e con lo sviluppo in generale
2. Possono provocare danni alla persona stessa che li emette, ad altri o ad oggetti
3. Sono considerati inaccettabili da un punto di vista sociale

NON

Non vengono considerati “problematici” quei comportamenti che, **per quanto particolari o bizzarri**

- Non interferiscono con lo sviluppo sociale, cognitivo ed affettivo della persona
- Non creano danni alla persona ad altri o ad oggetti

# VALUTAZIONE dei COMPORTAMENTI PROBLEMA:

- Valutazione quantitativa (quante volte?)
  - Rilevazione della frequenza
- Valutazione qualitativa (perché?)
  - Analisi funzionale

# La valutazione quantitativa

aiuta a:

- comprendere la rilevanza del problema
- comprendere se esistono momenti, orari o situazioni maggiormente problematiche nella giornata
- verificare la riduzione del comportamento in funzione dell'intervento mettendo in relazione il "prima" e il "dopo"
- verificare che sia proprio l'intervento a funzionare (e non altre variabili)
- cogliere i rapporti fra il comportamento problematico della persona e l'ambiente che lo circonda



definire il senso ovvero la **funzione comunicativa**  
di quel comportamento

# La valutazione qualitativa

## Analisi funzionale

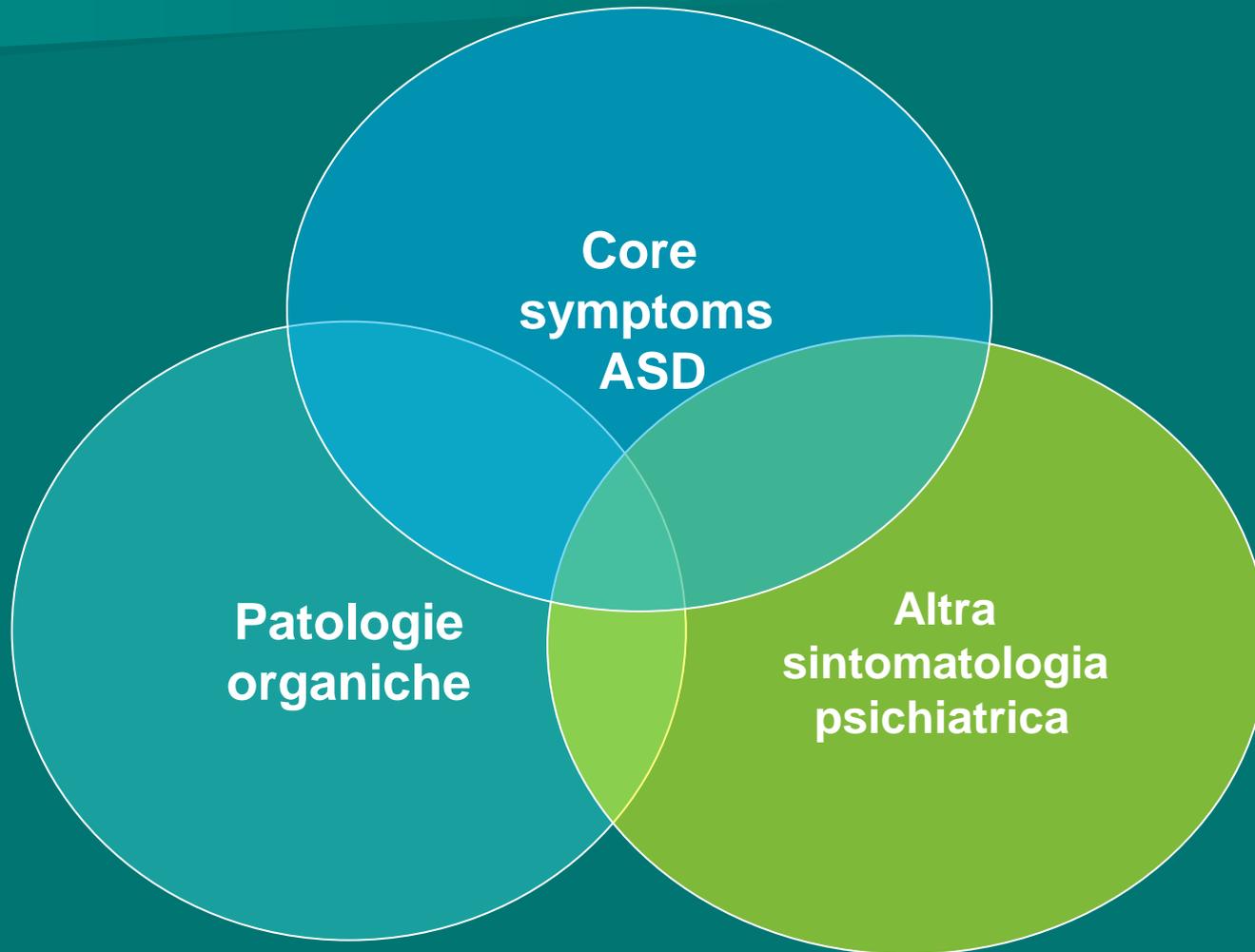
- **A Antecedenti:**
  - Tutto ciò che viene prima o precede il comportamento B, ovvero
    - Data, orario, situazione
    - Persone presenti
    - Attività in corso
    - Cosa fa l'interlocutore subito prima del comportamento B
- **B Comportamento:**
  - Il comportamento problematico
- **C Conseguenze:**
  - Tutto ciò che segue il comportamento B, ovvero
    - Cosa cambia nell'ambiente
    - Cosa fa l'interlocutore subito dopo il comportamento B

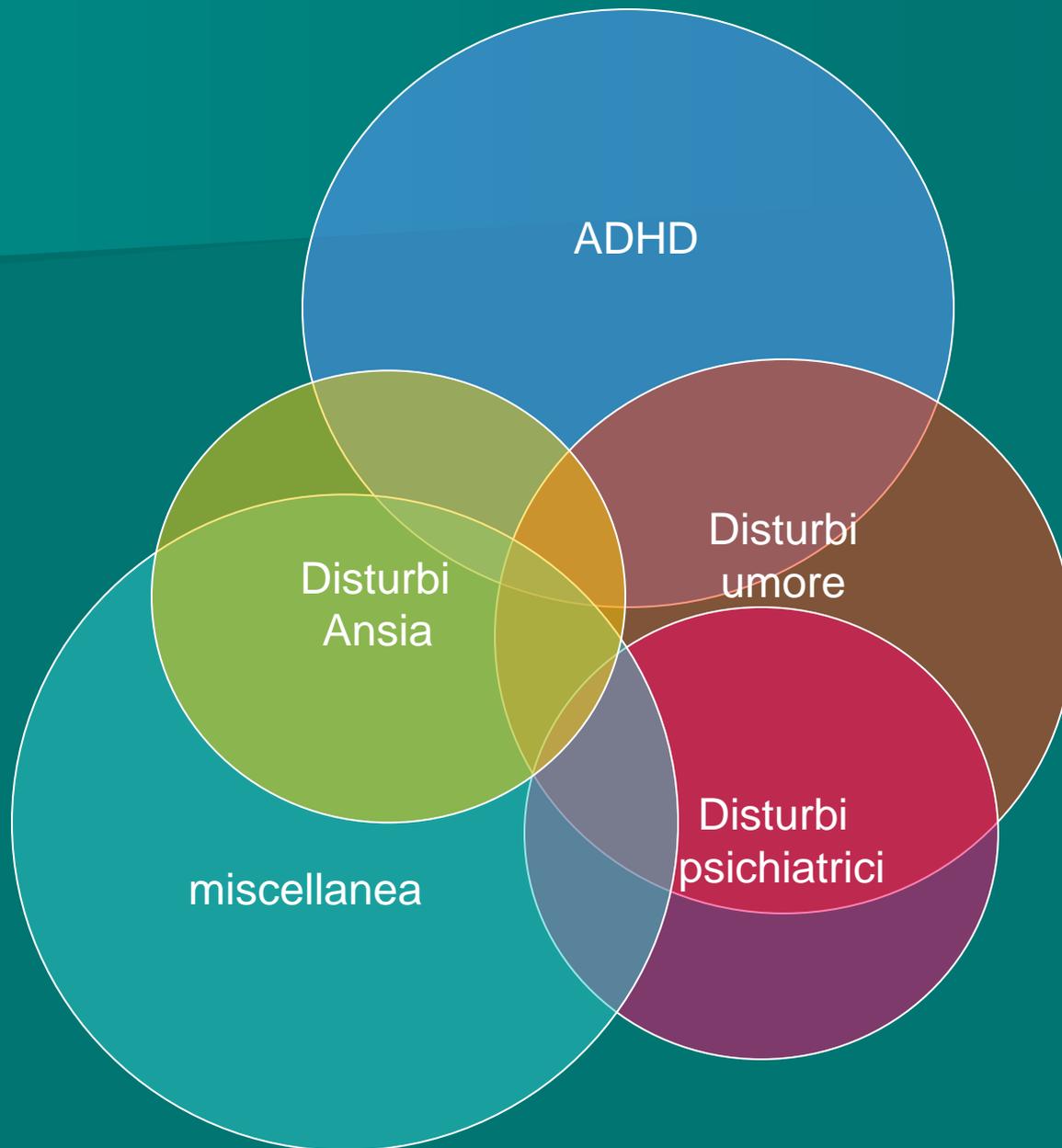


La funzione del comportamento problema è relativa a quella persona in quella situazione e può variare nel tempo e in situazioni diverse.

Nessun comportamento ha una funzione "fissa" : nessun comportamento ha sempre lo stesso senso

# QUADRI PSICOPATOLOGICI ASSOCIATI AI DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO





## NEI DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO AD ALTO FUNZIONAMENTO

- Circa il 65% dei bambini e adolescenti con Asperger syndrome soffre di un disturbo psichiatrico in comorbidità.
  - ADHD è il più comune nei bambini con ASD
  - il Disturbo depressivo è il più frequente tra gli adolescenti e gli adulti.

*(Ghaziuddin et al., 1998; Gillberg and Billstedt, 2000)*

- Nei campioni clinici almeno il 10% dei pazienti che afferiscono per la valutazione ADHD presentano un ASD in associazione

*(Arnold et al, 2003)*

- La sovrapposizione della sintomatologia ASD con sintomi di altri disturbi psichiatrici è spesso la ragione della diagnosi tardiva nelle sindromi dello spettro autistico ad alto funzionamento (S. Asperger, PDD-NAS ad alto funzionamento)

*(Luteijn et al, 2000, Sikora et al, 2008)*

# Valutazione dei sintomi ADHD nell'Autismo



**Iperattività**



**Deficit di attenzione**



**Impulsività**

# Criteri Diagnostici DSM IV:

sono necessari per la diagnosi di ADHD

- **Numero dei sintomi:** almeno 6 nell'area dell'inattenzione o dell'iperattività/impulsività
- **Durata:** da almeno 6 mesi
- **Età all'esordio:** prima dei 7 anni
- **Pervasività:** le limitazioni funzionali devono essere significative in almeno due diversi contesti (scuola, lavoro, casa...)
- **Intensità:** maggiore rispetto alla media per età e per QI
- **Esclusione:** i sintomi non devono caratterizzare in modo esclusivo altre malattie mentali

# Si conosce relativamente poco della ricorrenza di ADHD nei Disturbi dello Spettro Autistico (ASD) perchè:

- gli studi dell'ADHD escludono soggetti con ASD
- DSM-IV e ICD-10 non permettono la diagnosi in comorbidità di ADHD in presenza di ASD

# Sintomatologia ADHD in ASD

- Il disturbo attentivo è un dato clinico rilevante nei soggetti ASD ad alto funzionamento
  - Viene descritto come distraibilità
  - Concorre alle difficoltà di processazione delle informazioni
  - Concorre alla compromissione sociale
- Iperattività e impulsività possono essere di severità importante
- Spesso sintomi associati di comportamento oppositivo e instabilità del tono dell'umore

(Arnold et al. 2003; Gadow et al. 2006; Goldstein and Schwebach 2004; Hattori et al. 2006; Lee and Ousley 2006; Yoshida and Uchiyama 2004)

# Conclusioni

- Si può porre diagnosi di ADHD solo in caso di sintomi severi e persistenti nel tempo
- Attenzione al ruolo giocato da fattori organici, ad esempio ipertiroidismo
- Peso di altri disturbi psichiatrici associati
- Devono essere soddisfatti i criteri diagnostici per entrambi i disturbi, ADHD e ASD.

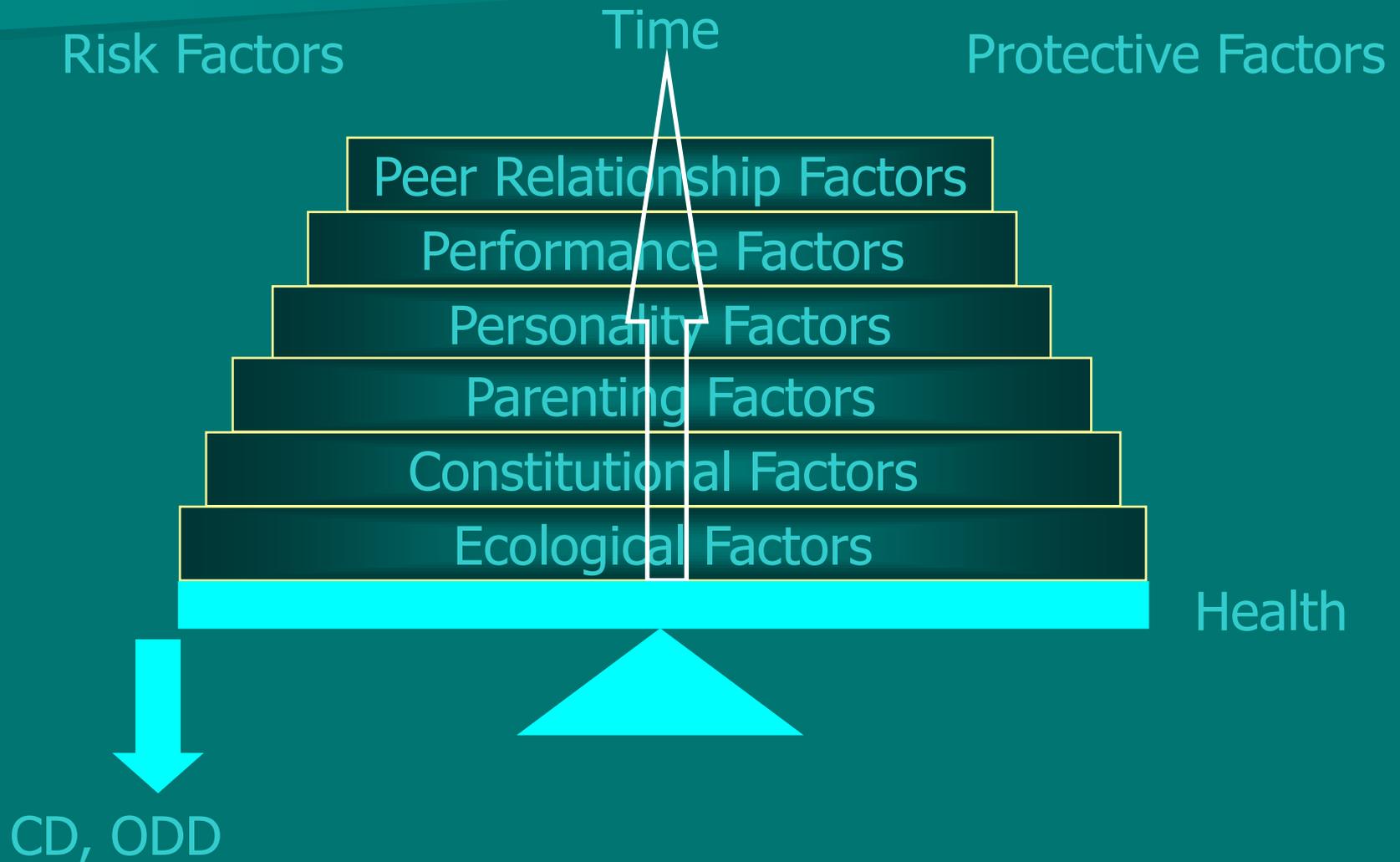
# DISTURBI DA COMPORTAMENTO DIROMPENTE

- **Disturbo Oppositivo Provocatorio (ODD)**
- **Disturbo della Condotta**
  - Tipo ad Esordio nella Fanciullezza
  - Tipo ad Esordio nell'Adolescenza
- **Disturbo da Comportamento Dirompente NAS**



**DISTURBO ANTISOCIALE di  
PERSONALITA'**

# MODELLO DI SVILUPPO DEI DISTURBI DA COMPORTAMENTO DIROMPENTE



# DISTURBO OPPOSITIVO PROVOCATORIO

modalità di comportamento negativistico, ostile, e provocatorio che dura da almeno 6 mesi, durante i quali sono stati presenti 4 (o più) dei seguenti:

- spesso va in collera
- spesso litiga con gli adulti
- spesso sfida o non rispetta le regole degli adulti
- spesso irrita deliberatamente le persone
- spesso accusa gli altri per i propri errori
- spesso è suscettibili o è irritato dagli altri
- spesso è arrabbiato o rancoroso
- spesso è dispettoso o vendicativo

**Nota:** Considerare soddisfatto un criterio solo se il comportamento si manifesta più frequentemente rispetto a soggetti paragonabili età e livello di sviluppo.

- ✓ l'anomalia del comportamento causa compromissione clinicamente significativa del funzionamento sociale, scolastico o lavorativo.
- ✓ i comportamenti non si manifestano esclusivamente durante il decorso di un Disturbo Psicotico o di un Disturbo dell'Umore.
- ✓ non sono soddisfatti i criteri per il Disturbo della Condotta, e, se il soggetto ha 18 anni o più, non risultano soddisfatti i criteri per il Disturbo Antisociale di Personalità.

# DISTURBO DELLA CONDOTTA

modalità di comportamento ripetitiva ed persistente in cui i diritti fondamentali degli altri o le principali norme/regole societarie appropriate per l'età vengono violati, come manifestato dalla presenza di tre (o più) dei seguenti criteri nei 12 mesi precedenti, con almeno un criterio presente negli ultimi 6 mesi:

- aggressione a persone o animali
  - distruzione di proprietà
  - frode o furto
  - gravi violazioni di regole
- ✓ l'anomalia del comportamento causa compromissione clinicamente significativa del funzionamento sociale, scolastico, o lavorativo
- ✓ se il soggetto ha 18 anni o più, non sono soddisfatti i criteri per il Disturbo Antisociale di Personalità
- ✓ Specificare il tipo sulla base dell'età all'esordio:  
**Tipo ad Esordio nella Fanciullezza:** < 10 anni di età.  
**Tipo ad Esordio nell'Adolescenza:** assenza di tutti i criteri < 10 anni di età
- ✓ Specificare la gravità:  
**Lieve:** pochi o nessun problema e problemi che causano solo lievi danni agli altri  
**Moderato:** numero di problemi intermedi  
**Grave:** molti problemi di condotta in aggiunta a quelli richiesti per fare la diagnosi o problemi che causano notevoli danni agli altri

- **aggressione a persone o animali**

- minacce
- scontri fisici
- uso di armi
- crudeltà fisica su persone o animali
- coercizioni sessuali



- **distruzione di proprietà**

- appiccare il fuoco
- distruggere proprietà in altro modo, con intenzione di fare danno



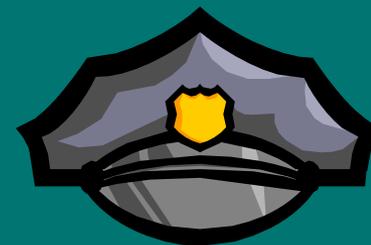
- **frode o furto**

- entrare in un edificio o in un'auto per rubare
- mentire per ottenere vantaggi
- furto in negozi

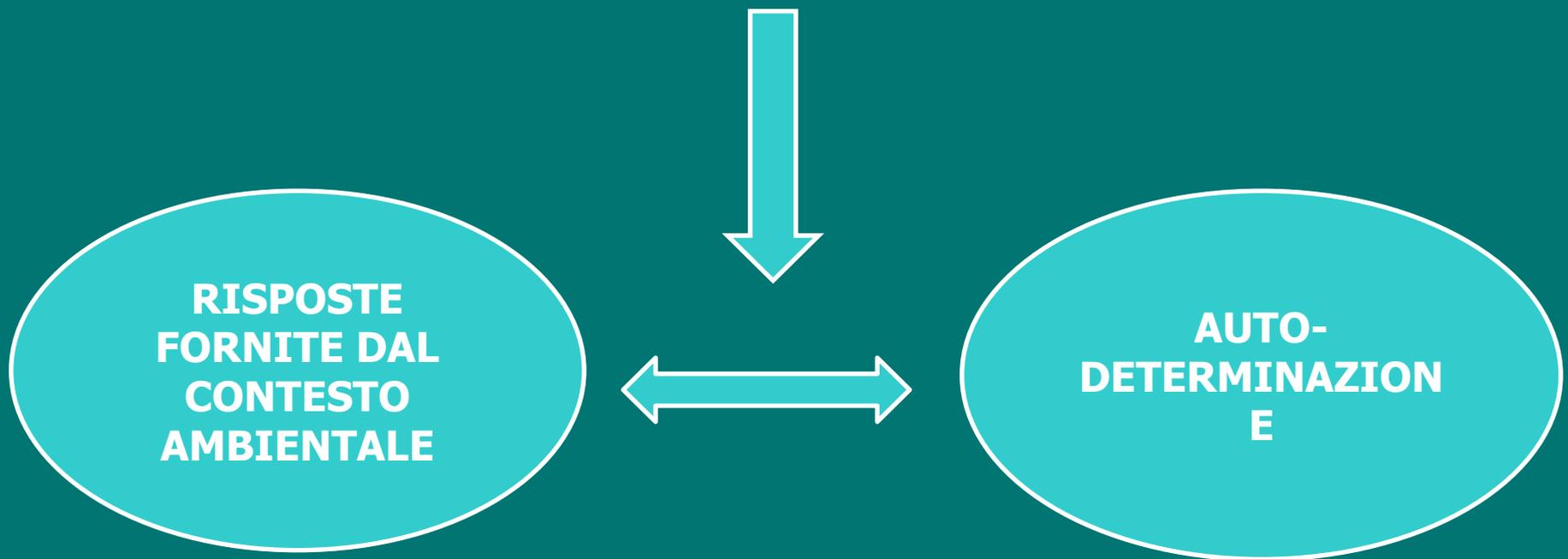


- **gravi violazioni di regole**

- fuggire di casa almeno 2 volte
- passare la notte fuori di casa prima di 13 anni contro il volere dei genitori
- marinare sistematicamente la scuola



# Importante distinguere la presenza di un Disturbo Oppositivo-provocatorio in comorbidity con ASD



# Fattori che compongono la dimensione aggressività:

- gravità (lieve, medio, grave)
- presenza di discontrollo degli impulsi
- tipo di aggressività (fisica o verbale)
- tipo di vittima (persone, oggetti, sé stesso)
- espressività esplicita (aggressioni, crisi esplosive) o subdola (furti, piromania)
- finalità ostile (danneggiare la vittima) o strumentale (ottenere un vantaggio)

# COMPORAMENTO AGGRESSIVO

= attività deliberatamente lesiva sul piano fisico, materiale e psicologico  
diverse forme di aggressività:

## REATTIVA – IMPULSIVA (calda)

- alti livelli di arousal, rabbia e paura
- risposta ad un evento avvertito come “provocatorio”
- difficoltà nelle capacità di riflessione sulle proprie emozioni

## PROATTIVA (fredda)

- bassi livelli di arousal
- aggressività volta a perseguire un fine preciso, > progettazione
- dominata da componenti cognitive ed intenzionali

## DELINQUENZA e ANTISOCIALITA'

= forma di aggressività in cui vi è un'esplicita violazione di norme e leggi che regolano  
Il comportamento sociale

- Sindromi aggressive: distruzione di oggetti; bullismo; vandalismo; danno fisico
- Sindromi delinquentziali: trasgressione delle regole sociali; furti; tendenza a mentire e marinare la scuola

# IL CIRCUITO DELL'AGGRESSIONE



# SISTEMI NEUROTRASMETTITORIALI COINVOLTI NEL MECCANISMO DELL'AGGRESSIVITA' REATTIVA (CALDA) O PROATTIVA (FREDDA): RUOLO DEI GLUCOCORTICOIDI E DELLA SEROTONINA

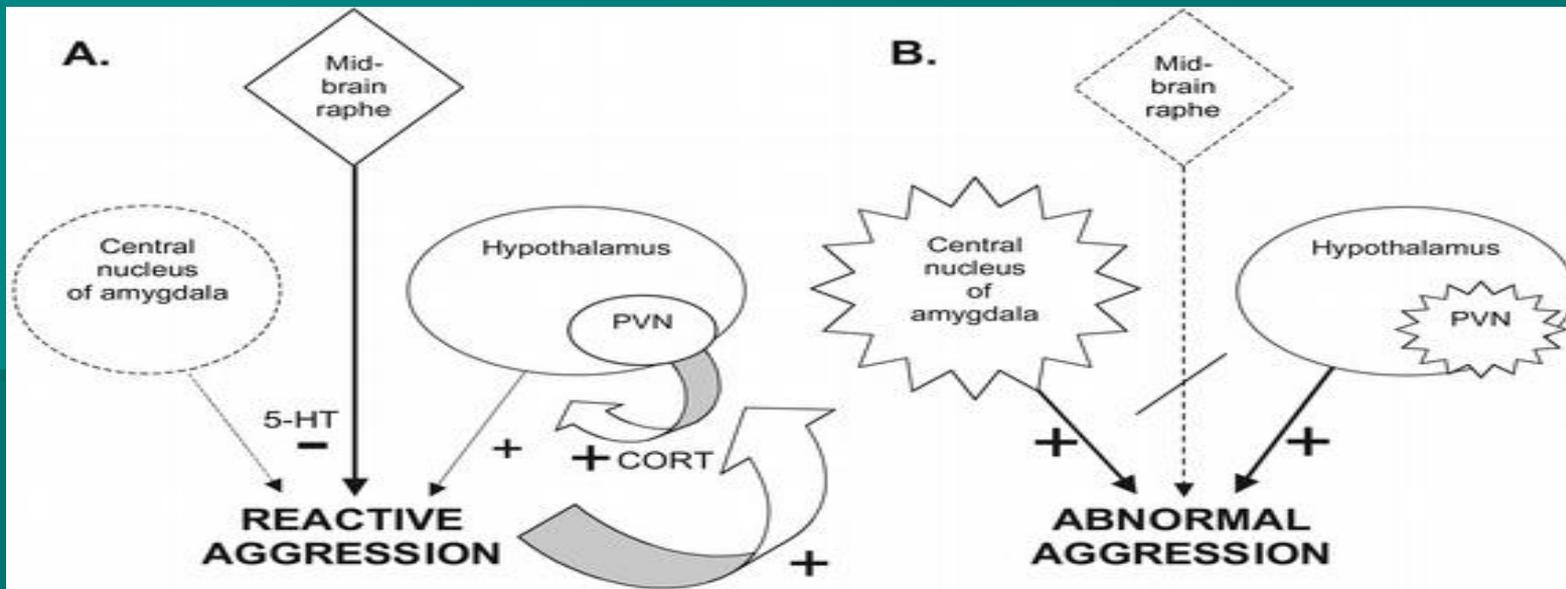
(Haller et al, 2005)

## FORME DI AGGRESSIVITA' REATTIVA - Hyperarousal-driven aggressiveness

risposta acuta allo stress con attivazione del sistema ipotalamo-ipofisi-surrene (glucocorticoidi) e con una risposta esagerata del sistema stesso ad altri stress correlati (feedback positivo)

## FORME DI AGGRESSIVITA' PROATTIVA - Hypoarousal-associated aggressiveness

- deficit del sistema ipotalamo-ipofisi-surrene (glucocorticoidi)
- minor ruolo sistema serotoninergico
- minore attivazione dei neuroni pre-frontali
- ruolo centrale assunto dall'amigdala



Brain mechanisms thought to be involved in **normal, reactive aggression (A)** and **abnormal forms of aggression (B)** in the rat, according to Haller et al. (2005).

In circumstances where reactive aggression is exhibited, there is an inverse relationship between **serotonergic activity** in the midbrain raphe and attack patterns towards non-vulnerable targets. This explains the efficacy of 5-HT enhancing drugs (such as SSRIs) in reducing reactive aggression.

There is also a **positive feedback loop between glucocorticoid secretion and reactive aggression, such that exposure to stressors increases the probability of aggressing**. The very act of fighting is itself a stressor, leading to increased secretion of glucocorticoids.

In contrast, glucocorticoid-deficient animals exhibit abnormal forms of aggression, fighting when they are far larger than their opponent and directing attacks towards vulnerable targets such as the head. Activity in neurons of the **central nucleus of the amygdala** and paraventricular nucleus (**PVN**) of the **hypothalamus** is strongly enhanced while the restraining influence of raphe 5-HT neurons is removed. This lack of a relationship between 5-HT activity and abnormal aggression explains the failure of 5-HT-acting drugs to inhibit this form of aggression. Since 5-HT modulates the excitability of neurons in the amygdala, an effect that is glucocorticoid dependent, reduced efficacy of 5-HT to inhibit cellular activity may underlie the increased activation of the amygdala in glucocorticoid-deficient animals

SVILUPPO  
DEL LINGUAGGIO

MENTALIZZAZIONE

EMPATIA

CARATTERISTICHE PRO-SOCIALI:

- capacità di sviluppare **strategie di cooperazione e negoziazione** dei conflitti: condividere il proprio materiale; accettare nuovi compagni
- capacità di **comprendere intenzioni e motivazioni altrui** ed adottare il punto di vista dell'altro
- **capacità di comunicare**: condividere informazioni su di sé e sui propri sentimenti; alternanza dei turni; capacità di ascolto dell'altro
- capacità di **regolare le proprie emozioni** soprattutto negative
- capacità di **tollerare la frustrazione**
- **senso dell'umorismo**

(Bierman 2004, Tani-Bagatti, 2003)

**EMPATIA** = capacità di immedesimarsi in un'altra persona fino a coglierne i pensieri e gli stati d'animo (Galimberti, 1992).

Condizione necessaria perché si sviluppi empatia è la capacità di riconoscere le emozioni.

I bambini e gli adolescenti che esibiscono comportamenti aggressivi, presentano spesso **difficoltà nel riconoscimento delle emozioni** e soprattutto nel **comprendere la relazione tra emozione e contesto**.

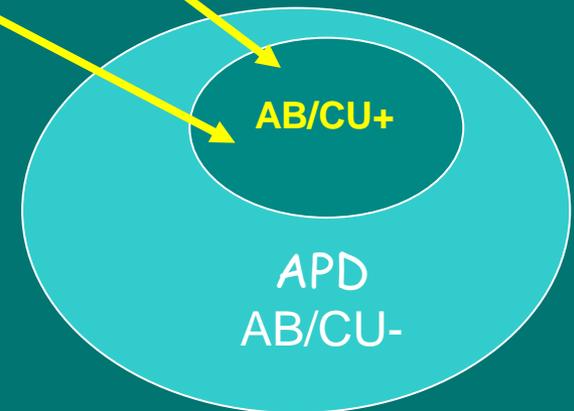
Quando un comportamento aggressivo viene esibito da un soggetto che manca di empatia, le conseguenze sono più gravi, in quanto **l'impossibilità di identificarsi con la vittima impedisce di comprendere l'effetto delle proprie azioni, ed anzi l'esperienza di aver provocato dolore può fungere da autorinforzo positivo, favorendo il reiterarsi dell'azione aggressiva.**

Per questo motivo, tratti aggressivi in soggetti incapaci di empatizzare aumentano il rischio di sviluppare un disturbo antisociale di personalità di tipo psicopatico.

# PSICOPATIA

- "psicopatici" = sottotipo di soggetti affetti da Disturbo Antisociale di Personalità
- soggetti psicopatici mostrano le seguenti caratteristiche:
  - difficoltà nella regolazione delle emozioni e delle relazioni interpersonali
    - tratto Callous/Unemotional (CU+)
  - comportamento antisociale (AB)
    - "covert" = aggressività non manifesta

(Frick & Morris, 2004)



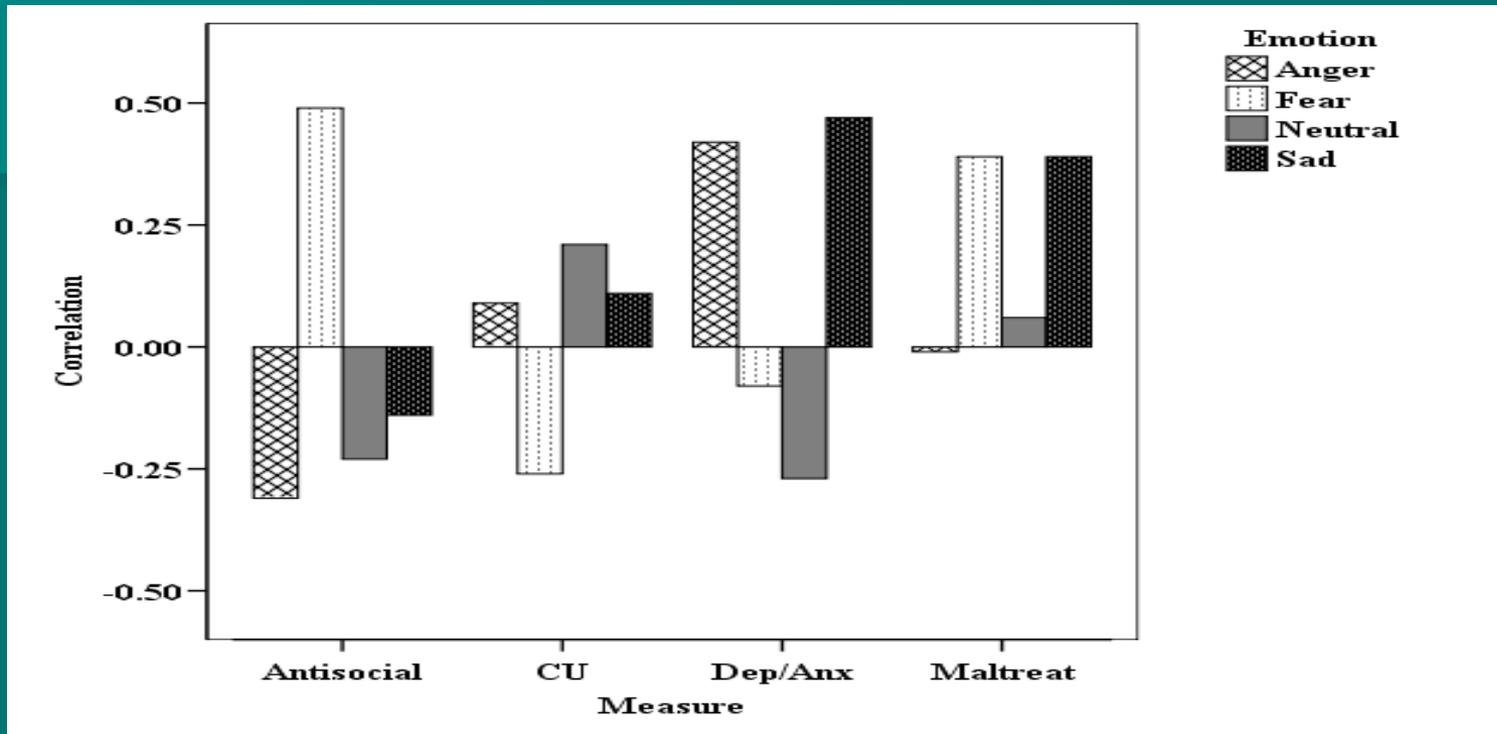
# CARATTERISTICHE DEL SOTTOGRUPPO AB/CU+

si tratta di un fenotipo distinto e stabile con una forte componente ereditaria (43%)



- fenotipo antisociale con **maggiore severità e stabilità dei problemi di condotta**: eccessiva aggressività reattiva + forme proattive; > esordio precoce di delinquenza
- difficoltà nel riconoscere e processare le emozioni negative (paura, ansia, stress) e nel riconoscere tali emozioni negli altri
- distinto pattern di caratteristiche cognitive: < sensibilità alle punizioni, < deficit verbali e > QI
- specifici tratti di personalità: ricerca del brivido; coraggioso/impavido; < tratti nevrotici/ansia; tendenza a manipolare, a ricorrere alla menzogna
- intensa ricerca di ricompensa immediata; condotte aggressive come gratificazione
- presenza di difficoltà relazionali con i pari: scarse capacità di stare nel gruppo; tendenza ad affiliarsi con delinquenti
- fattori protettivi: stile parentale autoritario e rispondivo; internalizzazione di norme di comportamento pro-sociale

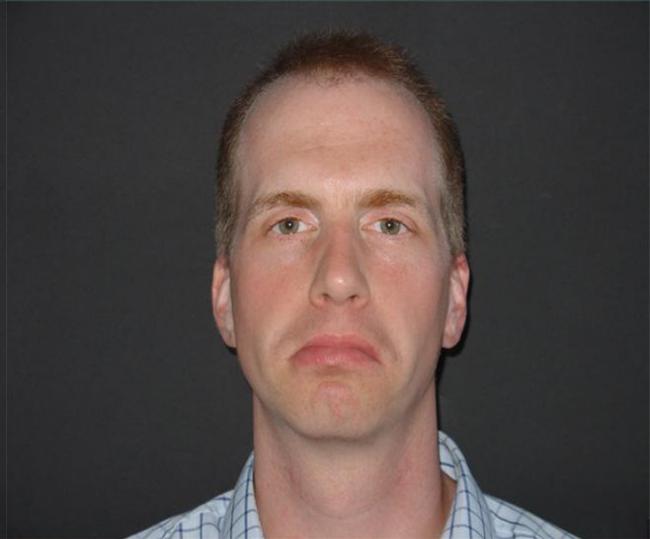
# Processamento delle emozioni in diverse forme di psicopatologia



Calmly and helpfully described by a psychopath at Wormwood Scrubs prison, trying to label fear on Morphed Ekman faces task:

**“I am not quite sure what I would call that expression, but I know that is how people look like just before you stab them”**





Focus On Eyes

X



X

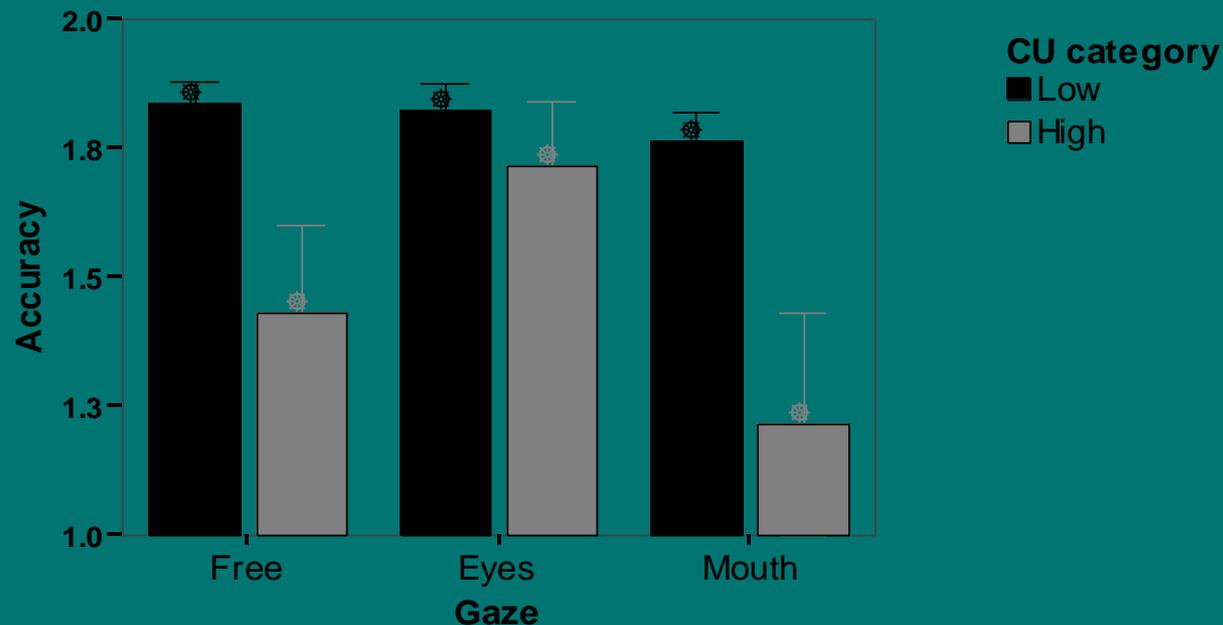
Focus On Mouth



Accuratezza media nella ricognizione dell'espressione facciale di paura in bambini con tratto CU+ alto o basso in tre situazioni:

- senza istruzioni
- con l'istruzione di focalizzare l'attenzione sugli occhi
- con l'istruzione di focalizzare l'attenzione sulla bocca

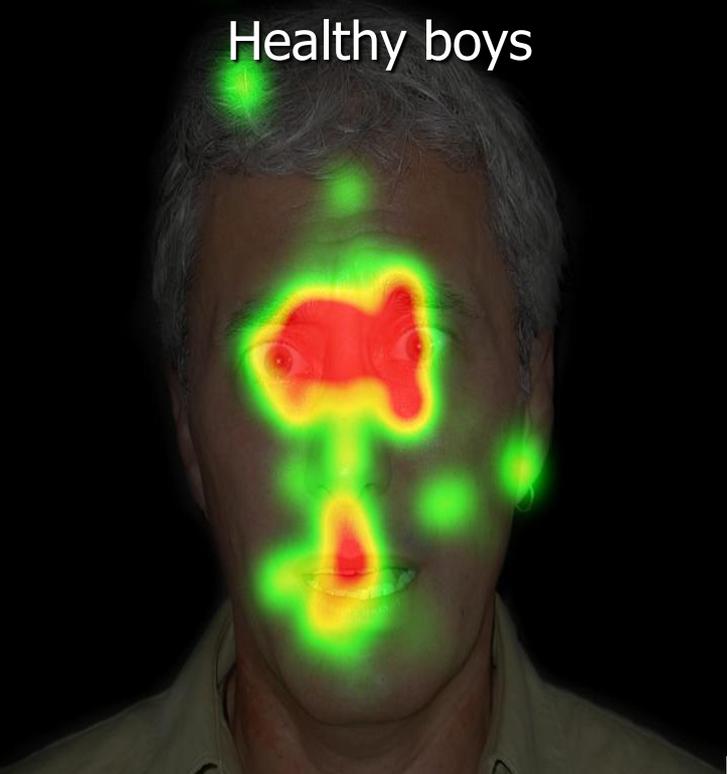
Correlazione statisticamente significativa tra sguardo e diversa categoria di CU+,  $F(2,55) = 5.149, p = .009$ .



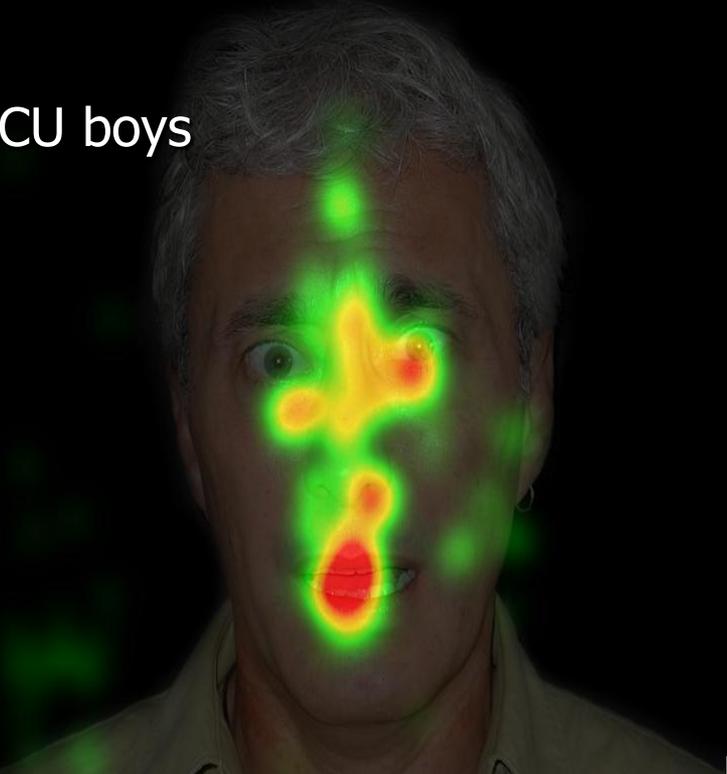
# Eye Gaze Hotspots

Healthy boys

Hi CU boys



Tracking by Tobii



Tracking by Tobii

STUDY: Understanding Emotion 1. STIMULUS: FACES task. FRAME: Slide6.JPG  
NUMBER OF RECORDINGS: 10. HOTSPOT TYPE: Fixation Length (Absolute). MAX: 1000 ms.  
TIME SEGMENT: Include data from 0 ms to 3593 ms.

STUDY: Understanding Emotion 1. STIMULUS: FACES task. FRAME: Slide6.JPG  
NUMBER OF RECORDINGS: 8. HOTSPOT TYPE: Fixation Length (Absolute). MAX: 1000 ms.  
TIME SEGMENT: Include data from 0 ms to 4327 ms.

Dadds, MR et al. (in press) Eye gaze explains fear recognition deficits in psychopathy. J Amer Acad Child Adolesc Psych.

## Il linguaggio degli occhi

- Amigdala e sistema attentivo, “sguardo sociale”
- **Autismo** versus fobia sociale versus tratto CU+



**LA TERAPIA  
FARMACOLOGICA NEI  
DISTURBI dello SPETTRO  
AUTISTICO**

## Stato attuale:

- Fino ad oggi, nessun farmaco si è mostrato efficace nel 'curare' l'autismo (cioè nel modificare radicalmente i sintomi nucleari dell'autismo)
- Molti bambini con disturbi dello spettro autistico sono trattati con farmaci psicotropi

# Da studi epidemiologici

1/3-1/2 dei bambini ed adolescenti con disturbi dello spettro autistico ricevono almeno un farmaco psicotropo per un periodo di un anno

[Aman et al. 2003; Witwer & Lecavalier, 2005]

il 20% di ASD che fanno uso di una sostanza psicotropa assumono 3 o più farmaci.

Farmaci maggiormente utilizzati:

- Neurolettici 31%
- Antidepressivi 25%
- Psicostimolanti 22%

Mandell et al., Pediatrics 2008]

# **MECCANISMI di CONTROLLO SULL'USO delle TERAPIE FARMACOLOGICHE:**

**Implementare strumenti di controllo sull'appropriatezza della farmacoterapia, come:**

- **affidabilità della diagnosi**
- **articolazione con altri interventi psicosociali**
- **valutazione di gravità**
- **entità della compromissione funzionale**
- **valutazione di efficacia**
- **monitoraggio di eventi avversi**

## Prescrizione di psicofarmaci ai bambini (0-14 anni) dal 1997 al 2006

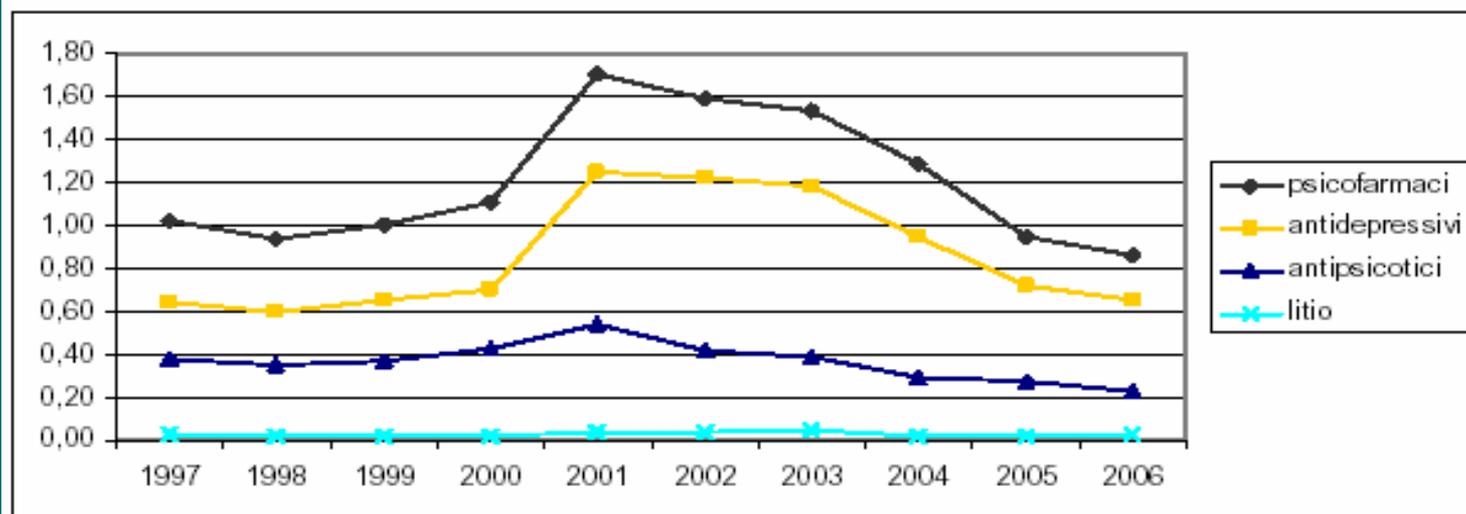
In un campione di 15 ASL dell'Osservatorio ARNO  
Popolazione totale: 3,4 milioni - Bambini: ~ 450.000

Tabella 1  
Trend del consumo di psicofarmaci nei bambini (prevalenza/1000 ab.)

Gruppo	Prevalenza (1000 ab)									
	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005*	2006*
psicofarmaci	1,02	0,94	1,00	1,11	1,71	1,59	1,54	1,29	0,95	0,86
antidepressivi	0,65	0,60	0,65	0,70	1,25	1,22	1,19	0,95	0,72	0,65
antipsicotici	0,38	0,35	0,37	0,42	0,54	0,42	0,39	0,30	0,27	0,23
litio	0,02	0,02	0,02	0,02	0,04	0,04	0,04	0,02	0,02	0,03

\* dato su 13 ASL (popolazione totale: 3 milioni, bambini: 380.000)

Trend del consumo di psicofarmaci nei bambini (prevalenza/1000 ab.)



# TRATTAMENTO FARMACOLOGICO: OBIETTIVI

Controllo dei comportamenti problema al fine di promuovere abilità di comunicazione, di interazione sociale e di apprendimento.

- Grave iperattività e disattenzione
- Auto ed eteroaggressività
- Alterazioni dell'emotività e dell'umore
- Irritabilità
- Stereotipie e comportamenti ripetitivi

**Si** → ai farmaci psicoattivi, utili nel trattamento di gravi problemi comportamentali ( neurolettici, antipsicotici atipici, stabilizzatori dell'umore)

**No** → ACTH, serotonina, terapia antifungina, immunoglobuline ev, trattamento combinato vit.B6-magnesio.

Mancanza di evidenza anche per la dieta priva di glutine e caseina

# OBIETTIVI DELLA FARMACOTERAPIA

- Integrazione tra intervento educativo, riabilitativo, psicosociale e farmacologico.

- Alcuni sintomi autistici, comportamentali e/o emozionali, se particolarmente intensi, possono ridurre l'efficacia dei provvedimenti terapeutici e riabilitativi.

La terapia farmacologica, attenuando l'intensità di questi sintomi, può favorire gli altri interventi.

- I disturbi pervasivi dello sviluppo possono associarsi ad altre psicopatologie (comorbidità). Tale comorbidità è spesso mascherata dalla gravità dei disturbi autistici (“diagnostic overshadowing”). La comorbidità condiziona la espressività, la gravità clinica, la prognosi e la risposta ai trattamenti.

- I disturbi in comorbidità possono essere un possibile bersaglio della terapia farmacologica.

# Ruolo di sistemi trasmettitoriali-recettoriali

## Serotonina

- Iperserotoninemia (aspecifica)
- Ridotta funzione 5HT:Ac antirecettori 5HT, ridotta risposta 5HT a test di stimolo, dieta senza triptofano peggiora i sintomi)

## Dopamina

- Elevate concentrazioni liquorali di HVA =acido omovanilico (incostante)
- Dati “ex-iuvantibus”

## Oppiati interni (??)

- Sintomi “autistici” in modelli animali con oppiati esogeni
- Soglia elevata per dolore ed autoaggressività in animali
- Elevati (?) livelli di beta-endorfine

## Ormoni polipeptidici (calcitonina)? Secretina (?!)

## Ossitocina (?!)

# AGGRESSIVITA', AUTOLESIONISMO, DISTRUTTIVITA'

**Farmaci dopaminergici:** documentato un incremento della funzione dopaminergica in alcuni gruppi di pazienti: aumento dell'acido omovanilico liquorale, miglioramento nei pazienti trattati con antagonisti dei recettori DA (Gillberg et al., 1983). Efficacia sui sintomi positivi della schizofrenia

**Antipsicotici tipici:** (Campbell M et al, J Am Acad Child Adoles Psychiatry, 1997)

- Aloperidolo: farmaco meglio studiato per autismo
- Migliora ritiro, stereotipie, iperattività, labilità affettiva, negativismo, rabbia
- Problema: discinesie acute e croniche

**Antipsicotici atipici:**

- Clozapina
- Risperidone
- Olanzapina
- Quetiapina

# Neurolettici tipici: aloperidolo

Studi controllati supportano l'efficacia di aloperidolo nei disturbi comportamentali degli autistici.

Rischio di distonie-discinesie, parkinsonismo, acatisia, discinesie da sospensione, **discinesia tardiva e tossicità cognitiva**  **controindicato in età evolutiva**

L'incidenza di effetti extrapiramidali era maggiore nei soggetti da più tempo in terapia e/o che avevano ricevuto la dose cumulativa più alta.

Utilità nelle forme resistenti e/o effetti collaterali da atipici (es. obesità) e/o con maggiore necessità di sedazione (fenotiazine)

## Antipsicotici atipici

- con minori effetti extrapiramidali
- con minore tossicità cognitiva
- ugualmente efficaci sui sintomi positivi
- più efficaci nelle forme farmacoresistenti
- più efficaci sui sintomi negativi

## Risperidone

Il farmaco più usato e più studiato.

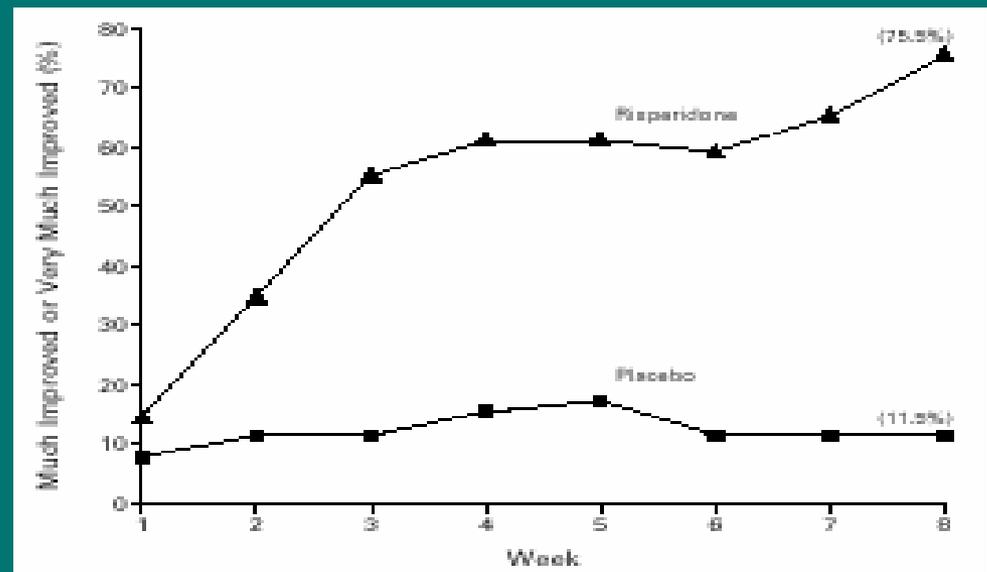
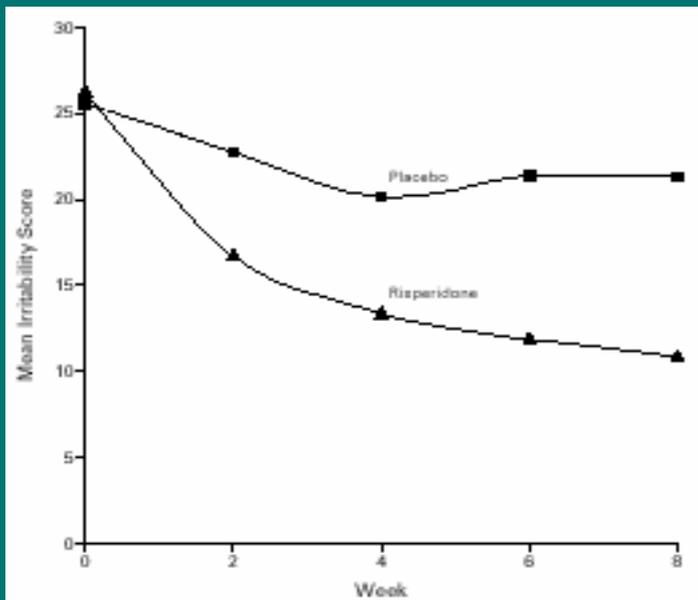
Indicazione in Italia per:

“Disturbi da comportamento dirompente (compreso il disturbo della condotta) in bambini ed adolescenti con QI deficitario o normale, nei quali prevalgano comportamenti aggressivi o altri comportamenti antisociali (come ad esempio aggressività, impulsività, comportamenti autolesivi)”

## RISPERIDONE IN CHILDREN WITH AUTISM AND SERIOUS BEHAVIORAL PROBLEMS

RESEARCH UNITS ON PEDIATRIC PSYCHOPHARMACOLOGY AUTISM NETWORK\*

- 69% di efficacia in 8 settimane
- in 2/3 (47%) la risposta permaneva dopo 6 mesi
- effetti positivi su irritabilità, iperattività, stereotipie
- minore efficacia su competenze sociali.
- aumento medio di peso 5 kg (crescita attesa 2.5)



# Effetti collaterali

- Alterazione dell'appetito
- Aumento di peso > 10%
- aumento di prolattina
- Agitazione
- Enuresi
- Diarrea
- Disturbo del sonno
- Distonia
- Tachicardia
- sedazione e/o ipoattività
- tremori

## Aumento della prolattina (PRL):

Sette bambini (28%) hanno presentato PRL > 30.

La riduzione del farmaco abbassa la PRL. Nessun soggetto ha presentato segni clinici da iperprolattinemia.

un aumento di PRL < 50-60 ng/mL è tollerabile, in assenza di segni clinici di iperPRL.

In presenza di livelli più elevati o di effetti clinici: sospendere, e poi eventualmente riprovare successivamente.

Masi et al, J Child Adolesc Psychopharmacol, 2001

(Masi et al., Journal of Clinical Psychiatry, 2003)

## Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP)- Autism Network (McDougle et al., Am J Psychiatry, 2005):

Valutazione nel gruppo risperidone rispetto al placebo di :

- . relazione sociale (Ritvo-Freeman Real Life Scale),
- . manifestazioni compulsive (CY-BOCS),
- . comportamento non adattivo (Vineland Adaptive Scale)



- l'effetto sulle competenze sociali non significativo, ma vicino alla significatività ( $p=.07$ ), a 6 mm
- la riduzione delle condotte ripetitive e compulsive è significativa
- la riduzione nei comportamenti maladattivi (tipo ADHD, DOP, DC, autolesività) è significativa.

## **ALTRI FARMACI NEUROLETTICI ATIPICI:**

- **ARIPRAZOLE:** dati preliminari supportano l'efficacia a breve termine nel migliorare i sintomi di grave irritabilità in bambini ed adolescenti con ASD e concomitante quadro di irritabilità, agitazione o comportamenti autolesionistici
- **OLANZAPINA**
- **QUETIAPINA**

# Farmaci serotonergici

## Possibili obiettivi clinici

- Fenomeni ripetitivi (simil ossessivo-compulsivi)
- Chiusura relazionale (disinibizione)
- Impulsività-aggressività
- Disregolazione emotiva (depressione?)

**Inibitori della Ricaptazione della Serotonina  
Clomipramina (CMP)**

**Inibitori selettivi del Reuptake della serotonina  
(SSRI)**

**Fluvoxamina**

**Fluoxetina**

**Citalopram- Escitalopram**

# Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI): Sintesi

- Efficacia in alcuni soggetti (sottopopolazione “affettiva”?)
- Minore efficacia in età evolutiva rispetto ad adulti?
- Efficacia e tollerabilità:
  - Differenze evolutive nel sistema serotonergico?
  - Differenze nel sistema serotonergico dei soggetti autistici?
- Attivazione comportamentale:
  - Effetto dose? (usare bassi dosaggi)
  - Ipomania iatrogena? (evitare la clomipramina)
  - Rapporto tra disturbi pervasivi dello sviluppo e disturbi affettivi? (disturbo bipolare, in S. di Asperger)

(Wozniak et al. 1997)

# Stabilizzatori dell'umore

**Valproato** (Hollander et al., 2001, 2006)

Indicazione prevalente: oscillazione dell'umore, impulsività, aggressività, iperattività, attivazione comportamentale da SSRI (familiarità per disturbo bipolare).

**Lamotrigina** (Belsito et al., 2001): nessuna superiorità sul placebo.

# TERAPIA FARMACOLOGICA dell'ADHD:

## SISTEMI NEUROTRASMETTITORIALI E FARMACI:

### DOPAMINERGICO

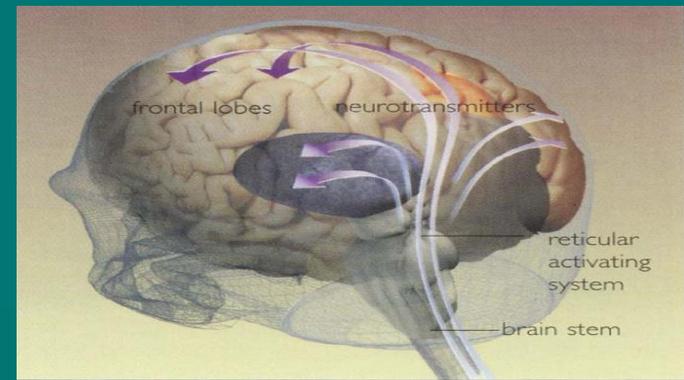
- **Metilfenidato**
- D-amfetamina
- Pemolina

### NORADRENERGICO

- **Atomoxetina**
- Desipramina
- Clonidina

# ATTENZIONE

E' un sistema definito sulla base di attività ed integrazione di aree corticali associate, deputate a funzioni specifiche. È divisa in:



**Attenzione selettiva:** capacità di selezionare un solo oggetto rispetto a quelli presenti nell'ambiente (**distrattori**). E' un filtro che seleziona le informazioni in input e decide quali debbano essere ulteriormente elaborate e quali, viceversa, ignorate. Si divide in:

- **sensoriale**

- **motoria/intenzionale:** capacità di scegliere tra tutti i comportamenti/programmi motori, inibendo altri



**corteccia pre-frontale dorsolaterale** + area parietale posteriore (sensoriale)  
+ area pre-motoria (intenzionale)

- **motivazionale:** capacità di attivare il comportamento in base ad esigenze interne



**corteccia pre-frontale orbitomesiale** + corteccia del cingolo

**Attenzione focalizzata:** capacità di sottoporre lo stimolo selezionato ad ulteriore elaborazione

**Vigilanza:**  **sistema reticolare ascendente** con attivazione di tutta la corteccia cerebrale

# SISTEMA ATTENTIVO

```
graph TD; SA[SISTEMA ATTENTIVO] --> SV[SISTEMA DI VIGILANZA]; SA --> SAP[SISTEMA ATTENTIVO POSTERIORE]; SA --> SCA[SISTEMA CORTICALE ANTERIORE]; SV --> SVF[SISTEMA NORADRENERGICO]; SV --> SD[SISTEMA DOPAMINERGICO]; SAP --> SVF; SAP --> SD; SCA --> SVF; SCA --> SD; SVF --> NB[Nuclei della base (caudato e putamen)]; SD --> NB;
```

## SISTEMA DI VIGILANZA

Mantiene stato di allerta  
Promuove comportamento difensivo

## SISTEMA ATTENTIVO POSTERIORE

Controlla funzioni di orientamento e di spostamento da un focus all'altro

## SISTEMA NORADRENERGICO

SEDE: collicolo superiore  
corteccia parietale superiore

## SISTEMA CORTICALE ANTERIORE

- controllo FE che regolano il sist. attentivo post.
- attività di pianificazione ed anticipazione
- scelta di diversi comportamenti/attività mentali
- coordinamento di un comportamento
- inibizione di comportamenti antagonisti

## SISTEMA DOPAMINERGICO

SEDE: pre-frontale mediale

**Nuclei della base**  
(caudato e putamen)

# FUNZIONI ESECUTIVE (1)

**DEFINIZIONE:** funzioni che maturiamo nel corso dello sviluppo e che garantiscono

la programmazione di un'azione al fine di raggiungere un obiettivo.

Consentono di:

- ✓ ricordare lo scopo da raggiungere (**retrospezione**)
- ✓ definire ciò che serve per raggiungere l'obiettivo (**previsione**)
- ✓ inibire le risposte motorie o affettive a stimoli esterni (**autocontrollo**)

## SVILUPPO:

**0-6 ANNI:** FE compiute in modo esterno; i bambini infatti: parlano tra sé, richiamano i compiti alla mente verbalizzandoli, si interrogano su un problema. Prevalde l'utilizzo di una **memoria di lavoro verbale**

**6-11 ANNI:** **processo di interiorizzazione**; i bambini imparano a: riflettere su se stessi, seguire le norme, costruire "sistemi mentali" per capire le regole ed il loro impiego e su di esse modificare le proprie reazioni



**AUTOREGOLAZIONE**

# FUNZIONI ESECUTIVE (2)

- > **12 ANNI: ricomposizione:** comportamenti complessi vengono scomposti in singole unità e ricomposti in nuove azioni. Questo consente di:
- esercitare un controllo per periodi sempre più lunghi
  - pianificare i propri comportamenti

**SEDE:** comprendono numerosi sistemi eterogenei all'interno dei lobi frontali, in particolare nelle porzioni più anteriori dei lobi frontali: le **AREE PRE-FRONTALI**.

Si tratta di aree filogeneticamente più recenti che rappresentano circa il 30% della corteccia dell'uomo (3% nel cane e 17% nello scimpanzè).

- area pre-frontale **DORSO-LATERALE** (3 circonvoluzioni: sup., media, inf.)
- area pre-frontale **MESIALE** (1 circonvoluzione attorno al cingolo)
- area pre-frontale **ORBITARIA**

Nel corso dello sviluppo la maturazione avviene in questo senso:  
Aree orbito-mesiali  aree dorso-laterali

# Fattori che compongono le FE:

- ✓ **INIBIZIONE:** capacità di frenare il proprio comportamento al fine di permettere la prosecuzione dell'attività in corso. Secondo il modello di Barkley (1997) si divide in 3 componenti:
  - risposta predominante o inibizione della risposta impulsiva
  - risposta in corso: interruzione di una risposta in uscita quando non è più appropriata per un cambiamento improvviso del compito (**sensibilità all'errore**)
  - controllo dell'interferenza: capacità di proteggere in modo sostenuto la risposta da un disturbo (**resistenza alla distrazione**)
- ✓ **FLESSIBILITA':** capacità di spostarsi da un'attività all'altra e risolvere il problema in modo flessibile
- ✓ **CONTROLLO EMOTIVO:** capacità di inibire le risposte emotive a stimoli esterni al fine di permettere la prosecuzione dell'attività in corso
- ✓ **INIZIATIVA**
- ✓ **MEMORIA DI LAVORO:** capacità di trattenere attivamente nella mente informazioni rilevanti per il compito. Si divide in: **non-verbale e verbale**. Le informazioni vengono inoltre trattenute per breve tempo (tempo necessario a terminare il compito) e vengono manipolate in compiti cognitivi più complessi
- ✓ **PIANIFICAZIONE:** capacità di individuare l'obiettivo ed i passi successivi e necessari per raggiungerlo
- ✓ **MONITORAGGIO:** capacità di mantenere un controllo sul compito
- ✓ **ORGANIZZAZIONE PERSONALE:** capacità di scomporre i comportamenti osservati e ricomporli in nuove azioni che non fanno parte del proprio bagaglio personale (**ricomposizione**)

# METILFENIDATO-RITALIN

- ✓ Ben assorbito per via orale (meglio con alimenti)
- ✓ Effetto farmacologico inizia dopo 30-60 minuti
- ✓ Picco dopo circa 2 ore
- ✓ Durata dell'azione 3-5 ore
- ✓ Singola dose completamente eliminata in 12-15 ore
- ✓ **Necessità di somministrazioni multiple**
- ✓ Efficacia per sesso: M = F
- ✓ Efficacia per età: bambini (> 6 anni) = adolescenti
- ✓ Minore efficacia per bambini con ritardo mentale

## **DOSE TEST (in ambiente ospedaliero):**

somministrazione di 5 o 10 mg con colazione

valutare ogni ora la comparsa di effetti indesiderati.

valutare efficacia su:

- funzioni attentive (test neuropsicologici)
- tenuta in attività scolastiche
- tenuta in un colloquio
- controllo della iperattività

valutazione soggettiva del bambino

## **DOSI STIMOLANTI A BREVE AZIONE:**

Normalmente 10-50 mg/die

Dose media giornaliera ~20-35 mg

Massima dose giornaliera 60 mg

Normalmente 2-3 dosi/die (In pochi casi è sufficiente 1 dose/die)

**Titolazione attenta, monitoraggio costante**

**Controlli almeno mensili, rivalutazione annuale**

# METILFENIDATO: effetti indesiderati

- ✓ Diminuzione di appetito
- ✓ Perdita di peso
- ✓ Insonnia
- ✓ Mal di stomaco
- ✓ Mal di testa
- ✓ Irritabilità
- ✓ Dolori addominali
- ✓ Ritardo di accrescimento
- ✓ Movimenti involontari (tics)
- ✓ Idee ossessive
- ✓ Allucinazioni
- ✓ Variazione del tono d'umore
- ✓ Aumento o diminuzione dell'eloquio
- ✓ Ansia
- ✓ Eccessiva euforia
- ✓ Tristezza (disforia)
- ✓ Vertigini
- ✓ Modificazioni di frequenza cardiaca e pressione arteriosa

# Metilfenidato ed autismo

- Dati non troppo numerosi su MPH in PDD.
- Effetti positivi su sintomi ADHD (Posey et al., Biol Psychiatry, 2007):  
bassi dosaggi 0.25-0.5 mg/kg/dose
- Frequenti effetti indesiderati: agitazione, irritabilità, aggressività, disturbi del sonno, accentuazione di fenomeni ripetitivi e stereotipie, in particolare in soggetti con ritardo mentale più grave (Aman et al., 1991; Quintana et al., 1995; Di Martino et al., 2004).
- Se presente, la scarsa tollerabilità si manifesta precocemente (prima somministrazione, prima settimana)

# ATOMOXETINA-STRATTERA

- è un bloccante selettivo del *reuptake* della noradrenalina
- mostra una bassa affinità per altri trasportatori neuronali

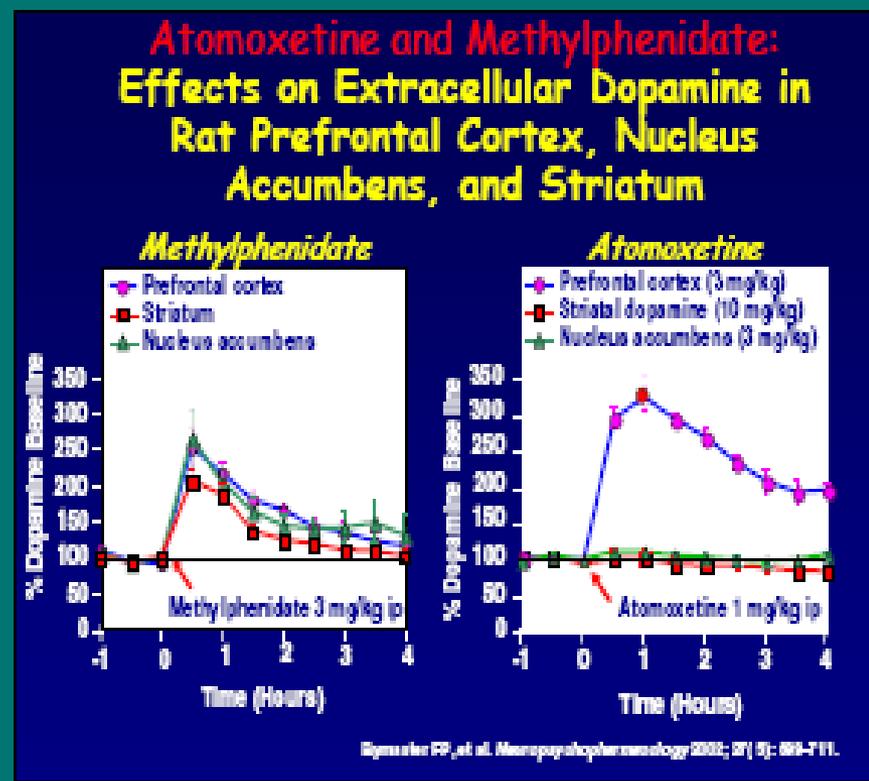
**DOSE INIZIALE:** 0.5-0.8 mg/Kg/die  
(prima settimana)

**DOSE MANTENIMENTO:** 1.2 mg/Kg/die

**DURATA DELL'EFFETTO:** 12 ore

**EFFICACIA CLINICA:** dopo 2 sett

**UNICA SOMMINISTRAZIONE**



# ATOMOXETINA: effetti indesiderati

- ✓ **Sonnolenza**
- ✓ **Affaticamento**
- ✓ **Aumento di appetito**
- ✓ **Mal di stomaco**
- ✓ **Dolore addominale**
- ✓ **Mal di testa**
- ✓ **Irritabilità**
- ✓ **Vomito**
- ✓ **Modificazioni di frequenza cardiaca e pressione arteriosa**

## Atomoxetina ed autismo

- Jou et al., J Child Adolesc Psychopharmacol, 2005: 20 soggetti, 12 responders, 1 drop out per eccitazione
- Arnold et al., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006: studio controllato, 16 pazienti, 9 resp ATMX, 4 resp PLCB, 1 drop-out per eccitazione.
- Troost et al., J Child Adolesc Psychopharmacol, 2006: 12 bambini: 44% riduzione ADHD-RS, 5 drop-out.
- Posey et al., J Child Adolesc Psychopharmacol, 2006: 16 soggetti, 12 responders, 2 drop-out.

Possibile efficacia e migliore tollerabilità qualora prevalgano fenomeni ripetitivi e/o stereotipie?

## LINEE GENERALI di INTERVENTO:

- Aggressività (etero-, auto-): antipsicotico atipico (1° scelta Risperidone: bambini 0.5-2 mg/die max, adolescenti 4-6 mg/die)
- Fenomeni ripetitivi, ansia: SSRI (fluoxetina 5-10 mg/die bambini, 20 mg/die adolescenti, soprattutto per soggetti ipoattivi; sertralina 50-100 mg/die max 200 mg in adolescenti, soprattutto per comportamenti ripetitivi)
- Oscillazioni dell'umore, crisi acute di agitazione stabilizzatori (1° scelta acido valproico)
- Sintomi ADHD: metilfenidato, atomoxetina
- Grave isolamento, stereotipie: basse dosi di antipsicotici atipici + intervento educativo.
- Attenta valutazione di possibili comorbidità (ansia, depressione, disturbo bipolare, ADHD, ecc.).