



Valutazione dei livelli di stress in una coorte di persone con autismo ad alto funzionamento

Antonella Francesca Cuccomarino, Alessia Antonella Merelli, Annalisa Boldrini,
Ilaria Missaglia, Francesca Podavini, Pierluigi Politi

*Dipartimento di Scienze Sanitarie Applicate e Psicocomportamentali, Sezione di Psichiatria,
Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia*

Lo stress e l'autismo: legami biologici e psicocomportamentali

Sin dalla metà del Novecento molti Autori hanno studiato la possibile esistenza di un legame biologico fra lo stress ed i Disturbi dello Spettro Autistico (ASD). Sono stati dosati gli ormoni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene su campioni biologici differenti ed in condizioni differenti, in persone con una diagnosi di ASD di diverse età. Tali studi hanno messo in luce la possibile esistenza di un'anomala regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in tali individui, indipendentemente da altri fattori (genetici, farmacologici, etc). Questo studio ha voluto cercare il legame fra stress ed i Disturbi dello Spettro Autistico sottoponendo a tutti i pazienti con Autismo ad alto funzionamento, in carico al Laboratorio Autismo dell'Università di Pavia, il Perceived Stress Scale, (PSS) (S. Cohen, 1983). I risultati hanno confermato l'ipotesi che in persone con autismo ad alto funzionamento i livelli di stress percepito siano significativamente maggiori rispetto ad un gruppo di controllo (24 adulti), omogeneo per sesso ed età.

Stress and Autism: biological and psycho-behavioural links

In addition to abnormalities in social and communication development, a need for sameness and resistance to change are features of autistic spectrum disorders, first identified by Kanner in 1943. Therefore, people with high-functioning autism spectrum disorders (HFA) show difficulties in the ability to react and adapt to change. Previous studies of different neurobiologic stress hormones, reflecting hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity (especially cortisol levels), in different-aged people with autism have demonstrated variable results. The current investigation was designed to extend these findings by exploring plausible relationships between people with high-functioning autism spectrum disorders (HFA) and social stress. We used a 10-item instrument, the Perceived Stress Scale (PSS), made to measure the degree to which situations in one's life are appraised as stressful, in both autistic patients and a group of 24 people. The results suggest that the daily life events are significantly perceived more stressful by autistic patients than the control group.

Introduzione

Disturbi dello Spettro Autistico (ASD): inquadramento nosografico ed epidemiologia

Il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali [1], nella sua quarta edizione, colloca il Disturbo Autistico nella categoria dei Disturbi Pervasivi dello Sviluppo, il quale comprende al suo interno anche il Disturbo di Asperger, il Disturbo di Rett, il Disturbo Disintegrativo dell'Infanzia ed i Disturbi Pervasivi dello Sviluppo Non Altrimenti Specificati. Il termine di spettro autistico riunisce in sé la varietà di queste alterazioni, dalle forme più gravi con severo Ritardo Mentale fino a quelle più lievi che permettono una vita sociale quasi normale (ciò comporta, per contro, una certa tendenza all'iperinclusività diagnostica) [2].

Epidemiologia

I tassi di prevalenza in USA e in Europa, negli ultimi 20 anni, oscillano tra i 5 ed i 72 casi su 10,000. La prevalenza per il Disturbo dello Spettro Autistico è stimata ad oggi tra i 10 ed i 20 casi su 10,000 [3], mentre per l'intera categoria dei Disturbi dello Spettro Autistico il tasso si assesta attorno a 60 casi su 10,000 [4]. I dati di incidenza attestano circa 2 casi su 10,000 per anno, che salgono a circa 8 casi su 10,000 per anno se si considerano soltanto bambini di età inferiore ai 5 anni [5]. Per quanto concerne il rapporto tra i sessi, per gli ASD in toto, riflette una prevalenza del sesso maschile con una proporzione di circa 3.3:1 [6], ma una variabile importante che influenza tale rapporto è il quoziente intellettivo, in riferimento al quale il rapporto tra maschi e femmine oscilla da un valore di 1.85:1 per soggetti con disabilità intellettive [7] fino ad un valore stimato di 10:1 [8] per soggetti con Disturbo di Asperger o Disturbo Autistico high functioning.

Eziopatogenesi: modelli cognitivi e genetica

L'ipotesi eziopatogenetica più accreditata, per quanto riguarda i Disturbi dello Spettro Autistico, è caratterizzata da una forte e complessa eterogeneità (da cui consegue anche l'impossibilità di identificare l'autismo come condizione unitaria), che potrebbe essere generata da fattori di rischio di diverso ordine. Fin dalla nascita il bambino è già dotato delle cosiddette discovery procedures [9] con cui esplora l'ambiente (già i neonati hanno un potenziamento dei sensi come l'olfatto, l'udito ed il tatto soprattutto) e grazie alle quali interagisce con la madre ed altre persone, mediante scambi caratterizzati dall'esperienza della reciprocità, che a sua volta si basa su meccanismi di imitazione primitiva. A partire dagli ultimi due decenni del ventesimo secolo, le evidenze della ricerca suggeriscono che i deficit biologici di tali meccanismi di imitazione (e con esse probabilmente alcune anomalie nell'organizzazione percettiva) contribuiscano a delineare l'esperienza autistica a partire da questa debolezza interattiva originaria. In quest'ottica, alcuni organizzatori idiosincrasi e tipici della patologia (stereotipie, routine, rituali) si ergerebbero a funzione vicariante di tali carenze [2]. In seguito alla crisi del modello psicogenetista, sono stati sviluppati diversi modelli di comprensione, sulla guida dei quali è orientata la ricerca, che cercano di individuare gli aspetti nucleari comuni dei Disturbi dello Spettro Autistico.

- *Il modello della coerenza centrale*

Si riferisce all'incapacità dei soggetti autistici di afferrare gli insiemi, senza completa attenzione delle singole parti costituenti, definizione che risale a Kanner. Vari studi empirici condotti tra gli anni '70 e '90 [10-11] hanno delineato l'autismo come esperienza frammentata e non deficitaria in un particolare dominio, quanto debole nell'organizzazione di insiemi significativi e coerenti. Questo modello spiega non solo alcuni deficit e particolarità cliniche dell'autismo, quali l'attenzione ai dettagli e le forme astratte, ma anche speciali abilità e isole di capacità in alcune aree. Il recente legame con le evidenze emergenti in campo neurofunzio-

nale ha indirizzato maggiore attenzione a questo modello. Tali evidenze sottolineano la disfunzione nella coerenza dei grandi circuiti neurologici, più che specifiche lesioni: diversi studi, infatti, hanno mostrato pattern di connettività centrale caratterizzato da alta connettività settoriale, con iperattivazioni localizzate, e viceversa bassa connettività integrativa estesa [12].

- Il modello della teoria della mente

Nasce a partire dalla metà degli anni '80, grazie a Leslie, Baron-Cohen, Frith, Perner. Attraverso vari test sperimentali (in particolare i test di falsa credenza), si evidenziò come le persone con autismo abbiano difficoltà ad orientarsi nel mondo interpersonale e attribuire credenze e punti di vista alle altre persone, distinguere accidentale da intenzionale, riconoscere complesse cause di emozioni, utilizzare (e comprendere) l'ironia e il linguaggio in senso metaforico. Il deficit della teoria della mente vede l'autismo come una sorta di agnosia degli stati intenzionali complessi, impedendo all'individuo di acquisire quelle abilità di psicologia ingenua che consentono l'interazione con le menti altrui. Lo sviluppo della teoria della mente procederebbe, inoltre, attraverso tappe maturative universali, non legate a culture [13-14]. Il modello mostrò rapidamente alcuni limiti importanti: una parte rilevante della sintomatologia autistica, compresi aspetti nucleari (stereotipie, ritualismi, atipie di percezione) risulta di fatto non spiegata. Per tale motivo, la teoria della mente individua certamente un'importante area di fenomeni e difficoltà all'interno dell'autismo, ma non il suo nucleo essenziale.

- Il modello del legame affettivo

Nasce contemporaneamente al modello cognitivista della teoria della mente e cerca di fornire una base empirica all'ipotesi kanneriana di aspetto primario della debolezza interattiva autistica. Recentemente è aumentata l'attenzione nei confronti del deficit della capacità innata di formare normali legami affettivi, in relazione all'ipotesi di una disfunzione dei cosiddetti circuiti specchio: tali circuiti permettono infatti che ogni percezione di gesto intenzionale (o emozione) altrui possa attivare un'esperienza fondamentale di condivisione detta simulazione incarnata [15-17]. La disattivazione di tali circuiti specchio è risultato anche proporzionale alla gravità della sintomatologia autistica, misurata con le scale ADI e ADOs [17]. È necessario ribadire che per questa funzione, così come per gli altri processi imitativi, non si tratta di un'assenza vera e proprio, quanto uno sviluppo ritardato e anomalo. Pertanto, lo stesso legame affettivo non è assente, bensì fragile e prezioso nella sua atipicità.

- Il modello del deficit di funzioni esecutive

Ipotizza la compromissione di particolari funzioni che sovrintendono alla pianificazione, al controllo, al monitoraggio, al coordinamento ed alla esecuzione di azioni (e sequenze di azioni) finalizzate. L'integrità strutturale e funzionale dei lobi cerebrali frontali è essenziale per il corretto svolgersi di questi processi: nella corteccia prefrontale, infatti, si organizzano i forward models, anticipazioni e programmazioni dell'azione finalizzata e del sé corporeo in azione, sia proprio, sia dell'interlocutore nel caso di uno scambio interpersonale [18]. Per spiegare alcuni caratteri fondamentali dell'autismo, Damasio avanzò l'ipotesi di anomalie nei lobi frontali che successivamente furono confermate da evidenze di un ritardo di maturazione della corteccia frontale o di disfunzione/alterata maturazione di questi circuiti [19]. Tale ipotesi rende ragione di molte caratteristiche nucleari del quadro clinico (rigidità, stereotipie, intolleranza ai cambiamenti), supportando la teoria che disfunzioni della corteccia prefrontale portino l'azione umana ad essere percepita come un flusso di atti frammentari ed elementari e non come un insieme strutturato ed orientato ad uno scopo.

Genetica

Nello sviluppo dei Disturbi dello Spettro Autistico il peso dell'ereditarietà sembra avere un ruolo fondamentale. Per le coppie che hanno avuto un figlio con autismo, il rischio di avere un secondo figlio affetto dalla stessa patologia è dalle 20 alle 50 volte più alto rispetto alla popolazione generale. Studi sull'ereditarietà eseguiti su famiglie e su coppie di gemelli suggeriscono che circa il 90% della varianza totale sia attribuibile a fattori genetici, delineando così l'autismo come il disordine neuropsichiatrico più influenzato da essi. Il 60-90% dei gemelli omozigoti di pazienti con ASD ha una diagnosi simile, contro circa il 10% dei gemelli eterozigoti [20]. Molto probabilmente l'ereditarietà di questi disturbi è di tipo multi-fattoriale e le differenze tra le concordanze nei gemelli omozigoti ed eterozigoti suggeriscono l'interazione di diversi fattori di rischio (ad esempio gene o gene-ambiente), tanto è vero che i risultati dell'ampio Autism Genome Project non hanno portato finora a rivoluzionarie acquisizioni [21]. Infine esistono forme di Disturbi dello Spettro Autistico secondarie a cause genetiche note. La loro percentuale totale è di circa 10-15% : le associazioni più comuni sono la sindrome dell'X fragile, la sclerosi tuberosa, delezioni /duplicazioni di 15q11-q13 e di 16p11 [22]. Nessuna di queste cause è tuttavia specifica per i Disturbi dello Spettro Autistico, quanto per un range più ampio di fenotipi associati a ritardo mentale.

Clinica

Si evidenzia alla diagnosi una certa eterogeneità per quanto riguarda il fenotipo clinico, la gravità, il tipo e frequenza dei sintomi, ma risultano accomunate da un insieme di core symptoms, efficacemente sintetizzati dalla triade di Wing-Gould [1]:

1. Marcata e persistente alterazione dell'interazione sociale.
 - a. Compromesso uso di comportamenti non verbali per regolare le interazioni sociali e la comunicazione.
 - b. Incapacità di sviluppare relazioni con i coetanei adeguate al livello di sviluppo.
 - c. Mancanza di ricerca spontanea della condivisione di gioie, interessi od obiettivi con altre persone.
 - d. Mancanza di reciprocità sociale o emotiva: mancata partecipazione attiva a giochi sociali semplici, preferenza per attività solitarie o coinvolgimento dell'altro nel ruolo di strumento o aiuto meccanico.
2. Marcata e persistente compromissione della comunicazione verbale e non verbale.
 - a. Ritardo o totale mancanza dello sviluppo del linguaggio parlato.
 - b. Negli individui con linguaggio verbale si ha una marcata compromissione della capacità di iniziare o sostenere una conversazione con altri, oltre ad un utilizzo disturbato della pragmatica del linguaggio.
 - c. Uso stereotipato e ripetitivo del linguaggio o linguaggio eccentrico.
 - d. Assenza di giochi di simulazione variati e spontanei, oppure di giochi di imitazione sociale adeguati al livello di sviluppo.
3. Modalità di comportamento, interessi e attività ristretti, ripetitivi e stereotipati.
 - a. Dedizione ad uno o più interessi ripetitivi e ristretti, anomali per intensità o focalizzazione.
 - b. Sottomissione del tutto rigida ad abitudini inutili o rituali specifici.
 - c. Manierismi motori stereotipati e ripetitivi.
 - d. Interesse persistente ed eccessivo per parti di oggetti.

Agli elementi fondamentali della triade di Wing-Gould si associano una serie di aspetti complementari, che contribuiscono a definire più compiutamente il singolo caso: la presenza di Ritardo Mentale, anomalie del linguaggio, reazioni bizzarre agli stimoli sensoriali, impaccio, particolarità di postura e movimento, disturbi connessi all'alimentazione (ristrettezza) e disturbi del sonno. Accanto a tali elementi deficitari, non sono infrequenti le isole di capacità: abilità speciali che possono riguardare funzioni visuo-spaziali, musicali, mnesiche, di calcolo o persino verbali (ad esempio iperlessia). Ad ogni modo, in nessun caso, nessuna spiegazione può rendere appieno la peculiarità del quadro autistico e, soprattutto, la sua marcata variabilità inter-individuale. Dal substrato neurobiologico, fino al suo riflesso sul fenotipo, appare evidente quanto l'aspetto fondamentale di queste persone non sia il mancato sviluppo di una o più funzioni, quanto l'atipicità dello sviluppo stesso e la sua peculiare disarmonia.

Diagnosi

Anche per i Disturbi dello Spettro Autistico una diagnosi precoce, come per la maggior parte della patologie, consente un intervento più efficace, sia nei riguardi del paziente, sia in termini di supporto alle loro famiglie. Migliorare l'outcome è l'obiettivo più importante. Appena riconosciuto, la persona a rischio deve sottoporsi ad una valutazione dello sviluppo in generale e ad una specifica per i Disturbi Dello Spettro Autistico. Se la diagnosi viene confermata, la valutazione del caso deve essere presa in carico da specialisti in Neuropsichiatria Infantile o Psichiatria, i quali eseguiranno una valutazione multidisciplinare (affiancati da psicologi, educatori, assistenti sociali e terapisti occupazionali) dei core symptoms, delle funzioni cognitive, del linguaggio, dell'adattamento sensoriale e motorio. Tra i questionari il gold-standard, tuttavia, è rappresentato da due strumenti di assessment basati sui criteri DSM, la Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) [23] e la Revised Autism Diagnostic Interview (ADI-R) [24]. La prima è un assessment osservazionale semi-strutturato, che studia il comportamento sociale, la comunicazione, l'immaginazione e la fantasia durante l'attività di gioco; viene utilizzata in settings ospedalieri e di ricerca, ma la diagnosi in individui con Ritardo Mentale può essere difficile, dato che alcuni comportamenti del bambino possono non essere specifici per i Disturbi dello Spettro Autistico. La ADI-R richiede, invece, alcune ore per essere somministrata e per tale motivo è più difficilmente utilizzabile in un contesto clinico.

Lo stress nella psicologia clinica e nella psichiatria

Il concetto di stress risulta importante per diverse ragioni:

1. è una reazione che riguarda l'intero organismo e coinvolge più sistemi;
2. è una reazione pre-programmata, o innata, ma plasmabile entro un certo grado dall'esperienza e dall'apprendimento, elementi fondamentali nei primati e nell'uomo;
3. è una reazione usualmente sia biologica che psico-comportamentale;
4. esiste un'evidenza, accumulata da centinaia di studi, che, in condizioni particolari, la sollecitazione della reazione di stress da risposta adattativa si può trasformare in un importante fattore patogenetico in numerose patologie. Sia somatiche che psichiche.

Secondo Selye, gli stimoli esterni, siano essi fisici, chimici, biologici o di altra natura, agiscono sull'organismo attraverso l'attivazione di una biologia aspecifica (che consiste nell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene) che va sotto il nome di stress. Questo può essere manifestato in diversi modi: adattamento, difesa o malessere. John Mason, nel 1975, [25] evidenziò, conducendo studi sui primati, il ruolo decisivo dell'attivazione emozionale (sistema limbico) nel determinare la reazione di stress: stimoli fisici e psicosociali producono stress in quanto capaci di attivare una significativa reazione emozionale (come accade quando viene minacciata la sopravvivenza). Mason inoltre mi-

se in luce come la reazione metabolica allo stress non consista soltanto nell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, ma sia una risposta multi-ormonale poiché coinvolge ormoni tiroidei, altri ormoni ipofisari, le gonadi. Negli anni altri Autori confermarono i risultati di Mason.

Modello cognitivo dello stress

Negli anni '60, l'aumentata attenzione verso aspetti più puramente psicologici dello stress hanno portato molti Autori a condurre studi sull'uomo, la cui più importante e comune conclusione è stata l'enorme variabilità interindividuale. Ogni individuo struttura nel tempo una propria organizzazione cognitiva. Tale organizzazione porta a seguire determinate regole che influenzano le decisioni (regole decisionali). Esistono diversi tipi di organizzazione cognitiva: per esempio l'organizzazione di tipo ansioso, depressivo, ossessivo ed altre, ciascuna delle quali segue dunque regole decisionali diverse, e può pertanto dare ad uno stesso stimolo significati differenti. La reazione di stress potrà essere innescata o meno, a seconda di queste condizioni ed organizzazioni cognitive; se innescata, essa sarà organizzata nella maggior parte dei casi su due livelli:

1. comportamentale, che riguarda l'agire o non verso lo stimolo, sia attraverso azioni, parole o altro;
2. somatico, che coinvolge neurotrasmettitori centrali, attivazioni neuromuscolari, ormoni, modificazioni neurovegetative, modificazioni metaboliche.

La finalità è garantire l'adattamento dell'organismo alle dinamiche richieste ambientali, per permettere la sopravvivenza. L'applicazione dei principi della teoria cognitiva alla psicologia clinica e psichiatrica ha portato a suggerire come genesi di alcuni disturbi possa essere favorita da determinati tipi di organizzazione cognitiva, intesa come modalità personale strutturata di darsi conoscenza di sé e del mondo intorno. Ogni soggetto costruisce la sua realtà diversamente da un altro sulla base della propria conoscenza, con teorie ed assunti che egli si fa, alcuni condivisi, altri spesso personali, su fatti ed eventi. Tenderà poi ad agire secondo tali assunti e convinzioni. Per esempio una organizzazione cognitiva ansiosa è caratterizzata da uno sviluppo e un mantenimento di una elevata vulnerabilità, pertanto microeventi, seppur oggettivamente non importanti, possono agire come ripetuti stressori in questa condizione di elevata vulnerabilità. Tale è la condizione comune per i pazienti con Disturbi d'Ansia Generalizzata. L'aspetto positivo di tale teoria è dato dal fatto che esso permette l'osservazione e la predizione delle reazioni di stress usando costrutti e formulazioni su base empirica. La modesta capacità di descrivere e trattare il mondo emozionale-affettivo e gran parte dei comportamenti mostrati rappresenta il principale punto debole della teoria. Si tratta comunque di un modello interpretativo diverso da quello psicosomatico, che in determinati contesti può coesistere con quest'ultimo e possono a volte trapassare anche l'uno nell'altro. Normalmente, modificazioni comportamentali e biologiche indotte dallo stress sono equilibrate. Tuttavia, in alcuni casi, si possono sbilanciare: si ritiene che questo possa essere un fattore di rischio psicosomatico per lo sviluppo di malattie. Da Seyle ad oggi, in seguito agli studi sulla mediazione cognitiva, si ipotizza la specificità delle reazioni individuali allo stress. Eppure specificità ed aspecificità sono punti estremi di un continuum di reazioni. In linea di massima, maggiore è la gravità oggettiva di una situazione o di uno stimolo (es. catastrofi naturali), minore è il peso che riveste la valutazione cognitiva individuale. Di fronte a stimoli di gravità oggettiva minore (es. stimoli psicosociali) la variabilità individuale è maggiore e le reazioni di stress sono più specifiche ed idiosincrasiche.

Scopo del lavoro

Sin dagli anni '60 del XX secolo molti autori hanno cercato di capire come l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene potesse funzionare nelle persone con autismo utilizzando metodi differenti ed ottenendo diversi risultati, più o meno concordanti, che mettevano in evidenza una disfunzione nel controllo di tale asse, in particolare nei bambini con tale diagnosi. Nel 1997, Tordjman et al. [26], mostrarono elevati livelli plasmatici di ACTH e β -endorfina, (molecola che viene liberata contemporaneamente all'ACTH nel sangue in quanto deriva dallo stesso precursore, la pro-opiomelanocortina), come risposta allo stress acuto, in un gruppo di pazienti con autismo più severamente affetti, rispetto ad un gruppo di soggetti sani. Dosarono anche i livelli basali di cortisolo nel plasma, che però risultarono non significativamente elevati nei pazienti, in accordo con gli studi condotti al riguardo fino ad allora. Tali dati furono spiegati ipotizzando che le persone con autismo rispondessero eccessivamente più allo stress acuto, piuttosto che vivere in un stato di stress cronico o un iperfunzionamento cronico dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, quindi, in accordo ai precedenti studi, secondo tali autori, gli individui con autismo non hanno una abnorme funzione del sistema di risposta allo stress, ma semplicemente si verifica un'irregolarità nella funzione endocrina quando vivono situazioni stressanti.

Più recentemente, nel 2003, Cúrin et al. [27], attraverso la misurazione delle concentrazioni ematiche dell'ACTH, della prolattina, dell'ormone della crescita e del cortisolo, concordarono con Tordjman, in quanto rilevarono alte concentrazioni di ACTH e basse concentrazioni di cortisolo (sempre comparati con individui sani). L'ipotesi avanzata per tali valori bassi di cortisolo è quella di un re-set adattativo dei meccanismi di regolazione dello stress a livelli più bassi di secrezione di cortisolo, in seguito ad uno stress cronico, e secondo tali autori questo rappresenta il livello di funzionamento basale dell'asse HPA in individui con autismo. Ad ogni modo, però, diversamente da quanto ipotizzato da Tordjman, i livelli di ACTH elevati potrebbero essere dovuti a bassi livelli di cortisolo, pertanto secondo tale studio la relazione tra stress ed autismo è differente rispetto a quella sostenuta da Tordjman et al.

Ancora in bambini con autismo, fra 6 e 12 anni, Corbett et al. [28], è stato effettuato uno studio, pubblicato nel 2009, sulla relazione tra i livelli di cortisolo e misurazioni psicologiche dello stress e della funzionalità sensoriale. Ed i risultati mostrano che i maggiori sintomi di stress sono correlati con bassi livelli salivari di cortisolo mattutini, che sono presenti in condizioni di stress cronico ed in situazioni sociali caratterizzate da relazioni interpersonali instabili, mentre alti livelli di cortisolo salivare serotini sono associati significativamente con maggiori comportamenti stressanti manifestati dai bambini; nei bambini con autismo tale andamento dei livelli di cortisolo rilevati agli estremi della giornata sono associati ad un ridotto andamento del cortisolo giornaliero.

Nel 2010 Zinke et al. [29] hanno mostrato come in bambini con autismo ad alto funzionamento la CAR e l'aumento dei livelli di cortisolo, dal risveglio a 30 minuti più tardi, sia del tutto simile a quelli di bambini con un normale sviluppo. Questo risultato è di estrema importanza perché dimostra che molto probabilmente le variazioni in CAR in chi ha una diagnosi di autismo ad alto funzionamento possono non essere presenti precocemente nella vita ma si possono sviluppare più tardi nell'adolescenza, oppure possono essere presenti solo in alcune diagnosi dello spettro autistico. Nell'articolo, infatti, viene fatto notare come solo in un unico bambino con Asperger ci sia stato un considerevole aumento di cortisolo tra il primo ed il secondo prelievo (30 minuti più tardi del risveglio), con un livello basale relativamente basso. Di fronte alle difficoltà di relazione sociale che le persone con autismo manifestano, è stato naturale ipotizzare che la loro quotidianità fosse maggiormente caratterizzata da ostacoli. La caratteristica fondamentale delle persone con una diagnosi di Autismo ad alto funzionamento è quella di possedere una intelligenza pari o, più spesso, superiore alla media della popolazione di pari età, ma soprattutto di avere sviluppato un linguaggio, e quindi

poter esprimere cosa provano. Da questi semplici presupposti l'obiettivo del lavoro è stato quello di verificare l'esistenza di un legame fra i Disturbi dello Spettro Autistico ed il fisiologico fenomeno dello stress, in modo differente rispetto agli studi condotti finora: attraverso uno strumento psicologico, la Perceived Stress Scale o PSS (Scala per lo stress percepito) [30].

Materiali e metodi

In questo studio, la relazione tra i Disturbi dello Spettro Autistico e lo stress percepito è stata ricercata utilizzando la Perceived Stress Scale o PSS (Scala per lo stress percepito), che costituisce lo strumento psicologico più utilizzato per misurare la percezione dello stress; tale strumento è stato messo a punto da Sheldon Cohen nel 1983 [30]. Le domande sono di facile comprensione e le alternative per la risposta sono facili da comprendere. Per la maggior parte si tratta di domande di natura generale, riferite all'ultimo mese. Esistono attualmente tre versioni della scala, rispettivamente a 4, 10 e 14 items. Abbiamo utilizzato quella a 10 items che è ritenuta la versione più affidabile.

Criteri di inclusione

La PSS è stata pensata per essere utilizzata con campioni di popolazione generale con un livello scolastico pari almeno alla scuola media inferiore, per tale ragione il campione preso in considerazione per questo studio risulta costituito da 26 persone che rispondono ai seguenti criteri di inclusione:

- diagnosi ADI-R e/o ADOS di Disturbi dello Spettro Autistico;
- $QI > 89$;
- sufficienti competenze linguistiche.

Il test è stato inviato per e-mail a tutti i soggetti in carico al Laboratorio Autismo dell'Università di Pavia che rispondessero ai criteri di inclusione ($n=26$). Il contatto per e-mail con tali soggetti è prassi frequente, in genere molto gradita, perché riduce il disagio comunque presente negli incontri clinici ed anche nelle conversazioni telefoniche. 7 soggetti hanno risposto immediatamente, per 18 si è reso necessario un sollecito, sempre tramite e-mail. 14 si sono rifiutati di rispondere, adducendo come motivazioni alcuni il fatto di essere stanchi di doversi sottoporre a numerosi test, mentre altri di essere demotivati. Al termine della raccolta dati, aveva risposto il 46% del campione. Non essendo la PSS uno strumento diagnostico, non sono disponibili valori di cut-off prestabiliti. Per il punteggio totale si effettua la somma dei punteggi di tutti i singoli items, considerando per gli items 4, 5, 6, 7, 9, 10 il punteggio inverso ($0=4, 1=3, 2=2$).

Caratteristiche del gruppo di controllo

Come gruppo di controllo è stato preso in considerazione un campione di 24 individui maggiorenni affini per età e sesso, reclutati tra gli iscritti ai corsi di lauree della Facoltà di Medicina dell'Università degli Studi di Pavia. L'assenza di tratti autistici nei soggetti di controllo è stata valutata attraverso la somministrazione di AQ ed EQ. Ognuno di loro ha sottoscritto un consenso informato. Per il trattamento e l'elaborazione dei dati è stata rispettata la normativa vigente sulla privacy (Direttiva 95/46/Ce del Parlamento Europeo e del Consiglio del 24 ottobre 1995 relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati, Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee, 23.11.1995, n. L 281/31-50). Ogni partecipante ha compilato il questionario Perceived Stress Scale in versione cartacea.

Risultati

Analisi statistica

I dati sono presentati come numeri grezzi, media e deviazione standard o mediana e range interquartile, come appropriato. Le variabili categoriche sono state analizzate tramite il test Chi quadrato. Le variabili continue sono state analizzate tra casi e controlli con il test t di Student (variabili gaussiane) o il test non-parametrico di Mann-Whitney (variabili non gaussiane). L'analisi di correlazione è stata effettuata utilizzando il coefficiente di Spearman. È stata condotta una analisi multivariata di regressione utilizzando il punteggio PSS come variabile dipendente, ed età, sesso e diagnosi (autismo o controlli) come variabili indipendenti. Tutti i calcoli sono stati effettuati utilizzando il software SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Si è considerato come statisticamente significativo un valore di $p < 0.05$.

Caratteristiche del campione

Lo studio ha previsto un rapporto 1:2 tra persone con autismo ad alto funzionamento ($n=12$) e controlli ($n=24$). Nella tabella 6.1 sono riportate le caratteristiche generali del campione. L'età media dei pazienti con autismo era di 28.8 ± 10.7 anni, ed è risultata non differire in maniera significativa dall'età dei controlli (28.5 ± 8.5 anni, $p=0.34$, test t di Student). Il 50% dei casi e dei controlli era di sesso femminile. Il punteggio mediano rilevato dal questionario Perceived Stress Scale era di 24 (range interquartile: 18-28) per le persone con autismo; tale valore è risultato significativamente superiore ($p < 0.001$, test di Mann-Whitney) rispetto ai valori riscontrati nei controlli di pari età e sesso (mediana: 13, range interquartile: 8-19, Figura 1).

Correlati del punteggio PSS nei pazienti con autismo

Nelle persone con autismo, non è stata riscontrata alcuna associazione statisticamente significativa tra punteggi PSS e età ($n=12$, $r=-0.08$, $p=0.79$) e sesso ($n=12$, $r=-0.19$, $p=0.51$).

Correlati del punteggio PSS nei controlli

Nei controlli, non è stata riscontrata alcuna associazione statisticamente significativa tra punteggi PSS e età ($n=24$, $r=0.27$, $p=0.20$), mentre è risultata una associazione statisticamente significativa con il sesso ($n=24$, $r=0.53$, $p=0.01$).

Analisi multivariata

All'analisi multivariata dopo aggiustamento per età e sesso, l'unico predittore indipendente del punteggio PSS è risultato la presenza di autismo ($\beta=-0.033$, $t=-3.72$, $p < 0.001$).

Discussione

Il principale risultato dello studio, avente come obiettivo la determinazione dei livelli di stress in una coorte di persone con autismo ad alto funzionamento del Laboratorio Autismo dell'Università degli Studi di Pavia, è il riscontro di livelli di stress significativamente superiori negli individui con autismo (ad alto funzionamento) rispetto al campione di controllo, come atteso ed in accordo ai dati presenti in letteratura.

L'analisi di possibili fattori di confondimento (età e sesso, ad esempio) ha mostrato come soltanto la presenza di autismo sia correlata ad una condizione stressante.

Questo studio presenta alcune non trascurabili limitazioni. Innanzitutto la numerosità del campione è limitata, e ciò è dovuto sia alla rigidità dei criteri di inclusione, sia alla bassa percentuale di individui complianti (anche se dovrebbe considerarsi comunque un buon risultato la risposta di circa il 46% del campione, data la riservatezza tipica delle persone con autismo). Inoltre i tests sono stati eseguiti in maniera anonima e non ci è stato possibile valutare eventuali fattori ambientali, come particolari situazioni sociali o familiari o sentimentali o fisiche, che transitoriamente, nella vita di chiunque, possono aver influenzato i risultati. Il campione di persone con autismo ad alto funzionamento preso in esame non è poi molto omogeneo: hanno risposto persone con età molto lontane (età minima 17 anni e massima 50 anni, con un'età media di circa 29 anni). Nelle diverse età della vita (adolescenti, adulti) i problemi da affrontare sono molto differenti ed i risultati potrebbero esserne influenzati (l'adolescenza con i suoi tumultuosi cambiamenti biochimici - fisici - psicologici potrebbe rappresentare un fattore predittivo di grande importanza e sarebbe interessante in futuro poterlo verificare). Ciò nonostante, il riscontro di una situazione stressante, in persone affette da un Disturbo dello Spettro Autistico, emerge inequivocabilmente.

Lo studio ha confermato pertanto l'ipotesi di partenza, evidenziando come in persone con autismo ad alto funzionamento i livelli di stress percepito siano significativamente maggiori rispetto ad un gruppo di controllo affine per sesso ed età. Nonostante la ridotta numerosità del campione, e una certa disomogeneità che lo caratterizza, l'indagine condotta ha evidenziato che molto probabilmente le persone con autismo ad alto funzionamento, non orientandosi tra l'intricato mondo delle relazioni interpersonali, vivono in termini tensivi la loro condizione, compiendo maggiori sforzi per decodificare razionalmente comportamenti ed espressioni a loro praticamente sconosciute per potersi adattare a vivere in un mondo che non sembra fatto per loro. Le situazioni stressanti più frequenti in questi soggetti, potrebbero, con il tempo produrre una risposta fisiologica – oltre che psico-comportamentale –, come, ad esempio aumentata secrezione di cortisolo, oppure di CRH; la letteratura fino ad oggi è per la maggior parte concorde nel ritenere che ci sia quantomeno un'anomala regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in persone con una diagnosi di Disturbo dello Spettro Autistico.

Ulteriori studi appaiono a questo punto necessari per approfondire, da un lato gli aspetti biologici del fenomeno, dall'altro estendendo questa indagine anche a coloro, e sono la maggior parte, che non hanno potuto partecipare in ragione delle loro ridotte competenze comunicative, fino alla completa assenza del linguaggio. Ridurre le condizioni stressanti in persone affette da un Disturbo dello Spettro Autistico appare, a questo punto, un imperativo etico, oltre che sanitario.

Tabelle e figure

Tabella 1. Caratteristiche generali del campione. I dati sono espressi come media e deviazioni standard, conteggi o mediane (range interquartile) come appropriato.

Caratteristica	Soggetti con autismo (n=12)	Controlli (n=24)	Valore p
<i>Età, anni</i>	28.8±10.7	28.5±8.5	0.34
<i>Maschi/Femmine</i>	6/6	12/12	1
<i>Punteggio PSS</i>	24 (18-28)	13 (8-19)	<0.001

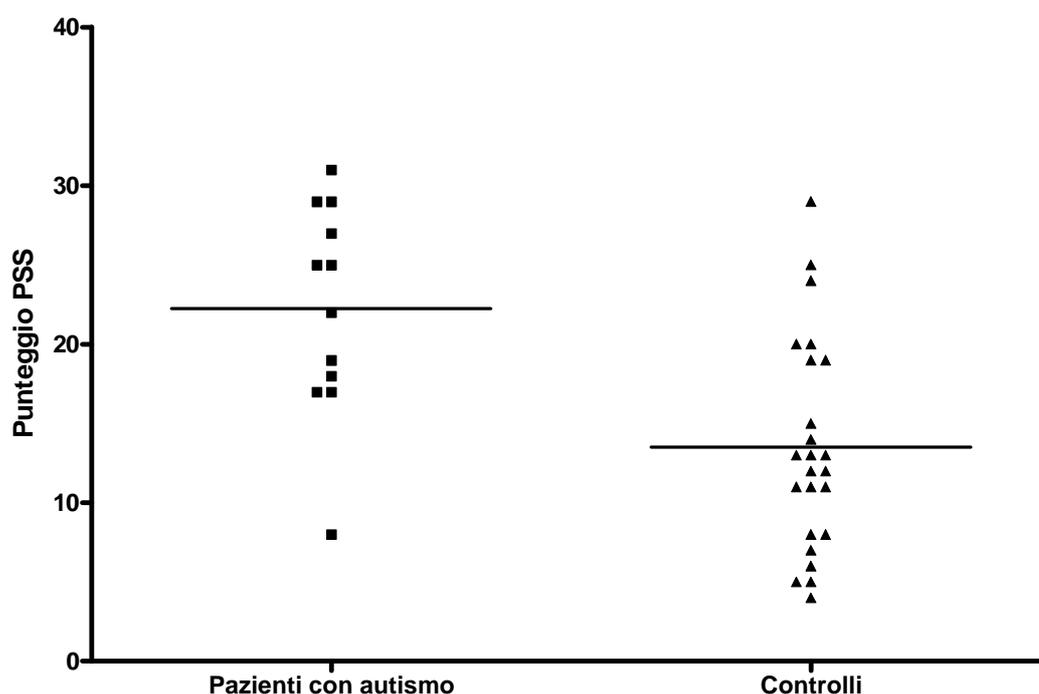


Figura 1. Punteggio PSS nei casi con autismo (n=12) e nei controlli (n=24).

Bibliografia

1. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders. Versione III. *American Psychiatric Association*. Washington, DC, 1980.
2. Barale F, Politi P, Boso M et al. L'autismo a partire dalla sua evoluzione nell'età adulta: nuove conoscenze, criticità, implicazioni abilitative. *Nóo3* 2009;15:257-291.
3. Newschaer C J, Croen L A, Daniels J et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. *Ann. Rev Public Health* 2007;28:235-258.
4. CDC. *Surveillance Summaries* 2007;56:1-40.
5. Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 2005;66:3-8.
6. Baird G, Simonoff E, Pickles A et al. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet* 2006;368:210-215.
7. Saemundsen E, Juliusson H, Hjaltested S et al. Prevalence of autism in an urban population of adults with severe intellectual disabilities - a preliminary study. *J of Intellectual Disability Research* 2010;54:727-735.
8. Baron-Cohen S. The extreme male brain theory of autism. *Trends in Cognitive Sciences* 2002;6:248-254.
9. Meltzo A N, Brooks R. Like me as a building block for understanding other minds: bodily acts, attention and intention. Intentions and intentionality: foundations of social cognition. *Mit Press*, Cambridge, MA, 2001.
10. Happe F. Central coherence and theory of mind in autism: reading homographs in context. *Br J Developmental Psychology* 1997;15:1-12.
11. Happe F, Frith U. The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2006;36:5-25.
12. Belmonte M K, Allen G, Beckel-Mitchener A et al. Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci* 2004;42, 9228-9231.
13. Baron-Cohen S, Leslie A M, Frith U. Mindblindness. An essay on autism and theory of mind, *MIT press*, Cambridge, MA, 1995.
14. Sigman M, Yirmiya N, Capps L. Social and cognitive understanding in high-functioning children with autism. Learning and cognition in autism. A cura di E. Schopler e G. B. Mesibov. *Plenum Press*, New York, NY, 1995.
15. Gallese V. La molteplicità condivisa. Dai neuroni mirror all'intersoggettività. Autismo. L'umanità nascosta. A cura di Ballerini A et al. *Einaudi*, Torino, 2006.
16. Gallese V. Intentional attunement: a neurophysiological perspective on social cognition and its disruption in autism. *Brain Res* 2006;1079:15-24.

17. Dapretto M, Davies M S, Pfeifer J H et al. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience* 2006;9:28-30.
18. Jeannerod M. The representing brain: neural correlates of motor intention and imagery. *Behavioural Brain Science* 1994;17:187-245.
19. Zilbovicius M, Garreau B, Samson Y et al. Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. *Am J Psychiatry* 1995;152:248-252.
20. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995;25:63-77.
21. <<www.autismgenome.org>>.
22. Kumar R, Christian S. Genetics of autism spectrum disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9:188-197.
23. Lord C, Risi S, Lambrecht L et al. The ADOS-G (Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic): a standard measure of socialcommunication deficits associated with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2000;30:205-223.
24. Le Couteur A, Rutter M, Lord C et al. Autism diagnostic interview: a standardized investigator-based instrument. *J Autism Dev Disord* 1989;19:363-387.
25. Emotions as reflected in patterns of endocrine integratio. *Masson*, Torino, IT, 1975.
26. Tordjman S, McBride P A, Hertzog M E et al. Plasma β -endorphin, adrenocorticotropin hormone, and cortisol in autism. *J Child Psychol Psychiat* 1997;38:705-715.
27. Cúrin J M, Terzić J, Petković Z B et al. Lower cortisol and higher ACTH levels in individuals with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2003;33:443-448.
28. Corbett B A, Schupp C W, Levine S et al. Comparing cortisol, stress and sensory sensitivity in children with autism. *Autism Res* 2009;2:39-49.
29. Zinke K, Fries E, Kliegel M et al. Children with high-functioning autism show a normal cortisol awakening response (CAR). *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:1578-1582.
30. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A Global Measure of Perceived Stress. *J of Health and Social Behavior* 1983;24:385-396.