1.
Introduzione

Luigi Mazzone, Martina Siracusano, Giacomo Vivanti

Premessa

Nel XIX secolo divenne nota in Europa una parabola nata nel subcontinente indiano che narra di sei uomini ciechi che toccano un grande elefante. Siccome nessuno degli uomini ciechi aveva mai incontrato un elefante, ognuno di loro si fece un'idea di ciò che stava toccando concettualizzando una singola parte del pachiderma: l'uomo che toccava la proboscide si immaginò che potesse trattarsi di un serpente, quello che toccava l'enorme zampa che si potesse trattare di un tronco d'albero e quello che toccava la parte finale e un po' pelosa della coda che si potesse trattare di una piccola corda.

Le descrizioni degli uomini ciechi erano molto parziali perché riflettevano la limitatezza della loro esperienza, dovuta al non avere mai avuto a che fare con un elefante prima di allora e all'avere toccato una singola parte dell'animale ignorando il resto. La morale della parabola è che ogni persona rivendica una verità assoluta in relazione alla sua esperienza individuale e parziale, spesso rimanendo ignorante e cieca di fronte al contesto di insieme che darebbe un significato diverso, più completo e più sensato alla sua esperienza.

Questa parabola ci offre un'illustrazione di come ci siamo mossi nel campo dell'autismo a partire da quando, negli anni Quaranta del secolo scorso, questo concetto diagnostico è stato portato all'attenzione della comunità scientifica.[1 2]

I tentativi di dare una spiegazione al comportamento delle persone autistiche,* che si sono succeduti da allora, hanno riflettuto diverse e specifiche angolazioni (parti dell'elefante), di volta in volta ipotizzate come una possibile "verità" e successivamente ridimensionate e riconosciute nella loro natura parziale, frammentaria, o in alcuni casi fuorviante. È il caso, quest'ultimo, del primo passo falso nello studio dell'autismo – l'ipotesi, inequivocabilmente screditata, ma elevata a verità per decenni, che l'autismo fosse causato da genitori freddi e rifiutanti.[5] Altri passi falsi clamorosi hanno riguardato la connessione (inesistente) tra vaccini e autismo e il concetto di autismo come intossicazione da mercurio.

In altri casi, punti di osservazione meno fuorvianti, ma eccessivamente circoscritti, hanno portato alla ricerca di un singolo gene, o di un singolo deficit o meccanismo che potesse spiegare tutti i fenomeni associati all'autismo – questa ricerca ha fatto luce su alcune aree dell'"elefante-autismo" ma ha dovuto gettare la spugna di fronte all'evidenza che non esistono marker genetici o singoli processi psicologici che possano chiarire in modo specifico e universale la natura dell'autismo.[6-8] Ad esempio, molti dei processi invocati per spiegare caratteristiche dell'autismo, come uno sviluppo atipico nelle abilità di mentalizzazione (la capacità di leggere gli stati mentali degli altri), si sono rivelati non specifici (cioè presenti nell'autismo ma anche in altre condizioni), non universali (cioè non presenti in tutte le persone con una diagnosi di autismo) e non primari (cioè spesso non sono il "motore" dei fenomeni che osserviamo, ma una conseguenza di altri fattori).[9]

Spiegazioni basate su una visione incompleta e/o fuorviante dei fenomeni che si esaminano non possono che portare a soluzioni incomplete o fuorvianti dal punto di vista dell'intervento, che sarà il tema di questo trattato. Il nostro sforzo, nelle pagine che seguono, sarà quindi quello di restituire un quadro di insieme il più possibile comprensivo, mettendo in connessione le linee di ricerca che hanno esaminato il tema dell'autismo da diverse angolazioni, evitando la frammentazione e i vicoli ciechi del richiamo a un unico ambito disciplinare o scuola di pensiero. Il nostro punto di partenza in questo percorso è una riflessione sulla natura dell'autismo basata sulle ricerche e dibattiti recenti a livello scientifico e di società.

* In questo volume utilizzeremo in modo intercambiabile le espressioni "persona con autismo", "persona autistica" e "persona nello spettro dell'autismo", essendo consapevoli che persone diverse con diagnosi di autismo o che si riconoscono nella categoria diagnostica o culturale di autismo preferiscono espressioni e formulazioni diverse.[3] Come discusso di recente,[4] queste varie formulazioni sono tutte accettabili perché mettono in luce aspetti diversi ma complementari relativi all'esperienza di una diagnosi di autismo, come l'enfasi sulla persona come portatrice di diritti e caratteristiche uniche al di là della diagnosi e dell'enfasi sull'esperienza di autismo come parte integrante del proprio modo di essere.

L'autismo tra biologia e società

Il corpo umano, nei suoi meccanismi fisiopatologici, rappresenta una rete complessa, costituita da interconnessioni continue tra tessuti, organi e apparati – all'interno – e di scambi continui con l'esterno attraverso innumerevoli stimoli sensoriali e risposte di adattamento. Nella medicina moderna e nelle altre discipline che si interfacciano con l'autismo, lo studio di condizioni multisistemiche ha abbracciato un approccio integrato: il "paziente" non è più soltanto il portatore di una disabilità, ma viene considerato nell'integrità di essere umano e negli effetti provocati dall'integrazione tra persona, sintomi e ambiente. In questa cornice, il benessere delle persone con disabilità è considerato alla luce dell'equità con cui ha accesso alle risorse e opportunità che la società ha da offrire e l'intervento si pone come azione per mitigare le barriere a queste opportunità.[10]

Lo stesso approccio integrato e multisistemico dovrebbe essere impiegato nella costruzione di interventi per i disturbi del neurosviluppo, incluso il Disturbo dello Spettro dell'Autismo (Autism Spectrum Disorder, ASD), termine che useremo intercambiabilmente con "autismo" nel resto del volume. Secondo il report del 2014 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)[11] e le più recenti linee-guida internazionali[12] sugli sforzi per una gestione coordinata e condivisa dell'autismo, le risposte dei vari sistemi sanitari e sociali dovrebbero basarsi sui principi di accesso universale ai servizi, sui diritti umani, sulla pratica basata sull'evidenza, sull'approccio del corso di vita, su un approccio multisettoriale e sull'*empowerment* delle persone autistiche e delle loro famiglie.

Questo approccio ci costringe, fortunatamente, a considerare il concetto stesso di autismo al di fuori di una prospettiva di "patologia" e all'interno di una cornice più ampia di connotazioni cliniche e sociali. Tuttavia in questo quadro in continua evoluzione sul modo in cui l'autismo è affrontato a livello clinico e sociale, la proliferazione di prodotti scientifici e culturali legati all'autismo si è accompagnata a una rappresentazione sempre più dilatata e sbiadita del concetto, in cui la parola "autismo" ha assunto nel corso del tempo un significato diverso per persone diverse. In questo libro ci proponiamo di rispettare la molteplicità di prospettive e dimensioni associate all'autismo, delineando allo stesso tempo i confini essenziali del concetto, in modo da poterci focalizzare sui punti di convergenza tra diverse discipline e approcci.

Un primo elemento di consenso è la nozione che nel concetto di autismo co-esistano due aspetti. Da un lato c'è la presenza di sintomi e manifestazioni cliniche che creano una disabilità, e questa disabilità va affrontata con servizi, supporti

e interventi mirati a migliorare il benessere della persona. Dall'altro l'autismo come espressione di una variazione, o divergenza, nel modo di essere, apprendere e pensare, che come tutte le variazioni umane (ad esempio il colore della pelle o l'orientamento sessuale) richiede rispetto, apprezzamento e accoglienza. Queste due angolazioni non sono contrapposte, ma complementari.

Il riconoscimento della disabilità e l'apprezzamento dell'unicità legata all'autismo sono le due coordinate che guideranno la nostra trattazione – riconoscendo che il benessere e la qualità di vita di una persona diagnosticata con autismo richiedono un attento esame del modo in cui le manifestazioni eterogenee dell'autismo, compresi i punti di forza e le aree di necessità, si interfacciano ai servizi e supporti offerti da una società spesso poco equipaggiata ad accogliere le differenze che si accompagnano a questa condizione.

Un altro aspetto di consenso nel panorama sempre più esteso del concetto di autismo riguarda la definizione diagnostica dell'autismo – ovvero gli elementi che ci consentono di delineare il nostro campo di azione distinguendo l'autismo da altre condizioni. Il concetto diagnostico di autismo ha le sue radici nelle osservazioni di Leo Kanner, Hans Asperger e altri pionieri che negli anni Trenta e Quaranta del secolo scorso hanno portato all'attenzione della comunità scientifica un fenomeno fino ad allora sconosciuto (o conosciuto in modo diverso)[9] – quello di bambini che, nella descrizione di Kanner[2] avrebbero una "incapacità congenita" di interagire con gli altri, e una "forte resistenza al cambiamento", come se si sentissero a loro agio solo in situazioni routinarie e prevedibili. Come vedremo, il modo in cui pensiamo a questi fenomeni si è evoluto in modo sostanziale rispetto a queste osservazioni,[9 13] ma le due dimensioni di atipicità al centro di queste prime descrizioni – le anomalie nella comunicazione sociale, e la presenza di comportamenti ripetitivi e stereotipati – rimangono la base del modo in cui identifichiamo e diagnostichiamo l'autismo ai giorni nostri. Poiché l'autismo, pur originando da anomalie di natura biologica, non è un costrutto validato biologicamente – ovvero non esistono marker biologici specifici e universali (come, ad esempio, la trisomia del cromosoma 21 per la sindrome di Down) che riconducano a una causa univoca e ci permettano di diagnosticare l'autismo in base, ad esempio, a una risonanza magnetica o ad un prelievo di sangue. Pertanto, come ai tempi di Kanner, parliamo di autismo quando vediamo alcuni comportamenti specifici negli ambiti della comunicazione sociale e della flessibilità comportamentale; in tal senso il "Manuale Diagnostico Statistico dei Disturbi Mentali" (DSM-5) dell'American Psychiatric Association,[14] che è il sistema di classificazione diagnostica in ambito psichiatrico utilizzato più frequentemente in Italia, propone specifici indicatori per stabilire una diagnosi di autismo, che riportiamo di seguito:

A. Deficit persistenti nella comunicazione sociale e nella interazione sociale in differenti contesti, non spiegabili da un ritardo generale dello sviluppo. Questi deficit si manifestano attraverso *tutti* i seguenti criteri:

1) *Deficit nella reciprocità socio-emozionale*, che variano da approcci sociali atipici e difficoltà nella normale conversazione bidirezionale, a una riduzione della condivisione di interessi, emozioni ed affetti, fino alla totale mancanza di iniziativa nell'interazione sociale reciproca.
2) *Deficit nella comunicazione non verbale*, ovvero nei comportamenti comunicativi non-verbali fondamentali per l'interazione sociale; questi deficit si esprimono in una gamma di fenomeni che variano dalla scarsa integrazione degli aspetti verbali e non-verbali della comunicazione, ad anomalie nel contatto oculare e nel linguaggio corporeo, a deficit nella comprensione e nell'uso della comunicazione non verbale, fino alla totale assenza di gesti ed espressioni facciali.
3) *Deficit nello sviluppare e nel mantenere relazioni sociali* appropriate al livello di sviluppo (oltre a quelle con i genitori), che variano dalla difficoltà nell'adattare il proprio comportamento ai diversi contesti sociali, alla difficoltà nel gioco immaginativo condiviso e nello sviluppare amicizie, fino alla (apparente) assenza di interesse verso le altre persone.

B. Un pattern ristretto e ripetitivo di comportamenti, interessi o attività, che si manifesta in *almeno due* dei seguenti criteri:

1) *Eloquio, movimenti motori o uso degli oggetti stereotipato o ripetitivo*, come stereotipie motorie, ecolalia, uso ripetitivo di oggetti o frasi idiosincratiche.
2) *Eccessiva aderenza a routine, pattern ritualizzati di comportamenti verbali o non verbali, oppure eccessiva resistenza al cambiamento*, come insistenza sugli stessi percorsi o sugli stessi cibi, domande ripetitive o estremo disagio per piccoli cambiamenti.
3) *Interessi altamente ristretti e fissi, atipici per intensità o per focalizzazione*, come forte attaccamento o preoccupazione per oggetti insoliti, interessi estremamente circoscritti o perseverativi.
4) *Iper- o Ipo- sensibilità a input sensoriali o interessi atipici per aspetti sensoriali dell'ambiente,* come apparente indifferenza al dolore o al freddo, risposte evitanti a specifici suoni o aspetti tattili, eccessiva tendenza ad odorare o toccare oggetti, fascinazione per luci o per oggetti che ruotano.

Inoltre:

C. I sintomi devono essere presenti nell'infanzia, ma c'è la possibilità che si manifestino in modo chiaro solo quando le richieste sociali eccedono le capacità del bambino.

D. I sintomi nel loro insieme limitano e compromettono il funzionamento quotidiano.

I criteri diagnostici prevedono inoltre l'indicazione del livello di gravità dei sintomi, espresso in una scala di tre punti che va da "richiede assistenza" a "richiede un livello di assistenza molto significativo".

Eziologia e neurobiologia dell'autismo

Negli oltre settanta anni di ricerca sull'autismo, l'interesse per l'eziopatogenesi del disturbo si è gradualmente spostato da ipotesi psicodinamiche relative all'accudimento materno,[15] allo studio della neurobiologia alla base del neurosviluppo. Studi sui gemelli hanno suggerito che l'autismo ha un'ereditabilità elevata (circa l'80%)[16] e un'eziologia complessa e multifattoriale, composta da un'eterogenea architettura genetica, da fattori di rischio ambientali e di interazione gene-ambiente.[17] Al momento attuale, solo il 20-25% dei casi di autismo è riconducibile a una specifica alterazione genetica, in particolare nel 5% delle sindromi genetiche mendeliane (come X-Fragile, Sclerosi Tuberosa di tipo 2), un altro 5% è riferibile ad anomalie cromosomiche[18] e infine nel 10-15% dei casi a microdelezioni/microduplicazioni *de novo* (in particolare a carico dei loci 7q11, 15q11–13, e 22q11.2).[19]

L'ampia variabilità dei fenotipi clinici e biologici dell'autismo suggerisce che, negli individui geneticamente suscettibili, i fattori di rischio ambientali agiscano in modo sinergico per determinare un'alterazione neurobiologica. Studi recenti hanno dimostrato che durante i periodi critici dello sviluppo del sistema nervoso centrale (periconcezionale, prenatale e immediato postnatale), l'esposizione a una varietà di fattori ambientali (infezioni, farmaci, sostanze chimiche, agenti fisici) può influenzare, in modo più o meno rilevante, lo sviluppo di profili neurobiologici atipici.

Tra i fattori di rischio maggiormente studiati rientrano:[20]

- nel periodo concezionale: età avanzata dei genitori, uso di tecnologie di riproduzione assistita, tossine ambientali (inquinamento dell'aria, pesticidi, ftalati);
- nel periodo gestazionale: fattori nutrizionali materni (obesità, malnutrizione materna, deficit di vitamina D e/o ferro, acido folico), infezioni, patologie materne (diabete gestazionale), farmaci (antiepilettici, antibiotici, SSRI);
- nel periodo perinatale: tipologia di parto (neonati nati con parto cesareo hanno il 20% di probabilità in più di sviluppare forme di autismo, rispetto a quelli nati con parto vaginale), distress neonatale.

L'effetto combinato di fattori genetici e ambientali produce alterazioni dello sviluppo neurologico a livello sia cito-architetturale sia funzionale,[21] contribuendo all'ampia varietà di presentazioni cliniche del fenotipo autistico. Tali processi si rifletterebbero poi nelle alterazioni dei domini maggiormente coinvolti nell'autismo quali la cognizione, la motivazione, la percezione sociale e le funzioni esecutive. Queste anomalie, andando ad alterare il comportamento del bambino e di conseguenza le sue esperienze di apprendimento nei primi anni vita, fanno sì che il cervello si specializzi secondo traiettorie sempre più atipiche, andando ad esacerbare le differenze iniziali secondo processi iterativi.[22]

In aggiunta, nel corso degli anni, ricerche basate sul neuroimaging strutturale e funzionale, sulla elettrofisiologia, e sulla genetica molecolare hanno suggerito come il cervello autistico non sia solamente un insieme discreto di regioni cerebrali atipiche, ma sia caratterizzato da una connettività neurale globale peculiare e con ampia variabilità tra le persone autistiche, in cui è presente un'alterazione dell'equilibrio tra segnalazioni eccitatorie e inibitorie[23] – responsabile, tra l'altro, dell'alto tasso di comorbilità tra autismo ed epilessia, presente in una sostanziale minoranza di persone con autismo. I modelli attualmente in studio spaziano da una ridotta connettività fronto-posteriore e maggiore connettività parietale-occipitale, ridotta connettività a lungo raggio e maggiore a corto raggio, fino ai deficit di legame temporale.[24]

A livello cellulare, è stato inoltre riscontrato un aumento del numero dei neuroni, delle sinapsi e delle connessioni interneurali nel cervello autistico, riflettendo l'ipotesi di un'alterazione nei meccanismi di apoptosi e di differente connettività neuronale.[25]

Studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno mostrato un'attivazione differente sia sul piano temporale sia sul piano spaziale del cervello autistico durante l'esecuzione di alcuni compiti: maggiore efficienza di attività cerebrale durante prove che richiedono attenzione nei dettagli,[26] minore o assente attività in alcune aree (come il giro frontale inferiore sinistro) nelle prove che richiedono abilità socio-cognitive e di teoria della mente.[27] Tuttavia, nessuna delle alterazioni documentate nella ricerca con le neuroimmagini è specifica (presente solo nell'autismo) o universale (presente in tutte le persone con autismo), o "infallibilmente" replicata.[28] Inoltre diverse presentazioni di uno stesso compito (ad esempio, spiegando le istruzioni verbalmente o tramite immagini) possono dare luogo a risposte comportamentali e cerebrali diverse, e differenti pattern cerebrali o comportamentali in risposta a diversi stimoli possono essere osservati negli stessi soggetti in differenti momenti dello sviluppo. Questi fenomeni

riflettono il fatto che anomalie nella risposta cerebrale a determinati stimoli non sono necessariamente la causa di alterazioni comportamentali, ma spesso riflettono o conseguono ad alterazioni nell'esperienza che la persona ha con una determinata classe di stimoli.[9 29] Ad esempio, le anomalie osservate nell'autismo nell'ambito dell'imitazione e dell'elaborazione dei volti sono state in passato attribuite, in seguito a studi di neuroimmagini, ad alterazioni nell'attivazione del sistema mirror e del giro fusiforme, due regioni che normalmente si attivano, rispettivamente, quando si osservano azioni da imitare e quando si osservano i volti. Tuttavia, la ricerca recente ha suggerito che la relazione tra anomalie nella risposta cerebrale e comportamento possa andare nella direzione opposta a quella inizialmente ipotizzata. Secondo questa prospettiva, la ridotta partecipazione dei bambini con autismo a sequenze di imitazione durante le prime fasi dello sviluppo e la ridotta attenzione ai volti umani fa sì che il cervello di una persona autistica abbia meno opportunità di elaborare i volti e di registrare le corrispondenze tra azioni osservate e quelle imitate, disgregando quindi l'infrastruttura esperienziale che organizza lo sviluppo e la specializzazione neurale di queste aree.[30] Queste anomalie nelle esperienze di apprendimento si tradurrebbero quindi in deviazioni nello sviluppo neuropsicologico che si riflettono in differenze nell'attivazione cerebrale in risposta agli stimoli verso i quali ci sono maggiori differenze nella storia di apprendimento del bambino.[8 31]

Tali considerazioni mettono in luce l'insieme complesso di interazioni evolutive tra attività cerebrale, comportamento, segnalazione sinaptica, fattori ambientali ed espressione genica[32] nel periodo del neurosviluppo.

Prevalenza

Secondo i dati del Center for Disease Control (CDC) degli USA un bambino su 44 o circa il 2,3% dei bambini di otto anni negli Stati Uniti è stato diagnosticato con autismo nel 2018, un aumento di quasi il 24% rispetto al 2016, quando la stima era di uno su 54.[33] La natura di questo aumento nella prevalenza non è del tutto chiarita, anche se fattori come l'aumentata consapevolezza della sindrome possono aver giocato un ruolo. Sicuramente una maggiore discriminazione diagnostica ha reso possibile una definizione sempre più larga del concetto di "spettro autistico", che ad oggi comprende forme oggettivamente molto più sfumate rispetto al passato dove le diagnosi di autismo erano focalizzate soprattutto su forme che negli ultimi anni verrebbero definite di *terzo livello*, ovvero quelle in cui la presenza di disabilità intellettiva è più invalidante.

Da un punto di vista ambientale è indubbio che anche una modifica della percezione sociale con una maggiore predisposizione delle famiglie ad accettare la diagnosi (se non in alcuni casi a ricercarla attivamente) ha sicuramente fornito un incentivo ad effettuare nuove diagnosi e di conseguenza avere un ruolo sull'aumento dei tassi di prevalenza. Sebbene il rapporto del CDC non abbia riscontrato differenze nei tassi di prevalenza complessivi per razza ed etnia, la prevalenza di ASD tra i bambini ispanici era inferiore rispetto ai bambini bianchi o neri in più siti oggetto dello studio di prevalenza. Inoltre, i bambini neri con autismo avevano maggiori probabilità di avere punteggi di quoziente intellettivo inferiori rispetto ai bambini bianchi o ispanici. Ciò indica che spesso solo le forme più gravi di autismo vengono identificate tra i bambini neri rispetto ai bambini bianchi e indica le disparità e le barriere esistenti (ad esempio, un clinico potrebbe prendere meno sul serio anomalie più sottili in un bambino proveniente da una minoranza etnica o razziale). Sempre secondo queste stime i ragazzi hanno quattro volte più probabilità di essere diagnosticati rispetto alle ragazze, un dato simile ai rapporti precedenti. Questo dato suggerisce la necessità di ulteriori ricerche per comprendere il divario nella prevalenza e garantire che le ragazze nello spettro ricevano l'attenzione di cui hanno bisogno. Tale divario di prevalenza rispetto al genere può essere in parte anche spiegato dal fenomeno del "camuffamento" per quanto riguarda il genere femminile: le ragazze con autismo sembrano presentare un migliore livello linguistico, meno atipie nelle abilità comunicative e sociali con attività ripetitive e stereotipate di diversa tipologia e di minore intensità rispetto ai ragazzi.[34] Queste capacità sociali e comunicative, peculiari del fenotipo femminile, possono aiutare le donne ad adattarsi alle situazioni sociali, mascherando alcuni dei principali sintomi dell'autismo e portando spesso a diagnosi errate come fobia sociale o disturbo di personalità borderline o addirittura arrivare a una formulazione diagnostica solo in età tarda adolescenziale o giovane adulta.

Meno precisi e dettagliati i dati che riguardano la popolazione mondiale e in particolare l'Italia: alcuni studi riportano una prevalenza di ASD nel mondo dello 0,6% con differenze rispetto ad alcuni sottogruppi che hanno indicato come la prevalenza di ASD in Asia, America, Europa, Africa e Australia sia dello 0,4%. Un recente studio[35] ha stimato che a circa 100 bambini su 10.000 (o 1 su 100) in tutto il mondo viene diagnosticato un ASD.

Per quanto riguarda la popolazione italiana i dati sono storicamente limitati, ma uno studio recente[36] ha documentato una prevalenza dell'ASD nei bambini di età compresa tra sette e nove anni di circa 1 su 87.

L'età della diagnosi è un altro fattore importante nel determinare la prevalenza. Mentre l'autismo può essere diagnosticato in molti casi entro i 24 mesi, negli Stati Uniti l'autismo viene diagnosticato in media all'età di quattro anni,[37] un ritardo medio di oltre due anni da quando molti genitori notano aspetti atipici nello sviluppo dei loro figli.[38 39] Altri studi hanno documentato una variabilità estrema nell'età della diagnosi con un range dai 36 ai 120 mesi.[40] Nelle forme più lievi, la diagnosi può essere ritardata fino a nove anni, o anche all'età adulta.[41 42] È importante ottenere una stima accurata della prevalenza dell'autismo per determinare le risorse necessarie e guidare l'azione dei servizi per bambini o adulti autistici e le loro famiglie. Inoltre, determinando accuratamente la prevalenza dell'autismo, è possibile identificare i gruppi vulnerabili e i fattori di rischio geografici e ambientali.

Diagnosi

La diagnosi di autismo è basata esclusivamente sulla fenomenologia clinica: nonostante l'ampia eterogeneità temporale e intra-individuale nello sviluppo comportamentale, l'occhio clinico dell'esperto è in grado di identificare un insieme di caratteristiche *core* fondamentali, descritte all'interno dei criteri diagnostici del DSM-5 elencati sopra.[14] Tali criteri comprendono i principali domini alterati nell'autismo – come la comunicazione e l'interazione sociale, la presenza di comportamenti ripetitivi e interessi ristretti, la sensibilità sensoriale – unitamente al criterio temporale di presenza dei sintomi all'inizio dello sviluppo (con l'avvertenza che i sintomi potrebbero non manifestarsi completamente fino a quando le richieste sociali non superano le risorse) e alla conseguente compromissione clinicamente significativa del funzionamento globale.

Come in altre categorie nosologiche del DSM-5, è presente il criterio di esclusione di altre condizioni, sebbene sia indicato esplicitamente – a differenza delle edizioni precedenti – che l'autismo può presentarsi in comorbilità con molti altri disturbi, quali disturbo da deficit di attenzione/iperattività, disabilità intellettiva, ritardo del linguaggio e sindromi genetiche.[14]

Rispetto alla edizione precedente, nel DSM-5 viene introdotto il concetto di autismo come *spettro* (cioè *continuum*), con presentazione clinica, caratteristiche e livello di compromissione variabili, includendo in un'unica nosologia le classificazioni precedenti di disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato e sindrome di Asperger.[14]

Momenti fondamentali del processo diagnostico sono la raccolta della storia evolutiva completa, dell'anamnesi gravidica e familiare, unitamente all'osservazione diretta del comportamento attraverso una combinazione di valutazioni – strutturate e non – delle interazioni del bambino con i genitori, con adulti non familiari e con i pari, entrambe effettuate da clinici con esperienza nell'identificare elementi suggestivi di rischio, modalità e tempi di presentazione della sintomatologia autistica.

Le linee-guida internazionali concordano nel raccomandare l'uso di strumenti di valutazione standardizzati per l'esame diagnostica di un sospetto di un ASD. Gli strumenti di valutazione maggiormente utilizzati sono:

- Autism Diagnostic Interview – Revised (ADI-R):[43] protocollo di intervista articolato in cinque algoritmi diagnostici o del comportamento attuale, suddivisi per età. È stata progettato per essere usato in combinazione con l'ADOS. L'ADI-R è rivolto ai genitori o agli educatori di soggetti dalla prima infanzia all'età adulta, con un'età mentale al di sopra dei due anni. Si focalizza sull'osservazione sistematica e standardizzata di comportamenti riconducibili a tre aree di funzionamento (linguaggio e comunicazione; interazione sociale reciproca; comportamenti stereotipati e interessi ristretti).
- Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS-2):[44] consiste in una osservazione standardizzata del comportamento mediante l'uso di oggetti e codifica attraverso algoritmi per valutazione dei domini sintomatologici e diagnosi di ASD. Sono disponibili cinque moduli per differenti età e livelli di funzionamento e può essere somministrata a bambini o adulti da personale specializzato.
- Childhood Autism Rating Scales (CARS2):[45] scala sotto forma di questionario che identifica soggetti con ASD o a partire dai due anni di età. Si basa sull'osservazione diretta del comportamento e dei parametri di frequenza, intensità, particolarità e durata che lo caratterizzano. Nella seconda versione sono stati messi a punto due questionari: uno standard per bambini fino ai sei anni, con difficoltà di comunicazione o QI inferiore alla media, e una versione per identificare soggetti con manifestazioni più lievi di età superiore ai sei anni.

Successivamente una valutazione psicodiagnostica, logopedica e/o neuropsicomotoria completa permette di esaminare quoziente intellettivo, funzioni esecutive, linguaggio, motricità, aspetti emotivi e comportamentali, al fine di identificare il livello di compromissione globale del funzionamento, i punti di forza e la presenza di eventuali comorbilità neuropsichiatriche.

Comorbilità mediche e psichiatriche

Le persone con una diagnosi di autismo hanno un rischio maggiore, rispetto a quelle senza autismo, di un ampio range di condizioni mediche e psichiatriche.[46] In particolare le condizioni mediche sono spesso presenti e includono epilessia (14-18%), disturbi gastrointestinali (32-46%), disturbi del movimento (19-64%), problemi del sonno (36-50%), disabilità intellettiva (26-41%)[47] e, in età adulta, disturbi neurodegenerativi ad esordio precoce, il cui rischio nell'autismo è elevato più del doppio rispetto allo sviluppo tipico.[6] Le alterazioni della comunicazione e della reciprocità socio-emotiva tipiche dell'autismo costituiscono spesso un ostacolo all'individuazione di comorbilità mediche, e frequentemente comportamenti problematici, come aggressività o autolesionismo, possono essere un epifenomeno o una manifestazione di un problema medico sottostante. Questo, unitamente alle sensibilità sensoriali e alla sintomatologia ansiosa presente in molte persone autistiche, possono rendere molto difficile l'esecuzione di visite, prelievi o altre procedure mediche.[48] Queste difficoltà, inoltre, possono comportare un peggioramento del benessere della persona e della sua famiglia, e complicare la risposta a interventi, servizi e supporti. Ad esempio i problemi gastrointestinali sono sintomi non neurologici comuni nell'autismo, e la loro presenza è stata collegata a difficoltà più gravi dal punto di vista cognitivo e comportamentale nell'autismo.

Gli studi sui meccanismi alla base della prevalenza dei sintomi gastrointestinali nei pazienti autistici sono al momento inconcludenti, tuttavia alcuni dati hanno messo in relazione queste manifestazioni all'asse intestino-cervello, a fattori genetici, al microbiota intestinale e alle risposte immunitarie.[49]

Un altro aspetto complesso riguarda la comorbilità con la disabilità intellettiva, presente in una fascia sostanziale della popolazione con autismo, anche se le stime variano a seconda dei test utilizzati e delle popolazioni considerate.[50-52] Attualmente il DSM-5 evidenzia la necessità di utilizzare sia la valutazione clinica che i test standardizzati dell'intelligenza per diagnosticare la disabilità intellettiva. La gravità della compromissione cognitiva va valutata non solo in base ai i punteggi dei testi del quoziente intellettivo ma anche al funzionamento adattivo generale e nei domini accademici, sociali e pratici. Non sempre tuttavia gli attuali strumenti di valutazione, pensati psicometricamente per la popolazione neurotipica, forniscono la reale contezza del livello cognitivo della persona autistica (in particolare per le persone con compromissione linguistica), e per tale motivo per alcune persone non è facile comprendere clinicamente il reale livello cognitivo. Inoltre molte persone con una diagnosi di autismo presentano un

profilo cognitivo disarmonico in cui sono presenti picchi di abilità in alcune aree (spesso nell'area visuo-spaziale) e disabilità in altre (spesso nel ragionamento sociale) – per questo la media complessiva nei punteggi dei test offre un quadro approssimativo e in alcuni casi fuorviante rispetto a difficoltà e risorse intellettive della persona.[7]

Per quanto riguarda i disturbi del sonno è stata dimostrata una notevole differenza nell'architettura del sonno nella popolazione con autismo, come una prolungata latenza del sonno, una diminuzione dell'efficienza del sonno, una riduzione del tempo totale di sonno, un aumento della veglia dopo l'inizio del sonno, una resistenza prima di coricarsi e una sonnolenza diurna, anche se con importanti aspetti di variabilità nella popolazione.[53 54]

Tali comorbilità, e altre come i disturbi dell'alimentazione, hanno spesso un impatto sulla qualità di vita della persona con autismo e della sua famiglia che è maggiore rispetto a quello dei sintomi nucleari dell'autismo. Inoltre tali problemi associati portano a maggiori difficoltà nell'accesso ai servizi, una qualità assistenziale inferiore e una maggiore difficoltà nel coordinare gli interventi terapeutici.

La prevalenza della comorbilità psichiatrica nell'autismo è stata documentata da diversi studi che hanno rilevato che circa il 70% degli individui con ASD ha problemi comportamentali e comorbilità psichiatrica.[55] Nello specifico i disturbi psichiatrici più frequentemente riscontrati sono il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (28-46%), i disturbi d'ansia (30-39%), i disturbi dirompenti/del controllo degli impulsi/della condotta (13-22%), i disturbi depressivi (15-21%), i disturbi bipolari (4-9%), i disturbi di personalità (4-10%) e i disturbi dello spettro schizofrenico (7-13%).[47 56]

Sicuramente un'importante limitazione riguarda il fatto che molte persone autistiche mostrano una compromissione nel descrivere i propri sentimenti ed emozioni e quindi non è facile rilevare e riconoscere una comorbilità psichiatrica che potrebbe essere mascherata dagli stessi sintomi autistici.

Le differenze di genere nella comorbilità psicopatologica nei bambini con autismo sono ancora dibattute e i risultati degli studi sono ancora incoerenti. Complessivamente, rispetto alle femmine, i maschi con autismo sembrano avere comportamenti più esternalizzanti, come aggressività e iperattività. Al contrario, le donne con autismo sembrano evidenziare maggiori probabilità di sperimentare problemi internalizzanti con depressione, maggior rischio di suicidio, ansia e altri problemi emotivi. Spesso tali disturbi persistono e cronicizzano anche

durante l'età adulta in cui le persone con autismo mostrano tassi aumentati di gravi disturbi psichiatrici tra cui depressione, ansia, disturbo bipolare, disturbo ossessivo-compulsivo, schizofrenia e tentativi di suicidio.[57]

Un aspetto da non perdere di vista quando si affronta il tema dei disturbi psichiatrici in comorbilità riguarda il ruolo giocato dalla società nel benessere psicologico delle persone con autismo. Le persone autistiche hanno spesso la consapevolezza di essere giudicate e discriminate nella vita di tutti i giorni, mostrando spesso segni della presenza di uno stigma interiorizzato rendendole più vulnerabili a una bassa autostima e a una salute mentale peggiore, nonostante le strategie di coping messe in atto per ridurre l'impatto emotivo e comportamentale di tale vissuto.

La riflessione sul ruolo dell'esperienza per il benessere psicologico si estende alle esperienze dei genitori o caregiver delle persone nello spettro autistico. Essere genitori di una persona autistica può essere impegnativo, e l'accesso ai servizi stessi può rivelarsi spesso stressante. L'esperienza di advocacy per i genitori con un bambino con ASD è complessa e intensa, presenta vantaggi sia personali che sociali, nonché sfide per i genitori; per i professionisti sanitari e i fornitori di servizi per pazienti e famiglie è fondamentale mostrare comprensione dei loro bisogni e fare da garanti affinché tutti gli attori in campo possano far valere i propri diritti e le proprie opinioni nel processo diagnostico, terapeutico e assistenziale.[58]

Interventi basati sull'evidenza scientifica

Nel momento in cui si conferma il sospetto diagnostico di autismo abbiamo stabilito non un punto di arrivo, ma un punto di partenza: il passo successivo è passare all'azione di intervento. Per orientare l'azione di intervento, è necessario attuare una valutazione completa della persona, che metta in luce sia i suoi bisogni sia i suoi punti di forza: questi ultimi, se valorizzati, possono mitigare le difficoltà e portare a una piena espressione delle potenzialità uniche di ogni individuo.[13 59] Perché questo avvenga dobbiamo identificare delle pratiche di intervento *evidence-based,* cioè basate sull'evidenza scientifica – un processo reso arduo da diversi fattori. Il primo è che nonostante ci sia un consenso nella comunità scientifica sull'idea che le persone con una diagnosi di autismo debbano ricevere interventi evidence-based, il concetto stesso è stato soggetto a dibattito e continua evoluzione.[6 60] Il termine evidence-based è stato introdotto negli anni Novanta[61] per descrivere interventi i cui benefici sono documentati obiettivamente dalla ricerca scientifica, e non basati su impressioni soggettive e informazioni

aneddotiche. La spinta a non fidarsi delle impressioni soggettive che anima la filosofia evidence-based riflette un'evoluzione iniziata nei Paesi anglo-sassoni dalla fine degli anni Sessanta, che nell'ambito dell'autismo ha incoraggiato il passaggio da trattamenti arbitrari e disumani (come l'istituzionalizzazione dei bambini autistici per separarli dai genitori) a pratiche i cui benefici per le persone coinvolte potessero essere documentate scientificamente.[9] Tuttavia, esistono elementi di dibattito su almeno due fronti – il primo riguarda la metodologia di ricerca con cui "certificare" un intervento come evidence-based, e il secondo riguarda la definizione di quali esiti debbano essere considerati per ritenere un intervento davvero utile.

Il primo elemento di dibattito deriva da scuole di pensiero diverso che privilegiano in alcuni casi studi a soggetto singolo (esperimento rigorosamente controllato in cui il comportamento di uno o due-tre soggetti in risposta all'introduzione e interruzione di una pratica di intervento è utilizzato come indicatore di efficacia del comportamento), rispetto ai trial di gruppo, come gli studi randomizzati controllati, in cui la differenza nei cambiamenti tra diversi gruppi di soggetti assegnati a diverse condizioni di intervento è usata per trarre conclusioni sull'efficacia.[6 62] In aggiunta, diverse scuole di pensiero nella comunità scientifica previlegiano misure di esito *prossimali,* cioè nelle abilità che erano il target dell'intervento (ad esempio il miglioramento nell'uso di carte-immagine in risposta a un training finalizzato all'apprendimento delle carte-immagine), mentre altre si focalizzano su esiti *distali,* cioè cambiamenti "a valle" nel funzionamento globale (ad esempio, miglioramenti cognitivi e comunicativi in risposta a un intervento che ha come target l'attenzione congiunta). Ci sono inoltre approcci diversi per bilanciare la *validità interna* di un trial clinico, che richiede l'utilizzo di campioni omogenei e di procedure di intervento implementate in modo ottimale per assicurarsi che i cambiamenti nel campione siano dovuti all'intervento e non ad altri fattori, e la *validità esterna,* o ecologica, che richiede l'utilizzo di campioni, procedure e risorse simili a quelle che verranno utilizzate nei servizi che dovrebbero adottare l'intervento in questione.[63] Senza addentrarci troppo nelle ragioni sottostanti alle diverse scuole di pensiero (per una trattazione esaustiva del dibattito, vedi Vivanti e Messinger 2021,[6] Vivanti 2022[62]), le agenzie e linee-guida deputate a valutare quali interventi siano evidence-based utilizzano dati derivati da diversi tipi di studi, attribuendo pesi diversi in base ai vantaggi e agli svantaggi di diverse opzioni metodologiche e tenendo in considerazione l'obiettivo di ogni studio.

L'altro elemento del dibattito riguarda la natura del "miglioramento" ottenuto dall'intervento: solo perché uno studio documenta un cambiamento nel compor-

tamento del bambino (ad esempio, il bambino non fa più roteare gli oggetti) non significa che l'intervento ha migliorato il suo benessere. Torneremo su questo tema in dettaglio nel prossimo capitolo. In conclusione rispetto a questo tema, poiché le evidenze scientifiche derivano da diverse fonti e metodologie, e da studi con obiettivi diversi, nei capitoli di questo libro non ci limiteremo a descrivere interventi come evidence-based, ma cercheremo di illustrare il tipo di studio e il tipo di esiti relativi ad ogni intervento, in modo che il lettore abbia gli strumenti per valutare meriti e limiti di ogni approccio.

Un ulteriore fattore da considerare nell'azione di intervento è che i programmi evidence-based vanno poi messi in atto nel contesto del "mondo reale" dei servizi disponibili per la persona.[64] Questo richiede l'individuazione di una équipe multidisciplinare che permetta la redazione e l'implementazione di un progetto individualizzato per la persona diagnosticata, basato su un profilo funzionale, e che identifichi servizi e programmi in grado di affrontare, tramite pratiche evidence-based, le necessità globali, sociali e psicologiche non solo del bambino, ma anche dei caregiver.

Come vedremo nel resto di questo libro, gli interventi con una base di efficacia per l'ASD sono molteplici, molti dei quali forniscono risultati sinergici se combinati in lavoro di équipe; l'eterogeneità degli interventi disponibili può però creare confusione nelle famiglie. Occorre considerare che non sempre tutte le attività proposte alle famiglie sono dotate di solidi presupposti scientifici e metodologici di sicurezza, efficacia e tollerabilità in termini di salute e di spesa, e che diversi quadri sintomatologici e funzionali richiedono differenti approcci terapeutici, variando notevolmente da persona a persona, anche in base alle diverse necessità nelle varie età della vita e nei contesti familiari, sociali ed economici.[65-67]

Obiettivo dei capitoli successivi sarà proprio fornire a operatori e genitori un approfondimento sui principali interventi, servizi e supporti basati sull'evidenza scientifica al momento disponibili per l'ASD, e di come i vari interventi si inseriscano nel contesto socio-assistenziale italiano, per offrire un mezzo di orientamento nel complesso mondo degli interventi per l'autismo.

Conclusioni e prospettive di ricerca futura

In conclusione, negli ultimi 10 anni abbiamo assistito a un aumento sostanziale della ricerca sull'intervento nell'autismo, sia dal punto di vista della quantità[63] che di quello della qualità della ricerca.[67] Ad esempio, è aumentato il numero di interventi sostenuti da studi randomizzati controllati che, come abbiamo visto, permettono di stabilire l'efficacia (*efficacy*) di un intervento, esaminando se i miglioramenti maturati da bambini assegnati in modo random a ricevere l'intervento sotto esame sono superiori rispetto a bambini con la stessa diagnosi assegnati a una condizione di controllo (ad esempio, l'implementazione di un intervento diverso, o un periodo in lista d'attesa; per una trattazione estesa su meriti e limiti di questa metodologia, vedi Vivanti et al. 2018[63]). In aggiunta sono aumentati gli studi focalizzati sull'effetto (*effectiveness*) di interventi nel contesto dei servizi,[68] che si distinguono dagli studi di *efficacy* perché valutano gli esiti di interventi quando questi sono messi in atto non nel contesto di un trial clinico ma direttamente nel mondo reale dei servizi che hanno in carico i bambini (vedi Vivanti et al. 2018[63] e Vivanti et al. 2022[66] per una trattazione sulle differenze tra *efficacy, effectiveness* e altre dimensioni e approcci allo studio scientifico dell'intervento per l'autismo). Inoltre sono aumentati gli studi che valutano i moderatori e mediatori degli interventi (ovvero esaminano cosa funziona per chi e perché tra le varie opzioni di intervento per diversi sottogruppi di persone nello spettro autistico)[66] e ricerche sulla fattibilità, l'adozione, la sostenibilità e la fedeltà di implementazione di diverse procedure di intervento da parte di diversi tipi di servizi, esaminando fattori come l'allineamento tra interventi e il mandato, le risorse, il clima e la filosofia di intervento di diversi servizi.[69 70]

Anche i contenuti delle pratiche di intervento sono in evoluzione – tra le tematiche di ricerca più frequenti nelle pubblicazioni recenti troviamo una crescita esponenziale degli studi sui modelli naturalistici evolutivi comportamentali (Naturalistic Developmental Behavioral Interventions, NDBIs)[67] che verranno trattati nel prossimo capitolo e nel capitolo 4, insieme a nuovi protocolli di interventi riabilitativi (Social Skills Training, interventi psicoeducativi con e per i genitori, attività di potenziamento delle funzioni esecutive), studi di integrazioni nutrizionali (acido folico, vitamina D, omega-3, probiotici), protocolli di attività motoria e sportiva e studi sul sonno. Un ulteriore recente ed ampio *corpus* di pubblicazioni riguarda l'uso di tecnologie basate sull'intelligenza artificiale, la robotica e il machine-learning come supporto alla ricerca, alla pratica clinica e alla riabilitazione.[71]

Per quanto riguarda la ricerca sulle terapie farmacologiche, si può notare come siano relativamente poche le pubblicazioni di RCT farmacologici, il più dei quali

riguarda l'applicazione, spesso a scopo di trattamento di sintomatologia psichiatrica associata all'autismo, di molecole già note e utilizzate per trattare altre condizioni. Un'interessante tematica su cui diversi gruppi di lavoro in tutto il mondo stanno lavorando riguarda lo studio del ruolo e degli effetti della somministrazione esogena di ossitocina, un neuropeptide con azione modulatoria su varie aree del cervello, in particolare quelle coinvolte nella percezione e nello sviluppo di abilità sociali. I risultati emersi dagli studi condotti fino ad ora sono tuttavia non sono conclusivi.[72]

Guardando al futuro, gli ambiti di ricerca più promettenti, in base alle nuove metodologie attualmente disponibili e alle scoperte effettuate nelle scienze di base, sono molteplici. In campo genetico, si punta all'ampliamento delle conoscenze sui fattori genetici ed epigenetici alla base della patogenesi dell'autismo. I recenti progressi nella tecnologia di sequenziamento e gli sviluppi tecnologici hanno reso più facile che mai l'analisi dell'intero genoma umano e lo studio delle alterazioni epigenetiche negli individui attraverso la genomica: nell'autismo sono stati identificati più di mille geni associati e occorre ancora decodificare, attraverso studi in vitro e in vito, i ruoli di diversi geni nel processo di sviluppo del cervello.[73]

Lo studio delle basi genetiche dell'autismo non aiuta solo a comprendere meglio la complessa origine della condizione, ma anche a fornire nuovi spunti per la ricerca di terapie farmacologiche personalizzate, dal momento che attualmente non sono ancora stati approvati farmaci che agiscano sulla sintomatologia *core* dell'autismo, ma solo per singoli aspetti sintomatologici e comportamentali non specifici del disturbo. È importante tuttavia considerare che, come discusso in dettaglio nel prossimo capitolo, non tutte le manifestazioni dell'autismo costituiscono sintomi da trattare.[13] La futura maggiore comprensione delle interazioni e alterazioni a livello micro- e macro-strutturale nei network cerebrali delle persone autistiche, attraverso studi sui fattori genetici e ambientali, di neuroanatomia e neurofisiologica, si auspica possa fornire lo spunto per trattamenti, farmacologici e non, mirati e personalizzati.

Questa ricerca deve tuttavia avere come complemento lo studio approfondito del modo in cui pratiche e obiettivi di intervento che si basano sulle priorità espresse dalle persone autistiche e le loro famiglie sono accessibili, applicate con rigore, e aggiornate in base all'evoluzione delle conoscenze scientifiche nei servizi, con un *focus* sui fattori che facilitano e ostacolano l'implementazione pratica. Inoltre, è prioritario identificare il modo in cui diversi approcci portano benefici a persone con diverse caratteristiche, e in diversi contesti.[63] La ricerca nei Paesi anglosassoni sta facendo progressi in questi aspetti, avendo documentato, ad esempio,

che la precisione con cui viene messo in atto un intervento può avere un peso maggiore della gravità del bambino nel determinare gli esiti di un intervento,[74] che bambini con diverse caratteristiche attentive e cognitive beneficiano di più dall'inserimento in classi inclusive rispetto a quelle specializzate,[66] e quando le pratiche evidence-based sono messe in atto con rigore in classi "normali" delle scuole materne pubbliche, la qualità dell'educazione migliora anche per i bambini con sviluppo tipico.[7 29]

Bibliografia

1. Asperger H. Autistic psychopathy in childhood. In: Frith U, ed. Autism and Asperger syndrome. Cambridge (UK): Cambridge University Press, 1991; 37-92.
2. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. Nervous Child 1943; 1: 217-50.
3. Buijsman R, Begeer S, Scheeren AM. "Autistic person" or "person with autism"? Person-first language preference in Dutch adults with autism and parents. Autism 2023; 27(3): 788-95.
4. Vivanti G, Bottema-Beutel K, Turner-Brown L. Clinical guide to early interventions for children with autism. Cham (Switzerland): Springer, 2020.
5. Bettelheim B. The empty fortress: infantile autism and the birth of the self. New York: Free Press, 1967.
6. Vivanti G, Messinger DS. Theories of autism and autism treatment from the DSM III through the present and beyond: impact on research and practice. J Autism Dev Disord 2021; 51(12): 4309-20.
7. Vivanti G, Yerys B, Salomone E. Psychological factors in autism. In: Volkmar F, ed. Autism and pervasive developmental disorders. Cambridge (UK): Cambridge University Press, 2019.
8. Volkmar F, Vivanti G, Yuen R, Pelphrey K. Autism spectrum disorder. In: Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 11th edition. New York (NY): Lippincott Williams & Wilkins, 2024.
9. Vivanti G. La mente autistica. 2ed. Firenze: Hogrefe Publishing, 2021.
10. Schendel D, Roux AM, McGhee Hassrick E, et al. Applying a public health approach to autism research: a framework for action. Autism Res 2022; 15(4): 592-601.
11. World Health Organization (WHO). Comprehensive and coordinated efforts for the management of autism spectrum disorders. Geneva: WHO Executive Board, 133rd Session, Provisional agenda item 6.1. EB133/4; 8 April 2013.
12. Lord C, Charman T, Havdahl A, et al. The Lancet Commission on the future of care and clinical research in autism. Lancet 2022; 399(10321): 271-334.
13. Vivanti G, Rogers SJ, Dwyer P, Rivera S. Early learning in autism as an atypical balance between assimilation and accommodation processes. Human Development 2022; 66: 343-59.
14. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing, 2013.
15. Kanner L, Eisenberg L. Early infantile autism, 1943-1955. Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc 1957; (7): 55-65.

16. Bai D, Yip BHK, Windham GC, et al. Association of genetic and environmental factors with autism in a 5-country cohort. JAMA Psychiatry 2019; 76(10): 1035-43.
17. Corrales MA, Herbert MR. Autism and environmental genomics: synergistic systems approaches to autism complexity. In: Amaral D, Geschwind D, Dawson G, eds. Autism spectrum disorders. Oxford (UK): Oxford University Press, 2011; 875-92.
18. Bergbaum A, Ogilvie CM. Autism and chromosome abnormalities. A review. Clin Anat 2016; 29(5): 620-7.
19. Ziats MN, Rennert OM. The evolving diagnostic and genetic landscapes of autism spectrum disorder. Front Genet 2016; 7: 65.
20. Emberti Gialloreti L, Mazzone L, Benvenuto A, et al. Risk and protective environmental factors associated with autism spectrum disorder: evidence-based principles and recommendations. J Clin Med 2019; 8(2): 217.
21. Baron-Cohen S. Editorial perspective: neurodiversity - a revolutionary concept for autism and psychiatry. J Child Psychol Psychiatry 2017; 58(6): 744-7.
22. Vivanti G, Hamner T, Lee NR. Neurodevelopmental disorders affecting sociability: recent research advances and future directions in autism spectrum disorder and Williams syndrome. Curr Neurol Neurosci Rep 2018; 18(12): 1-9.
23. Masuda F, Nakajima S, Miyazaki T, et al. Motor cortex excitability and inhibitory imbalance in autism spectrum disorder assessed with transcranial magnetic stimulation: a systematic review. Transl Psychiatry 2019; 9(1): 110.
24. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. Lancet 2014; 383(9920): 896-910.
25. Tang G, Gudsnuk K, Kuo SH, et al. Loss of mTOR-Dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits. Neuron 2014; 83(5): 1131-43.
26. Ring HA, Baron-Cohen S, Wheelwright S, et al. Cerebral correlates of preserved cognitive skills in autism. Brain 1999; 122(7): 1305-15.
27. Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, et al. Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. Eur J Neurosci 1999; 11(6): 1891-8.
28. Byrge L, Kennedy DP. Accurate prediction of individual subject identity and task, but not autism diagnosis, from functional connectomes. Hum Brain Mapp 2020; 41(9): 2249-62.
29. Vivanti G, Salomone E. L'apprendimento nell'autismo. Trento: Erickson, 2016.
30. Vivanti G, Rogers SJ. Autism and the mirror neuron system: insights from learning and teaching. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2014; 369(1644): 20130184.
31. Klin A, Jones W, Schultz R, Volkmar F. The enactive mind, or from actions to cognition: lessons from autism. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2003; 358(1430): 345-60.
32. Lord C, Brugha TS, Charman T, et al. Autism spectrum disorder. Nat Rev Dis Prim 2020; 6(1): 5.
33. Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years. Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2018. MMWR Surveill Summ 2021; 70(11): 1-16.
34. Head AM, McGillivray JA, Stokes MA. Gender differences in emotionality and sociability in children with autism spectrum disorders. Mol Autism 2014; 5(1): 19.
35. Zeidan J, Fombonne E, Scorah J, et al. Global prevalence of autism: a systematic review update. Autism Res 2022; 15(5): 778-90.

36. Narzisi A, Posada M, Barbieri F, et al. Prevalence of autism spectrum disorder in a large Italian catchment area: a school-based population study within the ASDEU project. Epidemiol Psychiatr Sci 2018; 6: 29e5.
37. Becerra-Culqui TA, Lynch FL, Owen-Smith AA, Spitzer J, Croen LA. Parental first concerns and timing of autism spectrum disorder diagnosis. J Autism Dev Disord 2018; 48(10): 3367-76.
38. Volkmar F, Chawarska K, Klin A. Autism in infancy and early childhood. Annu Rev Psychol 2005; 56: 315-36.
39. Zuckerman KE, Lindly OJ, Sinche BK. Parental concerns, provider response, and timeliness of autism spectrum disorder diagnosis. J Pediatr 2015; 166(6): 1431-9.
40. Brett D, Warnell F, McConachie H, Parr JR. Factors affecting age at ASD diagnosis in UK: no evidence that diagnosis age has decreased between 2004 and 2014. J Autism Dev Disord 2016; 46(6): 1974-84.
41. Huang Y, Arnold SR, Foley KR, Trollor JN. Diagnosis of autism in adulthood: a scoping review. Autism 2020; 24(6): 1311-27.
42. Huang Y, Arnold SR, Foley KR, Trollor JN. Experiences of support following autism diagnosis in adulthood. J Autism Dev Disord 2024; 54(2): 518-31.
43. Lecavalier L, Aman MG, Scahill L, et al. Validity of the autism diagnostic interview-revised. Am J Ment Retard 2006; 111(3): 199-215.
44. Lebersfeld JB, Swanson M, Clesi CD, O'Kelley SE. Systematic review and meta-analysis of the clinical utility of the ADOS-2 and the ADI-R in diagnosing autism spectrum disorders in children. J Autism Dev Disord 2021; 51(11): 4101-14.
45. McConachie H, Parr JR, Glod M, et al. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. Health Technol Assess 2015; 19(41): 1-506.
46. Croen LA, Zerbo O, Qian Y, et al. The health status of adults on the autism spectrum. Autism 2015; 19(7): 814-23.
47. Micai M, Fatta LM, Gila L, et al. Prevalence of co-occurring conditions in children and adults with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2023; 155: 105436.
48. Muskens JB, Velders FP, Staal WG. Medical comorbidities in children and adolescents with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders: a systematic review. Eur Child Adolesc Psychiatry 2017; 26(9): 1093-103.
49. Kostiukow A, Poniewierski P, Daroszewski P, Samborski W. Gastrointestinal disorders in children with autism spectrum disorder. Pol Merkur Lekarski 2020; 48(283): 69-72.
50. Charman T, Pickles A, Simonoff E, Chandler S, Loucas T, Baird G. IQ in children with autism spectrum disorders: data from the Special Needs and Autism Project (SNAP). Psychol Med 2011; 41(3): 619-27.
51. Christensen DL, Braun KVN, Baio J, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years. Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2012. MMWR Surveill Summ 2018; 65(13): 1.
52. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. Lancet 2018; 392(10146): 508-20.
53. Johnson KP, Zarrinnegar P. Autism Spectrum Disorder and sleep. Psychiatr Clin North Am 2024; 47(1): 199-212.

54. Johnson KP, Zarrinnegar P. Autism Spectrum Disorder and sleep. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2021; 30(1): 195-208.
55. Khachadourian V, Mahjani B, Sandin S, et al. Translational psychiatry 2023; 13: 71.
56. Lai M-C, Kassee C, Besney R, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 2019; 6(10): 819-29.
57. Green RM, Travers AM, Howe Y, McDougle CJ. Women and autism spectrum disorder: diagnosis and implications for treatment of adolescents and adults. Curr Psychiatry Rep 2019; 21(4): 22.
58. Boshoff K, Gibbs D, Phillips RL, Wiles L, Porter L. Parents' voices: "why and how we advocate". A meta-synthesis of parents' experiences of advocating for their child with autism spectrum disorder. Child Care Health Dev 2016; 42(6): 784-97.
59. Vivanti G, Bottema-Beutel K, Turner-Brown L, eds. I programmi d'intervento precoce per bambini con autismo. Una guida clinica. Firenze: Hogrefe, 2022.
60. Smith T. Evolution of research on interventions for individuals with autism spectrum disorder: implications for behavior analysts. Behav Anal 2012; 35(1): 101.
61. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1995; 274(22): 1800-4.
62. Vivanti G. What does it mean for an autism intervention to be evidence-based? Autism Res 2022; 15(10): 1787-93.
63. Vivanti G, Kasari C, Green J, Mandell D, Maye M, Hudry K. Implementing and evaluating early intervention for children with autism: where are the gaps and what should we do? Autism Res 2018; 11(1): 16-23.
64. Venerosi A, Vivanti G, Narzisi A. Rete di servizi e collaborazione tra agenzia sanitaria, scolastica e sociosanitaria per l'implementazione dei percorsi individuali di cura per il disturbo dello spettro autistico in Italia. In: Vivanti G, Bottema-Beutel K, Turner-Brown L, eds. I programmi d'intervento precoce per bambini con autismo. Una guida clinica. Firenze: Hogrefe, 2022.
65. Vivanti G. Individualizing and combining treatments in autism spectrum disorder: four elements for a theory-driven research agenda. Curr Dir Psychol Sci 2017; 26(2): 114-19.
66. Vivanti G, Bent C, Capes K, Upson S, Hudry K, Dissanayake C; Victorian ASELCC Team. Characteristics of children on the autism spectrum who benefit the most from receiving intervention in inclusive versus specialised early childhood education settings. Autism Res 2022; 15(11): 2200-9.
67. Vivanti G, Zhong N. Naturalistic developmental behavioral interventions for children with autism spectrum disorder. In: Vivanti G, Bottema-Beutel K, Turner-Brown L. Clinical guide to early interventions for children with autism. Berlin: Springer, 2020.
68. Vivanti G, Dissanayake C, Duncan E, et al. Outcomes of children receiving Group-Early Start Denver Model in an inclusive versus autism-specific setting: a pilot randomized controlled trial. Autism 2019; 23(5): 1165-75.
69. Vivanti G, Stahmer AC. Can the Early Start Denver Model be considered ABA practice? Behav Anal Pract 2021; 14(1): 230-9.
70. Vivanti G, Stahmer A. Early intervention for autism: are we prioritizing feasibility at the expenses of effectiveness? A cautionary note. Autism 2018; 22: 770-3.

71. Zhao J, Lu Y, Wu X, et al. Bibliometric analysis of research themes and trends in childhood autism spectrum disorders from 2012 to 2021. Front Public Health 2022; 10: 925475.
72. Alvares GA, Quintana DS, Whitehouse AJ. Beyond the hype and hope: critical considerations for intranasal oxytocin research in autism spectrum disorder. Autism Res 2017; 10(1): 25-41.
73. Doi M, Li M, Usui N, Shimada S. Genomic strategies for understanding the pathophysiology of autism spectrum disorder. Front Mol Neurosci 2022; 15: 1-7.
74. Zitter A, Rinn H, Szapuova Z, et al. Does treatment fidelity of the Early Start Denver Model impact skill acquisition in young children with autism? J Autism Dev Disord 2021; 53(4): 1618-28.