

Protocol T.U.L.I.P. (TCE, UOI, Leiter-R as Indicators of Predictivity) per la valutazione del potenziale evolutivo nei bambini con in Autism Spectrum Disorders

Magda di Renzo, Federico Bianchi di Castelbianco, Elena Vanadia, Massimiliano Petrillo, Lidia Racinaro, Monica Rea
Istituto di Ortofonia, Roma

Abstract

L'articolo si propone l'obiettivo di evidenziare alcuni indici predittivi di un miglioramento nei punteggi ADOS in un gruppo di 49 Bambini con Disturbi dello Spettro Autistico.

A questo scopo è stato ideato il protocollo T.U.L.I.P. che, utilizzando come indicatori di predittività il Ragionamento Fluido all'interno della Leiter-R, la presenza di Contagio Emotivo (TCE) e la capacità comprendere le altrui intenzioni (UOI), consente di individuare una categoria di bambini autistici che risponde positivamente al trattamento e migliora la sintomatologia autistica.

I bambini che presentavano indici predittivi UOI e TCE Emergenti e Presenti all'intake hanno cambiato diagnosi ADOS dopo 4 anni di terapia e alcuni (quelli in cui gli indici erano Presenti) hanno ottenuto un punteggio che li colloca nella categoria Non Autismo.

Nei bambini in età prescolare, o nel primo anno di scolarizzazione, la valutazione delle componenti cognitive e relazionali evidenzia che le competenze relazionali hanno una maggiore rilevanza nel predire l'abbassamento dei punteggi ADOS.

La presenza di indici predittivi soprattutto sulla risposta emotiva e sulla capacità di comprendere le altrui intenzioni consente inoltre di lavorare attraverso un approccio evolutivo relazionale che attiva le potenzialità presenti per ottenere miglioramenti anche sul piano cognitivo. La componente Affetto/Sociale dell'ADOS correla con gli indici predittivi e rende ragione di un intervento mirato alla dimensione affettiva.

Introduzione

I disturbi dello spettro dell'autismo sono stati inseriti nel DSM-5 (APA, 2013) all'interno del capitolo disturbi del neurosviluppo, ovvero di quel "gruppo di condizioni con esordio nel periodo dello sviluppo, che si manifestano tipicamente nelle prime fasi dello sviluppo, e sono caratterizzati da deficit dello sviluppo che causa una compromissione del funzionamento personale, sociale, scolastico o lavorativo".

L'approccio diagnostico di tipo dimensionale sostiene la variabilità e la poliedricità caratteristiche di questi disturbi, per la definizione dei quali è stato infatti indicato sul DSM-5 l'uso di specificatori di gravità relativi alla sintomatologia autistica, alla compromissione intellettiva, alla

compromissione del linguaggio e all'associazione con condizioni mediche o genetiche note o con fattori ambientali.

In età evolutiva, ed in particolare in epoca prescolare, numerose variabili incidono sulla strutturazione di comportamenti di tipo autistico e possono al pari risultare determinanti rispetto all'evoluzione (Tordjman et al., 2014). Anche i più recenti studi di epigenetica lo confermano (Conrad et al., 2016; Loke, Hannan & Craig, 2015; Essex et al., 2011).

L'esperienza clinica, i dati di efficacia terapeutica e le attuali linee di ricerca sostengono l'esistenza di "autismi", ovvero di condizioni simili dal punto di vista sintomatologico, ma differenti per eziologia e prognosi (Hervas, 2016). L'individuazione di indici di predittività relativi all'evoluzione di ciascun bambino attraverso l'applicazione di strumenti standardizzati e ripetibili può dare un notevole contributo in tal senso, sia rispetto all'andamento della sintomatologia autistica che del funzionamento intellettuale, sulla base di una valutazione multidimensionale e multidisciplinare.

Se da una parte infatti grande attenzione è stata e continua ad essere rivolta al riconoscimento del rischio ed alla diagnosi precoce, che costituiscono il primo e determinante elemento anche rispetto alla prognosi, ad oggi non sono ancora disponibili, invece, sistemi validati per l'individuazione di criteri e/o indicatori prognostici.

La nostra ricerca, nata da anni di esperienza clinica e da un'attenta analisi dei dati, vuole contribuire alla definizione di un protocollo che, oltre alla diagnosi, contribuisca a definire la prognosi, fornendo fin dall'inizio indicatori attendibili e predittivi di sviluppo, che possono essere monitorati sia clinicamente che testologicamente e che possono realmente individualizzare il progetto terapeutico.

Premessa dunque l'esistenza di notevoli differenze all'interno dello "spettro dell'autismo" e la crescente attenzione ai cosiddetti indicatori di vulnerabilità nei primi anni di vita, anche l'ambito terapeutico andrebbe individualizzato e differenziato.

Attualmente stanno suscitando grande interesse i risultati di un approccio evolutivo, basato sulla relazione, in particolare nella prima e seconda infanzia.

I nostri dati sono assolutamente incoraggianti ed in particolare la possibilità di individuare, attraverso il protocollo proposto (T.U.L.I.P.: TCE, UOI, Leiter-R as Indicators of Predictivity), quei bambini nei quali questo programma terapeutico di tipo evolutivo, in atto nell'Istituto di Ortofonia di Roma (IDO) con attivo coinvolgimento dei genitori e delle scuole, avrà un'alta probabilità di efficacia sia in termini socio-relazionali che cognitivi.

Poter stimare il potenziale evolutivo in bambini con disturbo dello spettro autistico e parallelamente avere a disposizione indicatori relativi al tipo di trattamento più idoneo rappresenta a nostro avviso un'ulteriore conquista ed un ambito di ricerca promettente per chi si occupa di questa patologia.

In una precedente ricerca (Di Renzo et al., 2015) è stata indagata l'area cognitiva in bambini con diagnosi di autismo, attraverso la valutazione non verbale del QI con la Leiter-R, dimostrando l'efficacia di un trattamento che privilegia un approccio basato sulla relazione, riscontrando sia il valore predittivo del Ragionamento Fluidico sul progressivo miglioramento dell'espressione del QI, sia sulla riduzione dei punteggi ADOS dopo quattro anni di trattamento. I dati hanno supportato l'ipotesi che un intervento basato sulla relazione permette un miglioramento cognitivo indipendentemente dalla gravità dell'autismo espressa mediante il punteggio ADOS. Queste recenti ricerche indicano l'importanza e l'efficacia dei primi due anni di questo tipo di trattamento, e quanto il proseguimento dell'intervento negli anni successivi non solo garantisca la stabilità delle abilità cognitive, ma anche eviti possibili regressioni in queste aree di funzionamento.

Nell'ottica di ricercare potenzialità presenti, seppur ancora inesprese, che garantiscano un valore prognostico attendibile sull'evoluzione della sintomatologia autistica, le abilità di Ragionamento induttivo e deduttivo rappresentano un predittore clinicamente rilevante, in quanto espressione, indipendente dall'apprendimento, di capacità di flessibilità mentale che in un disturbo caratterizzato da pensiero rigido e stereotipato, rappresentano un'area potenziale di espressione del funzionamento socio-cognitivo.

Valutare l'efficacia terapeutica del modello evolutivo, stimando i risultati nel tempo attraverso i re-test, e ricercare parallelamente predittori dell'outcome al momento della presa in carico, suggerisce di considerare con attenzione un'altra area deficitaria nell'autismo, quale la capacità di comprensione dell'intenzione altrui, che rappresenta uno stato mentale precursore della teoria della mente. Questa è risultata correlata al livello di sintomatologia, ma soprattutto assume rilievo per il significativo valore predittivo a livello prognostico, verificato già dopo due anni di trattamento, dimostrandosi tra l'altro correlata esclusivamente alla gravità sintomatica del disturbo autistico, e indipendente dall'area e dal livello cognitivo espresso (Di Renzo et al., 2016 in corso di pubblicazione).

Ulteriore e possibile predittore, è la capacità di risposta emotiva che il bambino può mostrare, valutata sempre in base alle presentazioni di stimoli emotivi in una situazione strutturata di osservazione (Di Renzo et al., 2016). La minore risposta emotiva dei bambini con sintomatologia autistica, ovvero con maggiore compromissione nelle capacità di Affetto Sociale, corrisponde a una maggiore presenza di comportamenti ristretti e ripetitivi, dato che avvalorava l'ipotesi dello sbilanciamento empatico di Smith (2009), per cui la maggior presenza di tali comportamenti sarebbe la testimonianza di atteggiamenti difensivi.

I risultati delle ricerche, in conclusione, confermano che le abilità intellettive, relazionali ed emozionali, nonché il benessere psico-fisico dei bambini autistici, possono essere migliorati da una

varietà di attività non verbali, non cognitive in cui il terapeuta che si relaziona con il bambino e le sue esperienze, lo accompagna verso uno stato più produttivo e meno difensivo di attività e di consapevolezza.

Questi risultati supportano l'assunto di base che in un'alta percentuale di bambini autistici il deficit primario si trovi ad un livello affettivo ancor prima che cognitivo (Di Renzo et al., 2016) e che le dimensioni relazionale, sensoriale e corporea, rappresentino l'area verso la quale indirizzare l'intervento terapeutico.

L'esperienza terapeutica con l'autismo, e i risultati dei recenti studi, ci hanno permesso di integrare aspetti connessi sia alla pratica clinica che alla ricerca, definendo così un protocollo di valutazione in grado di individuare in modo attendibile capacità che risultano indicative della compromissione sintomatica al momento della valutazione, e nello stesso tempo possano definire una traiettoria evolutiva attendibile per una positiva evoluzione del disturbo e uno sviluppo più armonico delle capacità socio-cognitive.

L'ipotesi di lavoro che ha guidato questo studio è quella di verificare l'affidabilità del protocollo T.U.L.I.P. nel predire le possibili evoluzioni della sintomatologia autistica.

Metodo

Partecipanti

I partecipanti dello studio sono 49 bambini di età prescolare con diagnosi di autismo (ASD). Di questi, 39 erano maschi e 10 femmine, di età compresa tra i 24 e gli 88 mesi ($M = 44.35 \pm 15.5$). La maggior parte dei bambini è di nazionalità italiana (81.6%); una minoranza africana (4.1%), asiatica (8.2%) e dell'est Europa (6.1%). Lo status socioculturale delle famiglie è per lo più medio (89.8%), mentre solo una famiglia (2%) ha uno status alto e 4 famiglie (8.2%) hanno uno status basso. Al momento della prima valutazione, nei bambini non era presente una forma di linguaggio frasale, per cui il loro livello cognitivo è stato valutato attraverso le scale non verbali, LEITER-R.

I bambini che hanno partecipato a questo studio sono venuti in consultazione presso l'Istituto di Ortofonia di Roma (IdO), con una diagnosi di autismo e una richiesta di trattamento. A questi bambini è stata confermata la diagnosi di disturbo dello spettro autistico secondo i criteri diagnostici del DSM-IV, e con un punteggio all'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS, Lord, et al, 2005) che ne indica la gravità. Poiché i partecipanti alla ricerca sono stati reclutati nel 2011, in quel periodo non era ancora disponibile né il DSM-5, né la versione italiana dell'ADOS-2, introdotta nel 2013. L'utilizzo nei re-test della prima versione del test ADOS risponde all'esigenza di poter confrontare i punteggi ADOS ottenuti attraverso lo stesso algoritmo di codifica e gli stessi parametri

di classificazione, che risultano diversi nell'ADOS-2 e rende dunque non confrontabili i punteggi ottenuti con le due diverse versioni.

La diagnosi di autismo dei bambini coinvolti nella ricerca è stata redatta da un gruppo di esperti con almeno 10 anni di esperienza (psicologi/psicoterapeuti, neuropsichiatri, neurologi e altre figure specializzate). Durante il trattamento, della durata di 4 anni, ai bambini sono state effettuate tre valutazioni cognitive (al momento della presa in carico, dopo due anni, e dopo quattro anni dall'inizio del trattamento), tre valutazioni della sintomatologia autistica (al momento della presa in carico, dopo due anni e dopo 4 anni), una valutazione delle competenze di comprensione delle intenzioni e una valutazione sulle capacità di contagio emotivo (al momento della presa in carico). I clinici che si sono occupati delle valutazioni non sono gli stessi che si occupano della terapia e dell'intervento clinico. Non sono stati inclusi nel campione di ricerca i bambini con danni neurologici certificati, i bambini con disabilità sensoriali, i bambini al di sotto i 21 mesi. Questo studio è stato effettuato in conformità con le raccomandazioni delle linee guida nazionali e il codice etico APA. Ai genitori è stato richiesto il consenso informato in forma scritta in conformità con la Dichiarazione di Helsinki.

Strumenti

Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)

L'ADOS è una procedura di valutazione standardizzata semi-strutturata delle aree di comunicazione e interazione sociale, di comportamento e del gioco simbolico che prevede una serie di attività evocative di comportamenti legati ad una diagnosi di disturbo dello spettro autistico. L'osservazione e la codifica di questi comportamenti vengono utilizzate per assegnare un punteggio che identifica i deficit sociali e di comunicazione del bambino pertinenti all'autismo ed allo spettro autistico. I punteggi ADOS, inclusi in un range che va da 0 a 24 aumentano a seconda della gravità della sintomatologia autistica, con un cut-off di 7 per lo spettro autistico e di 11 per l'autismo. Ogni bambino del campione di ricerca aveva così una classificazione ADOS dall'inizio alla fine dei 4 anni di terapia e il punteggio medio iniziale colloca l'intero campione in una diagnosi di autismo infantile

Leiter-R

La Leiter International Performance Scale-Revised (Leiter-R; Roid & Miller, 2002; italian translation by Organizzazioni Speciali, 2002) è stata ideata per la valutazione delle funzioni intellettive di bambini e adolescenti di età compresa tra i 2 e i 20 anni. La Leiter-R è formulata per andare incontro alla necessità clinica di valutare l'intelligenza non verbale attraverso un'analisi

completa dei punti di forza e debolezza nell'ottica di una diagnosi comprensiva sia neuropsicologica che cognitiva. Le abilità cognitive non verbali non richiedono la capacità di percepire, manipolare e ragionare con parole e numeri, in modo tale che la scala può essere somministrata completamente senza l'utilizzo di linguaggio verbale, ivi comprese le istruzioni, perché non richiede risposte verbali dal soggetto. Il coefficiente di validità del punteggio di QI è stato calcolato per ciascun gruppo d'età (da alfa .92 a .93). La Leiter-R ha buona evidenza di validità dagli studi sulle analisi di contenuto, con dati provenienti da un'ampia analisi, dagli studi criterio correlati, dalla precisione di classificazione di disabilità intellettiva, e da vari studi relativi al costrutto (Roid & Miller, 2002). I punteggi di QI hanno una media di 100 e una deviazione standard di 15. La disabilità intellettiva è indicata da un punteggio composto che devia due deviazioni standard o più al di sotto della media, in modo che il punteggio di 70 costituisce il valore limite.

Test Contagio Emotivo (TCE)

Il test TCE (Di Renzo & Stinà, 2011) consente di valutare il contagio emotivo, da un punto di vista sia quantitativo che qualitativo, ossia la presenza o assenza di sintonizzazione affettiva nel bambino, attraverso l'osservazione della sua risposta comportamentale ed emozionale di fronte ad uno stimolo strutturato (video).

Al bambino vengono presentate 4 videoregistrazioni in cui una bambina con sviluppo tipico esprime, in modalità non verbale, 4 emozioni di base: felicità, tristezza, paura, rabbia.

Ciascun video ha la durata di 43 secondi (per 23 secondi la bambina esprime la singola emozione e per 20 secondi il video si oscura). Per ogni emozione presentata, l'osservatore sigla sul protocollo di codifica l'assenza o la presenza delle riproduzioni mimico espressive corrispondenti all'emozione stimolo e le relative risposte corporee e comportamentali del bambino.

Il protocollo di codifica è costituito da cinque sezioni, quattro delle quali sono costituite dalla rappresentazione grafica su cui segnare l'espressione facciale della singola emozione e da una check list di 16 espressioni corporee che permettono un'analisi quantitativa delle risposte di contagio emotivo. La quinta sezione è rappresentata dalla codifica riassuntiva del test che permette una valutazione qualitativa totale delle risposte di contagio emotivo.

La check list presente nelle quattro sezioni permette di rilevare se il bambino riproduce il pattern motorio dell'emozione osservata, se partecipa attivamente, se commenta verbalmente o vocalizza, se riproduce l'intonazione dell'emozione, se presenta alterazioni della postura, se si avvicina all'osservatore, se si avvicina o allontana dal video, se inizia a mostrare stereotipie, se ignora il video.

Ogni risposta viene considerata come *assente* se il bambino non riproduce il pattern motorio dell'emozione e viene valutata come 0; viene considerata *presente* se il bambino riproduce il pattern motorio dell'emozione che può essere valutata con punteggio 1, 2 o 3. Viene valutata come 1, principio di contagio emotivo, quando è presente 1 risposta di contagio emotivo e 3/4 accenni di riproduzione dello stimolo; come 2, contagio emotivo, quando sono presenti da 2 a 4 risposte di contagio emotivo; come 3, empatia, quando il bambino riconosce le emozioni e le differenzia dalle proprie.

In via supplementare, il test permette di definire, attraverso la verbalizzazione, se il bambino mostra empatia veridica o empatia-quasi-egocentrica (Hoffman, 1987). La prima presuppone la differenziazione tra sé e l'altro. Nell'empatia-quasi-egocentrica, nonostante sia presente il riconoscimento di ciascuna emozione, il processo di separazione tra sé e l'altro non è completo, dunque il bambino non differenzia.

Tutta la procedura di valutazione del TCE è stata videoregistrata e i codificatori hanno attribuito il punteggio durante l'osservazione riconfermandolo poi attraverso le videoregistrazioni.

Le misure usate per valutare il TCE, sono state prima somministrate da due codificatori esperti che hanno osservato in maniera indipendente 20 bambini autistici. L'accordo inter-observer reliability era alto (Cohen's $k = .90$), e indica un eccellente livello di accordo.

Understanding of Other's Intention (UOI)

Per valutare la comprensione delle intenzioni, è stata proposta the Intention condition of Behavioral Enhancement Procedures (Meltzoff, 1995). La versione originale della procedura di Meltzoff prevede l'utilizzo di 5 oggetti: il primo oggetto è a forma di manubrio con le due estremità scomponibili; il secondo oggetto è un piolo di legno con associato un cappio di nylon che può essere appeso al piolo; il terzo oggetto è un contenitore con una collana di perle; il quarto oggetto è un quadrato di plastica trasparente con un foro circolare al centro, che può essere infilato in un piolo posto su una base della medesima grandezza.

Il quinto oggetto era una piccola scatola nera con un pulsante rettangolare leggermente incassato sulla superficie superiore. Il pulsante attiva un cicalino all'interno della scatola. La scatola è sostenuta da una base inclinata di 30 ° in modo che la superficie frontale si trovava di fronte al bambino. Alla scatola è associato un bastoncino di legno che è stato utilizzato dallo sperimentatore per premere il pulsante.

Nel presente studio la procedura ha previsto l'utilizzo di 4 oggetti, non è stato utilizzato il quinto oggetto (cfr. Fig. 1), a causa dell'effetto tetto: in uno studio preliminare effettuato su un campione di 40 CWA (Di Renzo, 2007) la maggior parte dei CWA otteneva un punteggio vicino al tetto, poiché

le caratteristiche sonore dell'oggetto elicitarono risposte stereotipate di chiusura: ogni volta che veniva proposto il compito con il quinto oggetto i bambini accentuavano comportamenti ristretti e ripetitivi, che portavano a divergenze attentive e relazionali, a seguito delle quali interrompevano l'intera prova. Ciò avveniva a prescindere dall'ordine in cui compariva il task.

I bambini, nella condizione Intention, guardano come uno sperimentatore (E.) tenta di eseguire, senza riuscirci, un'azione-target (per esempio, E. tira le estremità di un manubrio, ma le sue mani scivolano via); i bambini non hanno mai visto l'azione - bersaglio ben eseguita e neanche l'oggetto (ad esempio, E. allarga il manubrio, tirando le due metà di un manubrio).

Per ognuno dei quattro oggetti, vengono mostrati dall'E. 3 tentativi falliti di compiere l'azione, poi si lascia l'oggetto sul tavolo davanti al bambino e viene detto "ora tocca a te". Una volta che il bambino ha toccato l'oggetto, inizia un tempo di 20 secondi in cui il bambino deve dare una risposta. Questa procedura è stata poi ripetuta con ciascuno dei restanti oggetti. Nella condizione Intention i bambini dovrebbero capire che cosa l'E.

intende fare e quindi devono eseguire l'azione-target, e non quella che l'E. ha effettivamente fatto (ad esempio, far scivolare le mani ai lati del manubrio).

Successivamente si attribuisce un punteggio da 0 a 4 in base al numero di prove portate a termine in riferimento alle 4 azioni criteriali. Il punteggio 0 viene assegnato se c'è: incapacità del bambino di prestare attenzione allo stimolo presentato; manipolazione stereotipata e/o sensoriale dell'oggetto; ripetizione del tentativo fallito così come lo ha visto effettuato dall'E; approssimazione dell'azione criteriale.

Il numero di azioni-target prodotte nelle condizioni Intention sono state codificate come segue: 0 = Assenza di capacità (nessun task superato); 1 = Scarsa capacità (1 task superato); 2 = Discreta capacità (2 tasks superati); 3 = Buona capacità (3 tasks superati); 4 = Ottima capacità (4 tasks superati).

Tutta la procedura di valutazione del UOI è stata videoregistrata e i codificatori hanno attribuito il punteggio durante l'osservazione riconfermandolo poi attraverso le videoregistrazioni.

Le misure usate per valutare il UOI, sono state prima somministrate da due codificatori esperti che hanno osservato in maniera indipendente 20 bambini autistici. L'accordo inter-observer reliability era alto (Cohen's $k = .92$), e indica un eccellente livello di accordo.

Data Analysis

Per l'analisi dei dati è stato usato il pacchetto statistico SPSS, versione 19. Il livello di significatività statistica considerato è alfa 0.05 (due code). È stata usata l'ANOVA per valutare le differenze tra gruppi; l'ANOVA per misure ripetute per valutare le differenze tra le diverse

misurazioni nel tempo. Viene riportata la dimensione dell'effetto, eta quadro parziale (η^2). Un η^2 di 0.02 viene considerata una dimensione piccola, uno di 0.13 una dimensione media e uno di 0.23 una dimensione ampia dell'effetto. L'analisi della correlazione è stata effettuata per analizzare le relazioni tra le variabili dipendenti. L'analisi della regressione lineare è stata utilizzata per individuare i predittori della severità della sintomatologia autistica.

Obiettivi

Obiettivo 1: verificare l'attendibilità del Ragionamento Fluido nel predire lo sviluppo intellettuale dei bambini autistici e nel predire il miglioramento nel punteggio ADOS.

Obiettivo 2: verificare l'attendibilità UOI come predittore del miglioramento del punteggio ADOS

Obiettivo 3: verificare l'attendibilità TCE Come predittore del miglioramento del punteggio ADOS

Risultati

Descrittive

Il gruppo di 49 bambini con ASD al momento della presa in carico sono stati valutati rispetto alla sintomatologia autistica (ADOS), alle competenze cognitive (QI e RF), alle capacità di comprendere le intenzioni altrui (UOI) e alla presenza di contagio emotivo (TCE). Nella tabella 2 sono descritte le medie e i range dei punteggi.

Tabella 1. Medie (\pm DS) e range dei punteggi ADOS, QI, FR, TCE and UOI, al momento della presa in carico

	Mean \pmSD	Range
ADOS	16.3 (4.3)	7-22
QI	62.6 (18.9)	36-102
RF	74.9 (16.8)	48-116
TCE	1.1 (0.9)	0-3
UOI	1.8 (1.5)	0-4

Legenda. ADOS, Autism Diagnostic Observation Schedule; QI, quoziente di intelligenza; RF, Ragionamento Fluido; TCE, Test di Contagio Emotivo, UOI, test di Comprensione delle intenzioni

Obiettivo 1: verificare l'attendibilità del Ragionamento Fluido nel predire lo sviluppo intellettuale dei bambini autistici e nel predire il miglioramento nel punteggio ADOS.

La valutazione del QI attraverso le Leiter-R ha permesso di suddividere il gruppo totale in 3 sottogruppi: 15 bambini non valutabili (cioè i cui bassi livelli attentivi non hanno permesso una valutazione strutturata, l'età media di questo gruppo è di 42.3 ± 9.3); 19 bambini con un QI

compreso tra 40 e 75 (di età media 45.7 ± 19.7) e 15 bambini con un QI superiore a 76 (di età media 44.7 ± 15.3).

I bambini dei 3 gruppi non differiscono rispetto all'età cronologica ($F_{1,48} = 0.21$; $P = .81$).

Il primo obiettivo che volevamo verificare riguardava la capacità del Ragionamento Fluido di fungere da Target per il QI.

Come riportato in tabella 2, tutti e tre i gruppi migliorano il loro punteggio QI nell'arco delle tre valutazioni (inizio, dopo 2 anni e dopo 4 anni; $F_{2,48} = 18.24$; $p < .01$; $\eta^2_q = .32$), però è importante considerare che nel gruppo QI NV (non valutabile) i bambini, anche dopo 4 anni, restano nella categoria di QI Ritardo grave. Il loro ragionamento fluido è stabile negli anni ($F_{2,14} = 1.76$; $p = .14$), ed il punteggio QI dopo 4 anni non ha ancora raggiunto il suo Target (dato dal RF di circa 62).

Inoltre, in questo gruppo, si osserva che il punteggio RF rimane sempre significativamente più alto del punteggio QI ($F_{2,14} = 6.17$; $p < .01$; $\eta^2_q = .13$). Di questi 15 bambini, 11 restano Non Valutabili anche dopo 2 anni e 4 anni.

Tabella 2. Medie (DS) dei punteggi QI e RF alla prima, seconda e terza valutazione

		Evoluzione dei punteggi QI (Media e DS)				Evoluzione dei punteggi RF (Media e DS)			
		Val.1	Val.2	Val.3	<i>p</i>	Val.1	Val.2	Val.3	<i>p</i>
Tutti i gruppi		62.9 (1.5)	72.8 (2.7)	76.8 (3.2)	.	75.7 (1.6)	75.6 (2.3)	74.5 (2.6)	.
		<i>01</i>				<i>60</i>			
<i>Int. conf.</i>		59.9 - 65.9	67.4 - 78.2	70.3 - 83.3		72.5 - 79.1	70.9 - 80.4	69.2 - 79.8	
		<i>95%</i>							
		Val.1	Val.2	Val.3	<i>p</i>	Val.1	Val.2	Val.3	<i>p</i>
Gruppo QI non val.		46.4 (6.2)	52.1 (19.8)	54.1 (23.0)	.	62.8 (6.2)	61.3 (12.2)	62.3 (16.9)	.
		<i>56</i>				<i>78</i>			
<i>Int. conf.</i>		41.9 - 50.8	37.9 - 66.3	37.7 - 70.5		58.3 - 67.3	52.6 - 70.1	50.2 - 74.4	
		<i>95%</i>							
Gruppo QI >76		87.0 (8.6)	95.3 (14.5)	99.5 (18.5)	.	96.6 (11.0)	88.2 (13.2)	86.7 (15.0)	.
		<i>05</i>				<i>05</i>			
<i>Int. conf.</i>		81.8 - 92.2	86.6 - 104.1	88.3 - 110.6		89.3 - 104.0	79.3 - 97.1	76.6 - 96.8	
		<i>95%</i>							
Gruppo 40 < IQ < 75		55.2 (11.1)	71.1 (16.6)	76.8 (19.6)	.	67.9 (10.5)	77.4 (15.6)	74.4 (15.9)	.
		<i>01</i>				<i>06</i>			
<i>Int. conf.</i>		49.9 - 60.5	63.1 - 79.1	67.4 - 86.2		62.8 - 72.9	69.8 - 84.9	66.7 - 82.1	
		<i>95%</i>							

Invece, il gruppo con QI >76, pur mostrando significativi miglioramenti QI nel tempo ($F_{2,14} = 6.20$; $p < .01$; $\eta^2_q = .16$), partiva già da una categoria intellettiva nella media e resta in tale categoria anche dopo 4 anni. In questo gruppo, anche il ragionamento fluido medio è alto già alla prima valutazione, e negli anni resta più basso del QI che ha ormai raggiunto il suo Target.

Infine, il gruppo con QI compreso tra 40 e 75, è il gruppo clinicamente più interessante, perché sono bambini con una importante compromissione cognitiva ma realmente valutabili, e con un RF significativamente superiore al punteggio QI, alla prima valutazione ($F_{2,18} = 30.06$; $p < .001$; $\eta^2_q = .26$). In questo gruppo si può osservare che, non solo il Punteggio QI cresce significativamente nel tempo ($F_{2,18} = 19.07$; $p < .01$; $\eta^2_q = .17$), ma che dopo 4 anni il QI raggiunge il suo Target (dato dal RF di circa 74).

Per quanto riguarda poi la possibile predittività del RF nel cambiamento di punteggio ADOS, come si vede in tabella 3, nel gruppo con QI NV per osservare un significativo miglioramento del punteggio ADOS, bisogna aspettare i 4 anni e, in ogni caso, i bambini di questo gruppo restano nella categoria ADOS di Autismo..

Nel gruppo $QI > 76$ il punteggio ADOS diminuisce significativamente sia dopo 2 che dopo 4 anni ($F_{2,14} = 17.21$; $p < .01$; $\eta^2_q = .19$), e i bambini di questo gruppo passano da una categoria ADOS di Autismo a quelle di Spettro e Non Autismo.

Anche nel gruppo con QI compreso tra 40 e 76 il punteggio ADOS diminuisce significativamente sia dopo 2 che dopo 4 anni ($F_{2,18} = 25.14$; $p < .01$; $\eta^2_q = .21$) e i bambini di questo gruppo passano da una categoria ADOS di Autismo a quella di Spettro Autistico.

Tabella 3. Media (DS) dei punteggi ADOS, alle tre valutazioni, nei gruppi QI Non Valutabile, nel gruppo $QI > 76$ e nel gruppo $40 < IQ < 75$

	Evoluzione dei punteggi ADOS			
	Valutazione 1	Valutazione 2	Valutazione 3	<i>p</i>
Gruppo QI non val.	18.2 (3.5)	16.4 (3.2)	15.5 (3.2)	.05
<i>Int. conf. 95%</i>	15.7 - 20.7	14.1 - 18.7	13.2 - 17.8	
Gruppo $QI > 76$	13.2 (5.0)	8.8 (5.2)	6.4 (4.9)	.01
<i>Int. conf. 95%</i>	10.1 - 16.2	5.6 - 11.9	3.4 - 9.4	
Gruppo $40 < IQ < 75$	17.2 (2.8)	13.4 (3.9)	11.2 (5.0)	.01
<i>Int. conf. 95%</i>	15.8 - 18.5	11.5 - 15.3	8.7 - 13.6	

Obiettivo 2: verificare l'attendibilità UOI come predittore del miglioramento del punteggio ADOS

Abbiamo diviso i punteggi UOI in 3 categorie: Assente (N=20), Emergente e Presente (N=19).

- Nella tabella 4 in basso si può vedere che nei bambini in cui è ASSENTE la capacità UOI all'intake, si osserva un significativo miglioramento ADOS nei 2 anni successivi ($F_{2,39} = 4.98$; $p < .01$; $\eta^2_q = .20$), ma poi tale miglioramento si arresta, e dopo 4 anni il punteggio ADOS rimane stabile (post hoc: $p = .12$).

- Nei bambini in cui è EMERGENTE la capacità UOI all'intake, si osserva un significativo miglioramento ADOS nei 2 anni successivi ($F_{2,39} = 4.98$; $p < .01$; $\eta^2_q = .20$), ma poi tale miglioramento si arresta, e dopo 4 anni il punteggio ADOS rimane stabile (post hoc: $p = .21$).
- Nei bambini in cui è PRESENTE la capacità UOI all'intake, si osserva un significativo miglioramento ADOS a 2 anni dall'inizio del trattamento ($F_{2,39} = 4.98$; $p < .01$; $\eta^2_q = .20$), e tale miglioramento continua nei successivi 2 anni (post hoc: $p < .01$).

Tabella 4. Media (DS) dei punteggi ADOS, alle tre valutazioni, nei gruppi UOI assente, UOI emergente e UOI presente.

Evoluzione dei punteggi ADOS				
UOI	Valutazione 1	Valutazione 2	Valutazione 3	<i>P</i>
UOI assente	19.5 (1.5)	16.9 (1.8)	15.7 (2.3)	<i>.001</i>
<i>Int. conf. 95%</i>	18.6 - 20.3	15.8 - 17.9	14.4 - 16.9	
UOI emergente	15.2 (3.1)	12.7 (2.9)	11.5 (3.7)	<i>.01</i>
<i>Int. conf. 95%</i>	12.9 - 17.4	10.6 - 14.7	8.8 - 14.2	
UOI presente	13.8 (4.2)	9.0 (5.1)	5.9 (4.6)	<i>.001</i>
<i>Int. conf. 95%</i>	11.4 - 16.2	6.3 - 11.6	3.5 - 8.3	

Obiettivo3: verificare l'attendibilità del TCE come predittore del miglioramento del punteggio ADOS

Abbiamo diviso i punteggi TCE in 3 categorie: Assente(N = 16), Emergente (N = 19)e Presente (N = 14).

- In tabella 5 si può vedere che nei bambini in cui è ASSENTE il contagio emotivo all'intake, si osserva un significativo miglioramento ADOS nei 2 anni successivi ($F_{2,39} = 3.27$; $p < .01$; $\eta^2_q = .14$), ma poi tale miglioramento si arresta, e dopo 4 anni il punteggio ADOS rimane stabile (post hoc: $p = .11$).
- Nei bambini in cui è EMERGENTE il contagio emotivo all'intake, si osserva un significativo miglioramento ADOS nei 2 anni successivi ($F_{2,39} = 3.27$; $p < .01$; $\eta^2_q = .14$), ma poi tale miglioramento si arresta, e dopo 4 anni il punteggio ADOS rimane stabile (post hoc: $p = .19$).
- Nei bambini in cui è PRESENTE il contagio emotivo all'intake, si osserva un significativo miglioramento ADOS a 2 anni dall'inizio del trattamento ($F_{2,39} = 3.27$; $p < .01$; $\eta^2_q = .14$), e tale miglioramento continua nei successivi 2 anni (post hoc: $p < .01$).

Tabella 5. Media (DS) dei punteggi ADOS, alle tre valutazioni, nei gruppi TCE assente, TCE emergente e TCE presente..

Evoluzione dei punteggi ADOS

UOI	Valutazione 1	Valutazione 2	Valutazione 3	P
TCE assente	18.33 (3.6)	15.3 (3.5)	13.3 (4.2)	.001
<i>Int. conf. 95%</i>	16.3 - 20.3	13.3 - 17.2	10.9 - 15.6	
TCE emergente	16.7 (3.0)	14.1 (3.3)	12.9 (3.6)	.001
<i>Int. conf. 95%</i>	14.9 - 18.3	12.2 - 15.9	10.8 - 14.9	
TCE presente	12.8 (4.4)	7.8 (5.1)	4.8 (5.2)	.001
<i>Int. conf. 95%</i>	10.1 - 15.6	4.5 - 11.1	1.5 - 8.2	

Per verificare quali siano i migliori predittori del livello di gravità autistica a due anni dall'inizio del trattamento è stata condotta l'analisi della regressione lineare.

Dai dati emerge che TCE e UOI sono gli unici predittori dei punteggi ADOS: cioè ad alto TCE e alto UOI corrisponde una riduzione dei punteggi ADOS nel tempo. Invece QI e RF predicono l'abbassamento dei punteggi ADOS solo per la categoria QI 40-75.

Tabella 6. Regressione Lineare: QI, RF, TCE e UOI quali predittori della riduzione dei punteggi ADOS

Predittori	β Coefficiente	ES	Exp(B)	t	p
QI	-.052	.065	-.202	-.810	.42
RF	.028	.065	.095	.428	.67
TCE	-1.300	.529	-.263	-2.455	.01
UOI	-1.704	.446	-.536	-3.820	.01
<i>Costante</i>	18.844	2.378		7.925	.01

Discussione

I risultati del presente studio sottolineano l'attendibilità del protocollo T.U.L.I.P. per stimare il potenziale evolutivo in bambini con disturbo dello spettro autistico oltre che per facilitare la diagnosi differenziale. Isolare un gruppo di bambini con Disturbo dello Spettro Autistico con prognosi positiva risulta della massima importanza e risponde ai criteri del DSM 5.

Introducendo un criterio dimensionale il DSM 5, come già accennato nell'introduzione, invita infatti a specificare le caratteristiche sintomatologiche del singolo bambino rimandando al concetto di autismi anziché di disturbo autistico.

Il protocollo che abbiamo utilizzato nella presente ricerca è il frutto di risultati già ottenuti somministrando ciascuna delle prove a bambini con ASD per verificarne la correlazione con l'ADOS assunto come gold test per valutare la gravità della sintomatologia presente (Di Renzo e

altri, 2015, 2016). In modo particolare la Leiter-R è stata somministrata a 90 bambini, il TCE a 46 bambini e il UOI a 100 bambini.

Con il presente studio volevamo verificare, oltre la predittività del singolo indice correlato all'ADOS, la possibile correlazione tra gli indici presi in considerazione.

Per quanto riguarda il 1° obiettivo, e cioè verificare se il RF è predittivo di future evoluzioni cognitive, abbiamo confermato quanto già sottolineato in precedenti studi (Magda et al., 2011; 2015). Infatti nel gruppo di bambini con un basso quoziente intellettivo all'intake, si assiste ad un progressivo miglioramento cognitivo nei 4 anni di terapia fino a raggiungere il punteggio QI indicato da RF. Per i bambini in cui il punteggio QI è più alto del punteggio RF di almeno 15 punti si assiste anche ad un miglioramento nel punteggio ADOS.

Il valore predittivo del Ragionamento Fluido conferma l'importanza clinica di trovare un potenziale strettamente connesso alla flessibilità delle strategie mentali, quali capacità di astrazione e deduzione con valore prognostico discriminante all'interno di una patologia caratterizzata da forti rigidità comportamentali e di pensiero.

La capacità di Ragionamento Fluido superiore di una deviazione standard (15 punti) rispetto al QI, in condizioni di ritardo cognitivo, delinea, infatti, prospettive evolutive di aumento progressivo di espressione di capacità intellettive che può essere utilizzato e investito socialmente nella qualità e nella quantità di comunicazione reciproca, indicata dal miglioramento dei punteggi ADOS.

A riprova di queste considerazioni va sottolineato il fatto che la non valutabilità del QI (11 dei 15 bambini non valutabili all'intake rimangono tali anche dopo 4 anni di terapia) risulta un indice negativo rispetto all'ADOS. Anche in quei 4 casi, infatti, in cui si verifica un miglioramento del QI non si assiste ad un miglioramento dell'ADOS. In tali casi si osserva una maggiore adattabilità del bambino che non modifica però la gravità della sintomatologia autistica.

Per quanto riguarda il 2° obiettivo e cioè verificare il valore predittivo del UOI al fine di un miglioramento della sintomatologia autistica, anche in questo caso i risultati hanno dimostrato la fondatezza dell'ipotesi. I bambini che all'intake presentano una capacità Emergente o Presente nel comprendere le altrui intenzioni migliorano nel tempo cambiando il punteggio ADOS e mantengono costante il livello raggiunto. In modo particolare i bambini con capacità Presente raggiungono un punteggio ADOS che li colloca nella categoria Non Autismo.

Per quanto riguarda il 3° obiettivo e cioè verificare il valore predittivo di un miglioramento della sintomatologia autistica tramite il TCE, i risultati hanno dimostrato la fondatezza dell'ipotesi. I bambini che all'intake mostrano presenza di risposta emotiva sia Emergente che Presente migliorano nel tempo cambiando il punteggio ADOS e mantengono costante il livello raggiunto.

Quelli con capacità Presente all'intake, raggiungono un punteggio ADOS che li colloca nella categoria NON AUTISMO:

Nonostante l'ADOS costituisca un test gold per la valutazione del Disturbo Autistico la gravità o meno del suo punteggio non consente prognosi adeguate.

Infatti anche se i bambini con punteggi migliori nell'ADOS presentano nell'insieme comportamenti meno problematici non è detto che abbiano prognosi più positive, come sembra emergere dai nostri risultati.

Ciò che emerge chiaramente dai dati riportati è che per i bambini di questo gruppo, che hanno tutti meno di 7 anni, quando si rilevano le competenze cognitive e quelle relazionali queste ultime assumono una prevalenza nel predire il miglioramento dei punteggi ADOS.

La combinazione di entrambi gli indici (UOI e TCE) in caso di risposta positiva del bambino, predice dunque in maniera significativa la progressiva evoluzione della sintomatologia e il cambiamento positivo della classificazione ADOS fino ad arrivare in alcuni casi alla categoria di Non Autismo dimostrando quanto le capacità emotive e relazionali, più di quelle cognitive, valutate all'intake, possano permetterci di discriminare i bambini che miglioreranno nel tempo.

La ricerca ha cioè permesso di evidenziare una sotto popolazione di bambini che, ancor prima di intraprendere un percorso terapeutico, mostra un maggiore potenziale di miglioramento (in particolare attraverso un approccio terapeutico di tipo relazionale, che è quello che è stato proposto per 4 anni ai 49 bambini del campione preso in esame).

Un ulteriore aspetto interessante da sottolineare in queste analisi, riguarda il fatto che alla prima valutazione il punteggio medio ADOS è molto alto e indicativo di una condizione autistica grave, in tutti e 3 i gruppi. Non è quindi il punteggio ADOS che indica la possibilità di miglioramento del tempo, ma è la presenza di potenzialità emotive e relazionali a discriminare i bambini che miglioreranno da quelli che miglioreranno meno.

Il protocollo T.U.L.I.P. ci ha permesso dunque di individuare e isolare bambini con sintomatologia autistica connessa a un canale emotivo-relazionale, dove l'area dell'affetto sociale rappresenta il target terapeutico a cui rivolgere il trattamento.

L'utilità di definire, al momento della prima valutazione, un profilo di sviluppo attendibile per una positiva evoluzione del disturbo, consente di pianificare l'intervento specifico calibrato sulle potenzialità del bambino, che possa nel tempo garantire uno sviluppo più armonico e integrato delle capacità socio-cognitive.

Tale lavoro dimostra, se pur su un campione ridotto perché rigorosamente selezionato, che il modello è valido e ripetibile e, come sostengono la maggior parte degli studi in materia, conferma

che l'autismo non è unico e dunque la nuova frontiera è l'individuazione di profili quanto più individualizzati possibili.

Grande attenzione è attualmente rivolta, infatti, alla definizione della variabilità patogenetica e fenotipica dell'autismo (Hervas, 2016), all'approfondimento dei diversi ambiti e livelli di funzionamento, quali ad esempio la teoria della mente e le funzioni esecutive (Cantio et al., 2016), ma anche alla qualità della vita e ai possibili diversi interventi terapeutici secondo il principio dell'individualizzazione delle cure sulla base della definizione di profili di sviluppo.

La numerosità del campione (49 bambini) costituisce un limite, soprattutto in considerazione del fatto che la ricerca esplora un territorio nuovo ma il monitoraggio eseguito nei 4 anni di terapia conferisce alla ricerca un valore clinico come studio longitudinale.

Saranno necessari, senz'altro, ulteriori studi a conferma di quanto evidenziato dalla presente ricerca; in particolare sarà interessante verificare se diversi approcci terapeutici consentono di ottenere i medesimi risultati in base al potenziale individuato attraverso il protocollo T.U.L.I.P. e se, viceversa, questo protocollo possa orientare la scelta terapeutica.

Un altro limite è rappresentato dalla mancanza di riferimenti ad altri studi ma ciò è dovuto alla novità della presente ricerca nell'indagare possibili indici predittivi di miglioramento. I risultati raggiunti con l'esplorazione di nuovi strumenti diagnostici sono il frutto di osservazioni cliniche di una équipe di esperti che lavora in questa area da oltre 20 anni. Per utilizzare un approccio metodologico che consentisse un'adeguata rigerosità, ogni singolo test, come già indicato, è stato somministrato a campioni diversi (tutti rigorosamente diagnosticati) e correlato all'ADOS ponendo così la premessa per la presente ricerca.

Pensiamo che questa proposta possa rappresentare una prima ricerca esplorativa di un nuovo e complesso ambito, ovvero quello dell'individuazione di fattori prognostici e di differenziazione clinica tra i diversi tipi di autismo in età evolutiva che rappresenta un'irripetibile finestra terapeutica.

Bibliografia

American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (DSM-IV). Washington, DC: Author.

American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). Washington, DC: Author.

Cantio C., Jepsen J.R., Madsen G.F., Bilenberg N., White S.J. (2016). Exploring 'the autisms' at a cognitive level. *Autism Research*, 1, 1-35

- Conradt E., Hawes K., Guerin D., Armstrong D.A., Marsit C.J., Tronick E. & Lester B.M. (2016) The Contributions of Maternal Sensitivity and Maternal Depressive Symptoms to Epigenetic Processes and Neuroendocrine Functioning, *Child development*, 87, 73-85.
- Di Renzo M. (2007) I significati dell'autismo: integrazione della realtà emotiva e cognitiva nella ricerca e nella clinica. Roma: Magi. [The meanings of autism: integration of intellectual and emotional reality in research and in the clinic. Rome: Magi.]
- Di Renzo M., Bianchi di Castelbianco F., Petrillo M., Donaera F., Racinaro L. & Rea M. (2016) The emotional contagion in children with Autism Spectrum Disorders. *Austin Journal of Autism & Related Disabilities*, 2, 2, 1-7.
- Di Renzo M., Bianchi di Castelbianco F., Petrillo M., Racinaro L. & Rea M. (2015) Assessment of a long-term developmental relationship-based approach in children with autism spectrum disorder. *Psychological Reports: Disability & Trauma*, 117, 1, 26-49.
- Di Renzo M., Bianchi di Castelbianco F., Plescia F., Racinaro L., Petrillo M. & Rea M. (2016) [under review] The understanding of others' intentions can predict the improvement of symptomatology in children with autism.
- Di Renzo M., Bianchi di Castelbianco F., Vanadia E., Petrillo M., Racinaro L. & Rea M. (2016) From the Emotional Integration to the Cognitive Construction: The Developmental Approach of Turtle Project in Children with Autism Spectrum Disorder. *Autism-Open Access*, 6, 160-169.
- Di Renzo, M., & Stinà, M. (2011) TCE – Test del Contagio Emotivo. Firenze: Hogrefe. [Test of the Emotional Contagion. Florence: Hogrefe.]
- Di Renzo, M., Petrillo, M., & Bianchi di Castelbianco, F. (2011). Le potenzialità intellettive nel bambino autistico. Nuove prospettive attraverso l'interpretazione del Test Leiter-R. Roma : Magi. [The intellectual potential of the autistic child: new perspectives through the interpretation of the Leiter-R scale. Rome: Magi].
- Essex M.J., Shirtcliff E.A., Burk L.R., Ruttle P.L., Klein M.H., Slattery M.J., Kalin N.H. & Armstrong J.M. (2011) Influence of early life stress on later hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning and its covariation with mental health symptoms: a study of the allostatic process from childhood into adolescence, *Developmental Psychopathology*, 23, 1039-58.
- Hervas A. (2016) One autism, several autisms. Phenotypical variability in autism spectrum disorders. *Rev Neurol*. 62 (1), 9-14
- Hervas A., (2016) One autism, several autisms. Phenotypical variability in autism spectrum disorders, *Rev. Neurol*, 1, 9-14.

- Hoffman M.L. (1987). The contribution of empathy to justice and moral judgment. In N. Eisenberg and J. Strayer (Eds.), *Empathy and its development* (pp. 47-80). New York: Cambridge University Press.
- Loke Y.J., Hannan A.J. & Craig J.M. (2015) The Role of Epigenetic Change in Autism Spectrum Disorders, *Frontiers in Neurology*, 6, 107.
- Lord C., Rutter M., Di Lavore P. C., Risi S., Gotham K. & Bishop S. (2012) *Autism diagnostic observation schedule, second edition*. Torrance, CA: Western Psychological Services.
- Lord C., Rutter M., Di Lavore P.C. & Risi S. (2005). *ADOS – Autism Diagnostic Observation Schedule*. Firenze : O.S. Organizzazioni Speciali.
- Meltzoff A.N. (1995). Understanding the intention of others: Re-enactment of intended acts by 18-months-olds. *Development Psychology*, 31, 838-850.
- Roid G.H., & Miller, L.J. (2002). *Leiter-R - Leiter International Performance Scale - Revised*, Firenze : O.S. Organizzazioni Speciali.
- Smith A. (2009) The empathy imbalance hypothesis of autism: A theoretical approach to cognitive and emotional empathy in autistic development. *The psychological record*, 59, 489- 510.
- Tordjman S., Somogyi E., Coulon N., Kermarrec S., Cohen D., Bronsard G., Bonnot O., Weismann-Arcache C., Botbol M., Lauth B., Ginchat V., Roubertoux P., Barbueroth M., Kovess V., Geoffray M.M. & Xavier J. (2014) Gene × Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms, *Front Psychiatry*, 5, 1-17.