

PAOLO CORNAGLIA FERRARIS

ECCO PERCHÉ **SONO ASPERGER**

The Erickson logo consists of a small white square above the word "Erickson" in a white serif font, all contained within a red square background.

Erickson

Chi sono gli Asperger? Disabili intellettivi? Persone con un disturbo mentale? Individui bizzarri? O persone che sentono e pensano diversamente?

La sindrome di Asperger fa parte dei disturbi dello spettro dell'autismo ed è caratterizzata sia da un deficit persistente nella comunicazione sociale e nell'interazione sociale sia dalla presenza di comportamenti, interessi e attività ristretti e ripetitivi. Ma gli Asperger, come spiegherà questo libro, non hanno una disabilità intellettiva, rappresentano una minoranza di persone che sentono e pensano diversamente, incapaci di ipocrisie e malizie: persone che la sorte ha voluto diverse. Contribuiscono al successo della specie *Homo sapiens* e sono stufe della compassione appiccicosa dei cosiddetti neurotipici e, soprattutto, della medicalizzazione psichiatrica. La loro diversità non è una malattia: sfida l'ignoranza e la rigidità sociale, allarga i criteri di inclusione e obbliga a un salto di conoscenze e a una loro ampia diffusione.

ISBN 978-88-590-2011-0



€ 14,00



Indice

<i>Premessa</i>	7
<i>Capitolo primo</i> Storia	11
<i>Capitolo secondo</i> Famiglia	31
<i>Capitolo terzo</i> Cervello	53
<i>Capitolo quarto</i> Trattamento	69
<i>Capitolo quinto</i> Prospettive	101
<i>Bibliografia</i>	127
<i>Appendice</i> Storia della collana col Sole	141

Premessa

Scopo del libro è fornire gli elementi scientifici indispensabili a capire perché quella che gli psicologi e gli psichiatri diagnosticano come sindrome di Asperger, ovvero autismo di grado lieve, disturbo associato a deficit della comunicazione e dell'interazione sociali, comportamenti ripetitivi e interessi ristretti (non a ritardo cognitivo o a disturbi del linguaggio), non debba necessariamente essere considerata una sindrome psichiatrica o un disturbo psicotico. Per raggiungere l'obiettivo, l'Io narrante (un Aspy anonimo) esamina quanto si conosce sulla diagnosi clinica cui è sottoposta una persona Asperger; discute poi dei disturbi psichici più frequenti e dell'efficacia, sicurezza e tollerabilità delle terapie farmacologiche somministrate a chi è considerato un paziente con sindrome di Asperger (AS).

Sebbene sia stata descritta per la prima volta nel 1943, l'AS è stata inclusa solo nel 1992 nella *Classificazione statistica internazionale delle malattie e dei problemi sanitari correlati – Decima revisione* (ICD-10), curata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. La conoscenza di questo disturbo autistico «lieve» s'è diffusa solo lentamente. Le crescenti percentuali di prevalenza (il numero delle diagnosi si è moltiplicato negli anni) possono essere spiegate dalla maggiore conoscenza del disturbo e dalla crescente esperienza clinica.

Per la psichiatria ufficiale l'AS è un disturbo pervasivo dello sviluppo, una patologia psichiatrica caratterizzata da deficit nella competenza sociale e comunicativa, deficit nell'empatia, associata a goffaggine motoria e interessi altamente circoscritti, perfino ossessivi (Ozonoff, South e Miller, 2000). Sono stati sviluppati numerosi criteri e metodi diagnostici. Mentre l'affinità con l'autismo (*Kanner's syndrome*) è stata dimostrata attraverso diversi livelli di evidenza, l'unicità dell'AS non è stata stabilita, ma piuttosto negata nel DSM-5, la quinta edizione del *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali* (APA, 2014).

La letteratura scientifica è difficile da riassumere, dato che una serie di importanti problemi metodologici rendono praticamente impossibile comparare i risultati tra studi che includono differenze nella definizione e nelle misure di convalida. Ragioni genetiche, epigenetiche, disturbi neurobiologici, varianti funzionali dei neuromediatori e loro recettori, deficit neuropsicologici confondono chiunque studi il problema. Non esiste chiarezza nemmeno sui caratteri distintivi delle persone con autismo ad alto funzionamento (HFA) e con Asperger, tanto che le ricerche che coinvolgono questi soggetti confondono le idee. L'analisi critica della letteratura porta a un'unica conclusione: esistono centinaia di varianti che è impossibile classificare come disturbo o sindrome di Asperger.

In contrasto con ciò che compare su giornali, cinema e siti web, che negli scorsi anni hanno dato attenzione all'Asperger (sino al punto in cui perfino un comico come Beppe Grillo ne ha fatto un inopportuno tema di comizio), la psichiatria ufficiale è più cauta e sembra vedere nella diagnosi di Asperger una scappatoia diagnostica attraente per problemi sociali complessi. Questa è la motivazione per cui molti psichiatri di persone adulte sono restii a formulare una diagnosi con la quale non hanno la stessa familiarità dei neuropsichiatri infantili. Inoltre, occorre sottolineare che l'AS può essere presente con

diversi disturbi associati, tra cui il disturbo da deficit di attenzione/ipertattività (ADHD), l'ansia, la schizofrenia, il disturbo bipolare, la depressione, la sindrome di Tourette, associate o meno a epilessia e/o disturbo ossessivo-compulsivo. Appare più tradizionale e confortato dalla ortodossia psichiatrica porre diagnosi di una di queste forme, piuttosto che veder dietro a esse l'Asperger, partendo da un'anamnesi familiare significativa. La difficoltà nel distinguere l'AS da tutto il resto si traduce, perciò, nella diagnosi e nel trattamento del disturbo associato.

Le prove comportamentali e neurofisiologiche fino a oggi realizzate suggeriscono che l'AS sia una variante dell'autismo, che si verifica tipicamente in individui bizzarri, ma molto intelligenti, e non un disturbo separato. Uno dei problemi della diagnosi è che il tipico deficit della comunicazione sociale può essere difficile da identificare nella prima infanzia e può essere mimetizzato in età adulta con le strategie di camuffamento (*camouflage*), un processo messo a punto da ciascun Aspy per difendersi dall'isolamento sociale provocato dal suo egocentrico e stravagante modo di sentire e comportarsi.

La gamma e la natura dei deficit della comunicazione e dell'interazione sociali nella sindrome di Asperger necessitano di ulteriori indagini, ma sono sicuramente differenti da quelli manifestati dalle persone con autismo, così come si intende nell'immaginario comune. Prove sperimentali suggeriscono che gli individui Asperger, pur presentando deficit di mentalizzazione (sono poco capaci di considerare e interpretare i pensieri e i sentimenti degli altri), possono essere in grado di acquisire una teoria della mente esplicita (imparano solo molto tardi a capire e interpretare quello che sentono e pensano gli altri).

Gli studi di imaging cerebrale eseguiti con la risonanza magnetica individuano una rete che collega la corteccia prefrontale e temporale mediale (armatevi di un disegno schematico del cervello se volete capire di cosa stiamo parlando, oppure

fate riferimento alle figure pubblicate in questo libro), come substrato neurale della mentalizzazione intuitiva. Questa rete mostra un'attivazione ridotta e una scarsa connettività nell'Asperger? Non c'è nessun accordo su ciò.

Mentre alcuni individui Asperger hanno scritto libri sulla loro vita, la loro capacità di parlarne sembra compromessa dall'analfabetismo emotivo (*alexitimia*).¹ Questa difficoltà può essere collegata alla depressione e all'ansia, estremamente comuni nell'età adulta. Non si sa molto sulle resistenze cognitive dell'Asperger o sulle difficoltà osservate nelle abilità esecutive di livello superiore. C'è bisogno di comprendere la psicobiologia di coloro che chiameremo affettuosamente Aspy e l'associazione con eventuali disturbi, questo perché migliori la qualità della loro vita, permettendo al resto della società di apprezzarne il valore sociale ed evitando loro di essere discriminati da una cultura omologante, ipocrita, chiacchierona, chissosa, superficiale e incapace di rispettare la peculiarità espressa da ogni Aspy. Questa, in sintesi, la tesi di chi scrive. Un Io narrante che nel 2006 aprì la collana Erickson «Io sento diverso» da bambino e che completa oggi il percorso intrapreso da studioso adulto, ricercatore e consapevole divulgatore, restando rigorosamente anonimo, per il semplice motivo che incontrare la gente gli dà fastidio. Molto fastidio.

¹ L'alexitimia (detta anche *alexitimia*, dal greco *a-* «mancanza», *lexis* «parola» e *thymos* «emozione» dunque: «mancanza di parole per [esprimere] emozioni») è un disturbo che consiste in un deficit della consapevolezza emotiva, che comporta l'incapacità sia di riconoscere, sia di descrivere le proprie e altrui emozioni e di comportarsi in modo coerente, ad esempio evitando di mostrare indifferenza durante un funerale (<https://it.wikipedia.org/wiki/Alessitimia>).

Storia

Io sono un Aspy. Odio i locali dove la gente chiacchiera, alcuni rumori mi spaventano; adoro soffermarmi sui dettagli di un'automobile, senza accorgermi del tempo che passa. Non mi interessa accumulare soldi (ma mi servono per spostarmi e comprare modellini e giornali di auto), né il sesso (troppo umido), tanto meno la carriera (chi spende la vita sgomitando mi sembra un cretino). Ho una predilezione per le automobili: mi sveglio ogni giorno col desiderio di comprare un altro modellino o un nuovo giornale su rally o nuovi modelli, ma poi non colleziono né gli uni né gli altri, anzi butto via tutto, desiderando ardentemente un acquisto successivo. Se mi mancano i soldi li chiedo in giro; mio padre dice che non posso fare l'accattone e si è rassegnato a foraggiare questa mia passione. Preferisco chiamarla «pensiero prevalente», o meglio «predilezione», anche se alcuni dei dottori del cervello che mi hanno visitato l'hanno invece definita disturbo ossessivo (bramosia di acquisto) oppure compulsivo (impulso irrefrenabile a buttare quanto acquistato il giorno prima). Non so se abbiano ragione, so solo che non posso farne a meno e, se mi chiedono di controllarmi, rispondo: «Fosse facile!». Di fatto è impossibile. I dottori del cervello la chiamano «comorbilità», perché ossessività e compulsione si registrano negli Aspy, come ansia e depressione, che, per fortuna, io ho vissuto solo

quando hanno provato a darmi delle pastiglie (Risperdal), che mi facevano diventare tristissimo.

Mi muovo in modo goffo, dicono, e ho qualche rituale da rispettare; le chiamano stereotipie e sono movimenti sempre uguali che mi tranquillizzano; odio variazioni e improvvisazioni di qualunque tipo sui programmi previsti. Rispettare la routine senza sorprese mi rende calmo e felice. I miei sensi sono molto acuti: le orecchie percepiscono anche il minimo rumore, ascolto poco la radio (troppo rumorosa) e metto la TV al minimo volume. La mia vista è altrettanto fine: colgo particolari e dettagli che altri non vedono. Le mie emozioni sono violente: se qualcosa mi turba, come un cambio di programma, vado in tilt. Sono un Aspy e sto bene come sono, anche se ho pochi amici, quelli capaci di rispettarmi. Io «sento» se la gente è buona d'animo, così come avverto l'ostilità: ho una specie di sesto senso.

So fare la «Settimana Enigmistica» meglio di chiunque altro e rispondere a domande di cultura generale mi è sempre piaciuto: per questo seguo i quiz in TV. Leggo molto rapidamente e memorizzo ciò che mi emoziona accorgendomi all'istante se in una pagina c'è un errore di stampa. Ho scritto da bambino dei libri, perché le mie maestre di sostegno non mi capivano; da adolescente, al liceo classico, ne ho avute di peggiori: pigre, incompetenti, parcheggiate nell'area «sostegno» perché incapaci di gestire una classe.

Ho fatto l'università senza frequentare perché sarebbe stato impossibile per me seguire lezioni i cui orari e luoghi cambiavano continuamente, insopportabile frequentare aule chiassose con docenti che talvolta venivano sostituiti in modo imprevedibile, difficile fare amicizia con compagni che mi scartavano e consideravano idiota. Ho studiato la letteratura scientifica su quella che i sapienti della psichiatria chiamano sindrome di Asperger e ora sono pronto a parlarvene, perché sono certo che più gente è informata, meglio staranno gli Aspy come me.

Non che me ne fregghi molto, ma certo se genitori, insegnanti e medici ci lasciassero in pace, senza pretendere di normalizzarci ricorrendo a farmaci e psichiatri, staremmo meglio.

Quando ho approfondito la storia di ciò che continuano a chiamare sindrome di Asperger (AS) e che qualcuno, forse per cortesia, definisce disturbo o disordine di Asperger (AD), ho affrontato lo studio di 2.414 lavori scientifici prodotti da psichiatri, psicologi, operatori dell'area psichiatrica, medici, infermieri, pedagogisti, scritti e pubblicati tra l'8 marzo 1947 e il 31 dicembre 2018. I più prestigiosi tra questi lavori scientifici, in termini di Impact Factor,¹ sono quelli scritti dai medici, ovviamente con specializzazione in psichiatria, ma tra loro i contrasti sono numerosi e perfino più aspri. Mi c'è voluta grande pazienza e ho molto profittato della mia eccellente memoria visiva per metterli in ordine. Mio padre dice che leggo molto e ricordo ciò che leggo, perché lo rivedo nella mente. Ciò ovviamente mi aiuta a scrivere, quando decido di farlo, come ho fatto ora per aiutare le persone a capire come sono gli Aspy. Sarà una sfida per molti lettori, perché pochi avranno familiarità con forma e funzioni del cervello umano, oppure con DNA, neurotrasmettitori e caratteri genetici, per cui dovrete impegnarvi per avere la soddisfazione di uscire dalla nebbia che si è alzata attorno a voi da quando vostro figlio o un vostro alunno è stato etichettato come Asperger.

Per evitare di confondere i lettori analizzando troppe contrastanti ricerche scientifiche, non m'è restata altra scelta che tornare alle origini, cioè ad Hans Asperger, il medico viennese che nel 1938 (molti anni prima dello psichiatra Leo Kanner, leggete più avanti per scoprire chi è) analizzò il caso di Fritz V.

¹ L'Impact Factor è un indice numerico ricavato dal numero di citazioni degli articoli apparsi su una rivista scientifica, che risulta tanto più elevato quanto maggiore è il prestigio della rivista.

in modo così dettagliato che la sua storia rappresenta ancora oggi la più brillante descrizione di un caso di autismo infantile. Se volete sapere quanto Fritz somigliasse a me quando ero bambino, dovete leggere il mio libro del 2006 (*Io sento diverso*), il primo della collana col Sole (andate a leggere in Appendice di cosa si tratta). Quel logo è un prodotto della fantasia di Claudia Cornaglia, architetto e grafico, che ha pensato l'Aspy come una luce che brilla sul resto di un'umanità minuta. È stata lei a disegnare il piccolo libro delle mie poesie infantili, *C'è una fortuna che mi aspetta* (Erickson, 2006). Altissimo, dinoccolato, fuori misura, il Sole della collana editoriale «Io sento diverso» è proprio l'Aspy che ho in mente di raccontare, uno che illumina ciò che per gli altri è oscuro. Preparatevi dunque a leggere cosa significhi essere nato diverso nel cervello, accogliendo tale differenza come illuminante, non come un problema psichiatrico o sociale. Noi Aspy siamo diversi e provo a spiegarvi perché. Ma andate piano, perché nozioni da apprendere ne troverete parecchie e qualcuna sarà difficile da capire.

Chi era Hans Asperger?

Un articolo di Baron-Cohen, pubblicato su «le Scienze» nel maggio 2018,² racconta del pediatra austriaco Hans Asperger, pioniere nello studio dell'autismo. È stato visto come un eroe che salvava bambini affetti da autismo dal programma di sterminio nazista, sottolineandone l'intelligenza. Tuttavia, è indiscutibile che sotto il Terzo Reich il dottor Asperger abbia collaborato alla soppressione di bambini con disabilità. Lo storico austriaco

² Baron-Cohen S., *The truth about Hans Asperger's Nazi collusion*, «Nature», 8th May 2018, <https://www.nature.com/articles/d41586-018-05112-1>. Trad. it., *La verità sulla convivenza di Hans Asperger con il nazismo*, «le Scienze», 12 maggio 2018, http://www.lescienze.it/news/2018/05/12/news/hans_asperger_collusione_nazismo-3977276/. Consultati il 23 settembre 2019.

Herwig Czech lo ha documentato nel numero di aprile 2018 di «Molecular Autism» e sempre nello stesso anno è uscito *I bambini di Asperger. La scoperta dell'autismo nella Vienna nazista* della storica statunitense Edith Sheffer (2018)³ che va nella stessa direzione degli studi di Czech argomentando in modo convincente che le idee fondamentali sull'autismo emersero in una società che propugnava l'opposto dell'inclusione e rispetto della neurodiversità.

Sono risultati che gettano un'ombra sinistra sulla storia dell'autismo, già di per sé segnata da disaccordi sulla diagnosi differenziale, quasi mai concordante, nonché da enormi difficoltà d'inserimento nella scuola, negli ambienti di lavoro e nella società. Queste rivelazioni storiche alimentano un vivace dibattito tra le persone autistiche, le loro famiglie, i ricercatori e i clinici sull'opportunità di abbandonare o meno il termine «sindrome di Asperger». La psichiatra britannica Lorna Wing per prima portò le osservazioni cliniche di Asperger all'attenzione del mondo medico di lingua inglese e conìò il termine sindrome di Asperger.

Un decennio più tardi, nel libro *Autism and Asperger Syndrome* (1991), la psicologa dello sviluppo Uta Frith tradusse in inglese il trattato di Asperger del 1944, in cui affermava essere stato lui ad avere scoperto l'autismo. Infine, nel 1994, l'American Psychiatric Association (APA) riconobbe la diagnosi differenziale «sindrome di Asperger» nella quarta edizione del suo *Manuale diagnostico e statistico* (DSM-IV), per poi cancellarla

³ Si veda Sheffer E. (2018), *I bambini di Asperger. La scoperta dell'autismo nella Vienna nazista*, Venezia, Marsilio. Si tratta della prima storia completa dei legami tra autismo e nazismo, nella quale la storica Edith Sheffer scopre come una diagnosi oggi così comune sia emersa dalle atrocità del Terzo Reich. Con una narrazione vivida e una ricerca ad ampio raggio, *I bambini di Asperger* porterà i lettori a ripensare a come le società valutano, etichettano e trattano le persone con una diagnosi di disabilità.

nella quinta edizione (DSM-5). La sindrome è caratterizzata da interessi insolitamente profondi e specifici (punti di forza) e da deficit nella comunicazione e nell'interazione sociale, in persone con quoziente intellettivo nella media o superiore alla media e senza ritardi nell'apprendimento del linguaggio. (Occorre precisare che, nella revisione del 2013 del DSM, l'APA ha eliminato la dizione sindrome di Asperger a favore di una singola categoria, denominata disturbo dello spettro dell'autismo di grado lieve). Scavando nel contesto storico del lavoro di Asperger, Sheffer riempie lacune anticipate da John Donvan e Caren Zucker nel libro *In a different key*, del 2016,⁴ che si riferiva alle prime scoperte di Czech. Sheffer chiarisce in che modo l'obiettivo nazista di progettare una società «pura», eliminando persone considerate indegne, portò all'Olocausto.

Combinando intuizione e un'attenta ricerca storica, Edith Sheffer rivela che sotto il regime di Hitler la psichiatria — allontanandosi da principi quali compassione ed empatia — divenne parte di un progetto per classificare la popolazione di Germania, Austria e altrove, come geneticamente adatta o inadatta. Nell'ambito dei programmi di eutanasia, psichiatri e altri medici dovevano determinare chi sarebbe sopravvissuto e chi sarebbe stato eliminato. È in questo contesto che furono create etichette diagnostiche come «psicopatia autistica» (coniata da Hans Asperger).

⁴ Il libro inizia focalizzando l'attenzione su Donald Triplett, il primo bambino a cui sia stato diagnosticato l'autismo. Prende in considerazione il trattamento che ha ricevuto e la sua famiglia. Parla poi della teoria della madre frigorifero, che affermava che la madre era la causa principale dell'autismo. Esamina il ruolo di Leo Kanner e Bruno Bettelheim nella formazione di questa teoria e discute se Kanner avesse supportato o meno la teoria della madre frigorifero. Successivamente, descrive gli inizi della moderna ricerca sull'autismo, come definire il disturbo e l'estensione della consapevolezza pubblica dell'autismo, della polemica sul vaccino MPR (morbillo, parotite, rosolia, detto anche trivalente) e del dibattito sulla neurodiversità.

Famiglia

Ogni Asperger dovrebbe poter contare su quella che i medici chiamano anamnesi familiare approfondita. Il termine medico significa semplicemente «raccolgere la storia della famiglia intera e dei collaterali». Bisogna identificare tra i parenti le persone, soprattutto bambini e ragazzi, considerate «strane» per capacità sorprendenti o comportamenti bizzarri.¹ L'unica cosa di cui sono certo, infatti, è che nella mia famiglia e in quelle di altri Asperger ci sono bambini con problemi di sonno, oppure più intelligenti rispetto ai coetanei, oppure incapaci di giocare con loro, oppure in grado di leggere e memorizzare o calcolare cose difficili per la loro età.

Qualcuno tra nonni e nonne, oppure tra zii e zie ha manifestato peculiarità o bizzarrie, sino a essere definito in famiglia personaggio «particolarmente strano». Ci sono, infatti, ricordi di persone fissate con la matematica o di altre che pensano soprattutto a treni, aerei o autobus, alla meteorologia oppure alle date storiche, senza dimenticarne una; persone non comuni, che hanno vissuto problemi dovuti ai loro singolari comportamenti, soprattutto durante l'infanzia e l'adolescenza, per poi norma-

¹ Al riguardo è fondamentale la lettura del libro di Enrico Valtellina: *Tipi umani particolarmente strani. La sindrome di Asperger come oggetto culturale*, Milano, Mimesis, 2016.

lizzarsi (o camuffarsi) da adulti, grazie a un partner che ne ha regolato le giornate e attenuato gli eccessi, oppure che hanno avuto destini più tristi di solitudine, alcolismo, depressione. Ci sono poi, nella stessa famiglia, persone meno bizzarre, ma iperattive, oppure persone che non hanno mai dormito regolarmente in tutta la loro vita, o che calcolano a mente qualunque cosa vedano (contano, ad esempio, le poltrone di un teatro, oppure i tempi di attesa a un casello autostradale, ecc.), identificano particolari irrilevanti in bozze di stampa, quadri o stoffe, usano l'olfatto quasi avessero le capacità di un cane da tartufi, hanno un orecchio musicale assoluto, capace cioè d'identificare l'errore in un fa diesis sostituito a un fa naturale durante l'ascolto di un brano musicale complesso. Una componente genetica, dunque ereditaria, con base neurobiologica e sviluppo epigenetico con anomalie psicosociali è più che certa. Basta insistere di fronte ai «non so, non ricordo» e verranno fuori dall'anamnesi familiare storie illuminanti.

Nonni, zii, nipoti, perfino qualche mamma e zia «strana» ci sono nella storia di tutte le famiglie dove sia nato un bambino Aspy. Certe volte non così strana da sembrare «matta», ma incapace di non commettere gaffe, di dire bugie, o utilizzare quelle frasi ipocrite che la gente dice per fare complimenti o alterare la realtà delle cose. La chiamo «ipocrisia sociale» e impedisce alla gente di dire «ma come sei ingrassata!», oppure «ti trovo molto invecchiato!» e cose del genere, che sono vere, ma non si devono dire, piuttosto negare o meglio alterare con una menzogna. Si tratta di pensieri che nascono spontaneamente e corrispondono alla visione della persona che hai di fronte, ma suscitano reazioni negative. Insomma, le persone che desiderano apparire normali devono dire bugie. Io non sono mai stato capace di farlo e quando ero piccolo credevo a qualunque cosa mi dicessero gli altri, convinto che ragionassero come me e non dicessero bugie. Mi ci sono voluti anni per capire che, invece, la

gente è bugiarda, e ancora più tempo per imparare a difendermi da queste menzogne. Ho fatto molte volte la figura del fesso oppure del maleducato o dell'ingenuo e ciò ha aperto la strada a episodi di vero e proprio bullismo durante la mia adolescenza. Un calvario che mi ha isolato e convinto che la gente è insopportabile: chiassosa, puzzolente, stupida e bugiarda. Ora, se qualcuno tra i miei nonni o zii ragionasse così io non lo so, certo è che nella aneddotica familiare esistono episodi che lo fanno credere. Mio nonno, ad esempio, calcola sempre i tempi di attesa delle colonne di auto al casello stradale e si diverte quando indovina esattamente quanti minuti ci vogliono per passare.

Per capire le ragioni di questa ereditarietà, ho affrontato la letteratura scientifica riguardante genetica, epigenetica e trasmissione dei caratteri Aspy. Ora ne propongo un riassunto fruibile a tutti, usando un linguaggio adatto a genitori e insegnanti. Tuttavia, devo dare per scontato che abbiate almeno un'idea di cosa sia il DNA, visto che non posso spiegare tutto partendo da zero senza utilizzare troppe pagine. In estrema sintesi,² dovete sapere che:

- il DNA umano è assemblato in 46 cromosomi ed è formato da «mattoni» uguali a quelli che compongono sia il DNA che l'RNA di tutti gli esseri viventi, animali, piante e virus compresi (figura 2.1);
- tutto ciò che vive assembla molecole di 4 tipi, chiamate nucleotidi, delle quali i nucleosidi sono i precursori. Unica eccezione i prioni, possibile causa dell'Alzheimer, che restano ancora un mistero;
- gli infiniti modi con cui le sequenze dei 4 nucleotidi si alternano per formare DNA e RNA si chiamano geni;
- ogni gene contiene migliaia di nucleotidi in una sequenza unica, che fornisce le istruzioni per costruire una proteina;

² Cornaglia C. (2019), *Cervelli, soldi, medicine*, Milano, LSWR, pp. 35-36.

- ogni proteina sarà assemblata insieme a tutte le altre per costruire le cellule, poi i tessuti e infine gli organi di ogni essere vivente. A seconda di come è fatta una proteina, essa assolverà la propria funzione in modo eccellente, discreto, mediocre o nullo, con tutte le variabili individuali che ciò comporta.

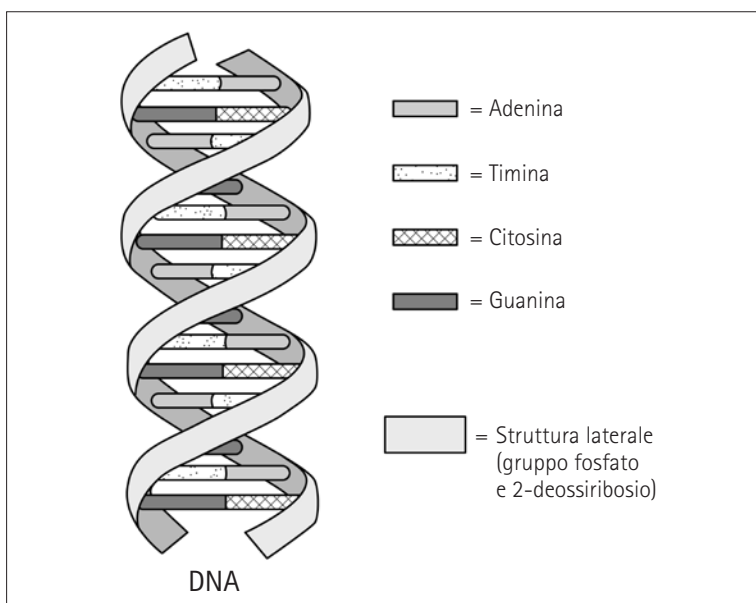


Fig. 2.1 Struttura del DNA coi 4 mattoni (nucleotidi) che si susseguono in sequenze diverse per ciascun gene.

Ereditarietà e basi genetiche

Quasi tutta la letteratura scientifica non fa differenze tra sindrome di Asperger (AS) oppure disturbo di Asperger (AD) o ancora autismo di grado lieve o autismo ad alto funzionamento (HFA). Per tale ragione, gli studi genetici hanno originato una gran confusione, perché il DNA è stato prelevato da persone

diverse tra loro e, in alcuni casi, mischiando altri disturbi dello spettro dell'autismo (ASD).

Che l'autismo in genere abbia una forte base genetica non c'è dubbio, tuttavia il modo in cui su tale base vengono fuori individui diversi nelle famiglie è complesso. I medici ritengono che ciò sia dovuto al fatto che, sebbene un bambino possa ereditare una mutazione genetica che aumenta il rischio di farne un Aspy (predisposizione genetica), altri fattori, come quelli ambientali, sono coinvolti nello sviluppo delle sue funzioni cerebrali e della sensorialità, dei pensieri e comportamenti, anche se non si sa bene quali siano. Età dei genitori, metilazione³ di geni che impediscono alcune funzioni oppure ne esaltano altre o inibiscono la numerosità di neuroni in alcune aree cerebrali, insomma si può leggere di tutto e di più, ma proviamo ad andare con ordine scegliendo solo le cose che hanno fondamenti scientifici seri (ciò ripetuti e confermati da più gruppi di scienziati).

Ci sono molti geni diversi associati a un aumentato rischio di sviluppare un cervello Aspy. Gli scienziati stanno anche lavorando per capire come le variazioni di questi geni influenzino questo rischio e quali fattori ambientali siano importanti. Per ottenere informazioni, le persone che hanno domande da fare sui rischi genetici nella loro famiglia devono parlarne con un genetista, che comunque non potrà fornire risposte certe ma solo elaborare ipotesi. Se lavora in un gruppo di ricerca, aggiungerà la vostra famiglia alle altre che sta studiando e così, a furia di cercare, qualcosa di più chiaro prima o poi verrà fuori.

Gli scienziati hanno a lungo sospettato che esistano componenti sia genetiche che ambientali capaci di causare varie forme

³ Se si attacca un -CH₃, detto gruppo metilico, alla guanina presente nel DNA in un certo tratto del gene, si impedisce al gene di funzionare; la metilazione è uno dei principali sistemi di controllo epigenetico dell'espressione di un gene. In altri termini il gene può essere identico a quello sano per la sequenza dei nucleotidi, ma di fatto la sua metilazione gli impedisce di funzionare.

di disturbo dello spettro autistico (ASD). Studi su famiglie con più membri con AS hanno suggerito un contributo genetico al disturbo. Altre prove includono una maggiore incidenza in membri della famiglia che presentano sintomi comportamentali simili all'ASD, ma in forma limitata, comprese lievi difficoltà nell'interazione sociale, nel linguaggio o nella lettura. Centinaia di geni candidati sono state associate all'ASD, ma la genetica è complessa, dunque vediamo solo alcuni.

I geni che coinvolgono le vie sinaptiche neuronali (parti responsabili dei collegamenti del sistema nervoso) sono sotto esame da parte di molti gruppi di ricercatori. Gli Aspy avrebbero più connessioni, oppure connessioni differenti o connessioni inusuali, o un numero inusuale di neuroni iperconnessi in alcune aree cerebrali e persino nel cervelletto. È probabile che tutto nasca nel cervello del feto, quando comincia a formarsi, e sia dovuto a variazioni di «adesività», la condizione per la quale ogni cellula aderisce alla matrice che ne fornisce il supporto (si tratta di molti tipi diversi di «colla», chiamate genericamente collageni, per aderire alle quali ciascun tipo di cellula deve avere recettori specifici esposti sulla propria superficie; questi recettori sono chiamati genericamente col nome della molecola di adesione seguito da *receptor*). Insomma, se l'ambiente è «diversamente appiccicoso» per alcuni neuroni, questi aderiscono e crescono in numero maggiore e restano lì; potrebbero avere difficoltà a connettersi a distanza, ma molta facilità a farlo coi neuroni vicini, oppure potrebbe accadere il contrario. Dovete sapere, infatti, che quando si forma il cervello nel feto, ogni futuro neurone viene informato di dove sarà il suo posto: a destra o sinistra, avanti o indietro, sopra o sotto.

Man mano che i neuroni si formano e crescono di numero, tutte le aree del cervello vengono a formarsi e connettersi. Ogni neurone trova il proprio posto, dando a quel cervello una modalità di funzionamento unica e irripetibile.

Destra, sinistra, avanti e indietro, sopra o sotto sono difficili da calcolare quando si formano le circonvoluzioni cerebrali, per cui chi stava sotto finisce sopra e viceversa. Il governo di tutto ciò è dato da geni che danno ordini precisi (si chiamano *homeobox*) e dall'interazione tra recettori di superficie cellulare e vari tipi di colla, sulle quali i neuroni si spostano, viaggiano e si connettono tra loro.

Molecole di adesione (tra le quali integrine, caderine, selectine e altri nomi evocativi) entrano in contatto con i collagene della matrice extracellulare (così viene chiamata quella colla che tiene insieme le cellule) e sono candidate a essere coinvolte nelle varianti dei cervelli in formazione. Ciò che ne viene fuori è che ogni individuo, sfidato dalla natura a formare in utero il proprio cervello, per poi adattarlo alle condizioni dell'ambiente che lo nutrirà e lo educerà, è una variante unica, perché avrà costruito in utero una funzione cerebrale che si basa su un hardware modificabile dall'ambiente e dalle esperienze; rappresenta uno dei miliardi di cervelli sul pianeta, che non avrà nemmeno un altro simile, proprio come capita per impronte digitali, faccia, mani, piedi e tutto il resto. Non sarà uguale nemmeno al suo gemello omozigote (nato dallo stesso uovo fecondato), per i pochi che ne hanno uno, perché l'ambiente avrà condizionato così tanto la metilazione dei suoi geni che alla fine le funzioni del cervello saranno diverse da quelle del gemello.

Alcune regioni cromosomiche sono state associate specificamente ad AS, tuttavia nessun gene che causerebbe l'AS è stato identificato; sarebbero stati identificati solo i cosiddetti geni di «susceptibilità» che aumentano la possibilità di sviluppare AS. La ricerca indica che esiste un gruppo di geni le cui variazioni o parti mancanti rendono una persona più suscettibile di sviluppare ASD. Le persone che ereditano una suscettibilità allo sviluppo di AS o ASD non svilupperanno necessariamente il disturbo e ci potranno essere AS in famiglie in cui c'è ASD e viceversa.

Mari Auranen e collaboratori (2002) hanno scoperto che, nel loro campione di 38 famiglie finlandesi in cui un soggetto aveva l'autismo, circa un terzo dei familiari aveva almeno un parente di primo grado con AS o un altro disturbo pervasivo dello sviluppo. Gli autori finlandesi hanno definito questo gruppo come «disturbi dello spettro autistico» (ASD). In 18 famiglie con autismo e sindrome di Asperger, la più significativa evidenza di un legame è stata trovata sul cromosoma 3, braccio lungo q, regione 25-27. Ma per i più curiosi non si tratta solo del cromosoma 3, per cui è bene riassumere le sigle con cui sono identificati questi geni sui vari cromosomi nella tabella 2.1.

TABELLA 2.1

Geni coinvolti nella suscettibilità all'Asperger oltre a GABRB3

ASPG1 (608638) si trova sul cromosoma 3, braccio corto p.

ASPG2 (608631) si trova sul cromosoma 17 braccio lungo q.

ASPG3 (608781) si trova sul cromosoma 1 braccio corto p, posizione 21-q22.

ASPG4 (609954) si trova sul cromosoma 3 braccio lungo q, posizione 24-p21.

ASPGX1 (300494) e ASPGX2 (300497) sono sul cromosoma X associati con mutazioni del gene NLGN3 (300336) e del gene NLGN4 (300427), rispettivamente.

Uno studio di Grove e colleghi pubblicato nel dicembre 2013 sulla rivista «Molecular Autism» conferma una precedente ricerca affermando che le persone con AS hanno maggiori probabilità di portare variazioni in un gene legato all'empatia. La ricerca è stata condotta da un gruppo guidato dal famoso Baron-Cohen presso il Centro di ricerca sull'autismo dell'Università di Cambridge (Warrier et al., 2013). I ricercatori hanno trovato variazioni di sequenza (denominate polimorfismi a singolo nucleotide, SNP)⁴ nel gene noto come GABRB3 in un totale

⁴ Una classe importante di DNA polimorfico (vuol dire che ha molte forme) sono gli elementi ripetitivi. Queste sequenze consistono di ripetizioni interne a una sequenza

di 530 adulti (118 persone con diagnosi di AS e 412 senza diagnosi di quel tipo). Il team ha scoperto che alcuni SNP presenti in GABRB3 erano più comuni negli Aspy. Gli studiosi hanno anche scoperto che variazioni genetiche nello stesso gene erano legate ai punteggi di una misura empatica chiamata Quoziente di Empatia (*Empathy Quotient*-EQ) nella popolazione generale. Vi siete persi? Allora riassumo: certe sequenze dei famosi 4 mattoni del DNA, detti nucleotidi, variano nel gene chiamato GABRB3 (quel gene è polimorfico, cioè ha molte forme diverse, il che significa che esistono di quel gene numerose varianti individuali). Il risultato è che la proteina che viene tradotta da questo gene funziona in modo veloce, lento oppure differente dal normale. Se l'empatia dipende da quella proteina, potreste essere mediamente, attivamente o per nulla empatici, oppure decisamente antipatici. Ovviamente non è così semplice, dato che questo comportamento obbedisce a molti fattori in cui il polimorfismo di GABRB3 potrebbe non entrare per niente.

La maggior parte degli studi genetici sulle condizioni dello spettro autistico trattano gli autismi come se fossero simili, mentre in realtà vi è una considerevole variabilità (ad esempio, a livello di linguaggio e abilità intellettuale). In positivo occorre sottolineare che, piuttosto che studiare tutte le persone nello spettro, questo studio ha riguardato solo Aspy, come sottogruppo

di DNA, che in genere non codificano per una proteina o hanno precisi requisiti di dimensione e sequenza. Ad esempio, due coppie di basi come la citosina (C) e l'adenina (A) possono essere trovate più volte insieme, determinando una sequenza «CACACACA». Se un'altra copia di questa sequenza fosse «CACA» (due coppie di CA più corte), questa sequenza sarebbe polimorfica. Gli elementi genetici ripetitivi includono i microsatelliti o STR (ripetizioni brevi in tandem) e i minisatelliti o VNTR (numero variabile di ripetizioni in tandem), che si distinguono sulla base di dimensione e ripetizione: la sequenza ripetuta nei microsatelliti varia da 2 a 6 basi, mentre un VNTR va da 11 a 60 basi. Le differenze in singole paia di basi sono note invece come polimorfismi a singolo nucleotide (SNP), rilevate con sequenziamento del DNA. Ci sono centinaia di migliaia di loci SNP in tutto il genoma umano.

ben definito di individui. I ricercatori hanno esaminato il gene GABRB3 che regola il funzionamento di un neurotrasmettitore chiamato acido gamma-aminobutirrico (GABA) e che contiene un numero di SNP diversi nella popolazione. I volontari sono stati testati per 45 SNP all'interno di questo gene. Il team aveva già scoperto che gli SNP in questo gene erano più comuni negli adulti AS e mostravano anche una relazione coi livelli di empatia e sensibilità tattile (come le persone ipersensibili che non amano essere toccate) nella popolazione generale. Testando un nuovo campione di volontari che non avevano preso parte a studi precedenti, i ricercatori hanno scoperto che 3 degli SNP erano ancora più comuni negli adulti Aspy, e 2 erano SNP diversi nello stesso gene e di nuovo correlati ai livelli di empatia nella popolazione generale, confermando che il gene è coinvolto nell'AS.

Baron-Cohen ha detto: «Siamo entusiasti che questo studio confermi che la variazione in GABRB3 è collegata non solo all'AS ma a differenze individuali di empatia nella popolazione. Molti geni candidati non si confermano negli studi e su campioni diversi, ma questo risultato sembra solido. La ricerca ora deve concentrarsi su dove questo gene è espresso nel cervello e su come interagisce con altri fattori genetici e non genetici che causano AS».⁵

Questo gene è coinvolto nel funzionamento di un neurotrasmettitore che regola l'eccitazione e l'inibizione dell'attività delle cellule nervose, quindi la ricerca fornisce ulteriori informazioni su come il cervello possa svilupparsi diversamente nelle persone con AS, per via di un differente modo di gestire l'acido gamma-amino-butirrico, detto GABA. Potreste ritenere la notizia irrilevante, ma se pensate che esistono dei farmaci che inibiscono o attivano il GABA, allora potreste correggere il deficit di empatia di chiunque dandogli una pillola al mattino e rendendolo

⁵ Si veda <https://www.youtube.com/watch?v=0o1PXeFecL0>. Consultato il 23 settembre 2019.

sorridente e simpatico con il desiderio di socializzare anziché di starsene per conto proprio. Non credo che prenderei quella pillola, a meno che non abbia intenzione di affrontare il rapporto con una ragazza che mi interessa per scopi sessuali. Difficile che accada, visti gli insuccessi accumulati, ma non si sa mai!

Varun Warriar, che ha fatto parte del team all'Università di Cambridge, ha commentato così: «L'aspetto più importante di questa ricerca è che fa riferimento a varianti genetiche comuni in GABRB3 coinvolte sia nell'AS che nell'empatia. Sebbene GABRB3 non sia l'unico gene coinvolto in questa condizione e nei livelli di empatia, siamo sicuri di avere identificato uno dei principali attori. Lo stiamo seguendo, testando quanta proteina GABRB3 produce il cervello nell'autismo, dal momento che un reperto genetico di questo tipo diventa più esplicativo quando possiamo anche misurare la sua funzione». ⁶ Una questione di quantità? Se fai tanta proteina sei simpatico e se ne fai poca non sei empatico oppure sei privo di teoria della mente? Vedremo se si tratta di scienza oppure, ancora una volta, di teorie. Per ora nessuno ha provato a modulare l'empatia di un Aspy somministrando inibitori o stimolatori del GABA. Per adesso siamo certi che Arbaclofene, un modulatore del GABA, non migliora l'evitamento sociale in autistici con X fragile (Berry-Kravis et al., 2017). Alcuni dati su bambini suggeriscono che i pazienti più giovani possano trarne beneficio, ma per confermare questo risultato sarebbero necessari ulteriori studi.

Epigenetica, ambiente e meccanismi d'interazione

L'esame delle alterazioni epigenetiche nel generare malattie della psiche è diventato di moda, poiché gli studi genetici da soli

⁶ Si veda <https://www.youtube.com/watch?v=3JBkpDCaGjc>. Consultato il 23 settembre 2019.

non hanno scoperto i geni che causano le psicosi. Le conoscenze attuali indicano che la metilazione del DNA⁷ e altre condizioni epigenetiche come la modifica degli istoni (proteine che tengono insieme la struttura delle sequenze geniche, si veda figura 2.2) e la cattiva regolazione dei micro-RNA (sono piccoli RNA che regolano il funzionamento della trascrizione e della traduzione dei geni) sono collegate alla genesi di malattie mentali.

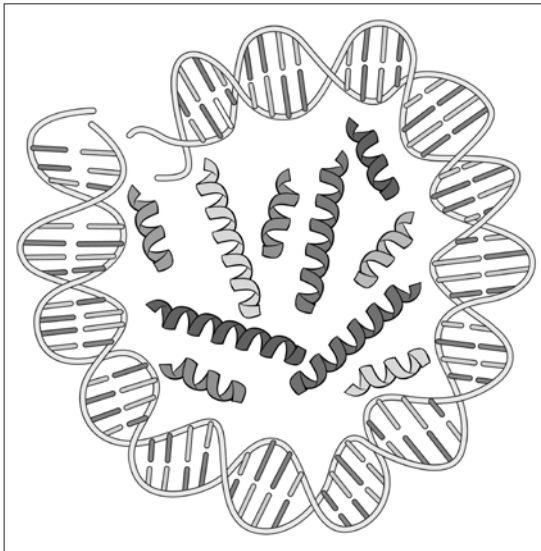


Fig. 2.2 DNA (elica esterna) e istoni (proteine graficamente identificate come spirali) formano una struttura chiamata nucleosoma, che costituisce i diversi cromosomi.

Esistono anche prove a sostegno del fatto che tutte le classi di farmaci psichiatrici modulano l'epigenoma. Nell'Asperger non ci sono effetti chiari di un qualche ruolo epigenetico. In un caso

⁷ Abbiamo visto in una nota precedente (*repetita iuvant*) che si tratta di una reazione chimica che attacca alla guanina presente nella sequenza dei geni un metile, cioè un gruppo -CH₃, rendendo impossibile al gene di essere trascritto in RNA e dunque tradotto in proteina.

di gemelli monozigoti entrambi diagnosticati come Asperger (Rausch, Johnson e Casanova, 2017), è stata confermata una sequenza di DNA identica tra loro per il 99,999999%, ma il loro destino è stato diverso, perché uno ha manifestato depressione e un QI inferiore, mentre l'altro, che aveva sviluppato un'epilessia infantile e per questo era stato trattato con valproato (Depakin), non ha manifestato tali caratteristiche negative. Singolarmente, si sa che il valproato agisce proprio sulla metilazione del DNA che, evidentemente, è stata modificata nel bambino trattato sin dai primi mesi di vita e che ha assunto quel farmaco mentre il suo gemello non epilettico non lo ha assunto. Il caso merita d'essere approfondito. Dovremmo dare a tutti i bambini Aspy un antiepilettico come il Depakin, per evitare una metilazione che causa un alterato funzionamento cerebrale che, a sua volta, porta a minore intelligenza e depressione da adulti? Penso che la domanda debba diffondersi tra pediatri e neuropsichiatri infantili. Infatti, non c'è bambino Aspy che sin da piccolissimo non manifesti disturbi del sonno, tali da far sospettare che piccoli focolai eccitabili (simili a quelli epilettici?) ma così profondi da non essere registrabili, forse nel fondo del lobo temporale e poco visibili col normale EEG (Elettro Encefalo Grafia), siano quelli che alla lunga turbano la formazione di sinapsi e collegamenti vari che garantiscono poi un'attività cerebrale normale o, se preferite, neurotipica. Se togliere i -CH₃ (demetilare il DNA) con il farmaco Depakin ad alcuni geni nei mesi in cui il cervello apprende (primi mesi di vita soprattutto) potrebbe essere utile, lo sapremmo solo con uno studio che coinvolgesse almeno un centinaio di Aspy diagnosticati precocemente, messi a confronto con altri cento Aspy che prendono il placebo al posto del Depakin, cosa che, capite bene, è molto difficile da realizzare. A prescindere dal fatto che si riesca a dimostrare o meno un'epilessia registrabile con punte e onde tipiche dell'EEG, verrebbe voglia di somministrare il Depakin a tutti i bambini

che hanno parenti stretti con Asperger e di farlo a prescindere da gruppi di controllo, necessari a capire chi ne ha vantaggio e chi ne ha danno rispetto a gruppi omogenei per età e sesso in studi clinici randomizzati (si sceglie a caso chi prende il Depakin e chi no), fatti in doppio cieco (nessuno sa se stiamo dando Depakin oppure placebo, né il medico né i genitori), gli unici capaci di fornire dati certi sugli esiti di un trattamento.

Occorre poi evidenziare che piante e animali rispondono a variazioni di temperatura. Questa capacità ha permesso all'uomo di vivere in ambienti estremi, dal polo al deserto. Per farlo bisogna avere un grasso sottocutaneo diverso, sudare in modo diverso, sopravvivere con cibo molto insolito. L'organismo che si adatta e sopravvive, ad esempio, a un isolamento millenario, diventa più piccolo, consuma meno calorie, evita di crescere, e ciò accade a quasi tutti gli animali confinati in un'isola per secoli, come ampiamente dimostrato. Ciò significa che l'adattamento all'ambiente condiziona la metilazione di geni attraverso meccanismi epigenetici che si trasmettono ai figli, grazie al fatto che uova e spermatozoi sono in grado di farlo.

L'aumento di mortalità e morbilità dovute a lesioni nella funzione respiratoria (cancro del polmone, bronchite cronica ostruttiva, ecc.), per fare un esempio dei giorni nostri, sono associate all'esposizione al particolato (le famose PM10 emesse dai motori diesel). Prove sperimentali suggeriscono un avvelenamento delle cellule esposte (citotossicità), stress ossidativo e infiammazione come cause di malattie associate a smog e nebbia; tuttavia, i meccanismi esatti rimangono poco chiari. Le PM10 sono composte principalmente da alluminio e ferro e la frazione organica che si scioglie in acqua (idrosolubile) è dominata da frammenti alifatici (Caet et al., 2018)⁸

⁸ In chimica organica si definiscono composti alifatici i composti organici che non fanno parte della classe dei composti aromatici. Nei composti alifatici, gli atomi di

e carboidrati e quantità minori di componenti aromatiche (Amarillo et al., 2017).⁹ Quando accendete il vostro motore diesel, dunque, oppure state dietro a un Autobus urbano che sputa fumo nero dalla marmitta, sappiate che l'esposizione a PM10 ha compromesso l'epigenoma cellulare a concentrazioni 10-200 µg/ml (milionesimi di grammo per millilitro) nel topo. Tali alterazioni epigenetiche erano evidenti come cambiamenti nella metilazione del DNA. Risultati che suggeriscono che le alterazioni epigenetiche potrebbero contribuire all'aumento di malattie. Dunque evitare di portare i bambini in passeggino a 50 cm dal livello stradale, dove queste PM10 sono concentrate e obbligarlo a respirare questa robbaccia proprio quando il suo cervello si sta sviluppando, potrebbe essere prudente anche se non ci sono dati scientifici tali da giustificare un aumento dei disturbi psichici, come è stato registrato dagli epidemiologi.

Ci sono, poi, altre tre cose che sono aumentate in modo straordinario negli ultimi quarant'anni: l'età dei genitori, il numero di ecografie in gravidanza, il particolato emesso dai motori a scoppio. La prima è causa di un aumento di mutazioni, e ciò è cosa nota, visto che quanto più un animale invecchia tanto maggiore è il numero di mutazioni accumulate nelle cellule staminali dell'ovaio e in quelle che daranno origine a spermatozoi. La seconda è causa di un aumento della temperatura dei tessuti, colpiti da ultrasuoni (Barnett, 2001; Church e Miller, 2007). Non ho trovato studi seri che indaghino questi aspetti, ma la prudenza suggerirebbe di fare figli quando si è ancora giovani e smetterla di fotografare con l'ecografo il cranio del

carbonio possono legarsi dando vita a catene lineari o ramificate. Possono essere presenti legami singoli, doppi o tripli.

⁹ Benché l'aggettivo aromatico derivi dal fatto che i primi composti di questa classe a essere scoperti e identificati in passato possedessero odori intensi e caratteristici, oggi sono definiti come composti aromatici tutti i «composti organici» che contengono uno o più anelli aromatici nella loro struttura.

futuro figlio in utero, per commentarne stupidamente la somiglianza, ancor prima che venga fuori dal ventre della madre. Quant'è imprudente la gente! Si fida della tecnologia e obbedisce a regole sociali che vogliono spostare la maternità oltre i quarant'anni, come se la Natura non contasse nulla in confronto alla capacità dell'uomo di manipolarla a proprio piacimento. La terza infine riguarda le famose PM10 e analoghe particelle fatte soprattutto di alluminio, ferro e idrocarburi, non certo salutari per qualunque organismo in formazione nell'utero o alimentato con latte materno inquinato.

Le principali domande sui meccanismi neurologici e psichiatrici che coinvolgono le funzioni cerebrali a livello molecolare trovano risposte parziali. La concentrazione frazionata di ossido nitrico esalato (FeNO) (Zhang et al., 2017),¹⁰ ad esempio, è un marcatore dell'infiammazione delle vie aeree che si è dimostrato utile nelle indagini sulla suscettibilità delle vie aeree agli inquinanti atmosferici. Ad esempio, la suscettibilità alle infiammazioni delle vie aeree da esposizione a particolato con diametro aerodinamico inferiore o uguale a 2,5 μm (PM2,5) varia da un individuo all'altro e ne varia la metilazione in quella regione del DNA che fa da promotore di un enzima inducibile, la ossido nitrico sintasi (iNOS codificato da NOS2). In sintesi, c'è chi nasce con diversa capacità e velocità di gestire il FeNO, per cui la suscettibilità al PM2,5 associata a queste varianti epigenetiche e genetiche potrebbe essere maggiore nei bambini con alta FeNO nelle vie aeree infiammate.

Uno studio recente ha incluso 940 bambini in età scolare nel South California Children's Health Study, che hanno fornito campioni concomitanti di DNA prelevato con tampone

¹⁰ L'ossido nitrico esalato (FeNO) è un marker dell'infiammazione delle vie aeree nell'asma.

della bocca e misurazioni di FeNO. Si sono scoperte notevoli differenze nella suscettibilità al PM_{2,5} nei bambini in età scolare. Gli effetti congiunti dell'esposizione a breve termine al PM_{2,5}, degli aplotipi (Salam et al., 2012)¹¹ NOS2 e della metilazione attraverso la distribuzione di FeNO erano maggiori, specialmente tra i bambini con asma e bambini bianchi ispanici. Per cui sembra dimostrato che i bambini in età scolare con FeNO più elevato hanno una maggiore suscettibilità genetica ed epigenetica al PM_{2.5}. Ciò sottolinea l'importanza di indagare gli effetti sull'intera distribuzione di FeNO e spiega perché i pediatri osservano tanti bambini che hanno reazioni asmatiche quando lo smog raggiunge livelli elevati, mentre altri bambini, che vivono nello stesso ambiente, non tossiscono affatto. L'autismo, come altre malattie, potrebbe dunque interessare bambini con certe caratteristiche genetiche e non altri, sebbene esposti alla stessa quantità o qualità di inquinanti atmosferici o alimentari? La ricerca per ora non sa e non risponde. Rispondono, invece, i venditori di diete e di purificatori di acqua e aria perché hanno fretta di vendere inutili integratori e ancora più inutili apparecchiature. Bugiardi vincenti, se volete considerare vittorioso chi fa soldi sulla pelle degli altri, vendendo paccottiglia, come facevano nell'Ottocento i venditori ambulanti di elisir di lunga vita. Ve lo ricordate il cloridrato di procaina prodotto in Romania? Nulla di nuovo sotto il sole: oggi persino giornalisti che si atteggiavano a scienziati vendono libri e integratori che garantiscono di arrivare a 120 anni di vita.

¹¹ Con il termine «aplotipo» si definisce la combinazione di varianti delle forme alternative dello stesso gene, che si trovano nella stessa posizione, su ciascun cromosoma omologo (*locus genico*). Gli alleli controllano lo stesso carattere, ma possono portare a prodotti quantitativamente o qualitativamente diversi. Gli aplotipi sono varianti strettamente associati tra di loro, che in genere sono ereditate insieme.

Cervello

Forma, dimensioni e funzioni del cervello Asperger

Sul fatto che noi Aspy abbiamo la testa grossa non pare ci siano contestazioni. Basta, infatti, misurarne con continuità e precisione il diametro e fare la media, per capirlo. Sembra facile, eppure c'è voluto molto tempo per esserne certi, evitando di prendere fischi per fiaschi. Se il cranio ha un diametro maggiore rispetto al normale, significa che dentro c'è più materia cerebrale? Non è detto, potrebbe esserci più liquido oppure più cellule di supporto che hanno solo un'attività indiretta nell'apprendimento. Dunque bisogna capire meglio di cosa si tratta, tenendo fermo il punto: il vostro bambino con circonferenza cranica superiore alla media per la sua età potrebbe essere un Aspy, se il suo comportamento ve lo fa sospettare.

Uno dei risultati più consistenti nello studio del cervello Asperger riguarda, infatti, il volume del cervello, sia che ci si trovi di fronte a individui più intelligenti (geni), sia che si prendano in considerazione Aspy normali e perfino meno intelligenti rispetto alla media, spesso indistinguibili dagli autistici ad alto funzionamento (HFA). Prima cosa certa, dunque, è che testa grossa non significa tanta intelligenza. Questo aumento della circonferenza cranica avviene presto nell'infanzia.

Gli studi condotti sinora suggeriscono che la differenza rispetto alla media si registra al massimo livello soprattutto alla fine dell'infanzia e all'inizio dell'adolescenza. Tuttavia esistono diversi studi che affermano che ciò non corrisponde al vero, per cui nemmeno su un tema così facile da indagare si è raggiunto l'accordo definitivo (Sato et al., 2017; Hardan et al., 2007; Moseley et al., 2016; McAlonan et al., 2002; Hallahan et al., 2009; Riedel et al., 2014). La spiegazione di questo sta nell'età delle persone studiate con la risonanza magnetica nucleare, perché le variazioni di volume nel corso degli anni, in singole aree cerebrali, sono un fenomeno noto. Inoltre, dal momento che la cosiddetta materia grigia e quella bianca del cervello fanno cose diverse, bisogna vedere cosa aumenta e cosa no, visto che è escluso che aumenti il volume del liquido cefalorachidiano o dei ventricoli che lo contengono. Proviamo a ragionare sulla materia grigia.

Gli studi di imaging cerebrale contribuiscono alla comprensione neurobiologica. Scansioni cerebrali di risonanza magnetica strutturale di 54 partecipanti adulti (24 con sindrome di Asperger-AS e 30 controlli), hanno permesso di fare misure di materia grigia a trame fini, medie e grossolane. I confronti tra AS e controlli hanno identificato una maggiore entropia e una minore uniformità tra le trame nel gruppo AS. La misura dello stato di disordine del cervello, chiamata entropia, dipende dal flusso di sangue nei vasi, ma anche dal metabolismo e dal consumo di ossigeno, e dove arriva più sangue e ossigeno si libera più dopamina, la sostanza che garantisce la comunicazione tra le cellule cerebrali, oltre a endorfine, encefaline e vari ormoni. Dove c'è entropia il cervello è più attivo, dinamico, versatile e capace di processare un grande numero di informazioni, cosa che diminuisce dove c'è bassa entropia. Un cervello intelligente e allenato connette infinite nozioni molto velocemente. In altre parole, un cervello Aspy

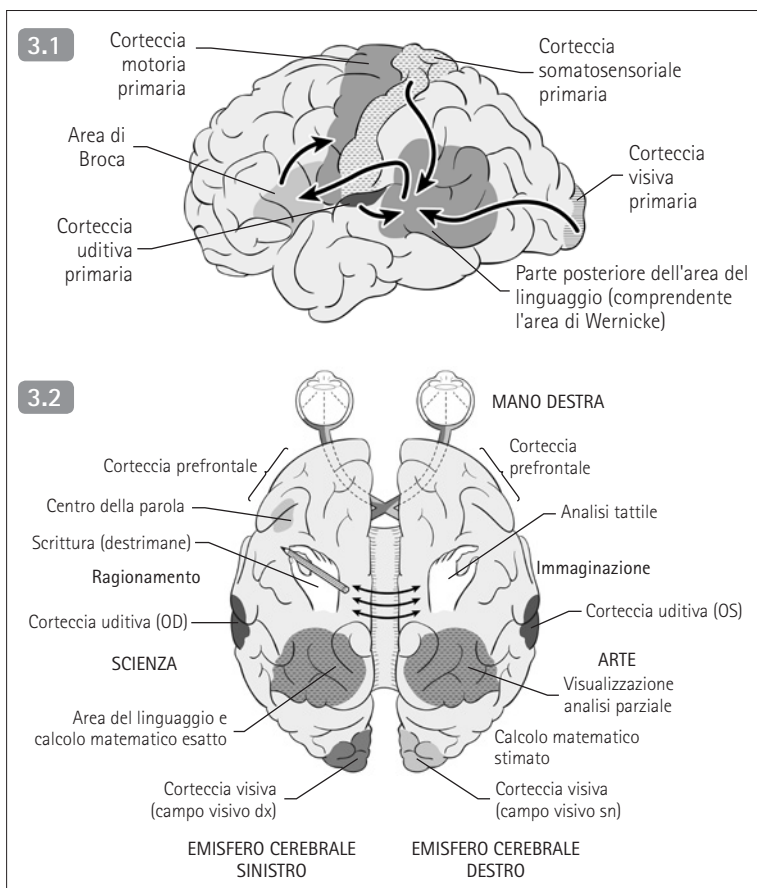
va a mille o, come dice Giorgio Gazzolo, il senior degli Aspy italiani, è un cervello «muscolare».

Calcolando che un cervello umano contiene oltre 100 miliardi di neuroni, mantenerne attivi anche una minima parte leggendo, ricordando, conoscendo e risolvendo quesiti è fondamentale per la sua salute cellulare, ma la maggior parte delle persone preferisce curare l'estetica, anziché studiare. L'analisi dei dati sulla trama cerebrale ha rivelato, inoltre, tre componenti principali ortogonali. Questi sono stati utilizzati per esplorare la relazione tra le variazioni della struttura superficiale e il volume regionale di materia grigia. Lo studio fornisce prove di anomalie dell'integrità strutturale della materia grigia negli adulti con AS, in particolare nelle reti cortico-striatale e cortico-cerebellare (Andrews et al., 2017).

Se si divide il cervello in piccolissime unità di analisi, si capisce meglio come funziona la materia grigia e se sia diversamente funzionante nell'Aspy per ragioni di trama differente. Quando si è provato a valutare il volume della materia grigia per unità di analisi, i risultati sono stati discordanti. Uno studio ha dichiarato un aumento di questa materia negli Aspy, rispetto a adolescenti normotipici di pari età e sesso (Mueller et al., 2013). I dati sono stati confermati da altri due studi, ma smentiti da altrettanti, che invece osservavano, semmai, una diminuzione di volume della sostanza grigia rispetto ai controlli. Risultato finale 3 a 2, ma dal momento che la scienza non è democratica e non dà ragione alla maggioranza bisogna aspettare che i ricercatori trovino la quadra. Per ora non possiamo ammettere che si tratti di quantità diverse. Bisogna tenere presente che aumenti e diminuzioni variano con l'età per cui oltre a quella anagrafica bisogna tenere presente lo sviluppo somatico dell'adolescente nel suo complesso (si sa benissimo che ci sono persone che entrano più tardi nella pubertà rispetto alla media e viceversa). È necessario, dunque,

omogeneizzare i campioni con molto più rigore e su grandi numeri, cosa non facile, come ben si può capire, né alla portata di tutti, ma solo dei centri internazionali di grandi dimensioni. Inoltre, è chiaro che lo sviluppo della materia grigia varia in rapporto a fattori che incidono sullo sviluppo fisico e mentale. Infine, bisogna anche dire che variazioni di volume della materia grigia si diluiscono se non si va a vedere area cerebrale per area, distinguendole bene quando si fanno i calcoli. Fare la media aiuta solo a confondere le idee. Una diminuzione della densità della materia grigia (volume) è stata osservata nei lobi frontali, inclusa l'area di Broca nella parte inferiore destra, responsabile della nostra capacità di parlare, ma anche nel giro paracingolato, nel giro inferiore destro, in quello cingolato e nella corteccia dorsolaterale prefrontale. Gli studi, però, non distinguevano le persone con autismo ad alto funzionamento dagli Aspy. Ancora, ci sono regioni del cervello che invece sono state identificate come aumentate di volume per materia grigia, come la corteccia orbito-frontale, il giro destro inferiore del temporale, quello superiore sinistro, sempre del temporale, quello mediale e quello del solco occipito-temporale, tutte aree che si sono trovate molto attive a un esame di risonanza magnetica funzionale nell'autismo ad alto funzionamento e nell'Asperger (figure 3.1-3.2).

Per quanto riguarda la materia bianca, si registrano gli stessi dati contrastanti: c'è ne chi ha verificato un aumento e chi, invece, una diminuzione. In un gruppo di Asperger adulti, si sono trovati cluster che si estendono dall'area fronto-temporale del lobo frontale ai lobi occipitali nell'emisfero sinistro, una banda di fasci nervosi che coinvolge fascicolo, ponte e la parte sinistra del cervelletto. Il cervelletto è stato oggetto di particolare attenzione di recente. I cambiamenti all'interno del cervelletto, implicati nell'apprendimento motorio, sono noti per essere più pronunciati nell'autismo rispetto all'Asperger.



Figg. 3.1 e 3.2 Aree anatomiche e funzionali del cervello umano.

Uno studio delle differenze nell'apprendimento motorio e l'uso del feedback visivo in soggetti di 9-14 anni con autismo ad alto funzionamento (HFA, IQ > 80; n = 10) e AD (n = 13) è stato pubblicato nel 2013 dalla dottoressa Beth Johnson della Monash University (Australia). Le prestazioni sono state confrontate con l'età e il QI di un gruppo di controllo che corrispondeva a soggetti in età evolutiva (n = 12). Questo studio costruisce evidenze che assegnano al cervelletto un ruolo

nella disfunzione motorio oculare nell'autismo (coordinazione occhio-mano). In particolare, è chiara la compromissione funzionale della rete cerebellare e dei suoi tratti di afflusso e deflusso di stimoli provenienti dal cervello. Sarà vero? Vedremo chi confermerà e chi smentirà tra qualche anno.

Una delle aree della corteccia più studiate è stata quella temporale, soprattutto nella sua regione più profonda dove sono amigdala e ippocampo, per i quali sono state descritti aumenti di volume e del numero di cellule e connessioni disponibili (figura 3.3).

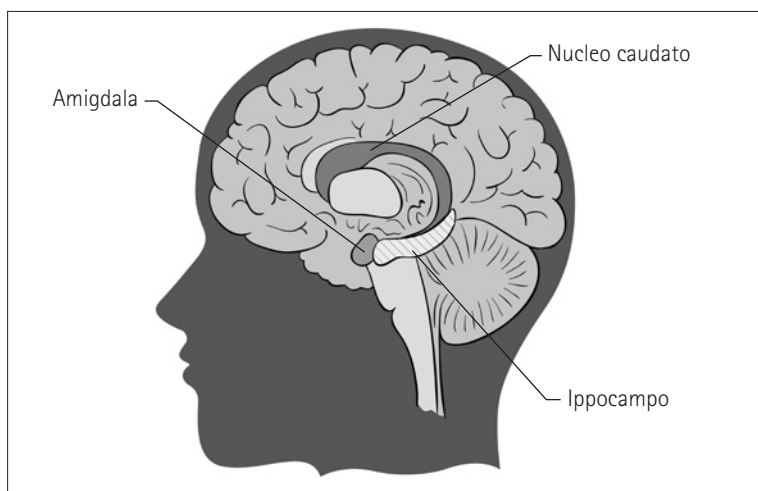


Fig. 3.3 Localizzazione di amigdala, ippocampo e nucleo caudato.

Uno studio (Rausch, Johnson e Casanova, 2017), ad esempio, ha confrontato le risposte corticali negli adolescenti normotipici e in quelli Asperger a stimoli provenienti da distinti ambiti concettuali, noti per suscitare un'attività correlata alla categoria in sistemi neurali separati. Nell'esperimento 1, i soggetti hanno preso decisioni su fotografie, video e display a punti luce relative a persone e strumenti. Nell'esperimento

2, invece, i soggetti hanno interpretato esposizioni di forme geometriche semplici in movimento, che rappresentavano interazioni sociali o meccaniche. In entrambi gli esperimenti, si è riscontrato un deficit selettivo negli Asperger per stimoli sociali dinamici (video e display a punti luminosi di persone, spostamento di forme geometriche), ma non per immagini statiche, nella regione laterale localizzata funzionalmente del giro fusiforme destro. Al contrario, nessuna differenza è stata trovata in risposta a immagini statiche o stimoli dinamici in altre regioni del cervello, al riconoscimento delle facce e a situazioni sociali standard (ad esempio solco temporale posteriore superiore, amigdala). Ciò suggerisce una connettività disordinata tra queste regioni e il giro fusiforme negli Aspy. Questa possibilità è stata confermata dall'analisi della connettività funzionale. Sarà vero? Questa osservazione sembra più convincente perché amigdala e ippocampo sono le strutture che ricevono gli impulsi sensoriali e li trasmettono in modo più o meno forte alle zone della corteccia che comandano tutto il resto. Se siete infastiditi da un odore sgradevole, grazie all'amigdala, farete delle smorfie di disgusto e vi allontanerete dalla fonte sgradita; potrete farlo in maniera più o meno vistosa a seconda dell'intensità della puzza. Ecco, un Aspy esposto a un odore appena percepibile potrebbe reagire come un cervello normale farebbe per una puzza diabolica. Questioni di neuroni e connessioni? Troppi e troppo ben connessi? Non lo sappiamo ancora.

C'è un crescente consenso sull'esistenza di un'«intelligenza sociale»¹ indipendente dall'intelligenza generale (Salavera et al., 2017). Brothers et al. proposero sin dal 1990 che esistesse una rete tra regioni neurali capaci di costituire un cosiddetto «cervello sociale» (Brothers e Ring, 1992). Si tratterebbe di regioni

¹ Ne ha parlato per primo Humphrey N. (1984) in *Consciousness regained: Chapters in the development of mind*, Oxford, Oxford University Press.

specifiche della corteccia orbito-frontale (OFC), del giro temporale superiore (STG) e dell'amigdala. Esaminando sia soggetti neurotipici sia pazienti con autismo ad alto funzionamento o Asperger, noti per avere deficit nell'intelligenza sociale e forse deficit nella funzione dell'amigdala, è stata usata una prova in cui dalle espressioni degli occhi di un'altra persona si doveva desumere quello che l'altra persona pensava o sentiva. Usando la risonanza magnetica funzionale (fMRI) è stata confermata la previsione di Brothers che STG e amigdala mostrano una maggiore attivazione quando si utilizza l'intelligenza sociale (Baron-Cohen et al., 1999). Alcune aree della corteccia pre-frontale hanno anche mostrato attivazione (figura 3.4).

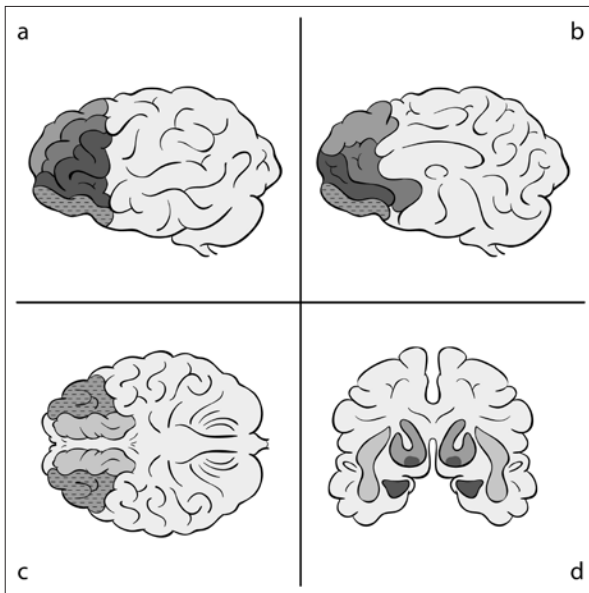


Fig. 3.4 Cervello sociale e aree del cervello attivate durante un'emozione.

Al contrario, i pazienti con autismo o AS attivavano le regioni temporali ma non l'amigdala quando effettuavano inferenze

dagli occhi. Questi risultati sono equivoci. Si potrebbe ipotizzare che le persone con autismo abbiano un anomalo sviluppo dell'amigdala e dell'ippocampo? Esistono incoerenze al riguardo, forse perché lo studio includeva persone con diagnosi, età e stato di salute diversi. Utilizzando risonanza magnetica e anatomia in vivo in 32 individui sani con sindrome di Asperger (12-47 anni) e 32 controlli sani che non differivano significativamente nell'età o nel QI, è stato misurato il volume (materia grigia + materia bianca) dell'amigdala e studiate le differenze legate all'età. Non c'era alcuna differenza nel volume del cervello. Tuttavia, le persone Asperger mostravano qualche differenza tra amigdala destra e sinistra, che avevano un volume maggiore correlato all'età dei soggetti esaminati. Nell'ippocampo non sono state riscontrate differenze significative nel volume o effetti correlati all'età. Gli individui Asperger sarebbero dunque diversi rispetto ai controlli solo per volume e invecchiamento dell'amigdala. Usando la risonanza magnetica strutturale (sMRI) per misurare il volume dell'amigdala e la spettroscopia a risonanza magnetica per misurare le concentrazioni di N-acetil aspartato (NAA), creatina + fosfocreatina (Cr + PCr), mio-inositolo (MI) e colina (Cho), il volume di massa dell'amigdala e dell'ippocampo non differivano tra Asperger e normali, ma c'era una differenza significativa nell'effetto dell'età sull'ippocampo nei controlli. Rispetto ai controlli, gli Aspy giovani (ma non quelli anziani) avevano nell'Amygdala-Hippocampal Complex (AHC) una concentrazione più alta di NAA e un rapporto NAA/Cr più alto. Gli Aspy, ma non i controlli, avevano una significativa riduzione legata all'età nella NAA e nel rapporto NAA/Cr. Inoltre, nelle persone con AS, ma non nei controlli, c'era una relazione significativa tra le concentrazioni di colina e l'età in modo che le concentrazioni di colina si riducevano con l'età. Pertanto è stato ipotizzato che le persone Asperger abbiano differenze significative nell'integrità della membrana neuronale e lipidica e nella maturazione dell'amigdala.