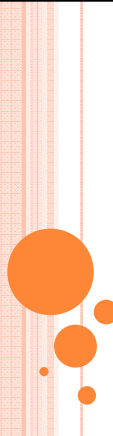




NLD : PSICOBIOLOGIA
JODENE GOLDENRING FINE

MAY 2017



NLD : PSICOBIOLOGIA
JODENE GOLDENRING FINE
MAY 2017

LAVORO PRESENTATO OGGI

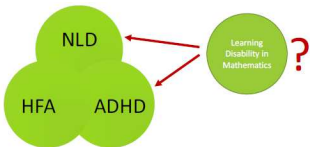
Collaborazioni longitudinali con Università e studenti:

- Peg Semrud
- David Zhu
- Kayla Musielak
- Jesse Bledsoe

Il nostro lavoro ha riguardato la validazione esterna del Disturbo Non Verbale (NLD) come un distinto disturbo del neurosviluppo relativo all'età evolutiva.

VALIDITÀ ESTERNA DEL DISTURBO NON VERBALE
DIFFERENZIAMENTO STABILE DA ALTRI DISTURBI

- La capacità di distinguere in maniera affidabile fra i disturbi



- NLD è...

Bambini con lievi difficoltà di calcolo?

Bambini che si collocano ai margini dello spettro dell'autismo?

Bambini con difficoltà visuospatiali dovute a differenze genetiche come VCFS o Spina Bifida?

Bambini nati prematuri?

ALLA RICERCA DI PROVE
NEUROBIOLOGICHE – INDICI NEUROBIOLOGICI

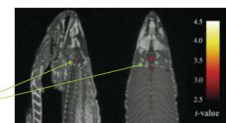
Possono fornire prove circa l'esistenza di percorsi di sviluppo diversi.

Problema: i nostri metodi di neuroimmagine non sono così affidabili come pensiamo..

IL CASO DEL PESCE MORTO

Nel 2009, Bennett, Baird, Miller & Wolford hanno presentato le ricerche svolte sulle scansioni fMRI di un compito di perspective-taking condotte su un salmone dell'Atlantico, post-mortem, usando le consuete ed accettate metodologie di analisi.

Attivazione al compito

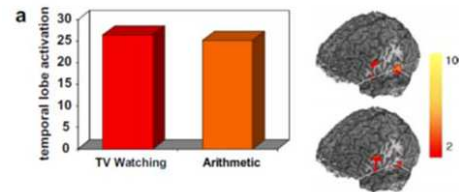


IL POTERE DELLE IMMAGINI CEREBRALI

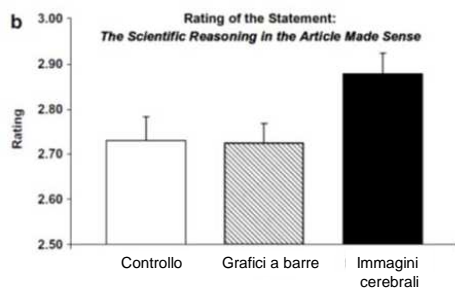
Nel 2008, David McCabe e Alan Castel pubblicarono una serie di esperimenti sull'influenza persuasiva delle immagini cerebrali sulla credibilità della ricerca scientifica (*Cognition*, 107:343-352).

- Più di 150 studenti universitari non ancora laureati hanno condotto ricerche fittizie con e senza immagini di cervelli con le aree cerebrali evidenziate.
- 3 condizioni:
 - Solo testo (controllo)
 - Grafici a barre
 - Immagini cerebrali

IL POTERE DELLE IMMAGINI CEREBRALI



IL POTERE DELLE IMMAGINI CEREBRALI



IL POTERE DELLE IMMAGINI CEREBRALI

“Così, i seguenti risultati sostengono l'idea che una parte della credibilità scientifica delle neuroimmagini cerebrali come una tecnica di ricerca risieda nelle stesse immagini (p. 350)”

McCabe & Castel, (2008). Seeing is believing: The effect of brain images on judgments of scientific Reasoning. *Cognition*, 107:343-352.

ALTRI PROBLEMI NELLE NEUROIMMAGINI

- Dimensioni ridotte del campione
- I risultati ottenuti con fMRI tendenzialmente non possono essere replicati
- Fonti multiple di errore
- Disegni sperimentali diversi

Ma per adesso è la metodologia migliore di cui disponiamo...

ALCUNE PROVE

GLI STUDI DI FINE E SEMRUD

Prove neurobiologiche a favore del NLD

- Ci sono alcune scoperte che possono indicare un disturbo dei sistemi legati all'elaborazione delle informazioni visuo-spaziali nei bambini con NLD.
- Una serie di studi di Fine e Semrud:
 - Immagini strutturali
 - Immagini fMRI
 - Imaging con tensore di diffusione (DTI)

STUDI SUI GRUPPI

- Molti studi includono almeno 3 gruppi:
 - NLD
 - HFA
 - Controllo a sviluppo neurotipico
- E qualche volta ADHD

CRITERI DIAGNOSTICI PER GLI STUDI DI FINE E SEMRUD

- Esclusione:
 - QI (Weiss II) < 85
 - Disturbo della lettura
 - Non nativi inglesi
 - Problemi neurologici significativi (convulsioni, TBI)
- Autismo ad alto funzionamento:
 - Criteri del DSM IV TR
 - ADI – R: + 20 punti nelle scale
 - A (linguaggio/comunicazione)
 - B (Interazione sociale reciproca)
 - C (Comportamenti ristretti/ripetitivi)

CRITERI DIAGNOSTICI PER GLI STUDI DI FINE E SEMRUD

- ADHD:
 - Criteri del DSM IV TR
 - Criteri di base del SIDAC
 - Nota: sospensione 24 ore prima del test
- NLD:
 - ADI – R: punteggio ≤ 4 nella scala C
 - Individuazione dei seguenti criteri:
 - Criteri di base richiesti:
 - QI stimato (WASI II) FSIQ o VIQ \Rightarrow 85
 - WJ – 3 Letter word \Rightarrow 85
 - ADI – R: punteggio totale alla scala C < 4

CRITERI DIAGNOSTICI PER GLI STUDI DI FINE E SEMRUD

- 3 tra i seguenti sei:
 - Punteggio T al subtest disegno con i cubi (WASI II) < 40
 - Punteggio z alla Figura di Rey < -1,0
 - WJ – 3 Calcolo matematico < 85 oppure Calcolo del FSIQ WJ – 3 maggiore di 1,5 DS (22,5 punti nella scala standard)
 - Punteggio z nel Purdue Pegboard sinistra, destra o entrambi < -1,0
 - Punteggio z al CASP non verbale < -1,0
 - Abilità sociali (Vineland) < 85

ESEMPIO DI CASP

Punteggio
Emozioni:

Che cosa stava
provando il ragazzo?



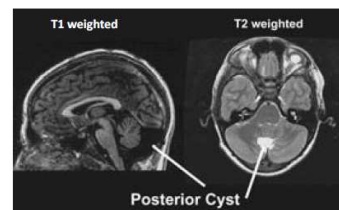
Punteggio
Non verbale:

Come hai capito
qual era la
sensazione?



SCOPERTE VOLUME STRUTTURALE, FUNZIONALE, TENSORE DI DIFFUSIONE DIFFERENZE VOLUMETRICHE – ANOMALIE

Numero inusuale di
cisti benigne e lesioni
nei NLD (25%)
confrontati con HFA
(4%) e controlli (4%)



DIFFERENZE VOLUMETRICHE – SISTEMA LIMBICO

Il sistema limbico è considerato come il "cervello sociale".

Include, oltre ad altre, queste parti cerebrali:

- Amigdala (reattività emotiva, esempio: ansia/paura...)
- Ippocampo (memoria a lungo termine, esperienze emotive)
- Giro cingolato corteccia (tessuto cerebrale) elaborazione degli input provenienti dal sistema limbico, capacità di comprendere la prospettiva altrui

DIFFERENZE VOLUMETRICHE – SISTEMA LIMBICO

Ippocampo ed amigdala più grandi solo per il gruppo HFA. Coerente con i risultati precedenti relativi all'autismo

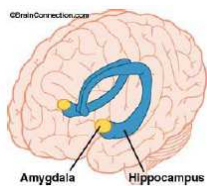


Consolidamento della memoria a breve termine nella memoria a lungo termine. Memoria per la navigazione spaziale.

Journal of Experimental and Clinical Neuropsychology, 2013, 35(5) 540-550.

DIFFERENZE VOLUMETRICHE – SISTEMA LIMBICO

Ippocampo ed amigdala più grandi solo per il gruppo HFA. Coerente con i risultati precedenti relativi all'autismo



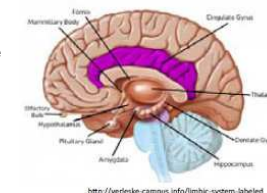
Reazioni emotive, come ad esempio ansia/paura. Abilità sociali. Memorie associate alle emozioni.

Journal of Experimental and Clinical Neuropsychology, 2013, 35(5) 540-550.

DIFFERENZE VOLUMETRICHE – SISTEMA LIMBICO

Giro cingolato anteriore più piccolo sia per il gruppo HFA che per il gruppo NLD.

Modulazione e interpretazione dell'input sensoriale proveniente dal sistema limbico. Valutazione della minaccia, interpretazione sociale.



Journal of Experimental and Clinical Neuropsychology, 2013, 35(5) 540-550.

DIFFERENZE VOLUMETRICHE – SISTEMA LIMBICO

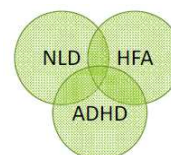
Dunque:
Il gruppo NLD non manifesta analogie con il gruppo HFA nelle strutture associate all'elaborazione primaria degli stimoli emotivi in entrata.



Journal of Experimental and Clinical Neuropsychology, 2013, 35(5) 540-550.

DIFFERENZE VOLUMETRICHE – SISTEMA LIMBICO

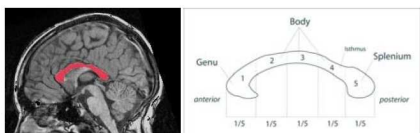
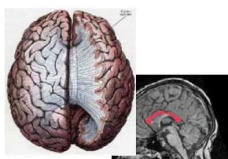
Ma:
Il gruppo NLD manifesta analogie nell'elaborazione cognitiva più elevata di stimoli emotivi e sociali, ma queste differenze si riscontrano anche nel gruppo ADHD.



Journal of Experimental and Clinical Neuropsychology, 2013, 35(5) 540-550.

DIFFERENZE VOLUMETRICHE – SPLENIO DEL CORPO CALLOSO

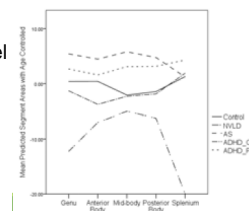
Il corpo calloso è la principale via di comunicazione tra i due emisferi del cervello.



Child Neuropsychology 2014, 20(6), 641-661

DIFFERENZE VOLUMETRICHE – SPLENIO DEL CORPO CALLOSO

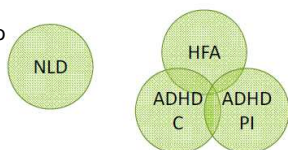
Si è osservato uno splenio più piccolo solo nel gruppo NLD, nonostante molti soggetti soddisfacessero i criteri per l'ADHD: come PI. Questo si è osservato solo nel gruppo NLD.



Child Neuropsychology 2014, 20(6), 641-661

DIFFERENZE VOLUMETRICHE – SPLENIO DEL CORPO CALLOSO

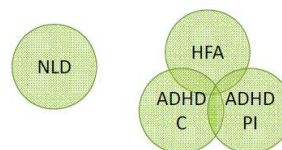
Si è osservato uno splenio più piccolo solo nel gruppo NLD, nonostante molti soggetti soddisfacessero i criteri per l'ADHD: come PI. Questo si è osservato solo nel gruppo NLD.



Child Neuropsychology 2014, 20(6), 641-661

DIFFERENZE VOLUMETRICHE – SPLENIO DEL CORPO CALLOSO

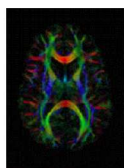
In particolare, uno splenio più piccolo è associato a un PIQ più basso, ma non ad un più passo VIQ se si considera l'intero campione.



Child Neuropsychology 2014, 20(6), 641-661

DIFFERENZE VOLUMETRICHE – DTI

Imaging con tensore di diffusione traccia la materia bianca del cervello... considerata come il sistema di comunicazione che connette le diverse regioni del cervello.



Child Neuropsychology 2014, 20(6), 641-661

DIFFERENZE VOLUMETRICHE – DTI

Risultati per FA – integrità delle fibre

- NLD vs Normotipici
Il gruppo NLD ha una minor integrità dei trasmettitori subcorticali associati all'organizzazione motoria e alla percezione/associazione visiva
- VLD vs HFA
Non si sono rilevate differenze significative tra questi due gruppi

Child Neuropsychology 2014, 20(6), 641-661

DIFFERENZE VOLUMETRICHE – DTI

Risultati per MD – densità delle fibre

o NLD vs Normotipici

Il gruppo NLD ha una minor densità per le radiazioni sul sistema limbico (ippocampo e amigdala), e la connessione tra le aree esecutive e visive.

o VLD vs HFA

Il gruppo HFA ha una minor densità nelle fibre sensoriali.



DIFFERENZE DEL DTI

o Il gruppo NLD è più simile al gruppo HFA per quanto riguarda l'integrità delle fibre rispetto al gruppo di controllo (sistema limbico, fronte-occipitale,..)



o Il gruppo NLD differisce dal gruppo HFA per quanto riguarda la densità delle fibre per le connessioni motorie.



COSA SIGNIFICA TUTTO CIÒ?

Riassumendo:

Basandosi su pochi studi di neuroimmagine con dei campioni abbastanza ridotti, possiamo dire che ci sono alcune differenze neurobiologiche nei bambini con NLD, che non presentano altre condizioni mediche, confrontati con bambini con autismo, ADHD e a sviluppo normotipico.

Ma è necessario avere cautela..



Riassumendo:

1. Non sono stati replicati studi
2. I campioni sono limitati
3. Le tecniche sono inclini agli errori
4. Non è stata individuata una traiettoria di sviluppo (I soggetti avevano età compresa tra 8.5-18 anni)
5. La biologia non è associata chiaramente ai comportamenti.

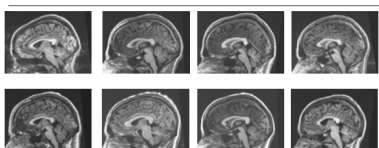


Più importante....

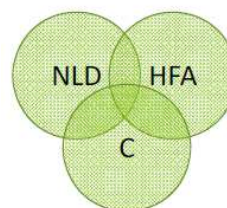
....questi risultati si riferiscono a dei gruppi e non sono facilmente osservabili in singoli individui.

Queste informazioni non sono utili nel lavoro clinico.

Cervello di un soggetto a sviluppo normotipico



COME DIFFERISCONO I COMPORTAMENTI OSSERVABILI?



PROVE COMPORTAMENTALI

COME MISURARE

Scale standardizzate vs osservazione diretta

I bambini con HFA e NLD appaiono simili nelle scale standardizzate:

Tristezza e ritiro sociale sono riportati per entrambi i gruppi, in misura maggiore rispetto al gruppo di controllo.



Child Neuropsychology 22(3) 318-335

PROVE COMPORTAMENTALI

COME MISURARE

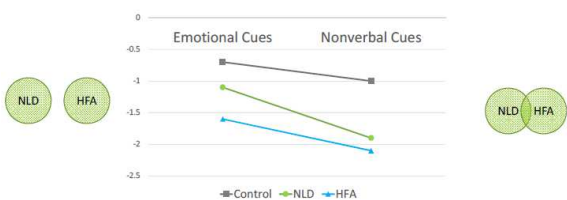
Scale standardizzate vs osservazione diretta

Ma l'osservazione diretta dell'interpretazione sociale di video con contenuti verbali mascherati e prosodia conservata hanno indicato:

Sia il gruppo NLD, che HFA incontrano difficoltà nell'individuare i segnali non verbali, ma il gruppo NLD non presenta difficoltà nell'identificare le emozioni.

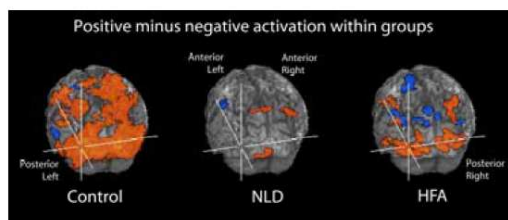
Child Neuropsychology 22(3) 318-335

CASP: PUNTEGGI Z IN EM E NV



Child Neuropsychology 22(3) 318-335

RISULTATI FMRI SUPPORTANO LE DIFFERENZE



FUNZIONI ESECUTIVE

Nelle scale standardizzate:

Entrambi i gruppi clinici hanno maggiori sintomi in tutte le scale BRIEF rispetto al gruppo di controllo.

I gruppi HFA e NLD differiscono per lo shifting e il controllo emotivo:

- Lo shifting è simile
- Il controllo emotivo è migliore nel gruppo NLD

PUNTI T AL BRIEF-T (GENITORI)*

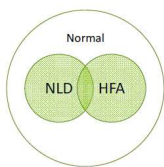


Punteggi simili per lo shifting si sono rilevati dalle risposte degli insegnanti.

Child Neuropsychology 22(3) 318-335

MISURE DIRETTE DELLE FUNZIONI ESECUTIVE

In generale, in tutte le misurazioni, tutti i gruppi erano entro i limiti normali di funzionamento, per questo è difficile interpretare i risultati in modo significativo.



Journal of Autism and Development Disorders 2014, 44:331-342

ALCUNE DIFFERENZE OSSERVATE/DKEFS SORTING

- Il compito di Perspective-taking è difficile per gli ASD (Riconoscimento al di sotto della media), il gruppo NLD e di controllo è nella media.
- Negli NLD è stato osservato l'uso di strategie verbali.
- In generale, si è osservato che la flessibilità mentale degli NLD è simile al gruppo di controllo.



Journal of Autism and Development Disorders 2014, 44:331-342

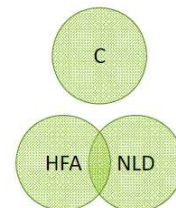
ALCUNE DIFFERENZE OSSERVATE/DKEFS SORTING



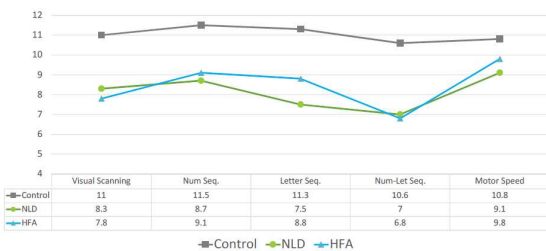
Journal of Autism and Development Disorders 2014, 44:331-342

FUNZIONI ESECUTIVE- SEQUENCING

- I bambini con NLD hanno una prestazione simile ai bambini con HFA in tutti i compiti di Trailmaking del DKEFS.
- Entrambi hanno difficoltà con i sequencing e set-shifting.



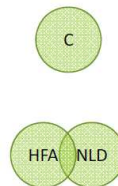
FUNZIONI ESECUTIVE : TRAILS PUNTEGGI SCALARI



Control NLD HFA

ALTRI PUNTEGGI DEL BRIEF E BASC-2

- BRIEF genitori
 - ML
- BASC-2 genitori/insegnanti
 - Adattabilità
 - Abilità sociali
 - Depressione
 - Ritiro sociale
 - Ansia



Child Neuropsychology 22(3) 318-335

SELF-REPORT BASC-2

- Nel self-report, bambini con NLD hanno riportato maggiori sintomi di depressione e di inadeguatezza sia rispetto agli HFA che al gruppo di controllo.
- *Le medie si collocavano nella norma*
- E' possibile che i bambini con NLD siano solo più consapevoli?

IMPRESSIONI GENERALI

- Nel nostro studio, abbiamo ipotizzato che fosse possibile osservare bambini che non rientravano nello spettro dell'autismo, e che sembravano avere difficoltà di elaborazione visuo-spaziale
- Disponiamo di alcune prove biologiche circa le differenze nei sistemi di elaborazione visiva, e in alcune aree di elaborazione sociale.

IMPRESSIONI GENERALI

- Sembra che questi bambini riconoscano meglio le emozioni rispetto a bambini con autismo ma falliscano nell'osservazione di cues visivi
- I deficit visuo-spaziali potrebbero essere meglio osservati nella memoria * e nell'elaborazione ad alti livelli, come ad esempio l'integrazione con gli altri sensi.

* vedi prof.ssa Mammarella e prof. Comolli

IMPRESSIONI GENERALI

- Nel nostro studio, la differenza VIQ-PIQ non è stata usata come criterio diagnostico. Molti dei nostri partecipanti avevano una differenza di 10 o più punti, comune alla popolazione generale.

C'è molto lavoro che deve ancora essere fatto:

- Replicare i risultati neurobiologici.
- Collegare l'imaging ai comportamenti
- Osservare i gruppi familiari/coppie
- Influenza genetica ed epigenetica

IMPRESSIONI GENERALI

- Comprendere meglio la traiettoria di sviluppo, includendo i bisogni per l'intervento non ancora considerati.
- I bambini appaiono diversi nei diversi stadi di sviluppo?
- Quali sono gli esiti per questi bambini?
- Che tipo di lavori? Famiglie? I loro bambini svilupperanno il Disturbo (NLD)?
- Che interventi sono utili a scuola, a casa e al lavoro?

IMPRESSIONI GENERALI

- Collaborazione con specialisti nel campo.
- Come identificano i bambini con NLD?
- Quali sono le condizioni di comorbidità identificate?
- I bambini sono inviati a servizi psichiatrici?
- Come rispondono le scuole ai bisogni dei bambini con NLD?