

Differenze di processamento lessicale e semantico in bambini con disturbo dello spettro autistico: uno studio con Potenziali Evento-correlati (ERP).

Giancarlo Zito, Centro di Diagnosi e Valutazione, Istituto di Ortofonia, Roma

Zito G, Bianchi di Castelbianco F, Lucci G & Di Renzo M. Auditory lexical-semantic processing differences in young children with autism spectrum disorders: an ERP study. *Clinical Neurophysiol.* 2011; 122. DOI: 10.1016/S1388-2457(11)60360-X

I disturbi dello spettro autistico (ASD) comprendono condizioni caratterizzate da compromissione severa delle capacità di interazione sociale, deficit di comunicazione verbale e non verbale e comportamento stereotipato, che possono manifestarsi anche precocemente nelle prime fasi di sviluppo psicomotorio del bambino. Una alterata integrazione degli input provenienti da diverse modalità sensoriali osservate in molti pazienti con autismo punta ad una disfunzione sia delle aree della corteccia cerebrale dotate di funzioni associative, che in strutture sottocorticali. Le prime sono zone del cervello situate al di fuori delle cosiddette "aree primarie", coinvolte nel processamento diretto dei puri stimoli iniziali (sensoriali, come quelli uditivi, visivi, percettivi tattili o nella genesi dell'impulso motorio come per l'area motoria primaria). Esse svolgono il ruolo fondamentale di elaborare trasversalmente gli stimoli percepiti dalle aree primarie, arricchendoli di ulteriori e rilevanti contenuti informativi (ad esempio attribuendo a semplici contorni e colori di una forma un nome specifico recuperato dal proprio bagaglio semantico e lessicale, e determinandone al contempo la condizione di immobilità o di movimento nonché la direzione dello stesso). In tal modo le aree associative contribuiscono in modo sostanziale alle elaborazioni che accompagnano le risposte neuronali agli stimoli endogeni ed esogeni che hanno luogo nel sistema nervoso. La proporzione di spazio occupato dalle aree associative nel cervello è tanto maggiore quanto più le specie sono evolute, difatti nell'uomo esse rappresentano la parte più sviluppata della corteccia cerebrale. In sostanza, le dimensioni crescenti della corteccia associativa correlano filogeneticamente con la capacità di produrre ed elaborare flussi di informazione corticale in diverse specie animali, modulando il comportamento conseguente ed adattandolo ai vari livelli di complessità richiesti, che trovano nelle potenzialità umane il loro massimo grado di espressione.

Le aree sottocorticali, cui le aree associative sono funzionalmente ed anatomicamente connesse, rappresentano un gruppo di formazioni neurali poste profondamente all'interno del cervello ed al di sotto del mantello dei neuroni corticali. Esse includono il diencefalo, l'ipofisi, le strutture limbiche e i gangli della base, e risultano coinvolte in funzioni come la memoria, le emozioni, il piacere, la regolazione degli impulsi motori da e verso il cervelletto, o la produzione di ormoni. A differenza delle aree associative ma complementari ed integrate ad esse, le aree sottocorticali vanno intese come veri e propri snodi informativi del sistema nervoso, in quanto trasmettono e modulano informazioni che passano a diverse aree del cervello. Le molteplici interazioni tra aree primarie, aree associative e strutture corticali sono geneticamente determinate, tuttavia esse sono in grado di subire influenze anche sostanziali

dall'ambiente. Ciò garantisce un adeguato sviluppo neurosensoriale fin dall'epoca prenatale, proiettando efficacemente il bambino nelle successive tappe del neurosviluppo attraverso una reciproca e fruttuosa interazione con il proprio habitat.

Nell'ambito delle modalità di studio di alcune delle suddette caratteristiche morfo-funzionali del sistema nervoso, particolare rilievo è stato dato ai potenziali evento-correlati (*Evoked Response Potentials*, ERP) possibili da studiare anche in età evolutiva. Gli ERP sono variazioni quantitative e qualitative di campi bioelettrici e biomagnetici generati dall'attività sincrona di grandi popolazioni neuronali nel cervello, in risposta ad uno specifico evento che si verifica in un intervallo temporale predefinito, nel quale essi vengono ripetutamente generati per poi essere misurati. La caratterizzazione delle loro proprietà morfologiche (denominate 'pattern' in gergo anglosassone) prevede la registrazione del loro passaggio da specifiche regioni del sistema nervoso, in particolare il cervello ed il neurasse, che varia a seconda del tipo di stimolazione presentata al soggetto sottoposto all'indagine. Ad esempio, proponendo agli occhi particolari stimoli, si determina una attivazione delle cellule retiniche cui conseguirà la genesi di potenziali bioelettrici che si propagano lungo le vie ottiche e saranno evidenti ad intervalli di tempo specifici, denominati 'latenze' e misurati in millisecondi (msec), dall'elicitazione dello stimolo. La loro forma ed ampiezza sono caratteristiche del passaggio di quel tipo di informazione nelle stazioni neuronali coinvolte nella visione, fino alla corteccia visiva primaria dei lobi occipitali, lungo dei 'binari biologici' rappresentati dalle fibre nervose che ne permettono la loro connessione reciproca. Analogamente, cambiamenti delle loro proprietà morfostrutturali (ovvero latenza ed ampiezza) sono suggestive di alterazioni intercorse in particolari punti del loro percorso, imputabili a varie cause. Questo meccanismo si applica anche alle risposte evocate dallo stimolo uditivo, sensoriale, motorio o cognitivo, ciascuno afferente ad una particolare area corticale. I potenziali evento-correlati si ottengono estraendo segmenti del segnale denominati epoche, bloccati nel tempo ('*time-locked*') rispetto all'evento oggetto di studio che viene presentato appositamente più volte (decine o centinaia) al fine di aumentarne la visibilità e facilitarne la misurazione, previa sommazione di ciascuna epoca. Per quanto attiene al nostro campo di indagine in età evolutiva, ci siamo concentrati sui potenziali evento correlati uditivi (*Auditory Event-Related Potentials*, AERP), registrati per la prima volta da Hallowell e Davis nel 1935-1936 (Davis 1939; Davis et al. 1939), partendo dalle numerose evidenze sperimentali dimostranti un'ampiezza significativamente ridotta delle risposte cognitive del cervello di soggetti con autismo correlate all'elaborazione delle informazioni connesse soprattutto alle capacità linguistiche e comunicative (Lincoln et al 1993). Infatti, uno dei tratti caratterizzanti la condizione autistica è proprio la compromissione delle capacità di processamento lessicale e semantico sin dalla tenera età. Si sa molto poco sui correlati neurali della fonte ambientale della parola ascoltata durante l'elaborazione uditiva.

In uno studio condotto presso l'Istituto di Ortofonia (Zito et al, 2011), si è voluto esaminare sul piano qualitativo e quantitativo il processamento cognitivo verbale alla base dei potenziali evento-correlati uditivi, indagando se questi fossero modulati più da un fattore semantico (come l'ascolto di parole comuni dotate di significato, rispetto a pseudoparole, ovvero fonemi regolari sul piano formale ma privi di significato) e/o da un fattore ambientale (parole/pseudoparole pronunciate da una persona familiare a ciascun soggetto in esame, come un genitore, rispetto ad una persona ad esso ignota, come una voce esterna uguale per tutti). L'ipotesi di lavoro nasceva da un processamento cognitivo differenziato dello stimolo neurosensoriale uditivo da parte delle aree associative, atteso nel solo gruppo di bambini con neurosviluppo tipico (NC) presi come controllo normativo, ed una risposta piatta o indifferenziata nel gruppo di bambini con disturbo dello spettro autistico (ASD). In termini neurofisiologici, per il gruppo NC

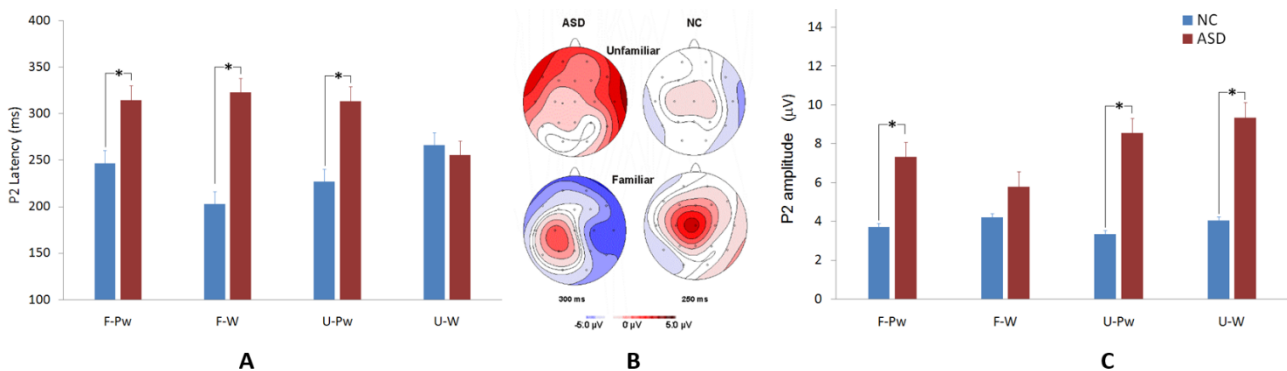
si prevedevano risposte evento-correlate con latenza inferiore (ovvero in linea con il cosiddetto effetto facilitatorio) dopo l'ascolto di una parola nota pronunciata da un familiare, rispetto ad una pseudoparola richiedente un maggior tempo di elaborazione, sia che fosse pronunciata da un familiare o da una persona ignota, ed un'assenza di risposte differenziate per stimoli presentati ai bambini del gruppo ASD, indipendentemente se il confronto riguardasse il fattore semantico (parola/pseudoparola) o ambientale (persona familiare/ignota).

Materiali e metodi

Sul profilo sperimentale, tramite un apparato di registrazione elettroencefalografica standard a 19 canali sono stati acquisiti segnali bioelettrici utilizzati per la definizione degli ERP da 24 bambini con disturbo dello spettro autistico (19 M, 5 F; età $6,1 \pm 2,6$ anni) e 18 bambini con neurosviluppo tipico (10 M, 8 F; età $6,3 \pm 2,6$ anni). Ogni soggetto è stato sottoposto ad ascolto uditivo passivo di 28-35 fonemi, distinti tra parole e pseudoparole, pronunciate da una voce femminile familiare (madre) o estranea, registrata e filtrata digitalmente a 44 KhZ (Cool Edit Pro v. 2.1, Syntrillium Software), in quattro o cinque sessioni di presentazione dei quattro compiti ('task') considerati, ovvero Npm (Non Parole madre), Pm (Parole madre), NPe (Non Parole estraneo), Pe (Parole estraneo). L'ordine di presentazione delle quattro sessioni, composta ciascuna da 7 fonemi, veniva modificato in ordine casuale tra soggetti, al fine di incrementare la variabilità del dato neurofisiologico e riducendo al massimo ogni potenziale effetto legato all'apprendimento. L'emissione acustica di ciascuno stimolo veniva erogata da diffusori e segnalata sulla traccia elettroencefalografica con l'ausilio di un software dedicato (Presentation v. 13.5, Neurobehavioral Systems, Inc.). Il dato neurofisiologico veniva acquisito ed immagazzinato per le operazioni di post-processing su apparecchio dotato di testina digitale multicanale (BrainQuick, Micromed EU). Con una tecnica computerizzata è stato possibile scartare le parti di tracciato contaminate da artefatti prima di procedere alla sommazione ('averaging') delle varie epoche, mentre gli artefatti dovuti ai movimenti oculari sono stati ridotti con l'algoritmo di Gratton & Coles (1983). Gli ERP sono stati ottenuti sommando epoche con inizio a 100 ms prima del rilascio dello stimolo, per una durata complessiva di 1100 msec. È stata posta particolare attenzione su una componente specifica degli ERP da processamento uditivo denominata P200 o P2, ovvero un potenziale elettrico positivo che raggiunge il picco ad una latenza variabile tra 150 e 275 ms (in media 200 msec) dopo l'invio di determinati stimoli esterni. Tende a distribuirsi sulle aree corticali fronto-centrali e parieto-occipitali della corteccia cerebrale, con un massimo intorno al vertice (regione frontale) qualora si utilizzino elettrodi collegati ai lobi degli orecchi come riferimento. Benché le sue esatte funzioni non siano ancora state completamente definite, la componente P2 viene collegata al processamento di stimoli percettivi ed attentivi di ordine superiore, compresa l'analisi delle caratteristiche di figure geometriche e parole presentate visivamente o acusticamente. Secondo altre ipotesi questa componente riflette i fenomeni di integrazione dei processi neurali che hanno luogo quando un input visivo (o di altra tipologia sensoriale inclusa quella uditiva) viene confrontato con una rappresentazione interna presente nel proprio bagaglio semantico, in un contesto, ad esempio, linguistico. Nei soggetti considerati, non sono state riscontrate differenze inerenti l'età, il tipo di diagnosi, la terapia farmacologica, o altri fattori demografici al basale e sono stati considerati i picchi sia in Fz (elettrodo in posizione centrale sulle regioni frontali) che Cz (elettrodo in posizione centrale sulle regioni adiacenti il vertice e poste in corrispondenza delle aree somatosensoriali). La parte statistica si è avvalsa dell'analisi della varianza (ANOVA), condotta sia sulla latenza che sull'ampiezza degli ERP.

Risultati

Un componente ERP positivo affidabile è stato trovato a 200-300 ms dall'ascolto dello stimolo fonemico sul sensore frontale mediale (Fz). La sua latenza è risultata allungata nei bambini con ASD rispetto al gruppo NC (rispettivamente, 300 vs 235 msec, $p = 0,002$) per tutte le condizioni ad eccezione delle parole udite da una voce non familiare (255 vs 266 msec per, rispettivamente gruppo ASD vs gruppo NC), per le quali le differenze non erano statisticamente significative. Per quanto riguarda l'ampiezza, i bambini con ASD hanno mostrato una risposta più ampia (8 contro 4 mV; $p = 0,001$) rispetto ai controlli in tutte le condizioni ad eccezione delle parole familiari (5,8 mV). La figura sottostante riassume questi dati:



Legenda: Rappresentazione con istogrammi delle differenze osservate nella componente P2 misurata sull'elettrodo Fz tra i quattro diversi compiti (F-Pw, pseudoparola da voce familiare, F-W, parola da voce familiare, U-Pw, pseudoparola da voce non familiare, U-W, parola da voce non familiare) tra i due gruppi (NC, soggetti di controllo con neurosviluppo tipico ed ASD, soggetti nello spettro autistico) in termini di latenza (riquadro A, unità di misura sull'asse delle ordinate espressa in millisecondi, msec) ed ampiezza (riquadro C, unità di misura sull'asse delle ordinate espressa in microvolt, µV). Il riquadro centrale B raffigura una rappresentazione grafica delle mappe di distribuzione delle ampiezze dei potenziali (codificate con colori) nei due gruppi esaminati.

Conclusioni

Nel loro insieme, i risultati della sperimentazione hanno suggerito che, sebbene possano esservi delle differenze nella velocità (espressa dalla latenza) e nella sincronia di scarica delle popolazioni neuronali reclutate (esprese dall'ampiezza) alla base della genesi dei potenziali cerebrali scaturiti dal processamento di specifici stimoli uditivi come l'ascolto passivo di parole, l'elaborazione centrale sarebbe modulata in modo diverso da fattori ambientali e semantici nei bambini con disturbo dello spettro autistico confrontati con soggetti sani di controllo. In particolare, nella condizione autistica sarebbe necessario un livello più elevato di sincronia e reclutamento neuronale al fine di elaborare parole non familiari e/o pseudoparole provenienti da una fonte sconosciuta. Sono necessari ulteriori studi per approfondire l'influenza dell'ambiente su quelle caratteristiche neurofisiologiche coinvolte nel fenomeno del processamento uditivo in condizioni di alterazione pervasiva del neurosviluppo.

Referenze bibliografiche

Davis PA. Effects of acoustic stimuli on the waking human brain. *J Neurophysiol.* 1939; 2:494–499.

- Davis H, Davis PA, Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. Electrical reactions of the human brain to auditory stimulation during sleep. *J Neurophysiol.* 1939; 2:500–514.
- Gratton G, Coles MG, Donchin E. A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1983; 55:468-84.
- Lincoln AJ, Courchesne E, Harms L, Allen M. Contextual probability evaluation in autistic, receptive developmental language disorder, and control children: event-related brain potential evidence. *J Autism Dev Disord.* 1993;23:37-58.
- Zito G, Bianchi di Castelbianco F, Lucci G & Di Renzo M. Auditory lexical-semantic processing differences in young children with autism spectrum disorders: an ERP study. *Clinical Neurophysiol.* 2011; 122.
DOI: 10.1016/S1388-2457(11)60360-X