

Evidenze di un'alterata risposta al dolore nell'autismo

Evidence of altered response to pain in autism

G. VIVANTI, T. D'AMBROGIO, M. ZAPPELLA

UOC di NPI, Policlinico Universitario "Le Scotte", Siena

PAROLE CHIAVE. – Autismo - Dolore - Percezione del dolore

KEY WORDS. – Autism - Pain - Pain perception

Summary

Objective. *This study examines the hypothesis that children with autism are underresponsive to pain.*

Method. *An interview was administered to the mothers of 166 children referred to the Neuropsychiatry division of Siena. The mothers were asked to describe the behaviors of the child in response to pain. 124 children had a diagnosis of PDD and 42 had a diagnosis of Mental Retardation.*

Results. *None of the 42 children with MR, according to the parents, shows an unusual response to pain, whereas 17 among the 124 children with PDD (21%), according to the parents, do not react in any way to pain.*

The 17 children with PDD whose parents report underresponsiveness to pain do not show different features if compared to the rest of the sample in terms of developmental quotient and pharmacological treatment.

Conclusions. *This study supports the hypothesis that autism can be associated with underresponsiveness to pain. The possible explanations of this phenomenon are discussed in relation to neurophysiologic mechanisms and cognitive processes. Further research is needed to define explanatory models of the phenomenon.*

Introduzione

L'autismo è un disturbo dello sviluppo che esordisce nel corso dei primi trentasei mesi di vita ed è caratterizzato da una compromissione qualitativa nelle aree della comunicazione e della reciprocità sociale e da un ristretto reperto-

rio di attività ed interessi. Nonostante il nucleo patologico dell'autismo e delle condizioni correlate sia da identificare in un deficit nella competenza sociale, la sindrome è caratterizzata da altri sintomi non sociali, tra cui un pattern anomalo di risposta agli stimoli sensoriali¹⁰⁻⁵. I dati emersi dalla ricerca in questo ambito mettono in rilievo, in una percentuale di soggetti riportata tra il 40 e il 90%¹ fenomeni di ipo- o iper-responsività a stimoli uditivi, visivi e tattili. In letteratura compare talvolta anche il riferimento ad anomalie nella risposta al dolore¹² riportate in termini di scarsa o eccessiva responsività agli stimoli dolorosi: si tratta tuttavia nella maggior parte dei casi di resoconti aneddotici, e le poche ricerche evidence-based condotte in questo ambito presentano importanti limiti metodologici, relativi all'ampiezza del campione e alle modalità di valutazione⁹. Questo studio vuole indagare la possibilità che nell'autismo sia presente una risposta anomala agli stimoli dolorosi, attraverso un'indagine condotta su un campione di 124 bambini con disturbo dello spettro autistico e 42 con ritardo mentale, una rassegna critica della letteratura e una discussione sui fattori e sui processi che possono essere coinvolti in questo fenomeno. Lo scopo dell'indagine è quello di individuare eventuali differenze nella risposta al dolore nei bambini con disturbo dello spettro autistico rispetto ai bambini con ritardo mentale semplice, e analizzare le possibili ipotesi in grado di spiegare il fenomeno.

Materiali e metodi

La nostra indagine ha coinvolto 166 bambini ricoverati presso la divisione di Neuropsichiatria Infantile dell'Ospedale Le Scotte di Siena. Di questi, 124 avevano una diagnosi di disturbo dello spettro autistico, 42 di ritardo mentale. Nel gruppo dei bambini con disturbo dello spettro autistico sono stati inclusi soggetti con diagnosi di autismo, sindrome di Asperger e Pervasive Developmental Disorders-Not Otherwise Specified (PDD-NOS).

Il gruppo dei bambini con ritardo mentale presentava un quoziente di sviluppo medio, misurato con le scale Vineland¹⁶ su una scala da 1 a 100, di 33,01 (StDev = 17,7), non dissimile da quello dei 124 bambini con disturbi dello spettro autistico (media = 30,38; StDev = 13,75).

L'indagine si è basata su dati anamnestici: alle madri dei bambini coinvolti nella ricerca veniva fatta la seguente domanda: "Può succedere che suo figlio non reagisca né piangendo né in altro modo quando cade, quando gli viene fatta un'iniezione o quando si procura tagli, ferite o contusioni?". La domanda veniva posta da una terapeuta di riabilitazione, nell'ambito di una più ampia indagine clinica sulle caratteristiche del bambino prevista dalle normali indagini effettuate durante il ricovero dei bambini. La terapeuta che conduceva l'intervista era all'oscuro del fatto che le risposte a quella domanda sarebbero state analizzate allo scopo di individuare eventuali differenze tra i bambini con autismo e

quelli con ritardo mentale. Quando la risposta del genitore era positiva la terapeuta chiedeva ai genitori di fare esempi specifici, e in seguito a questo approfondimento stabiliva se il comportamento del bambino in quel contesto era effettivamente deviante.

È stato scelto di adottare un approccio “scettico”, considerando come positive solo le risposte in cui venivano descritti casi inequivocabili di mancata reazione agli stimoli dolorosi.

Risultati

Dall'analisi delle risposte raccolte è emerso il seguente quadro:

- nessuno dei 42 bambini con ritardo mentale presenta secondo i genitori risposte anomale agli stimoli dolorosi;
- 17 dei 124 bambini con disturbo dello spettro autistico, secondo i genitori, non reagiscono quando si fanno male né piangendo né in altro modo.

La percentuale di bambini con disturbo dello spettro autistico che non risponde normalmente al dolore nel nostro studio è quindi del 21%, a fronte della totale assenza del fenomeno segnalata nel gruppo dei bambini con ritardo mentale.

Abbiamo in seguito condotto un'indagine sulle caratteristiche dei 17 bambini che non reagiscono al dolore.

È stata esplorata la possibilità che ci fossero differenze nel livello cognitivo complessivo tra i bambini con autismo che rispondevano e quelli che non rispondevano al dolore, calcolando i quozienti di sviluppo attraverso le scale Vineland. Il quoziente di sviluppo medio del gruppo dei 124 bambini con autismo era di 30,38 (StDev = 13,75); i 17 “non rispondenti” al dolore avevano un quoziente di sviluppo medio di 29,86 (StDev = 13,86).

L'età media dei 17 “non rispondenti al dolore” era di 11 anni (Media = 11,05; StDev = 4,74); il bambino più piccolo aveva 3 anni, il più grande aveva 20 anni. Questo dato non si discosta da quello relativo agli altri ragazzi del gruppo (Media = 12, StDev = 3,9).

Il gruppo dei ragazzi “non rispondenti” era costituito da 13 maschi e 4 femmine, una distribuzione che riflette il rapporto di 4 maschi per 1 femmina presente nella popolazione autistica generale così come in quella afferente alla divisione di NPI dell'ospedale di Siena e del gruppo coinvolto nella ricerca.

Per quanto riguarda il livello di linguaggio, 5 bambini non presentavano linguaggio verbale (29,4%), 9 presentavano un linguaggio limitato a brevi enunciati con funzione richiestiva (52,9%), e 3 presentavano una buona competenza linguistica (17,6%). Questi dati non si discostano da quelli relativi al resto del gruppo, che riflettono comunque le percentuali attestate in letteratura riguardo alle abilità linguistiche nell'autismo ¹⁰.

Per quanto riguarda le terapie farmacologiche assunte, 3 pazienti erano in cura con neurolettici atipici insieme ad antiepilettici, 1 con antidepressivi, 2 solo con antiepilettici, 4 solo con neurolettici atipici, e i rimanenti non assumevano alcuna terapia. Anche sotto questo aspetto, non ci sono differenze di rilievo con il resto del gruppo.

Tre dei pazienti segnalati per l'assenza di reazione al dolore, tutte e tre femmine, mettono in atto condotte autolesive (17,6%), una percentuale leggermente più alta di quella attestata dalla letteratura (8-15%). Nel complesso le caratteristiche dei 17 bambini dei quali si riporta la mancata risposta al dolore non differiscono da quelle degli altri bambini del gruppo né rispetto al quoziente di sviluppo, né al rapporto maschi/femmine, né all'età, né al livello di linguaggio, né alle terapie farmacologiche. L'unico debole indizio di una differenza tra il gruppo dei "non rispondenti" e gli altri soggetti con autismo coinvolti nella ricerca può essere riferito alla presenza lievemente più alta delle attese di comportamenti auto-aggressivi.

Discussione

Questo studio supporta l'ipotesi che nell'autismo siano presenti alterate reazioni agli stimoli dolorosi, attestando la presenza del fenomeno nel 21% dei casi di un ampio campione. Il dato è in contrasto con quanto riportato da Nader et al. ⁹, che hanno osservato, in un campione molto meno esteso di bambini con autismo (22 soggetti), espressioni facciali "normali" in risposta al dolore provocato da un prelievo di sangue. Gli autori riportano anche una discordanza tra i resoconti dei genitori, secondo i quali i figli apparivano spesso insensibili al dolore, e le misure oggettive di osservazione diretta relative alla reazione dei bambini all'iniezione. L'interpretazione di questi dati deve tenere conto del fatto che il campione era molto ristretto (durante la nostra ricerca abbiamo trovato più volte serie di più di venti pazienti consecutivi di cui non si riportavano reazioni atipiche al dolore) e che la situazione dell'iniezione in ospedale provoca spesso reazioni di alto stress e pianto nei bambini con autismo. La ricerca di Nader et al. mette in rilievo la questione della plausibilità dei resoconti dei genitori. Nella nostra ricerca non sono state condotte osservazioni dirette, basandoci sul fatto che l'eventuale inattendibilità delle risposte date dai genitori di un gruppo sarebbe stata controbilanciata dalla presenza di un gruppo di controllo, e basandoci inoltre sul fatto che non c'è nessuna indicazione in letteratura che suggerisca che i genitori dei bambini con autismo diano risposte meno affidabili dei genitori dei bambini con ritardo mentale. L'analisi dei possibili meccanismi responsabili del fenomeno è complicata dal fatto che nel nostro studio non sono state raccolte misure fisiologiche, ed è pertanto impossibile dire se la mancata espressione di una risposta comportamentale osservabile al dolore si accompagna o meno a diversi pattern di risposta fisiologica al dolore. Un'eventuale dissocia-

zione tra le risposte fisiologiche e i resoconti dei genitori aiuterebbe a far luce su quali componenti del complesso meccanismo alla base della percezione del dolore sono implicate. La discussione sui possibili fattori coinvolti nel fenomeno verrà quindi condotta senza escludere nessun possibile aspetto della percezione del dolore potenzialmente implicato.

Neurofisiologia del dolore e autismo

L'esperienza dolorifica è un fenomeno complesso e basato su diversi processi interrelati tra loro: per comprendere la natura delle risposte atipiche osservate nell'autismo è necessario indagare il ruolo delle diverse componenti coinvolte nella percezione del dolore.

La prima stazione centrale di elaborazione delle afferenze nocicettive è il midollo spinale.

L'informazione relativa alle alterazioni tessutali viene poi ritrasmessa dal midollo spinale al cervello attraverso molteplici vie. Le principali includono i tratti spinotalamico, trigeminotalamico, che si portano alla corteccia somatosensoriale e mediano la componente discriminativa del dolore (localizzazione, intensità e qualità ¹⁷) e i tratti spinoreticolare e spinomesencefalico che sono coinvolti nella mediazione degli aspetti affettivo-motivazionali del dolore, dato che le loro proiezioni ascendenti si portano nelle aree dell'insula, dell'amigdala, e del giro del cingolo. Si ritiene che queste aree siano coinvolte nella sindrome autistica: sono riportate infatti in alcuni studi anomalie morfologiche dei neuroni dei nuclei centrali dell'amigdala e nel giro cingolato anteriore ¹³. Studi più recenti hanno mostrato in un campione di bambini con autismo un aumentato volume dell'amigdala rispetto ai soggetti di controllo: tuttavia questa differenza si annulla quando si confrontano adolescenti con autismo e soggetti di controllo della stessa età cronologica ¹⁵. Gli studi relativi alle alterazioni morfologiche dell'amigdala sono ancora pochi e spesso riportano risultati controversi. I dati attualmente a disposizione non consentono tuttavia né di chiarire il ruolo di questi sistemi, né di ipotizzare legami tra il loro coinvolgimento nella percezione del dolore e nell'espressione dell'autismo. Un'affascinante dimostrazione del ruolo di queste aree nella percezione del dolore è l'esempio di una sindrome detta asimbolia per il dolore. I pazienti affetti da questa patologia pur percependo come dolorosi gli stimoli nocivi e pur essendo in grado di distinguere il dolore acuto da quello gravativo, non presentano alcuna risposta di tipo emozionale al dolore. Tale sindrome si manifesta in conseguenza di una lesione della corteccia dell'insula ¹⁴. L'insula è un'altra area studiata in relazione all'autismo: gli studi SPECT condotti da Onishi et al. ¹¹ hanno mostrato un'ipoperfusione bilaterale nell'insula in un gruppo di soggetti con autismo.

La normale risposta agli stimoli dolorifici passa quindi da un'integrazione delle componenti sensitive, affettiva e cognitiva, e questa integrazione, mediata

da questa area, risulta incompleta nella sindrome dell'asimbolia per il dolore. È ancora troppo presto per proporre un'ipotesi che veda in un disfunzionamento di questa integrazione il fattore alla base del fenomeno che abbiamo osservato nei 17 bambini con autismo della nostra ricerca.

Sistemi di modulazione del dolore e autismo

In questo complesso quadro di costruzione della percezione dolorifica entrano in gioco i vari sistemi di modulazione del dolore. Le varie regioni coinvolte nella modulazione del dolore, tra loro anatomicamente e fisiologicamente collegate, proiettano fibre al midollo rostroventrale ed in particolare ai neuroni del nucleo del rafe magno, neuroni serotoninergici che sono modulati dagli oppioidi. Gli oppioidi sono stati al centro di molte ricerche che hanno indagato il loro possibile coinvolgimento nell'autismo. Alcuni studi hanno mostrato un aumento dei livelli di oppioidi endogeni nel sangue in gruppi di soggetti con autismo⁶. Questi dati suggeriscono secondo alcuni autori che gli oppioidi possano rivestire un ruolo importante nella ridotta sensibilità agli stimoli dolorosi nell'autismo. Seppure non ci sia consenso sull'effettiva alterazione a livello degli oppioidi nell'autismo, la possibilità di un'anomalia in questo sistema potrebbe secondo alcuni autori aiutare ad interpretare il fenomeno dell'auto-aggressività presente nell'autismo. Va notato che la percentuale di bambini con condotte autolesive presente nel gruppo dei bambini "non rispondenti" al dolore (17%), è più alta della normale percentuale di soggetti autoaggressivi nella popolazione autistica (riportata a 8-15%), suggerendo un qualche tipo di legame tra i due fenomeni.

Occorre ulteriore lavoro di ricerca per stabilire in modo inequivocabile il coinvolgimento degli oppioidi nell'autismo e per definirne con precisione il ruolo nella percezione del dolore. Gran parte degli studi condotti fino ad ora in questo ambito si sono basati sulla rilevazione dei livelli ematici di oppioidi: la futura ricerca dovrebbe orientarsi sull'individuazione dei livelli di oppioidi nel liquido cefalorachidiano, per una valutazione della concentrazione di queste sostanze negli effettivi siti di azione.

Un ambito di indagine su cui sono raccolti più dati e che potrebbe essere utile per la comprensione del legame tra neurobiologia dell'autismo e percezione del dolore è quello del sistema serotoninergico, che modula la trasmissione del dolore. Esistono numerosi dati a sostegno dell'ipotesi che nell'autismo vi sia un'alterazione di tale sistema³. I dati provenienti da diverse ricerche convergono nel rilevare nella popolazione con autismo elevati livelli ematici di serotonina⁴. Lo stato attuale delle conoscenze non consente di definire un'ipotesi sull'eventuale ruolo delle alterazioni di tale neurotrasmettitore nelle risposte atipiche al dolore osservate nell'autismo, tuttavia questo tema di ricerca appare promettente.

Cognizione intersoggettiva e cognizione del dolore nell'autismo

Una possibile pista di indagine per chiarire il fenomeno è il possibile legame tra il deficit sociale dell'autismo e la mancata risposta al dolore. La ricerca recente suggerisce che nell'autismo si viene a creare una deviazione nei processi che presiedono allo sviluppo cognitivo tipico in risposta ad una mancata predisposizione verso la reciprocità sociale ². La ricerca ha individuato diverse tappe evolutive che nello sviluppo normale segnano l'evoluzione della cognizione intersoggettiva e delle abilità sociali, tappe che tipicamente non vengono raggiunte dai bambini con autismo. Una di queste, che può essere particolarmente interessante per la nostra discussione, è il comportamento di social reference, che si osserva tipicamente intorno a 12 mesi ¹⁸. A questa età il bambino quando si trova di fronte ad un oggetto, una persona o ad un evento sconosciuto o ambiguo, guarda la madre e reagisce di conseguenza alla sua reazione. Ad esempio, se il bambino va al circo e si trova di fronte un pagliaccio si volta verso la madre e quando la madre si mostra impaurita si allontana e si va a nascondere dietro di lei, se invece si mostra divertita, il bambino sorride al pagliaccio e non ne ha paura ⁸. Questa modalità tipicamente umana di attribuire la qualità emotiva di un evento o di uno stimolo in base al riferimento ad un'altra persona non viene osservata nei bambini colpiti da autismo ⁷. Sappiamo anche che il comportamento di social reference è presente nei bambini in relazione alla percezione del dolore: ad esempio quando un bambino cade da una sedia, facendosi male, tenderà a piangere se vedrà la madre preoccupata e a ridere se vedrà la madre divertita. Naturalmente questo fenomeno non può rendere conto di una totale assenza di risposta al dolore: i bambini quando si fanno davvero male piangono indipendentemente dal riferimento sociale, anche se sono in una stanza da soli. Tuttavia, ad un'analisi qualitativa delle risposte dei genitori dei bambini con autismo risulta che spesso i bambini con autismo rispondono piangendo e lamentandosi quando si procurano ferite importanti, mentre sembrano ignorare stimoli che normalmente sono percepiti come dolorosi dagli altri bambini, come punture, piccole bruciature, o lividi o ferite procurate dal chiudersi le mani in una porta. Può quindi darsi che nei 17 bambini "non rispondenti" che abbiamo identificato sia più evidente un fenomeno che è comunque tipico dell'autismo, e che è legato alla mancata attribuzione di una qualità emotiva socialmente mediata della percezione dolorosa. Un'interpretazione di questo tipo aiuterebbe a comprendere in modo più completo il complesso rapporto che lega il mancato sviluppo della reciprocità sociale nell'autismo e l'anomalo sviluppo sensoriale. Gli studi che hanno messo in relazione i due fattori hanno sottolineato soprattutto il modo in cui le anomale risposte sensoriali (ad esempio l'ipersensibilità uditiva) interferiscono con lo sviluppo sociale: i dati della nostra ricerca possono essere interpretati anche come una prova del fatto che i deficit nella cognizione intersoggettiva (mancanza di social reference e di attenzione condivi-

sa) possono interferire con l'interpretazione delle esperienze sensoriali. Occorre maggiore lavoro empirico per fare più luce su questa possibile pista di indagine.

Considerazioni conclusive

Per indagare la natura della mancata reazione comportamentale al dolore in un gruppo di ragazzi con autismo abbiamo preso in relazione i diversi fattori implicati nella percezione del dolore, concentrando l'attenzione su quelli che sono coinvolti anche nell'autismo. I meccanismi fisiologici della nocicezione coinvolgono alcune strutture che sono state indicate come alterate nell'autismo: tuttavia lo stato della ricerca in questo ambito non consente di proporre modelli esplicativi del fenomeno a questo livello di analisi. Anche l'azione degli oppioidi e della serotonina potrebbe essere coinvolta, e ulteriori studi sono necessari per precisarne il ruolo nell'autismo e l'eventuale coinvolgimento nell'alterata risposta al dolore. Una seconda pista di indagine è costituita dai fattori cognitivi coinvolti nella modulazione della risposta al dolore: lo sviluppo mentale dell'autismo, caratterizzato dalla mancanza di qualità sociale nell'elaborazione dell'esperienza, potrebbe interferire con lo sviluppo di normali pattern di interpretazione e reazione al dolore. Lo studio di questo fenomeno potrebbe dare luogo, oltre che a una migliore comprensione dello sviluppo sensoriale e cognitivo nell'autismo, anche a nuovi spunti di riflessione sui meccanismi coinvolti nella risposta al dolore nella popolazione normale.

Riassunto

Obiettivo. Indagare la possibilità che nell'autismo sia presente una risposta anomala agli stimoli dolorosi.

Metodo. L'indagine è basata su un'intervista alle madri di 166 bambini ricoverati. Alle madri veniva chiesto di descrivere il comportamento dei figli in risposta a stimoli dolorosi. 124 bambini avevano una diagnosi di Disturbo dello Spettro Autistico e 42 avevano diagnosi di Ritardo Mentale.

Risultato. Nessuno dei 42 bambini con RM presenta secondo i genitori risposte anomale agli stimoli dolorosi; 17 dei 124 bambini con PDD, secondo i genitori, non reagiscono quando si fanno male.

La percentuale di bambini con PDD che non risponde al dolore nello studio è del 21%, a fronte della totale assenza del fenomeno segnalata nel gruppo dei bambini con RM. I 17 bambini dei quali si riporta la mancata risposta al dolore non differiscono dagli altri bambini del gruppo né rispetto al quoziente di sviluppo, né alle terapie farmacologiche, né ad altre caratteristiche.

Conclusione. Questo studio supporta l'ipotesi che nell'autismo siano presenti alterate reazioni agli stimoli dolorosi. Le possibili cause del fenomeno sono state considerate in relazione ai meccanismi neurofisiologici e ai processi cognitivi. È necessario ulteriore lavoro di ricerca per definire convincenti modelli esplicativi del fenomeno.

Bibliografia

- ¹ Baranek G, Parham D, Bodfish J. *Sensory and motor features in autism: assessment and intervention*. In: Volkmar F, Paul R, Klin A, Cohen D, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 3rd edition. New York: Wiley 2005, pp. 831-60.
- ² Carter AS, Ornstein Davis N, Klin A, Volkmar FR. *Social development in autism*. In: Volkmar F, Paul R, Klin A, Cohen D, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 3rd edition. New York: Wiley 2005, pp. 312-55.
- ³ Chugani D, Sundram B, Behen M, Lee M, Moore G. *Evidence of altered energy metabolism in autistic children*. *Prog Neuropsych Biol Psychiat* 1999;23:635-41.
- ⁴ Cook E, Leventhal B. *The serotonin system in autism*. *Curr Op Pediat* 1996;81:348-54.
- ⁵ Ermer J, Dunn W. *The sensory profile: a discriminant analysis of children with and without disabilities*. *Am J Occup Ther* 1998;52:283-90.
- ⁶ Gillberg C. *Endogenous opioids and opiate antagonists in autism: brief review of empirical findings and implications for clinicians*. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:239-45.
- ⁷ Klin A. *The enactive mind*. Atti del Congresso Internazionale di Autism Europe "Dreams guide life". Lisbona 2003.
- ⁸ Klinnert MD, Campos JJ, Sorce JF, Emde RN, Svejda M. *Emotions as behavior regulators: social referencing in infancy*. In: Plutchik R, Kellerman H, eds. *Emotion: theory, research and experience*. New York: Academic Press 1983, pp. 57-86.
- ⁹ Nader R, Oberlander T, Chambers CT, Craig KD. *Expression of pain in children with autism*. *Clin J Pain* 2004;20:88-97.
- ¹⁰ National Research Council Report. *Educating children with Autism*. Washington: National Academy Press 2001.
- ¹¹ Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, et al. *Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism*. *Brain* 2000;123:1838-44.
- ¹² Peeters T, Gillberg C. *Autism: Medical and educational aspects*. 2nd edition. London: Whurr Publishers 1999.
- ¹³ Poustka F. *Neurobiology of autism*. In: Volkmar FR, ed. *Autism and pervasive developmental disorders*. Cambridge: Cambridge Press 1998, pp. 130-68.
- ¹⁴ Ramachandran V. *The emerging mind*. London: BBC/Profile Books 2003.
- ¹⁵ Schumann CM, Hamstray J, Goodlin-Jones B, Lotspeich LJ, Kwon H, Buonocore MH, et al. *The Amygdala is enlarged in children but not in adolescents with autism; the Hippocampus is enlarged in all ages*. *J Neurosci* 2004;24:6392-401.
- ¹⁶ Sparrow S, Balla D, Cicchetti D. *Vineland adaptive behaviour scales (Survey ed.)*. Circle Pines, MN: American Guidance Service 1984.
- ¹⁷ Treede RD, Apkarian AV, Bromm B. *Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus*. *Pain* 2000;87:113-9.
- ¹⁸ Vivanti G, Congiu S, Romano G. *Autismo e cognizione intersoggettiva*. *Aut Dist Sviluppo* 2006;1:57-91.