

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL PSIHIATRIE**

*Implicații ale funcțiilor executive în evoluția tulburării de spectru
autist la adolescent și adult*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. MANEA MIRELA

Student-doctorand:

MIHAILESCU ILINCA

ANUL 2018

Cuprins

Introducere	6
I. Partea generală	12
1. Particularități ale Tulburării de Spectru Autist (TSA) la vârstă adultă.....	12
1.1. Stabilitatea diagnosticului. Date epidemiologice.....	12
1.2. Instrumente specifice de evaluare.....	17
1.3. Tablou clinic și comorbidități.....	19
1.4. Prognostic funcțional.....	26
2. Funcții executive în Tulburarea de Spectru Autist la adult.....	31
2.1. Profilul funcțiilor executive în TSA la adult.....	33
2.2. Relația dintre funcțiile executive și tabloul clinic în TSA la adult.....	48
2.3. Comparatie între profilul funcțiilor executive în TSA și alte patologii.....	53
2.4. Intervenții terapeutice în disfuncția executivă.....	54
II. Contribuții personale	58
3. Ipoteze de lucru și obiectivele cercetării.....	58
4. Materiale și metodă.....	60
5. Rezultate.....	76
5.1 Evoluția Tulburării de Spectru Autist (TSA) la adolescenți și adulți cu inteligență normală.....	76
5.1.1 Analiza parametrilor socio-demografici în loturile de studiu.....	76
5.1.2 Simptomatologie specifică și comorbidități la adolescenți și adulți cu TSA..	81
5.1.3 Nivelul perceput al disfuncției executive.....	92
5.1.4 Dificultăți în funcționarea generală a adolescenților și adulților cu TSA...	100
5.2. Evaluarea funcțiilor executive prin sarcini obiective computerizate.....	107
5.2.1. Performanța adolescenților și adulților cu TSA la bateria de teste neurocognitive.....	107
5.2.2 Concordanța între metodele subiective și obiective de evaluare a funcțiilor executive.....	131
5.3. Factori predictivi ai evoluției TSA la adolescent și adult.....	135
6. Discuții.....	150
7. Concluzii și contribuții personale.....	160
Bibliografie.....	165
Anexe.....	181

Introducere

Tulburările de Spectru Autist (TSA) sunt condiții patologice de neurodezvoltare, caracterizate prin deficite complexe de relaționare socială, comunicare verbală și non-verbală și de un pattern restrâns și repetitiv de interese și comportamente [1]. Considerate, în urmă cu câteva decenii, ca fiind o patologie rar întâlnită, TSA reprezintă astăzi una dintre cele mai frecvente patologii psihiatrice diagnosticate la copil și, totodată, una dintre condițiile medicale cu cea mai însemnată creștere în ultimii ani. Astfel, dacă în anul 1975, 1 din 5000 de copii (0.02%) era diagnosticat cu o tulburare de spectru autist, în prezent, 1 din 59 de copii (1.69%) trăiește cu această patologie [2]. Printre mecanismele incriminate în acest fenomen se numără creșterea reală a frecvenței tulburării, îndeosebi a formelor ușoare de TSA (care nu asociază neapărat un deficit cognitiv), dar și factori precum un nivel mai mare de conștientizare, atât în rândul profesioniștilor din sănătatea mintală, cât și în rândul populației generale, precum și o relaxare a criteriilor de diagnostic.

Creșterea alarmantă a prevalenței TSA a fost sesizată și în România, în practica clinică din psihiatria pediatrică, prin prisma apariției unui număr foarte mare de cazuri nou diagnosticate în ultimii 10-15 ani. Acest context, alături de lipsa completă a datelor referitoare la epidemiologia, evoluția și prognosticul tulburării de spectru autist la vârsta adultă în țara noastră, constituie motivația alegerii temei de cercetare. Mai mult, lucrarea de față se concentrează asupra formelor ușoare de boală și asupra funcțiilor executive ca potențial determinant al evoluției, având în vedere predominanța actuală a acestor forme și absența unor direcții clare privind factorii de prognostic ai acestei categorii.

CAPITOLUL 1. Particularități ale Tulburării de Spectru Autist la vârstă adultă

Primul capitol al părții generale face o trecere în revistă a principalelor aspecte privind tipologia tulburării de spectru autist (TSA) la vârstă adultă, atingând aspecte ca stabilitatea diagnosticului la această categorie de vârstă, instrumentele de evaluare existente, tabloul clinic și comorbiditățile asociate, precum și prognosticul funcțional al patologiei.

Dacă studiile epidemiologice pe populații de copii sunt răspândite la nivel mondial, cele care se adresează adulților sunt în număr foarte mic și de dată recentă, fiind publicate în ultimii ani. Din punct de vedere metodologic, aceste studii s-au concentrat fie pe urmărirea unor cohorte de copii ajunși la vârstă adultă, raportând indicatori ai stabilității diagnosticului, fie pe descrierea unor parametri de frecvență a tulburării în populația generală sau în populații clinice – prevalență, incidență ș.a. Sumarizând cele șase studii identificate pe tema continuității diagnosticului, reiese că tulburarea este stabilă la vârstă adultă în aproximativ

75-80% din cazuri și, de asemenea, că stabilitatea este mare atunci când tulburările de spectru sunt grupate într-o singură categorie (în general peste 75-80%)[8–11], [12, 13]. Dintre categoriile individuale de diagnostic, cea mai mare stabilitate în timp o are forma cea mai severă (Tulburare autistă/ Autism Infantil), iar Autismul atipic cea mai scăzută [8–11], [12, 13]. Mai mult, nivelul de inteligență în rândul persoanelor cu forme severe de TSA, respectiv severitatea simptomatologiei specifice de spectru la cei cu forme mai ușoare de TSA și nivel normal de inteligență, reprezintă factori predictivi ai menținerii diagnosticului și la vârstă adultă [13].

Studiile epidemiologice de prevalență existente raportează prezența TSA la adult la între 0.94% (1 la 106 de persoane) și 1.76% (1 la 56 de persoane) din populația generală [12, 14-18]. Cel mai vast studiu realizat în Marea Britanie raportează o prevalență a TSA la adult de 1.1% (1 din 91)[15]. Ca și în cazul copiilor, TSA în rândul adulților este mai frecvent în cazul persoanelor de sex masculin (fiind raportate diferențe și de 8 ori mai mari a ratei în favoarea sexului masculin), dar această diferență între sexe se pierde în rândul adulților cu TSA și Întârziere Mintală [16]. Un aspect important identificat în Danemarca, într-un studiu efectuat pe baza registrelor naționale, arată că, în ultimii ani, se înregistrează o creștere a numărului de cazuri nou diagnosticate în general (creșterea incidenței de la 9 la 38.6 cazuri noi la 100.000 locuitori/an), cu creșterea cea mai mare a numărului de cazuri noi la grupele de vârstă de peste 14 ani [19].

În timp ce pentru TSA la copii și adolescenți este disponibil un număr mare de instrumente de screening și diagnostic, sunt puține cele concepute să fie folosite și la adulți. În anul 2015 am realizat o recenzie a metodelor de evaluare a TSA la adult, acoperind 11 instrumente de screening și diagnostic selectate, prezentate în cadrul tezei sub forma unui tabel ce cuprinde principalele caracteristici ale acestor teste, oferind date relevante despre structura, modalitățile de administrare și proprietățile psihometrice ale acestora [21]. Existența unor instrumente adecvate de evaluare și de monitorizare a TSA la adulți este esențială pentru asigurarea unui diagnostic corect și a diferențierii rezonabile de alte tulburări psihiatrice. În toată lumea, adulții cu TSA sunt insuficient monitorizați de profesioniștii în sănătate și asistență socială, ceea ce atrage obstacole și întârzieri suplimentare în calea accesului acestora la servicii adecvate [20] [21].

Referitor la tabloul clinic, datele din literatură arată ca simptomatologia specifică spectrului autist înregistrează, la vârstă adultă, o îmbunătățire semnificativă [9, 41, 43–48], iar deficitul de comunicare non-verbală și reciprocitate socială sunt mai proeminente la această vârstă față de cele ce țin de limbajul propriu-zis sau cele legate de comportamentele

repetitive, stereotipe [43]. Majoritatea adulților (până la 90%) continuă să prezinte și anomalii din sfera senzorială, cele mai frecvente fiind răspunsurile anormale la stimuli dureroși și auditivi. Factorii identificați ca având o valoare predictivă, asociați cu un prognostic mai bun al simptomatologiei la adult, sunt un nivel ridicat de inteligență, sexul feminin, dezvoltarea bună a limbajului și absența comorbidităților medicale în copilărie [43, 45, 47, 49]. În plus, marea majoritate a tulburărilor psihice și organice au o prevalență mai mare în rândul adulților cu TSA față de populația generală. Astfel, cele mai frecvente tulburări psihice asociate sunt depresia [62–65], tulburările psihotice [56, 58–60] și tulburările de anxietate [59, 64, 67, 68], în timp ce abuzul și dependența de alcool sau alte substanțe stupefiante au rate similare de prevalență la adulții cu TSA, comparativ cu cei sănătoși [50, 66]. Prezența TSA la adult se asociază frecvent cu cea a unui număr mare de patologii organice și neurologice ca epilepsia, tulburările metabolice, cardio-vasculare, sindroamele genetice sau bolile autoimune [50, 58, 66, 73], însă alte patologii ca cele oncologice, bolile infecțioase și migrenele sunt raportate ca având rate similare în populația generală și în rândul adulților cu TSA [50, 66].

Poate cele mai importante considerații privind cunoașterea acestei patologii la vârstă adultă sunt cele care impactează integrarea persoanelor cu TSA în toate domeniile care alcătuiesc viața, de la educație și abilitarea profesională la dimensiuni ale existenței personale precum familia și relațiile sociale. Studiile arată că, în general, nivelul educațional pe care persoanele cu TSA îl ating este unul destul de redus (între 20% și 78% termină liceul) și direct influențat de severitatea tulburării și de coeficientul de inteligență, iar mulți dintre aceștia sunt școlarizați în condiții speciale sau asistate [10, 68, 74, 75]. Statutul profesional este și el afectat, puțini adulți cu TSA având un loc de muncă la nivelul așteptat, majoritatea fiind neangajați, asistați social sau în slujbe de nivel inferior [10, 74-76]. Domeniul relațiilor interpersonale este probabil aria cu cel mai mare grad de disfuncționalitate, majoritatea studiilor raportând că doar un număr foarte mic de persoane adulte cu TSA sunt implicate în relații de lungă durată, aproape niciuna nu este căsătorită sau nu are copii și relațiile de prietenie sunt aproape inexistente [8, 10, 74-77].

CAPITOLUL 2. Funcții executive în Tulburarea de Spectru Autist la adult

Funcțiile executive (FE) reprezintă o familie de procese cognitive complexe, coordonate de lobii frontali, ce ajută mintea umană în luarea deciziilor, fixarea obiectivelor, organizare, planificare, concentrarea atenției, învățare ș.a. Majoritatea studiilor de neuropsihologie care au analizat problematica funcțiilor executive în TSA s-au concentrat

pe populații de copii și adolescenți, abia în ultimul deceniu și jumătate apărând și un număr semnificativ de cercetări pe persoane adulte.

În capitolul prezent s-a realizat o trecere în revista, sistematică, a tuturor studiilor care au raportat performanța persoanelor adulte cu TSA cu nivel normal de dezvoltare cognitivă la sarcini obiective de evaluare a funcțiilor executive (inhibiție, flexibilitate cognitivă, planificare, generativitate și memorie de lucru). Rezultatele acestora sunt foarte variate, practic pentru niciuna dintre funcțiile executive analizate neexistând un consens în prezent privind existența sau absența unui deficit la adulții cu TSA. Variabilitatea foarte mare a rezultatelor poate fi pusă pe seama atât a diferențelor semnificative de metodologii alese (participanți incluși, funcții executive analizate, sarcini utilizate, obiective propuse), cât și o potențială heterogenitate fenotipică a pattern-ului funcțiilor executive în rândul persoanelor cu tulburări de spectru autist.

Instrumentele cu o validitate ecologică mai mare, ce investighează printr-o manieră subiectivă problemele datorate disfuncției executive, oferă rezultate mai uniforme privind deficitul persoanelor adulte cu TSA, printre problemele cel mai frecvent semnalate fiind cele cauzate de abilitățile scăzute de planificare/ organizare, control emoțional sau flexibilitate cognitivă [121, 139, 140, 152]. Mai mult, nivelul disfuncției executive, măsurat cu ajutorul instrumentelor subiective, poate avea un rol predictiv asupra apariției simptomatologiei comorbide de tip anxietate sau depresie [138, 141].

În general, severitatea simptomatologiei centrale de spectru autist la persoanele cu inteligență normală nu se corelează cu performanța la probele obiective de evaluare a funcțiilor executive [106, 114]. De asemenea, există o relație incertă între profilul funcțiilor executive și parametrii cogniției sociale, frecvent afectați în TSA, precum procesarea și recunoașterea emoțiilor, teoria minții, empatie, conștientizarea normelor sociale sau auto-monitorizarea comportamentelor proprii în contexte sociale [102, 130]. O analiză aparte într-o serie de studii îi revine relației dintre flexibilitatea cognitivă și o componentă specifică a triadei simptomatologice din TSA, respectiv pattern-ul restrâns și repetitiv de comportamente și interese. Astfel, una dintre ipotezele incriminate în menținerea acestor tipuri de comportamente și idei stipulează existența unor deficite în flexibilitatea mintală a acestor persoane [90, 95].

Puținele studii care au investigat problema impactului disfuncției executive asupra funcționării generale ale persoanelor cu TSA, în viața de zi cu zi, subliniază faptul că disfuncția executivă poate explica până la 40% din parametrii ce țin de calitatea vieții și, de asemenea, că poate reprezenta un factor predictiv pentru comportamentele adaptative,

abilitățile de autoîngrijire, funcționarea academică sau pentru folosirea adecvată a diferitelor resurse din comunitate [138, 140]. În final, sunt prezentate câteva studii experimentale care au încercat să evalueze rolul unor intervenții farmacologice sau terapeutice în îmbunătățirea funcțiilor executive [105, 150]. Un astfel de program de intervenție, care ținea specific antrenarea unor funcții executive, și-a demonstrat eficiența în ameliorarea nu numai a deficitelor ce țin de memoria de lucru, fluența verbală, capacitatea de planificare, dar și a celor ce țin de funcționarea socială [150].

CAPITOLUL 3. Ipoteze de lucru și obiectivele cercetării

Ipoteza de cercetare de la care s-a plecat în conceperea studiului realizat în această lucrare stipulează că, la vârsta adultă, persoanele cu TSA și cu nivel normal de inteligență prezintă un deficit al funcțiilor executive care poate influența profilul simptomatologic și funcționarea generală a acestor indivizi. Această ipoteză a fost formulată ca posibil răspuns la scopul general de a contura o tipologie a formelor ușoare de TSA la adult și, în mod specific, de a identifica potențialii factori predictivi ai acesteia. În încercarea de a demonstra ipoteza de cercetare, s-au stabilit două obiective generale ale studiului, fiecare cu o serie de obiective specifice, direct măsurabile.

Obiectiv general I: Analiza tipologiei Tulburării de Spectru Autist (TSA) la adolescenți și adulți cu inteligență normală

Obiective specifice:

1. Identificarea profilului simptomatologic specific spectrului autist
2. Descrierea comorbidităților psihice într-o populație clinică de adolescenți
3. Analiza percepției individuale asupra disfuncției executive, comparativ între un lot care cuprinde subiecți cu TSA și un lot de subiecți sănătoși
4. Cuantificarea dificultăților ce țin de funcționarea generală în rândul subiecților cu TSA

Obiectiv general II: Analiza funcțiilor executive la adolescenții și adulții cu TSA și nivel normal de inteligență

Obiective specifice

1. Evaluarea performanței la o baterie de teste neuro-cognitive computerizate de testare a funcțiilor executive, comparativ la subiecții cu TSA față de cei din lotul de control
2. Stabilirea gradului de concordanță între metodele subiective și obiective de evaluare a funcțiilor executive, în cele două loturi

3. Identificarea factorilor predictivi ai prezenței TSA la adolescent și adult, ai severității simptomatologiei de spectru și ai nivelului global de funcționare

CAPITOLUL 4. Material și metodă

4.1 Descrierea loturilor

Studiul din lucrarea de față este unul de tip analitic, cu design caz-control, non-experimental, efectuat pe un lot de 64 de participanți împărțiți în două loturi egale. Primul lot (lot TSA) este alcătuit din 32 de subiecți cu tulburare de spectru autist (TSA) și fără întârziere mintală, confirmată anterior includerii în studiu în 27 din cazuri și nou diagnosticată în 5 dintre cazuri. Dintre aceștia, 25 sunt de sex masculin și 7 de sex feminin, toți participanții având vârste cuprinse între 16 și 50 de ani. Selecția participanților s-a făcut, în 18 cazuri, din foștii pacienți ai secției de psihiatrie pediatrică din cadrul Spitalului Clinic de Psihiatrie ”Prof. Dr. Alexandru Obregia”, iar în 14 cazuri cu ajutorul asociațiilor de profil din întreaga țară. Al doilea lot (lot control) este alcătuit din 32 de subiecți sănătoși, fără diagnostic prezent sau în istoric al patologiei psihiatrice de tip TSA sau de altă natură, dintre care 21 de subiecți sunt de sex masculin și 11 de sex feminin, cu vârste cuprinse între 16 și 56 de ani.

Pentru îndeplinirea unui singur obiectiv specific, cel de a descrie comorbiditățile tulburării de spectru autist, s-au cules datele unei populații clinice de 461 de adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani, foști pacienți ai secției de psihiatrie pediatrică. Aceștia provin dintr-un lot selectat de 495 de foști pacienți care, în momentul înrolării, aveau vârste de peste 16 ani, identificați inițial ca populație posibil eligibilă pentru includere în lotul principal de studiu. Din rațiuni legate de eligibilitatea participanților (în principal excluderea diagnosticului de întârziere mintală), de dorința de a participa la studiu și de proximitatea geografică, doar 18 au fost incluși în lotul final de studiu, însă datele întregului lot au fost analizate pentru investigarea comorbidităților.

Colectarea datelor s-a realizat în perioada 2015-2018, iar pentru participarea la studiu s-a obținut consimțământul informat al participanților, direct de la aceștia în cazul celor cu vârste peste 18 ani și de la unul dintre părinți în cazul celor cu vârste cuprinse între 16 și 18 ani neîmpliniți la momentul includerii. Această lucrare a beneficiat, pentru o perioadă de timp, de suport financiar prin proiectul “CERO – Profil de carieră: cercetător român”, contract nr. POSDRU/159/1.5/S/135760, proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013. Desfășurarea studiului și metodologia de cercetare au respectat cerințele etice în vigoare privind protecția

datelor cu caracter confidențial ale pacienților. Prin designul non-experimental al acestui studiu, participarea subiecților nu a implicat niciun risc asupra stării de sănătate fizică sau mentală a acestora.

În procesul de selecție a participanților din cele două loturi s-a ținut cont de un set de criterii de eligibilitate, atât de includere cât și de excludere, prezentate în detaliu în continuare:

Criterii de includere:

➤ Lot TSA:

- Vârstă mai mare de 16 ani în momentul includerii în studiu
- Diagnostic de TSA (Autism Infantil, Autism Atipic, Sindrom Asperger) conform criteriilor ICD-10
- Consimțământul scris de participare la studiu

➤ Lot Control:

- Vârstă mai mare de 16 ani în momentul includerii în studiu
- Potrivire în funcție de sex, vârstă și nivel educațional cu subiecții din lotul TSA
- Absența unui diagnostic psihiatric atât în momentul înrolării în studiu, cât și oricând în istoric
- Consimțământul scris de participare la studiu

Criterii de excludere:

- Prezența unui diagnostic de întârziere mintală - $IQ < 70$ (ambele loturi)
- Tulburări de vedere sau de auz care ar fi putut influența performanța la sarcinile computerizate sau completarea scalelor auto-administrate (ambele loturi)
- Tulburări ale motricității fine a membrilor superioare care ar fi putut influența performanța la sarcinile computerizate (ambele loturi)
- Prezența unei tulburări psihotice acute, în desfășurare la momentul participării la studiu (lot studiu)

4.2 Instrumente de lucru

În cadrul acestui subcapitol sunt prezentate, detaliat, cele trei scale psihometrice și cele patru teste neurocognitive computerizate, utilizate ca instrumente de cercetare în studiul efectuat. Pentru fiecare sunt prezentate date ce țin de modalitatea de administrare a acestora

și de interpretare a rezultatelor, precum și principalii parametri considerați variabile de interes pe parcursul cercetării. Instrumentele utilizate cuprind:

- instrumentul "Ritvo Autism Asperger Diagnostic Scale-Revised" [3] pentru descrierea simptomatologiei specifice de spectru autist
- instrumentul "Barkley Deficits in Executive Functioning Scale-Adults" [4] pentru măsurarea percepției individuale asupra disfuncției executive
- scala "World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0" [5] pentru identificarea dificultăților în funcționarea generală
- patru teste computerizate din bateria "Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery"(CANTAB) [6] pentru evaluarea obiectivă a funcțiilor executive:
 - testul "Spatial Working Memory" [6]– evaluarea memoriei spațiale de lucru
 - testul "One-Touch Stockings of Cambridge [6] – evaluarea capacității de planificare
 - testul "Paired Association Learning" [6] – evaluarea memoriei vizuale de lucru
 - sarcina "Multitasking Test" [6] – evaluarea controlului inhibitor și a flexibilității cognitive

4.3 Analiza datelor

În această secțiune sunt descrise, pe larg, metodele folosite în analiza statistică, urmând structura capitolului de rezultate, care este alcătuită pe baza obiectivelor specifice propuse. După etapa de colectare a datelor, acestea au fost înregistrate ca variabile de interes și analizate, cu ajutorul programului statistic SPSSv17.0. Testele statistice utilizate, și detaliate în această secțiune, au fost selecționate atent, ținând cont de tipul variabilelor, de distribuția valorilor pe care variabila le ia și, nu în ultimul rând, de întrebarea la care s-a dorit a răspunde prin intermediul analizei statistice.

Sumarizând, s-au utilizat teste parametrice (teste-t pentru eșantioane independente, modele ANOVA simple și mixte) și non-parametrice (Mann-Whitney U) de testare a diferențelor între grupuri, corelații Spearman rho și Pearson pentru analiza relațiilor stabilite între diferite variabile, modele ANOVA mixt cu măsurători repetate pentru testarea efectului prezenței diagnosticului de TSA asupra unor măsurători succesive (de ex: niveluri diferite de dificultate a probelor computerizate) și modele de regresie logistică și multiplă pentru investigarea valorilor predictive a anumitor variabile. Pentru semnalarea unui efect

semnificativ, s-au raportat indicatori ai mărimii efectului produs (d , η^2 , η^2 parțial), precum și semnificația statistică (valoare p).

CAPITOLUL 5. Rezultate

5.1 Evoluția Tulburării de Spectru Autist (TSA) la adolescenți și adulți cu inteligență normală

5.1.1 Analiza parametrilor socio-demografici în loturile de studiu

În cercetarea de față au fost incluse două loturi, unul clinic alcătuit din 32 de subiecți cu TSA (25 de sex masculin și 7 de sex feminin) și unul de control cu 32 de subiecți sănătoși (21 de sex masculin și 11 de sex feminin). Vârsta participanților din lotul TSA se situează în intervalul 16-50 de ani ($M= 25.03 \pm 9.06$), iar în lotul control între 16-56 de ani ($M= 25.72 \pm 9.7$), fără diferențe semnificative între cele două loturi. 59.3% în lotul TSA și 59.3% în lotul control au absolvit 8 clase sau liceul, în timp ce restul au terminat facultatea sau au studii post-universitare. Un număr egal de participanți din cele două loturi (53.1%) nu sunt angajați, fiind încă elevi sau studenți. Numărul de persoane angajate este mai mare în lotul de control, însă diferența nu este semnificativă statistic. Nu se stabilesc diferențe semnificative statistic între cele două loturi în ceea ce privește niciuna dintre variabile (vârstă, sex, nivel educațional, nivel profesional sau statut civil).

Aproximativ 56% din lotul TSA și o proporție similară din lotul control (53.2%) declară absența unor antecedente heredo-colaterale psihiatrice la rudele de grad 1-3 ($\chi^2= .49$, $df= 1$, $p= .48$). Există, însă, o diferență semnificativă statistic între numărul cazurilor care declară existența unor antecedente personale patologice importante, 37.5% în lotul TSA și doar 9.3% în lotul de control. Cel mai des, subiecții cu TSA au raportat în trecut depresia/tulburările de anxietate și sindroamele genetice/ malformative.

Vârsta medie la care s-a stabilit diagnosticul în lotul TSA, pentru 27 din cei 32 de participanți, a fost de 18.47 ani, însă vârstele variază destul de larg, între 3 și 47 de ani. Durata de timp scursă de la stabilirea diagnosticului și până în prezent se întinde de la sub un an până la 15 ani ($M= 6.15 \pm 5.2$, $Mdn= 5.0$). Împărțind tot lotul TSA în două intervale, în funcție de vârsta curentă (subiecți între 16-20 de ani și subiecți > 20 de ani), se constată că vârsta medie la care s-a stabilit diagnosticul în subgrupul cu subiecți mai tineri a fost 10.9 ± 5.78 , iar în subgrupul al doilea, cu subiecți de peste 20 de ani, vârsta medie la diagnostic a fost de 27.7 ± 5.29 , diferența observată fiind semnificativă statistic și cu o mărime a efectului foarte mare ($U= 18.0$, $df= 1$, $p= .00$, $\eta^2= 0.45$). Rezultă, astfel, ceea ce s-a constatat și în etapa de colectare a datelor, existența unei distribuții parțial bimodale în

grupul de TSA, cu un subgrup cu vârsta mai mică, dar la care diagnosticul s-a stabilit în timpul copilăriei, și un al doilea subgrup ce cuprinde participanți cu vârste mai mari, la care diagnosticul s-a stabilit în etapa de adult. În ceea ce privește medicația curentă, 12 participanți la studiu din lotul TSA luau medicație psihotropă în fiecare zi, conform recomandărilor unui medic psihiatru. Majoritatea folosesc o combinație de două sau mai multe psihotrope din următoarele clase: antipsihotice, antidepressive, benzodiazepine și ortotimizante. În lotul de control doar un singur pacient folosește medicație benzodiazepinică zilnic.

5.1.2 Simptomatologie specifică și comorbidități la adolescenți și adulți cu TSA

Simptomatologie specifică de spectru autist - Rezultate instrument RAADS-R

Consistența internă a scalei

Analiza de consistență internă a instrumentului RAADS-R s-a realizat incluzând toți subiecții participanți la studiu în același grup (n=64). S-a calculat coeficientul de consistență internă în cazul fiecărei subscale a testului (Relaționare socială, Interese circumscrie, Limbaj, domeniu Senzorial-motor), incluzând pentru fiecare dintre acestea itemii definiți de autorii scalei, în număr de 39, 14, 7, respectiv 20. S-au raportat coeficienții Cronbach's α , definind consistența internă a fiecărei subscale, corelațiile item-total subscală - reprezentând corelația care se stabilește între un anumit item analizat și restul itemilor din subscala respectivă - și coeficienții Cronbach's α corecțai ce ar rezulta prin eliminarea ipotetică, succesivă, a fiecărui item în subscală.

Coeficientul Cronbach's α pentru fiecare din subscalele instrumentului RAADS-R este de .954 (Relaționare Socială), .882 (Interese circumscrie), .634 (Limbaj), respectiv .866 (Senzorial-motor), definind consistențe interne mari și acceptabile, cu excepția subscalei de Limbaj, unde nivelul este unul scăzut (<.65). Din nivelul corelațiilor stabilite în cadrul subscalei de Limbaj reiese faptul că Itemul 2 are nu numai o corelație nesatisfăcătoare cu restul subscalei, ci și că valoarea acesteia este negativă, iar prin scoaterea întrebării, coeficientul Cronbach's α ar atinge o valoare de .750, crescând consistența subscalei semnificativ. Se decide, astfel, pentru a avea o subscală cu un grad mare de fidelitate, scoaterea Itemului 2. Pentru restul subscalelor, se decide păstrarea tuturor itemilor incluși în versiunea inițială a instrumentului.

Acuratețea diagnostică a scalei (Sensibilitate, Specificitate)

Pentru testarea acurateții diagnostice a instrumentului, în studiul nostru s-a utilizat o analiză de tip curbă ROC (“receiver operating characteristic”) (Fig 5.5). Din datele rezultate, reiese că aria de sub curbă (AUC) are o valoare de .955, modelul fiind semnificativ statistic și cu o eficiență cotate ca excelentă conform grilelor specifice de interpretare. Este prezentată o selecție a coordonatelor curbei AUC, ilustrând posibilele valori-prag pentru care atât valorile specificității, cât și cele ale sensibilității, depășesc valoarea de 80%. Astfel, intervalul valorilor-prag cu parametri adecvați se întinde între scoruri RAADS-R totale de 49.5 și 94. Pentru valoarea-prag de 65, sugerată de autorii scalei în urma analizei inițiale de validare a instrumentului în limba engleză, se obțin în studiul nostru o sensibilitate de 94% și o specificitate de 91%, motiv pentru care se decide păstrarea acestui prag în interpretarea rezultatelor pe tot parcursul acestui studiu.

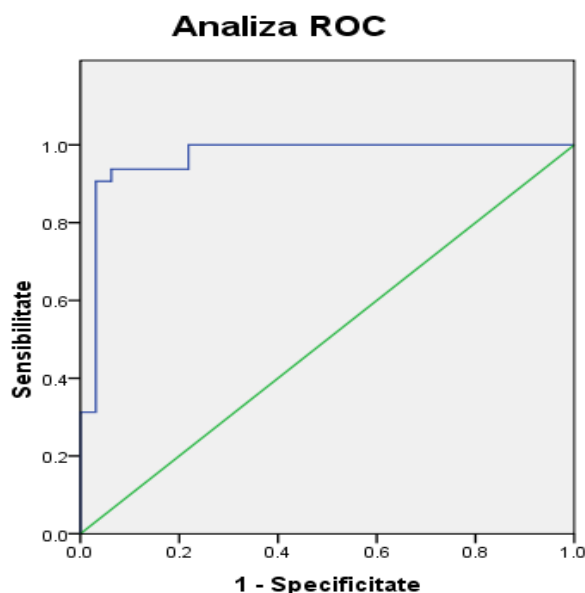


Fig 5.5 Analiza ROC pentru instrumentul RAADS-R

Comparația între loturile de studiu

Scorul mediu RAADS-R în lotul TSA a fost de 119.0 ± 31.2 , cu o distribuție normală și fără nicio valoare outlier ($W = .968$, $df = 32$, $p = .43$). În lotul control, media scorului a fost de 34.22 ± 25.12 , însă distribuția a fost anormală, cu identificarea unei valori outlier extreme. Diferența între valorile obținute de subiecții din lotul TSA și cei din lotul de control este de 88.12 cu 95% CI [75.45; 100.78], diferența observată fiind semnificativă statistic și cu o mărime foarte mare a efectului produs (Welch t-test = 13.39, $p = .00$, $d = 3.49$). Analizele

ANOVA bifactoriale (2 x 2) arată lipsa unor efecte semnificative a modelelor Lot x Sex (2 x 2) - $F(1, 59) = 0.42$, $p = .51$, η^2 parțial = .007, Lot x Nivel educațional (2 x 2) - $F(1, 59) = 0.92$, $p = .34$, η^2 parțial = .025, Lot x Statut profesional (2 x 2) - $F(1, 59) = 0.91$, $p = .34$, η^2 parțial = .016, Lot x Interval de vârstă (2 x 2) - $F(1, 59) = 2.46$, $p = .12$, η^2 parțial = .04. Analiza datelor obținute cu fiecare dintre cele 4 subscale ale testului arată rezultate similare cu cele ale scorului total. Astfel, scorurile sunt semnificativ mai mari în lotul TSA față de lotul de control, cu mărimi foarte mari ale efectului diferențelor. Vârsta participanților, sexul, nivelul de educație sau statutul profesional nu exercită un efect semnificativ suplimentar asupra diferențelor observate.

Comorbidități psihiatrice în rândul adolescenților și adulților cu TSA

În lotul inițial de 495 de foști pacienți ai clinicii de psihiatrie pediatrică (descriș în detaliu în capitolul dedicat metodologiei de cercetare), au fost culese datele referitoare la comorbiditățile psihiatrice pentru 461 dintre aceștia, care aveau la ultima internare în secția de psihiatrie o vârstă cuprinsă între 12-17 ani. S-a încercat, astfel, descrierea frecvenței anumitor tulburări într-o populație clinică de adolescenți, valorile procentuale raportate reprezentând rata de apariție a tulburării respective din totalul numărului de subiecți, cu mențiunea că fiecare subiect poate avea una sau mai multe tulburări comorbide ($n = \text{numărul de cazuri de boală} / \text{numărul total de pacienți} \times 100$). Cele mai frecvente tulburări comorbide în subgrupul de pacienți cu Autism Infantil/Autism atipic au fost Întârzierea mintală, Tulburările hiperchinetice și Tulburările de opoziție și conduită, acestea fiind întâlnite la adolescenții cu Autism infantil în aproximativ 92%, 24%, respectiv 18% de cazuri, iar în rândul adolescenților cu autism atipic în aproximativ 76%, 18%, respectiv 31% de cazuri. Cele mai frecvente tulburări în rândul pacienților cu Sindrom Asperger au fost tulburările afective (33%), tulburarea obsesiv-compulsivă (21%) și tulburările psihotice (14%).

5.1.3 Nivelul perceput al disfuncției executive

Analiza de consistență internă a instrumentului BDEFS

Analiza de consistență internă a instrumentului BDEFS s-a realizat urmărind aceiași parametri și același traseu decizional ca în cazul instrumentului RAADS-R. Toate cele 5 subscale ale instrumentului au un coeficient Cronbach's α de peste 0.9, având o consistență internă cotată ca fiind excelentă. Având în vedere nivelul excelent al consistenței interne pentru toate cele cinci subscale, corelațiile item-total de peste .30 pentru 88 din cei 89 de itemi, și în absența unor creșteri semnificative ale coeficientului Cronbach's α în cazul

excluderii vreunui dintre itemii instrumentului, se decide păstrarea în varianta finală a chestionarului a tuturor celor 89 de itemi inițiali.

Disfuncția executivă percepută - comparație între loturi

În lotul TSA, media scorului BDEFS Total a fost de 204.9 ± 59.25 , cu o distribuție normală a valorilor, între un scor minim obținut de 114 și unul maxim de 328 ($W = 960$, $df = 31$, $p = .297$) și fără existența unor valori extreme. În lotul de control, media scorului BDEFS Total a fost 140.0 ± 33.09 , cu o valoare minimă de 91 și una maximă de 209, o distribuție de asemenea normală ($W = .960$, $df = 32$, $p = .00$) și fără valori extreme. Diferența observată de 64.96, 95% CI [40.53; 89.40], arată o disfuncție semnificativă statistic mai mare în lotul TSA (Welch t-test = 5.35, $df = 44.7$, $p = .00$, $d = 1.34$). Rezultatele obținute cu toate cele cinci subscale ale instrumentului BDEFS sunt similare, arătând existența unor diferențe semnificative între cele două loturi, nivelul perceput al problemelor legate de managementul timpului, organizare/ rezolvarea problemelor, controlul impulsurilor, auto-motivație și auto-reglare emoțională fiind mai mari în lotul TSA față de lotul de control (Tabel 5.14). Magnitudinea diferențelor, conform interpretării coeficientului η^2 , este una foarte mare pentru scala de Organizare/ Rezolvarea problemelor ($\eta^2 > .26$) și medie pentru restul subscalelor ($\eta^2 .13 - .26$). S-a investigat, ulterior, efectul exercitat de variabilele socio-demografice și clinice de interes asupra scorurilor BDEFS, în funcție de prezența sau absența diagnosticului de TSA, prin modele ANOVA bifactoriale (2 x 2). Se observă lipsa unui efect semnificativ statistic asupra scorului BDEFS Total, în cazul tuturor variabilelor amintite.

Tabel 5.14 Subscale BDEFS – comparație între loturi

	Lot TSA n= 32 (mdn)	Lot control n= 31 (mdn)	stat	p	mărime ef. (η^2)
Subscale BDEFS					
Managementul timpului	49.0	33.0	U= 234.0	.00	0.20
Organizare/ Rezolvarea problemelor	55.0	32.0	U= 140.5	.00	0.37
Controlul impulsurilor	38.0	28.5	U= 238.5	.00	0.19
Auto-motivație	28.0	17.50	U= 222.0	.00	0.22
Auto-reglare emoțională	31.0	20.0	U= 223.5	.00	0.22

5.1.4 Dificultăți în funcționarea generală a adolescenților și adulților cu TSA

În ultima secțiune a acestui capitol este descrisă analiza datelor privind funcționarea globală în viața de zi cu zi a persoanelor cu TSA, măsurată cu ajutorul chestionarului „World Health Organization Disability Assessment. Schedule 2.0” (WHODAS).

Rezultatele obținute cu ajutorul subscalelor, precum și scorul general de dizabilitate, sunt clasificate, conform indicațiilor oferite de manualul DSM, pe 5 niveluri de dificultate: nicio dificultate, dificultate ușoară, moderată, severă și foarte severă. Însușind proporțiile rezultate la nivelurile de dificultate moderată, severă și foarte severă, reiese că ariile cele mai disfuncționale la subiecții cu TSA au fost: Inserția socială (75.8%), Activități cotidiene - acasă (73.3%) și Înțelegere și comunicare (56.7%). În ceea ce privește Scorul general de dizabilitate, nu a existat niciun participant în lotul TSA care să se încadreze în categoria 'nicio dificultate', 66.7% s-au încadrat în categoria dificultăților ușoare și 33.4% în categoria dificultăților însumate moderată și severă. Ariile în care a fost raportată cel mai frecvent absența unor deficite au fost cea de Mobilitate în mediul apropiat (56.7%), urmată de aria referitoare la abilitățile de Autoîngrijire (27.6%) și de cea de Activități cotidiene – școală/serviciu (21.7). S-a studiat efectul exercitat de variabilele socio-demografice sau clinice considerate de interes (vârstă, sex, nivel educațional, existența comorbidităților, prezența medicației psihotrope și vârsta la diagnostic) asupra Scorului general de dizabilitate. Nu se constată o interacțiune semnificativă între variabile, diferențele fiind mici (fără efect sau efect slab) și lipsite de semnificație statistică.

5.2 Evaluarea funcțiilor executive prin sarcini obiective computerizate

5.2.1 Performanța adolescenților și adulților cu TSA la bateria de teste neurocognitive

Memorie spațială de lucru – rezultatele testului ”Spatial Working Memory” (SWM)

Cei cinci parametri ai testului care au fost considerați de interes în studiul de față sunt numărul total de erori, numărul separat de erori produse la cele trei tipuri de probe cu niveluri diferite de severitate (cu 4, 6, respectiv 8 casete) și un scor total de strategie. Media numărului total de erori în lotul TSA a fost de 16.1 ± 8.7 , CI 95% [12.8; 19.8], iar în lotul control de 8.9 ± 9.6 CI 95% [5.4; 12.4], diferența observată între cele două loturi fiind semnificativă statistic. De asemenea, se stabilesc diferențe semnificative statistic între numărul de erori efectuate de participanții din cele două loturi, pentru toate cele 3 niveluri de dificultate, cu 4, 6, respectiv 8 casete, subiecții din lotul TSA făcând un număr mai mare de erori. Media scorului total de strategie, în lotul TSA, măsurând capacitatea de planificare

a participanților, este de 9.1 ± 2.0 , CI 95% [8.3; 9.9], iar în lotul control de 6.4 ± 3.3 , 95% CI [5.2; 7.6], scorul de strategie fiind semnificativ statistic mai mare în lotul TSA, arătând o capacitate de planificare mai mică. Modelul ANOVA mixt (2 x 3), între variabilele lot (TSA/ control) și nivelul de dificultate al probei (nivel cu 4, 6 sau 8 casete), este de asemenea semnificativ, $F(2, 118) = 5.42$, $p = .01$, η^2 parțial = .08. Rezultă, astfel, că discrepanța între cele două loturi se adâncește odată cu creșterea nivelului de dificultate a probei. Variabilele clinice generale și socio-demografice nu exercită un efect semnificativ asupra numărului total de erori produs la proba SWM.

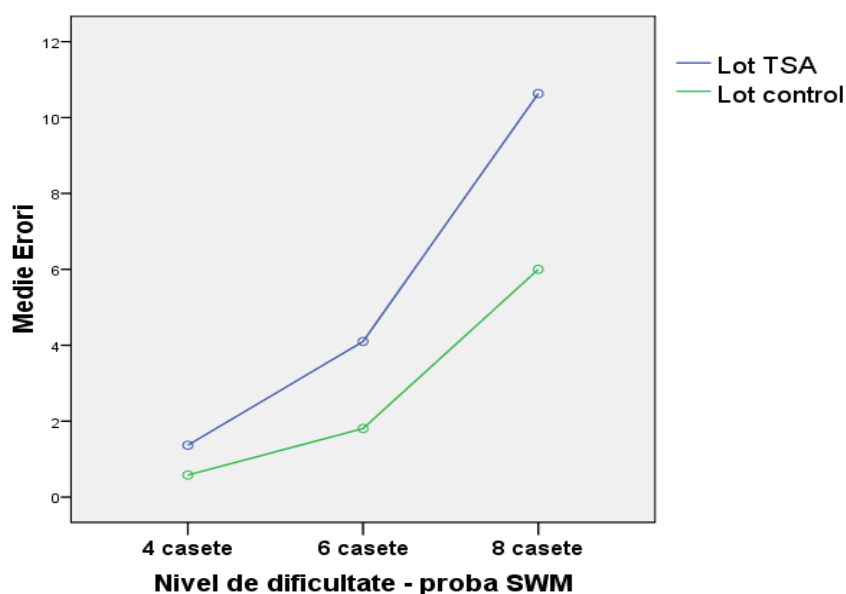


Fig 5.10 Interacțiunea dintre nivelul de dificultate al probei SWM și apartenența la lot

Capacitatea de planificare - Testul "One-Touch Stockings of Cambridge" (OTS)

Variabilele considerate de interes, privite drept indicatori ai abilității de planificare mintală a participanților, sunt reprezentate de numărul de probleme rezolvate de la prima încercare (atât global pentru întregul test, cât și separat pentru fiecare tip de problemă, cu 1, 2, 3, 4, 5, respectiv 6 mutări), numărul mediu de încercări pe care participantul le face până la selecția unui răspuns corect (calculat global pentru întregul test) și latența mediană până la selecția unui răspuns corect (atât global pentru întregul test, cât și separat pentru fiecare tip de problemă, cu 1, 2, 3, 4, 5, respectiv 6 mutări).

Astfel, media numărului de probleme rezolvate de la prima încercare a fost de 8.6 ± 4.0 , CI 95% [7.0; 10.1] în lotul TSA și de 12.4 ± 1.5 , 95% CI [11.9; 13.0] în lotul de control, diferența observată între cele două loturi, cu un număr mai mic de probleme rezolvate corect

de la prima încercare în rândul subiecților cu TSA, fiind semnificativă din punct de vedere statistic și cu un efect de intensitate mare ($U = 182.0$, $p = .00$, $\eta^2 = .28$). Latența mediană până la alegerea unui răspuns corect a avut o valoare 14.17 secunde în lotul TSA și de 11.25 în lotul de control, diferența observată nefiind semnificativă ($U = 407.0$, $p = .53$, $\eta^2 = .00$). Numărul mediu de încercări făcute până la selecția unui răspuns corect a fost de 2.0 ± 1.0 , 95% CI [1.7; 2.4] în lotul TSA și de 1.2 ± 0.2 , 95% CI [1.1; 1.3] în lotul de control, diferența fiind de asemenea una semnificativă.

În ceea ce privește numărul de probleme rezolvate corect de la prima încercare, diferențele au fost semnificative statistic între cele două loturi pentru toate cele 6 niveluri de dificultate, însă nu se constată același efect al apartenenței la lot și în cazul latențelor mediane de răspuns. Rezultatele arată valori mai mari ale latenței în lotul TSA pentru probele ce necesită de la 1 până la 4 mutări, diferențele fiind semnificative, și valori mai mari ale latenței în lotul de control pentru probele cu 5 și 6 mutări, însă aceste diferențe din urmă neatingând pragul semnificației statistice.

Memoria vizuală – Testul „Paired Association Learning” (PAL)

Pentru sarcina de evaluare a memoriei vizuale (PAL) s-au utilizat, în analiză, numărul total de erori efectuate la toate probele, numărul de erori efectuate la fiecare probă (cu 2, 4, 6 și 8 figuri) și un scor global de memorie. Media numărului total de erori în lotul TSA este 23.7 ± 18.7 , mediana 18, cu o distribuție anormală ($W = .91$, $df = 29$, $p = .02$). În lotul de control, media numărului total de erori este de 6.5 ± 7.9 , mediana 4.5, cu o distribuție anormală a datelor ($W = .70$, $df = 32$, $p = .0$), iar diferențele observate între cele două loturi sunt semnificative, demonstrând o memorie vizuală de lucru mai slabă în rândul subiecților din lotul TSA. Scorul de memorie calculat pentru toate cele patru niveluri de dificultate este de 10.7 ± 4.7 (mediana 11.0) în lotul TSA și de 16.0 ± 3.3 (mediana 17.0) în lotul de control, diferența fiind semnificativă statistic și cu o mărime mare a efectului ($\eta^2 = .31$). Se observă diferențe semnificative statistic între cele două loturi pentru fiecare din probele testului PAL, cu excepția probei cu cel mai scăzut nivel de dificultate (2 figuri). Astfel, numărul de erori realizat de subiecții din lotul TSA a fost semnificativ mai mare decât numărul de erori realizat de cei din lotul control, în cazul probelor cu 4, 6, respectiv 8 figuri.

Modelul ANOVA mixt (2 x 4) între variabilele lot (TSA/ control) și nivelul de dificultate al probei (nivel cu 2, 4, 6 sau 8 figuri) este de asemenea semnificativ, $F(3, 174) = 22.76$, $p = .00$, η^2 parțial = .28. Rezultă, astfel, că discrepanța între cele două loturi se adâncește odată cu creșterea nivelului de dificultate a probei.

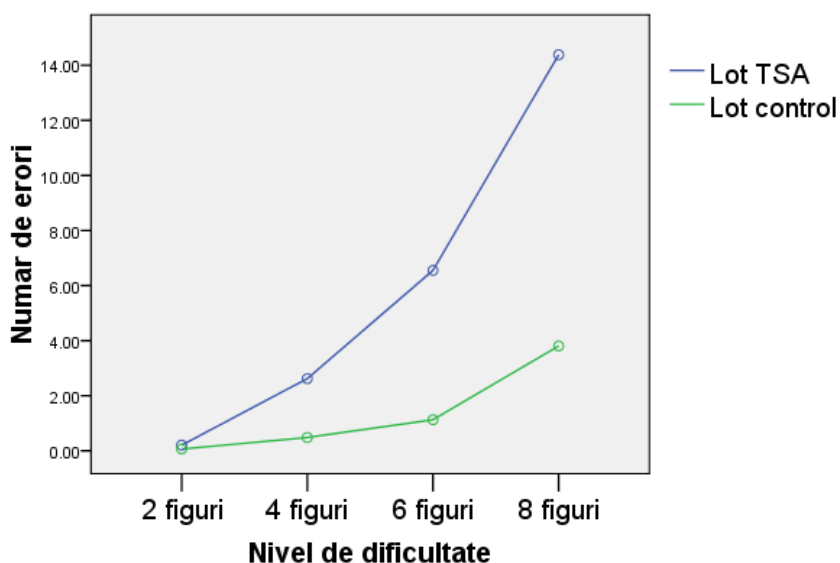


Fig 5.19 Interacțiunea dintre nivelul de dificultate a probei PAL și apartenența la lot

Control inhibitor și flexibilitate mintală – sarcina “Multitasking Test” (MTT)

Parametrii acestei sarcini, utilizați în analiza datelor, țin atât de acuratețea în rezolvarea probelor (număr total de erori, număr de erori congruente, număr de erori incongruente, numărul de erori prin omisiune), cât și de rapiditatea cu care subiecții rezolvă sarcina (latența de răspuns, costul de incongruență, costul de multitasking). Rezultatele analizei comparative dintre cele două loturi sunt prezentate în tabelul următor, evidențiindu-se o acuratețe semnificativ mai scăzută în lotul TSA, dar cu absența unor diferențe în ceea ce privește parametrii legați de rapiditatea în rezolvarea sarcinilor.

Tabel 5.35 Testul de inhibiție/ flexibilitate (MTT) – comparație între loturi

	Lot TSA n= 29	Lot control n= 31	stat	p	mărime ef. (η^2)
Parametri MTT					
Număr total erori (mdn)	8.0	2.0	U= 180.5	.00	.26
Erori congruente (mdn)	0.0	0.0	U= 301.0	.01	.08
Erori incongruente (mdn)	7.0	2.0	U= 175.5	.00	.27
Erori prin omisiune (mdn)	1.0	0.0	U= 381.0	.26	.01
Latență de răspuns	627.5	617.5	U= 385.5	.34	.01
Costul de incongruență	57.5	62.0	U= 434.5	.82	.00
Costul de multitasking	230.0	238.5	U= 410.5	.56	.00

În ceea ce privește relațiile stabilite între indicatorii de acuratețe a rezolvării sarcinilor și cei de rapiditate, se constată, în lotul de control, lipsa unor relații între indicatorii de timp și erorile congruente sau incongruente, dar cu existența unor corelații pozitive, puternice, între numărul de erori prin omisiune și latența globală de răspuns ($r = .55$, $p = .00$) sau costul de multitasking ($r = .66$, $p = .00$). În lotul TSA, spre deosebire de rezultatele din lotul control, se evidențiază relații negative, semnificative statistic, de intensitate moderată, între cele două costuri (de multitasking și de incongruență) și numărul de erori congruente și incongruente. Astfel, subiecții care au avut un număr mai mare de erori au avut costuri de incongruență sau de multitasking mai mici.

5.2.2. Concordanța dintre nivelul perceput al disfuncției executive și performanța la testele computerizate

Analiza inițială s-a efectuat cuprinzând toți subiecții incluși în studiu într-un singur lot, pentru a surprinde o gamă mai largă de valori ale funcționării executive. Se constată existența unor corelații între toți parametrii principali ai testelor computerizate și toate scorurile obținute la testul BDEFS, atât cel global, cât și cel individual, pe fiecare subscală. Nivelul corelațiilor stabilite, desemnând gradul de concordanță între cele două măsurători, este unul moderat ($r = 0.3 - 0.5$), însă este unul puternic ($r > .0.5$) pentru relațiile stabilite între domeniul Organizare/ Rezolvare de probleme perceput subiectiv și performanța la sarcinile de planificare, de inhibiție/ flexibilitate, respectiv de memorie vizuală, precum și între scorul BDEFS Total și performanța la sarcina de memorie vizuală.

Prin restrângerea analizei doar la lotul TSA se constată, în matricea relațiilor stabilite, diminuarea numărului de corelații, cu păstrarea unui nivel de concordanță moderat doar în cazul a 6 din relațiile analizate, dintre care doar una implică nivelul total al disfuncției executive percepute (scor BDEFS Total), corelată pozitiv, moderat, cu performanța la sarcina privind controlul inhibitor/ flexibilitatea mintală.

5.3. Factori predictivi ai evoluției TSA la adolescent și adult

Într-o primă etapă, pentru **testarea valorii predictive a disfuncției executive asupra prezenței TSA la adult**, s-au analizat, inițial, două modele prin teste de tip regresie logistică binomială. În primul model, variabila dependentă a fost reprezentată de lotul de studiu (TSA/ control), iar cea independentă de scorul BDEFS Total. Modelul a fost semnificativ statistic $\chi^2(1) = 25.50$, $p = .00$, așa cum o indică și rezultatele testului Hosmer and Lemeshow ($p > .05$). Modelul explică 43% din variația în prezența TSA (Nagelkerke

R²), clasificând corect 76% din cazuri, scorul BDEFS total fiind, astfel, un factor predictiv semnificativ al prezenței TSA.

Cu al doilea model de regresie logistică binomială, s-a încercat stabilirea valorii predictive asupra prezenței sau absenței TSA a disfuncției executive, de data aceasta măsurată obiectiv. Astfel, s-au introdus în modelul de regresie, ca variabilă dependentă, tot apartenența la lot (TSA/ control), iar ca variabile independente, 4 din parametrii cheie ai testelor computerizate. Modelul este semnificativ statistic, $\chi^2(4) = 39.08$, $p = .00$, explică 65% din variația în prezența diagnosticului de TSA și clasifică corect 84.5% din cazuri. În urma analizei variabilelor din ecuație, reiese că performanța la sarcina de memorie vizuală este singura care contribuie semnificativ statistic la modelul analizat.

Având în vedere rezultatele obținute, cu identificarea valorii predictive a disfuncției executive percepută subiectiv (Scor BDEFS Total) și a performanței la sarcina de memorie vizuală, s-a încercat gruparea acestora într-un singur model. Modelul rezultat este, de asemenea, semnificativ statistic $\chi^2(2) = 35.31$, $p = .00$, așa cum reiese și din rezultatul testului Hosmer and Lemeshow ($p > .05$). Modelul explică 59% (Nagelkerke R²) din variația în prezența diagnosticului de TSA, identificând corect 78.3% din totalul cazurilor. Atât scorul total BDEFS, ca indicator al percepției subiective asupra disfuncției executive, cât și performanța la sarcina de memorie vizuală de lucru, se dovedesc a fi factori predictivi, semnificativi statistic, ai prezenței TSA la adult, contribuind împreună la modelul obținut.

În continuare, s-a analizat relația dintre **disfuncția executivă și severitatea simptomatologiei de spectru** în lotul TSA. Disfuncția executivă percepută, măsurată prin scorul BDEFS Total, are o valoare predictivă semnificativă asupra severității simptomatologiei TSA, conform modelului de regresie liniară analizat, $F(1, 29) = 4.44$, $p = .04$, iar scorurile BDEFS Total explică până la 13.3% din variația scorului RAADS-R Total. Regresii liniare succesive în care variabila dependentă a fost reprezentată, pe rând, de fiecare arie a instrumentului RAADS-R, au arătat că disfuncția executivă percepută este, în mod specific, factor predictiv al deficitelor din domeniul senzorial-motor ($F(1, 29) = 6.7$, $p = .01$), dar nu și al deficitelor din sfera relaționării sociale, intereselor circumscrie sau a limbajului. Scorul BDEFS total explică, astfel, până la 18% din variația deficitelor din domeniul senzorial-motor ($r^2 = .188$). Variabilele ce țin de performanța la sarcinile computerizate de funcții executive nu au o valoare predictivă asupra severității simptomatologiei TSA. Astfel, modelul de regresie multiplă analizat, cu o variabilă dependentă (scorul RAADS-R Total) și cele 4 variabile independente, nu este semnificativ statistic ($F(4, 24) = 0.18$, $p = .94$), niciunul dintre cei 4 parametri ai testelor de performanță neavând o valoare predictivă semnificativă.

În ultima parte a acestui subcapitol s-au studiat potențialele **valori predictive ale severității simptomatologiei TSA, ale nivelului perceput al disfuncției executive, respectiv ale performanței la sarcinile computerizate în dificultățile de funcționare generală**, din viața de zi cu zi, măsurate prin scorurile WHODAS.

Pentru investigarea rolului pe care severitatea simptomatologiei TSA și nivelul perceput al disfuncției executive îl au asupra nivelului global de funcționare în viața de zi cu zi, s-a analizat un model de regresie multiplă, utilizând ca variabilă dependentă scorul general de dizabilitate, și ca variabile independente scorul RAADS-R Total și scorul BDEFS Total. Modelul analizat este semnificativ statistic ($F(2, 27) = 4.3, p = .02$) și explică până la 24% din variația scorului general de dizabilitate. Analizând variabilele introduse în analiză, reiese că factorul predictiv al funcționării generale, măsurată prin scorul general de dizabilitate, este nivelul perceput al disfuncției executive (BDEFS Total, $p = .01$), nu și severitatea simptomatologiei TSA (RAADS-R total, $p = .68$) (Fig 5.31, Fig 5.32).

Referitor la corelațiile care se stabilesc între performanța la testele computerizate și funcționarea generală, se constată prezența unor corelații între scorul general de dizabilitate și două dintre sarcini, memoria vizuală de lucru ($r = .39, p = .03$) și inhibiție/ flexibilitate mintală ($r = .39, p = .04$). Aceste două sarcini au fost introduse ca variabile independente într-un model de regresie liniară multiplă, în încercarea de a stabili valoarea predictivă, însă modelul rezultat nu are semnificație statistică $F(2, 25) = 3.2, p = .05$.

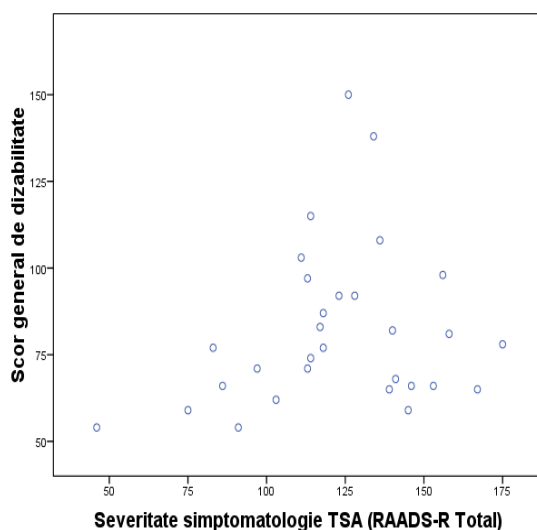


Fig 5.31 Relația dintre severitatea simptomatologiei TSA și Scorul general de dizabilitate

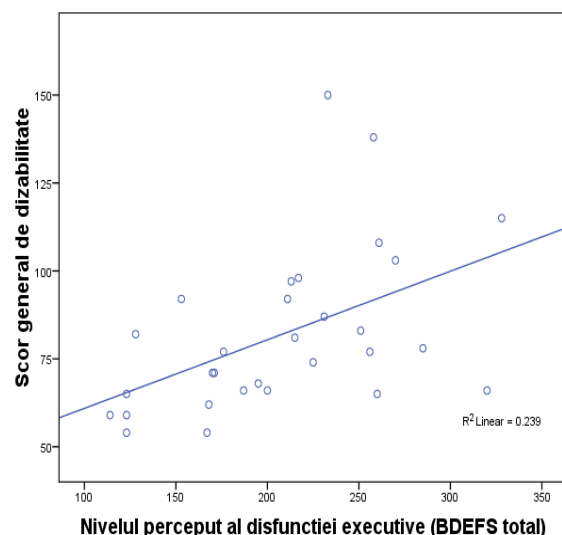


Fig 5.32 Relația dintre nivelul disfuncției executive percepute și Scorul general de dizabilitate

CAPITOLUL 6. Discuții

În acest capitol s-au discutat principalele rezultate ale cercetării, ținând cont de coordonatele metodologice ale studiului și de reperele deja existente în literatura de specialitate, referitoare la tulburarea de spectru autist la vârsta adultă.

O parte din rezultatele studiului de față privind formele ușoare de TSA se suprapun celor din studiile internaționale, cum ar fi cele referitoare la afectarea preponderentă a ariei de relaționare socială, la asocierea cea mai frecventă cu tulburările afective, obsesiv-compulsive și psihotice și la implicațiile disfuncției executive percepută subiectiv în funcționarea generală a individului, în viața de zi cu zi. Datele obținute în studiul de față, legate de performanța redusă a adulților cu TSA și fără deficit cognitiv la sarcinile obiective de evaluare a funcțiilor executive, sunt confirmate de o serie de cercetări neuropsihologice în domeniu, dar, în același timp, contrazise de cele care au demonstrat absența unor deficite. Această variabilitate a rezultatelor raportate, poate fi pusă atât pe seama lipsei de omogenitate a metodologiilor utilizate, cât și pe seama unei diversități fenotipice reale din cadrul acestor grupuri de pacienți.

CAPITOLUL 7. Concluzii și contribuții personale

În acest ultim capitol au fost prezentate succint contribuțiile pe care lucrarea le aduce în domeniu, prin punctarea concretă a principalelor rezultate ale cercetării, iar în final s-au trasat concluziile generale ale tezei, atingând aspecte precum răspunsul la obiectivele propuse, limitele identificate în desfășurarea studiului, noutatea și aplicabilitatea rezultatelor obținute și perspective de continuare a cercetărilor în domeniu.

Contribuții proprii

➤ Adulții cu forme ușoare de TSA fără întârziere mintală prezintă deficite specifice de spectru autist cu afectarea tuturor celor patru arii centrale - de relaționare socială, interese circumscrie, limbaj și anomalii senzoriale-motorii. Dintre acestea, domeniul cel mai afectat este cel al relaționării sociale, în timp ce deficitele din sfera limbajului sunt cele mai reduse.

➤ Versiunea în limba română a instrumentului "Ritvo Autism Asperger Diagnostic Scale - Revised" (RAADS-R) prezintă acuratețe în depistarea formelor ușoare de TSA, cu o Sensibilitate de 94% și o Specificitate de 91 %, iar toate cele patru subscale demonstrează un grad ridicat de fiabilitate, cu niveluri adecvate ale parametrilor de consistență internă.

➤ Cele mai frecvente afecțiuni psihice comorbide formelor ușoare de TSA fără întârziere mintală în rândul adolescenților sunt tulburările afective (33%), tulburarea obsesiv-compulsivă (21%) și tulburările psihotice (14%). Acest profil al comorbidităților diferă mult față de cel observat în rândul formelor mai severe de TSA cu un grad de întârziere mintală asociat, unde cele mai frecvente patologii psihice coexistente sunt tulburările hiperchinetice și cele de opoziție/conduită.

➤ Funcționare executivă percepută subiectiv de subiecții cu TSA este semnificativ mai afectată decât la persoanele sănătoase, conform rezultatelor obținute cu ajutorul instrumentului "Barkley Deficits in Executive Functioning Scale". Problemele secundare disfuncției executive privesc toate ariile investigate, de management al timpului, organizare/rezolvarea problemelor, control al impulsurilor, auto-motivație și auto-reglare emoțională, cele mai mari deficite raportate fiind cele din domeniile organizare/rezolvarea problemelor și auto-motivație.

➤ Afectarea funcționării generale în viața de zi cu zi a adulților cu TSA, măsurată prin intermediul scalei "World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0", implică dificultăți semnificative legate de inserția socială, de gestionarea activităților cotidiene din mediul de acasă, precum și de abilitățile de înțelegere și comunicare, în timp ce ariile referitoare la mobilitatea în mediul apropiat și la capacitatea de autoîngrijire sunt cele mai puțin afectate.

➤ Memoria spațială de lucru, testată prin sarcina computerizată "Spatial Working Memory", este semnificativ mai slabă în rândul adulților cu TSA, iar discrepanța dintre performanța acestora, comparativ cu cea a adulților sănătoși, se adâncește odată cu creșterea nivelului de dificultate a probelor.

➤ Capacitatea de planificare, cuantificată prin numărul de probleme rezolvate din sarcina computerizată "One-Touch Stockings of Cambridge", este redusă comparativ cu performanța medie a indivizilor fără TSA.

➤ Memoria vizuală evaluată obiectiv prin sarcina "Paired Association Learning" este mai afectată la subiecții cu TSA, exceptând proba cu cel mai scăzut nivel de dificultate, unde rezultatele au fost similare între loturile de studiu. Mai mult, se constată o mărire a diferențelor între loturi odată cu atingerea unor niveluri superioare de dificultate. Memoria vizuală a fost singura dintre cele patru funcții investigate prin intermediul testelor

computerizate unde se observă o disfuncție mai mare în rândul participanților care utilizează medicație psihotropă în momentul includerii în studiu.

➤ Controlul inhibitor și flexibilitatea mintală investigate prin sarcina ”Multitasking Test” sunt mai reduse în rândul participanților cu TSA comparativ cu adulții sănătoși, dar doar în ceea ce privește acuratețea în rezolvare, nu și în rapiditate, cuantificată prin parametrii ce țin de latența de răspuns.

➤ Nivelul de concordanță între măsurătorile subiective și obiective ale disfuncției executive este unul moderat, în general, în studiul de față, însă cu diminuarea relațiilor dintre aceste măsurători când sunt evaluați doar participanții cu TSA

➤ Disfuncția executivă, atât percepută subiectiv, cât și măsurată obiectiv, reprezintă factor predictiv al prezenței TSA, însă doar componenta percepției subiective asupra problemelor secundare disfuncției executive este factor predictiv al severității simptomatologiei TSA. Modelul final analizat, ce cuprinde nivelul perceput al disfuncției executive și performanța la sarcina de memorie vizuală de lucru explică până la 59% din variația în prezența tulburării și identifică corect 78% din cazuri.

➤ Nivelul perceput al disfuncției executive (scorul BDEFS total), nu și performanța la sarcinile obiective sau severitatea simptomatologiei centrale TSA, are o valoare predictivă asupra funcționării generale - explicând până la 24% din variabilitatea acesteia.

Concluzii

Tulburările de spectru autist înalt-funcționale se înscriu și în sfera patologiei psihiatrice a adultului, nu numai a copilului, însă dată fiind simptomatologia specifică mai puțin evidentă la această categorie de vârstă, și prin intricarea tabloului clinic cu cel al altor patologii comorbide, identificarea acestei populații patologice este semnificativ îngreunată.

Disfuncția executivă s-a demonstrat a fi o problemă reală și în cazul persoanelor adulte cu TSA, cum este în cazul pacienților care suferă de alte patologii din sfera psihiatrică. Nu este însă clar modul în care deficitul în funcționarea executivă impactează simptomatologia centrală a spectrului autist și nici care sunt cele mai adecvate metode de cuantificare a acestora. Este însă evident, și din rezultatele studiului prezentat în această lucrare, faptul că aceste deficite contribuie la slaba funcționare generală din viața de zi cu zi a pacienților cu TSA, mai ales atunci când funcționarea executivă este evaluată prin metode cu un grad mai ridicat de validitate ecologică, precum sunt instrumentele de măsurare a percepției proprii individului asupra dificultăților întâmpinate.

Teza de față cuprinde anumite elemente de noutate aduse cunoașterii în domeniu la nivel național, atât prin tema abordată, metodologie, cât și prin rezultatele obținute. Astfel, această lucrare este prima pe tema tulburării de spectru autist înalt-funcționale la vârstă adultă din țara noastră. Din etapa de cercetare a literaturii internaționale de specialitate, desfășurată anterior efectuării studiului original, a rezultat o amplă sinteză ce cuprinde informații legate de stabilitatea diagnosticului la vârsta adultă, tabloul clinic, instrumentele țintite de evaluare și profilul funcțiilor executive. În ceea ce privește cercetarea originală, noutatea metodologică rezidă pe de-o parte în utilizarea pentru prima dată în România a unui instrument specific de diagnostic al tulburării de spectru autist la adulți cu inteligență normală și, pe de altă parte, în utilizarea concomitentă a unui arsenal amplu de scale autoadministrate și teste computerizate, pentru a cuprinde dimensiuni obiective și subiective de evaluare.

Aplicabilitatea rezultatelor obținute se traduce în primul rând prin creșterea potențială a recunoașterii, în România, a formelor ușoare de TSA la indivizii adulți. Deși tulburarea de spectru autist este una dintre cele mai frecvente patologii din sfera psihiatriei copilului și adolescentului, acest diagnostic este în prezent aproape inexistent în sfera psihiatriei de adulți din țara noastră. Mai mult, prezența disfuncției executive alături de tabloul clinic central face ca rezultatele cercetării să aibă implicații ce depășesc granițele sferei medicale psihiatrice, prin potențialul efect benefic al intervențiilor terapeutice asupra deficitelor specifice de spectru autist sau asupra disfuncției executive.

Pe parcursul întregului proces de elaborare a acestui studiu au apărut o serie de obstacole, îndeosebi din sfera metodologiei de cercetare, dar s-a și ivit oportunitatea unor noi perspective, conexe, de cercetare. Printre problemele întâmpinate putem enumera numărul scăzut de participanți eligibili identificați, lipsa dorinței de a participa la studiu secundară suspiciozității crescute din rândul acestei categorii de pacienți sau variabilitatea crescută a gradului de conștientizare asupra propriilor deficite a persoanelor cu TSA.

Perspectivile de cercetare deschise de studiul de față înglobează o serie de direcții științifice distincte. Astfel, se pot derula lucrări în sfera epidemiologiei, care să estimeze prevalența TSA la vârsta adultă în populația generală și, totodată, să conducă la rafinarea instrumentelor de screening și de diagnostic. Mai mult, apare oportunitatea desfășurării unor studii terapeutice de evaluare a intervențiilor, în principal psihoterapeutice, asupra deficitelor specifice spectrului autist sau asupra funcțiilor executive și, nu în ultimul rând, a unor studii genetice și neuro-biologice care să surprindă asemănările și diferențele între această tulburare și alte patologii psihiatrice.

Bibliografie selectivă

3. Ritvo RA, Ritvo ER, Guthrie D, Ritvo MJ, Hufnagel DH, McMahon W, et al. The Ritvo Autism Asperger Diagnostic Scale-Revised (RAADS-R): A Scale to Assist the Diagnosis of Autism Spectrum Disorder in Adults: An International Validation Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. Boston, 41, 1076–89, 2011.
4. Barkley RA. Barkley Deficits in Executive Functioning Scale (BDEFS). *The Guilford Press*, New York, 2011.
5. Ustun TB, Kostanjsek N, Chatterji, et al. Measuring health and disability: manual for WHO Disability Assessment Schedule WHODAS 2.0, *Geneva: World Health Organization*, 2010.
6. CANTAB® [Cognitive assessment software]. Cambridge Cognition, 2017
8. Billstedt E, Gillberg C, Gillberg C. Autism after adolescence: Population-based 13- to 22-year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood. *J Autism Dev Disord*, 35(3), 351–60, 2005.
9. Piven J, Harper J, Palmer P, Arndt S. Course of Behavioral Change in Autism: A Retrospective Study of High-IQ Adolescents and Adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(4), 523–9, 1996.
10. Farley MA, McMahon WM, Fombonne E, Jenson WR, Miller J, Gardner M, et al. Twenty-year outcome for individuals with autism and average or near-average cognitive abilities. *Autism Res*, 2(2), 109–18, 2009.
11. Cederlund M, Hagberg B, Billstedt E, Gillberg IC, Gillberg C. Asperger syndrome and autism: A comparative longitudinal follow-up study more than 5 years after original diagnosis. *J Autism Dev Disord*, 38(1), 72–85, 2008.
12. Kočovská E, Billstedt E, Ellefsen A, Kampmann H, Gillberg IC, Biskupstø R, et al. Autism in the Faroe Islands: Diagnostic stability from childhood to early adult life. *Sci World J*, 2013.
13. Helles A, Gillberg CI, Gillberg C, Billstedt E. Asperger syndrome in males over two decades: Stability and predictors of diagnosis. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*, 56(6), 711–8, 2015.
14. Brugha T, McManus S, Bankart J, Scott FJ, Purdon S, Smith J, et al. Epidemiology of Autism Spectrum Disorders in Adults in the Community in England. *Arch Gen Psychiatry*, 68(5), 459–66, 2011.
15. Brugha T, Cooper S, McManus S, Purdon S, Smith J, Scott F, et al. Estimating the prevalence of Autism Spectrum Conditions in adults: extending the 2007 adult psychiatric morbidity survey. *NHS Inf Cent Heal Soc Care*, 1–31, 2012.
16. Brugha TS, Spiers N, Bankart J, Cooper SA, McManus S, Scott FJ, et al. Epidemiology of autism in adults across age groups and ability levels. *Br J Psychiatry*, 209(6), 498–503, 2016.
17. Kočovská E, Biskupstø R, Carina Gillberg I, Ellefsen A, Kampmann H, Stórá T, et al. The rising prevalence of autism: A prospective longitudinal study in the Faroe Islands. *J Autism Dev Disord*, 42(9), 1959–66, 2012.
18. Idring S, Lundberg M, Sturm H, Dalman C, Gumpert C, Rai D, et al. Changes in Prevalence of Autism Spectrum Disorders in 2001–2011: Findings from the Stockholm Youth Cohort. *J Autism Dev Disord*,

- 45(6), 1766–73, 2015.
19. Jensen CM, Steinhausen HC, Lauritsen MB. Time trends over 16 years in incidence-rates of autism spectrum disorders across the lifespan based on nationwide Danish register data. *J Autism Dev Disord*, 44(8), 1808–18, 2014.
 20. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). NICE clinical guideline 142 - Autism : recognition , referral , diagnosis and management of adults on the autism spectrum. *British Psychological Society*, 2012.
 21. Mateescu L, Mihailescu I, Frunza AA., Coman M, Rad F, Anghel CG, Dobrescu I Manea M. Assessment tools for autism spectrum disorders in adults patients. *Analele Univ “Dunărea Jos” din Galați, Fasc XVII, Med* , 1, 179–86, 2015.
 41. Seltzer MM, Krauss MW, Shattuck PT, Orsmond G, Swe a, Lord C. The symptoms of autism spectrum disorders in adolescence and adulthood. *J Autism Dev Disord*, 33(6), 565–81, 2003.
 43. Shattuck PT, Mailick Seltzer M, Greenberg JS, Orsmond GS, Bolt D, Kring S, et al. Change in Autism Symptoms and Maladaptive Behaviors in Adolescents and Adults with an Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*, 37(9), 1735–47, 2007.
 44. Chowdhury M, Benson B a., Hillier A. Changes in Restricted Repetitive Behaviors with age: A study of high-functioning adults with Autism Spectrum Disorders. *Res Autism Spectr Disord*, 4, 210–6, 2010.
 45. Gray K, Keating C, Taffe J, Brereton A, Einfeld S, Tonge B. Trajectory of behavior and emotional problems in autism. *Am J Intellect Dev Disabil*, 117(2), 121–33, 2012.
 46. Taylor JL, Seltzer MM. Changes in the autism behavioral phenotype during the transition to adulthood. *J Autism Dev Disord*, 40(12), 1431–46, 2010.
 47. Howlin P, Moss P, Savage S, Rutter M. Social outcomes in mid- to later adulthood among individuals diagnosed with autism and average nonverbal IQ as children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 52(6), 572–81, 2013.
 48. Howlin P, Savage S, Moss P, Tempier A, Rutter M. Cognitive and language skills in adults with autism: A 40-year follow-up. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*, 55(1), 49–58, 2014.
 49. Billstedt E, Carina Gillberg I, Gillberg C. Autism in adults: Symptom patterns and early childhood predictors. Use of the DISCO in a community sample followed from childhood. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*, 48(11), 1102–10, 2007.
 56. Morgan CN, Roy M, Nasr A, Chance P, Hand M, Mlele T, et al. A community survey establishing the prevalence rate of autistic disorder in adults with learning disability. *Psychiatr Bull*, 26(4), 127–30, 2002.
 58. Kohane IS. The Co-Morbidity Burden of Children and Young Adults with Autism Spectrum Disorders. *PLoS One*. 7(4) , 2012.
 59. Joshi G, Wozniak J, Petty C, Martelon MK, Fried R, Bolfek A, et al. Psychiatric comorbidity and functioning in a clinically referred population of adults with autism spectrum disorders: A comparative study. *J Autism Dev Disord*, 43(6), 1314–25, 2013.

60. Stahlberg O, Soderstrom H, Rastam M, Gillberg C. Bipolar disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders in adults with childhood onset AD/HD and/or autism spectrum disorders. *J Neural Transm*, 111(7), 891–902, 2004.
62. Hofvander B, Delorme R, Chaste P, Nydén A, Wentz E, Ståhlberg O, et al. Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*, 9(35), 2009.
63. Gillberg IC, Helles A, Billstedt E, Gillberg C. Boys with Asperger Syndrome Grow Up: Psychiatric and Neurodevelopmental Disorders 20 Years After Initial Diagnosis. *J Autism Dev Disord*, 46(1), 74–82, 2016.
64. Ghaziuddin M, Zafar S. Psychiatric comorbidity of adults with autism spectrum disorders. *Clin Neuropsychiatry*, 5(1), 9–12, 2008.
65. Sterling L, Dawson G, Estes A, Greenson J. Characteristics associated with presence of depressive symptoms in adults with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*, 38(6), 1011–8, 2008.
66. Fortuna RJ, Robinson L, Smith TH, Meccarello J, Bullen B, Nobis K, et al. Health Conditions and Functional Status in Adults with Autism: A Cross-Sectional Evaluation. *J Gen Intern Med*, 31(1), 77–84, 2016.
67. Lugnegård T, Hallerbäck MU, Gillberg C. Psychiatric comorbidity in young adults with a clinical diagnosis of Asperger syndrome. *Res Dev Disabil*, 32(5), 1910–7, 2011.
68. Eaves LC, Ho HH. Young adult outcome of autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 38(4), 739–47, 2008.
73. Tyler CV, Schramm SC, Karafa M, Tang AS, Jain AK. Chronic disease risks in young adults with autism spectrum disorder: Forewarned is forearmed. *Am J Intellect Dev Disabil*, 116(5), 371–80, 2011.
74. Howlin P, Goode S, Hutton J, Rutter M. Adult outcome for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 45(2), 212–29, 2004.
75. Hofvander B, Delorme R, Chaste P, Nydén A, Wentz E, Ståhlberg O, et al. Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*, 9, 1–9, 2009.
76. Engstrom I, Ekstrom L, Emilsson B. Psychosocial Functioning in a Group of Swedish Adults with Asperger Syndrome or High- Functioning Autism. *Autism*, 7(1), 99–110, 2003.
77. Whitehouse AJO, Watt HJ, Line EA, Bishop DVM. Adult psychosocial outcomes of children with specific language impairment, pragmatic language impairment and autism. *Int J Lang Commun Disord*, 44(4), 511–28, 2009.
90. Lopez BR, Lincoln AJ, Ozonoff S, Lai Z. Examining the relationship between executive functions and restricted, repetitive symptoms of Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*, 35(4), 445–60, 2005.
95. Sachse M, Schlitt S, Hainz D, Ciaramidaro A, Schirman S, Walter H, et al. Executive and visuo-motor function in adolescents and adults with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*, 43(5), 1222–35, 2013.

105. Bodner KE, Beversdorf DQ, Saklayen SS, Christ SE. Noradrenergic moderation of working memory impairments in adults with autism spectrum disorder. *J Int Neuropsychol Soc*, 18(3), 556–64, 2012.
106. Sumiyoshi C, Kawakubo Y, Suga M, Sumiyoshi T, Kasai K. Impaired ability to organize information in individuals with autism spectrum disorders and their siblings. *Neurosci Res*, 69(3), 252–7, 2011.
114. Yasuda Y. Cognitive inflexibility in Japanese adolescents and adults with autism spectrum disorders. *World J Psychiatry*, 4(2), 42, 2014.
121. Davids RCD, Groen Y, Berg IJ, Tucha OM, van Balkom IDC. Executive Functions in Older Adults With Autism Spectrum Disorder: Objective Performance and Subjective Complaints. *J Autism Dev Disord*, 46(9), 2859–73, 2016.
138. Wallace GL, Kenworthy L, Pugliese CE, Popal HS, White EI, Brodsky E, et al. Real-World Executive Functions in Adults with Autism Spectrum Disorder: Profiles of Impairment and Associations with Adaptive Functioning and Co-morbid Anxiety and Depression. *J Autism Dev Disord*, 46(3), 1071–83, 2016.
139. Ikuta T, Shafritz KM, Bregman J, Peters BD, Gruner P, Malhotra AK, et al. Abnormal cingulum bundle development in autism: A probabilistic tractography study. *Psychiatry Res - Neuroimaging*, 221(1), 63–8, 2014.
140. Dijkhuis RR, Ziermans TB, Van Rijn S, Staal WG, Swaab H. Self-regulation and quality of life in high-functioning young adults with autism. *Autism*, 21(7), 896–906, 2017.
141. Cederlund M, Hagberg B, Gillberg C. Asperger syndrome in adolescent and young adult males. Interview, self - and parent assessment of social, emotional, and cognitive problems. *Res Dev Disabil*, 31(2), 287–98, 2010.
150. Miyajima M, Omiya H, Yamashita K, Miyata T, Yambe K, Matsui M, et al. The effects of cognitive remediation therapy using the frontal/executive program for autism spectrum disorder. *Int J Psychiatry Med*, 51(3), 223–35, 2016.
152. Wallace GL, Budgett J, Charlton RA. Aging and autism spectrum disorder: Evidence from the broad autism phenotype. *Autism Res*, 9(12), 1294–303, 2016

Lista lucrărilor științifice publicate

Mihailescu I, Kobylinska L, Rad F, Anghel CG, Trutescu C, Petrescu C, Dobrescu I. Asperger Syndrome: Convergence with other Psychiatric Disorders. *Romanian Journal of Psychiatry*, 3, 99-103, 2013, e-ISSN: 2068-7176, <http://www.romjpsychiat.ro/>

Mateescu L, **Mihailescu I**, Frunza AA., Coman M, Rad F, Anghel CG, Dobrescu I, Manea M. Assessment tools for autism spectrum disorders in adults patients. *Analele Universității "Dunărea De Jos" din Galați, Fascicula XVII, Medicină*. 1, 179-186, 2015, ISSN-L: 1583 – 2074, <http://medugal.ro/>

Mihailescu I, Frunza AA, Andrei EL, Rad F, Dobrescu I, Manea M. A review of performance-based executive function tasks in adults with autism and normal intelligence. *Romanian Journal of Psychiatry*, 1, 19-26, 2018, e-ISSN: 2068-7176, <http://www.romjpsychiat.ro/>