ORGANO UFFICIALE
DELLA SOCIETÀ ITALIANA
DI NEUROPSICHIATRIA
DELL'INFANZIA E DELL'ADOLESCENZA

www.sinpia.eu

Giornale di NEUROPSICHIATRIA dell'ETÀ EVOLUTIVA

CENSITA IN PSYCINFO E ELSEVIER NURSING DATABASE EMCARE

PACINI EDITORE MEDICINA

01/ VOL. 38 2018

Periodico quadrimestrale - Aprile - ISSN 2611-2884 (Online)

Giornale di
NEUROPSICHIATRIA
dell'ETÀ EVOLUTIVA

ORGANO UFFICIALE
DELLA SOCIETÀ ITALIANA
DI NEUROPSICHIATRIA
DELL'INFANZIA E DELL'ADOLESCENZA

CENSITA IN PSYCINFO E ELSEVIER NURSING DATABASE EMCARE

DIREZIONE

Direttore Editoriale
Antonella Costantino (Presidente SINPIA)

Direttore Scientifico
Carmela Bravaccio

Comitato di Redazione

Vice-Presidente
Renzo Guerrini

Coordinatori Sezioni Scientifiche
Rocco Farruggia
Fulvio Guccione
Andrea Guzzetta
Vincenzo Leuzzi
Stefania Millepiedi

Associati
Mauro Camuffo
Elisa Fazzi
Oliviero Fuzzi
Marco Lamberti
Alessandro Mariani
Massimo Molteni
Annalisa Monti
Nardo Nardocci
Roberta Penge
Renata Rizzo
Carmela Tata
Pierangelo Veggiotti

Segreteria Scientifica (Napoli)
Maria Pia Riccio
Gaetano Terrone
Simone Pisano

Comitato di Consulenza - Advisory board
Umberto Ballottin (Padova)
Pier Antonio Battistella (Padova)
Paola Bucci (Napoli)
Sara Calderoni (Pisa)
Maria Paola Canevini (Milano)
Giangennaro Coppola (Napoli)
Paolo Curatolo (Roma)
Francesca Darra (Verona)
Giordano D'Urso (Napoli)
Jessica Galli (Brescia)
Vincenzo Guidetti (Roma)
Lucia Margari (Bari)
Antonio M. Persico (Messina)
Francesco Pisani (Parma)
Armido Rubino (Napoli)
Renato Scifo (Catania)
Giuseppina Sgandurra (Pisa)
Alessandro Simonati (Verona)
Stefano Sotgiu (Sassari)
Aglaia Vignoli (Milano)
Benedetto Vitiello (Torino)
Alessandro Zuddas (Cagliari)

Copyright by
Società Italiana di Neuropsichiatria
dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA)

EDIZIONE

Pacini Editore Srl
Via Gherardesca, 1 - 56121 Pisa
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it - www.pacinimedicina.it

Direttore Responsabile: Patrizia Alma Pacini

PACINI EDITORE MEDICINA

01/ VOL. 38 2018

INDICE

Editoriale 1

Articoli originali

Una ricerca epidemiologica sul bullismo: dati della città metropolitana di Napoli
Bullying epidemiology in the metropolitan city of Naples
G. Catone, M. Siciliano, S. Pisano, S. Signoriello, K. Russo, R. Marotta, V. P. Senese, M. Carotenuto, A. Gritti, A. Pascotto 2

Impatto e rischi delle nuove tecnologie informatiche negli adolescenti: risultati di un sondaggio condotto su 1534 soggetti
Impact and risks of new information technologies in adolescents: results of a survey conducted on 1534 subjects
R. Marotta, U. Rapetto, M.F.M. Vismara, V. Meschesi, J. Toaff, C. Settanni, R. Cemicetti, B. Zepponi, S.M. Lavano, F. Lavano, G. Pulvirenti 9

Emergenze psichiatriche in età adolescenziale: studio comparativo tra soggetti italiani e stranieri
Psychiatric emergency in adolescents: comparative study between Italian and foreigner patients
A. Rigon, E. Gasparotto, L. Grandi, B. Morari, L. Zoccante 14

Preliminary results of Whole-Exome Sequencing in a cohort of Sicilian children with early-onset developmental and epileptic encephalopaty
Risultati preliminari di uno studio di Whole-Exome Sequencing in una coorte di bambini siciliani con encefalopatia dello sviluppo ed epilettica
E. Pironti, F. Cucinotta, M. Spanò, M. Bonsignore, H. Houlden, V. Salpietro, G. Di Rosa 18

Early overconnectivity differentiates autism spectrum disorder from other developmental disorders in Toddlers: a network based diffusion MRI study
Pattern precoce di connettività nel disturbo dello spettro autistico e altri disturbi del neurosviluppo: studio di risonanza in diffusione
E. Conti, S. Calderoni, S. Mazzotti, F. Muratori, G. Cioni, A. Guzzetta 22

Valutazione preclinica dei sintomi internalizzanti: confronto tra CABI e CBCL
Preclinical assessment of internalizing symptoms: comparison between CABI and CBCL
C. Cianchetti, M. Pasculli, F. Craig, A. Fratta, N. Faedda, M. Marino, A. Peschechera, C. Zandrini, A. Zuddas, M.G. Ledda, L. Margari 30

Articoli di aggiornamento

Perché il "cervello sociale" potrebbe non essere all'origine dello spettro dell'autismo? Una rassegna sui segnali precoci delle atipie attentive
Why the "social brain" may fail to explain the origin of autism spectrum disorder? Insight from early impairment in the attentional network
F. Zamboni, S. Bertoni, S. Franceschini, L. Ronconi, S. Gori, A. Facoetti, R. Padovani 40

La prescrizione *off-label* in neuropsichiatria infantile: riflessioni, criticità, proposte, tra reparto e farmacia
Off-label drugs prescription in child neuropsychiatry: considerations, issues and suggestions from clinician to pharmacist
C. Zanus, A. Maestro, G. Abbracciavento, A. Arbo, C. Cervesi, D. Cosentini, P. Costa, E. Croci, R. Devescovi, G. Morini, A. Skabar, M. Trojniak, D. Zanon, M. Carrozzi 47

Istruzioni per gli autori 55

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, http://www.aidro.org. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.
Aut. Trib. di Milano n. 425 dell'14/11/198. Pubblicato online nel mese di giugno 2018 da Pacini Editore Srl - Pisa - Rivista registrata presso "Registro pubblico degli Operatori della Comunicazione" (Pacini Editore srl - n. di registrazione n. 6269 - 29/8/2001).

EDITORIALE

Il primo numero del 2018, con il cambio della Direzione Scientifica e del Consiglio Direttivo della Società Scientifica, non solo si presenta con una nuova veste tipografica ma anche con un diverso processo di diffusione, in seguito alla modifica effettuata allo statuto ad ottobre 2017. Si passa dal cartaceo alla pubblicazione online, in uno spazio specificamente dedicato, sul sito ufficiale della SINPIA (www.sinpia.eu). La rivista sarà accessibile per i soci in regola, come già avviene da alcuni anni, con la possibilità di scaricare i lavori direttamente in pdf. Tale scelta si è resa necessaria per favorire la più ampia diffusione, soprattutto tra i soci giovani che utilizzano maggiormente il formato digitale. Sarà possibile però, per i soci che non vorranno rinunciare definitivamente alla carta stampata, acquistare direttamente la rivista rivolgendosi all'editore.
Cambiano le dimensioni, cambia l'impaginazione, cambiano i caratteri, ma le linee di indirizzo restano immodificate. La Rivista, organo ufficiale della società, continuerà ad avere una periodicità quadrimestrale, ed un numero annuale monografico.
Come nuova Direzione, utilizzeremo tutte le risorse già acquisite in questo ultimo triennio, cercando di individuare margini di miglioramento al fine di rendere la rivista uno strumento di aggiornamento valido per i neuropsichiatri infantile e per tutti gli operatori sanitari interessati alla disciplina.

La Direzione

ARTICOLO ORIGINALE

Una ricerca epidemiologica sul bullismo: dati della città metropolitana di Napoli

Bullying epidemiology in the metropolitan city of Naples

G. Catone[1 2], M. Siciliano[1], S. Pisano[3], S. Signoriello[1], K. Russo[2], R. Marotta[4], V. P. Senese[5], M. Carotenuto[1], A. Gritti[2], A. Pascotto[1]

[1] Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva, Università della Campania "Luigi Vanvitelli"; [2] Facoltà di Scienze della Formazione, Università degli Studi Suor Orsola Benincasa; [3] Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Clinica di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Università di Salerno; [4] IRCCS "Stella Maris", Pisa; [5] Dipartimento di Psicologia dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

Riassunto

Il bullismo è un fenomeno di gruppo che ha attirato l'attenzione di ricercatori e clinici. Infatti vi è sempre maggiore evidenza che episodi prolungati e intensi, sia di vittimizzazione che perpetrazione, possono esporre il soggetto a outcomes negativi sia a breve che lungo termine. Lo scopo di questo studio è di rilevare dati epidemiologi del bullismo (vittimizzazione, perpetrazione) e caratteristiche ad esso associate. Lo studio è stato effettuato in 12 scuole medie della città metropolitana di Napoli, su un totale di 2959 ragazzi. Per la raccolta dei dati è stato utilizzato un questionario self report. Il 40,7% degli intervistati ha dichiarato di aver subito un episodio di vittimizzazione almeno una volta nella vita, di questi l'11,4% riportava episodi frequenti negli ultimi 6 mesi. Il 22% degli studenti aveva perpetrato un episodio di bullismo almeno una volta nella vita, il 5,1% di questi più di 3 volte negli ultimi 6 mesi. Gli episodi di bullismo sono avvenuti prevalentemente in aula. Gli insegnanti hanno cercato di far smettere le prepotenze se vi hanno assistito ma i bulli hanno riferito che essi hanno parlato poco con loro dei loro agiti; le vittime hanno parlato maggiormente con le famiglie rispetto che con gli insegnanti.

Parole chiave: Bullismo, Scuola, Adolescenza, Epidemiologia, Napoli

Summary

Bullying is a group phenomenon that has attracted researchers and clinicians' attention. In fact there is evidence that prolonged and intense episodes, both of victimization and perpetration, can expose the subject to negative outcomes both in the short and long term. The purpose of this study is to detect epidemiological data of bullying (victimization, perpetration) and associated features. The study was carried out in 12 middle schools in the metropolitan city of Naples (sample: 2959 students). A self-report questionnaire was used for data collection. 40.7% of respondents said they had suffered a victimization episode at least once in their lifetime, of which 11.4% reported frequent episodes in the last 6 months. 22% of the students had perpetrated an episode of bullying at least once in their lifetime, 5.1% of these more than 3 times in the last 6 months. The episodes of bullying take place mainly in the classroom, Teachers try to stop the bullying if they attend but the bullies report that they speak little with them of their actions; Victims tend to talk more with families than with teachers.

Key words: Bullying, School, Adolescence, Epidemiology, Naples

INTRODUZIONE

Il bullismo è ormai divenuto un fenomeno di grande interesse che si inserisce nella vita quotidiana di un numero sempre maggiore di bambini e adolescenti. Si tratta di un problema di grande importanza con risvolti sanitari e psicosociali importanti. Con il termine bullismo si definiscono le azioni aggressive o i comportamenti di manipolazione sociale tipici dei gruppi di pari perpetrati in modo intenzionale e sistematico da una o più persone ai danni di altre. I comportamenti di bullismo sono intenzionali, persistenti e si verificano in un contesto

CORRISPONDENZA
G. Catone, Università degli Studi Suor Orsola Benincasa, via Suor Orsola 10, 80100 Napoli - E-mail: catoge@libero.it

relazionale di asimmetria, fondato cioè sulla diseguaglianza in termini di forza tra il bullo e la vittima [1 2]. Il bullismo si può manifestare in tante modalità differenti; vi sono infatti prepotenze dirette (fisiche, verbali) e indirette (manipolazione sociale, attacco alla proprietà) [3]. Inoltre nell'ultimo decennio stiamo assistendo alla crescita di una nuova forma di prepotenza perpetrata attraverso la rete, uso di computer e smartphone: il cyber-bullismo. Il cyber-bullismo presenta alcune caratteristiche di cui bisogna tener conto per meglio comprenderne l'impatto e per definire con precisione i mezzi per affrontarlo [4 5].
Il fenomeno del bullismo è considerato come fenomeno di gruppo al quale è sottesa una dinamica sociale ben precisa. Un'analisi qualitativa del bullismo nelle scuole ha infatti rilevato la presenza non solo del bullo e della vittima ma anche di partecipanti che per scelta del ruolo all'interno della dinamica potevano essere suddivisi in aiutanti e/o sostenitori del bullo, difensori della vittima o esterni (coloro che restano fuori dalla situazione) [6 7].
In letteratura sono reperibili diversi studi al fine di comprendere le caratteristiche psicologiche dei bulli e delle vittime, i contesti ambientali e familiari circostanti e altri aspetti legati al fenomeno del bullismo considerati come fattori di rischio. Il bullo ad esempio si caratterizza per la presenza di un atteggiamento favorevole verso l'aggressività e la violenza e per sentimenti di indifferenza e scarsa empatia verso la vittima; altre volte può mostrare una marcata irritabilità ed emotività [8]. Le vittime invece mostrano un profilo passivo, ansioso che segnala insicurezza e difficoltà a reagire di fronte alle prepotenze subite [9]. Rispetto alle famiglie dei bulli e delle vittime emergono alcune differenze: le prime presentano molto spesso un clima di ostilità al loro interno con risoluzione dei conflitti in maniera talvolta autoritaria e/o violenta mentre le famiglie delle vittime sono contraddistinte da iperprotettività e dipendenza [10]. Altri fattori di rischio sono le caratteristiche dell'ambiente scolastico, la disabilità, la discriminazione razziale e quella perpetrata verso altri gruppi di minoranza [11].
Le ricerche che si sono proposte di valutare l'incidenza e la prevalenza del bullismo hanno dimostrato l'ampia diffusione del fenomeno nelle scuole. I primi lavori condotti in Norvegia da Dan Olweus [1] riportavano una prevalenza del 15% di soggetti coinvolti sia come bulli che come vittime. In Gran Bretagna, Whitney e Smith [2] hanno trovato una percentuale del 27% nelle scuole elementari e del 10% nelle scuole medie di bambini che dichiaravano di aver subito prepotenze negli ultimi mesi. In Australia, Rigby e Slee [13] hanno osservato che il 15% dei bambini delle elementari aveva subito delle prepotenze. In Italia la ricerca sul bullismo è cominciata negli anni 90 con la rilevazione del fenomeno nelle città di Firenze e Cosenza. In questa studio condotto su 1379 alunni di età compresa tra gli 8 e i 14 anni emergevano i seguenti risultati: i ragazzi che dichiaravano di aver subito prepotenze erano il 42% nelle scuole elementari e il 28% nelle scuole medie mentre la percentuale di coloro che perpetravano le prepotenze erano il 20% e il 16% rispettivamente nelle scuole elementari e medie [14]. Un'altra esperienza condotta in 6 regioni italiane ha riportato la presenza del fenomeno bullismo del 40% delle scuole elementari e del 22% nelle scuole medie [15]. Questa differenza quantitativa tra la realtà italiana e quella di altri paesi industrializzati sottolinea una situazione drammatica e grave confermata anche dallo studio condotto nella regione Campania dal gruppo di Bacchini nel 2009. In questo studio realizzato in tutte le province della regione (Campania), si affermava che circa il 30% dei ragazzi era coinvolto in episodi di bullismo [16].
Le conseguenze del bullismo, che possono riguardare sia i bulli che le vittime, sono a breve e a lungo termine. Ricordiamo che un bullo presenta un rischio aumentato di rifiuto e abbandono scolastico, depressione, disturbi della condotta, comportamenti anti-sociali e devianti in età adolescenziale e adulta e uso e abuso di sostanze[17].
La vittima di bullismo sviluppa ben presto sentimenti di inadeguatezza, insicurezza e bassa autostima e con il tempo può manifestare una psicopatologia ansioso-depressiva. Entrambi i gruppi sono a rischio di comparsa di sintomi psicotici e ideazione e tentativi di suicidio [19-22].
Pertanto lo studio del bullismo e dei fenomeni ad esso associati rappresenta un dovere da parte degli operatori della salute mentale anche nella prospettiva di poter programmare interventi di informazione e sensibilizzazione rivolti alle famiglie e/o insegnanti e in particolare per programmare progetti di intervento più mirati in classi e ambienti dove il fenomeno è maggiormente rappresentato.

SCOPO DELLO STUDIO

L'indagine ha avuto lo scopo di effettuare una rilevazione epidemiologica dei fenomeni del bullismo nella città metropolitana di Napoli nell'anno scolastico 2015-2016.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Lo studio è stato cross-sectional. I dati sono stati ottenuti attraverso la somministrazione di un questionario ai ragazzi i cui genitori avevano precedentemente dato il consenso per effettuare la ricerca. L'equipe di ricerca, dopo l'approvazione del protocollo da parte del comitato etico delle Seconda Università degli studi di Napoli, ha effettuato un ciclo di incontri in ogni istituto scolastico:

1. incontro con il dirigente scolastico e presentazione del progetto di ricerca;
2. incontro con i docenti rappresentanti delle classi, presentazione del progetto di ricerca e formazione sul consenso informato da ottenere in forma scritta dai genitori;
3. somministrazione del questionario agli studenti.

Un membro dell'equipe di ricerca è stato sempre presente durante la somministrazione dei questionari ai ragazzi. Prima della compilazione del questionario, i ragazzi sono stati intrattenuti da un membro dell'equipe di ricerca con lo scopo di definire il concetto di bullismo e cyber-bullismo, riflettere su ciò che non è incluso all'interno di tale fenomeno, sull'anonimità delle risposte e sulla responsabilizzazione a fornire risposte veritiere con il fine di ottenere dati dall'elevato standard qualitativo.

Inoltre i ragazzi hanno trovato nella seconda e terza pagina del questionario diverse informazioni scritte sul loro coinvolgimento nella ricerca, definizione e confini dei fenomeni di bullismo e alla fine del questionario un ringraziamento per la loro collaborazione.

Per la raccolta dati è stato utilizzato il "*questionario sulle prepotenze tra ragazzi a scuola*" di A. Fonzi, M.L. Genta ed E. Menesini. Il questionario comprende diverse domande sulla presenza del bullismo (sia vittimizzazione che perpetrazione) e fenomeni associati (luoghi, reazione da parte delle vittime, reazioni degli insegnanti e famiglia, ecc.). Analisi di statistica descrittiva sono state utilizzate per descrivere il campione.

Campione della ricerca

Sono state selezionate 12 scuole medie della Città Metropolitana di Napoli, 6 nel comune di Napoli e 6 nella provincia di Napoli. Il campionamento è stato effettuato in base a due criteri: 1) area geografica e contesto socio-economico. La Tabella I descrive i 12 istituti scolastici selezionati. Dei 4444 studenti, sono stati raccolti i questionari di 2959 (67%) ragazzi. Il 33% degli studenti non ha compilato il questionario perché era assente o perché i genitori non avevano dato il consenso. In particolare 1298 (43,9%) afferiscono alle scuole della città di Napoli e 1661 (56,1%) a quelle della provincia. 1426 (48,2%) sono femmine e 1533 (51,8%) sono maschi. In I media hanno partecipato 1048 (35,4%) studenti, in II media 995 (33,6%) e in III media 916 (31%).

RISULTATI

Prevalenza del bullismo

1204 (40,7%) studenti hanno affermato di esser stati vittima di episodi di bullismo almeno una volta nella vita.

Tab. I. Elenco delle scuole che hanno partecipato alla ricerca nel comune e provincia della città metropolitana di Napoli.

Scuole
Napoli
I.C. statale Guido Della Valle, via Salita del casale, 20 - 80123, Napoli
I.C. statale Domenico Cimarosa, via Posillipo, 90 - 80123, Napoli
I.C. statale Sabatino Minucci, via Domenico Fontana, 136 - 80126, Napoli
I.C. statale Foscolo-Oberdan, piazza del Gesù Nuovo, 2 - 80134, Napoli
I.C. statale D'Aosta-Scura, piazza Montecalvario, 24 - 80134, Napoli
I.C. statale Giovanni XXIII-Aliotta, via Nuova Toscanella, 235 - 80145, Napoli
Provincia
I.C. 4 statale Pergolesi, via Raimondo Annechino, 131 - 80078, Pozzuoli (NA)
SS 1° Gramsci-Impastato, via Bartolo Longo, 20 - 80014, Giugliano In Campania (NA)
I.C. statale Raffaele Viviani, via Zì Carlo, 16 - 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
I.C. statale Nicola Amore, via Rosanea - 80048, Sant'Anastasia (NA)
S.M. statale Giovanni Pascoli, via Giuseppe Tagliamonte, 18- 80058 Torre Annunziata (NA)
I.C. statale Costiero, via Largo dei Tigli - 80069, Vico Equense (NA)

La Tabella II mostra la distribuzione delle vittime rispetto alla frequenza di tali episodi (una volta, due volte, 3/4 volte, 5/6 volte o più), negli ultimi 6 mesi. 651 (22%) ragazzi hanno ammesso di aver perpetrato episodi di bullismo (105-3,5% – riportavano almeno un episodio nella vita ma non negli ultimi 6 mesi). La Tabella III mostra la distribuzione dei bulli rispetto alla frequenza di tali episodi (una volta, due volte, 3/4 volte, 5/6 volte o più), negli ultimi 6 mesi (33-1,1% – riportavano almeno un episodio nella vita ma non negli ultimi 6 mesi).

Tab. II. Vittime, frequenze e percentuali.

Se hai subito delle prepotenze quante volte è successo negli ultimi 6 mesi?	
Una volta	488 (16,4%)
Due volte	274 (9,2%)
3/4 volte	213 (7,2%)
5/6 volte o più	124 (4,1%)
Mancanti	105 (3,5%)

Tab. III. Perpetratori, frequenze e percentuali.

Se hai fatto delle prepotenze quante volte è successo negli ultimi 6 mesi?	
Una volta	315 (10,6%)
Due volte	151 (5,1%)
3/4 volte	102 (3,4%)
5/6 volte o più	50 (1,6%)
Mancanti	33 (1,1%)

Differenze in base al sesso, classe frequentata e Napoli o provincia

Le differenze in base alle variabili esaminate che hanno dato risultati statisticamente significativi sono i seguenti: gli episodi di vittimizzazione mostrano una riduzione statisticamente significativa dal passaggio dalla I media alla III media, infatti in I media le vittime erano 477 (45,5%), in II media 399 (40,1%) e in III media 328 (35,8%); i bulli sono in prevalenza maschi (422, 27,5%) rispetto alle femmine (229, 16,1%). Non vi sono differenza statisticamente significative tra Napoli e provincia riguardo la vittimizzazione o perpetrazione.

I luoghi del bullismo

La figura 1 mostra la frequenza delle risposte delle vittime circa i luoghi nei quali avvengono gli episodi di bullismo. 348 (28,9%)hanno indicato che tali episodi sono avvenuti nell'*aula*; 226 (18,7%) hanno segnalato invece *altri luoghi* come lo spazio esterno alla scuola o lo scuolabus. 426 (35,3%) soggetti hanno invece affermato che tali episodi *non erano mai successi nell'ultimo periodo*.

Reazioni degli insegnanti e dei compagni ai fenomeni di bullismo

Le Figure 2 e 3 mostrano rispettivamente le razioni degli insegnanti e dei compagni nei confronti dei fenomeni di bullismo. Per 1368 (46,2%) studenti, gli insegnanti cercano *quasi sempre* di far smettere le prepotenze che un ragazzo subisce a scuola; per 834 (28,1%) questo avviene *qualche volta*; per 307 (10,3%) *quasi mai*. D'altra parte 1263 (42,6%) studenti hanno affermato che *qualche volta* i compagni cercano di far smettere le prepotenze che un ragazzo subisce a scuola; per 786 (26,5%) questo avviene *quasi mai* e per 440 (14,8%) *quasi sempre.*

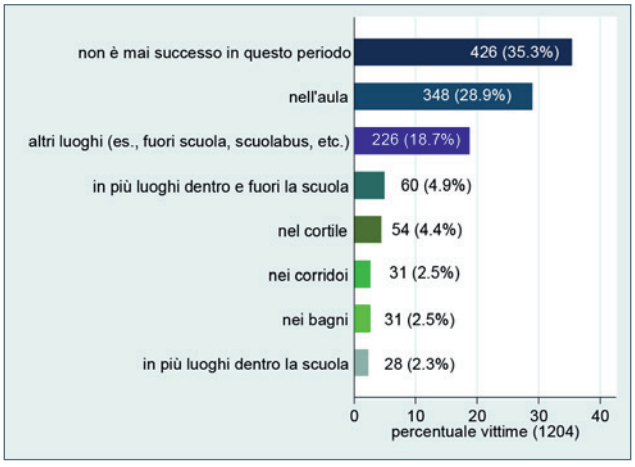

Fig. 1. Luoghi del bullismo (vittime: N. 1204).
A scuola dove hai subito prepotenze in questo periodo? (ultimi 6 mesi)

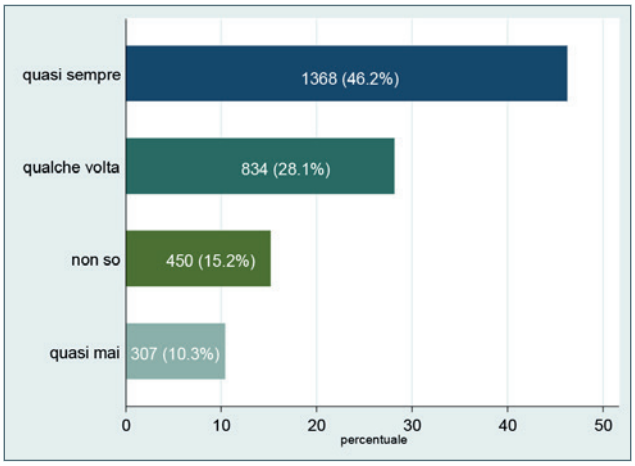

Fig. 2. Reazioni degli insegnanti ai fenomeni di bullismo (totale del campione: N. 2959).
Quante volte gli insegnanti cercano di far smettere le prepotenze che un ragazzo subisce a scuola?

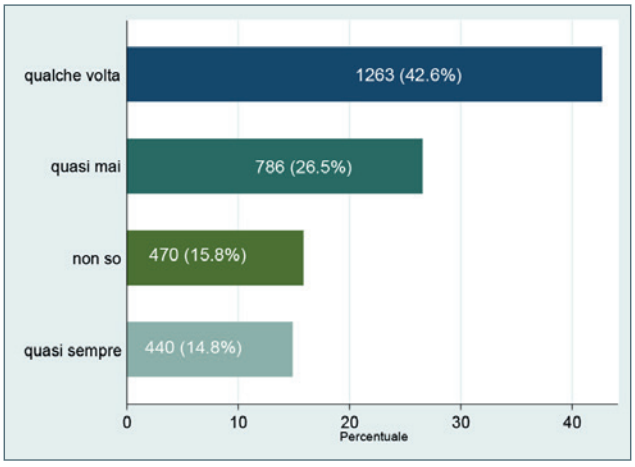

Fig. 3. Reazioni dei compagni ai fenomeni di bullismo (totale del campione: N. 2959).
Quante volte gli altri compagni cercano di far smettere le prepotenze che un ragazzo subisce a scuola?

Le vittime: parlare con gli insegnanti e i genitori

Le Figure 4 e 5 mostrano le risposte delle vittime riguardo la possibilità di parlare con insegnanti e famiglia rispetto gli episodi di vittimizzazione subiti. 370 (20,3%) e 579 (48%) hanno risposto affermativamente di aver parlato rispettivamente con insegnanti e genitori rispetto gli episodi occorsi. 589 (48,9%) e 380 (31%) hanno invece risposto negativamente riguardo l'aver parlato con insegnanti e genitori, rispettivamente.

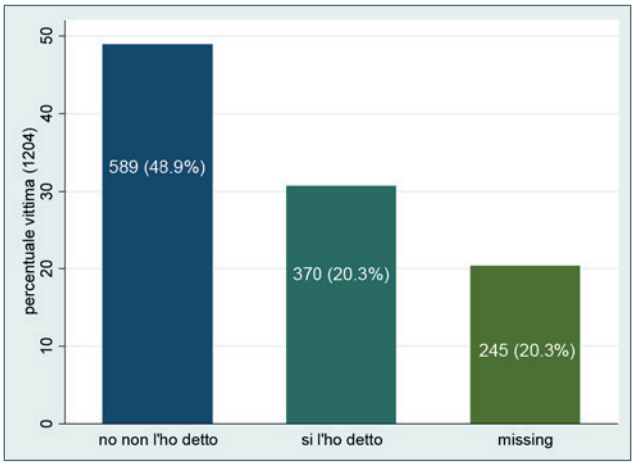

Fig. 4. Le vittime: parlare con gli insegnanti (vittime: N. 1204).
Hai detto a qualcuno dei tuoi insegnanti che hai subito delle prepotenze da parte di altri ragazzi in questo periodo? (ultimi 6 mesi)

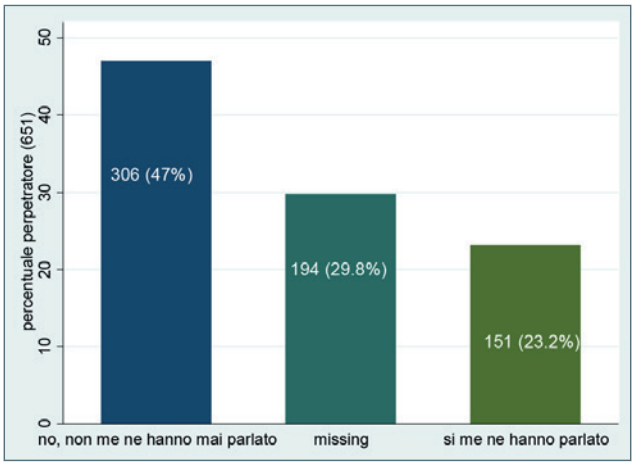

Fig. 6. I bulli: l'intervento degli insegnanti (bulli: N. 651).
Qualche insegnante ha parlato con te delle tue prepotenze verso gli altri ragazzi a scuola durante questo periodo? (ultimi 6 mesi)

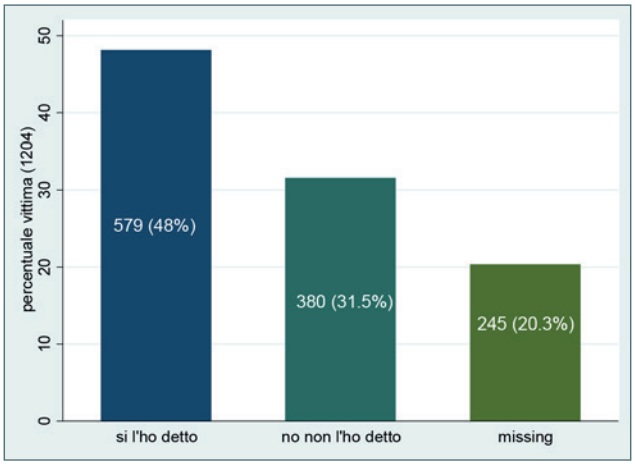

Fig. 5. Le vittime: parlare con i genitori (vittime: N. 1204).
Hai detto a qualcuno in famiglia che avevi subito delle prepotenze da parte di altri ragazzi in questo periodo? (ultimi 6 mesi)

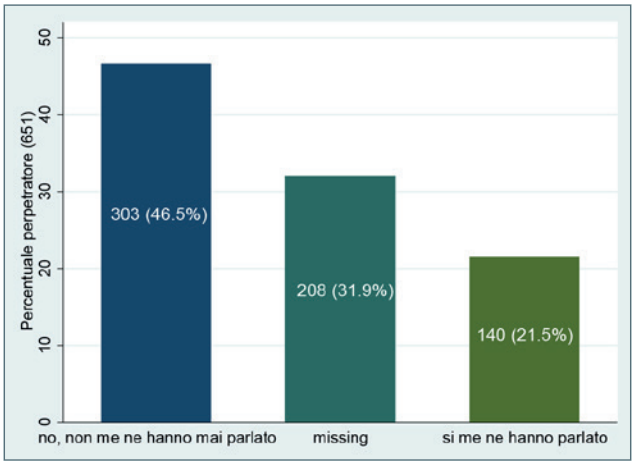

Fig. 7. I bulli: l'intervento della famiglia (bulli: N. 651).
Qualcuno in famiglia ha parlato con te delle tue prepotenze verso gli altri ragazzi a scuola durante questo periodo? (ultimi 6 mesi)

I bulli: l'intervento degli insegnanti e genitori

Le Figure 6 e 7 mostrano le risposte dei bulli riguardo la possibilità che gli insegnati e la famiglia abbiano parlato con lui circa gli episodi perpetrati. 151 (23,2%) e 140 (21,5%) hanno dichiarato che insegnanti e genitori, rispettivamente, hanno parlato con loro delle prepotenze effettuate. 306 (47%) e 303 (46,5%) hanno invece risposto negativamente rispetto a tale possibilità (insegnanti/genitori).

CONCLUSIONI

Lo studio condotto in 12 scuole medie della città metropolitana di Napoli ha evidenziato una serie di dati di prevalenza interessanti nei riguardi dei fenomeni di bullismo nella città metropolitana di Napoli.

I partecipanti allo studio sono stati 2959, 1298 (43,9%) appartenenti a una scuola nella città di Napoli e 1661 (56,1%) a una scuola della provincia. Le femmine erano 1426 (48,2%) mentre i maschi 1533 (51,8%). In I media hanno partecipato 1048 (35,4%) studenti, in II media 985 (33,6%) e in III media 916 (31%).

La prevalenza *lifetime* della vittimizzazione da bullismo è stimata intorno al 41% degli studenti della scuola media. La prevalenza *lifetime* rappresenta la

percentuale di giovani studenti che hanno subito almeno un episodio di bullismo nella loro vita.
La prevalenza *lifetime* della perpetrazione da bullismo è stimata intorno al 22% degli studenti della scuola media. La prevalenza *lifetime* rappresenta la percentuale di giovani studenti che hanno perpetrato almeno un episodio di bullismo nella loro vita.
La definizione di bullismo include la ripetitività degli episodi. Ai partecipanti allo studio è stato quindi chiesto poi quante volte negli ultimi 6 mesi (e quindi nell'a.a. scolastico 2015-2016) hanno subito e perpetrato atti di bullismo. Il 7% e il 4% delle vittime hanno dichiarato di aver subito episodi di prepotenza 3 o 4 volte e 5 o 6 volte o più, rispettivamente. Tra i bulli, il 3,5% e l'1,5% hanno dichiarato di aver messo in atto episodi di prepotenza 3 o 4 volte e 5 o 6 volte o più, rispettivamente. Si può affermare che circa l'11% del campione ha subito episodi di vittimizzazione frequente negli ultimi 6 mesi e circa il 5% del campione ha perpetrato episodi di bullismo negli ultimi 6 mesi.
Tra le vittime le differenze tra Napoli e provincia e maschi e femmine risultano minime e non statisticamente significative. Globalmente e nel dettaglio tutte le forme di vittimizzazione tendono a decrescere, in maniera statisticamente significativa, dalla prima alla terza media.
Tra i perpetratori le differenze tra Napoli e provincia risultano minime e non statisticamente significative. La differenza tra perpetratori maschi è femmine è evidente e statisticamente significativa e i dati indicano che i bulli sono in netta prevalenza appartenenti al sesso maschile. I dati sulla perpetrazione di atti di bullismo in base alla classe mostrano un trend pressoché costante.
Tra i fenomeni associati, i dati mostrano che gli episodi di vittimizzazione avvengono prevalentemente in aula, nella classe frequentata dalla vittima o in luoghi al di fuori della scuola come lo scuolabus. Secondo gli studenti, gli insegnanti cercano nel 74,4% di far smettere le prepotenze in classe, ma un 10,4% dei ragazzi afferma che gli insegnanti non intervengono quasi mai in queste questioni. Gli altri compagni tendono a intervenire nel 57,6% in episodi di bullismo, ma un cospicuo numero, il 26,6%, tende a non intervenire. Negli ultimi 6 mesi solo il 30% dei ragazzi ha parlato con i propri insegnanti di episodi di bullismo subiti mentre il 50% ne ha parlato con la famiglia. Tra i bulli solo il 23 e il 21% hanno dichiarato che gli insegnanti o la famiglia hanno parlato con loro delle loro prepotenze.
I dati di prevalenza descritti mostrano l'importanza di affrontare un fenomeno cosi diffuso come il bullismo nella scuola. La prevenzione del bullismo è un tema attuale e vi sono differenti tipologie proposte le quali prevedono interventi curriculari o modelli di supporto tra pari [24]. Le modalità di intervento sono molteplici ma tutte mirano a una riduzione del fenomeno. I risultati si ottengono quando tutto il gruppo classe è coinvolto nella prevenzione. Infatti gli obiettivi sono quelli di aumentare coloro che difendono la vittima, ridurre i sostenitori del bullo e creare le condizioni affinché la vittima possa rivolgersi serenamente agli insegnanti per chiedere aiuto. Data l'importanza di studiare tutti i fattori associati al bullismo (cause, conseguenze, cyber-bullismo) sono necessari ulteriori studi e l'utilizzo di misure che valutino gli aspetti dimensionali del fenomeno e l'associazione aspetti sociodemografici, psicologici e psicopatologici.

Ringraziamenti

L'equipe di ricerca desidera ringraziare i dirigenti scolastici, i professori, il personale tecnico, gli studenti (e i loro genitori) delle scuole che hanno partecipato alla ricerca.
Si ringrazia la Fondazione Banco di Napoli che ha finanziato lo studio.

Bibliografia

1 Olweus D. *Bullying at school: what we know and what we can do*. Oxford (UK): Blackwell 1993.
2 Whitney I, Smith PK. *A survey of the nature and extent of bullying in junior/middle and secondary school*. Educational Research 1993;35:3-25.
3 Wang J, Iannotti RJ, Nansel TR. *School bullying among adolescents in the United States: physical, verbal, relational, and cyber*. J Adolescent Health 2009;45:368-75.
4 Dempsey AG, Sulkowski ML, Nichols R, et al. *Differences between peer victimization in cyber and physical settings and associated psychosocial adjustment in early adolescence*. Psychology in the Schools 2009;46(10).
5 Wang J, Nansel TR, Iannotti RJ. *Cyber and traditional bullying: differential association with depression*. J Adolescent Health 2011;48:415-7.
6 Salmivalli C, Lagerspetz K, Bjorqvist K, et al. *Bullying as a group process: participant roles and their relations to social status within the group*. Aggressive Behavior 1996;22:1.
7 Sutton J, Smith PK. *Bullying as a group process: an adaptation of the participant role approach*. Aggressive Behavior 1999;25:97-111.
8 Sutton J, Smith PK, Swettenham J. *Bullying and theory of mind: a critique of the social social skills deficit view of anti-social behaviour*. Social Development 1999;8:117-27.
9 Hansen TB, Steenberg LM, Palic S, et al. *A review of psychological factors related to bullying victimization in schools*. Aggression and Violent Behavior 2012;17:383-7.
10 Genta ML. *Il bullismo. Ragazzi aggressivi a scuola*. Roma: Carocci Editore 2002.
11 Belacchi C, Beatrice B, Menesini E. *Il bullismo in età adolescenziale: entità e caratteristiche del fenomeno dopo l'obbligo scolastico.* Il bullismo a scuola: fattore di rischio evolutivo; 15 Dicembre 2000.

[12] Olweus D. *Aggression in the schools: bullies and whipping boys.* Washington: Hemisphere 1978.

[13] Rigby K, Slee PT. *Bullying among Australian school children: reported behavior and attitudes toward victims.* J Soc Psychol 1991;131:615-27.

[14] Genta ML, Menesini E, Fonzi A, et al. *Le prepotenze tra bambini a scuola: risultati di una ricerca condotta in due città italiane: Firenze e Cosenza*. Età Evolutiva 1996;53:73-80.

[15] Fonzi A. *Il bullismo in Italia: il fenomeno delle prepotenze a scuola dal Piemonte alla Sicilia: ricerche e prospettive d'intervento*. Firenze: Giunti 1997.

[16] Bacchini D. *Il bullismo: indagine Conoscitiva nella Regione Campania*. 2009.

[17] Nansel TR, Craig W, Overpeck MD et al. *Health behaviour in school-aged children bullying analyses working g. cross-national consistency in the relationship between bullying behaviors and psychosocial adjustment*. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:730-6.

[18] Salmon G, James A, Smith DM. *Bullying in schools: self reported anxiety, depression, and self esteem in secondary school children*. BMJ 1998;317:924-5.

[19] Catone G, Pisano S, Broome M. et al. *Continuity between stressful experiences and delusioncontent in adolescents with psychotic disorders - a pilot study*. Scand J Child Adolesc Psychiatr Psychol 2016;4:14-22.

[20] Catone G, Marwaha S, Kuipers E, et al. *Bullying victimisation and risk of psychoticphenomena: analyses of British national survey data*. Lancet Psychiatry 2015:618-24.

[21] Moffa G, Catone G, Kuipers J, et al. *Using directed acyclic graphs in epidemiological research in psychosis: an analysis of the role of bullying in psychosis*. Schizophr Bull 2017:43:1273-9.

[22] Catone G, Marwaha S, Lennox B, et al. *Bullying victimisation and psychosis: the interdependence and independence of risk trajectories*. BJPsych Advances 2017;23:397-406.

[23] Kim YS, Leventhal B. *Bullying and suicide. A review*. Int J Adolescent Med Health 2008;20:133-54.

[24] Menesini E. *Bullismo: le azioni efficaci della scuola. Percorsi italiani alla prevenzione e all'intervento*. Trento: Edizioni Erickson 2003.

ARTICOLO ORIGINALE

Impatto e rischi delle nuove tecnologie informatiche negli adolescenti: risultati di un sondaggio condotto su 1534 soggetti

Impact and risks of new information technologies in adolescents: results of a survey conducted on 1534 subjects

R. Marotta[1], U. Rapetto[2], M.F.M. Vismara[3], V. Meschesi[4], J. Toaff[5], C. Settanni[6], R. Cemicetti[4], B. Zepponi[7], S.M. Lavano[8], F. Lavano[8], G. Pulvirenti[9]

[1] Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università "Magna Graecia", Catanzaro; [2] HKAO Consulting, Roma; [3] Graduate School of Medical Genetics XXVI Cycle, Dipartimento di Medicina Sperimentale della Facoltà di Medicina e Odontoiatria, Università Sapienza, Roma; [4] LIDU-Lega Italiana Diritti dell'Uomo, Roma; [5] Communication Science and Media Consulting, Versailles, France; [6] Settanni Consulting Group, Roma; [7] IMAGO Psycotherapy Clinic, Roma, [8] Dipartimento Scienze della Salute, Catanzaro; [9] Dipartimento di Scienze Cognitive, Psicologiche, Pedagogiche e degli Studi Culturali, Università di Messina

Riassunto

Le nuove tecnologie informatiche sono parte del tessuto socio-culturale. È necessario conoscerne modalità d'uso, opportunità e rischi per non intaccare il benessere psico-fisico dei ragazzi. Lo scopo del presente lavoro è stato pertanto quello di: 1) indagare modalità di accesso ed uso di internet per individuare pericoli e condotte rischiose, 2) produrre dati scientifici utili per elaborare strategie d'intervento che rendano internet un posto più sicuro. Lo studio, condotto nell'ambito del programma "Strategies for a Better Internet for Children" della Commissione Europea, rappresenta il risultato del progetto "Anche io ho qualcosa da dire" di Telecom Italia che ha permesso di raccogliere numerosi contributi poi confluiti nell'elaborazione di 45 domande relative a tre macro aree di interesse. Il questionario è stato somministrato a 1534 studenti della città di Catanzaro dell'età di 13-19 anni. I dati emersi hanno fornito un quadro delle modalità di apprendimento, uso e accesso ad internet, delle attività di *social-networking* e del ruolo delle figure di riferimento e della percezione dei rischi da parte dei ragazzi.

Parole chiave: Adolescenti, Internet, Social media, Questionario

Summary

New information technologies are a fundamental part of our world and must be conceived as an instrument rather than a hindrance. Parental guidance, schooling, and medical counseling are needed for a sound development of the child in this critical stage. The aim of the study was to: 1) investigate modalities of access and use of the Internet by teenagers to assess risks and risky behaviors; 2) provide scientific data to further evaluate and counsel a safer use of these technologies. The study was conducted under the program "Strategies for a Better Internet for Children" of the European Commission. It represents the main result of the project launched by Telecom Italia, "Anche io ho qualcosa da dire" (I too have something to say), thanks to which many contributions were collected and used to develop a survey. The questionnaire consisted in 45 questions, covering three macro areas of interest and it was administered to all 1534 students (aged 13-19 years) in the city of Catanzaro, Italy. The collected data provided a picture of the ways of learning, use and access to the Internet, social networking activities and the role of reference figures and the perception of risks by young people.

Key words: Adolescent, Internet, Social media, Questionnaires

CORRISPONDENZA

R. Marotta, Cattedra/UOC Pediatria Universitaria, Ospedale Civile "Pugliese", viale Pio X, 88100 Catanzaro - E-mail: marotta@unicz.it

INTRODUZIONE

Il nostro mondo è dominato da tecnologie informatiche che hanno modificato le dinamiche relazionali e favorito ambienti di crescita inediti. Nonostante l'importanza dei nuovi strumenti di comunicazione, la comprensione dei processi da essi mediati è parziale [1 2]. Quando i media tradizionali parlano di adolescenti e internet l'attenzione è spesso limitata a ciò che emerge dalla cronaca: cyberbullismo, pratiche di *public shaming* e *stalking*. La realtà è più complessa [3-5]. La pubblicazione di materiale, la possibilità di partecipare a dibattiti pubblici con un click e creare profili personalizzabili per tessere reti sociali online sono tutti elementi innovativi con ricadute ancora ignote sullo sviluppo emozionale e cognitivo dei ragazzi [6]. I rischi derivanti dall'utilizzo delle tecnologie informatiche possono essere relativi a: 1) contenuti (illegali o nocivi) e contatti (*cybergrooming*, *cyberstalking, cyberbullying*), 2) gestione errata della privacy, 3) forme di pubblicità e marketing che sfruttano le fragili capacità critiche dei più giovani [7]. Altra preoccupazione riguarda l'uso compulsivo di questi strumenti e il malcelato timore che la "virtualità" possa rimpiazzare la "realtà", modificando l'equilibrio psico-fisico dei ragazzi e impoverendone lo sviluppo cognitivo. Internet appare una dimensione piena di incognite che rischiano di oscurare le sue numerose opportunità. Una buona comprensione di questa realtà è preliminare a qualsiasi azione di intervento. Il presente studio si pone pertanto lo scopo di definire il livello di coinvolgimento, di consapevolezza dei pericoli, le modalità d'uso ed i motivi che spingono i teenagers a utilizzare internet [8].

MATERIALI E METODO

Il presente studio è stato condotto nell'ambito del progetto "Strategy for a better internet for children" [9] avviato dalla Commissione Europea nel maggio 2012 per creare una banca dati finalizzata a sviluppare strategie per rendere internet un posto sicuro per i giovani e fornire a questi e agli adulti le indicazioni necessarie per un uso in sicurezza.
A tale scopo è stato sviluppato un questionario basato su un lavoro di indagine preliminare condotto in collaborazione con la Commissione Europea, l'azienda Telecom Italia e le autorità scolastiche locali [10 13]. Nel giugno 2012 Telecom Italia ha dato vita agli "Stati Generali della Tutela dei Minori Online" e varato il progetto "ANCHE IO HO QUALCOSA DA DIRE" [14], curato da Umberto Rapetto. Dopo la ricognizione degli interlocutori è stato redatto un *syllabus*, ossia un elenco di tematiche chiave concretizzatesi in idee e proposte operative. È seguita la formulazione di un pool di domande, validato dal Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università degli Studi Magna Grecia di Catanzaro e dalle autorità scolastiche competenti che ne hanno autorizzato la somministrazione agli studenti degli istituti superiori di Catanzaro.
Il questionario anonimo, costituito da 45 domande a risposta chiusa SI/NO, è stato articolato in tre macro aree di interesse: 1) accesso e apprendimento di internet; 2) modalità d'uso e *social networking*; 3) percezione del rischio e tendenza a mettere in atto comportamenti pericolosi. Il questionario è stato proposto nel corso dell'anno scolastico 2013-2014 a tutta la popolazione di studenti delle scuole pubbliche superiori di Catanzaro, per un totale di 1534 studenti di età compresa fra i 14 e i 18 anni (54,6% maschi - 43,3% femmine - 2,2% nd). Le schede sono state ritirate e poi analizzate.

1) Accesso e apprendimento

Questa area riguarda le abitudini di accesso a internet, il tipo, la disponibilità e la proprietà dei dispositivi, le modalità di apprendimento e l'attitudine a discutere con gli adulti delle proprie attività in rete. Dall'analisi delle risposte è emerso che i dispositivi mobili (smartphone, tablet) rappresentano lo strumento privilegiato di accesso a internet (79%). Il 96% dei ragazzi possiede o ha accesso ad un computer con una connessione internet. L'età media in cui gli adolescenti di Catanzaro iniziano a usare internet è 9 anni. Il 53% dei maschi e il 41% delle femmine si dichiara autodidatti. Nel 30% l'apprendimento è mediato dai familiari e le indicazioni più fornite dai genitori sono di evitare comunicazioni con gli estranei (81%) e non diffondere dati personali (72%). Il 61,1% degli adolescenti racconta ai genitori cosa fa su internet.

2) Modalità di utilizzo e *social networking*

Questa area comprende un primo ambito relativo ad abitudini sociali, scopo e durata media dei collegamenti a internet e un secondo relativo alla gestione dell'identità personale in rete. In questa sezione è emerso che i nostri ragazzi accedono a internet per scaricare musica e film (88%), chattare e scambiare messaggi (86%), cercare informazioni per attività scolastiche e notizie (79%). Le piattaforme sociali più utilizzate sono Facebook (85%), Youtube (61%), Google+ (52%); il 72% degli adolescenti utilizza il proprio nome e cognome sui social network, il 28% pseudonimi, il 12% profili falsi. Il 74% degli intervistati dichiara di avere più amici che nella vita reale e il 40% di conoscere personalmente tutti i contatti del proprio Facebook.

3) Percezione del rischio e comportamenti rischiosi

Questa area si divide in tre ambiti. Il primo raccoglie dati su *cyberbullying*, *shaming* e incontri organizzati con

soggetti conosciuti in rete, il secondo indaga problematiche connesse alla condivisione di materiale privato e il terzo riguarda la percezione del rischio. Il 27% dei nostri adolescenti afferma di aver ricevuto inviti a incontrare individui conosciuti online, e l'8,7% di questi ha realizzato gli incontri. La disponibilità a scambiare materiali personali con ricariche telefoniche o regali, è stata riscontrata in meno del 10% dei casi. Il 35% degli adolescenti ha paura che altri possano parlare male di loro in rete, mentre il 22% ammette di aver avuto esperienze spiacevoli. Il 23% dichiara di discutere online argomenti di cui si vergognerebbe di parlare. Il 62% degli intervistati carica foto o filmati in rete, ma solo l'8% riconosce di aver pubblicato materiale compromettente.
Gli adolescenti sembrano consci dei rischi associati a determinate condotte su internet: l'84% sa che alcune attività sono passibili di denuncia e che la polizia è in grado di ottenere informazioni personali sugli utenti per investigare comportamenti e condotte illegali (78%). Circa il 43% dei ragazzi ammette di aver litigato o insultato qualcuno in rete, mentre un 16% dichiara di provare soddisfazione o piacere nella visione di contenuti violenti.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Lo sviluppo non conosce strade totalmente obbligate, le traiettorie evolutive sono plastiche e risentono dell'ambiente di vita. Oggi assistiamo a un drammatico mutamento delle condizioni ambientali che un tempo ospitavano l'adolescenza e ciò è dovuto anche al progresso tecnologico Tali cambiamenti si riflettono sullo sviluppo cognitivo e socio-emotivo [1 2]. Descrivere quindi il rapporto dei ragazzi con internet rappresenta una priorità [15].
Fra i rischi maggiormente associati all'uso di internet, il fenomeno del *cyberbullying* [16-18], termine che fa riferimento ad atteggiamenti intimidatori o denigratori verso terzi e alle meccaniche di *public shaming* online, assume una rilevanza particolare. La diffusione di questo genere di comportamenti sembra infatti legata ad alcuni attributi della comunicazione mediata dalle nuove tecnologie: anonimato, accessibilità e asincronicità [19 20].
L'anonimato consente di esercitare un controllo sulle informazioni personali condivise, con minore responsabilità della propria condotta. Tra i nostri adolescenti la condizione di anonimato è sempre meno frequente: il 71% usa il proprio nome e cognome sui social network, il 28,5% pseudonimi e solo il 12,5% profili falsi. Un certo grado di anonimato potrebbe promuovere maggiore apertura per una ridotta esposizione al giudizio sociale [20]. Questi effetti sono evidenti nell'ambito dell'esplorazione della sfera sessuale che nella vita "reale" soffre delle censure religiose e culturali. Il 23% degli adolescenti infatti utilizza internet per discutere di argomenti di cui sarebbe altrimenti restìo a parlare.
Gli adolescenti sono molto presenti nelle piattaforme di interazione sociale e in questi luoghi d'incontro virtuali scelgono i propri interlocutori in base alla condivisione di interessi nonostante le distanze geografiche. Ma maggiore facilità e frequenza d'accesso implicano anche maggiore possibilità di incorrere in situazioni rischiose bypassando limiti spazio-temporali [18]. Mentre il 35% dei nostri teenager ha dichiarato di temere umiliazioni e ritorsioni online, il 15% ha ammesso di aver usato internet per vendicarsi, ricattare o semplicemente nuocere a qualcuno.
La comunicazione online può essere anche asincrona, permettendo così ai timidi e agli insicuri [21] di sfruttare questa proprietà per superare le proprie difficoltà sociali. L'altra faccia della medaglia è rappresentata dalla maggiore vulnerabilità ai fenomeni di *cybergrooming*, sollecitazioni indesiderate e molestie a sfondo sessuale [22].
La frequenza e il livello di consapevolezza di tali situazioni e la percezione del rischio è stato valutato nel cluster 3. In questo ambito emerge una differenza di genere: le ragazze sembrano più protette dei ragazzi, ricevono più indicazioni dai propri tutori e sono più propense a parlare delle loro attività in rete (30,3% *vs* 28,5%). I maschi sono più a rischio: accettano più spesso di incontrare estranei conosciuti in rete (9% *vs* 4%), postano materiale compromettente (8% *vs* 3%) e sono più disposti a barattare contenuti personali online (10% *vs* 4%). Meno del 50% dei giovani parla delle proprie attività in rete con gli adulti. Il processo di apprendimento è sempre più autonomo: il 30% del campione si professa autodidatta.
Altra fonte di preoccupazione riguarda l'uso compulsivo di queste tecnologie. I nostri dati (cluster 1 e 2) confermano che i ragazzi approcciano questi strumenti precocemente a circa 9 anni d'età. Il 97% degli intervistati ha accesso ad un computer e ad una connessione internet, il 79% possiede uno smartphone o un tablet, il 43% vorrebbe possedere l'ultimo modello di smartphone piuttosto che uno scooter, sebbene l'88,6% di essi continui a preferire una giornata al mare piuttosto che chattare o giocare online.
Una delle possibilità apparentemente connesse all'uso di piattaforme di *social networking* è che esse siano in grado di modificare l'ampiezza della rete sociale di supporto individuale, che secondo l'antropologo e psicologo evoluzionista Robin Dunbar consta normalmente di circa 150 individui [23]. Tale stima viene smentita dalle piattaforme sociali come Facebook e Twitter, in cui è facile imbattersi in profili con più di 1000 "amici": il 28,6 % dei nostri studenti riporta di avere da 200 a 500 amici su Facebook, il 21% più di 500 e il 16,4% più di 1000.

I siti di *social networking* tendono a costituire punti di incontro virtuali per amici e conoscenti della vita reale, a cui si aggiungono cerchie di contatti più volatili nati sul web: il 40% degli intervistati conosce personalmente tutti i propri contatti di Facebook (solo il 3% neanche uno). Sembra quindi che internet offra nuove modalità per mantenere la propria rete sociale, arricchendola di conoscenze indirette e superficiali, utili al benessere generale del soggetto [24].

Per ciò che concerne l'impatto delle nuove tecnologie digitali sullo sviluppo cognitivo il dibattito è ancora aperto. I nostri ragazzi vivono come in una sala giochi, con apparecchi che garantiscono accesso costante alla rete e in grado di convogliare a ritmo incalzante grosse quantità di informazioni da processare molto velocemente. Allo stesso tempo, i motori di ricerca ampliano notevolmente le possibilità conoscitive. Queste osservazioni sono in linea con alcuni nuovi approcci allo studio della mente che rigettano una visione internalista e cerebrocentrica del pensiero, difendendo il ruolo centrale svolto dall'intero sistema biologico in relazione al contesto eco-socio-culturale in cui opera [25]. Le declinazioni più esternaliste di questa prospettiva considerano tali strumenti delle vere e proprie estensioni, anche da un punto di vista costitutivo, dei processi cognitivi. Questo paradigma teorico sembra dunque particolarmente adatto a trovare ulteriore supporto empirico negli sviluppi d'uso delle tecnologie attuali [26], pur nel timore che tali strumenti possano impoverire le abilità cognitive, mnemoniche, sensomotorie, e socio-relazionali dei ragazzi [27] o in generale influire negativamente sul loro sviluppo psico-emotivo. Internet tuttavia non è di certo la prima innovazione tecnologica in grado di trasformare gli abiti cognitivo-comportamentali della nostra specie [28]. La letteratura corrente inoltre raramente distingue le differenti pratiche associate all'uso di internet e tende a trarre conclusioni vaghe e spesso contraddittorie [19].

Allo stato, etichettare questi mutamenti come negativi o positivi di per sé rappresenta un'operazione scientificamente ingenua [29]. Poiché queste tecnologie sono in costante mutamento, la situazione descritta potrebbe non rispecchiare la realtà tra qualche anno. Nel complesso, il presente lavoro fornisce un'accurata descrizione delle pratiche connesse all'uso di internet da parte di un campione di adolescenti italiani nell'anno scolastico 2013-2014, permettendo una discreta generalizzabilità dei risultati [8]. Inoltre riteniamo che questi dati possano essere impiegati in futuri studi di tipo comparativo o finalizzati a valutare l'andamento del fenomeno.

Bibliografia

1 Madden M, Cortesi S, Gasser U, et al; Pew Research Center. 2012. *Parents, teens and online privacy*. URL: http://www.pewinternet.org/files/old-media//Files/Reports/2012/PIP_ParentsTeensAndPrivacy.pdf [accessed 2016-01-18 [WebCite Cache ID 6eenGAGHQ

2 Anderson M. Pew Research Center. 2016. *Parents, teens and digital monitoring*. URL: http://www.pewinternet.org/files/2016/01/PI_2016-01-07_Parents-Teens-Digital Monitoring_FINAL.pdf [accessed 2016-01-19 [WebCite Cache ID6eenJ38F1

3 Lenhart A; Pew Research Center. 2015. *Teens, social media & technology Overview 2015*. URL: http://www.pewinternet.org/2015/04/09/teens-social-media-technology-2015/ [accessed 2016-01-19 [WebCite Cache ID 6eelhr9CB

4 Greenfield P. *Developmental considerations for determining appropriate Internet use guidelines for children and adolescents*. J Appl Dev Psychol 2004;25:751-62.

5 Lenhart A, Smith A, Anderson M, et al.; Pew Research Center. 2015. *Teens, technology & friendships*. URL: http://www.pewinternet.org/files/2015/08/Teens-and-Friendships-FINAL2.pdf [accessed 2016-01-20 [WebCite Cache ID 6eezMsHYQ

6 Prensky M. *Digital natives, digital immigrants part 2: do they really think differently?* On the Horizon 2001;9(6):1-6

7 OECD. OECD-ilibrary. 2011. *The protection of children online: risks faced by children online and policies to protect them*. URL: http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/5kgcjf71pl28-en.pdf?expires=1494482073&id=id&accname=guest&checksum=BDF4E400461F96E5B96130FDF50EF5C2 [WebCite Cache ID 6n01diTX6

8 Vismara M, Toaff J, Pulvirenti G et al. *Internet use and access, behavior, cyberbullying, and grooming: results of an investigative whole city survey of adolescents*. Interact J Med Res 2017;6:e9.

9 Europa. *Creating a better internet for kids*. URL: http://ec.europa.eu/digital-agenda/en/creating-better-internet-kids [accessed 2016-01-24 [WebCite Cache ID 6emMDp7iz

10 Madden M, Lenhart A, Cortesi S, et al.; Pew Research Center. 2013. *Teens, social media and privacy*. URL: http://www.pewinternet.org/files/2013/05/PIP_TeensSocialMediaandPrivacy_PDF.pdf [accessed2016-01-20 [WebCite Cache ID 6eezfZCdW

11 Smahel D. LSE. 2014. *The meaning of online problematic situations for children*. URL: http://eprints.lse.ac.uk/56972/1/EU_Kids_Online_Report_Online_Problematic_Situations_for_Children_June2014.pdf [accessed 2016-01-20 [WebCite Cache ID 6ef0xAOUr

12 Livingstone S, Haddon L, Görzig A, Ólafsson K. LSE. 2011. *Risks safety on the internet: the UK report*. URL: http://www.lse.ac.uk/media@lse/research/EUKidsOnline/EU%20Kids%20II%20(2009-11)/National%20reports/UKReport.pdf [accessed 2016-01-20 [WebCite Cache ID 6ef1JXMcO

13 Hasebrink U, Görzig A, Haddon L, et al. LSE. 2011. *Patterns of risk and safety online*. URL: http://www.lse.ac.uk/media@lse/research/EUKidsOnline/EU%20Kids%20II%20

(2009-11)/EUKidsOnlineIIReports/D5%20Patterns%20of%20risk.pdf [accessed 2016-01-20 [WebCite Cache ID 6ef14vjFb

14 Telecom Italia. *Parte da Genova il Tour "Anche io ho qualcosa da dire"*. URL: http://www.telecomitalia.com/tit/it/archivio/media/note-stampa/market/2013/10-11.html [WebCite Cache ID 6emPvsode.

15 Ellison N, Steinfield C, Lampe C. *The benefits of facebook "friends:" social capital and college students' use of online social network sites*. J Comput Mediat Commun 2007:1168.

16 Tokunaga RS. *Following you home from school: a critical review and synthesis of research on cyberbullying victimization*. Comput Human Behav 2010;26:277-87.

17 Kiriakidis SP, Kavoura A. *Cyberbullying: a review of the literature on harassment through the internet and other electronic means*. Fam Community Health 2010;33:82-93.

18 Foody M, Samara M, Carlbring P. *A review of cyberbullying and suggestions for online psychological therapy*. Internet Interv 2015;2:235-42.

19 Valkenburg PM, Peter J. *Online communication among adolescents: an integrated model of its attraction, opportunities, and risks*. J Adolesc Health 2011;48:121-7.

20 Qian H, Scott C. *Anonymity and self-disclosure on weblogs*. J Comput Mediat Commun 2007;12:1428-51.

21 Chan MC. *Shyness, sociability, and the role of media asynchronicity in the use of computer-mediated communication for interpersonal communication*. Asian J Soc Psychol 2011;14:84-90

22 Wolak J, Finkelhor D, Mitchell KJ, et al. *Online "predators" and their victims: myths, realities, and implications for prevention and treatment*. American Psychologist 2008;63:111-28.

23 Dunbar RI. *The social brain hypothesis and its implications for social evolution*. Ann Hum Biol 2009;36:562-72.

24 Dunbar RIM. *Social cognition on the Internet: testing constraints on social network size*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2012;367:2192-2201.

25 Noe A. *Perchè non siamo il nostro cervello. Una teoria radicale della coscienza*. Milano: Raffaello Cortina Editore 2010.

26 Halpin H, Clark A, Wheeler M. *Towards a philosophy of the web: representation, enaction, collective intelligence*. 2010 Presented at: Proceedings of Web Science Conference; 2010; Raleigh, NC p. 26-27 URL: http://journal.webscience.org/324/2/websci10_submission_120.pdf

27 Carr N. The Atlantic. 2008. Is google making us stupid? URL: https://www.theatlantic.com/magazine/archive/2008/07/is-google-making-us-stupid/306868/ [WebCite Cache ID 6elDOGfxU

28 Loh KK, Kanai R. *How has the internet reshaped human cognition?* Neuroscientist 2016;22:506-20.

29 Ahn J. *The effect of social network sites on adolescents' social and academic development: current theories and controversies*. J Am Soc Inf Sci 2011;62:1435-45.

ARTICOLO ORIGINALE

Emergenze psichiatriche in età adolescenziale: studio comparativo tra soggetti italiani e stranieri

Psychiatric emergency in adolescents: comparative study between Italian and foreigner patients

A. Rigon, E. Gasparotto, L. Grandi, B. Morari, L. Zoccante

Istituto/Ente di appartenenza: U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione, Università di Verona

Riassunto

Negli ultimi 5 anni, nel nostro centro di terzo livello, ci sono stati 92 accessi in PS da parte di adolescenti, con un'età tra gli 11 e i 18 anni, per un quadro di emergenza psichiatrica. Il 14% proviene da una famiglia non italiana. Tra questi abbiamo analizzato il quadro clinico di 40 soggetti, effettuando un'analisi comparativa tra gli adolescenti italiani e gli stranieri. La valutazione psicodiagnostica effettuata comprende: raccolta anamnestica, valutazione cognitiva mediante *WISC-III* e *WISC-IV*, intervista diagnostica semistrutturata *K-SADS*. Il 60% degli adolescenti italiani presenta una commorbidità con un altro disturbo NPI, versus il 63% degli stranieri. Al momento dell'accesso, tra i soggetti italiani il 72% era agganciato al Servizio NPI territoriale versus il 45% dei soggetti stranieri. Durante il ricovero il 38% dei soggetti italiani ha iniziato una terapia psicofarmacologica per la prima volta, versus il 55% dei soggetti stranieri. Dalla nostra analisi emerge come nei primi 8 mesi del 2017 si sia verificato un incremento dell'11% del numero complessivo delle emergenze psichiatriche e un aumento del 44% delle emergenze psichiatriche negli adolescenti stranieri, di cui il 45% non era noto ai Servizi territoriali. Abbiamo evidenziato una differente prevalenza dei profili neuropsichiatrici tra i due campioni. Quali potrebbero essere i predittori di rischio di emergenza psichiatrica da considerare per una diagnosi precoce e per la prevenzione?

Parole chiave: Emergenza psichiatrica, Adolescenti, Stranieri

Summary

In the last five years 92 adolescents with an age range of 11-18 years access to our tertiary center for psychiatric emergency: 14% of them are foreigner patients. Among these we focus on 40 subjects for a comparative study between italian and foreigner adolescents. The diagnosis is based on a variety of methods, including medical history and clinical interview. We test the cognitive aspects with Italian version of WISC-III and WISC-IV. To analyze the neuropsychiatric condition we use Kiddie-sads structured interview. 60% of italian adolescents have familiarity with neuropsychiatric disorder versus 63% of foreigner adolescents. 72% of italian patient have already done a neuropsychiatric evaluation versus 45% foreigner patients. During the recovery 38% of italian patients start the first pharmacological therapy versus 55% foreigner patients. In the first 8 months of 2017 there was an increase of psychiatric emergency (11%) and an increase of psychiatric emergency in foreigner patients (44%). 45% of foreigner subjects have the first neuropsychiatric evaluation during the recovery. In this study we found different neuropsychiatric condition between italian and foreigner subjects. Is it possible to have an earlier diagnosis of these conditions? How can we prevent these psychiatric emergency?

Key words: Psychiatric emergency, Adolescents, Foreigner

CORRISPONDENZA

A. Rigon, U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Borgo Trento, p.le A. Stefani 1, 37126 Verona - E-mail:rigonantonella1987@gmail.com

INTRODUZIONE

Le urgenze psichiatriche in età evolutiva sono rilevate in letteratura come in costante aumento da diversi anni. In Italia l'aumento delle consulenze psichiatriche nell'ambito dell'emergenza pediatrica è del 38% dal 2001 al 2004 mentre il ricovero di adolescenti è aumentato dal 2008 al 2012, del 12%. Anche i dati di diversi sistemi informativi regionali confermano un aumento delle urgenze. Inoltre il bisogno di ricovero in NPIA è aumentato negli ultimi anni, sia per l'aumentata sopravvivenza di utenti con disabilità complesse, sia per la maggiore gravosità dei disturbi psichiatrici e la minore capacità di gestione dei comportamenti dirompenti da parte della famiglia e della società. Oltre alle patologie neurologiche gravi e complesse, sono infatti le acuzie psichiatriche a essere in aumento in tutto il mondo. Negli USA, nel 1966 le emergenze psichiatriche rappresentavano lo 0,6% delle cause di accesso in PS nella popolazione in età pediatrica; nel 2009 la percentuale era aumentata di 10 volte.

Il quadro di emergenza psichiatrica si caratterizza per la rottura dell'equilibrio personale e sociale con un carattere esplicitamente relazionale, e affonda le proprie radici nel funzionamento di tutto il nucleo (familiare o istituzionale). Rimanda a situazioni in cui l'elemento psicopatologico è in gioco accanto a problematiche psico-sociali; nelle situazioni di emergenza psichiatrica si possono pertanto individuare due dimensioni distinte:

1) una dimensione clinica, rappresentata dalla comparsa, a volte improvvisa, di gravi sintomi;
2) una dimensione ambientale, rappresentata sia dall'incapacità dell'ambiente di gestire i comportamenti del bambino-adolescente che dall'assenza o inadeguatezza delle risorse della comunità e dei servizi nell'intercettare, prevenire e prendersi carico del disturbo del minore prima che la gravità assuma le caratteristiche di acuzie.

Dati epidemiologici recenti evidenziano inoltre come ci sia un disagio adolescenziale diffuso tra i giovani figli di emigrati di seconda o terza generazione e tra i minori che sbarcano sulle nostre coste non accompagnati da genitori e parenti, che devono costruire la propria identità all'interno di una cultura a cui non appartengono. Anche un adolescente italiano vive momenti critici durante la fase di transizione dall'infanzia all'età adulta. Nei ragazzi stranieri però questo disagio è acuito dal sentirsi incapaci di unire in un unico mosaico tutti i pezzi della propria personalità: famiglia, cultura, religione. Ecco allora che possono insorgere patologie psichiatriche anche gravi. A conferma di ciò, segnaliamo come negli ultimi 5 anni, nel nostro centro di terzo livello, ci siano stati 92 accessi in PS da parte di adolescenti, con un'età tra gli 11 e i 18 anni, per un quadro di emergenza psichiatrica, con necessità di successivo ricovero. Il 14% di essi proviene da una famiglia non italiana. Nei primi 8 mesi del 2017 inoltre si è verificato un incremento dell'11% del numero complessivo delle emergenze psichiatriche in età adolescenziale e un aumento del 44% delle emergenze psichiatriche negli adolescenti stranieri, di cui il 45% non era noto ai Servizi territoriali. Alla luce di questi dati epidemiologici, abbiamo pertanto scelto di effettuare un'analisi comparativa tra il campione italiano e il campione non italiano.

OBIETTIVI

Gli obiettivi del presente studio sono la valutazione dei profili neuropsichiatrici degli adolescenti italiani e degli adolescenti stranieri anche per poter provare a individuare quali potrebbero essere i predittori di rischio e i fattori protettivi per un quadro di emergenza psichiatrica, da considerare per una diagnosi precoce e per la prevenzione.

MATERIALI E METODI

Il campione dello studio comprende 40 adolescenti (72,5% italiani e 27,5% stranieri) con un'età media di 14 anni 9 mesi (14 anni e 11 mesi per gli italiani, 14 anni e 3 mesi per gli stranieri). Tra i soggetti italiani il 62% presenta sesso femminile e il 38% presenta sesso maschile. Tra gli adolescenti stranieri invece il 36% presenta sesso femminile e il 64% sesso maschile. Gli 11 adolescenti stranieri provengono dai seguenti Paesi: 5 dal Nord Africa, 2 dalla Cina, 1 dall'Ucraina, 1 dalla Romania, 1 dal Perù, 1 dallo Sri Lanka. La valutazione psicodiagnostica effettuata in questi 40 soggetti comprende: raccolta anamnestica, colloqui psicologico-clinici, valutazione cognitiva mediante versione italiana di *WISC-III* e *WISC-IV* e intervista diagnostica semistrutturata *K-SADS*. Per individuare un eventuale abuso di sostanze abbiamo effettuato l'esame tossicologico su urine e capello.

RISULTATI

Analizzando le motivazioni che hanno condotto all'accesso in PS si può evidenziare come quest'ultime abbiano una distribuzione differente tra il campione dei soggetti italiani e il campione dei soggetti stranieri (Tab. I). La principale causa dell'accesso in PS per il campione italiano risulta essere il tentativo di suicidio che viene effettuato principalmente mediante l'ingestione di farmaci e/o sostanze tossiche; mentre quella che

Tab. I. Motivazioni per l'accesso in PS.

Motivazione per l'accesso in Ps	Soggetti italiani	Soggetti stranieri
Aggressione fisica e verbale nei confronti di altri	10% (3% soggetti con disabilità cognitiva lieve e 3% soggetti con disabilità cognitiva grave)	45% (9% soggetti con disabilità cognitiva lieve e 18% soggetti con disabilità cognitiva grave)
Tentativo suicidio	41%	18%
Comportamenti autolesivi	14%	18%
Allucinazioni visive o uditive	0%	18%
Comportamenti bizzarri-illogici-ripetitivi-compulsivi	20%	27%
Grave depressione e/o ansia	10%	0%
Comportamenti rischiosi come scappare da casa o da scuola	3%	18%
Uso di droghe	3%	0%
Coinvolgimento delle forze dell'ordine dovuto a comportamento deviante	0%	9%

determina l'accesso in PS per i soggetti stranieri risulta essere la presenza di uno stato di agitazione psicomotoria significativo con agiti eteroaggressivi verso altri. La ristrettezza del campione valutato potrebbe comunque condizionare l'esito dei risultati: sarebbe opportuno in futuro estendere l'analisi a un campione più ampio, per determinare se quanto emerge sia condizionato da fattori culturali, che potrebbero per esempio rappresentare fattori di protezione o di rischio per il tentato suicidio (in alcune culture tali agiti potrebbero infatti assumere significati differenti), oppure per definire se quanto evidenziato sia influenzato da altre varianti neuropsichiatriche. La presenza di disabilità intellettiva (soprattutto se moderata e/o grave) potrebbe infatti condizionare la presenza di una predisposizione verso lo sviluppo di comportamenti auto ed eteroaggressivi. In entrambi i campioni degli adolescenti italiani e stranieri, la presenza di comportamenti bizzarri - illogici - ripetitivi - compulsivi rappresenta il secondo motivo dell'accesso in PS.

Al momento dell'accesso in PS, il 72% dei soggetti italiani era agganciato al servizio NPI e/o al Servizio Sociale del territorio di appartenenza versus il 45% dei soggetti stranieri. Inoltre il 76% dei soggetti del campione italiano, effettua l'accesso in PS senza l'invio dei Servizi NPI del territorio di appartenenza, versus il 64% dei soggetti stranieri. Dalla raccolta anamnestica è inoltre emerso come il 57% dei soggetti italiani presenti familiarità per disturbi neuropsichiatrici, rispetto al 55% del campione dei soggetti stranieri. Il 60% degli adolescenti italiani presenta una comorbidità con un altro disturbo NPI, versus il 63% degli adolescenti stranieri. Durante il ricovero il 38% dei soggetti italiani ha iniziato un trattamento psicofarmacologico per la prima volta, versus il 55% dei soggetti stranieri. Nell'analisi comparativa effettuata emerge infine una differente prevalenza dei profili neuropsichiatrici tra gli adolescenti stranieri rispetto a quelli italiani (Figg. 1-2).

L'elaborazione dei dati ha inoltre messo in evidenza che il 14% dei soggetti italiani presenta una disabilità cognitiva di grado lieve versus il 9% dei soggetti stranieri; il 6% dei soggetti italiani presenta una disabilità cognitiva di grado grave versus il 18% degli stranieri, il 25% dei soggetti italiani faceva uso di sostanze stupefacenti (cannabis e cocaina) rispetto al 18% dei soggetti stranieri. Per quanto riguarda l'esperienza scolastica di questi adolescenti, è emerso come il 18% soggetti stranieri presenti una storia di abbandono scolastico versus lo 0% dei soggetti italiani, il 36% soggetti stranieri presenti una storia di insuccesso scolastico (ripetenze, assenze ripetute e frequenze irregolari) versus il 24% dei soggetti italiani, il 27% dei soggetti stranieri presenti una storia di bullismo, versus il 20% dei soggetti italiani.

DISCUSSIONE

Il concetto di emergenza psichiatrica assume un significato specifico durante il periodo adolescenziale in quanto il soggetto che passa dall'età evolutiva a quella adulta è coinvolto in numerose e delicate tappe di sviluppo. L'adolescente infatti è impegnato nei processi di:

- *individuazione* per poter costruire un'immagine di Sé integrata;
- *separazione* dai *genitori* per riuscire a costruire legami extrafamiliari ed elaborare un proprio modo di pensare;
- *acquisizione* dell'*identità sessuale* per accettare e vivere in modo sereno la sessualità del proprio corpo;
- *mentalizzazione* delle *emozioni* per poter sviluppare un pensiero e un linguaggio che consentano di poter esprimere le emozioni;
- costruzione di un proprio *progetto* di *crescita;*
- *acquisizione* di una *coscienza etica* per poter

costruire un proprio sistema di valori che orienti il comportamento;
- *costruzione* della propria *identità sociale* per sentire di appartenere a un gruppo che non è più solo la famiglia ma la società nel suo complesso.

Oltre a tale aspetto, bisogna tenere in considerazione come dall'analisi effettuata emerga la presenza di quadri psicopatologici complessi nei soggetti ricoverati per una condizione di emergenza psichiatrica, data la frequente comorbidità tra differenti quadri neuropsichiatrici, in associazione al riscontro di familiarità per tali disturbi. Si sottolinea, in linea con i dati raccolti a livello nazionale e internazionale come i disturbi dell'umore e depressivi siano il motivo più comune per una ospedalizzazione. Relativamente alla complessità della gestione clinica si mette in evidenzia come la definizione stessa di emergenza in psichiatria, soprattutto in età evolutiva, sia difficile e passi per la convergenza tra la condizione clinica del paziente e l'efficienza della risposta di assistenza (e di prevenzione) dell'intera rete sanitaria. La percentuale riferita di "emergenze" è di per sé un indicatore del funzionamento dell'intero sistema assistenziale: emerge pertanto l'importanza del ruolo dei servizi NPI territoriali nella prevenzione dell'emergenza psichiatrica e nella presa in carico post-dimissione in associazione a un ruolo dei cambiamenti socio-demografici con una difficoltà da parte dei servizi ospedalieri e territoriali nell'adattarsi a essi e un deficit da parte del sistema della rete sanitaria nell'individuare i minori provenienti da contesti sociali a rischio. Appare pertanto fondamentale il ruolo della formazione dei professionisti che operano all'interno della rete sanitaria (anche mediante l'aiuto di mediatori culturali formati nell'affrontare i problemi di salute mentale e utilizzando eventualmente test in lingua), della flessibilità all'interno dei servizi (NPI, Sociali, Tutela Minori), dell'importanza del riuscire a individuare i soggetti a rischio di insuccesso e abbandono scolastico e della prevenzione e della gestione di fenomeni come il bullismo, che potrebbero rappresentare dei fattori di rischio per tali condizioni.

Bibliografia

1 Conferenza delle Regioni (Marzo 2008). *Linee di indirizzo nazionali sulla salute mentale*. Sito ufficiale della SINPIA.

2 Calderoni D, Ferrara M, Sarti MI, et al. *More with less*. Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva 2008;28:149-66.

3 Intervista alla dr.ssa Antonella Costantino, Presidente SINPIA. Sito ufficiale della SINPIA, Agosto 2016.

4 *Percorso per la Gestione dell'agitazione psicomotoria in area critica e nei reparti di degenza nell'adulto e in età evolutiva*. A cura della Regione Lombardia (Vari Ospedali e DSM Lombardi), ottobre 2016.

6 Professor Dieter Wolke (University of Warwick, UK), Lecture at the ESCAP conference, Geneva, 2017, Sito ufficiale ESCAP).

7 *Percorsi di cura di salute mentale per gli adolescenti e i giovani adulti*. Raccomandazioni Regionali, Circolare n. 1 del 07/02/2017 della Direzione generale Cura della persona, salute e welfare. Regione Emilia-Romagna

8 *Linee di indirizzo per la qualificazione della risposta all'emergenza-urgenza psichiatrica nell'infanzia e nell'adolescenza e dei percorsi di cura residenziale semiresidenziali*. DGR 9 novembre 2015 n. 1063/2015, Regione Toscana.

9 *Gli interventi residenziali e semiresidenziali terapeutico-riabilitativi per i disturbi neuropsichici dell'infanzia e l'adolescenza*. Rep. Atti n.138/CU del 13 novembre 2014.

10 Farruggia R, Costa S. *La situazione organizzativa dei servizi di npia in risposta all'urgenza-emergenza psichiatrica in età evolutiva in italia: dati preliminari*. Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva 2016;36:38-47.

ORIGINAL ARTICLE

Preliminary results of Whole-Exome Sequencing in a cohort of Sicilian children with early-onset developmental and epileptic encephalopaty

Risultati preliminari di uno studio di Whole-Exome Sequencing in una coorte di bambini siciliani con encefalopatia dello sviluppo ed epilettica

E. Pironti[1], F. Cucinotta[1], M. Spanò[1], M. Bonsignore[1], H. Houlden[2], V. Salpietro[2], G. Di Rosa[1]

[1] Department of Human Pathology of the Adult and Developmental Age "Gaetano Barresi", Unit of Child Neurology and Psychiatry, University Hospital of Messina, Italy; [2] Department of Molecular Neurosciences, UCL, Institute of Neurology, London, UK

Summary

Developmental and epileptic encephalopathies encompass a group of severe disorders characterized by the co-occurrence of epilepsy and intellectual disability, typically with developmental plateauing or regression associated with frequent epileptiform activity. The modern technologies of molecular genetics are providing crucial diagnostic insights; this is only the tip of the iceberg and a great effort is still necessary to detect new genes, new mutations and define their causative role. We herein present the preliminary results in our cohort of patients with developmental and epileptic encephalopathy included into an extensive multicenter whole exome sequencing (WES) study (SynaPs network). A de novo mutation on GRIN1 gene was detected in a 5-years-old girl with severe, neonatal-onset, hypotonia, pyramidal and extrapyramidal signs and Rett-like manual stereotypies. In an 8 years-old male patient with severe hypotonia, ataxia and autism features, a de novo mutation in KCNA2 gene was found. In a 16 years-old boy with a Lennox-Gastaut's syndrome, WES analysis evidenced a damaging mutation in the contactin 2 (CNTN2) gene. A homozygous pathogenic mutation has been detected on SLC1A4 gene in a 7-years-old male with congenital and progressive microcephaly, axial hypotonia, distal limb spasticity and dyskinetic movements. In conclusions, WES analysis may significantly enhance diagnostic chances in patients with epileptic encefalopathy. Disease-specific treatments could be attempted and taken into account in clinical practice in the future.

Key words: Whole Exome Sequencing (WES), Developmental and epileptic encephalopathies

Riassunto

Col termine "encefalopatia epilettica e dello sviluppo" si definisce una condizione caratterizzata da epilessia e disabilità intellettiva, con plateau o regressione dello sviluppo psicomotorio conseguenti all'attività epilettiforme. Le metodiche di studio in genetica molecolare di nuova generazione stanno fornendo sempre più significativi contributi diagnostici per tali disordini, pur essendo ancora necessario un grande sforzo atto ad identificare nuovi geni, nuove mutazioni e a definirne il loro ruolo causativo. Presentiamo i risultati preliminari evinti dalla nostra coorte di pazienti affetti da encefalopatia epilettica e di sviluppo, studiati nel contesto di uno studio multicentrico di Whole Exome Sequencing (SynaPs network). Una mutazione de novo nel gene GRIN1 è stata evidenziata in una bambina di 5 anni, affetta da ipotono severo ad insorgenza neonatale, segni piramidali ed extrapiramidali e stereotipie manuali Rett-like. In un paziente di 8 anni con atassia, ipotonia e sintomi autistici, è stata ritrovata la mutazione del gene KCNA2. In un terzo paziente, 16 anni, affetto da Sindrome di Lennox-Gastaut, l'analisi WES ha evidenziato una mutazione a carico del gene CNTN2, che codifica per la proteina contactina-2. Infine, in un paziente maschio di 7 anni con microcefalia congenita e progressiva, ipotonia assiale, spasticità degli arti inferiori e discinesie, è stata rilevata la mutazione in omozigosi del gene SLC1A4. In conclusione, l'analisi WES sembra aumentare significativamente le possibilità diagnostiche in pazienti con encefalopatia epilettica favorendo, per il futuro, l'elaborazione e la scelta di trattamenti sempre più individualizzati e specifici per ciascun paziente.

Parole chiave: Whole Exome Sequencing (WES), Encefalopatia dello sviluppo ed epilettica

CORRESPONDENCE

E. Pironti, Department of Human Pathology of the Adult and Developmental Age "Gaetano Barresi"; Unit of Infantile Neuropsychiatry, University Hospital of Messina, Italy, via Consolare Valeria 1, 98125 Messina - Tel.+39 090 221-2908 - Fax +39 090 293 0414 - E-mail: erica.pironti@gmail.com

INTRODUCTION

The new classification of the epileptic disorders recently proposed by the International League Against Epilepsy distinguished within the previous concept of "epileptic encephalopathy", several clinical scenarios in which the causal relationship between the epileptic and/or electroencephalograhic activity and the neurodevelopmental impairment shows different time-onset [1]. Thus, beside to patients who shows neurodevelopmental disorders only after the beginning of the epilepsy, a wide group of patients shows preexisting developmental delay, complicated by plateauing or regression with seizure onset or with prolonged seizures. Developmental and epileptic encephalopathy is the newly introduced syndromic entity encompassing these patients. Thanks to the new-generation genetic technologies, a growing number of single-gene defects has been reported in association to early-onset developmental and epileptic encephalopathies, providing crucial insights into their etiopathogenetical backgrounds and potential therapeutic tools.

MATERIALS AND METHODS

Here we present the preliminary data of a multicenter Whole Exome Sequencing (WES) study performed on patients with early-onset developmental and epileptic encephalopathies recruited in our Child Neurology and Psychiatric Unit (SynaPs study). Twenty-five patients with early-onset developmental and epileptic encephalopathies, absent structural brain MRI abnormalities and negative or not significant variants at the array-CGH, were recruited. Clinical and demographic data, EEG patterns and brain MRI scans were recorded. All patients and their parents underwent blood sampling that were sent to the Institute of Neurology, University College of London (HH, VS). Samples were prepared by Agilent SureSelect Target Enrichment kit and sequenced by Illumina HiSeq 2000/2500. Whole-exome sequencing (WES) was performed in the in the probands and their unaffected parents. Written informed consent was obtained by the family for this study.

RESULTS

Genotype-phenotype correlations have been analysed in four patients, so far.

A *de novo* mutation (c.1921A > T; p.Met641Leu) on *GRIN1* gene was detected in a 5-years-old girl with severe epilepsy, neonatal-onset hypotonia, pyramidal and extrapyramidal signs and Rett-like manual stereotypies. The patient was born on 36 weeks of gestation from pregnancy complicated by threatened abortion. During the first days of life daily seizures appeared, characterized by mouth and eyelid myoclonia, perioral cyanosis, flexor spasms of the upper limbs and clonic jerks of the lower ones, followed by vegetative symptoms such as facial rush, eructation, flatulence. By 12 months of age, a marked increasing of seizures frequency occurred. The patient actually presents drug-resistant daily focal seizures characterized by nystagmiform ocular movements and fine opsoclonic jerks, most of them exerted by visual stimuli. A severe global psychomotor delay was already observed early in infancy, with choreoathetoid and stereotyped movements, severe axial hypotonia and distal dystonic posturing. Onset of deterioration of EEG activity occurred at the age of 2 years with appearance of unusual slow, low-voltage activities with superimposed high-voltage spikes on bilateral C regions. At 4 years of age, the EEG during sleep showed hypsarrythmic pattern. The *GRIN1* gene encodes NMDA receptors' GluN1 subunit, structurally involved in all NMDARs and recently implicated in neurodevelopmental disorders, in association to both de-novo and biallelic mutations. To date 30 patients with GRIN1 mutations, 23 with de novo heterozygous and 3 unrelated families with inherited homozygous mutations, have been reported [2-4]. The core clinical phenotype includes developmental delay, muscular hypotonia, hyperkinetic movements (including chorea and dyskinesia) and oculomotor abnormalities [2], but some features such as epilepsy and degree of cognitive and behavioural dysfunction, appear to be quite heterogeneous.

In an 8 years-old male patient with severe epilepsy, hypotonia, ataxia and autism features, a de novo mutation (c.890G > A-p.Arg297Gln) in *KCNA2* gene was found. Born on term after an uneventful pregnancy, the boy presented daily seizures characterized by tonic extensor spasms, eye deviation and oral automatisms, starter at three month of life and poorly responsive to antiepileptic drugs. After seizure onset, delay of psychomotor and language development became apparent, with postnatal short stature and macrocephaly. *KCNA2* encodes for voltage-gated potassium channel Kv1.2, expressed in the central nervous system (CNS) and playing an important role in neuronal excitability and neurotransmitter release. Mutations in potassium channel-encoding genes have already been associated to inherited episodic ataxia and epilepsy and other neurological diseases, including benign familial neonatal seizures, neonatal epileptic encephalopathy, episodic ataxia type [5 6].

In a 16 years-old boy with early-onset severe epilepsy and subsequent Lennox-Gastaut's syndrome, WES

analysis evidenced a damaging mutation in the contactin 2 (*CNTN2*) gene (c.1810G > A-p.Val604Ile). Atonic seizure developed at one year of age, becoming more frequent when the patient was 4 years old, when absence and tonic-clonic seizures appeared. EEG, normal on the first recordings, showed electrical status epilepticus in slow wave sleep (ESES pattern). The response to the antiepileptic drug was poorly. Actually upper and lower limbs flexor spasm, intellectual disability, language delay and behavioral disorder affect the patients.

Contactin 2 is a glycosylphosphatidylinositol-anchored neuronal membrane protein necessary to maintain voltage-gated potassium channels at the juxtaparanodal region. CNTN2 knockout mice were reported to suffer from spontaneous seizures [7]. In addition, a pathogenic role of CNTN2 has been hypothesized due to its interaction with Contactin-associated Protein-like 2, a large multidomain neuronal adhesion molecule implicated in several neurological disorders, such as epilepsy, schizophrenia, autism spectrum disorder, intellectual disability, and language delay [8].

A homozygous novel pathogenic mutation (p.Gly381Arg) has been detected on *SLC1A4* gene in a 7-years-old male with early-onset developmental and epileptic encephalopathy, congenital and progressive microcephaly, axial hypotonia, distal limb spasticity and dyskinetic movements. The boy was born at 39 weeks of gestation from uneventful pregnancy and delivery. Parents were not consanguineous for their own account but both born in the same small village in Calabria. Since the fourth month of life he had been presenting daily seizures (occurring both during sleep and the daytime) characterized by tonic extensor spasms at the four limbs and eyes deviation to left. Fragmented hypsarrhythmia was depicted by EEG recording during NREM sleep. At the present age of 7 years, the patient shows microcephaly (< 0.4th centile), severe cognitive impairment, axial hypotonia, limbs spasticity and generalized joints contractures and distal dystonic posturing. He exhibits daily focal seizures characterized by nystagmiform and opsoclonic fits followed by head version and arms hypertonus. Several combined anticonvulsant treatments have been started without benefit. The *SLC1A4* gene encodes for ASTC1 protein, carrying L-serine from the astrocytes to neurons. Loss-of-function mutations of this gene have been associated to severe developmental delay, microcephaly, spastic tetraparesis and hypomielination [9 10]. SLC1A4-associated neurological phenotype represents a very rare autosomal recessive disorder with heterozygous rate in Ashkenazi-Jewish population of 1:144 [9]. In total, 15 SLC1A4 patients have been reported so far, one of which from non-Ashkenazi-Jewish descent (Irish/European ancestry) [9].

A seizure threshold 2 (*SZT2*) gene mutation was found in the same patient, however. To date, clinical reports described few children with SZT2 mutations and heterogeneous clinical phenotypes including epileptic encephalopathy, developmental delay and dysmorphisms with macrocephaly [11], so it appeared to be less significant and the associated clinical phenotype was not suitable with our patients'phenotype.

CONCLUSION

WES analysis may significantly enhance diagnostic chances in patients with genetically heterogeneous disorders; however, a synergic work between clinicians and geneticists is mandatory to assess genotype-phenotype correlations and provide proper genetic counseling. In addition, based on the genetic results, individualized, disease-specific treatments could be attempted.

Acknowledgements

The authors want to thank the patients and their families for the contribution and collaboration.

References

1 Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. *ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. Epilepsia 2017;58:512-21.

2 Lemke JR, Geider K, Helbig KL, et al. *Delineating the GRIN1 phenotypic spectrum: a distinct genetic NMDA receptor encephalopathy*. Neurology 2016;86:2171-8.

3 Rossi M, Chatron N, Labalme A, et al. *Novel homozygous missense variant of GRIN1 in two sibs with intellectual disability and autistic features without epilepsy*. Eur J Hum Genet 2017;25:376-80.

4 Ohba C, Shiina M, Tohyama J, et al. *GRIN1 mutations cause encephalopathy with infantile-onset epilepsy, and hyperkinetic and stereotyped movement disorders*. Epilepsia 2015;56:841-8.

5 Syrbe S, Hedrich UBS, Riesch E, et al. *De novo loss- or gain-of-function mutations in KCNA2 cause epileptic encephalopathy*. Nat Genet 2015;47:393-9.

6 Mark A. Corbett, Susannah T, et al. *Dominant KCNA2 mutation causes episodic ataxia and pharmacoresponsive epilepsy*. Neurology 2016;87:1975-84.

7 Stogmann E1, Reinthaler E, Eltawil S, et al. *Autosomal recessive cortical myoclonic tremor and epilepsy: association with a mutation in the potassium channel associated gene CNTN2*. Brain 2013;136(Pt 4):1155-60.

8 Lu Z1, Reddy MV, Liu J, et al. Molecular architecture of Contactin-associated protein-like 2 (CNTNAP2) and

its interaction with Contactin 2 (CNTN2). J Biol Chem 2016;291:24133-47.

[9] Conroy J, Allen NM, Gorman K, et al. *Novel European SLC1A4 variant: infantile spasms and population ancestry analysis*. J Hum Genet 2016;61:761-4.

[10] Srour M, Hamdan FF, Gan-Or Z, et al. *A homozygous mutation in SLC1A4 in siblings with severe intellectual disability and microcephaly*. Clin Genet 2015;88:e1-4.

[11] Nakamura Y, Togawa Y, Okuno Y, et al. *Biallelic mutations in SZT2 cause a discernible clinical entity with epilepsy, developmental delay, macrocephaly and a dysmorphic corpus callosum*. Brain Dev 2017 Sep 8. pii: S0387-7604(17)30234-6.

ORIGINAL ARTICLE

Early overconnectivity differentiates autism spectrum disorder from other developmental disorders in Toddlers: a network based diffusion MRI study

Pattern precoce di connettività nel disturbo dello spettro autistico e altri disturbi del neurosviluppo: studio di risonanza in diffusione

E. Conti[1, 2], S. Calderoni[1, 2], S. Mazzotti[2], F. Muratori[1, 2], G. Cioni[1, 2], A. Guzzetta[1, 2]

[1] Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Italy; [2] Department of Developmental Neuroscience, Stella Maris Scientific Institute, Pisa, Italy

Summary

Advanced connectivity studies in toddlers with Autism Spectrum Disorder (ASD) are increasing and consistently reporting a disruption of brain connectivity. However, most of these studies compare ASD and typically developing subjects, thus providing little information on the specificity of the abnormalities detected in comparison with other developmental disorders (DD). We recruited subjects aged below 36 months who received a clinical diagnosis of Neurodevelopmental Disorder (39 ASD and 20 other-DD including intellectual disability and language disorder) according to DSM5. Structural and diffusion MRI were acquired to perform whole brain probabilistic and anatomically constrained tractography. Network connectivity matrices were built encoding the number of streamlines (D_{NUM}) and the tract-averaged fractional anisotropy (D_{FA}) values connecting each pair of cortical and subcortical regions. Network Based Statistics (NBS) was finally applied on the connectivity matrices to evaluate the network differences between the ASD and other-DD groups. The network differences resulted in an over-connectivity pattern (i.e. higher D_{NUM} and D_{FA} values) in the ASD group with a significance of $p < 0.05$. No contra-comparison results were found. The over-connectivity pattern in ASD occurred in networks primarily involving the fronto-temporal nodes, known to be crucial for social-skill development, and caudate nucleus, related to restricted and repetitive behaviours in ASD.

Key words: Autism, Developmental disorders, Brain connectivity, Toddlers

Riassunto

Nel corso dell'ultimo decennio, grazie alla crescente disponibilità di tecniche avanzate di neuroimmagini, sono stati pubblicati in letteratura numerosi studi di connettività cerebrale in bambini con disturbo dello spettro autistico (DSA), riportando pattern atipici di connettività strutturale. Tuttavia, la maggior parte di questi studi confronta DSA e soggetti tipici, fornendo poche informazioni sulla specificità delle atipie riportate rispetto ad altri disturbi dello sviluppo (DD). Abbiamo reclutato soggetti di età inferiore a 36 mesi afferenti al nostro centro di terzo livello IRCCS Stella Maris di Pisa che hanno ricevuto una diagnosi clinica di Disturbo del Neurosviluppo (39 DSA e 20 DD includendo in questo secondo gruppo soggetti con disabilità intellettiva e disturbo del linguaggio). Tutti I soggetti hanno eseguito risonanza magnetica strutturale con studio di diffusione e successiva applicazione di trattografia probabilistica. Per ogni indice di diffusione (number of streamlines (D_{NUM}) e anisotropia frazionaria (D_{FA}) sono state successivamente calcolate le matrici di connettività e messe a confronto tra I due gruppi clinici tramite Network Based Statistics (NBS). Nel complesso si è evidenziato un pattern di iperconnettività (vale a dire valori D_{NUM} e D_{FA} più alti) nel gruppo DSA rispetto al gruppo DD con una significatività di $p < 0,05$. Non sono stati trovati risultati opposti. Il pattern di iperconnettività nel gruppo DSA riguarda principalmente networks fronto-temporali, riconosciuti come cruciali per lo sviluppo delle abilità sociali, e network incentrati sui nuclei della base, noti come implicate nei movimenti ripetitivi, entrambi nucleari nel disturbo dello spettro autistico. A nostra conoscenza, questo è il primo studio di risonanza con tecnica avanzata in diffusione, che confronta i bambini con ASD e quelli con altri DD, rendendo possibile una precoce identificazione di pattern neurobiologici specifici per ASD in un'età dove la diagnosi differenziale a livello clinico rappresenta tutt'oggi una sfida.

Parole chiave: Autismo, Disturbi del neurosviluppo, Bambini, Connettività cerebrale, Risonanza magnetica

CORRESPONDENCE

Eugenia Conti, Stella Maris Scientific Institute, viale del Tirreno 331, 56128 Calambrone (PI) - E-mail: eugeniaconti.01@gmail.com

INTRODUCTION

Autism Spectrum Disorders (ASD) are a heterogeneous group of neurodevelopmental diseases affecting 1 in 68 children in the USA [1], characterized by impairment in socio-communicative abilities, as well as restricted and stereotyped behaviours [2]. Although a wide consensus exists from both retrospective and prospective studies about appearance of ASD symptoms in the first two years of life, the age at which clinical diagnosis is generally made ranges between 3 and 4 years in industrialized countries [3]. The rapid development of cognitive, social and communication skills in children during their first years of life reflects on dynamic changes in symptoms of ASD and requires deep knowledge of the earliest and most predictive markers of ASD, with the final aim of identifying children at the earliest possible opportunity, given the importance of early specific tailored intervention [4]. Advanced connectivity studies are emerging in the literature reporting disrupted connectivity in toddlers with ASD, detectable even before the full phenotypic expression of the disorder [5]. At such a young age, head circumference have been consistently reported to show abnormal growth patterns in ASD [6]. Specifically, normal brain size at birth is probably followed by a rapid rate of growth in the first 2-4 years of life with a later normalization of head circumference [7]. Papers assessing structural connectivity in toddlers with ASD [8 9] reported a distinct connectivity pattern, i.e. over-connectivity, in ASD subjects in comparison with typical subjects, in contrast to under-connectivity patterns widely reported in ASD adolescents and young adults [10]. Recently, DTI studies assessing infants at risk for autism (having an older sibling with ASD), reported altered connectivity in subjects even younger than 24 months when the clinical picture of the disorder was not fully expressed [11], but little is still known on the specificity of this finding. This information is of great value since, at such an early age, a great challenge for clinicians dealing with neurodevelopmental disorders is to differentiate infants with ASD from those with other developmental disorders (DD), i.e developmental delay or language disorder, in order to allow for a better tailoring of early intervention strategies. Indeed, in the absence of univocal predictive biomarkers, early detection is informed by the presence of a constellation of behavioural signs that show significant overlap between different neurodevelopmental disorders, which makes findings on the discriminative value of early neuropsychological assessments very heterogeneous across studies [12]. To date, few case-control studies compared brain structural connectivity in pre-school children with ASD to those with other-DD, reporting ASD white matter abnormalities in temporal lobes [13], increased length, volume, and density of right uncinate fasciculus, right arcuate fasciculus and corpus callosum [14]. To the best of our knowledge, only one study compared brain diffusion between toddlers with ASD and those with developmental delay, showing higher fractional anisotropy in the corpus callosum, posterior cingulate cortex, and limbic lobes in the former [15], while no studies explored differences in structural connectivity. In the present study we applied an advanced connectome approach to investigate structural connectivity in a group of toddlers with ASD and in an age-matched group of toddlers with other-DD to determine the specific networks differentiating the two clinical groups.

METHODS

Participants

As part of an on-going prospective study, we enrolled all children referring to our tertiary care centre for early neurodevelopmental disorders. All patients were tested by a multidisciplinary team including a senior child neuropsychiatrist, an experienced clinically trained child psychologist and a speech-language pathologist during 5-7 days of intensive evaluation. All patients underwent brain MRI, EEG and a number of tests including the Griffiths's Mental Developmental Scale, audiometry, DNA analysis of FRA-X, array CGH, and screening tests for inborn errors of metabolism. Subjects diagnosed with ASD, according to DSM5, also were evaluated with the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G) or the Autism Diagnostic Observation Schedule-Toddler Module (ADOS-T).

For the present study, subjects were included if they i) received a clinical diagnosis of ASD, or other-DD, including either Intellectual Disability or language disorders (as from the DSM5), ii) were aged 36 months or less and iii) had no neurometabolic or genetic disorders.

The study was approved by the local Ethical Committee and written informed consent was obtained from all parents or caregivers. The research was carried out in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans.

MRI protocol

Acquisition

All children received inhalational anaesthesia with a halogenated agent while spontaneously breathing. No side effects were reported. Data were acquired on a GE 1.5 T scanner. At the beginning of each experimental session, whole-brain T1-weighted Spoiled Gradient (SPGR) echo volumes of size 256 × 256 × 144; voxel size of 0.9766 mm × 0.9766 mm × 1 mm; TR/TE/TI,

12.28/5.14/700 ms were acquired for each subject. High angular resolution diffusion imaging (HARDI) scans were acquired using 30 diffusion-weighted directions. Acquisition parameters were as follows: field of view, 24 cm; TR/TE, 10000/92 ms; slice thickness, 3 mm; acquisition matrix, 80x80 and a diffusion encoding gradient strength, b = 1000s mm^{-2}. One low (b = 0) diffusion weighted image was acquired [16].

Data pre-processing and connectivity matrices

An extensive pre-processing procedure was performed on the diffusion-weighted images; Between-volume registration to account for head movement during the scan time was performed using Fit Model to All Measurements (FMAM) with adjustment of the b-matrix. Finally, intensity inhomogeneities were removed using N3 correction and the FA was estimated from the corrected diffusion data. Constrained spherical deconvolution (http://nitrc.org/projects/mrtrix) was employed to estimate the fiber orientation distribution for tractography at maximum harmonic order 6. The T1-weighted volumes were resampled isotropically to 1 mm resolution and corrected for bias due to magnetic field inhomogeneities. Whole brain probabilistic tractography was performed to generate 10 million streamlines using the Anatomically Constrained Tractography (ACT) framework of MRtrix. Further, spherical-deconvolution informed filtering of tractograms SIFT was employed until convergence with μ = 0.001, to reduce bias over longer streamlines and improve quantification of streamline number as a measure of structural connectivity. Cortical parcellation of the T1 images into 90 regions excluding the cerebellum was performed by registering to an infant AAL (anatomical atlas labelling) atlas from UNC Chapel Hill, North Carolina, USA. The segmentation of the brain tissues into gray matter (GM), white-matter (WM) and cerebrospinal fluid (CSF) was performed using an in-house implementation. The partial volume estimation (PVE) maps were then generated to extract the GM/WM interface for the tractography seeding strategy for the ACT framework. Subsequently, two sets of 90 × 90 network connectivity matrices were built by encoding the post-SIFT streamline numbers (D_{NUM}) and average FA (D_{FA}) along the streamlines connecting each pair of cortical/sub-cortical AAL regions. The number of streamlines resulting after SIFT (run until convergence) being different for every subject, a row-wise normalisation of the connectivity matrices (D_{NUM}) was performed to normalise the values between 0 and 1 [16]. The tractography and connectivity matrices for one ASD subject are shown in Figure 1.

Statistical analysis

The connectivity matrices of the ASD and other-DD groups were contrasted for a group-wise comparison using the NBS toolbox (https://sites.google.com /site/bctnet/comparison/nbs) for Matlab. NBS performs a graph-based clustering involving generalized linear model to find clusters of network connections that are significantly different between the groups. It controls the family-wise error (FWE) rate in a weak-sense by isolating the graph network components that significantly differ between the two groups, while performing mass-univariate testing at every connection comprising the graph. A *t*-test was used for the univariate testing at every connection of the graph to identify differences in D_{FA} and D_{NUM} between participant groups. A *t*-statistic threshold between 2.7 and 3.8 was chosen empirically to define a set of suprathreshold edges with $p < 0.05$. Any connected component defined by the suprathreshold edges was identified. Five-thousand permutations were performed, each time permuting the members of the two groups and storing the largest component at each permutation. This provided an estimate of the null distribution of the maximal network component. Finally, the p-value was estimated for each observed component by finding the number of permutations for which the observed component was larger than the maximal component, and then normalizing by the total number of permutations. In this manner, FWE was controlled for each observed component based on its size instead of computationally intensive multiple comparisons being performed on each connection as in generic false-discovery rate methods. In our experiments, the chosen *t*-statistic thresholds were $t = 3.7$ for $D_{FA,}$ and $t = 3.1$ for D_{NUM} and components with corrected $p < 0.05$ were retained. High *t*-thresholds ensured more confidence in the network differences and provided localised networks. In our experiments, we found that lower thresholds provided dense networks with high spatial coverage that was difficult to interpret clinically, while a threshold higher than $t = 3.7$ or $t = 3.1$ resulted in isolated connections.

RESULTS

The final cohort consisted of 59 subjects of whom 39 were diagnosed with ASD and 20 with other-DD. All ASD subjects were diagnosed based on clinical observation, as from DSM5 criteria. The other-DD group included subjects with intellectual disability (n = 12) or language disorder (n = 8) according to DSM5 criteria, in whom a co-occurrent diagnosis of ASD had been ruled out. In all children diagnosis was confirmed at an age of at least 36 months (Tab. I).

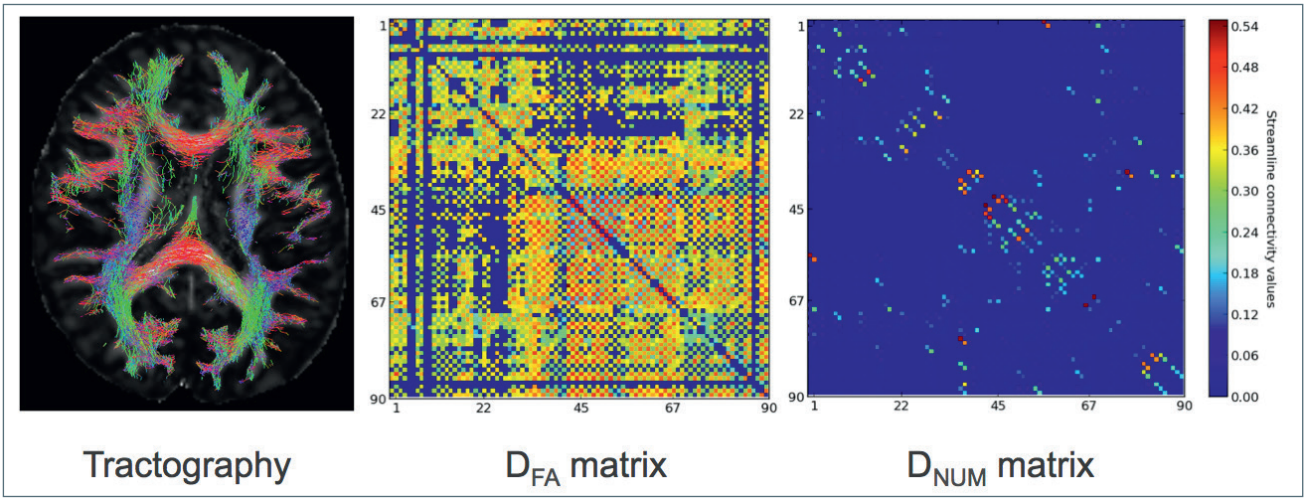

Fig. 1. Example of whole brain tractography (left column), mean DFA connectivity matrix (central column) and mean DNUM connectivity matrix normalised between 0 and 1 using a row-wise normalisation (right column).

Between-group differences in network connections: streamline analysis

The group-wise comparison of the network connections (NBS statistics) in terms of number of streamlines (D_{NUM}) revealed significant differences between the groups. Number of streamlines was increased in the ASD group, compared to the other-DD group, in two distinct network components (Tabs. II-III). Network component 1 (p = 0.023) comprised 4 left intra-hemispheric connections between 5 nodes and was centered on the caudate (connections with left superior temporal gyrus, left precentral gyrus and left rolandic operculum) and left superior temporal gyrus (connections with left caudate and left putamen). Network component 2 (p = 0.008) comprised 6 connections (4 intra- and 2 inter-hemispheric) between 7 nodes, and was centered on the right superior temporal gyrus (connections with left middle occipital gyrus, right caudate and right putamen) and right middle temporal gyrus (connections with left occipital superior gyrus, right supramarginal gyrus and right caudate).

Between-group differences in network connections: fractional anisotropy analysis

The group-wise comparison of the network connections (NBS statistics), in terms of FA values (D_{FA}), revealed significant differences between ASD and other-DD in five distinct network components, with higher values in ASD compared to other-DD (Tab. III, Fig. 3). Network component 1 (p = 0.012) comprised 4 left intra-hemispheric connections between 5 nodes and was centered on the left anterior cingulate (connections with left orbital superior, middle and inferior frontal gyrus, left anterior cingulate and left rectus). Network component 2 (p = 0.047) comprised 2 connections (1 intra- and 1 inter-hemispheric) between 3 nodes and was centered on the right inferior frontal operculum (connections with right inferior frontal operculum, right precuneus and left caudate). Network component 3 (p = 0.047) comprised 2 intra-hemispheric connections between 3 nodes and was centered on the right anterior cingulate (connections with right inferior, middle orbital frontal and right anterior cingulate). Network component 4 (p = 0.002) was the largest and comprised 13 connections (1 intra- and 12 inter-hemispheric) between 14 nodes, mainly involving the parietal lobe, i.e. right inferior parietal and left post central (connections with left middle occipital, left and right supramarginal, right middle temporal), the temporal lobe, i.e. right and left superior temporal (connections with left post-central, left angular, left middle temporal and left thalamus) and the occipital lobe i.e. left middle occipital (connections with right inferior parietal and left superior temporal). Network component 5 (p = 0.047) comprised 2 intra-hemispheric connections and was centred on the right caudate nucleus (connections with right Heschl, right caudate nucleus and right inferior temporal).

DISCUSSION

To our knowledge, this study is the first to employ a network-based structural connectivity approach to assess brain connectivity differences in toddlers with ASD compared to toddlers with other-DD, as the only previous study using diffusion imaging [15] employed

Tab. I

Characteristics	Measure	ASD (n = 39)	DD (n = 20)	P value
Gender (Male/Female)	Frequencies	34/5	11/9	< 0.001
Age (months)	Mean (SD)	27.1 (5.5)	30 (5.1)	ns
Age range	Months	16-36	20-36	
Non verbal DQ	Mean (SD)	78.2 (17.2)	76.3 (26.8)	ns
ADOS score tot	Mean (SD)	15.3 (3.2)	n/a	

Tab. II. D_{NUM} connections.

Network 1 (*p = 0.023*)	
Precentral Left	Caudate Left
Rolandic Operculum Left	Caudate Left
Caudate Left	Temporal Superior Left
Putamen Left	Temporal Superior Left
Network 2 (*p = 0.008*)	
Occipital Middle Left	Temporal Superior Right
Caudate Right	Temporal Superior Right
Putamen Right	Temporal Superior Right
Occipital Superior Left	Temporal Middle Right
Supra-Marginal Right	Temporal Middle Right
Caudate Right	Temporal Middle Right

Tab. III. D_{FA} connections.

Network 1 (*p = 0.012*)	
Frontal Superior Orbital Left	Cingulum Anterior Left
Frontal Inferior Orbital Left	Cingulum Anterior Left
Frontal Middle Orbital Left	Cingulum Anterior Left
Rectus Left	Cingulum Anterior Left
Network 2 (*p = 0.047*)	
Frontal Inferior Opercular Right	Precuneus Right
Frontal Inferior Opercular Right	Caudate Left
Network 3 (*p = 0.047*)	
Frontal Inferior Orbital Right	Cingulum Anterior Right
Frontal Middle Orbital Right	Cingulum Anterior Right
Network 4 (*p = 0.002*)	
Occipital Middle Left	Parietal Inferior Right
Parietal Inferior Right	Supra-Marginal Left
Postcentral Left	Supra-Marginal Right
Occipital Middle Right	Angular Left
Putamen Right	Thalamus Left
Occipital Middle Right	Temporal Superior Left
Supra-Marginal Right	Temporal Superior Left
Occipital Middle Left	Temporal Superior Right
Postcentral Left	Temporal Superior Right
Angular Left	Temporal Superior Right
Thalamus Left	Temporal Superior Right
Temporal Superior Left	Temporal Middle Left
Postcentral Left	Temporal Middle Right
Network 5 (*p = 0.047*)	
Caudate Right	Heschl Right
Caudate Right	Temporal Inferior Right

voxel-based analysis, thus focussing on brain regions rather than connections.

The main finding of our study is the detection of an over-connectivity pattern in ASD toddlers expressed by the number of streamlines or by the average fractional anisotropy along the connections for several brain networks, while no significant contra-comparison results were found. This is in accordance with the existing literature exploring brain structural connectivity in toddlers with ASD, showing an overall tendency to brain over-connectivity in ASD versus typically developing peers, observed at around 30 months of age, when autistic features start to be clinically detected, or even before [5]. Recently Solso and colleagues [17], based on diffusion studies, theorized ASD as an "early over-connectivity disorder" in opposition to the previous "under-connectivity theory" formulated by Just et al. [18], mainly based on functional studies. Indeed, the over-connectivity pattern has been widely associated to early brain overgrowth, extensively reported in the literature [19], with prominent and lasting effects on frontal white matter structures. This is increasingly interpreted as a connectivity disruption process that gives rise to recurrent patterns of under-connectivity at a later age [18], consistent with chronic altered white matter development, reduced white matter organization and integrity, and possibly impaired myelination [20]. It is of interest that the results of our study, emerging from the analysis of fractional anisotropy as well from the number of streamlines, show higher connectivity in the ASD group within networks mainly centred on temporal regions, thus corroborating previous reports comparing ASD and other-DD. Xiao and colleagues [15], performed a VBM and voxel based DTI analysis comparing toddlers with ASD and those with other developmental delay, with clinical characteristics highly similar to those of our samples (in terms of age range, sample size and type of other developmental concerns). They reported higher FA values within the limbic lobe and higher volumes of the temporal lobes in ASD, supporting the hypothesis of a specific early disruption of brain maturation of these regions in ASD. Indeed, networks involving the temporal lobe and the striatum have been specifically implicated in certain symptoms of ASD such as social/emotional [21]

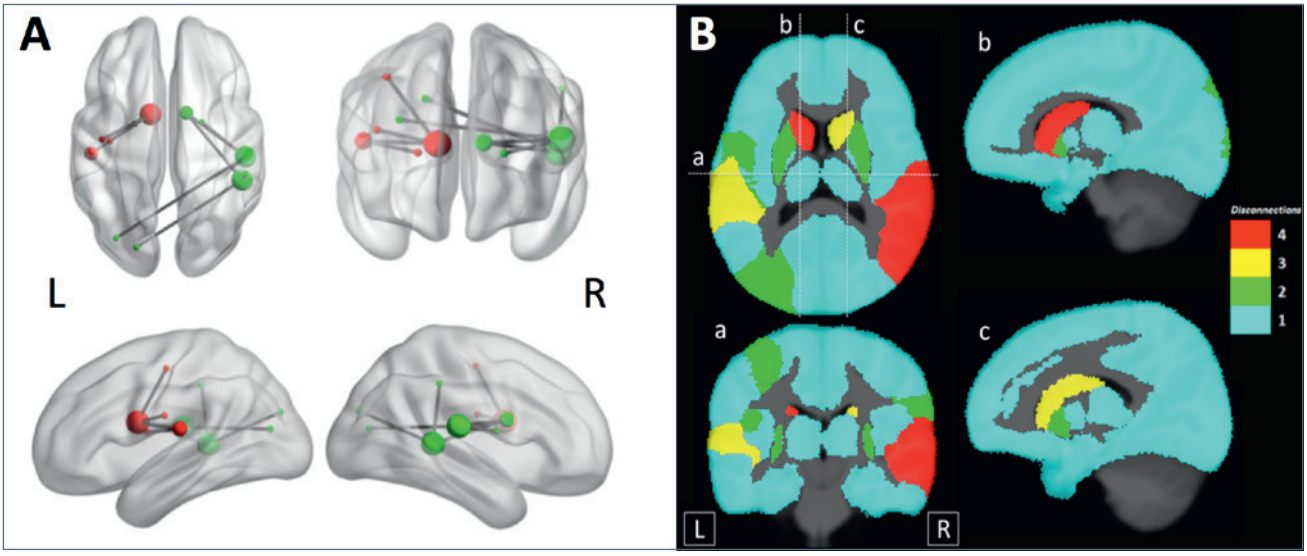

Fig. 2. (a) NBS connectivity graph for D_{NUM} in axial, coronal and sagittal views. Node sizes represent the degree of each node. Node colours identify the different networks. **(b)** Color-coded D_{NUM} disconnectivity maps. The colours indicate the degree of disconnection of cortical/subcortical areas, "red" means a high degree and "blue" means zero degree association.

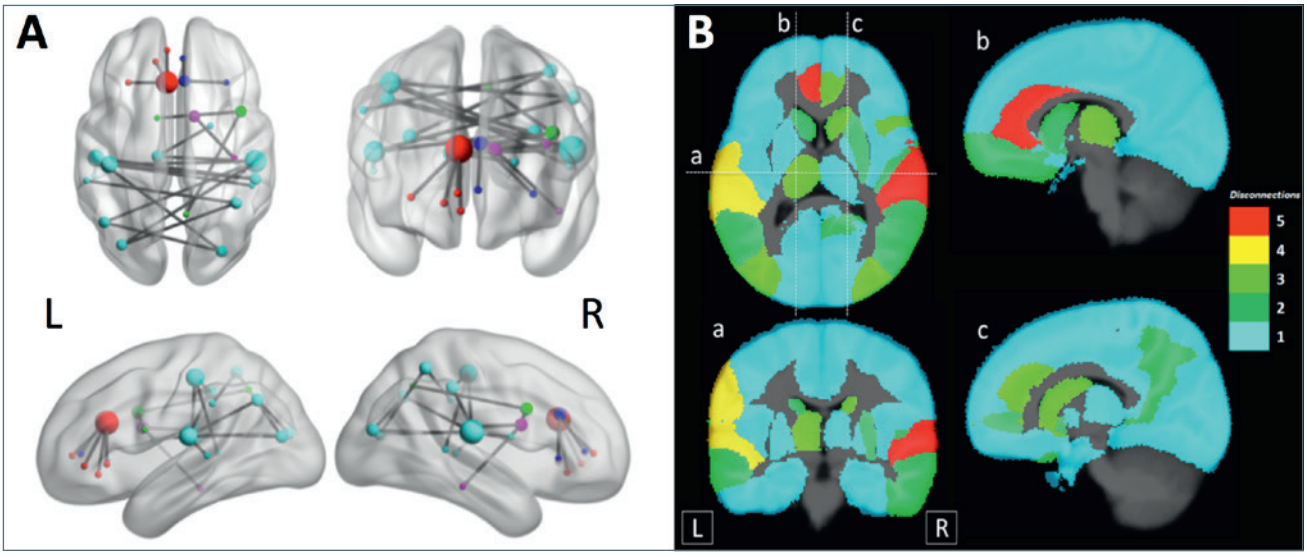

Fig. 3. (a) NBS connectivity graph for D_{FA} in axial, coronal and sagittal views. Node sizes represent the degree of each node. Node colours identify the different networks. **(b)** Color-coded D_{FA} disconnectivity maps. The colours indicate the degree of disconnection of cortical/subcortical areas, "red" means a high degree and "blue" means zero degree association.

and stereotypic/repetitive behaviour [22]. Many other studies demonstrated that social cognition mediated by the temporal lobe is among the most fundamental deficits in ASD [10].

Besides the temporal cortex, other nodes emerging from our analysis as being important to differentiate ASD and other-DD are the anterior cingulate and the caudate nucleus. Higher FA values within the cingulum in ASD vs other-DD were also found by Xiao et al. [15] while higher FA values in the same regions in ASD vs typical subjects have been reported in other studies investigating young children [23]. This is not surprising as the cingulum is considered as a key region for socio-communicative skill development and its alteration in ASD has been widely reported also in older subjects [24]. Little evidence from DTI studies exists on the caudate or basal ganglia networks, even if VBM studies indicate those regions as presenting higher volumes and being related to repetitive symptoms of ASD [25]. Higher FA values have been detected

within the Putamen in adolescents [26] and school-age children [27] while Langen and colleagues [28] found that adults with autism had a significantly smaller total brain white matter volume, lower fractional anisotropy of white matter tracts connecting putamen to frontal cortical areas, higher mean diffusivity of white matter tracts connecting accumbens to frontal cortex. These findings however are difficult to compare with ours as they are based on older children and adults.

In the present study, we also found relatively higher FA values in networks involving the frontal lobe, widely reported as altered in ASD subjects, in particular considering the pars opercularis of the inferior frontal gyrus, previously reported as hypo-connected (lower FA values) in autistic subjects of older age [29]. This is in keeping with the early overconnectivity/disruption theory of Solso et al. [17] who reported higher FA values and volumes in frontal fiber tracts in young children (aged 1 to 4 years) with ASD in comparison with typical toddlers. Intriguingly, postmortem studies pointed to an early alteration in neuronal proliferation, migration, maturation and organization in prefrontal and temporal regions of children with ASD [30].

An important limitation of our study concerns we did not include a control group of typically developing toddlers since ethical considerations did not allow us to perform MRI scans under general anesthesia in young children for research purposes only. Indeed, in order to perform a reliable analysis and interpretation of imaging data it is important to select controls scanned under sedation and therefore comparable with ASD patients in terms of head motion. Future investigations in which subjects would be acquired during natural sleep may overcome this critical aspect [31].

Although the absence of a control group makes it impossible to directly investigate the differences and the peculiarities of ASD and other-DD structural connectivity with respect to typically developing infants, some conclusions can be drawn by relating our findings to the literature comparing typically developing children with other-DD. The few studies exploring the differences in diffusion in children with neurodevelopmental disorders other than ASD, compared to typically developing ones, are consistent in reporting an overall alteration in diffusion parameters. DTI in preschool children with developmental delay (DD) showed decreases in anisotropy in several WM fiber tracts in the centrum semiovale, corona radiata, internal capsule, corpus callosum, and frontal and parieto-occipital subcortical white matter [32]. A reduction in FA values within the corpus callosum was also reported in children aged 1-9 years with developmental delay, likely reflecting an overall reduction of inter-hemispheric connectivity [33]. Consistent with these findings, tractography studies reported reduced FA in several tracts of the DD brains, including the right uncinate fasciculus, the cingulum and the inferior fronto-occipital fasciculus [14]. A specific abnormality of the arcuate fasciculus and particularly of its temporal bundle has been also described in children with DD [34]. In the light of these studies that consistently reported reduced connectivity in young children with DD, it is not surprising that in our study we found significant differences between DD and ASD only in the direction of over-connectivity in the latter.

In conclusion, our findings suggest that at an early stage, when ASD symptoms are emerging and becoming apparent, an over-connectivity pattern represents a specific finding in toddlers with ASD, differentiating them from those with other developmental delays. More specifically, ASD over-connectivity is observed in networks departing from temporal lobes, striatal regions, cingulate gyrus and pars opercularis of the inferior frontal gyrus, all known to be involved in social-skills development and executive functions. Further studies, with larger cohorts, and typical control groups, are needed to confirm our findings in order to clarify their translational meaning, and ascertain the complex underpinnings of ASD at the age of onset. Moreover, correlation with multifunctional assessments (e.g. adaptive functioning, receptive language abilities and repetitive behaviour) will contribute to shed light on the structural underpinnings of the different dimensional components of neurodevelopmental disabilities.

References

1 Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2012*. MMWR Surveill Summ 2016;65:1-23.

2 American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing 2013.

3 Chawarska K, Shic F, Macari S, et al. *18-month predictors of later outcomes in younger siblings of children with autism spectrum disorder: a baby siblings research consortium study.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2014;53:1317-27e1.

4 Barbaro J, Dissanayake C. *Developmental profiles of infants and toddlers with autism spectrum disorders identified prospectively in a community-based setting.* J Autism Dev Disord 2012;42:1939-48.

5 Conti E, Calderoni S, Marchi V, et al. *The first 1000 days of the autistic brain: a systematic review of diffusion imaging studies.* Front Hum Neurosci 2015;9:159.

6 Muratori F, Calderoni S, Apicella F, et al. *Tracing back to the onset of abnormal head circumference growth in Italian*

children with autism spectrum disorder. Res Autism Spectr Disord 2012;6:442-9.

7 Sacco R, Gabriele S, Persico AM. *Head circumference and brain size in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis.* Psychiatry Res 2015;234:239-51.

8 Weinstein M, Ben-Sira L, Levy Y, et al., *Abnormal white matter integrity in young children with autism.* Hum Brain Mapp 2011;32:534-43.

9 Ben Bashat D, Kronfeld-Duenias V, Zachor DA, et al., *Accelerated maturation of white matter in young children with autism: a high b value DWI study.* Neuroimage 2007;37:40-7.

10 Ameis SH, Catani M, *Altered white matter connectivity as a neural substrate for social impairment in Autism Spectrum Disorder.* Cortex 2015;62:158-81.

11 Wolff JJ, GU H, Gerig G, et al. *Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism.* Am J Psychiatry 2012;169:589-600.

12 Mitchell S., Cardy JO, Zwaigenbaum L. *Differentiating autism spectrum disorder from other developmental delays in the first two years of life*. Dev Disabil Res Rev 2011;17:130-40.

13 Cascio C, Gribbin M, Gouttard S, et al. *Fractional anisotropy distributions in 2- to 6-year-old children with autism.* J Intellect Disabil Res 2013;57:1037-49.

14 Kumar A, Sundaram SK, Sivaswamy L, et al., *Alterations in frontal lobe tracts and corpus callosum in young children with autism spectrum disorder.* Cereb Cortex 2010;20:2103-13.

15 Xiao Z, Qiu T, Ke X, et al., *Autism spectrum disorder as early neurodevelopmental disorder: evidence from the brain imaging abnormalities in 2-3 years old toddlers.* J Autism Dev Disord 2014;44:1633-40.

16 Conti E, Mitra J, Calderoni S, et al., *Network over-connectivity differentiates autism spectrum disorder from other developmental disorders in toddlers: a diffusion MRI study.* Hum Brain Mapp 2017;38:2333-44.

17 Solso S, Xu R, Proudfoot J, et al. *Diffusion tensor imaging provides evidence of possible axonal overconnectivity in frontal lobes in autism spectrum disorder toddlers.* Biol Psychiatry, 2015;79:676-84.

18 Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, et al. *Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity.* Brain 2004;127(Pt 8):1811-21.

19 Courchesne E, Pierce K. *Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity.* Int J Dev Neurosci 2005;23:153-70.

20 Klawiter EC, Schmidt RE, Trinkaus K, et al. *Radial diffusivity predicts demyelination in ex vivo multiple sclerosis spinal cords.* Neuroimage 2011;55:1454-60.

21 Adolphs R, Sears L, Piven J. *Abnormal processing of social information from faces in autism.* J Cogn Neurosci 2001;13:232-40.

22 Carper RA, Courchesne E. *Localized enlargement of the frontal cortex in early autism.* Biol Psychiatry 2005;57:126-33.

23 Billeci L, Calderoni S, Tosetti M, et al. *White matter connectivity in children with autism spectrum disorders: a tract-based spatial statistics study.* BMC Neurol 2012;12:148.

24 Hoppenbrouwers M, Vandermosten M, Boets B. *Autism as a disconnection syndrome: a qualitative and quantitative review of diffusion tensor imaging studies.* Research in Autism Spectrum Disorders 2014;8:387-412.

25 Calderoni S, Bellani M, Hardan AY, et al., *Basal ganglia and restricted and repetitive behaviours in Autism Spectrum Disorders: current status and future perspectives.* Epidemiol Psychiatr Sci 2014;23:235-8.

26 Cheng Y, Chou KH, Chen IY, et al. *Atypical development of white matter microstructure in adolescents with autism spectrum disorders.* Neuroimage 2010;50:873-82.

27 Brito AR, Vasconcelos MM, Domingues RC, et al. *Diffusion tensor imaging findings in school-aged autistic children.* J Neuroimaging 2009;19:337-43.

28 Langen M, Leemans A, Johnston P, et al. *Fronto-striatal circuitry and inhibitory control in autism: findings from diffusion tensor imaging tractography.* Cortex 2012;48:183-93.

29 Lo YC, Soong WT, Gau SS, et al. *The loss of asymmetry and reduced interhemispheric connectivity in adolescents with autism: a study using diffusion spectrum imaging tractography.* Psychiatry Research 2011;192:60-6.

30 Stoner R, Chow ML, Boyle MP, et al. *Patches of disorganization in the neocortex of children with autism.* N Engl J Med 2014;370:1209-19.

31 Nordahl CW, Simon TJ, Zierhut C, et al. *Brief report: methods for acquiring structural MRI data in very young children with autism without the use of sedation.* J Autism Dev Disord 2008;38:1581-90.

32 Filippi CG, Lin DD, Tsiouris AJ, et al. *Diffusion-tensor MR imaging in children with developmental delay: preliminary findings.* Radiology 2003;229:44-50.

33 Ding XQ, Sun Y, Kruse B, et al. *Microstructural callosal abnormalities in normal-appearing brain of children with developmental delay detected with diffusion tensor imaging.* Eur Radiol 2009;19:1537-43.

34 Sundaram SK, Sivaswamy L, Makki MI, et al. *Absence of arcuate fasciculus in children with global developmental delay of unknown etiology: a diffusion tensor imaging study.* J Pediatr 2008;152:250-5.

ARTICOLO ORIGINALE

Valutazione preclinica dei sintomi internalizzanti: confronto tra CABI e CBCL

Preclinical assessment of internalizing symptoms: comparison between CABI and CBCL

C. Cianchetti[1], M. Pasculli[2], F. Craig[3], A. Fratta[4], N. Faedda[5], M. Marino[6], A. Peschechera[3], C. Zandrini[7], A. Zuddas[2], M.G. Ledda[4], L. Margari[3]

[1] Già Professore Ordinario di Neuropsichiatria Infantile, Università di Cagliari; [2] Neuropsichiatria Infantile, Dip. Scienze Biomediche, Università di Cagliari; [3] Clinica di Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Bari; [4] Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e Adolescenza, Azienda Ospedaliera "G. Brotzu", Cagliari; [5] Clinica di Neuropsichiatria Infantile, Università, La Sapienza, Roma; [6] Clinica di Neuropsichiatria Infantile, Università Federico II, Napoli; [7] Clinica di Neuropsichiatria Infantile, Università di Pavia

Riassunto

Obiettivo. Valutazione della capacità di individuare la presenza di disturbi internalizzanti da parte di due strumenti compilati dai genitori: il nuovo strumento CABI a confronto con il noto CBCL.

Materiali e metodo. Lo studio è stato condotto su 219 pazienti di età 8-17 anni affetti da varie patologie psichiatriche includenti o meno disturbi depressivi e disturbi d'ansia. I risultati ottenuti con i due strumenti per le subscale "depressione" e "ansia" sono stati confrontati con le diagnosi cliniche finali di depressione e ansia. È stato valutato quanto le risposte date dai genitori a ciascun strumento prima delle indagini cliniche corrispondessero alle diagnosi finali.

Risultati. Per quanto riguarda i sintomi depressivi il CABI ha mostrato una significativamente maggiore sensibilità diagnostica rispetto al CBCL, ma una minore specificità. Non vi è stata differenza per i sintomi d'ansia. L'accuratezza diagnostica dei due strumenti è risultata identica.

Conclusioni. Lo strumento CABI, molto più breve (75 items) e gratuito, comparato con il noto CBCL, mostra avere la stessa accuratezza diagnostica per i sintomi di depressione e di ansia, con una maggiore sensibilità per i sintomi depressivi.

Parole chiave: Depressione, Ansia, Internalizzanti, CABI, Valutazione, Strumenti

Summary

Objective. *The evaluation of the ability to identify the presence of internalizing disorders by two instruments compiled by the parents: the new CABI tool compared to the known CBCL.*

Material and methods. *The study was conducted on 219 patients aged 8-17 years affected by various psychiatric disorders including or not depressive disorders and anxiety disorders. The results obtained with the two instruments for the "depression" and "anxiety" subscales were compared with the final clinical diagnoses of depression and anxiety. It was assessed how much the answers given by the parents to each instrument before the clinical investigations corresponded to the final diagnoses.*

Results. *Regarding depressive symptoms, CABI showed a significantly higher diagnostic sensitivity than CBCL, but a lower specificity. There was no difference for anxiety symptoms. The diagnostic accuracy of the two instruments was identical.*

Conclusion. *The CABI instrument, much shorter (75 items) and free, compared with the known CBCL, shows the same diagnostic accuracy for symptoms of depression and anxiety, with a greater sensitivity for depressive symptoms*

Key words: Depression, Anxiety, Internalizing, CBCL, Assessment, Tools

CORRISPONDENZA
Carlo Cianchetti, Neuropsichiatria Infantile, Università di Cagliari - E-mail: cianchet@unica.it

I genitori (o tutori) sono la prima fonte di informazione sui disturbi del bambino e dell'adolescente, specie se questi riguardano il comportamento. In clinica, in particolare in regime ambulatoriale, può essere utile uno strumento standardizzato che consenta di ottenere dai genitori un quadro generale e orientativo sulle condizioni del figlio, preliminarmente ai successivi approfondimenti anamnestici e clinici. Uno strumento del genere è utilizzabile anche quando si vogliano ottenere informazioni da un'ampia popolazione di soggetti, come in ricerche di screening ed epidemiologiche. Infine può essere un rapido mezzo per monitorare l'andamento dei disturbi e quindi anche l'effetto dei trattamenti.

Sono stati costruiti e usati diversi strumenti di questo tipo, con caratteristiche varie in relazione alle aree psicopatologiche di esplorazione, al numero degli items e alle modalità di analisi delle risposte. Probabilmente il primo, e tuttora certamente il più usato, è il questionario CBCL, pubblicato nel 1991 [1]. Successivo è l'"Ontario Child Health Study" [2] che focalizza l'esplorazione sui disturbi internalizzanti ed esternalizzanti, come del resto fa il breve (25 items) "Strengths and difficulties questionnaire (SDQ)" [3]. Strumenti più completi sono il "Child and Adolescent Symptom Inventory 4" (CASI-4) Parent Checklist" di Gadow & Sprafkin [4] e il "Behavior Assessment System for Children-2" (BASC-2) di Reynolds & Kamphaus [5]. Tutti, eccetto SDQ, sono coperti da copyright, e quindi comportano un costo per l'uso. Inoltre l'alto numero di items (CBCL ne ha 113, il CASI-4 ne ha 142 e il BASC-2 addirittura 160) richiede ai genitori un impegno non sempre facilmente accettato e può scoraggiarli dal dare risposte accurate.

Relativamente al CBCL, di gran lunga il più usato (oltre 2000 citazioni in PubMed), la validità di costrutto delle originali scale sindromiche è stata messa in discussione [6]. In effetti si rileva la frequente inclusione di items che non si riferiscono all'area sindromica indicata, e le aree stesse non corrispondono alla attuale classificazione di gruppi psicopatologici. Questo ha portato ad un nuovo raggruppamento degli items sotto 6 scale [7] coerenti con le definizioni DSM-IV-TR [8]. Tuttavia gli items usati, e utilizzabili, per le 6 scale DSM-orientate sono solo 55, quindi ne vengono esclusi ben 58 sul totale di 113 items che vengono somministrati. Inoltre tra le 6 scale vi è una notevole differenza nel numero di items che ciascuna include: infatti il disturbo oppositivo provocatorio include 5 items, l'ansia 6 items, i sintomi somatici e ADHD 7 items ciascuna, i disturbi affettivi (più correttamente depressivi) 13 items e i disturbi della condotta 17 items. In ogni caso, ormai l'utilizzazione clinica dello strumento può basarsi solo su questi criteri, pertanto quando in seguito parliamo di CBCL ci riferiamo sempre alla valutazione secondo i criteri DSM-orientati.

I problemi descritti relativi all'uso degli strumenti succitati hanno indotto alla costruzione di uno strumento che non fosse troppo lungo, pur esplorando un più ampio numero di aree psicopatologiche, seguendo i criteri del DSM-IV-TR [8], che nei casi specifici sono risultati invariati nel DSM-5 [9].

Lo strumento denominato CABI (Child and Adolescent Behavior Inventory) è stato reso accessibile al libero uso nel 2013 [10] e la sua standardizzazione è stata pubblicata nel 2017 [11].

Il questionario nella versione in cui è stato somministrato nel presente studio è riportato in appendice a questo articolo (appendice 1); una versione in due pagine stampabile è stata pubblicata in Pediatria Preventiva e Sociale, organo della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale 12, pagine 43 e 44] (reperibile nel sito web https://www.sipps.it/anno-x-numero-3-2015/). Nell'appendice 2 è indicata la classificazione degli items. Il CABI è costituito da 75 items, raggruppati in relazione alle aree sintomatologiche che esplorano; questo è stato fatto allo scopo di consentire una facile e rapida valutazione dei problemi che vengono segnalati e dell'entità di essi, senza bisogno di utilizzare una griglia di spoglio manuale o con trascrizione al computer, come avviene con il CBCL.

Il presente studio riguarda il confronto tra il CABI e il CBCL relativamente ai disturbi internalizzanti. Poiché il CBCL DSM-orientato dei disturbi internalizzanti esplora solamente quelli depressivi (denominati "affettivi") e d'ansia, il confronto con il CABI è avvenuto su questi. Il CBCL contempla anche una sub scala di disturbi somatici, ma questi di per sé, isolatamente, non possono essere riferiti ad una specifica area psicopatologica; pertanto pur essendo brevemente contemplati anche nel CABI, non è attuabile un confronto con una diagnosi clinica.

MATERIALI E METODI

Lo studio, iniziato nel 2014, fa parte di una ricerca policentrica ancora in corso in 5 Reparti di Neuropsichiatria Infantile di diverse città italiane denominata "Condizioni affettivo-emozionali in bambini e adolescenti con problematiche psichiatriche e loro valutazione attraverso strumenti standardizzati", approvata dal Comitato Etico della Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bari il 17.12.2014.

Il campione relativo ai dati qui presentati comprende 219 bambini e adolescenti, di età tra gli 8 e i 18 anni non compiuti, affetti da differenti disturbi psichiatrici. Le caratteristiche della popolazione sono esposte nella Tabella I.

I pazienti venivano sottoposti alle normali procedure di accertamento clinico, includenti la K-SADS [13] nella maggior parte dei casi, fino al conseguimento di una

Tab. I. Caratteristiche demografiche del campione.

	n (%)
Numero totale pazienti	**219 (100)**
Sesso	
Maschi	123 (56)
Femmine	96 (44)
Età all'arruolamento	
8-10	34 (16)
11-13	65 (29)
14-17	120 (55)

diagnosi finale, che teneva conto di tutte le eventuali comorbidità.
Prima degli accertamenti clinici o in fase iniziale di questi, i genitori (o eventuali tutori) venivano invitati a compilare i questionari CABI e CBCL. In caso di compilazione da parte di un solo genitore, lo stesso compilava ambedue le scale. Se vi era la disponibilità di ambedue i genitori, essi venivano invitati a compilare insieme i questionari, usando penne di colore diverso, in genere nero o blu la madre, rosso il padre. Nei casi in cui essi erano in accordo nella risposta ad un dato item, la risposta era in nero (o blu), mentre se risultavano in disaccordo il padre segnava la sua in rosso. In tal caso per quell'item si assegnava il punteggio intermedio tra i due.
I risultati ottenuti con i questionari CABI e CBCL venivano comparati con le diagnosi finali. Gli items CABI raggruppati per la depressione (items da numero 19 a 28 inclusi, vedi appendice A; d'ora in poi definiti CABI-D) venivano comparati con la sub scala "problemi affettivi" del CBCL, composta da items che rientrano nei disturbi depressivi e comprendente 13 items (d'ora in poi CBCL-D). Gli items del CABI costituenti la subscala "ansia" (CABI-A), cioè dal n. 5 al n. 10 inclusi (vedi appendice A) venivano comparati con la sub scala "problemi d'ansia" del CBCL, comprendente 6 items (CBCL-A).
Per il CABI, i punteggi grezzi ottenuti assegnando 2 ad ogni risposta "vero", 1 a "In parte o a volte vero" e zero a "Falso", venivano trasformati in punti T sulla base dei dati normativi descritti precedentemente [11].
Per ogni sub scala di ciascun strumento i punteggi T uguali o maggiori di 70 venivano considerati indicare una condizione "clinica", da comparare con la/le diagnosi finale/i. Per il CBCL lo spoglio era manuale con griglia o elettronico dopo trascrizione delle risposte al computer.
Per il confronto con la diagnosi clinica finale venivano considerati concordanti i casi in cui nella corrispondente subscala di ansia o depressione il punteggio T risultava maggiore o uguale a 70 (T ≥ 70).

Statistica

Sono stati utilizzati il test chi quadro calcolato dal sito web https://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1.cfm e i parametri psicometrici dal sito https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php.

RISULTATI

Hanno completato lo studio 219 pazienti, le cui caratteristiche demografiche sono espresse nella Tabella I.
Clinicamente sono state effettuate, come prima diagnosi o come comorbidità, le seguenti diagnosi come mostrato nella Tabella II.
Sulla popolazione complessiva di 219 pazienti, diagnosi di disturbo depressivo erano presenti in 131 casi e di disturbo d'ansia in 102 casi.
Si è proceduto al confronto tra le diagnosi finali di disturbi depressivi e di disturbi d'ansia e quelle suggerite da punteggi T ≥ 70 al CABI e al CBCL relativamente alle due aree esplorate. I risultati sono riportati in tabella 3.
Come si vede dalla tabella 3, alla subscala CABI-D risultava un valore T ≥ 70 in 111 casi (veri positivi, VP) su 131 pazienti con sintomi di depressione diagnosticati clinicamente, mentre questo alla sub scala CBCL-D avveniva in 66 casi su 131, con una differenza statisticamente significativa (chi quadro 35,264 $p < 0,0001$).
Alla sub scala CABI-A risultava un valore T ≥ 70 in 58 casi su 102 pazienti con sintomi di ansia diagnosticati clinicamente, mentre questo alla sub scala CBCL-A avveniva in 50 casi su 102; non vi era differenza statisticamente significativa.
Quindi per la sub scala depressione risultava una maggiore sensibilità diagnostica del CABI, mentre per la sub scala ansia non vi era differenza tra CABI-A e CBCL-A.
Successivamente, per valutare la specificità diagnostica, è stato effettuato un confronto tra i risultati di CABI-D e CBCL-D e i soggetti con e senza diagnosi di depressione. Quindi anche tra CABI-A e CBCL-A e soggetti con e senza diagnosi di disturbo d'ansia.
In questo caso CABI-D e CABI-A hanno mostrato una più alta percentuale di soggetti con punteggi T ≥ 70 senza corrispondente diagnosi clinica (falsi positivi, FP).
Il confronto complessivo tra i due strumenti è espresso nella tabella 4a-b (dati da https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php), ove i termini usati sono: a) "sensibilità", cioè la probabilità che lo strumento dia risultato positivo in presenza del disturbo esplorato; b) "specificità": la probabilità che lo strumento dia risultato negativo quando il disturbo non è presente; c) "valore predittivo positivo": la probabilità che il disturbo sia realmente presente quando lo strumento dà risultato positivo; d) "valore predittivo negativo": la probabilità che il disturbo non sia presente quando lo strumento

Tab. II. Comorbidità psichiatriche associate alle diagnosi di depressione e di ansia.

Comorbidità		
	Depressione	Ansia
Depressione	64*	31
Ansia	17	50*
ADHD	5	5
D. condotta	9	0
D. oppositivo-provocatorio	19	7
Anoressia mentale	7	4
D. ossessivo-compulsivo	5	2
D. esplosivo intermitt.	5	3
Totale	tot. 131	tot. 102

*pazienti con una sola diagnosi psichiatrica

dà risultato negativo. L'indice finale che sintetizza i precedenti è la "accuratezza" che misura la complessiva probabilità che un paziente venga correttamente classificato.
Come si vede l'indice di accuratezza mostra una prevalenza per CABI-D (64,7%) su CBCL-D (56,2%) (Tab. IVa), mentre per CABI-A e CBCL-A è identico (56,2%) (Tab. IVb).
Infine, anche se il dato non rientra nell'obiettivo del presente studio, si è rilevato che il CABI ha mostrato un alto grado di concordanza con le diagnosi cliniche anche in diverse altre aree esplorate dallo strumento, quali ad esempio "disturbo ossessivo-compulsivo" e "disturbi del comportamento alimentare", per le quali non è possibile fare un confronto con il CBCL in quanto non espressamente esaminate da questo strumento.

DISCUSSIONE

I risultati mostrano che ambedue gli strumenti hanno un discreto livello di accuratezza diagnostica nei confronti di disturbi depressivi e ansiosi, cioè sono in grado di fornire dati abbastanza vicini alla valutazione cui si arriva alla fine dell'iter diagnostico. Il CABI mostra livelli di sensibilità significativamente più elevati, ma minore specificità.
Va tenuto presente che nella valutazione dei dati relativi al CABI ci si è limitati a parte dei sintomi presenti nei disturbi depressivi e ansiosi. Infatti per quanto riguarda i quadri depressivi, sono utilizzati solo gli items più strettamente legati al quadro clinico, mentre nella valutazione non sono stati inclusi sintomi come l'irritabilità (items 29-32) che possono far parte dei disturbi depressivi, ma anche di disturbi esternalizzanti. Spetta al clinico che esamina i risultati complessivi dello strumento valutarne il significato. Così sono items a parte quelli relativi ai disturbi del sonno (items 3 e 4) che entrano abbondantemente sia nei disturbi depressivi che in quelli d'ansia, oltre che in altre situazioni psicopatologiche. Invece il CBCL li colloca direttamente nei disturbi depressivi ("affettivi" secondo la terminologia usata).
CABI e CBCL rappresentano una modalità di primo contatto con i genitori (o tutori) dei pazienti. I genitori, invitati a valutare una lunga serie di segni comportamentali che il proprio figlio/a potrebbe manifestare, sono indotti ad un'analisi che può essere utile per una presa di coscienza di problemi che il figlio/a presenta, preparandoli ad affrontare meglio il successivo colloquio clinico. Non è raro inoltre che essi si rendano conto di problemi cui non avevano posto la dovuta attenzione e che non avrebbero segnalato nel successivo colloquio clinico.
Nello stesso tempo il medico ottiene con minimo dispendio di tempo molte informazioni sulle quali potrà fare gli opportuni approfondimenti e verifiche. In questo il CABI rispetto al CBCL presenta il vantaggio che, essendo gli items raggruppati secondo l'appartenenza alle stesse aree sintomatologiche, una semplice valutazione "a vista" delle risposte permette già un primo orientamento su quelle che sono le aree problematiche e sull'entità dei problemi, cosa che invece per il CBCL richiede la grigliatura oppure la non breve trascrizione delle risposte nell'apposito programma elettronico di spoglio.
In aggiunta alla generale utilità di un primo contatto, i risultati del nostro studio hanno mostrato che ambedue gli strumenti hanno la capacità di portare i genitori a segnalare sintomi con buon livello di concordanza con la diagnosi finale.
Il CABI inoltre è costruito in modo da esplorare la presenza di problemi a carico di aree non esplorate dal CBCL, quali il disturbo ossessivo-compulsivo (items 12-15) e i disturbi alimentari psicogeni (anoressia items

Tab. III. Concordanza tra punteggi T ≥ 70 di CABI e CBCL e diagnosi finale.

Diagnosi clinica finale	CABI	CBCL	Chi quadro
Depressione	111 su 131 (84,7%)	66 su 131 (50,4%)	35,264 P < 0,0001
Ansia	58 su 102 (56,9%)	50 su 102 (49,0%)	1,259 P = 0,266

Tab. IVa. Indici psicometrici di CABI-Depressione a confronto con CBCL-Depressione.

	CABI-D	CBCL-D
Sensibilità	84,7% (IC 95% da 77,4% a 90,4%)	50,4% (IC 95% da 41,5% a 59,2%)
Specificità	36,6% (IC 95% da 26,8% a 47,2%)	64,5% (IC 95% da 53,9% a 74,2%)
Valore predittivo positivo	65,3% (IC 95% da 61,3% a 69,0%)	66,7% (IC 95% da 59,2% a 73,4%)
Valore predittivo negativo	63,0% (IC 95% da 51,2% a 73,4%)	48,0% (IC 95% da 42,3% a 53,7%)
Accuratezza	64,7% (IC 95% da 58,1% a 71,0%)	56,2% (IC 95% da 49,5% a 62,8%)

IC = intervallo di confidenza

Tab. IVb. Indici psicometrici di CABI-Ansia a confronto con CBCL-Ansia.

	CABI-A	CBCL-A
Sensibilità	56,9% (IC 95% da 46,7% a 66,6%)	49.0% (IC 95% da 39,0% a 59,1%)
Specificità	55,6% (IC 95% da 46,1% a 64,7%)	62,4% (IC 95% da 53,0% a 71,2%)
Valore predittivo positivo	52,7% (IC 95% da 46,1% a 59,2%)	53,2% (IC 95% da 45,6% a 60,1%)
Valore predittivo negativo	59,6% (IC 95% da 52,8% a 66,1%)	58,4% (IC 95% da 52,6% a 64,0%)
Accuratezza	56,2% (IC 95% da 49,3% a 62,8%)	56,2% (IC 95% da 49,3% a 62,8%)

IC = intervallo di confidenza

65-67), bulimia (item 64), fobie item 11, insicurezza 16-17, disturbo post-traumatico da stress 18, irritabilità 29-32, valutazione della realtà 52-55, relazioni sociali 56-61, controllo sfinterico 62-63, aspetti relativi al sesso 68-69, abuso di sostanze 70-72, rendimento scolastico 73-74, bullismo 75.

Il CBCL è da anni largamente usato anche per indagini di screening. L'importanza degli screening per l'individuazione precoce dei problemi psichiatrici in età evolutiva è ampiamente segnalata in letteratura anche recente [14-17] e alla validità dell'uso di questionari (inventories e check-lists) dà sostegno lo studio di Boyle et al. [18], che hanno verificato come una check-list compilata dai genitori per l'individuazione di disturbi psichiatrici in età evolutiva abbia una validità non inferiore a quella di una intervista strutturata non professionale. Tuttavia se vediamo i risultati di questo nostro studio probabilmente dobbiamo ritenere non estremamente soddisfacente la sensibilità del CBCL (50,4% per la depressione, 49,0% per l'ansia), mentre per il CABI almeno per la depressione la sensibilità risulta decisamente elevata (84,7%). Si deve ammettere che il CABI fornisce una più alta percentuale di falsi positivi, tuttavia uno screening corretto comporta una successiva valutazione clinica dei problemi segnalati e questo permette di individuare i falsi positivi, anche se comporta un maggior numero di controlli clinici. Quindi è più aderente all'obiettivo di uno screening l'eventuale eccesso di falsi positivi rispetto a un eccesso di falsi negativi, in quanto questi ultimi consentono che sfuggano all'individuazione molti soggetti con patologia.

Per gli screening è inoltre da non trascurare il costo di uno strumento che usato su molti soggetti comporta un gravame ragguardevole.

È in corso un'ulteriore raccolta di casi per il confronto dei due strumenti con altre diagnosi cliniche, in particolare disturbi esternalizzanti.

Bibliografia

1. Achenbach TM. *Manual for the child behavior checklist/4-18 and 1991 Profile*. Burlington, VT: University of Vermont 1991.
2. Boyle MH, Offord DR, Racine Y, et al. *Evaluation of the revised Ontario child health study scales*. J Child Psychol Psychiatry 1993;34:189-213.
3. Goodman R. *The strengths and difficulties questionnaire: a research note*. J Child Psychol Psychiatry 1997;38:581-6.
4. Gadow KD, Sprafkin J. *Child and adolescent symptom inventory-4R*. Stony Brook, NY: Checkmate Plus 2005.
5. Reynolds CR, Kamphaus RW. *BASC-2: Behavior Assessment System for Children*. 2nd ed. Circle Pines, MN: American Guidance Service 2004.
6. Hartman CA, Hox J, Auerbach J, et al. *Syndrome dimensions of the child behavior checklist and the teacher report form: a critical empirical evaluation*. J Child Psychol Psychiatry 1999;40:1095-116.
7. Achenbach TM, Dumenci L, Rescorla LA. *DSM-oriented and empirically based approaches to constructing scales from the same item pools*. J Clin Child Adolesc Psychol 2003;32:328-40.
8. American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR: diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association 2000.
9. American Psychiatric Association. *DSM-5: diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association 2013.

[10] Cianchetti C, Pittau A, Carta V, et al. *Child and Adolescent Behavior Inventory (CABI): a new instrument for epidemiological studies and pre-clinical evaluation*. Clin Pract Epidemol Ment Health 2013;9:51-61.

[11] Cianchetti C, Pasculli M, Pittau A, et al. *Child and Adolescent Behavior Inventory (CABI): standardization for age 6-17 years and first clinical application*. Clin Pract Epidemol Ment Health 2017;13:20-6.

[12] Cianchetti C, Pascotto A. *Un nuovo strumento in aiuto del pediatra nell'individuazione precoce dei problemi emozionali e comportamentali in età evolutiva*. Pediatr Prev Soc 2015;10;n.3:40-441

[13] Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. S*chedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36:980-8.

[14] Weitzman C, Wegner L; Section on Developmental and Behavioral Pediatrics; Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health; Council on Early Childhood; Society for Developmental and Behavioral Pediatrics; American Academy of Pediatrics. *Promoting optimal development: screening for behavioral and emotional problems*. Pediatrics. 2015;135:384-95.

[15] Lavigne JV, Binns HJ, Christoffel KK; Pediatric Practice Research Group. *Behavioral and emotional problems among preschool children in pediatric primary care: prevalence and pediatricians' recognition*. Pediatrics 1993;91:649-55.

[16] Fazel M, Hoagwood K, Stephan S, et al. *Mental health intervention in schools 1*. Lancet Psychiatry 2014;1:377-87.

[17] Zuckerbrot RA, Cheung A, Jensen PS, et al; GLAD-PC STEERING GROUP. *Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): part I. Practice preparation, identification, assessment, and initial management*. Pediatrics 2018 Feb 26. pii: e20174081. doi: 10.1542/peds.2017-4081. [Epub ahead of print]

[18] Boyle MH, Offord DR, Racine YA, et al. *Adequacy of interviews vs checklists for classifying childhood psychiatric disorder based on parent reports*. Arch Gen Psychiatry 1997;54:793-9.

Appendice A
C.A.B.I.
QUESTIONARIO PER I GENITORI

Nome del bambino/a o ragazzo/a_____**Sesso:** ☐**M** ☐**F**

Data di nascita:___/___/_____ **Età:**_____ **Classe:**_____ **Data di compilazione:**___/___/_____

Compilato dalla madre □ nome:_____ **dal padre** □ nome: _____

Istruzioni: Le frasi seguenti si riferiscono a problematiche che possono essere presenti nei bambini/ragazzi. Per piacere, rispondete facendo riferimento a Vostro/a figlio/a e a quanto si è verificato negli ultimi sei mesi. Per ogni affermazione, chiedetevi se il fatto è del tutto o sufficientemente **vero**, oppure se **in parte o qualche volta vero**, oppure **falso**. Rispondete con una crocetta sull'apposita casella. Alcune domande possono non essere riferibili a Suo/a figlio/a se è troppo piccolo/a, visto che il questionario riguarda anche gli adolescenti, ma per favore rispondete a tutte le domande. Se il significato di una o più domande non vi è chiaro o non sapete rispondere, segnate subito in fondo al questionario il numero della/e domanda/e e, al momento di riconsegnare il questionario, chiedete chiarimenti.

	Vero	**In parte o a volte vero**	**Falso**
1. Vostro figlio/a si lamenta spesso di qualche disturbo fisico (ad esempio mal di testa o di pancia o altro)……	□	□	□
2. Ha preoccupazione eccessiva delle malattie e/o che gli venga qualche malattia ……	□	□	□
3. Ha difficoltà ad addormentarsi, oppure dice di non dormire bene …….	□	□	□
4. Ha un sonno disturbato o con incubi o risvegli nella notte ……..….	□	□	□
5. Appare teso/a e/o ansioso/a ……	□	□	□
6. Tende a preoccuparsi troppo di ogni cosa ……	□	□	□
7. Si preoccupa troppo della scuola ……	□	□	□
8. Ha difficoltà a staccarsi o a star lontano da voi genitori ……	□	□	□
9. È eccessivamente timido/a ……..	□	□	□
10. Di solito è imbarazzato/a di fronte a estranei o persone che conosce poco	□	□	□
11. Ha paura eccessiva di qualcosa (ad es. buio, star solo, insetti, ladri, drogati)	□	□	□
Precisare di cosa ha paura…….....			
12. Ha eccessiva paura dello sporco, per cui deve lavarsi continuamente ….	□	□	□
13. Ci sono azioni ripetitive o "rituali" che ripete frequentemente e dice di non riuscire a fare a meno di eseguire ……	□	□	□
Descrivere quali.....			
.....			
14. Ha un bisogno ossessivo che le cose siano in un preciso ordine ……..	□	□	□
15. È ossessionato/a da pensieri sgradevoli, di cui non riesce a liberarsi …..	□	□	□
16. Ha molta paura di sbagliare ……..	□	□	□
17. Ha difficoltà a prendere decisioni, anche per cose poco importanti ……	□	□	□

	Vero	In parte o a volte vero	Falso
18. È mai stato/a coinvolto/a o ha assistito a eventi particolarmente stressanti, successivamente ai quali ha presentato qualche cambiamento nel suo comportamento?..... Se sì, indichi qui di seguito quali modificazioni del comportamento ha presentato dopo l'evento……	□	□	□
……			
19. Piange senza motivo o per motivi banali ……	□	□	□
20. Appare spesso triste ……	□	□	□
21. È spesso di umore depresso …….	□	□	□
22. Dice oppure fa capire di non essere felice ……...	□	□	□
23. Non mostra alcun interesse, neppure verso le cose piacevoli ……..	□	□	□
24. Si sente inferiore agli altri, ha poca stima di sé …….....	□	□	□
25. È spesso stanco/a o svogliato/a, tutto gli costa fatica …….	□	□	□
26. Si colpevolizza eccessivamente ……...	□	□	□
27. A volte ha detto di non voler più vivere …….	□	□	□
28. Si è fatto o ha tentato di farsi del male …….	□	□	□
29. È molto irritabile …….	□	□	□
30. Si arrabbia spesso anche per motivi di scarsa importanza ……..	□	□	□
31. Ha frequenti, bruschi cambiamenti di umore ……..	□	□	□
32. È irascibile, ha scoppi di rabbia …….....	□	□	□
33. Non obbedisce, è difficile farsi obbedire da lui ……	□	□	□
34. Non rispetta le regole …….	□	□	□
35. Dice spesso bugie, oppure imbroglia …….	□	□	□
36. È prepotente, vuole sempre imporsi ……	□	□	□
37. Litiga frequentemente . …….	□	□	□
38. Disturba, infastidisce deliberatamente gli altri ……	□	□	□
39. Fa spesso a botte …….	□	□	□
40. Distrugge le cose …….	□	□	□
41. È o è stato/a crudele con animali o persone ……	□	□	□
42. Ha compiuto piccoli furti ……..	□	□	□
43. È impulsivo/a, agisce prima di pensare …….....	□	□	□
44. Tende a non rispettare il proprio turno nei giochi …….	□	□	□
45. S'intromette disturbando nei giochi o nelle conversazioni degli altri …...	□	□	□
46. È sempre in movimento, non riesce a stare fermo …….	□	□	□
47. Non riesce a stare seduto/a a lungo, ha bisogno di alzarsi ……	□	□	□
48. Corre o salta ovunque in modo eccessivo …….	□	□	□

	Vero	In parte o a volte vero	Falso
49. Ha difficoltà a concentrarsi nel fare i compiti …….....	□	□	□
50. Ha difficoltà nel mantenere a lungo l'attenzione su una cosa …….	□	□	□
51. Si stanca assai presto anche nei giochi che sta facendo ……..	□	□	□
52. Si sente perseguitato/a …….	□	□	□
53. È troppo sospettoso/a …….	□	□	□
54. A volte manifesta strane idee …….....	□	□	□
55. A volte dice di vedere o sentire cose che non ci sono …….	□	□	□
56. Ha difficoltà nei rapporti con gli altri, nell'interagire con gli altri ……..	□	□	□
57. Non riesce a farsi veri amici o appare poco interessato alle amicizie …….	□	□	□
58. Gioca poco volentieri con i coetanei ……	□	□	□
59. Non sembra esprimere le proprie emozioni con adeguata mimica facciale..	□	□	□
60. Il suo modo di comportarsi è "strano", diverso dagli altri coetanei ……	□	□	□
61. Fa domande inappropriate, come domande troppo personali a estranei in momenti inopportuni. …….	□	□	□
62. Capita che faccia la pipì a letto …….	□	□	□
63. Capita che di giorno si faccia addosso un po' di feci ……..…….	□	□	□
64. Si abbuffa di cibo ……..	□	□	□
65. Fa una dieta rigida (non prescrittagli da medici o dietologi) ……	□	□	□
66. Si sente eccessivamente grasso/a o dice che parti del suo corpo sono troppo grasse, anche se non è così ed è una sua valutazione sbagliata……	□	□	□
67. Recentemente è molto dimagrito/a ……	□	□	□
68. Appare troppo interessato/a al sesso ……..	□	□	□
69. Manifesta desiderio di essere del sesso opposto ……	□	□	□
70. Fuma……...	□	□	□
71. Fa uso di alcolici ……..……	□	□	□
72. Fa uso di droghe (fuma spinelli o assume altre sostanze pericolose)……...	□	□	□
73. Ha uno scarso rendimento scolastico ……...	□	□	□
74. Negli ultimi tempi ha ridotto in modo rilevante il suo rendimento scolastico ……...	□	□	□
75. I compagni o altri bambini o ragazzi lo/a deridono o lo/a minacciano o lo/a maltrattano ……	□	□	□

Indichi i numeri delle domande di significato non chiaro:

.....

Ci sono comportamenti per cui il Suo bambino/a o ragazzo/a Le sembra diverso dai coetanei? Precisi quali

.....

Ci sono altri comportamenti del bambino/a o ragazzo/a che La preoccupano?
Precisi quali.....

Se ci sono fatti che Le causano qualche preoccupazione, è meglio non trascurarli. In genere i problemi possono essere risolti se affrontati adeguatamente e in tempo. Problemi trascurati possono diventare difficili da risolvere.

Cianchetti C. et al. Child and Adolescent Behavior Inventory (CABI). Clin Pract Epidemiol Ment Health 2013; 9: 51-61 (open access). E.mail: cianchet@unica.it

Appendice B

Classificazione degli items del CABI.
Viene indicato il numero dell'item seguito dall'area sintomatologica esplorata.

1. somatici, 2. ipocondria, 3-4 sonno, 5-10 ansia (5 tensione, 6 apprensione, 7 scuola, 8 separazione, 9-10 sociale), 11 fobie, 12-15 s. ossessivo-compulsivi, 16-17 insicurezza, 18 PTSD, 19-28 depressione (19-22 umore depresso, 23 perdita interessi, 24 autostima, 25 abulia, 26 colpa, 27 suicidio), 29-32 irritabilità, 33-37 s. oppositivo-provocatori, 38-42 condotta, 43-51 ADHD (45-45 impulsività, 46-48 iperattività, 49-51 attenzione), 52-55 valutazione realtà, 56-61 relazioni sociali, 62 enuresi, 63 encopresi, 64 bulimia, 65-67 anoressia, 68-69 sesso, 70-72 abuso sostanze, 73 scuola, 74 deterioramento, 75 bullismo

1-28 disturbi internalizzanti (OCD 12-15 a parte)
33-42 (e possibilmente anche 29-32) disturbi esternalizzanti (43-51 ADHD)

ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO

Perché il "cervello sociale" potrebbe non essere all'origine dello spettro dell'autismo? Una rassegna sui segnali precoci delle atipie attentive

Why the "social brain" may fail to explain the origin of autism spectrum disorder? Insight from early impairment in the attentional network

F. Zamboni[1, 2], S. Bertoni[2], S. Franceschini[2, 3], L. Ronconi[2, 3, 4], S. Gori[3, 5], A. Facoetti[2, 3], R. Padovani[1]

[1] Servizio di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, AUSL di Modena; [2] Laboratorio di Neuroscienze Cognitive dello Sviluppo, Dipartimento di Psicologia Generale, Università di Padova; [3] Unità di Psicopatologia dello Sviluppo, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico "E. Medea", Bosisio Parini, Lecco; [4] Centro Interdipartimentale Mente e Cervello (CIMeC), Università di Trento, Rovereto (TN); [5] Dipartimento di Scienze Umane e Sociali, Università di Bergamo

Riassunto

I sintomi di ambito socio-comunicativo tipici dello spettro autistico non sono evidenti alla nascita, ma emergono gradualmente nel corso dei primi due anni di vita. A questi si associano sintomi di ambito attentivo e non sociale che, tradizionalmente, hanno ricevuto minore attenzione nell'ambito della ricerca e della clinica. Tramite una revisione critica della letteratura, il presente elaborato ha l'obiettivo di sistematizzare le evidenze circa le atipie precoci dei processi attenzionali, riscontrabili già prima dei 18 mesi di età, nei bambini ad alto rischio che svilupperanno in seguito un disturbo dello spettro autistico. Facendo riferimento alla cornice teorica neurocostruttivista, vengono delineati i possibili effetti a cascata dei circuiti attenzionali sulla regolazione dell'arousal fisiologico e sull'emergere della motivazione alla socialità. Si ipotizza che i deficit di ambito sociale e non sociale dell'autismo possano risultare da un adattamento anomalo tra individuo e ambiente a partire da disfunzioni precoci nei processi di disancoraggio attenzionale.

Parole chiave: Disturbo dello spettro autistico, Sintomi non sociali, Circuiti attenzionali nell'autismo

Summary

Social-communicative symptoms that characterize autism spectrum disorder (ASD) are not evident since birth, but emerge gradually during the first two years of life. These social-communicative symptoms are associated to other attentional and non-social symptoms that, traditionally, have received less attention in research and clinical practice. With a critical revision of the literature, the present work aims to systematize the evidence about the early anomalies of attentional mechanisms, which are detectable before 18 months in infants and children at risk who will later develop an ASD. By referring to the neuroconstructivist theoretical framework, we outline the possible cascade effects of attentional network dysfunctions on the regulation of the physiological arousal and on the emergence of social motivation. We hypothesize that social and non-social deficits may result from an anomalous adaptation to the environment as a result of early dysfunctions in the attentional disengagement mechanisms.

Key words: Autism spectrum disorder, Non social symptoms, Attentional network in autism

CORRISPONDENZA

R. Padovani, Servizio di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, via Cardarelli 43, 41124 Modena - Tel. +39 059 2133452 - Fax +39 059 3963381 - E-mail: r.padovani@ausl.mo.it

INTRODUZIONE

La ricerca scientifica è attualmente impegnata nell'indagare i sintomi precoci dello spettro autistico (*Autism Spectrum Disorder*, ASD) a un'età di sviluppo possibilmente inferiore ai 12 mesi di vita [1 2]. Questo per aprire la possibilità di una presa in carico tempestiva e intervenire in un'età in cui i processi di sviluppo possano ancora in qualche modo essere modificati poiché sostenuti da una elevata neuroplasticità. Inoltre, l'analisi dei processi precoci nei bambini che svilupperanno sintomi di ASD permette di ampliare le conoscenze circa l'architettura evolutiva funzionale del sistema cognitivo in generale.
Diversi studi recenti portano contributi che si discostano dall'idea che i marcatori precoci di ASD siano da rintracciare nella sola sintomatologia socio-comunicativa [3 4]. Questa tende, infatti, a mostrarsi con forte evidenza nell'arco del secondo anno di vita (12-24 mesi) con segni classici riconducibili, ad esempio, alla mancanza di attenzione congiunta e di reciprocità negli scambi sociali. In questa ottica, ci si potrebbe domandare se il sintomo principale di ambito socio-comunicativo non possa essere correlato, o addirittura essere frutto di un effetto a cascata, di anomalie "non sociali" già presenti in un periodo di vita antecedente all'anno di età.
Si tratterebbe di un ribaltamento interessante di prospettiva, a qualche livello avvalorato dalle modifiche del concetto di ASD introdotte dal DSM-5 [5]: il manuale, differentemente dalle precedenti versioni, garantisce infatti un'equità quantitativa di criteri necessari alla diagnosi per le due categorie di sintomi: sociali e non sociali. Ne equipara di fatto l'importanza ai fini della diagnosi nosografica e funzionale. I sintomi sociali e non sociali di ASD rappresentano, con grande probabilità, sia atipicità primarie, sia adattamenti che il bambino in via di sviluppo attua verso il proprio ambiente [6]. Le interazioni tra i sistemi neurali che si verificano in corso di sviluppo rendono difficile isolare cause primarie e secondarie: lacune primarie potrebbero non essere presenti in seguito oppure potrebbero essere transitorie e provocare effetti a cascata sullo sviluppo dell'individuo [7].
Obiettivo di questo lavoro di rassegna è delineare le recenti acquisizioni in termini della sintomatologia precoce di ambito attenzionale relativa al continuum diagnostico dell'ASD. Tradizionalmente, è stata sostenuta una scarsa correlazione tra sintomi sociali e non sociali nello spettro dell'autismo, con l'ipotesi che queste caratteristiche potrebbero originare da cause eziologiche in larga parte separabili e indipendenti [8 9]. Diversamente da ciò, la letteratura più recente orienta a considerare i possibili effetti a cascata delle atipie precoci di tipo percettivo e attenzionale sia verso gli ambiti socio-cognitivi che verso gli interessi ristretti e ripetitivi [2 6 10 11].
Si suggerisce che alterazioni nei processi trasversali (dominio-generale) di ambito percettivo e attentivo possano avere un ruolo decisamente più importante di quanto non ritenuto nel passato, tanto da ipotizzare un abbandono delle cornici teoriche che vedono lo spettro dell'autismo risultante da deficit nucleare del "cervello sociale" [12]. Scopo della presente rassegna è chiarire il possibile ruolo chiave delle atipie precoci di ambito percettivo-attenzionale nella strutturazione dei sintomi sociali e non sociali caratteristici dello spettro autistico.

ATIPIE ATTENZIONALI PRECOCI NELL'ASD: IL MECCANISMO DI DISANCORAGGIO

Recentemente la letteratura ha individuato paradigmi sperimentali più rigorosi per lo studio dei sintomi attenzionali precoci in bambini a rischio ASD. Classicamente, gli studi su bambini ad alto rischio coinvolgono i fratelli/sorelle di individui che hanno già una diagnosi accertata, questo in funzione della percentuale venti volte maggiore di rischio di sviluppare a loro volta sintomi riconducibili allo spettro autistico rispetto alla popolazione generale [13]. L'obiettivo di questi studi è individuare e studiare le prime manifestazioni della condizione di ASD, in un periodo evolutivo in cui sia presente una bassa influenza dall'ambiente e dagli adattamenti comportamentali del bambino.
I risultati ottenuti concordano nell'individuare una funzionalità anomala nei processi di orientamento visivo, con conseguente difficoltà di disancoraggio da scene visive complesse [11 14]. Un esempio di metodo di valutazione del disancoraggio visivo è l'esame dei movimenti oculari tramite *eye-tracker* nel compito "Gap-Overlap". Si tratta di una procedura che misura il tempo di reazione saccadico, cioè la latenza necessaria ad iniziare un movimento oculare di spostamento da uno stimolo centrale verso un target periferico. Vengono usualmente descritte due condizioni:

1) nella condizione Overlap, lo stimolo centrale persiste sullo schermo e si sovrappone alla presentazione del target periferico;
2) nella condizione GAP, la scomparsa del punto di fissazione centrale e la comparsa del target periferico sono separate da un determinato intervallo temporale.

La condizione Gap permette pertanto di allertare il sistema percettivo-attenzionale facilitando l'orientamento visivo verso il target periferico. Evidenze sperimentali suggeriscono che soggetti con ASD sono particolarmente in difficoltà nell'orientamento visuo-attenzionale durante la condizione Overlap, a causa di un danno al sistema di disancoraggio visivo [11].
Uno studio di Elsabbagh et al. [15] che ha utilizzato questa procedura con bambini a basso *vs* alto rischio di

ASD, ha mostrato che a 14 mesi di età il costo del disancoraggio attentivo era maggiore nei bambini successivamente diagnosticati come autistici a tre anni. Tale differenza sembra essersi sviluppata a partire dai 7 mesi di età, con una scarsa maturazione nei processi di orientamento attentivo in termini di rapidità e flessibilità. Tali dati potrebbero far ipotizzare una certa relazione tra processi precoci di tipo attenzionale e abilità di selezione delle informazioni rilevanti nell'ambiente. Ancora più dirette risultano le evidenze dello studio prospettico-longitudinale di Gliga et al. [2 10] che hanno dimostrato correlazioni significative tra atipie percettive a 9 mesi di età e successiva sintomatologia dello spettro autistico a 15, 24 e 36 mesi di età. In questi lavori, infanti ad alto *vs* basso rischio di sviluppare ASD, hanno partecipato a un compito sperimentale che rilevava i movimenti oculari spontanei verso stimoli target (O, V, S, +) inseriti in contesti percettivi globali costanti (X). I risultati mostrano una netta superiorità nell'estrazione dell'informazione visiva locale negli infanti che poi sarebbero stati diagnosticati come autistici. In questo caso, si suggerisce che atipie nel disancoraggio attenzionale oppure un rallentamento nella distribuzione del fuoco attentivo possano essere causalmente legati al successivo sviluppo dell'ASD. Confermano questa ipotesi i dati recenti di Ronconi e collaboratori che hanno rilevato che problematiche nel disancoraggio del fuoco attentivo spiegano una significativa quota della varianza nella severità socio-comuinicativa dei bambini con ASD [16].

In effetti, in una recente rassegna [17] si evidenzia che uno dei dati più consistenti in letteratura riguarda la presenza di una atipica interferenza proveniente dalle caratteristiche locali durante l'elaborazione globale di una scena visiva. Nei bambini con ASD è stata infatti rilevata una maggiore interferenza di stimoli laterali locali sulla visione centrale di uno stimolo target [18].

DISANCORAGGIO ATTENTIVO E PROCESSAMENTO LOCALE DELLE INFORMAZIONI

Le evidenze finora descritte appaiono ben inseribili all'interno della letteratura che dimostra nei soggetti con ASD una naturale tendenza (*bias*) all'elaborazione locale delle informazioni (teoria della debole coerenza centrale) [19]. Dato che i processi di disancoraggio visuo-attentivo cominciano a maturare nei primi giorni di vita postnatale, si potrebbe ipotizzare che un malfunzionamento a questo livello possa influenzare lo sviluppo di svariate funzioni di base, portando a un adattamento atipico del soggetto verso l'ambiente circostante.

Il sistema di disancoraggio visuo-attentivo è intimamente connesso con il meccanismo di allerta, cioè la capacità di distribuire diffusamente l'attenzione e rispondere a informazioni rapide e transienti [20]. Si tratta di processi neurofunzionali principalmente alimentati dal sistema visivo magnocellulare-dorsale detto anche del "dove" oppure dell'"azione". Esso trasmette le informazioni con rapidità (alta risoluzione temporale) e sembra essere selettivo per le basse frequenze spaziali, cioè per l'analisi globale della scena visiva. Una precoce disfunzione di tale sistema, principalmente localizzato nella porzione ventrale del sistema attentivo fronto-parietale, potrebbe così spiegare l'eccessiva estrazione delle informazioni locali che caratterizza principalmente l'ASD [21]. Oltre a ciò, si potrebbero spiegare molti altri segnali spesso correlati al fenotipo ASD: atipie nella percezione del movimento, lentezza nell'estrazione delle informazioni globali di una scena visiva, problemi nel disancoraggio e nella distribuzione delle risorse attentive, deficit nella percezione dei volti e delle emozioni da essi veicolati [22 23].

Si suggerisce pertanto che una precoce disfunzione nei sistemi di orientamento e di allerta, principalmente controllati dal sistema magnocellulare-dorsale, potrebbe alterare le traiettorie evolutive di svariate abilità di base. Abbiamo già descritto le possibili relazioni tra disancoraggio attentivo e bias verso le informazioni locali nell'ASD. Nei prossimi paragrafi verranno descritte le possibili linee di continuità sintomatica che connettono il disancoraggio attentivo a:

1) lo sviluppo della motivazione sociale e dell'attenzione congiunta (sintomi sociali);
2) gli interessi ristretti e ripetitivi (sintomi non sociali).

DISANCORAGGIO ATTENTIVO E CERVELLO SOCIALE: IL RUOLO DELLA REGOLAZIONE DELL'AROUSAL

Nel neonato l'interazione sociale reciproca rappresenta una piattaforma di competenza che agisce come meccanismo di specializzazione neuronale a costituire quello che viene denominato "cervello sociale". Brothers [24] descrive il "cervello sociale" come la somma dei sistemi affettivi e cognitivi più avanzati del cervello che si sviluppano come risultato dell'aumento della complessità nelle interazioni sociali. In questi termini la relazione con il caregiver appare fondamentale per l'organizzazione e costituzione del cervello sociale; sappiamo però ancora molto poco sulle modalità con cui la figura del caregiver attrae e conquista l'attenzione del bambino. Questa "attrazione" comincia nei primi giorni post-natali e si fortifica in seguito accompagnando il bambino durante le successive fasi di sviluppo. È risaputo che i neonati sono preferibilmente attratti dagli occhi umani già dai

primi giorni e settimane di vita: a quattro giorni riescono a distinguere un viso rivolto verso di loro da un viso che guarda altrove [25]; a tre mesi guardano significativamente più gli occhi di una persona che qualsiasi altra parte del corpo [26]. Le prove in letteratura che dimostrano il ruolo chiave della fissazione oculare nello sviluppo socio-comunicativo sono sistematiche, anche avvalorate dagli studi neurofunzionali che correlano l'attività cerebrale dei meccanismi di ricompensa sociale con la presenza/assenza di contatto oculare [27].

Nei bambini con ASD la carenza di contatto oculare è una delle caratteristiche maggiormente riconosciute. Se, come detto, la preferenza verso gli occhi e il volto di altri individui, in un bambino a sviluppo tipico, è un bias evolutivo che comincia già nei primi giorni di vita post natale, le anomalie in questo senso dovrebbero essere riscontrabili da subito in bambini che in seguito riceveranno una diagnosi di ASD. Sorprendentemente però, un lavoro molto influente di Jones e Klin [1] mostra come fino a 2 mesi di età, bambini ad alto rischio ASD non abbiano profili di contatto oculare differenti rispetto a bambini a sviluppo tipico. Solamente in età successive (tra i 2 e i 6 mesi) si assisterebbe a un progressivo declino di questa competenza che esita in un chiaro deficit a partire dai 12 mesi di vita.

Se lo spettro autistico è principalmente determinato da una carenza nei precursori del cervello sociale, per quale motivo i meccanismi di base a esso associati mostrano un funzionamento "tipico" nei bambini che più tardi riceveranno una diagnosi di ASD? Il problema potrebbe risiedere in un difetto di motivazione alla socialità che si costruisce a partire da problematiche nella regolazione dei livelli di arousal fisiologico.

È risaputo che durante le interazioni faccia a faccia i neonati spostano l'attenzione, a intervalli costanti, dal volto dell'interlocutore a indistinti punti nello spazio circostante in modo da regolare il proprio stato fisiologico. Spostando l'attenzione altrove, i lattanti sono in grado di sospendere temporaneamente eventuali condizioni di ipereccitazione [28]. Si tratta di un'interazione dinamica tra lo stato interno del neonato e il livello di stimolazione esterna, con il fine di mantenere un certo grado di omeostasi [29]. Un deficit di disancoraggio visivo può influire sulla possibilità di regolare in modo appropriato i livelli dell'arousal fisiologico [3]. In effetti, stati di ipo o iper-arousal sono facilmente osservabili nei bambini con ASD. Ad esempio, studi prospettici che indagano il temperamento di neonati a rischio per ASD, dimostrano caratteristiche di aumentata reattività e scarsa modulazione di arousal [30]. Anderson e Colombo [31] hanno mostrato che a 4 anni i bambini con ASD mostrano un aumento significativo delle dimensioni toniche della pupilla, un segno indicativo di arousal aumentato.

L'alterazione nel processo di disancoraggio visivo da un focus attenzionale può portare il bambino ancora molto piccolo a uno stato continuo di ipervigilanza. Ripetuti stati di iperarousal durante le prime interazioni sociali possono portare gli infanti con ASD a non percepire la relazione con l'altro come intrinsecamente gratificante ma al contrario percepirla come repulsiva [3].

In accordo con questa idea sembrano andare i dati di Dalton e collaboratori [32] che hanno riscontrato un'associazione nei soggetti con ASD tra contatto oculare e iperattivazione dell'amigdala, un segno indicativo di un probabile iperarousal. La riduzione dello sguardo diretto al volto, in special modo agli occhi, può essere quindi ipotizzata come una strategia utilizzata dai bambini con ASD per evitare un iper-arousal confusionale. Un dato che potrebbe spiegare perché in questi bambini l'attenzione ai volti non sia compromessa da subito durante lo sviluppo ma regredisca in maniera progressiva dai 2 mesi al primo anno di vita [1].

La difficoltà di disancoraggio attentivo, unita agli effetti a cascata sulla regolazione dell'arousal e sull'aggancio oculare, può certamente influire sullo sviluppo dell'attenzione congiunta, ovvero sulla capacità di condividere l'attenzione con altre persone in modo coordinato. Questa si basa sulla percezione delle informazioni di natura sociale veicolate principalmente dal volto e dagli occhi. L'attenzione congiunta presuppone pertanto una buona capacità di disimpegno visivo, nel senso di poter spostare efficacemente l'attenzione dall'oggetto/evento al locus attenzionale del caregivers. Deficit di disancoraggio attenzionale possono portare al mancato sviluppo di questa capacità che, a sua volta, può provocare un'acquisizione ritardata del linguaggio e la compromissione delle competenze di base utili alla mentalizzazione (comprensione dell'intenzione altrui e teoria della mente) [33]. In linea con questa ipotesi, un recente studio longitudinale ha dimostrato che l'efficienza dei meccanismi visivi di focalizzazione attenzionale in infanti di 8 mesi è in grado di predire il successivo sviluppo linguistico prima dei 3 anni [34].

DISANCORAGGIO ATTENTIVO E SINTOMI NON SOCIALI: L'AVVERSIONE VERSO LA NOVITÀ

Bambini con ASD durante la prima infanzia sembrano caratterizzati da un tipo di attenzione "appiccicosa", che fatica a distogliersi da stimoli troppo "attivanti". In conseguenza, il loro stato corporeo non mantiene livelli omeostatici di arousal che invece permetterebbero l'entrata di nuove informazioni. Ne risulta un bambino con tendenza a rispondere in modo avversivo a ogni stimolo nuovo.

Gli studi che hanno dimostrato come individui con ASD elaborino e reagiscano in modo disfunzionale alle novità

sono molteplici. Analizzando le ricerche con potenziali evento-relati (ERPs) di tipo visivo e uditivo in soggetti con ASD, è stata riscontrata una ridotta ampiezza della componente frontale P3A, una componente nota per attivarsi con la percezione di stimoli nuovi [35]. Una diminuzione della risposta alla novità potrebbe riflettere un disturbo primario nel bilanciamento tra eccitazione e inibizione dell'arousal, cioè nell'equilibrio necessario per interrompere l'attività in corso e permettere la percezione della novità.
La connessione tra regolazione dell'arousal e comportamenti e interessi ristretti e ripetitivi è poi relativamente conosciuta. È stato ipotizzato che gli schemi comportamentali ripetitivi (ad esempio, dondolio o coprirsi le orecchie) potessero essere un espediente "auto-calmante" per far fronte a un iper-arousal cronico. Altrettanto si potrebbe ipotizzare per gli schemi di pensiero rigidi e l'avversione alle novità. La focalizzazione attenzionale eccessiva [36] comporterebbe infine un'amplificazione di informazioni sensoriali che difficilmente riescono a essere elaborate correttamente, se non attraverso un iper-processamento di caratteristiche locali e del dettaglio [18 37], tanto da avere prestazioni superiori in compiti percettivi di tipo non sociale [38].

PROBLEMATICHE DOMINIO-SPECIFICHE OPPURE DOMINIO-GENERALE?

Resta da chiarire se le atipie attenzionali siano una causa o piuttosto una conseguenza dell'ASD. Gli studi prospettici fin qui descritti avvalorano l'ipotesi di un ruolo importante dell'attenzione sia nella causalità del disturbo che nell'individuazione di marker molto precoci [3]. Alcuni autori suggeriscono che i comportamenti rigidi/ripetitivi e, con essi, il bias cognitivo verso l'elaborazione locale delle informazioni, emergano precocemente mentre quelli sociali e comunicativi siano marcatori meno utili per individuare sintomi specifici di ASD nella primissima infanzia [39]. Si tratta di una visione proveniente dal campo sperimentale, ma del tutto capovolta rispetto alle attuali strategie di individuazione precoce e screening in ambito clinico.
La posizione circa la centralità di un deficit specifico del "cervello sociale" nell'ASD è ormai messa in dubbio da una serie di ricerche [12 40]. Coerentemente con un modello dello sviluppo cognitivo di tipo neurocostruttivista [41] è molto probabile che nelle fasi precoci sia evidente un'organizzazione dominio-generale e che, solamente in un momento successivo e in conseguenza del tipo di adattamento tra individuo e ambiente, si plasmino le competenze dominio-specifiche. Tra queste anche quelle relative alle abilità socio-cognitive o di teoria della mente. Il quadro di ricerca attuale rende possibile questa ipotesi per diversi motivi. Un deficit nel sistema di orientamento, più specificatamente nel disancoraggio visivo, influenza significativamente varie competenze fondamentali per lo sviluppo successivo: la regolazione dei livelli di arousal, la capacità di gestire informazioni nuove, la focalizzazione dell'attenzione ai dettagli e lo sviluppo dell'attenzione congiunta [3]. Tutti elementi caratteristici del fenotipo cognitivo e comportamentale dell'ASD. Va inoltre segnalato che la relazione tra funzionamento attenzionale e tratti autistici è stata individuata anche in campioni non selezionati dalla popolazione generale, cioè in assenza di familiarità per ASD. Nello specifico, Ronconi et al. [42] hanno evidenziato significative associazioni tra il funzionamento attenzionale in infanti di 8 mesi (disancoraggio, orientamento rapido e allerta) e i tratti autistici misurati nei padri.
Happé, Ronald e Plomin in un influente lavoro [9] espongono una serie di criticità all'ipotesi che l'ASD sia un deficit del "cervello sociale". Gli studi sui sintomi sociali sono ormai numerosi, al contrario i sintomi attenzionali e, più in generale, quelli di ambito "non sociale" hanno spiegazioni insoddisfacenti. Si tratta inoltre di caratteristiche presenti anche in soggetti ad "altissimo funzionamento", con compromissione delle abilità mentalistiche pressoché minima.

CONCLUSIONI

Le teorie sulla genesi dell'autismo hanno attraversato diversi momenti storici. Si è giunti a una fase di relativo stallo dopo aver individuato alcune ipotesi del dominio cognitivo che sembravano rappresentare bene una possibile spiegazione di alcuni deficit specifici: la teoria della mente come base per il deficit della comunicazione sociale, la debolezza di coerenza centrale come spiegazione della superiorità in ambito visivo e l'atipia delle funzioni esecutive inerenti la rigidità ideativa e la scarsa flessibilità mentale [43]. Anche le ricerche relative al sistema mirror trovano possibili applicazioni nella costruzione del cervello sociale lasciando di fatto inesplorati gli ambiti degli interessi ristretti e ripetitivi [44]. Alcune teorizzazioni più recenti hanno tentato di proporre modelli più globali dello stile cognitivo. Ad esempio, la teoria di Baron-Cohen sull'asse delle tendenze di empatizzazione e sistematizzazione come possibile base per i sintomi sociali e non-sociali dell'autismo [45].
Si è così costruita una conoscenza del fenotipo autistico con caratteristiche di grande frazionamento dei sintomi e del funzionamento mentale. Happé et al. [9] concludono che nonostante sia presente una letteratura di mezzo secolo sull'autismo, ci sono poche prove che dimostrano l'unità delle tre principali aree di deficit (comunicazione, reciprocità sociale e ripetitività/ristrettezza

di interessi). Nello specifico, uno studio su circa 3.000 coppie di gemelli ha rivelato modeste correlazioni tra i sintomi con un numero considerevole di bambini con difficoltà isolate in una sola area. Come spiegare l'alta probabilità di associazione tra i sintomi sociali e non sociali dell'autismo se si tratta di caratteristiche largamente indipendenti?

Una possibile nuova matrice interpretativa deriva dalla corrente neuro-costruttivista [41] e dai dati precoci sulla rete attenzionale descritti in questo lavoro. Atipie precoci nei meccanismi di disancoraggio attenzionale, emergenti nei primi 12 mesi di vita, possono incidere a cascata su una serie di domini cognitivi: provocare difficoltà nei meccanismi di base dello sviluppo sociale, strutturare assetti di temperamento repulsivi verso la novità, orientare una maggiore elaborazione locale piuttosto che globale delle informazioni. Interessante a questo proposito il lavoro di Pellicano [46] che ha studiato longitudinalmente un gruppo di bambini con ASD tramite prove riferibili alle tre classiche teorie cognitive dell'autismo (teoria della mente, coerenza centrale e funzioni esecutive). I risultati mostrano come le abilità in ambito attentivo e visuo-percettivo fossero predittive delle prestazioni misurate ai compiti di teoria della mente.

In linea con il nuovo DSM-5 [5], la letteratura moderna sull'autismo orienta verso una maggiore attenzione al riconoscimento, valutazione e trattamento dei sintomi attenzionali e non sociali: in ambito clinico si tratta di una sfida che necessita di un rapido cambiamento culturale, vista la scarsità di strumenti specifici a disposizione dei professionisti.

Bibliografia

1 Jones W, Klin A. *Attention to eyes is present but in decline in 2-6-month-old infants later diagnosed with autism*. Nature 2013;504:427-31.

2 Gliga T, Bedford R, Charman T, et al. *Enhanced visual search in infancy predict emerging autism symptoms*. Curr Biol 2015;25:1727-30.

3 Keehn B, Müller RA, Townsend J. *Atypical attentional networks and the emergence of autism*. Neurosci Biobehav Rev 2013;37:164-83.

4 Gliga T, Jones EJ, Bedford R, et al. *From early markers to neuro-developmental mechanisms of autism*. Dev Rev 2014;34:189-207.

5 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. American Psychiatric Publishing 2013.

6 Johnson MH, Gliga T, Jones E, et al. *Annual research review: infant development, autism, and ADHD-early pathways to emerging disorders*. J Child Psychol Psychiatry 2015;56:228-47.

7 Jones EJ, Gliga T, Bedford R, et al. *Developmental pathways to autism: a review of prospective studies of infants at risk*. Neurosci Biobehav Rev 2014;39:1-33.

8 Mandy WPL, Skuse DH. *What is the association between the social-communication element of autism and repetitive interests, behaviours and activities?* J Child Psychol Psychiatry 2008;49:795-808.

9 Happé F, Ronald A, Plomin R. *Time to give up on a single explanation for autism*. Nat Neurosci 2006;9:1218-20.

10 Cheung CH, Bedford R, Johnson MH, et al. *Visual search performance in infants associates with later ASD diagnosis*. Dev Cogn Neurosci 2018;29:4-10.

11 Sacrey LAR, Armstrong VL, Bryson SE, et al. *Impairments to visual disengagement in autism spectrum disorder: a review of experimental studies from infancy to adulthood*. Neurosci Biobehav Rev 2014;47:559-77.

12 Johnson MH. *Autism: Demise of the innate social orienting hypothesis*. Curr Biol 2014;24:R30.

13 Ozonoff S, Young GS, Carter A, et al. *Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study*. Pediatrics 2011;128:e488-95.

14 Haist F, Adamo M, Westerfield M, et al. *The functional neuroanatomy of spatial attention in autism spectrum disorder*. Dev Neuropsychol 2005;27:425-58.

15 Elsabbagh M, Fernandes J, Webb SJ, et al. *Disengagement of visual attention in infancy is associated with emerging autism in toddlerhood*. Biol Psychiatry 2013;74:189-94.

16 Ronconi L, Devita M, Molteni M, et al. *When large becomes slow: zooming-out visual attention is associated to orienting deficits in autism*. J Autism Dev Disord 2018 Feb 16. doi: 10.1007/s10803-018-3506-0. [Epub ahead of print].

17 Van der Hallen R, Evers K, Brewaeys K, et al. *Global processing takes time: A meta-analysis on local-global visual processing in ASD*. Psychol Bull 2015;141:549-73.

18 Ronconi L, Gori S, Giora E, et al. *Deeper attentional masking by lateral objects in children with autism.* Brain Cogn 2013;82:213-8.

19 Happè F, Frith U. *The weak coherence account: detailed-focused cognitive style in autism spectrum disorders*. J Autism Dev Disord 2006;36:5-25.

20 Petersen SE, Posner MI. *The attention system of the human brain: 20 years after*. Annu Rev Neurosci 2012;35:73-89.

21 Corbetta M, Patel G, Shulman GL. *The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind*. Neuron 2008;58:306-24.

22 Grinter EJ, Maybery MT, Badcock DR. *Vision in developmental disorder: is there a dorsal stream deficit?* Brain Res Bull 2010;82:147-60.

23 Laycock R, Crewther SG, Crewther DP. *A role for the "magnocellular advantage" in visual impairments in neurodevelopmental and psychiatric disorder*. Neurosci Biobehav Rev 2007;31:363-76.

24 Brothers L. *The neural basis of primate social communication.* Motiv Emot 1990;14:81-91.

25 Farroni T, Menon E, Rigato S, et al. *The perception of facial expressions in newborns*. Eur J Dev Psychol 2007;4:2-13.

[26] Landa RJ, Gross AL, Stuart EA, et al. *Developmental trajectories in children with and without autism spectrum disorders: the first 3 years*. Child Dev 2013;84:429-42.

[27] Kohls G, Schulte-Ruther M, Nehrkorn B, et al. *Reward system dysfunction in autism spectrum disorders*. Soc Cogn Affect Neurosci 2012;8:565-72.

[28] Harman C, Rothbart MK, Posner MI. *Distress and attention interactions in early infancy*. Motiv Emot 1997;21:27-43.

[29] Gardner JM, Karmel BZ, Magnano CL. *Arousal/visual preference interactions in high-risk neonates*. Dev Psychol 1992;28:821-30.

[30] Zwaigenbaum L, Bryson S, Rogers T, et al. *Behavioral manifestations of autism in the first year of life*. Int J Dev Neurosci 2005;23:143-52.

[31] Anderson CJ, Colombo J. *Larger tonic pupil size in young children with autism spectrum disorder*. Dev Psychobiol 2009;51:207-11.

[32] Dalton KM, Nacewicz BM, Johnstone T, et al. *Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism*. Nat Neurosci 2005;8:519-26.

[33] Schietecatte S, Roeyers H, Warreyn P. *Exploring the nature of joint attention impairments in young children with autism spectrum disorder: associated social and cognitive skills*. J Autism Dev Disord 2012;42:1-12.

[34] Gori S, Ronconi L, Franceschini S, et al. *Visual attentional focusing in 8-month-old infants predicts their future language skills*. Perception 2015;44:290-1.

[35] Jeste SS, Nelson CA. *Event related potentials in the understanding of autism spectrum disorders: an analytical review*. J Autism Dev Disord 2009;39:495-510.

[36] Ronconi L, Gori S, Ruffino M, et al. *Zoom-out attentional impairment in children with autism spectrum disorder*. Cortex 2013;49:1025-33.

[37] Ronconi L, Gori S, Ruffino M, et al. *Decreased coherent motion discrimination in autism spectrum disorder: The role of attentional zoom-out deficit*. PLoS One 2012;7:e49019.

[38] Joseph RM, Keehn B, Connolly C, et al. *Why is visual search superior in autism spectrum disorder?* Dev Sci 2009;12:1083-96.

[39] Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, et al. *The epidemiology of autism spectrum disorders*. Annu Rev Public Health 2007;28:235-58.

[40] Ronconi L, Molteni M, Casartelli L. *Building blocks of others' understanding: a perspective shift in investigating social-communicative deficit in autism*. Front Hum Neurosci 2016;10:144.

[41] Karmiloff-Smith A. *Preaching to the converted? From constructivism to neuroconstructivism*. Child Dev Perspect 2009;3:99-102.

[42] Ronconi L, Facoetti A, Bulf H, et al. *Paternal autistic traits are predictive of infants visual attention*. J Autism Dev Disord 2014;44:1556-64.

[43] Rajendran G, Mitchell P. *Cognitive theories of autism*. Dev Rev 2007;27:224-60.

[44] Iacoboni M, Dapretto M. *The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction*. Nat Rev Neurosci 2006;7:942-951.

[45] Baroh-Cohen S. *Autism: the empathizing-systemizing (E-S) theory*. Ann N Y Acad Sci 2009;1156:68-80.

[46] Pellicano E. *Individual differences in executive function and central coherence predict developmental changes in theory of mind in autism*. Dev Psychol 2010;46:530-44.

ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO

La prescrizione *off-label* in neuropsichiatria infantile: riflessioni, criticità, proposte, tra reparto e farmacia

Off-label drugs prescription in child neuropsychiatry: considerations, issues and suggestions from clinician to pharmacist

C. Zanus[1], A. Maestro[2], G. Abbracciavento[1], A. Arbo[2], C. Cervesi[1], D. Cosentini[1], P. Costa[1], E. Croci[3], R. Devescovi[1], G. Morini[1], A. Skabar[1], M. Trojniak[2], D. Zanon[2], M. Carrozzi[1]

[1] SC di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste; [2] SSD di Farmacia, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste; [3] Direzione Sanitaria, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Riassunto

L'uso di farmaci in neuropsichiatria infantile si confronta spesso con il problema della prescrizione off-label. Molti farmaci infatti non sono approvati per l'uso in età pediatrica, fra questi figurano la gran parte degli psicofarmaci. Nella scelta del farmaco, il clinico deve fare riferimento a dati di evidenza relativi all'età adulta, sia per efficacia che per sicurezza, essendo le casistiche pediatriche assai più limitate, e deve confrontarsi con la normativa nazionale e internazionale. L'atto della prescrizione off-label è reso complesso non solo dalla necessità di rispettare gli adempimenti imposti dagli enti regolatori ma anche dall'acquisizione del consenso da parte della famiglia, momento significativo, non sempre facile, all'interno di relazioni terapeutiche talora molto fragili. Una revisione delle prescrizioni off-label effettuate dal reparto di Neuropsichiatria Infantile dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste negli ultimi anni, per i pazienti ricoverati per patologie psichiatriche e neurologiche, è stata occasione di confronto sul tema, tra clinici, farmacisti e medici di direzione sanitaria, coinvolti con differenti ruoli e competenze nella prescrizione off-label. Emergono riflessioni e proposte: l'utilità e applicabilità di protocolli, la realizzabilità di studi multicentrici, la ricerca di un dialogo tra clinico e farmacista che traduca l'atto formale della richiesta di prescrizione off-label nella condivisione di adeguati, efficaci e sicuri, percorsi di cura.

Parole chiave: Off-label, Neuropsichiatria, Linee guida, Percorsi di cura

Summary

The use of drugs in child neuropsychiatry often faces the problem of off-label prescriptions. In fact, many drugs, including most psychotropic agents, are not approved for paediatric use. Given the limited number of studies both on drug efficacy and safety in the paediatric population, the clinician must often refer to adult based evidence and to the specific national and international legislation for off-label prescription. When prescribing an off-label drug, the clinician must not only comply with the requirements imposed by regulatory agencies, but also faces the problem of acquiring a specific consent by the family. The latter may represent a critical moment within the sometimes fragile therapeutic relationship. A review of the off-label prescriptions for psychiatric and neurological inpatients, carried out by the Department (Child and Adolescent Neuropsychiatry, IRCCS Burlo Garofolo of Trieste) in recent years, represented an opportunity for discussion between clinicians, pharmacists and health management staff, each involved with different roles and competences in the off-label prescription. The following considerations and suggestions emerged: usefulness and applicability of guidelines, feasibility of multicentric studies, construction of a dialogue between clinician and pharmacist translating the formal act of off-label prescription into the identification of adequate, effective and safe treatment strategies.

Key words: Off-label, Child, Neuropsychiatry, Guidelines, Drugs

CORRISPONDENZA

Caterina Zanus, S.C. di Neuropsichiatria Infantile IRCCS Burlo Garofolo, via dell'Istria 65, 34137 Trieste - Tel. +39 040 3785405 - E-mail: caterina.zanus@burlo.trieste.it

INTRODUZIONE

La carenza di farmaci ideati e realizzati specificamente per l'utilizzo nei bambini rappresenta un problema importante di salute pubblica, basti pensare che circa il 70% delle prescrizioni effettuate dai pediatri comprende farmaci prodotti unicamente per gli adulti [1-3].

Nella sua prima edizione del 1964, la Dichiarazione di Helsinki, documento che regola l'eticità delle sperimentazioni nell'uomo [4], definiva eticamente non corretto sperimentare un farmaco in una popolazione di età inferiore ai 18 anni se la patologia in questione non lo coinvolgeva direttamente. Nel 2001 sono state introdotte due importanti novità in tema di sperimentazione clinica pediatrica: a livello europeo la direttiva 2001/20/CE [5] ha sottolineato la necessità di effettuare sperimentazioni cliniche anche in pediatria, per migliorare il trattamento delle diverse patologie nei bambini, mentre a livello nazionale il Decreto del Ministero della Sanità del 10 maggio 2001 [6] ha aperto al pediatra di base e al medico di medicina generale la possibilità di svolgere attività di sperimentazione clinica in età pediatrica, con l'obiettivo di applicare la sperimentazione alla pratica clinica e terapeutica anche nell'ambito delle cure primarie. Nel 2003, il D.L n. 211 del 24 giugno [7] ha recepito la Direttiva 2001/20/CE regolamentando le modalità di esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali e comprendendo anche quelle sui minori.

Ad oggi, pur esistendo una normativa che permette e tutela la sperimentazione clinica in ambito pediatrico, non si registra un reale incremento degli studi clinici nei bambini, probabilmente per l'interferenza non solo di resistenze di tipo etico ma anche di problematiche di carattere economico; è verosimile infatti che giochi un ruolo la scarsa inclinazione delle industrie farmaceutiche ad affrontare i costi e i disagi di una sperimentazione ritenuta poco remunerativa, in un mercato del farmaco, quello pediatrico, assai meno sviluppato rispetto a quello dell'adulto. Di fatto, nella progettazione di studi clinici in età pediatrica costituiscono elementi di reale complessità la rarità di certe condizioni e l'eterogeneità della popolazione pediatrica, per la variabilità delle caratteristiche fisiologiche in funzione dell'età, con le conseguenti implicazioni di tipo farmacocinetico e farmacodinamico. Tutte queste difficoltà rendono i piccoli pazienti "orfani terapeutici", lasciando a pediatri e specialisti l'arduo compito di prescrizioni *off-label*.

Si definisce "*off-label*" l'impiego di un farmaco, nella pratica clinica, in maniera non conforme alle autorizzazioni ovvero a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto [8*].

In base alla normativa italiana la prescrizione di farmaci *off-label* è consentita e disciplinata dalle seguenti leggi:

per mancanza di una valida alternativa terapeutica:
- dalla Legge 23/12/1996, n. 648;
- dalla Legge 8//4/1998, n.94 (Legge di Bella);
- dal Decreto 8/5/2003, Uso Compassionevole;
- dalla Legge 16 maggio 2014, n. 79;
- dal Decreto del 7 settembre 2017;

per implicazioni sulla spesa sanitaria per eventuali responsabilità per danni erariali:
- dalla Legge Finanziaria 2007;
- dalla Legge Finanziaria 2008.

L'utilizzo *off-label* può riguardare: l'indicazione terapeutica, la via o la modalità di somministrazione, il dosaggio, la popolazione a cui è destinato l'impiego.

In base alla legge 648/96 è consentita l'erogazione a carico del SSN, quando non vi è alternativa terapeutica valida, previo parere della Commissione consultiva Tecnico Scientifica dell'AIFA (CTS) di:
- medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale
- medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a Sperimentazione clinica
- medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata

I medicinali che acquisiscono parere favorevole della CTS vengono inseriti in un elenco (liste AIFA), periodicamente aggiornato dall'AIFA, che comprende quindi i farmaci che sulla base dei dati della letteratura scientifica risultano di uso consolidato per indicazioni differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio. Un estratto della lista dei farmaci pediatrici per il sistema nervoso è riportato nella Tabella I.

Al di fuori della legge 648/96, il medico è legittimato all'utilizzo *off-label* di un farmaco dalla legge 94/98 che sottolinea che la scelta del medico deve essere supportata da un'adeguata letteratura scientifica, che le motivazioni della scelta devono essere documentabili e che deve essere richiesto uno specifico consenso al paziente. La legge, ad ogni modo, non protegge il medico dalla responsabilità personale, in caso di danni

* Un farmaco, per poter essere messo in commercio in Italia, deve ottenere da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). Tale autorizzazione viene concessa in seguito a una valutazione positiva, da parte della Commissione Tecnico Scientifica (CTS), delle evidenze scientifiche riguardanti gli studi clinici condotti al fine di delineare il profilo di efficacia e di sicurezza del medicinale in questione. Nell'AIC vengono definite tutte le caratteristiche del prodotto e le limitazioni dell'impiego del farmaco (nome del medicinale, composizione, indicazioni terapeutiche, controindicazioni e reazioni avverse, posologia, forma farmaceutica, modo e via di somministrazione, etc..). Tutte queste informazioni vengono riportate nel Riassunto Caratteristiche del Prodotto. Ogni successiva modifica, nell'indicazione, nel dosaggio, nella forma farmaceutica, nella presentazione o nella via di somministrazione, di un medicinale già autorizzato, comporta la richiesta di un'ulteriore autorizzazione.

Tab. I. Farmaci con evidenza scientifica a supporto dell'uso in pediatria per indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate (estratto della Lista farmaci pediatrici sistema nervoso e apparato muscolo-scheletrico, sono riportati i farmaci delle categorie principali: antiepilettici e psicofarmaci) [15].

FARMACO	Indicazione pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Note
CLOZAPINA	nessuna	psicosi acute e croniche nell'adolescente e nel bambino da un'età>7 anni	La clozapina è un "antipsicotico atipico" con una dimostrata efficacia in RCT nel trattamento della schizofrenia nell'adolescente. E' stato pubblicato un solo RCT che ha incluso bambini con età >7 anni. Nelle forme di schizofrenia refrattarie ai trattamenti la clopazina sembra essere più efficace rispetto agli altri antipsicotici. Possibile comparsa di diversi effetti collaterali che vanno monitorati e che a volte richiedono la sospensione del trattamento.*
LORAZEPAM	Non licenziato per un uso e.v. <12 anni. Stati di ansia o di tensione nervosa, insonnia nervosa e depressione ansiosa. Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante o sottopone il soggetto a grave disagio.	Trattamento dello stato di male epilettico o delle crisi subentranti nel bambino	Sono stati pubblicati almeno due RCT che hanno dimostrato l'efficacia del lorazepam nel trattamento dello stato convulsivo anche se utilizzato per via nasale con appositi dispositivi Nelle LG NICE considerato opzione di scelta nel trattamento della fase precoce dello SE LG LICE considerato di prima scelta nello SE iniziale
OLANZAPINA	nessuna	schizofrenia e disturbo bipolare nell'adolescente e nel bambino dall'età di 7 anni	L'olanzapina è un "antipsicotico atipico" con una dimostrata efficacia in RCT nel trattamento della schizofrenia nell'adolescente e nel disturbo bipolare ad insorgenza precoce. L'efficacia del farmaco nelle forme di schizofrenia ad insorgenza precoce (quelle del bambino) è limitata. Possibile comparsa di diversi effetti collaterali che vanno monitorati e che a volte richiedono la sospensione del trattamento. *
QUETIAPINA	nessuna	schizofrenia e disturbo bipolare nell'adolescente dai 12 anni	La quetiapina è un "antipsicotico atipico" con una dimostrata efficacia in pochi RCT (prodotti dallo stesso gruppo) nel trattamento della schizofrenia e nel disturbo bipolare ad insorgenza precoce nell'adolescente. Nei RCT non sono stati reclutati pazienti in età pediatrica.*
ACTH	encefalopatia mioclonica con ipsaritmia	Add-on ESES, Lennox-Gastaut, gravi encefalopatie epilettiche	Non esistono linee guida per queste rare condizioni cliniche
ETOSUCCIMIDE		Add-on: ESES, Epileptic Negative Myoclonus	Non esistono linee guida per queste rare condizioni cliniche
LAMOTRIGINA	2-12 anni: Monoterapia: assenze tipiche; Add on: crisi focali e TC Gen, S. di Lennox-Gastuat	Monoterapia: > Di 12 anni: sindrome di Janz	Considerato di prima scelta nellle LG NICE anche se si specifica che non è autorizzato per questo uso in UK
LEVETIRACETAM	forme focali: monoterapia > 16 anni; addo-on >1 mese s. di Janza dai 12 anni; forme generalizzate: add-on epilessia generalizzata idiopatica	Monoterapia: > Di 12 anni: sindrome di Janz ESES Add-on in Assenze Tipiche	S di Janz: Considerato di prima scelta nelle LG NICE in alternativa al VPA in monoterapia anche se si specifica che è autorizzato solo in add on in questa sindrome in UK ASSENZE: LG NICE: opzione possibile in add on
RUFINAMIDE	add-on: Sindrome di Lennox-Gastuat > 4 anni	Add on in gravi encefalopatie epilettiche > 4 anni	
TOPIRAMATO	negli adolescenti e nei bambini dai 2 anni che hanno convulsioni generalizzate con crisi tonico-cloniche e/o convulsioni parziali	Assenze tipiche farmacoresistenti	Opzione considerata possibile nelle LG NICE. Si specifica che il suo uso non è autorizzato in UK per questa condizione.
ZONISAMIDE	no	Gravi encefalopatie epilettiche > 4 anni in add on Assenze tipiche farmacoresistenti	Non esistono linee guida per queste rare condizioni cliniche Opzione possibile nelle LG NICE. Si specifica che il suo uso non è autorizzato in UK per questa condizione.
CLOBAZAM	no	Epilessie gravi farmacoresistenti maggiori di tre anni di età	Nelle LG NICE opzione possibile in add on per il trattamento di vari tipi di crisi o s epilettiche
MIDAZOLAM	premedicazione induzione di anestesia generale, sedazione in ICU e per procedure chirurgiche/diagnosti che	Trattamento dello stato di male epilettico o delle crisi subentranti > 1 mese di età	Nelle LG NICE opzione possibile nello SE refrattario anche se si specifica che non è autorizzato in UK per l'indicazione.

* L'indicazione all'utilizzo degli antipsicotici atipici è discussa in letteratura con il richiamo alla necessità di condurre ulteriori RCT nel bambino (nelle forme di schizofrenia ad insorgenza precoce) e anche nell'adolescente.

conseguenti all'utilizzo *off-label* del farmaco, benché il trattamento effettuato sia ritenuto il migliore possibile.
Nella pratica clinica, la prescrizione *off-label* riguarda spesso farmaci conosciuti e utilizzati da tempo, per i quali le evidenze scientifiche suggeriscono un loro razionale uso anche in situazioni cliniche non approvate da un punto di vista regolatorio. La pratica della prescrizione *off-label* è di fatto ampiamente utilizzata in vari ambiti della medicina pediatrica quali l'oncologia, la neurologia, la neonatologia, la psichiatria [9-11].
In neuropsichiatria infantile il problema si pone molto frequentemente, soprattutto per le patologie psichiatriche [12-14]. Gli psicofarmaci con utilizzo autorizzato in età pediatrica sono molto pochi e anche in questo caso vi è spesso una limitazione della prescrizione in base alla età e alla diagnosi, con indicazioni molto più ristrette rispetto a quelle dell'adulto. Di fatto, gli unici psicofarmaci che hanno autorizzazione all'uso in età pediatrica sono: risperidone (autorizzato all'uso per disturbo da comportamento dirompente a partire dai 5 anni, per schizofrenia dai 15 anni), fluoxetina (uso autorizzato dagli 8 anni per episodio depressivo maggiore), sertralina (per disturbo ossessivo-compulsivo dai 6 anni), fluvoxamina (per DOC dagli 8 anni), aripiprazolo (per schizofrenia dai 15 anni, per disturbo bipolare tipo I dai 13 anni), litio (per disturbo bipolare dai 12 anni), metilfenidato (per ADHD, prescrivibile presso centri di riferimento regionale, con regolamentazione specifica).

L'ESPERIENZA DEL REPARTO DI NEUROPSICHIATRIA INFANTILE DELL'IRCCS BURLO GAROFOLO

Il reparto di Neuropsichiatria Infantile del nostro Ospedale accoglie in ricovero bambini e ragazzi, di età fino ai

18 anni, per la diagnosi e il trattamento di patologie sia neurologiche che psichiatriche. In ambito neurologico, i motivi più frequenti di ricovero sono l'epilessia e le patologie infiammatorie del sistema nervoso, quali encefaliti e malattie demielinizzanti; in ambito psichiatrico: disturbi dell'umore, disturbi psicotici, disturbi del comportamento alimentare, disturbi del comportamento.
Abbiamo rivisto tutte le richieste di prescrizioni *off-label* che negli ultimi anni sono state inviate alla farmacia, dal nostro reparto, per i pazienti ricoverati, considerando come periodo di riferimento gli anni dal 2010 al 2017.
Si è calcolato che in questo periodo sono state inviate 149 richieste di prescrizione *off-label*, su un totale di circa 2000 richieste inviate alla farmacia dai vari reparti dell'Ospedale, al quarto posto per frequenza dopo le richieste di ambito pediatrico generale, oncologico e gastroenterologico. Abbiamo calcolato che in circa il 3% dei ricoveri viene richiesta l'autorizzazione a una prescrizione *off-label*. In pratica, se contiamo il numero di richieste per anno, possiamo parlare indicativamente di una media di una richiesta al mese.
Nel 44% dei casi la prescrizione è stata off-label per *indicazione,* nel 36% dei casi per *età*, nel 20% dei casi per *indicazione* ed *età*.
L'età media dei soggetti era di 11,6 anni (deviazione standard 5,4), la fascia di età più rappresentata quella tra i 15 e i 17 anni; la distribuzione per sesso: 68 maschi e 81 femmine.
Come riportato nella Figura 1, si è trattato principalmente di psicofarmaci (48% delle richieste), per la maggior parte (76%) antipsicotici di seconda generazione (Fig. 2). Per quanto riguarda le richieste di farmaci immunomodulanti (34): Ig vena (23), rituximab (6), interferone beta-1a (4), anakinra (1).
Analizzando i dati per patologie, si vede come le condizioni principali per cui sono stati richiesti farmaci *off-label* siano i disturbi del comportamento alimentare, le encefaliti autoimmuni e l'epilessia (Fig. 3)

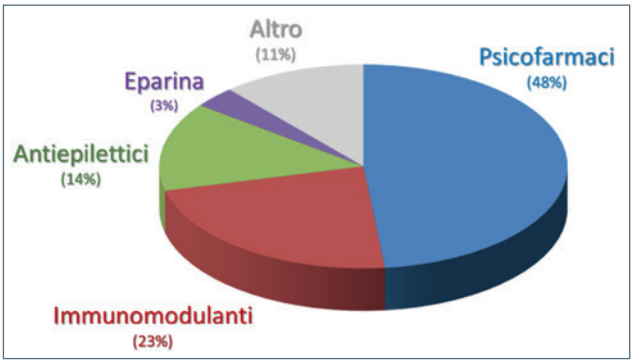

Fig. 1. Farmaci per i quali sono state effettuate prescrizioni *off-label* per pazienti ricoverati in Neuropsichiatria Infantile, per patologie neurologiche e psichiatriche, negli anni dal 2010 al 2017.

DISCUSSIONE

I dati qui riportati fotografano l'esperienza di una neuropsichiatria infantile ospedaliera italiana nel suo confrontarsi con la frequente necessità di ricorrere a prescrizioni *off-label*. Ci sembra interessante la possibilità di un'osservazione globale rispetto all'uso dei farmaci nella patologia neuropsichiatrica infantile che mette in evidenza come, tanto nell'ambito neurologico quanto in quello psichiatrico, gli strumenti farmacologici siano così spesso limitati, ovvero complicati e per certi aspetti ulteriormente indeboliti, dalla necessità di operare "*off-label*": al di fuori dell'uso consentito, ma all'interno di una normativa precisa e complessa.
La regolamentazione della prescrizione *off-label* comporta infatti una serie di obblighi, ovvero l'applicazione di una procedura specifica che si traduce in:

1 una richiesta formale alla Farmacia, da parte del medico, dell'autorizzazione alla prescrizione del farmaco;
2 la documentazione dell'assenza di valide alternative terapeutiche e della presenza di evidenze scientifiche a supporto della scelta del farmaco;
3 se la prescrizione viene autorizzata, l'acquisizione di un consenso specifico al trattamento da parte della famiglia.

Ognuno di questi passi contribuisce alla complessità della pratica e comporta delle difficoltà.
Nel revisionare la casistica abbiamo avuto modo di condividere, tra medici di reparto e farmacisti, come la formalizzazione della richiesta, attraverso la compilazione della modulistica dedicata e la raccolta della relativa documentazione scientifica, venga spesso vissuta dal clinico come un ostacolo o un'ulteriore complicazione all'interno di percorsi terapeutici già difficili; talora, al contrario, come un eccesso di "burocratizzazione" a fronte di esperienze già ben consolidate, per efficacia e sicurezza, ma non ancora debitamente ufficializzate (vedi ad esempio l'uso delle immunoglobuline endovena nel trattamento dell'encefalite autoimmune); questo, pur nella piena consapevolezza, da parte del clinico, dell'importanza di una scelta scientificamente sostenuta e del dovere di agire nel pieno rispetto della normativa di legge, e a fronte di tutta la disponibilità, da parte del farmacista, nel collaborare all'individuazione di possibili percorsi terapeutici.
Per quello che riguarda la documentazione delle evidenze in letteratura, la ricerca può rivelarsi per il clinico tanto un'occasione di aggiornamento e approfondimento, e di spunto per l'approccio a patologie rare e/o complesse, quanto al tempo stesso un lavoro complicato e frustrante, ovvero di difficile traduzione pratica: per la bassa numerosità degli studi e dei campioni, la scarsità di studi controllati e di dati di follow-up a lungo

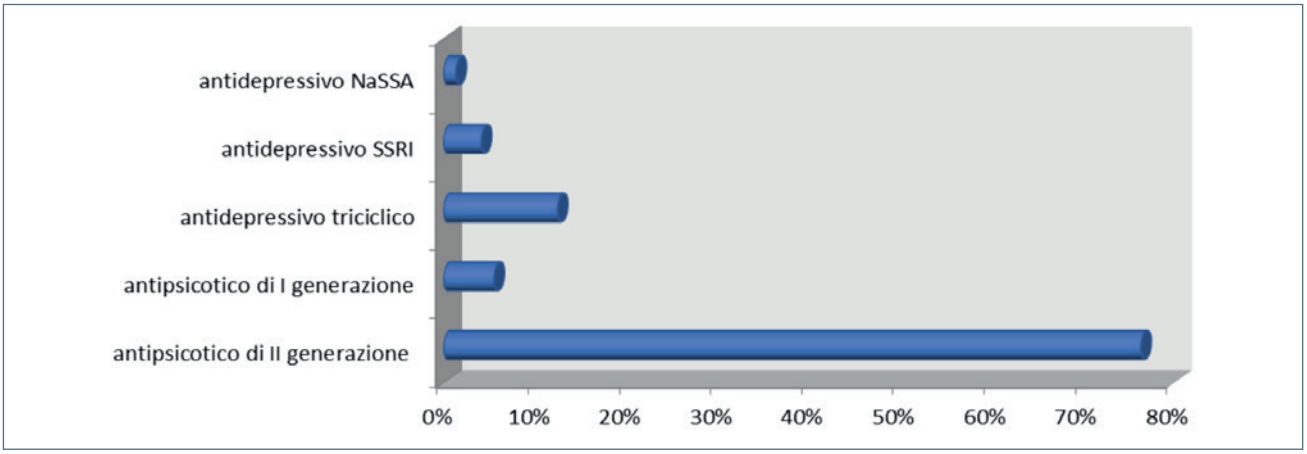

Fig. 2. Categorie di psicofarmaci prescritti *off-label* per pazienti ricoverati in Neuropsichiatria Infantile nel periodo dal 2010 al 2017.

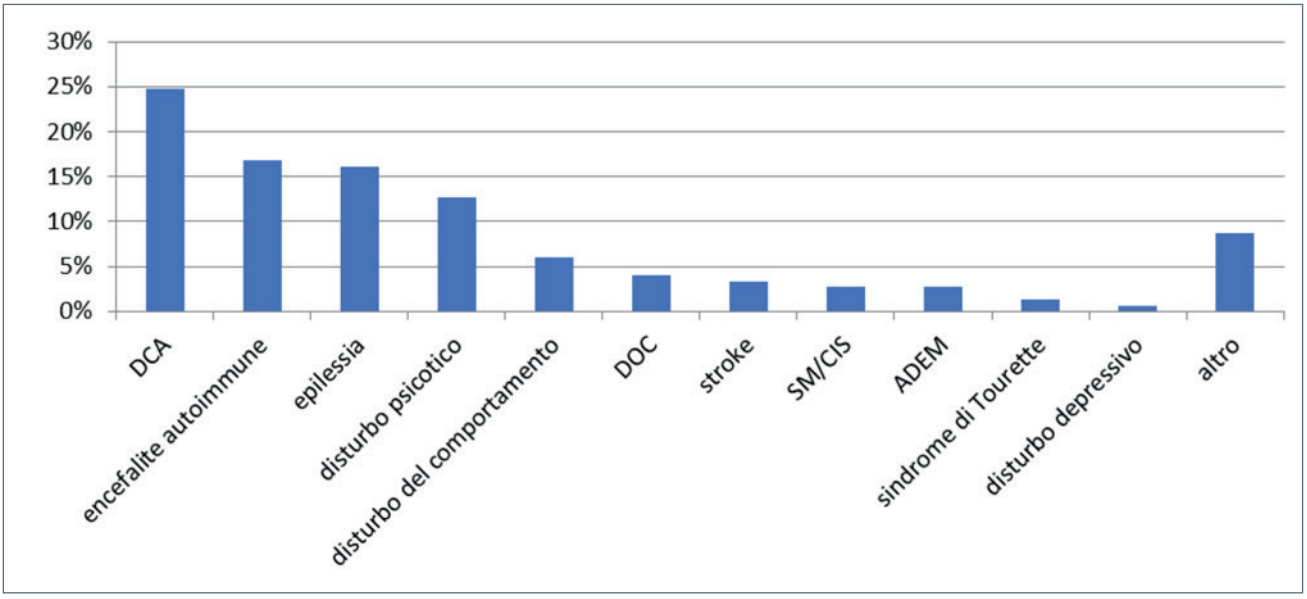

Fig. 3. Patologie per le quali sono stati prescritti farmaci-*off label* per pazienti ricoverati in Neuropsichiatria Infantile nel periodo. 2010-2017 (DCA disturbo del comportamento alimentare, DOC disturbo ossessivo-compulsivo, SM sclerosi multipla, CIS Clinically Isolated Syndrome, ADEM Encefalomielite acuta disseminata).

termine, la presenza a volte di sole esperienze basate su serie di casi, l'eterogeneità dei quadri clinici.
Terzo aspetto, in ordine di tempo ma non di importanza, l'acquisizione del consenso da parte della famiglia. Questo passo, anch'esso esplicato nei fatti con la compilazione di un modulo scritto, può essere vissuto, tanto dal clinico quanto dalla famiglia, come un atto tutt'altro che formale, potendo complicare relazioni terapeutiche già fragili: per le difficoltà della comunicazione del razionale della scelta del farmaco da parte del medico, per il possibile intensificarsi di un vissuto di gravità o addirittura incurabilità della malattia nel paziente e nei suoi familiari, per tutte le complicazioni, comprese le fantasie e le resistenze, di quella che, infine, può a volte tradursi in una richiesta di un atto di fiducia, quando non si rivela l'occasione per un'ennesima, reiterata, messa in discussione dei percorsi di cura.
La prescrizione *off-label* in età pediatrica è considerata in questo momento un problema sanitario a livello mondiale.
I dati italiani rispetto alla prescrizione *off-label* in neuropsichiatria infantile sono poco documentati, ma un appello come quello lanciato dai pediatri della Regione Piemonte, all'AIFA e alle società scientifiche pediatriche, ben esprime la reale consistenza del problema e il bisogno di risposte [16]. La letteratura internazionale

sottolinea come ciò costituisca un problema attuale rilevante soprattutto per il trattamento della patologia psichiatrica, risultando infatti la gran parte degli psicofarmaci non autorizzati all'uso in età pediatrica. Per citare alcuni dati europei più recenti, uno studio svedese [17] riporta una percentuale del 32,3% di prescrizioni *off-label* in pazienti seguiti per patologie psichiatriche, di età fino ai 17 anni, risultando che circa il 41,6% dei pazienti riceve almeno una prescrizione *off-label*; uno studio francese [18] riporta una percentuale del 56,4% di prescrizioni *off-label* in un centro d'urgenza per adolescenti con crisi psichiatrica.

Nella nostra casistica spicca la prevalenza degli psicofarmaci e tra le patologie psichiatriche il disturbo del comportamento alimentare, mentre per l'ambito neurologico emerge l'ampio impiego delle immunoglobuline endovena per il trattamento delle encefaliti autoimmuni e l'uso di farmaci antiepilettici, spesso *off-label* per età. La revisione dei nostri dati ha riguardato in questa fase solo le prescrizioni effettuate in regime di ricovero. È stata una prima esperienza da cui è nato il progetto di uno studio retrospettivo su tutte le prescrizioni *off-label,* effettuate anche nella pratica ambulatoriale, nell'ottica di stimare in quale percentuale di casi il trattamento farmacologico di una patologia neuropsichiatrica ricorre a farmaci *off-label*. In questa fase, comunque, l'analisi delle prescrizioni effettuate in regime di ricovero ci sembra fornire un'indicazione quantomeno rispetto alle situazioni clinicamente più gravi e/o in fase acuta. Si può riflettere su quanto la gravità, intesa nella forma di una resistenza ai comuni trattamenti farmacologici, possa costituire un criterio a supporto della motivazione alla scelta di un farmaco *off-label* e d'altra parte come la condizione di acuzie, con la necessità dell'avvio rapido di una terapia, possa scontrarsi con i tempi diversi della richiesta e approvazione della prescrizione *off-label*.

L'urgenza può generare ulteriore complessità quando non permette di formalizzare una diagnosi già all'esordio, in assenza di sufficienti dati clinici e/o strumentali. D'altra parte, anche al di fuori dell'urgenza può accadere, soprattutto nel caso della patologia psichiatrica, che l'inquadramento diagnostico sia complesso e non facilmente traducibile all'interno delle categorie limitate delle indicazioni farmacologiche, pur a fronte di una sintomatologia che orienta la diagnosi e di un'intensità dei sintomi che sostiene l'indicazione all'avvio di uno specifico trattamento farmacologico.

Considerata la rilevanza dell'uso di farmaci *off-label* in neuropsichiatria infantile, la condivisione di una modalità di approccio e gestione di questo tipo di prescrizione sembra necessaria e urgente.

A livello internazionale, la costituzione dell'*European Child and Adolescent Psychopharmacology Network*, una rete di centri europei di riconosciuta esperienza nella ricerca in psicofarmacologia e psichiatria in età pediatrica, è stata proposta a sostegno e promozione della realizzazione di studi basati su trials clinici e della raccolta delle evidenze, con il supporto dell'EMA [19]. A livello nazionale, ci sembra che la condivisione delle esperienze, e delle criticità che da esse emergono, rappresenti un momento importante per l'individuazione di possibili strategie di approccio al problema. In parallelo alla realizzazione di studi clinici, la creazione di protocolli condivisi potrebbe rinforzare la pratica della prescrizione *off-label* attraverso una visione che, pur rispettando il criterio della singolarità del caso, apra l'obiettivo alla raccolta di dati di evidenza, di sicurezza e di efficacia. La collaborazione tra centri potrebbe, attraverso l'accentramento dei dati, ampliare le casistiche e quindi aumentare la solidità delle evidenze.

All'interno delle singole realtà di lavoro, si potrebbe riflettere sull'opportunità di modificare l'approccio al problema, auspicando un orientamento da un piano burocratico-amministrativo, ovvero da un modello tendenzialmente gerarchico, di richiesta e autorizzazione, a un modello orizzontale che, fermi restando i rispettivi ruoli delle parti coinvolte, rimanga fortemente centrato sul paziente. In questo senso, ci sembra preziosa l'attenzione alla costruzione di un dialogo, tra reparto e farmacia, che pur nella complessità di un confronto basato su linguaggi e ambiti di riferimento così differenti, possa tradurre l'atto formale della richiesta di prescrizione *off-label* nella condivisione di adeguati, efficaci e sicuri, percorsi di cura.

Bibliografia

1. AIFA. *Farmaci e pediatria*. 2014.
2. European Medicines Agency. *Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children*. 2004. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021
3. Kimland E, Odlind V. *Off-label drug use in pediatric patients*. Clin Pharmacol Ther 2012;91:796-801.
4. Dichiarazione di Helsinki 1964.
5. Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano.
6. Decreto del Ministero della Salute 10 maggio 2001. *Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta*.
7. Decreto Legislativo n. 211, 24 giugno 2003 (Gazzetta Ufficiale n. 184 del 09.08.03, Suppl. Ordinario n. 130, pag. 35). *Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico*.

[8] BIF XIII n°3 2006.

[9] Cuzzolin L. *Off-label drug in the new born*. J Pediatr Neonat Individual Med 2014;3:1-8.

[10] Neubert A, Wong IC, Bonifazi A, et al. *Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey*. Pharmacol Res 2008;58:316-22.

[11] Pandolfini C, Bonati M. *A literature review on off-label drug use in children*. Eur J Pediatr 2005;164:552-8.

[12] Persico AM, Arango C, Buitelaar JK, et al.; European Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology Network. *Unmet needs in paediatric psychopharmacology: present scenario and future perspectives*. Eur Neuropsychopharmacol 2015;25:1513-31.

[13] Pisano S, Catone G, Veltri S, et al. *Update on the safety of second generation antipsychotics in youths: a call for collaboration among paediatricians and child psychiatrists*. Ital J Pediatr 2016;42:51.

[14] Arango C. *Present and future of developmental neuropsychopharmacology*. Eur Neuropsychopharmacol 2015;25:703-12.

[15] Lista farmaci pediatrici sistema nervoso e muscolo-scheletrico (aggiornata a luglio 2016) disponibile sul sito AIFA all'indirizzo http://www.aifa.gov.it/content/legge-64896

[16] *Farmaci off-label in pediatria: un problema quasi insormontabile*. Lettera. Medico e Bambino 2017;36:624-5.

[17] Braüner JV, Johansen LM, Roesbjerg T, et al. *Off-label prescription of psychopharmacological drugs in child and adolescent psychiatry*. J Clin Psychopharmacol 2016;36:500-7.

[18] Egron A, Kompe-Tvhamgue A, Malet D, et al. *Psychotropic medications used in adolescens: study of prescriptions in a crisis center for adolescents and off-label prescriptions documentation*. Neuropsychiatr Enfance Adolesc 2016;265-78.

[19] https://www.ecnp.eu/research-innovation/ECNP-networks/List-ECNP-Networks/Child-and-Adolescent-Neuropsychopharmacology/ECAPN.aspx

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Il G*iornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva* pubblica editoriali, articoli scientifici originali, articoli brevi, review e casi clinici attinenti alla Disciplina. I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Il Giornale pubblica inoltre numeri monografici e forum tematici.

La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

Norme per l'invio dei manoscritti di cui si fa richiesta di pubblicazione

per posta elettronica all'indirizzo:
landreazzi@pacinieditore.it
allegando (come "attachment") i file, redatti secondo le modalità di seguito specificate. Le dichiarazioni degli Autori indicate ai successivi punti 1 e 2 dovranno essere allegate in originale oppure spedite per posta ordinaria alla Segreteria di Redazione, Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva c/o Pacini Editore S.r.l., Via Gherardesca 1, 56121 Pisa

1) Dichiarazione sottoscritta dagli Autori: "I sottoscritti Autori del lavoro … trasferiscono, nel caso della pubblicazione nel Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva, tutti i diritti d'Autore all'Editore. Essi garantiscono l'originalità del contenuto, che è conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca, e la non contemporanea valutazione del lavoro presso altre Riviste. Gli Autori affermano di essere in possesso delle necessarie autorizzazioni nel caso si tratti di sperimentazioni o di ricerche che coinvolgono l'uomo, svolte secondo i principi riportati nella Dichiarazione di Helsinki (1975, rev. 2000) e di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Gli Autori dichiarano, nel caso si tratti di studi su cavie animali, che sono state rispettate le relative leggi nazionali e le linee guida istituzionali. Gli Autori dichiarano di essere gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo".
2) Conflitto di interessi. Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti, donazioni o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

Norme generali per la preparazione dei manoscritti
Il testo, in lingua italiana o inglese, dovrà essere redatto salvando i file in formato .RTF, .DOC o .DOCX. Non utilizzare, in nessun caso, programmi di impaginazione grafica (es. Adobe Indesign™). Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...); utilizzare solo gli stili di carattere come corsivo, grassetto, sottolineato. Non inviare il testo in PDF.

Il testo, in lingua italiana o inglese, dovrà essere corredato di:
a) Titolo del lavoro (in italiano e in inglese).
b) I nomi degli Autori e l'Istituto o Ente di appartenenza.
c) La rubrica cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore).
d) Il nome, l'indirizzo, il recapito telefonico e l'e-mail dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.
e) 3-5 parole chiave (in italiano e in inglese).
f) Riassunto (in italiano e in inglese) che non deve superare i 2000 caratteri spazi inclusi per ciascuna lingua.

g) Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi tre Autori, eventualmente seguiti da "et al". Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su Pubmed. Esempi di corretta citazione bibliografica per:
   articoli e riviste:
   Aarons GA, Brown SA, Hough RL, et al. Prevalence of adolescent substance use disorders across five sectors of care. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 2001;40:419-26.
   libri:
   Carratelli TJ, Ferrara M, Monniello G, et al. Adolescenti e ricovero psichiatrico. Milano: F. Angeli 1998.
   capitoli di libri o atti di Congressi:
   Milla PJ. Electrogastrography in childhood: an overview. In: Chen JDZ, McCallum RW, eds. Electrogastrography Principles and Applications. New York: Raven Press Ltd 1994, pp. 379-396.
h) Ringraziamenti, indicazioni di grants o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.
i) Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo, a piè di pagina.

Le tabelle, numerate progressivamente con numeri romani e corredate di relativa didascalia, dovranno essere inserite alla fine del dattiloscritto, mentre i richiami alle stesse dovranno essere inserite all'interno del testo per permettere il corretto posizionamento nell'impaginato.
Le immagini dovranno essere fornite in file separati, salvate in formato .jpeg, .tiff, .pdf o .ppt. e con risoluzione di 300 dpi. Le didascalie possono essere inserite alla fine del testo ma i richiami alle figure dovranno essere inserite all'interno del testo per permettere il corretto posizionamento nell'impaginato. Non verranno accettate immagini inseriti in file di .DOC. Tabelle e figure desunte da altre fonti dovranno sempre essere accompagnate dal permesso scritto del detentore del copyright (solitamente l'Editore) e la fonte originale sempre citata.
I farmaci vanno indicati col nome chimico. Solo se inevitabile potranno essere citati col nome commerciale (scrivendo in maiuscolo la lettera iniziale del prodotto e inserendo il nome della relativa casa farmaceutica, la città e il paese di appartenenza).
Agli Autori è riservata la correzione ed il rinvio (entro e non oltre 3 gg. dall'invio) delle sole prime bozze del lavoro.

Norme specifiche per le singole rubriche

1. Articoli originali: riguardano contributi originali di carattere epidemiologico, clinico o di ricerca di base. Devono essere suddivisi nelle seguenti parti: Introduzione, Materiale e Metodi, Risultati, e Discussione. Di regola non devono superare i 40.000 caratteri spazi inclusi, compresi riassunto, tabelle, figure e voci bibliografiche (massimo 35 voci). Il riassunto, in lingua italiana e inglese, non deve superare le 2000 battute (spazi inclusi) per ciascuna lingua. È richiesta la suddivisione nelle seguenti 4 sezioni: Introduzione (Introduction), Metodi (Methods), Risultati (Results), Discussione (Discussion). Nella sezione Introduzione va sintetizzato con chiarezza l'obiettivo (o gli obiettivi) del lavoro, vale a dire l'ipotesi che si è inteso verificare; nei Metodi va riportato il contesto in cui si è svolto lo studio (struttura ospedaliera, centro specialistico …), il numero e il tipo di soggetti analizzati, il disegno dello studio (randomizzato, in doppio cieco …), il tipo di trattamento e il tipo di analisi statistica impiegata. Nella sezione Risultati vanno riportati i risultati dello studio e dell'analisi statistica. Nella sezione Discussione va riportato il significato dei risultati soprattutto in funzione delle implicazioni cliniche.

2. Articoli brevi: questo spazio è riservato a brevi comunicazioni relative a dati clinico-sperimentali e a dati preliminari di ricerche in corso di particolare interesse. Il testo non dovrà superare i 20.000 caratteri spazi inclusi comprese tabelle e/o figure e una decina di voci bibliografiche.

3. Articoli di aggiornamento (review): sono intesi come sintesi e revisioni critiche su argomenti di particolare interesse. Di regola non devono superare i 40.000 caratteri spazi inclusi, compresi, tabelle, figure e voci bibliografiche (massimo 35 voci).

4. Casi clinici: comprendono lavori brevi (massimo 20.000 caratteri spazi inclusi) nei quali vengono descritte esperienze cliniche originali tratte dalla propria pratica medica.