

Attualità nell'individuazione precoce dei disturbi della vita mentale: l'autismo come esempio

Filippo Muratori, Antonio Narzisi, Giovanni Cioni

Dipartimento di Neuroscienze dell'Età Evolutiva, IRCCS Fondazione Stella Maris e Divisione di Neuropsichiatria Infantile, Università di Pisa

Riassunto

Vi è crescente evidenza in letteratura dell'importanza e delle possibilità di diagnosi precoce e di trattamento tempestivo dei disordini dello sviluppo della vita mentale. Per l'individuazione tempestiva dell'autismo è necessario prevedere percorsi formativi per i pediatri di libera scelta, diretti a migliorare la loro capacità di riconoscimento dei casi sospetti con l'utilizzazione di strumenti diagnostici da inserire nei bilanci di salute. L'obiettivo di questa breve revisione delle novità della letteratura in questo ambito è quello di aiutare i clinici, e quindi indirettamente anche i genitori, a identificare precocemente i bambini che stanno sviluppando un disturbo dello spettro autistico. Attraverso una migliore conoscenza di alcuni indicatori comportamentali sarà possibile il riconoscimento tempestivo di bambini a rischio di autismo e la tempestiva messa in atto di interventi terapeutici tesi a ridurre in modo significativo l'impatto di questo disturbo sullo sviluppo globale del bambino. L'intervento precoce, riducendo i lunghi periodi in cui lo sviluppo della vita mentale è fortemente compromesso dalla presenza dei difetti comunicativi e sociali tipici dell'autismo, può ostacolare la progressiva organizzazione atipica dei meccanismi neurobiologici che sono alla base dello sviluppo socio-comunicativo, e quindi ridurre la gravità dell'autismo la cui piena espressione si ha nel corso dei primi tre anni di vita. Si può forse ipotizzare che nel futuro un aiuto tempestivo al bambino e ai suoi genitori, basato sulla individuazione precoce delle situazioni a rischio di autismo, possa evitare lo sviluppo di questo grave disturbo della vita mentale, riducendone la frequenza, un obiettivo che era impensabile fino a qualche anno fa.

Summary

A growing evidence can be found in the literature on the importance and possibility for early diagnosis and treatment of developmental mental disorders. For the early detection of autism is necessary to provide pathways training for pediatricians to improve their ability to recognize suspected cases of autism using diagnostic tools to be included in health check-up of the first years of life. The aim of this brief review of recent contributions in this field is to help clinicians, and thus indirectly also parents, to identify very young children who are developing an autism spectrum disorder. The hope is that a better understanding of some behavioral indicators can be useful for the early detection of children at risk of autism a timely implementation of therapeutic interventions that could significantly reduce the impact of this disorder on the overall development of the child. Early intervention, reducing the long periods in which the development of mental life has seriously compromised by the presence of typical signs of autism, can impede the progressive atypical organization of the neurobiological mechanisms underlying social-communication development and thus reduce the severity of autism whose full expression occurs during the first three years of life. The hypothesis is that a timely aid to the child and his parents based on the early detection of the risk of autism can then avoid the development of autism and even reduce frequency of this mental disorder, a goal that was unthinkable a few years ago.

Introduzione

Gli studi più recenti nell'ambito delle neuroscienze confermano la grande plasticità del sistema nervoso nei primi anni di vita, sia nel caso di sviluppo tipico che in presenza di anomalie genetiche o lesionali. La plasticità è maggiore nei cosiddetti "periodi critici", in cui più grande è la capacità da parte dell'ambiente di esercitare un'influenza positiva, ma potenzialmente anche negativa ("maladaptive plasticity"), sullo sviluppo del sistema nervoso (Cioni et al., 2011). Queste scoperte delle neuroscienze rendono sempre più rilevante nell'ambito della ricerca clinica e nell'organizzazione sanitaria il peso da attribuire alla diagnosi precoce ed al trattamento tempestivo delle disabilità dello sviluppo, dai disturbi motori a quelli sensoriali, ed anche ai disordini della vita mentale.

Per la diagnosi precoce le moderne tecniche di esplorazione del sistema nervoso, come gli esami di genetica molecolare, le tecniche di neuroimmagine e quelle elettrofisiologiche, pur nella loro importanza non possono tuttavia rimpiazzare il contributo essenziale dell'anamnesi e soprattutto della valutazione clinica per la diagnosi e la prognosi, aggiornata e resa più efficace da nuovi modelli neurofisiopatologici sui disordini dello sviluppo (Haataja et al., 2011).

La ricerca nel campo della salute mentale infantile ha portato ad importante trasformazione delle conoscenze dei disturbi psicopatologici precoci (Campbell, 1995; Egger & Angold, 2006). La consapevolezza dell'importanza della diagnosi precoce e del trattamento tempestivo come elementi in grado di modificare il corso naturale delle malattie, è stato il motore che ha permesso di conoscere meglio i diversi pattern della psicopatologia e i fattori che possono contribuire a determinarli (Muratori et al., 2006b; Knauer et al., 2006). Il miglioramento delle capacità diagnostiche ed il parallelo uso di checklist sintomatologiche ha permesso di avere le prime stime di prevalenza dei problemi comportamentali ed emozionali nei bambini piccoli (Muratori et al., 2011; Tancredi & Muratori, 2008). Lo studio di Briggs-Gowan et al., (2008), condotto su una popolazione generale di bambini di 2-3 anni ha messo in evidenza una prevalenza di questi problemi maggiore del 10%. Grazie agli stessi strumenti è stato anche possibile condurre studi longitudinali che hanno permesso di esplorare la continuità o discontinuità dei disturbi nelle varie età della vita (Hofstra et al., 2000; Lavigne et al., 1998; Briggs-Gowan et al., 2006; Ammaniti, 2011). Infine, le nuove possibilità diagnostiche hanno aumentato le conoscenze circa i fattori di rischio e i fattori protettivi (Harrington 2001; Mesman et al.,

Tabella I.**Criteri diagnostici per il Disturbo Autistico secondo il DSM-IV.****A. Un totale di 6 (o +) voci da (1), (2) e (3) con almeno 2 da (1) e uno ciascuno da (2) e (3)***1) Compromissione qualitativa dell'interazione sociale, manifestata con almeno 2 dei seguenti punti:*

- a) marcata compromissione nell'uso di svariati comportamenti non verbali come lo sguardo diretto, l'espressione mimica, le posture corporee ed i gesti che regolano le interazioni sociali
- b) incapacità di sviluppare relazioni con i coetanei adeguate al livello di sviluppo
- c) difetto di ricerca spontanea della condivisione di gioie, interessi o obiettivi con altre persone (per esempio non mostrare, portare, né richiamare l'attenzione su oggetti di proprio interesse)
- d) difetto nella reciprocità sociale o emotiva

2) Compromissione qualitativa della comunicazione come manifestato da almeno 1 dei seguenti punti:

- a) ritardo o totale mancanza dello sviluppo del linguaggio parlato (non accompagnato da un tentativo di compenso attraverso modalità alternative di comunicazione come gesti o mimica)
- b) in soggetti con linguaggio adeguato, marcata compromissione della capacità di iniziare o sostenere una conversazione con altri
- c) uso di linguaggio stereotipato e ripetitivo o linguaggio eccentrico
- d) difetto nei giochi di simulazione vari e spontanei o nei giochi di imitazione sociale adeguati al livello di sviluppo

3) Modalità di comportamento, interessi e attività ristretti, ripetitivi e stereotipati, come manifestato da almeno 1 dei seguenti punti

- a) dedizione assorbente a uno o più tipi di interessi ristretti e stereotipati anomali o per intensità o per focalizzazione
- b) sottomissione del tutto rigida a inutili abitudini o rituali specifici
- c) manierismi motori stereotipati e ripetitivi (battere o toccare le mani o il capo, complessi movimenti di tutto il corpo)
- d) persistente ed eccessivo interesse per parti di oggetti

B. Ritardi o funzionamento anomalo in almeno una delle seguenti aree, con esordio prima dei 3 anni di età: (1) interazione sociale, (2) linguaggio usato nella comunicazione sociale, o (3) gioco simbolico o di immaginazione**C. L'anomalia non è meglio attribuibile al Disturbo di Rett o al Disturbo Disintegrativo della Fanciullezza**

2001; Kraemer et al., 2001), e a loro volta lo studio di questi fattori ha portato in primo piano il concetto di resilienza (Rutter, 1993)¹ attraverso il quale è stato ridefinito il complesso rapporto tra fattori endogeni, a forte determinazione genetica, e fattori ambientali nella patogenesi dei disturbi. L'approccio alla psicopatologia basato sulla diagnosi ha come fine ultimo quello di evitare, attraverso la promozione di programmi terapeutici specifici, il consolidamento di pattern disfunzionali (Fonagy, 1998). Da questo punto di vista l'autismo può rappresentare un buon esempio clinico.

I disturbi dello sviluppo precoce: l'autismo come esempio

La individuazione dell'autismo come sindrome clinica precocissima si può far risalire a due pubblicazioni quasi contemporanee. La prima ad opera di Kanner (1943) descriveva bambini caratterizzati dall'assenza di interessi sociali, tendenza a stare da soli, intolleranza ai cambiamenti, interessi ristretti e stereotipati, disturbi del linguaggio e riduzione delle capacità cognitive; la seconda del 1944, ad opera di Asperger, descriveva soggetti ugualmente solitari e dagli interessi ristretti ma senza deficit cognitivo e linguistico. L'autismo di Kanner e la Sindrome di Asperger sono diventati i due quadri clinici estremi di quello che attualmente sono definiti Disturbi dello Spettro Autistico (DSA, o Autism Spectrum Disorders, ASD) e che sono caratterizzati da due elementi 1) deficit socio-comunicativo; e 2) presenza di interessi ristretti. Secondo le stime del CDC (Centers for Disease Control and Prevention) l'incidenza dei DSA, è di circa di circa 1 bambino su 110. Tale incidenza pone i DSA come malattie non rare e di grande rilevanza sociale e sanitaria. Per molti anni l'ipotesi eziologica dell'autismo è stata basata sull'idea che il bambino affetto da autismo fosse neurologicamente sano, e

che la causa dell'autismo fosse individuabile solo nel rapporto inadeguato con una madre 'frigorifero' (Bettelheim, 1967). Per molti anni questa ipotesi eziologica, oggi ritenuta scorretta, ha dominato il panorama clinico internazionale. Attualmente i DSA sono considerati come l'espressione di uno specifico processo patologico che, a partire da fattori poligenetici (sicuramente presenti, ma solo in piccola parte identificati), comporta uno sviluppo anormale della architettura cerebrale che è la responsabile della sindrome clinica comportamentale². In alcune sindromi genetiche, come per esempio l'X-fragile (causata da mutazione del gene FRM1), è possibile individuare caratteristiche comportamentali (es. movimenti stereotipati, sviluppo sociale atipico e limitato contatto oculare con l'interlocutore) che rientrano nei criteri diagnostici del DSM-IV (Tab. I). Recentemente sono stati individuati nuovi geni associati con i disturbi dello spettro autistico; in particolare si tratta di porzioni di DNA duplicati o cancellati. Queste 'varianti per numero di copie' (copy number variant o CNV) appena scoperti sovrintendono alle connessioni tra cellule nervose, alla proliferazione e motilità cellulare e alla trasmissione di segnali intracellulari (Pinto et al., 2010).

Il fatto che l'autismo possa essere meglio compreso nella sua natura di disfunzione genetica e neurobiologica ha portato progressivamente a sviluppare metodi terapeutici più congruenti con la specificità dei deficit neurocognitivi e psicopatologici. In particolare la ricerca sul ruolo che l'esperienza svolge nella espressione dei geni e nella costruzione dell'anatomia cerebrale sta ponendo le basi per trattamenti in grado di modificare le funzioni e le strutture cerebrali e non come semplici e forzose modificazioni comportamentali. L'intervento precoce è maggiormente efficace poiché si appoggia sulla plasticità cerebrale, connessa al ruolo che l'esperienza

¹ Secondo Rutter (2003) la resilienza è definibile come "fenomeno connesso ad un buon percorso evolutivo nonostante la presenza nel corso dello sviluppo di fattori od eventi che, nella popolazione generale, si ritiene comportino un rischio grave di sviluppo atipico".

² Vi sono costanti progressi nella comprensione della complessa genetica dell'autismo, che è dovuto all'interazione tra fattori genetici, epigenetici ed ambientali (Rutter, 2011). Con l'utilizzazione di nuove tecnologie di analisi genomica, come l'array chromosomal genomic hybridization, circa nel 25% dei soggetti con disturbo autistico è possibile identificare una anomalia genetica di significato clinico, con importanti implicanze sul piano prognostico e di counseling. Per review recenti sull'argomento si segnalano i lavori di Eager (2011) e Meses (2011).

svolge nella espressione genica e nella costruzione dell'anatomia cerebrale.

Attualmente gli interventi precoci per l'autismo sono collocabili lungo un continuum che vede ad una estremità gli interventi fondati sulla teoria comportamentale (behavioral approaches) e dall'altra quelli basati sullo sviluppo (developmental approaches). Secondo questa proposta tutti gli interventi possono essere collocati all'interno di un continuum che va da approcci comportamentali altamente strutturati e guidati da un terapeuta, ad approcci meno strutturati che seguono gli interessi del bambino basandosi su un programma teso a facilitare il suo progredire sulla scala dello sviluppo (Muratori et al., 2010; Ospina et al., 2008).

Kanner aveva descritto i bambini con autismo "come bambini che vengono al mondo con un disturbo innato nel formare l'usuale contatto affettivo con le persone, proprio come altri bambini vengono al mondo con un handicap fisico o intellettuale" (Kanner, 1943). Questa intuizione di Kanner è oggi ampiamente confermata sia dagli studi clinici, che segnalano come indici precoci di rischio di autismo il difetto dell'attenzione condivisa e della reciprocità sociale (Mundy & Crowson 1997), sia dagli studi di imaging (Kennedy et al., 2006) che segnalano disfunzioni a livello di un complesso network di aree cerebrali deputate alla regolazione sociale delle azioni umane (amigdala, corteccia orbito-frontale, giro temporale superiore ed inferiore, giro fusiforme, corteccia temporo-polare). L'abbattimento dell'età del bambino al momento della diagnosi dai sei anni ai 3/4 anni ha notevolmente migliorato la prognosi dei DSA (Vismara & Rogers, 2010). La sfida attuale è quella di porre diagnosi di autismo prima dei 36 mesi di vita in modo da poter intervenire in una fase dello sviluppo in cui il disturbo non si è ancora stabilizzato e quindi di modificare realmente la qualità della reciprocità sociale in questi bambini.

Per questo motivo diverse linee guida sui DSA pongono come primo obiettivo la diagnosi precoce segnalando che l'anticipazione della diagnosi può essere fatta solo a partire da una stretta collaborazione tra pediatra, che individua il rischio, e specialista in neuropsichiatria che formula la diagnosi (Council on Children with Disabilities of the American Academy of Pediatrics, 2007).

È necessario a questo punto ricordare alcuni aspetti generali che debbono guidare il pediatra nella identificazione dei bambini a rischio di autismo (Muratori, 2009). Innanzitutto bisogna sempre ricordarsi che non è la presenza di 'un' comportamento anomalo o la assenza di 'una' competenza attesa a dover far decidere il pediatra per una situazione di rischio: è piuttosto la loro frequenza e pervasività che vanno considerate. In particolare è la presenza dei comportamenti intersoggettivi in una varietà di contesti ad essere indice di un buon sviluppo del bambino: al contrario se un bambino mostra una determinata competenza solo in una determinata situazione (ad esempio sorride e guarda solo quando la mamma canta una determinata canzoncina) questo può essere un indice di rischio.

In secondo luogo va sottolineato che, se da un lato è vero che una risposta negativa alle domande sullo sviluppo del bambino (ad esempio: "il tuo bambino risponde al nome...?") rappresenta un fattore di rischio e di attenzione per il clinico, dall'altro una risposta che segnala la presenza di quella certa competenza intersoggettiva non significa assenza di rischio. Il bambino piccolo con autismo può infatti presentare competenze sociali: ciò che bisognerà osservare è la loro stabilità e varietà di modulazione.

Infine, è utile segnalare di non lasciarsi 'ingannare' dalla qualità affettiva del rapporto madre-bambino. Anche se il bambino con autismo è assorbito nel suo mondo, egli può avere un attaccamento sicuro nei confronti del genitore e manifestare comportamenti tipici come la ricerca di vicinanza fisica in situazioni nuove o disagio al momen-

to della separazione. La presenza di questi comportamenti non deve indurre il pediatra a pensare che il bambino non ha l'autismo 'perché mostra un buon attaccamento alla madre'. L'autismo è una malattia che va a colpire l'interesse e l'iniziativa sociale del bambino (con importanti ricadute a livello dello sviluppo comunicativo, linguistico ed emozionale), il quale peraltro mostra di poter sviluppare buoni attaccamenti alle persone: ciò può apparire paradossale ma costituisce un punto di forza di questi bambini su cui potersi appoggiare nel trattamento precoce, la cui attivazione, ricordiamolo ancora una volta, è il vero obiettivo della diagnosi precoce.

Screening e individuazione precoce dell'autismo

Molti lavori scientifici enfatizzano l'importanza di uno screening in grado di individuare i bambini a rischio di autismo. A partire dallo studio che ha utilizzato la CHAT vi è stato un continuo miglioramento degli strumenti utilizzati al fine di migliorarne il rapporto sensibilità/specificità (Barbaro et al., 2011; Pandey et al., 2008; Kleinman et al., 2008; Robins et al., 2006). Bisogna tuttavia segnalare alcune criticità degli attuali programmi di screening per l'autismo recentemente riprese da Al-Quabandi (2011) sulla base della aderenza ai criteri proposti nel 1984 da Cadman (esistenza di trattamenti efficaci; carico di sofferenza; efficacia: sensibilità e specificità; capacità di diffusione e di sostenibilità da parte del sistema sanitario; compliance ai trattamenti). Nonostante queste perplessità, l'evidenza che un trattamento precoce (cioè prima del terzo anno di vita quando il quadro clinico è maggiormente chiaro e la diagnosi obbligatoria) è in grado di migliorare la prognosi (Dawson et al., 2009; Green et al., 2010) ha reso i programmi di screening per l'autismo ampiamente diffusi. Tali programmi per l'identificazione precoce dell'autismo dovrebbero contemplare due livelli di investigazione: il primo livello (di screening) dovrebbe coinvolgere tutti i bambini di una età stabilita al fine di individuare quelli a rischio per uno sviluppo di autismo; il secondo livello (di diagnosi) deve contemplare solo quei bambini identificati come a rischio durante la fase di screening. Il primo livello è condotto durante le normali visite di salute dal pediatra; il secondo livello è condotto da clinici esperti (Filipek et al., 1999, Muratori et al., 2006) attraverso alcuni specifici strumenti osservativi e di interviste. Il 'gold standard' per la diagnosi di autismo è attualmente rappresentato dall'ADOS³ (Lord et al., 2000) e dall'ADI⁴ (Lord et al., 1994) entrambi strumenti che richiedono un training di addestramento per la loro somministrazione e codifica. Attraverso tali strumenti il clinico può individuare i bambini senza autismo, quelli che rientrano nello spettro autistico e quelli con disturbo autistico.

Per ciò che attiene gli strumenti di primo livello (di screening) questi sono solitamente composti da domande al genitore e dalla osservazione diretta di comportamenti chiave. Gli strumenti, storicamente più conosciuti, costruiti secondo questo criterio, sono la CHAT (Checklist for Autism in Toddlers, che valuta la presenza nel bambino di 18 mesi del pointing dichiarativo, del monitoraggio dello sguardo e del

³L'ADOS è uno strumento di osservazione del bambino in situazioni di gioco della durata di circa 30-45 minuti. Attraverso l'ausilio di specifici materiali di gioco vengono valutate le modalità di comunicazione e di interazione sociale.

⁴L'ADI è un'intervista ad ampio raggio, rivolta ai genitori o agli educatori, finalizzata ad ottenere una gamma completa di informazioni per la diagnosi di autismo e per valutare i disturbi dello spettro autistico (DSA). L'ADI si focalizza sull'osservazione sistematica e standardizzata di comportamenti che raramente vengono riscontrati in soggetti non clinici, e principalmente sulle tre aree del funzionamento che vengono indicate di importanza diagnostica secondo i criteri dell'ICD-10 e del DSM-IV: Linguaggio e comunicazione; Interazione sociale reciproca; e Comportamenti stereotipati ed interessi ristretti.

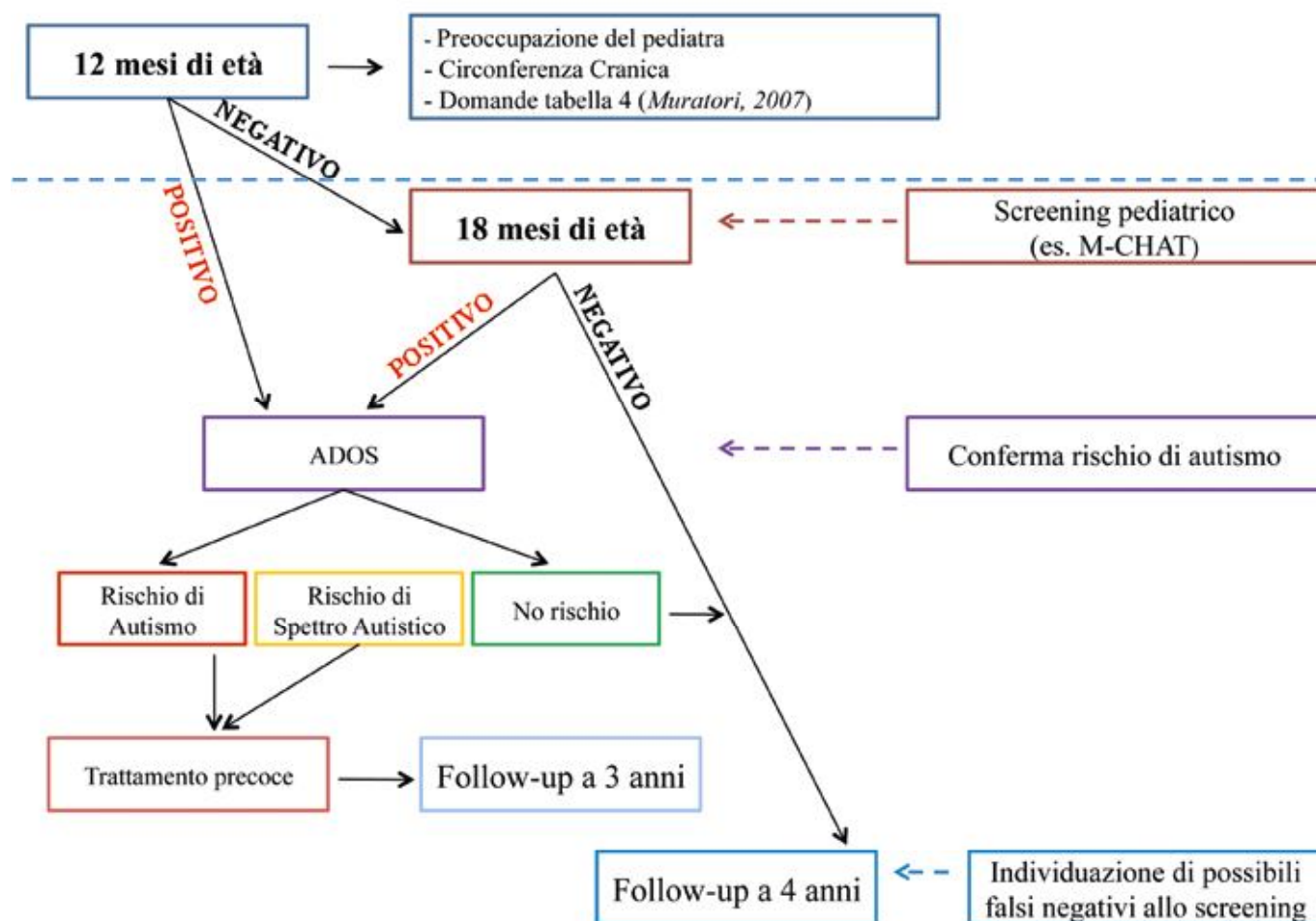


Figura 1.
Flow-chart programma di screening.

gioco condiviso che sono solitamente deficitari nei bambini con autismo già a questa età) e la M-CHAT (composta di 9 item relativi alla presenza/assenza delle competenze già esplorate dalla CHAT, cui sono stati aggiunti 14 item che fanno invece riferimento alla presenza/assenza di comportamenti anormali che caratterizzano la patologia autistica come i disturbi sensoriali, anomalie motorie, anomalie dello sguardo e del contatto oculare, anomalie delle funzioni uditive e linguistiche). La M-CHAT è uno strumento agilissimo che può essere compilato dai genitori durante una comune visita di routine in pochi minuti; essa tuttavia ha mostrato, così somministrata, molti falsi positivi. Per questo motivo il progetto di screening dell'autismo attivo nella Regione Toscana ha preferito somministrare la M-CHAT in forma di intervista da parte del pediatra al bilancio di salute del 18 mese (Fig. 1). L'ipotesi è che una più attenta valutazione clinica dei comportamenti descritti nella M-CHAT può ridurre i troppi falsi positivi (cioè bambini che risultano autistici e che ad una analisi più approfondita non lo sono).

Sia la CHAT di Baron-Cohen (1992) (Tab. II) che la M-CHAT di Robins (2001) (Tab. III) sono indirizzati alla individuazione dell'autismo dal 18° mese di vita. Ma essendo in molti casi il processo autistico già in atto nel corso del primo anno di vita le linee guida internazionali sull'autismo pongono tra gli obiettivi della futura ricerca la elaborazione di strumenti per la individuazione di bambini a rischio di autismo entro il primo anno di vita.

Una guida all'individuazione precoce: gli indici di rischio

In questo paragrafo segnaliamo una serie di indici di sviluppo atipico espressi sotto forma di domande che il pediatra può porre alla madre al bilancio di salute dei 12 mesi (Tab. IV). Si tratta di domande che indagano aree di funzionamento il cui eventuale interessamento è un criterio maggiore per porre il sospetto di rischio di autismo. Le preoccupazioni e i resoconti dei genitori riguardo lo sviluppo o la regressione del bambino devono essere accolti come indicatori altrettanto importanti quanto le anomalie nelle competenze intersoggettive esplorate attraverso le domande (Muratori 2007a; Muratori et al., 2007b).

Infine, parallelamente alle difficoltà sociali osservabili a livello del comportamento, lo sviluppo anormale della circonferenza cranica è attualmente considerato come un possibile indicatore neurobiologico per l'identificazione precoce di bambini a rischio di autismo (Corchesne et al., 2003, 2005; Muratori et al., 2011b). Del tutto recentemente è stato infatti descritto un ritmo di crescita anormale della circonferenza cranica nel corso del primo anno di vita (Fig. 2). Tale peculiare ritmo di crescita della circonferenza cranica riguarda circa il 90% dei bambini con autismo ed è caratterizzato da una accelerazione inaspettata tra il terzo e il dodicesimo mese di vita indipendentemente dal suo valore alla nascita. Tale improvviso ed eccessivo incremento nella dimensione della testa nel secondo se-

Tabella II.

CHAT (Checklist for Autism in Toddlers).

Sezione A: Domande rivolte ai Genitori o Caregivers

1)	Al vostro bambino piace essere cullato, essere dondolato o fatto saltare sulle vostre ginocchia?
2)	Vostro figlio s'interessa agli altri bambini?
3)	Piace a vostro figlio arrampicarsi sui mobili o sulle scale?
4)	Gli piace giocare al gioco del CU-CU o a nascondino?
5)	Ogni tanto gioca a far finta di preparare da mangiare o altre attività immaginarie?
6)	A volte indica col dito indice per chiedere qualcosa?
7)	A volte indica col dito per indicare interesse verso a qualcosa?
8)	Riesce a giocare in modo appropriato con i giocattoli, oltre che metterli in bocca e farli cadere?
9)	Il vostro bambino vi porge ogni tanto oggetti per farveli vedere?

Sezione B: Osservazione ed Interazione col Bambino

1)	Durante l'osservazione, il bambino ha realizzato un contatto oculare con voi?
2)	Ottenete l'attenzione del bambino se indicando con la mano un oggetto interessante dall'altro lato della stanza esclamate: "Ehi guarda! C'è... (un nome di un giocattolo per esempio)? ora controllate l'espressione del bambino: rivolge lo sguardo verso l'oggetto da voi indicato? (per assegnare Sì a questo item, accertatevi che il bambino abbia effettivamente guardato l'oggetto indicato e non soltanto la vostra mano)
3)	Date al bambino un bicchierino ed una bottiglietta vuota e chiedetegli: "Versa l'acqua". Il bambino accenna l'azione di versare o di bere? (potete assegnare Sì a questo item anche se osservate un altro esempio di richiesta o azione in altro gioco conosciuto dal bambino)
4)	Chiedete al bambino: "Dov'è la luce?"; oppure "Fammi vedere la luce". Il bambino punta il suo indice verso la luce? (Se non conosce ancora la parola luce potete usare un altro oggetto di sua conoscenza, sempre al di fuori della sua portata. Per assegnare Sì a questo test, assicuratevi che il bambino vi abbia guardato in faccia all'incirca nel momento in cui indicava)

Il bambino riesce a costruire una torre di alcuni cubi?

Tabella III.

M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers).

1.	Vostro figlio si diverte ad essere dondolato o a saltare sulle vostre ginocchia?	Si	No
2.	Vostro figlio si interessa agli altri bambini?	Si	No
3.	A vostro figlio piace arrampicarsi sulle cose, come per esempio sulle scale?	Si	No
4.	Vostro figlio si diverte a giocare al gioco del CU-CU o a nascondino?	Si	No
5.	Vostro figlio gioca mai a far finta? Per esempio fa finta di parlare al telefono o di accudire una bambola o altro?	Si	No
6.	Vostro figlio usa mai l'indicare col dito indice per chiedere qualcosa?	Si	No
7.	Vostro figlio usa mai l'indicare col dito indice per segnalare interesse in qualcosa?	Si	No
8.	Vostro figlio riesce a giocare in modo appropriato con piccoli giocattoli (ad esempio macchinine o cubi) senza soltanto metterli in bocca, o giocherellarci, o farli cadere?	Si	No
9.	Vostro figlio vi porta mai degli oggetti per mostrarvi qualcosa?	Si	No
10.	Vostro figlio vi guarda negli occhi per più di un secondo o due?	Si	No
11.	Vostro figlio sembra mai ipersensibile ai rumori (ad es. si tappa le orecchie)?	Si	No
12.	Vostro figlio sorride in risposta alla vostra faccia o al vostro sorriso?	Si	No
13.	Vostro figlio vi imita? (Ad esempio se fate una faccia cerca di imitarla?)	Si	No
14.	Vostro figlio risponde al suo nome quando lo chiamate?	Si	No
15.	Se indicate con il dito indice un giocattolo dalla parte opposta della stanza, vostro figlio lo guarda?	Si	No
16.	Vostro figlio cammina?	Si	No
17.	Vostro figlio guarda le cose che voi state guardando?	Si	No
18.	Vostro figlio fa movimenti insoliti con le dita vicino alla faccia?	Si	No
19.	Vostro figlio cerca di attirare la vostra attenzione su una sua attività?	Si	No
20.	Vi siete mai chiesti se vostro figlio potesse essere sordo?	Si	No
21.	Vostro figlio capisce ciò che dicono le persone?	Si	No
22.	Vostro figlio qualche volta fissa lo sguardo nel vuoto o girovaga senza scopo?	Si	No
23.	Quando vostro figlio è di fronte a qualcosa di non familiare, vi guarda in faccia per controllare quale è la vostra reazione?	Si	No

Tabella IV.

Esempi di indici di sviluppo atipico, espressi come domande per il bilancio di salute dei 12 mesi (Muratori, 2007).

1) Sei preoccupato per il tuo bambino?

La maggior parte dei genitori di bambini con autismo iniziano ad essere preoccupati circa lo sviluppo del loro bambino all'inizio del secondo anno di vita, ma circa il 50% dei genitori sospetta che ci sia qualche problema ancora prima che il bambino compia un anno. La preoccupazione del genitore va sempre tenuta in attenta considerazione

2) Il tuo bambino ha recentemente perso competenze precedentemente acquisite? Ha smesso di sorridere?

Esistono due finestre temporali per la valutazione degli indicatori precoci di rischio di autismo. La prima finestra si colloca tra gli 8 e i 12 mesi (autismo ad esordio precoce). La seconda finestra si colloca tra i 12 e i 18 mesi (autismo regressivo caratterizzato da un normale sviluppo sociale e quindi perdita di competenze acquisite (risposta al nome, pointing, gesti).

3) Il tuo bambino è fluido, ritmico e simmetrico nei movimenti?

Asimmetrie, atipie, scarsa variabilità motoria, difficoltà nel mantenere la posizione seduta, relativa acinesia possono essere uno degli indici più precoci di uno sviluppo atipico.

4) Il tuo bambino cerca di guardarti negli occhi? Utilizza lo sguardo per regolare l'interazione?

I bambini con autismo mostrano uno specifico deficit qualitativo e quantitativo nel prestare attenzione agli stimoli sociali. A questo minore interesse per gli stimoli sociali, ed in particolare per la faccia, non corrisponde una minore attenzione verso gli oggetti; cioè si tratta di un deficit specifico di attenzione verso gli stimoli sociali.

5) Il tuo bambino imita i tuoi gesti, i tuoi vocalizzi, o le tue azioni

La compromissione dell'imitazione può essere considerata, nell'autismo, un deficit primario ricollegabile al precoce mal funzionamento del sistema dei neuroni specchio. I bambini con autismo sono ad esempio meno capaci di imitare i movimenti facciali orali (es. protrusione della lingua), o le azioni con un oggetto (es. colpire il tavolo con una bacchetta).

6) Il tuo bambino ti invita a fare qualcosa? Cerca di catturare la tua attenzione per fare il gioco del cucù? Cerca di provocarti per avere con te un'interazione divertente? Ti offre la pancia, le dita delle mani, o il piede per farsele mangiare?

I bambini con autismo possono essere capaci di rispondere se attivamente stimolati dai loro genitori, ma solo raramente sono in grado di assumere l'iniziativa ed essere loro a voler cominciare una interazione piacevole.

7) Il tuo bambino apre la bocca quando tu lo stai per imboccare? Alza le sue braccia per essere preso in braccio?

I bambini con autismo hanno difficoltà nell'anticipare le azioni dell'altro e nel comprendere le intenzioni sottese ai gesti delle altre persone.

8) Il tuo bambino è capace di mostrare una gamma di stati affettivi (felicità, paura, disgusto)? In situazioni nuove, guarda l'espressione del tuo volto per rassicurarsi di qualcosa?

Diversi studi di neuro imaging hanno mostrato un anomalo funzionamento delle zone cerebrali deputate al riconoscimento delle emozioni nei bambini con autismo. In età precoce ciò può esprimersi con un range ristretto di espressioni facciali.

9) Il tuo bambino preferisce guardare le persone rispetto agli oggetti?

Nel bambino con autismo vi è una prevalenza dell'interesse per gli oggetti rispetto ai volti.

10) Il tuo bambino è interessato a giocattoli nuovi? Mentre gioca con il suo giocattolo preferito, alza lo sguardo se gli mostri un giocattolo diverso?

I bambini con autismo hanno difficoltà nello spostare la loro attenzione da un oggetto ad un altro e preferiscono compiere azioni ripetitive con lo stesso oggetto; hanno notevoli difficoltà nel disimpegnarsi dal primo oggetto mostrato.

11) Il tuo bambino risponde al nome quando tu lo chiami senza essere visto?

Uno dei comportamenti maggiormente documentati nell'autismo è la diminuita tendenza a rispondere al proprio nome e di girarsi interessato guardando il volto di chi lo ha chiamato.

12) Il tuo bambino indica un oggetto e guarda i tuoi occhi per essere sicuro che entrambi state condividendo l'attenzione per lo stesso oggetto?

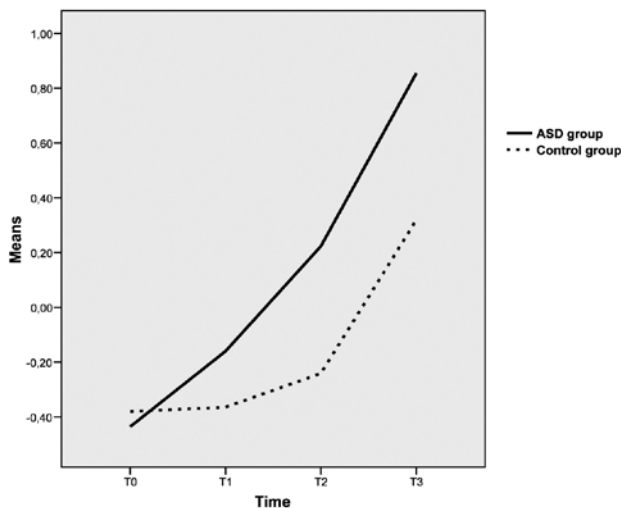
L'assenza del pointing dichiarativo (cioè dell'indicare un oggetto contemporaneo al guardare gli occhi dell'adulto) è considerato come uno dei più importanti segni di autismo nei bambini a partire dal 18° mese di vita.

mestre di vita rappresenta un elemento di rischio neurobiologico in quanto è interpretato come l'espressione macroscopica di un disturbo dei processi di crescita cerebrale ed in particolare dei processi di apoptosi e di pruning neuronale (Belmonte et al., 2004)⁵.

Conclusioni

Per quanto il processo diagnostico relativo a bambini al di sotto dei 24 mesi possa essere complicato e complesso, è pur vero che gli studi condotti nell'ultimo decennio forniscono dati confortanti circa la sua fattibilità. Fino a pochi anni fa le uniche informazioni

che avevamo provenivano dalle ricostruzioni anamnestiche fatte dal clinico con i genitori. Oggi le cose sono notevolmente cambiate: molti sono i bambini che arrivano a consultazione prima dei tre anni di vita; abbiamo la possibilità di avere una fonte diretta di informazioni costituita dai filmati con cui i genitori hanno ripreso i primi anni del loro bambino (Palomo et al., 2006; Baranek 1999; Muratori et al., 2005; Eriksson & de Chateau 1992; Osterling & Dawson 1994; Maestro et al., 1999); abbiamo osservazioni su bambini identificati a rischio dalla applicazione di strumenti di screening (Robins et al., 2001; Stone et al., 2000) o perché fratelli di bambini già diagnosticati (Iverson & Wozmark 2007; Zwaigen-

**Figura 2.**

Crescita della circonferenza cranica e autismo

Il ritmo di crescita della Circonferenza Cranica (CC) nell'autismo è caratterizzato da un improvviso ed eccessivo incremento a partire dai 3/4 mesi e al raggiungimento, verso il 18° mese di vita, di valori al di sopra della media fino, in alcuni casi, alla macrocrania. L'eccessiva crescita riguarda in particolare la corteccia frontale, la corteccia temporale, il cervelletto e l'amigdala. Il particolare andamento della CC è congruente con il fatto che l'autismo è caratterizzato da un quadro clinico più sfumato nel primo anno di vita e con il fatto che di solito si osserva un aggravarsi della costellazione sintomatica durante il secondo semestre di vita, quando non si verifica il passaggio da comportamenti sociali semplici a comportamenti sociali complessi. In figura è riportato il cambiamento dello z score della CC durante i primi 14 mesi di vita (T0 = nascita; T1 = 1-2 mesi; T2 = 3-5 mesi; T3 = 6-14 mesi) nell'autismo (ASD group) e nei soggetti con sviluppo tipico (Control group) in una casistica personale di 50 bambini con autismo (Muratori et al., 2011).

Da Muratori et al., 2011b.

baum et al., 2005). Questo insieme di dati ha indubbiamente creato nuove conoscenze sui primi 24 mesi di vita del bambino con autismo e questo ricco insieme di informazioni porta a considerare l'osservazione diretta dei bambini come il muro portante di un edificio diagnostico solido ed accogliente. All'interno di tale edificio

l'utilizzo di strumenti di screening e di strumenti per la diagnosi standardizzati per l'individuazione precoce dell'autismo può accrescere il corpus di informazioni sul bambino e porre le basi per un approccio scientificamente valido di individuazione precoce dei segni di autismo già a partire dal primo anno di vita.

Box di orientamento

Che cosa si sapeva prima

Per molti anni l'ipotesi eziologica dell'autismo è stata basata sull'idea che il bambino affetto da autismo fosse neurologicamente sano, e che la causa dell'autismo fosse individuabile in un rapporto inadeguato con la madre. Fino agli anni '70 questa ipotesi eziologica, oggi ritenuta scorretta, ha dominato il panorama clinico internazionale.

Cosa sappiamo adesso

Oggi i disturbi dello spettro autistico (DSA) sono considerati l'espressione di uno specifico processo patologico che, a partire da fattori poligenetici (sicuramente presenti ma solo in minima parte identificati), comporta uno sviluppo anormale della architettura cerebrale che è responsabile della sindrome clinica comportamentale.

Perché una diagnosi precoce

Seppure non esista una terapia in grado di guarire dall'autismo la diagnosi tempestiva seguita da un trattamento precoce permette di migliorare la prognosi del disturbo e di evitare le gravi ricadute che esso ha sulle attitudini genitoriali. L'equazione Diagnosi Precoce X Trattamento Tempestivo = Migliore esito prognostico, applicabile ad ogni settore del campo medico, ha assunto una rilevanza clinica specifica anche per i DSA.

Quali ricadute sulla pratica clinica

Ampliamento e miglioramento degli screening di salute in ambito pediatrico.

Bibliografia

- Al-Qabandi M, Gorter JM, Rosenbaum P. *Early autism detection: are we ready for routine screening?* Pediatrics. 2011;128:211-7.
- Ammaniti M, Lucarelli L, Cimino S, et al. Feeding disorders of infancy: A longitudinal study to middle childhood. *Int J Eat Disord* 2011 Apr 14. doi: 10.1002/eat.20925 [Epub ahead of print].
- Asperger H. *Autistic psychopathy in childhood*, translated in Frith U. *Autism and Asperger's Syndrome*, Cambridge: Cambridge University Press 1991.
- Baranek GT. *Autism during infancy: A retrospective video analysis of sensory-motor and social behaviours at 9-12 months of age.* *J Autism Dev Disord* 1999;29:213-24.
- Baranek GT, Watson L, Crais ER, et al. *The First Year Inventory*. Paper presented at the International Meeting for Autism Research, Boston, MA, May 5-7, 2005.
- Barbaro J, Ridgway L, Dissanyake C. *Developmental Surveillance of infants and toddlers by maternal and child health nurses in an Australian community-based setting: promoting the early identification of autism spectrum disorders.* *J Pediatr Nurs* 2011;26:334-47.
- Baron-Cohen S, Allen J, Gillberg C. *Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack, and the CHAT.* *Br J Psychiatry* 1992;161:839-43.
- Belmonte MK, Allen G, Beckel-Mitchener A, et al. *Autism and abnormal development of brain connectivity.* *J Neurosci* 2004;24:9228-31.
- Betheleim B. *La fortezza vuota: l'autismo infantile e la nascita del sé.* Milano: Garzanti 1976.

Briggs-Gowan M, Carter AS, Bosson-Heenan J, et al. *Are Infant-Toddler Social-Emotional and Behavioral Problems Transient?* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:849-58.

Cadman D, Chambers L, Feldman W, et al. *Assessing the effectiveness of community screening programs.* *JAMA* 1984;251:1580-5.

Campbell SB. *Behavior problems in preschool children: a review of recent research.* *J Child Psychol Psychiatry*. 1995;36:113-49.

Cioni G, D'Acunto G, Guzzetta A. *Perinatal brain damage in children: neuroplasticity, early intervention, and molecular mechanisms of recovery.* *Prog Brain Res* 2011;189:139-54.

Il lavoro fornisce una breve revisione su meccanismi di riorganizzazione funzionale che il sistema nervoso è in grado di attuare in caso di lesioni perinatali nei vari ambiti motori, sensoriali e linguistici.

Council on Children with Disabilities of the American Academy of Pediatrics. *Screening, evaluation and diagnosis.* *Pediatrics* 2007;120:1183-215.

Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. *Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism.* *JAMA* 2003;290:337-44.

Courchesne E, Redcay E, Morgan JT, et al. *Autism at the beginning: microstructural and growth abnormalities underlying the cognitive and behavioral phenotype of autism.* *DevPsychopathol* 2005;17:577-97.

Per quanto riguarda le particolarità di accrescimento della circonferenza cranica si suggerisce la lettura dei due articoli di Courchesne (2003, 2005) perché

- hanno richiamato l'attenzione dei clinici su questo aspetto. In particolare il primo articolo (Courchesne, 2003) è stato pubblicato su una delle riviste scientifiche più importanti al mondo.
- Dawson G., Rogers S., Munson J, et al. *Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model*. *Pediatrics* 2009;125:17-23.
- Eapen V. *Genetic basis of autism: is there a way forward?* *Curr Opin Psychiatry* 2011;24:226-36.
- Egger HL, Angold A. *Common emotional and behavioral disorders in preschool children: presentation, nosology, and epidemiology*. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:313-37.
- Eriksson AS, de Chateau P. *Brief report: a girl aged two years and seven months with autistic disorder videotaped from birth*. *J Autism Dev Disord* 1992;22:127-9.
- Filipek P.A. *The screening and diagnosis of autism spectrum disorders*. *J Autism Dev Disord* 1999;29:439-84.
- Fonagy P. *Prevention, the appropriate target of infant psychotherapy*. *Infant Ment Health J* 1998;19:124-50.
- Green J, Charman T, McConachie H, et al.; PACT Consortium. *Parent-mediated communication-focused treatment in children with autism (PACT): a randomised controlled trial*. *Lancet* 2010;375:2152-60.
- Gura GF, Champagne MT, Blood-Siegfried JE. *Autism spectrum disorder screening in primary care*. *J Dev Behav Pediatr* 2011;32:48-51.
- Harrington R. *Casual processes in development and psychopathology*. *Br J Psychiatry* 2001;179:93-4.
- Haataja L, Belmonti V, Cioni G. *Neurological and neurodevelopmental assessment*. In: *WHO Handbook of neurology in the first year of life* (in press 2011).
- Hofstra MB, Van der Ende J, Verhulst FC. *Continuity and change of psychopathology from childhood into adulthood: a 14-year follow-up study*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:850-8.
- Iverson JM, Wozniak RH. *Variation in vocal-motor development in infant siblings of children with autism*. *J Autism Dev Disord* 2007;37:158-70.
- Kanner L. *Autistic Disturbances of Affective Contact*. *Nervous Child* 1943;2:217-250.
- Kennedy DP, Redcay E, Courchesne E. *Failing to deactivate: resting functional abnormalities in autism*. *Proc Nat Acad Science* 2006;103:8275-80.
- Kleinman JM, Robins DL, Ventola PE, et al. *The Modified checklist for autism in toddlers: a follow-up study investigating the early detection of autism spectrum disorders*. *J Aut Dev Dis*. 2008;38:827-739.
- Knauer D. *I disturbi psicopatologici della prima infanzia all'età adulta*. *Giorn Neuropsich Età Evol* 2006b;26:PER CORTESIA AGGIUNGERE LE PAGINE.
- Kraemer HC, Stice E, Kazdin A, et al. *How do risk factors work together? Mediators, moderators, and independent, overlapping and proxy risk factors*. *Am J Psychiatry* 2001;158:848-56.
- Lavigne JV, Arend R, Rosenbaum D, et al. *Psychiatric disorders with onset in the preschool years: I. Stability of diagnosis*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:1246-54.
- Lord C, Rutter M, Le Couteur A. *Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders*. *J Autism Dev Disord* 1994;24:659-85.
- Lord C, Risi S, Lambrecht L, et al. *The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism*. *J Autism Dev Disord* 2000;30:205-23.
- Maestro S, Casella C, Milone A, et al. *Study of the onset of autism through home movies*. *Psychopathology* 1999;32:292-300.
- Il lavoro di Maestro del 1999 rappresenta il più importante contributo italiano alla letteratura internazionale sullo studio dei filmati familiari per l'identificazione di precoci pattern dello sviluppo atipico in bambini di età inferiore ad un anno.
- Miles JH. *Autism spectrum disorders--a genetics review*. *Genet Med* 2011;13:278-94.
- Mesman J, Koot HM. *Early preschool predictors of preadolescent internalizing and externalizing DSM-IV diagnosis*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1029-36.
- Mundy P, Crowson M. *Joint attention and early social communication: implications for research on intervention with autism*. *J Aut Dev Dis* 1997;27:653-76.
- Muratori F, Maestro S, Laznick MC. *Les interactions sonores dans le contexte de la recherche sur l'autisme a partir de films familiaux*. In: Castarede MF, Konopczynski G, eds. *Au commencement était la voix*. Ramonville Saint-Agne: Eres 2005.
- È una rassegna dei lavori pubblicati sullo studio dei filmati familiari.
- Muratori F, Narzisi A, Iglizzi R, et al. *Screening e diagnosi precoce dei DSA. Revisione della letteratura*. *Autismo e Disturbi dello Sviluppo* 2006;4:325-49.
- Il lavoro di Iglizzi è in rassegna gli studi di fattibilità della diagnosi di autismo e gli strumenti standardizzati per la valutazione dell'autismo.
- Muratori F, Maestro S, Valvo G. *Approcci diagnostici alla psichiatria della prima infanzia*. *Giorn Neuropsich Età Evol* 2006b;26:PER CORTESIA AGGIUNGERE LE PAGINE.
- Muratori F. *L'autismo come effetto di un disturbo dell'intersoggettività primaria*. *Giorn Neuropsich Età Evol* 2007a;27:425-54.
- Si consiglia la lettura di questo interessante articolo perché costituisce l'unico contributo italiano che mette insieme autismo e intersoggettività all'interno di una cornice clinico/fenomenologica.
- Muratori F. *La diagnosi precoce di autismo. Una guida per i pediatri*. Regione Toscana 2009.
- http://www.regione.toscana.it/regione/multimedia/RT/documents/2009/12/23/1261563641439_Diagnosi%20precoce%20di%20autismo.pdf
- Questo volume, teorico e corredato da suggerimenti clinico/osservativi, rappresenta il primo lavoro italiano destinato ai pediatri di base sull'importanza della diagnosi precoce di autismo.
- Muratori F, Narzisi A, Tancredi R. *Interventi precoci nell'autismo: una review*. *Giorn Neuropsich Età Evol* 2010;30:136-48.
- Muratori F, Narzisi A, Tancredi R, et al. *The CBCL and the identification of preschoolers with autism in Italy*. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2011 (in press).
- 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* 2011b (in press).
- Il lavoro sottolinea l'anomalo aumento del ritmo di crescita della circonferenza cranica a partire dai primi mesi di vita in un campione italiano di bambini con autismo. Tale aumento avviene in un'epoca della vita in cui l'autismo è ancora difficilmente rilevabile sulla base del comportamento e pertanto può rappresentare uno dei più precoci indici di rischio per l'autismo attualmente disponibili.
- Ospina MB, Seida JK, Clark B, et al. *Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: a clinical systematic review*. *PLoS One* 2008;3:37-55.
- Palomo R, Belinchòn M, Ozonoff S. *Autism and family home movies: a comprehensive review*. *J Dev Behav Pediatr* 2006;27:59-68.
- Pandey J, Verbalis A, Robins DL, et al. *Screening for autism in older and younger toddlers with the Modified Checklist for Autism in Toddlers*. *Autism* 2008;12:513-35.
- Robins DL, Dumont-Mathieu TM. *Early screening for autism spectrum disorders: update on the modified checklist for autism in toddlers and other measures*. *J Dev Behav Pediatr* 2006;27(Suppl):S111-9.
- Robins DL, Fein D, Barton ML, et al. *The Modified Checklist for Autism in Toddlers: An initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders*. *J Autism Dev Disord* 2001;31:131-44.
- Rutter M. *Resilience: Some conceptual considerations*. *J Adolesc Health* 1993;14:626-31.
- Rutter ML. *Progress in understanding autism: 2007-2010*. *J Autism Dev Disord* 2011;41:395-404.
- Stone WL, Coonrod EE, Ousley OY. *Brief Report: Screening Tool for Autism in Two Year-Olds (STAT): Development and Preliminary Data*. *J Autism Dev Disord* 2000;30:607-12.
- Tancredi R, Muratori F. *La diagnosi di autismo nella prima infanzia e i disturbi della relazione e comunicazione nella CD-0-3R*. *Infanzia e Adolescenza* 2008;7:PER CORTESIA AGGIUNGERE LE PAGINE.
- Vismara LA, Rogers SJ. *Behavioral treatments in autism spectrum disorder: what do we know?* *Annu Rev Clin Psychol* 2010;6:447-68.
- Zwaigenbaum L, Bryson S, Rogers T, et al. *Behavioral manifestations of autism in the first year of life*. *Int J Dev Neurosc* 2005;23:143-52.

Corrispondenza

Prof. Filippo Muratori, Divisione di Neuropsichiatria Infantile, Università di Pisa - IRCCS "Stella Maris", via dei Giacinti, 2, 56018 Calambrone (Pisa). Tel. +39 050 886111 (centralino) - +39 050 886292 (diretto). Fax: +39 050 886247. E-mail: f.muratori@inpe.unipi.it