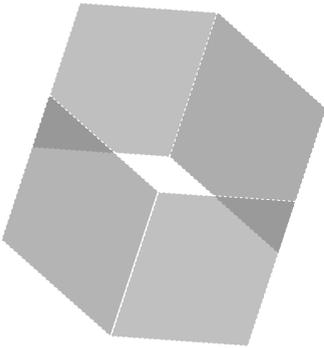


Identificazione dei bambini con autismo a un anno di età

Uno studio con la forma retrospettiva del First Year Inventory (FYI)



Filippo Muratori, Antonio Narzisi, Sara Calderoni, Francesca Fulceri, Fabio Apicella e Raffaella Tancredi
IRCCS Stella Maris, Università di Pisa

Sommario

Obiettivo di questo lavoro è valutare la capacità del First Year Inventory/FYI nell'individuare retrospettivamente al 12° mese bambini successivamente diagnosticati come affetti da autismo e di contribuire all'identificazione dei punteggi di cut-off in grado di rilevare i soggetti a rischio di autismo. L'indagine retrospettiva relativa alle caratteristiche socio-comunicative e sensoriali a 12 mesi di vita dei bambini con autismo mostra come questi soggetti siano già a quest'età significativamente diversi rispetto ai bambini con sviluppo tipico in entrambe le aree. Tuttavia valori di sensibilità e di specificità dello strumento sono raggiunti solo a livello del dominio socio-comunicativo.

Introduzione

I tentativi di sviluppare e convalidare strumenti di screening su larga scala per identificare bambini molto piccoli a rischio per l'autismo hanno avuto origine con gli studi pionieristici di Baron-Cohen su un gruppo di 41 bambini a rischio genetico per l'autismo (Baron-Cohen, Allen e Gillberg, 1992). Da quegli studi ebbe origine la *Checklist for Autism in Toddlers/CHAT* (Baron-Cohen et al., 1992; 1996) che venne dagli stessi autori applicata su una popolazione di 16.235 bambini di 18 mesi con l'obiettivo di ottenere uno strumento che potesse essere facilmente utilizzato dagli operatori di base della salute e che avesse scarse possibilità di errore.

La pubblicazione dei risultati di questo studio ha reso la CHAT il primo strumento per lo screening dell'autismo dotato di una certa affidabilità; esso è diventato rapidamente noto e molto usato in tutto il mondo. Tuttavia a uno studio di follow-up a 6 anni, anche se la specificità di questo strumento è risultata alta (98%), la sensibilità si è dimostrata piuttosto bassa (38%), suggerendo quindi che la CHAT è in grado di screenare solamente i casi più gravi e a insorgenza precoce (Baird et al., 2000). In questo studio la CHAT ha mostrato una sensibilità del 20% e una specificità del 99,8% per i bambini ad alto rischio (cioè i bambini che falliscono a 18 mesi tutti gli item relativi al pointing, al monitoraggio dello sguardo e al gioco di finzione), mentre per i bambini a medio rischio (cioè i bambini che fallivano solo gli item relativi al pointing in entrambe le sezioni) la sensibilità risultava del 38% e la specificità del 98%.

Considerando queste caratteristiche non del tutto soddisfacenti della CHAT, Robins et al. (2001) hanno modificato tale strumento portando il numero di item a 23 ma eliminando la parte riservata all'operatore di base, allo scopo di rendere lo strumento più rapido, agevole ed economico, e quindi più adatto a uno screening sulla popolazione generale. La *M-CHAT* è quindi un'estensione dell'originale CHAT poiché, ai 9 item originari relativi alla presenza/assenza di competenze, sono stati aggiunti 14 item che fanno riferimento alla presenza/assenza di comportamenti anormali tipici della patologia autistica come i disturbi sensoriali (ad esempio sensibilità ai rumori forti), le anomalie motorie (movimenti insoliti delle dita, saltelli), le anomalie dello sguardo e del contatto oculare, le anomalie delle funzioni uditive e linguistiche. La tipologia di risposte che il genitore ha a disposizione seguono ancora una logica binaria di presenza/assenza di quel comportamento determinato.

A differenza dell'originale CHAT, la M-CHAT è disegnata per bambini di età compresa tra i 18 e i 24 mesi: in tal modo gli autori hanno potuto individuare una migliore sensibilità dello strumento ma ne hanno ridotto l'impatto come vero strumento di screening precoce. Nello studio originale (Robins et al., 2001) la M-CHAT è stata usata per lo screening di 1.293 bambini; di questo campione 132 bambini sono risultati inizialmente positivi, poi solo 58 sono stati confermati positivi a un'intervista telefonica e,

infine, solo 39 hanno ricevuto una diagnosi di DSA. Tuttavia il campione era parzialmente composto da bambini con ritardo del linguaggio e quindi non si tratta di un vero studio di screening di popolazione. Gli studi di validazione della M-CHAT stanno continuando e includono uno screening su larga scala e un follow-up sulla popolazione generale (Robins e Dumont-Mathieu, 2006; Wong et al., 2004). Contemporaneamente agli sviluppi della M-CHAT, è stato condotto un lavoro (Scambler et al., 2001) su un gruppo di 44 bambini tra i 2 e i 3 anni che ha dimostrato la capacità della CHAT di discriminare con successo i bambini di 2 anni con autismo da quelli con altre difficoltà dello sviluppo.

Del tutto recentemente, partendo dalla constatazione che l'osservazione diretta da parte dell'operatore fornisce poche informazioni aggiuntive rispetto a quanto è possibile ottenere direttamente dai genitori, Allison, Baron-Cohen et al. (2008) hanno messo a punto la *Q-CHAT*, costituita da 25 item. Questo strumento è di notevole interesse sia perché più agile della CHAT sia perché si rivolge a bambini più piccoli di quelli considerati dalla M-CHAT. Una modifica rispetto alle versioni precedenti riguarda l'uso di una scala Likert (0-4) invece di un sistema binario di scoring (presenza/assenza) a ogni singolo item. Ciò è in linea con la proposta di Constantino (Constantino et al., 2006) di descrivere l'autismo lungo un *continuum* e non soltanto sulla base della presenza o assenza di comportamenti chiave. Alcune domande della Q-CHAT si basano sui criteri dell'*ICD-10* (WHO, 1992) e del *DSM-IV* (APA, 1994); altre riprendono direttamente gli item chiave della CHAT e, infine, alcune sono simili a quelle della M-CHAT. Un esame più completo della validità clinica della Q-CHAT è attualmente in corso di studio.

Altri strumenti di Livello 1 (come la CHAT e la M-CHAT) sono stati utilizzati per l'individuazione dell'autismo nella popolazione generale: a) *Pervasive Developmental Disorders Screening Test* (Siegel, 2004); b) *Developmental Behaviour Checklist-Early Screen* (Gray e Tongue, 2005); c) *Systematic Observation of Red Flags for Autism Spectrum Disorders in Young Children* (Wetherby e Woods, 2004); d) *Early Screening for Autistic Trait/ESAT* (Dietz et al., 2006; Swinkels et al., 2006). Quest'ultimo strumento è particolarmente interessante perché riguarda bambini di 14-15 mesi di età ed è costituito da soli 14 item. I dati preliminari hanno mostrato che l'ESAT individua in modo retrospettivo il 90% dei bambini con DSA; che è in grado di discriminare bene tra i bambini con sviluppo tipico e quelli con DSA, ma anche che individua come soggetti a rischio di DSA il 19% di bambini con ADHD.

Analisi ulteriori hanno indicato che una versione con soli 4 item può essere utile come strumento di screening in quanto si è mostrata in grado di individuare il 91% dei bambini con DSA. Questi 4 item sono stati testati in una popolazione di oltre 30.000 bambini tra i 14 e i 15 mesi (Swinkels et al., 2006): l'1,2% di questa popolazione è risultata positiva allo screening ed è stata nuovamente esaminata con l'ESAT a 14 item. A tale seconda

valutazione solo il 39% è risultata positiva, e soltanto il 25% (18 bambini) sono stati diagnosticati con DSA. Quindi la presenza di un alto numero di falsi positivi limita la validità di questo strumento, anche se bisogna tenere presente che i falsi positivi non includevano nessun bambino con sviluppo tipico ma bambini con ritardo di linguaggio o di sviluppo.

I vari strumenti di screening sino a ora utilizzati, ad eccezione dell'ESAT, sono indirizzati all'individuazione dell'autismo dopo il 18° mese di vita. Ma, essendo in molti casi il processo autistico già in atto nel corso del primo anno di vita, le recenti linee guida americane sull'autismo pongono tra gli obiettivi della futura ricerca l'elaborazione di strumenti per l'individuazione di bambini a rischio di autismo entro il primo anno di vita. Il primo strumento costruito a tale scopo è il *First Year Inventory*. Ma prima di illustrare questo strumento, bisogna considerare che l'abbassamento dell'età dello screening verso il raggiungimento dell'obiettivo di individuare il bambino a rischio di autismo al 12° mese di vita pone il problema degli strumenti clinici con cui confermare l'eventuale rischio messo in evidenza dallo strumento di screening. Non bisogna infatti mai dimenticare che gli strumenti di screening non sono strumenti diagnostici. A tal proposito è di particolare interesse lo sviluppo dell'*AOSI/Autism Observation Scale for Infants* (Bryson, Zwaigenbaum, McDermott et al., 2008). Questo strumento può essere utilizzato con bambini dai 6 ai 12 mesi; nel corso della somministrazione gli esaminatori si focalizzano su 18 aree dello sviluppo che, se alterate, rappresentano indici di autismo.

In uno studio condotto su bambini a rischio in quanto fratelli di soggetti con autismo, Zwaigenbaum et al. (2005) hanno trovato che lo status diagnostico di questi soggetti a 24 mesi era predetto dal numero di indici di autismo presenti sull'AOSI a 12 mesi. Questa ricerca sostiene che il rischio per l'autismo può essere confermato a 12 mesi con strumenti diagnostici appositamente costruiti; ricordiamo a tal proposito che, accanto all'AOSI, è in corso di sperimentazione una forma dell'ADOS per bambini piccoli (Luyster, Guthrie, Gotham et al., 2008; Gotham et al., 2008).

Il First Year Inventory/FYI

Il First Year Inventory (FYI) è un questionario messo a punto a Chapel Hill, presso l'Università della Carolina del Nord, da un team di ricercatori coordinato da Grace Baranek. Il progetto per la messa a punto del questionario FYI è iniziato con un'ampia rassegna della letteratura e in particolare di sei principali fonti di ricerca: report retrospettivi in merito all'infanzia di bambini che hanno ricevuto una diagnosi di autismo (Dahlgren e Gillberg, 1989; Greenspan e Wieder, 1997; Lord, 1995; Stone e Lemanek, 1990); studi di casi di singoli bambini successivamente diagnosticati con autismo (Dawson, Osterling, Meltzoff e Kuhl, 2000; Sparling, 1991); analisi di home video di bambini in seguito diagnosticati con autismo (Baranek, 1999; Baranek et al., 2005; Eriksson e de Chateau, 1992; Osterling e Dawson, 1994; Maestro et

al., 1999); studi di screening su campioni clinici ad alto rischio (Robins et al., 2001; Stone, Coonrod e Ousley, 2000); studi prospettivi di bambini con un fratello più grande affetto da autismo (Zwaigenbaum et al., 2005); e studi prospettivi di comunità campione (Baird et al., 2000; Baron-Cohen et al., 1996; Gillberg et al., 1990; Suqiyama e Abe, 1989; Wetherby et al., 2004).

Sulla base di questa vasta letteratura e delle attuali concettualizzazioni teoriche sull'autismo, è stata generata una lista di comportamenti che possono suggerire che un bambino di 12 mesi è a rischio di autismo. Nel FYI tali comportamenti sono organizzati in due ampie categorie definite «Dominio Socio-comunicativo» e «Dominio delle Funzioni Senso-regolatorie», ciascuna composta da quattro costrutti. I Costrutti sono: Orientamento sociale e Comunicazione recettiva, Coinvolgimento Socio-affettivo, Imitazione e Comunicazione espressiva, per il Dominio Socio-comunicativo; Processamento sensoriale, Pattern di regolazione, Reattività e Comportamento ripetitivo, per il Dominio delle Funzioni Senso-regolatorie.

I genitori o i caregiver, che sono le figure a cui il questionario è destinato, devono rispondere a un totale di 63 item che indagano la frequenza e la modalità di reazione del bambino a una serie di comportamenti. Per i primi 46 item (ad esempio, «il tuo bambino si gira a guardarti quando lo chiami per nome?») la risposta è relativa alla frequenza con cui quel determinato comportamento si manifesta (Mai; Raramente; Qualche Volta; Spesso). I successivi 14 item sono, invece, a scelta multipla e chi compila il questionario ha l'opportunità di scegliere fra 3 o 4 diverse opzioni; ad esempio, alla domanda «Cosa devi fare, solitamente, affinché il tuo bambino distolga lo sguardo dal suo giocattolo preferito?», il genitore potrà scegliere tra le seguenti opzioni: a) Basta mostrargli un altro giocattolo; b) Muovere, agitare o fare rumore con un giocattolo differente; c) Togliere il giocattolo preferito dando al bambino un altro giocattolo.

Gli ultimi tre item valutano: a) la produzione di suoni da parte del bambino; b) la presenza di preoccupazioni in merito allo sviluppo del bambino da parte del caregiver; c) la presenza di caratteristiche fisiche o mediche insolite nel bambino.

L'obiettivo del gruppo di ricerca era quello di sviluppare un efficace strumento di screening, per identificare bambini di 12 mesi a rischio di autismo e utilizzabile nel corso dei bilanci di salute. I dati normativi sono stati ottenuti inviando per posta 5.941 questionari a genitori di bambini di 12 mesi. I risultati fanno riferimento ai 1.496 questionari restituiti (Reznick, Baranek, Reavis et al., 2007). Nello scoring si tengono in considerazione sia la bassa frequenza del comportamento che il suo essere estremamente insolito; inoltre, poiché gli 8 costrutti del FYI sono costituiti da un numero differente di item (ad esempio, 11 item per il costrutto del Comportamento ripetitivo e 3 item per il costrutto Reattività), è stata messa a punto una procedura multistep in grado di generare un punteggio di rischio indipendente dal numero di item presenti in ciascun costrutto. Infine è stato creato un punteggio di rischio che va da 0 a 50 ed è stato rilevato che il 90% del

campione normativo aveva uno score al di sotto di 15, e che solo il 5% dei bambini aveva uno score superiore a 17.

Gli stessi autori (Watson et al., 2007) hanno poi effettuato uno studio retrospettivo con il FYI, usando un cut-off di 15 che si colloca tra il 75° e il 90° percentile (un punteggio di 50 corrisponde al 99° percentile; 40 al 98° percentile; 30 al 95° percentile; 20 al 90° percentile; 13 al 75° percentile e 10 al 50° percentile) e hanno identificato 35 su 38 bambini con diagnosi di DSA (sensibilità: 0.92; specificità: 0.78; valore predittivo positivo: 0.74; valore predittivo negativo: 0.93).

In questo lavoro perseguiamo un duplice obiettivo: (1) valutare la capacità del FYI di individuare retrospettivamente al 12° mese bambini successivamente diagnosticati come affetti da autismo; (2) contribuire all'identificazione dei punteggi di cut-off in grado di individuare i soggetti a rischio di autismo. Questi due obiettivi nel loro insieme cercano di indagare la sensibilità e specificità del FYI in modo da sviluppare il FYI come strumento di screening nella popolazione generale.

Materiali e Metodi

Campione

Lo studio è stato condotto su un campione di 100 soggetti. Il gruppo sperimentale è costituito da 47 bambini (37M/10F) di età compresa tra 22 e 71 mesi (media: 46,80; ds: 13,81) afferiti all'UOC3 del Dipartimento di Neuroscienze dello Sviluppo dell'Università di Pisa presso l'IRCCS Stella Maris, e che avevano ricevuto diagnosi di Disturbo dello Spettro Autistico (DSA) sulla base dei criteri del *DSM-IV* e dell'applicazione dell'*ADOS-G*. Il gruppo di controllo è composto da 53 bambini (30 M/23 F) con Sviluppo Tipico (ST) che frequentano la scuola dell'infanzia nella città di Pisa e che hanno un'età cronologica compresa tra i 24 e i 60 mesi (media: 42,11; ds: 9,50).

È stata rilevata una differenza significativa per quanto riguarda la distribuzione maschi/femmine nel gruppo DSA (χ^2 : 15,51; p = .000), mentre non vi sono differenze tra i due gruppi per quanto riguarda l'età (p = .051).

Ai genitori dei bambini con DSA è stato anche chiesto di compilare l'*Early Development Questionnaire*, sulla base del quale abbiamo suddiviso il gruppo DSA in due sottogruppi: 30 bambini con Autismo a insorgenza precoce (EOA) (25M/5F; età media: 58; ds: 14,75; range: 22-71 mesi) e 17 bambini con Autismo Regressivo (RA) (12M/5F; età media: 47,43; ds: 12,27; range: 32-69 mesi).

Strumenti utilizzati

- *Early Development Questionnaire/EDQ* (Ozonoff et al., 2005): è un questionario retrospettivo compilato dai genitori che fornisce indicazioni in merito all'insorgenza precoce o regressiva dell'autismo.

- *ADOS-G* (Lord et al., 2000): 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, attribuendo dei punteggi che permettono di stabilire se un bambino rientra nell'autismo, nello spettro autistico o se esce dalla diagnosi di autismo.

Procedure

I genitori dei bambini, sia del gruppo sperimentale che del gruppo di controllo, hanno compilato la forma retrospettiva del FYI senza ricevere alcun aiuto da parte del somministratore. Per agevolare il lavoro mnemonico dei genitori abbiamo suggerito a questi ultimi di focalizzare il loro pensiero sul ricordo del periodo relativo al primo compleanno del figlio. Inoltre, soltanto ai genitori dei bambini del gruppo sperimentale è stato somministrato, usando la stessa procedura appena descritta per agevolare i ricordi, anche l'Early Development Questionnaire (EDQ). Su 47 soggetti del gruppo DSA, il questionario EDQ ha identificato 17 bambini con regressione. L'ADOS-G è stata utilizzata nei soggetti con DSA nel corso della normale valutazione clinica.

Analisi dei dati

Il Test t di Student, l'analisi multivariata della varianza (MANOVA), l'Eta Square e i test post hoc sono stati utilizzati per:

- a) individuare differenze significative tra il gruppo DSA e il gruppo ST;
- b) identificare i domini e i costrutti del FYI che possono differenziare i soggetti con EOA da quelli con RA.

È stato assunto come significativo un valore di $p < 0,01$. La sensibilità del FYI-R è stata studiata sulla base dell'accordo dei punteggi totali e parziali al FYI con la diagnosi di autismo fatta con l'ADOS-G al momento del ricovero.

Risultati

Confronto tra gruppo totale dei DSA, EOA, RA e gruppo di bambini con ST

Il confronto, attraverso il Test t di Student, dei punteggi medi ottenuti dal gruppo totale dei DSA e quelli del gruppo ST ha mostrato differenze significative ($p = .000$) su tutte le aree del FYI-R ad eccezione del costrutto «Pattern di Regolazione» ($t: 1,66; p = .099$).

Nella tabella 1 sono riportati i risultati della MANOVA e dei test post-hoc. La MANOVA effettuata tra i sottogruppi EOA, RA e ST ha mostrato differenze significative su tutti i domini e i costrutti del FYI-R, a eccezione del costrutto «Pattern di Regolazione». In particolare, le aree che hanno riportato una maggiore varianza tra i gruppi sono: «Punteggio Totale» (eta square = .499), «Dominio Socio-comunicativo» (eta square = .495), e i costrutti di tale dominio «Orientamento sociale e Comunicazione recettiva» (eta square = .499) e «Imitazione» (eta square = .491).

Il confronto post-hoc tra EOA ed RA mostra differenze significative nel «Punteggio Totale» ($p = .004$); nel «Dominio Socio-comunicativo» ($p = .006$); nel costrutto «Orientamento sociale e Comunicazione recettiva» ($p = .005$); nei costrutti «Imitazione» ($p = .000$) e «Comportamento ripetitivo» ($p = .007$) con valori più alti nel gruppo EOA.

Il confronto post-hoc tra EOA e ST mostra differenze significative su tutti i domini e i costrutti del FYI-R, ad eccezione di due costrutti entrambi del dominio delle Funzioni Senso-regolatorie: «Pattern di regolazione» e «Reattività».

Il confronto post-hoc tra RA e ST mostra differenze significative nel Punteggio Totale, nel Dominio Socio-comunicativo e in tutti i costrutti di questo dominio, ad eccezione del costrutto «Comunicazione espressiva»; non si rilevano invece differenze significative nel Dominio delle Funzioni Senso-Regolatorie e in tutti i suoi costrutti.

Sensibilità, Specificità, Valore Predittivo Positivo e Valore Predittivo Negativo

Abbiamo considerato, come indicato da Watson (2007), soggetti a rischio quelli che superavano il valore di 15 al Punteggio Totale, al Dominio Socio-comunicativo e al Dominio delle Funzioni Senso-regolatorie. La medesima procedura è stata applicata al gruppo totale dei DSA e ai sottogruppi EOA e RA (vedi tabella 2).

Mentre la Specificità (cioè la proporzione di soggetti che sono sani e che lo screening riconosce come tali) rimane sempre molto buona ($> .96$) in tutti i gruppi clinici e in tutte le tre aree del FYI, la Sensibilità, ovvero la proporzione di soggetti con autismo identificati come soggetti a rischio dal FYI-R, è risultata insoddisfacente ad eccezione che per il sottogruppo EOA dove si ottengono valori di sensibilità prossimi a quelli raccomandati per gli strumenti di screening nel «Dominio Socio-comunicativo». Infatti 22 dei 30 bambini con EOA sono stati identificati in modo corretto (score ≥ 15) dal FYI-R e la sensibilità è risultata di .73. Inoltre occorre segnalare che la sensibilità risulta .90 per il gruppo EOA al «Dominio Socio-comunicativo», utilizzando un cut-off di 11 (vedi tabella 3).

Il valore predittivo positivo (che indica quanti tra i soggetti positivi al FYI svilupperanno effettivamente l'autismo) si mantiene sempre molto

TABELLA 1
MANOVA, Eta Square e Test post hoc tra i gruppi EOA, RA e ST

First Year Inventory- Retrospective	EOA (N = 30)		RA (N = 17)		ST (N = 53)		MANOVA	Eta Square	Test post hoc		
	M	DS	M	DS	M	DS			EOA vs RA	EOA vs ST	RA vs ST
	FYI – Punteggio Totale	15.54	(6.24)	10.43	(7.23)	4.25	(3.23)	.000	.499	.004	.000
Domínio Socio-comunicativo	21.11	(9.57)	13.89	(10.23)	4.73	(4.54)	.000	.495	.006	.000	.000
Orientamento sociale e comunicazione recettiva	24.79	(12.46)	15.18	(14.98)	3.13	(4.74)	.000	.499	.005	.000	.000
Coinvolgimento socio-affettivo	12.43	(8.85)	12.43	(10.58)	4.63	(5.76)	.000	.207	ns	.000	.001
Imitazione	23.09	(12.84)	10.53	(11.41)	2.82	(4.95)	.000	.491	.000	.000	.010
Comunicazione espressiva	24.51	(14.49)	17.21	(12.64)	8.35	(10.16)	.000	.268	ns	.000	ns
Domínio delle Funzioni Senso- regolatorie	9.88	(7.47)	6.95	(5.86)	3.80	(3.96)	.000	.195	ns	.000	ns
Processamento sensoriale	10.33	(7.53)	6.09	(8.52)	2.45	(4.86)	.000	.229	ns	.000	ns
Pattern di regolazione	11.64	(15.52)	12.09	(13.48)	7.40	(11.79)	.257	.028	ns	ns	ns
Reattività	7.33	(13.88)	7.42	(11.46)	1.32	(4.81)	.009	.093	ns	ns	ns
Comportamento ripetitivo	10.50	(9.35)	3.55	(4.57)	4.24	(5.34)	.001	.142	.007	.001	ns

alto; il valore predittivo negativo (che indica quanti tra i soggetti negativi al FYI non svilupperanno effettivamente l'autismo) mostra valori sempre insoddisfacenti nel «Dominio delle Funzioni Senso-regolatorie», mentre raggiunge il valore di .87 nel «Dominio Socio-comunicativo» sia nel gruppo a insorgenza precoce che nelle forme regressive (vedi tabella 2).

TABELLA 2
Sensibilità, Specificità, VPP e VPN del FYI-R usando un cut-off ≥ 15

	Gruppo DSA (EOA + RA)			Gruppo EOA			Gruppo RA		
	PT	SC	SR	PT	SC	SR	PT	SC	SR
Sensibilità	.40	.66	.15	.50	.73	.20	.24	.53	.06
Specificità	.98	.96	.100	.100	.96	.98	.100	.96	.98
VPP	.95	.94	.100	.100	.92	.86	.100	.81	.50
VPN	.65	.76	.57	.79	.87	.70	.81	.87	.78

PT = Punteggio Totale
 CS = Dominio Socio-comunicativo
 SR = Dominio delle Funzioni Senso-regolatorie

TABELLA 3
Sensibilità del FYI-R usando cut-off differenti compresi tra 11 e 14

	FYI-R (Punteggio Totale)			FYI-R (Dominio Socio-comunicativo)			FYI-R (Dominio delle Funzioni Senso-regolatorie)		
	DSA	EOA	RA	DSA	EOA	RA	DS	EOA	RA
Cut-off ≥ 11	.61	.77	.35	.76	.90	.53	.32	.37	.24
Cut-off ≥ 12	.57	.70	.35	.74	.87	.53	.25	.30	.18
Cut-off ≥ 13	.53	.67	.29	.74	.87	.53	.23	.27	.18
Cut-off ≥ 14	.44	.53	.29	.72	.83	.53	.21	.27	.12

Discussione

L'indagine retrospettiva relativa alle caratteristiche socio-comunicative e sensoriali a 12 mesi di vita dei bambini con autismo mostra come questi

bambini siano già a quest'età significativamente diversi rispetto ai bambini con sviluppo tipico in entrambe le aree. In tal senso i nostri risultati confermano quelli presentati da Watson e colleghi (2007) attraverso l'applicazione dello stesso strumento. D'altra parte difficoltà socio-comunicative precoci sono state descritte sia dagli studi che hanno utilizzato i filmati familiari (Osterling e Dawson, 1994; Baranek, 1999; Muratori e Maestro, 2007), sia da quelli che hanno preso in esame i fratelli di bambini già diagnosticati come affetti da autismo (Zwaigenbaum et al., 2005). Entrambi questi tipi di studi hanno descritto anomalie dello sviluppo sociale che rendono diversi i lattanti che svilupperanno autismo dai lattanti che avranno uno sviluppo tipico. Pertanto il FYI si conferma come uno strumento in grado di cogliere la presenza precoce di uno sviluppo sociale atipico.

I nostri risultati confermano che, oltre che al livello socio-comunicativo, anche al livello delle funzioni sensoriali e di regolazione i bambini con autismo mostrano mediamente punteggi più alti rispetto a bambini con sviluppo tipico. Tuttavia a livello di questo dominio il FYI mostra differenze di minore entità. In effetti, sebbene le caratteristiche sensoriali insolite nei bambini con autismo siano state segnalate sin dalle prime descrizioni di Kanner, in letteratura i risultati non sempre giungono a conclusioni di tipo universale e soprattutto gli studi clinici su larga scala sono ancora carenti. Alcuni autori (Greenspan e Wieder, 1997) sostengono che la totalità dei bambini con autismo manifesta dei problemi a livello di processamento sensoriale ma che la presenza di un vero disturbo di processamento sensoriale riguarderebbe solo una parte dei bambini con autismo.

In altri contributi di ricerca, la percentuale dei soggetti con caratteristiche anomale dal punto di vista sensoriale si riduce notevolmente (Baranek et al., 1997). Questi dati discordanti possono essere riconducibili ai differenti metodi di valutazione utilizzati (questionari ai genitori, osservazione diretta) e all'età dei bambini al momento della valutazione (Baranek et al., 2006; Ben-Sasson et al., 2008).

La nostra ricerca pone effettivamente il quesito se le difficoltà sensoriali rappresentino una caratteristica comune a tutti i DSA o se esse non riguardino solo un sottogruppo specifico di bambini con DSA. A tal proposito, ricordiamo che il nostro studio descrive il Dominio Senso-regolatorio al primo compleanno e che potrà essere oggetto di futuri studi la correlazione tra l'interessamento di questo dominio a tale età e le caratteristiche cliniche successive, in particolare per quanto riguarda la correlazione con la terza area diagnostica degli interessi ristretti e stereotipati; infatti la definizione di tale area diagnostica riveste nella ricerca attuale un particolare interesse e spesso viene messa in relazione con le anomalie sensoriali precoci (Chen, Rodgers e McConachie, 2008).

Quello che è possibile affermare per ora è che le anomalie senso-regolatorie sono in grado di differenziare i bambini con autismo a insorgenza precoce rispetto ai bambini con sviluppo tipico e che lo stesso non avviene nei bambini con autismo regressivo. Pertanto possiamo asserire che questi

bambini con autismo regressivo non sono, almeno a questa età, alle prese con problemi di processamento sensoriale e di regolazione più di quanto non succeda ai bambini con sviluppo tipico.

La differenza tra EOA e RA è ulteriormente sottolineata dal fatto che, sebbene non siano presenti differenze significative a livello delle funzioni senso-regolatorie tra questi due gruppi, i bambini con EOA esibiscono già a questa età una quantità di comportamenti ripetitivi significativamente maggiore sia nei confronti dei bambini con ST che nei confronti dei bambini con RA.

In termini generali, rispetto alla modalità d'insorgenza dell'autismo, come era prevedibile, il gruppo EOA mostra punteggi più elevati del gruppo RA con differenze significative nel Punteggio Totale, nel Dominio Socio-comunicativo (e in particolare nei costrutti «Orientamento sociale e Comunicazione recettiva» e «Imitazione») e nel costrutto «Comportamento ripetitivo» dell'area senso-regolatoria. È anche da notare che sia nel Punteggio Totale che nel Dominio Socio-comunicativo il gruppo EOA supera ampiamente il cut-off di 15, proposto da Watson (Watson et al., 2007), a differenza del gruppo RA che, pur avendo valori significativamente più alti rispetto ai bambini ST, si attesta tuttavia su valori al di sotto del cut-off.

L'insieme di questi dati permette di puntualizzare alcune caratteristiche cliniche differenziali dei bambini con autismo in base alla modalità di esordio. In primo luogo conferma che, al primo anno di vita, i bambini con autismo, indipendentemente dal tipo di esordio, sono già significativamente differenti nello sviluppo sociale rispetto ai bambini con sviluppo tipico. Ciò è in accordo con i risultati di un precedente lavoro basato sull'utilizzazione dei filmati familiari (Maestro et al., 2006), che metteva in discussione la normalità dello sviluppo sociale nei bambini con autismo regressivo.

In secondo luogo mostra che le difficoltà sociali dei bambini con EOA sono comunque significativamente più gravi rispetto a quelle dei bambini con RA a questa età. In terzo luogo evidenzia che solo i bambini con EOA manifestano già a questa età sintomi dell'area dei comportamenti ripetitivi che li differenziano sia dai bambini ST che dai bambini RA. L'interessamento di quest'area a un'età così precoce potrebbe essere di notevole importanza nella costruzione dei nuovi algoritmi dell'ADOS-G e in particolare della costruenda *ADOS-Toddler* da applicare a bambini di età compresa tra 12 e 24 mesi (Luyster, Guthrie, Gotham et al., 2008; Gotham et al., 2008); vi è infatti tuttora incertezza sulla possibilità di considerare l'area degli interessi ristretti e stereotipati come un'area che può contribuire alla diagnosi e la nostra ricerca pare sostenere che essa vada comunque considerata, essendo i comportamenti ripetitivi in grado di differenziare i bambini con EOA sia dai bambini con ST che da quelli con RA.

In quarto luogo il nostro studio apre alcuni quesiti relativi all'interessamento precoce delle funzioni senso-regolatorie nei bambini con autismo. Le difficoltà a questo livello paiono infatti caratterizzare solo i bambini con

EOA e non in riferimento al costrutto «Pattern di regolazione»; al contrario sembra che i bambini con RA abbiano funzioni senso-regolatorie del tutto sovrapponibili a quelle dei bambini con sviluppo tipico. Quindi potremmo concludere che il prendere in considerazione le funzioni senso-regolatorie, da una parte, può potenziare la capacità del FYI nell'individuare i bambini con EOA ma, dall'altra, può ridurre la sua capacità discriminatoria nei confronti delle forme regressive che pure mostrano già a questa età una certa quota di difficoltà sociali. In definitiva il nostro studio pare indicare che, sebbene le difficoltà senso-regolatorie siano clinicamente importanti in un sottogruppo di bambini con autismo, esse potrebbero non essere determinanti nella costruzione di uno strumento di screening per l'autismo.

Individuazione del cut-off per l'identificazione dei bambini a rischio di autismo

Il secondo obiettivo di questo studio era di contribuire all'identificazione dei cut-off da considerare nel momento in cui il FYI viene usato come strumento di screening nella popolazione generale. Per fare ciò abbiamo cercato di saggiare la sensibilità e la specificità dello strumento sulla base di diversi cut-off a partire dallo studio di Reznick (Reznick et al., 2007), che identificava il valore di 15 come il valore al di sotto del quale si colloca il 90% della popolazione generale, e dello studio di Watson (Watson et al., 2007), che ha usato lo score di 15 come cut-off in uno studio retrospettivo simile al nostro.

Sulla base di tale cut-off al Punteggio Totale abbiamo ottenuto in generale una buona specificità, mentre la sensibilità (pari a .40) è risultata molto più bassa rispetto a quella di .92 riportata da Watson (2007). Bisogna tuttavia dire che la popolazione usata nello studio di Watson è numericamente inferiore alla nostra e selezionata con procedure diagnostiche meno accurate. Infatti in tale studio i soggetti con autismo erano appena 38, erano stati contattati telefonicamente e i criteri d'inclusione non sempre prevedevano la saturazione dei criteri diagnostici dell'ADOS, in quanto in diversi casi si faceva riferimento alla certificazione clinica associata a un punteggio superiore a 11 all'SCQ di Rutter et al. (2003).

Nella nostra ricerca i valori migliori di sensibilità sono stati ottenuti considerando il Dominio Socio-comunicativo nel sottogruppo di bambini con EOA. Infatti in questo gruppo sono stati identificati 22 dei 30 bambini con EOA e la sensibilità è risultata pari a .73. Questo risultato porta a pensare che la valutazione del Dominio Socio-comunicativo da sola sia un indicatore migliore del rischio di autismo, sebbene anche per questo gruppo il cut-off di 15 fornisca allo strumento una sensibilità che non raggiunge i valori consigliati per gli strumenti di screening (Meisels, 1989). Per quanto concerne il sottogruppo RA, utilizzando il cut-off di 15 i valori della sensibilità sono ben al di sotto di quelli richiesti negli studi di screening.

È dunque possibile ipotizzare che il punteggio di 15 scelto da Watson et al. (2007) sulla base dei dati normativi (Reznick et al., 2007) come cut-off per identificare i soggetti a rischio di autismo sia troppo alto. Ciò può essere confermato dal fatto che, nel nostro studio, i bambini con Sviluppo Tipico non superano mai il punteggio di 10. Pertanto, abbiamo provato a calcolare i valori della sensibilità del Punteggio Totale e del Dominio Socio-comunicativo del FYI-R utilizzando valori di cut-off più bassi compresi tra 15 e 10 (≥ 14 ; ≥ 13 ; ≥ 12 ; ≥ 11).

Com'era prevedibile abbassando il cut-off il valore della sensibilità del FYI-R migliora e, in particolare, raggiunge valori del tutto soddisfacenti se si considera ancora una volta solo il Dominio Socio-comunicativo. In tale dominio per i bambini EOA viene raggiunta una sensibilità di .90 usando il cut-off di 11 e, cosa importante, con questo cut-off si mantengono soddisfacenti anche la specificità (.88), il valore predittivo positivo (.81) e il valore predittivo negativo (.94) (vedi tabella 4). Purtroppo lo stesso miglioramento della sensibilità, modificando i cut-off, non si ha nelle forme regressive che pertanto continuano a sfuggire anche a questo strumento di screening (ricordiamo che la loro presenza è stata chiamata in causa per giustificare la bassa sensibilità anche della CHAT). Tale risultato è d'altronde solo parzialmente inatteso trattandosi di forme cliniche in cui l'eventuale presenza del disturbo anche prima della regressione è comunque di minore entità rispetto alle forme a insorgenza precoce (Maestro et al., 2006).

In definitiva il FYI-R è uno strumento utile per identificare precocemente l'autismo; com'era prevedibile, i dati del nostro studio dimostrano una sensibilità maggiore per i bambini con autismo a insorgenza precoce. La nostra ricerca suggerisce inoltre che il FYI può essere utilizzato per lo screening dell'autismo a insorgenza precoce e i valori di sensibilità e di specificità individuati suggeriscono di usare punteggi di cut-off più bassi rispetto a quelli suggeriti da Watson (2007). Infine, il nostro studio con-

TABELLA 4
Sensibilità, Specificità, VPP e VPN del FYI-R usando un cut-off ≥ 11

	Gruppo DSA (EOA + RA)			Gruppo EOA			Gruppo RA		
	PT	SC	SR	PT	SC	SR	PT	SC	SR
Sensibilità	.61	.76	.32	.77	.90	.37	.35	.53	.24
Specificità	.96	.88	.90	.96	.88	.90	.96	.88	.90
VPP	.93	.85	.75	.92	.81	.68	.75	.60	.44
VPN	.74	.81	.60	.87	.94	.71	.82	.85	.78

ferma la necessità che un programma di screening precoce dell'autismo sia organizzato attorno a due momenti dello sviluppo del bambino: a 12 e a 18 mesi. A tale età, infatti, sarà possibile individuare anche i bambini con autismo regressivo e la M-CHAT sembra lo strumento attualmente più accreditato per perseguire questa finalità.

Summary

This paper aims to assess the ability of FYI-R to identify 12-month-old infants who are later diagnosed as having autism and to establish a score cut-off of the First Year Inventory for a possible risk of autism. The First Year Inventory confirms the existence of regressive autism and our results indicate that, by the first birthday, subjects later diagnosed with autism have higher scores compared to typical children on overall domains and constructs. Moreover, children with autism, and especially in the case of early onset, show the best sensitivity and specificity value in the Social Communication domain.

Bibliografia

- Allison C., Baron-Cohen S., Wheelwright S., Charman T., Richler J., Pasco G. e Brayne C. (2008), *The Q-CHAT (Quantitative Checklist for Autism in Toddlers): a normally distributed quantitative measure of autistic traits at 18-24 months of age: preliminary report*, «J Autism Dev Disord», vol. 38, n. 8, Sep. 2008, pp. 1414-1425.
- APA (American Psychiatric Association) (1994), *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)* (4th ed.), Washington, DC, APA, trad. it. *DSM-IV/Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*, Milano, Masson, 1996.
- Baird G., Charman T., Baron-Cohen S., Cox A., Swettenham J., Wheelwright S. e Drew A. (2000), *A screening instrument for autism at 18 months of age: a 6-year follow-up study*, «Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry», vol. 39, n. 6, pp. 694-702.
- Baranek G.T., Foster L.G. e Berkson G. (1997), *Sensory defensiveness in persons with developmental disabilities*, «Occupational Therapy Journal of Research», vol. 17, pp. 173-185.
- Baranek G.T. (1999), *Autism during infancy: A retrospective video analysis of sensory-motor and social behaviours at 9-12 months of age*, «Journal of Autism and Developmental Disorders», vol. 29, pp. 213-224.
- Baranek G.T., Watson L., Crais E.R., Reznick J.S., Dykstra J. e Benton S.R. (2005), *The First Year Inventory*, Paper presented at the International Meeting for Autism Research, Boston, MA, May 5-7, 2005.
- Baranek G.T., David F.J., Poe M.D., Stone W.L. e Watson L.R. (2006), *Sensory experiences questionnaire: discriminating sensory features in young children with autism, developmental delays, and typical development*, «Journal of Child Psychology and Psychiatry», vol. 47, n. 6, pp. 591-601.

- Baron-Cohen S., Allen J. e Gillberg C. (1992), *Can Autism be detected at 18 months? The needle, the haystack, and the CHAT*, «Br J Psychiatry», vol. 161, pp. 839-843.
- Baron-Cohen S., Cox A., Baird G., Swettenham J., Nightingale N., Morgan K., Drew A. e Charman T. (1996), *Psychological markers in the detection of autism in infancy in a large population*, «Br J Psychiatry», vol. 168, pp. 158-163.
- Ben-Sasson A., Cermak S.A., Orsmond G.I., Tager-Flusberg H., Kadlec M.B. e Carter A.S. (2008), *Sensory clusters of toddlers with autism spectrum disorders: differences in affective symptoms*, «Journal of Child Psychology and Psychiatry», vol. 49, n. 8, pp. 817-826.
- Bryson SE., Zwaigenbaum L., McDermott C., Rombough V. e Brian J. (2008), *The Autism Observation Scale for Infants: scale development and reliability data*, «J Autism Dev Disord», vol. 38, n. 4, April 2008, pp. 731-738.
- Chen Y.H., Rodgers J. e McConachie H. (2008), *Restricted and Repetitive Behaviours, Sensory Processing and Cognitive Style in Children with Autism Spectrum Disorders*, «J Autism Dev Disord», Nov 2008.
- Constantino J.N., Lajonchere C., Lutz M., Gray T., Abbacchi A., McKenna K., Singh D. e Todd R.D. (2006), *Autistic social impairment in the siblings of children with pervasive developmental disorders*, «American Journal of Psychiatry», vol. 163, pp. 294-296.
- Dahlgren O. e Gillberg C. (1989), *Symptoms in the first two years of life*, «European Archives of Psychiatry and Neurological Science», vol. 238, pp. 169-174.
- Dawson G., Osterling J., Meltzoff A.N. e Kuhl P. (2000), *Case study of the development of an infant with autism from birth to two years of age*, «Journal of Applied Developmental Psychology», vol. 21, pp. 299-313.
- Dietz C., Swinkels S., van Daalen E., van Engeland H. e Buitelaar J.K. (2006), *Screening for autistic spectrum disorder in children aged 14-15 months. II: Population screening with the Early Screening of Autistic Traits Questionnaire (ESAT). Design and general findings*, «Journal of Autism and Developmental Disorders», vol. 36, pp. 713-722.
- Eriksson A. e de Chateau P. (1992), *Brief report: A girl ages 2 years and 7 months with autistic disorder videotapes from birth*, «Journal of Autism and Developmental Disorders», vol. 22, pp. 127-129.
- Gillberg C. et al. (1990), *Autism under age three years: a clinical study of 28 cases referred for autistic symptoms in infancy*, «Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines», vol. 21, pp. 921-934.
- Gotham K., Pickles A. e Lord C. (2008), *Standardizing ADOS Scores for a Measure of Severity in Autism Spectrum Disorders*, «J Autism Dev Disord», Dec 2008.
- Gray K.M. e Tonge B.J. (2005), *Screening for autism in infants and preschool children with developmental delay*, «Australian and New Zealand Journal of Psychiatry», vol. 39, pp. 378-386.
- Greenspan S. e Wieder S. (1997), *Developmental patterns and outcomes in infants and children with disorders in relating and communicating: A chart review of 200 cases of children with autistic spectrum diagnoses*, «Journal of Developmental and Learning Disorders», vol. 1, n. 1, pp. 87-141.
- Lord C. (1995), *Follow-up of two years old referred for possible autism*, «Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines», vol. 36, n. 8, pp. 1365-1382.

- Lord C., Risi S., Lambrecht L., Cook E.H. Jr., Leventhal B.L., DiLavore P.C., Pickles A. e Rutter M. (2000), *The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism*, «J Autism Dev Disord», vol. 30, n. 3, Jun 2000, pp. 205-223.
- Luyster R., Guthrie W., Gotham K., Risi S., DiLavore P. e Lord C. (2008), *The Autism Diagnostic Observation Schedule-Toddler module: Preliminary findings using a modified version of the ADOS*, Oral presentation at International Meeting for Autism Research, London, May 15-17 2008.
- Maestro S., Casella C., Milone A., Muratori F. e Palacio-Espasa F. (1999), *Study of the onset of autism through home movies*, «Psychopathology», vol. 32, n. 6, pp. 292-300.
- Maestro S., Muratori F., Cesari A., Pecini C., Apicella F. e Stern D. (2006), *A view to regressive autism through home movies. Is early development really normal?*, «Acta Psychiatr Scand», vol. 113, n. 1, Jan 2006, pp. 68-72.
- Meisels S.J. (1989), *Can developmental screening tests identify children who are developmentally at risk?*, «Pediatrics», vol. 83, pp. 578-585.
- Muratori F. e Maestro S. (2007), *Early signs of autism in the first year of life*. In S. Acquarone e J. Raphael-Leff (a cura di), *Signs of Autism. Recognition and early intervention*, London, Karnac Books, pp. 46-63.
- Osterling J. e Dawson G. (1994), *Early recognition of children with autism: a study of first birthday home videotapes*, «Journal of Autism and Developmental Disorders», vol. 24, pp. 247-259.
- Ozonoff S., Williams B.J. e Landa R. (2005), *Parental report of the early development of children with regressive autism: the delays-plus-regression phenotype*, «Autism», vol. 9, pp. 461-486.
- Reznick J.S., Baranek G.T., Reavis S., Watson L.R. e Crais E.R. (2007), *A parent-report instrument for identifying one-year-olds at risk for an eventual diagnosis of autism: the First Year Inventory*, «Journal of Autism and Developmental Disorders», vol. 37, n. 9, pp. 1691-710.
- Robins D.L. e Dumont-Mathieu T.M. (2006), *Early screening for autism spectrum disorders: Update on the Modified Checklist for Autism in Toddlers and other measures*, «Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics», vol. 27 (Supplement), S111-S119.
- Robins D.L., Fein D., Barton M.L. e Greene J.A. (2001), *The Modified Checklist for Autism in Toddlers: An initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders*, «Journal of Autism and Developmental Disorders», vol. 31, pp. 131-144.
- Rutter M., Bailey A. e Lord C. (2003), *Social Communication Questionnaire*, Los Angeles, CA, Western Psychological Services.
- Scambler D., Rogers S.J. e Wehner E.A. (2001), *Can the Checklist for Autism in Toddlers Differentiate Young Children With Autism From Those With Developmental Delays?*, «J Am Acad Child Adolesc Psychiatry», vol. 40, n. 12, pp. 1457-1463.
- Sparling J. (1991), *Brief report: A prospective case report of infantile autism from pregnancy to four years*, «Journal of Autism and Developmental Disorders», vol. 21, n. 22, pp. 9-236.

- Stone W.L. e Lemanek K.L. (1990), *Parental report of social behaviors in autistic preschoolers*, «Journal of Autism and Developmental Disorders», vol. 20, pp. 513-522.
- Stone W.L., Coonrod E.E. e Ousley O.Y. (2000), *Brief Report: Screening Tool for Autism in Two Year-Olds (STAT): Development and Preliminary Data*, «Journal of Autism and Developmental Disorders», vol. 30, n. 6, pp. 607-612.
- Suqjama T. e Abe T. (1989), *The prevalence of autism in Nagoyo, Japan: A total population study*, «Journal of Autism and Developmental Disorders», vol. 19, pp. 87-96.
- Swinkels S.H.N., Dietz C., van Daalen E., Kerkhof I.H.G.M., van Engeland H. e Buitelaar J.K. (2006), *Screening for autistic spectrum in children aged 14 to 15 months. I: The development of the Early Screening of Autistic Traits Questionnaire (ESAT)*, «Journal of Autism and Developmental Disorders», vol. 36, pp. 723-732.
- Watson L.R., Baranek G.T., Crais E.R., Reznick J., Dykstra J. e Perryman T. (2007), *The First Inventory: retrospective parent responses to a questionnaire designed to identify one-year-olds at risk for autism*, «Journal of Autism and Developmental Disorders», vol. 37, n. 1, pp. 49-61.
- Wetherby A.M. e Woods J. (2004), *Systematic observation of red flags for autism spectrum disorders in young children*, Tallahassee, Florida State University Press.
- Wetherby A., Woods J., Allen L., Cleary J., Dickinson H. e Lord C. (2004), *Early indicators of autism spectrum disorders in the second year of life*, «Journal of Autism and Developmental Disorders», vol. 34, pp. 473-493.
- WHO (1992), *ICD-10/International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, Tenth Edition, vol. 2, trad. it. *ICD-10/Decima revisione della classificazione internazionale delle sindromi e disturbi psichici e comportamentali*, ed. it. a cura di D. Kemali et al., Milano, Masson.
- Wong V., Hui L.H., Lee W.C., Leung L.S., Ho P.K., Lau W.L., Fung C.W. e Chung B. (2004), *A modified screening tool for autism (Checklist for Autism in Toddlers [CHAT-23]) for Chinese children*, «Pediatrics», vol. 114, n. 2, Aug 2004, pp. 166-176.
- Zwaigenbaum L., Bryson S., Rogers T., Roberts W., Brian J. e Szatmari P. (2005), *Behavioral manifestations of autism in the first year of life*, «International Journal of Developmental Neuroscience», vol. 23, nn. 2-3, pp. 143-152.