



Obiettivo specifico 3

Definizione dell'esposizione a metalli con proprietà neurotossiche (As, Cd, Hg, Mn e Pb) in fluidi e tessuti di soggetti in età evolutiva (6-12 anni) residenti nelle aree di Taranto in studio e in un gruppo di controllo al fine di individuare eventuali difformità di esposizione e valutare le possibili associazioni con deficienze nella sfera neuro-comportamentale e cognitiva.

A cura di:

Alessandro Alimonti¹, Chiara Benedetti², Giuseppa Cagna², Michele Conversano³, Francesco Domanico¹, Filippo Donna², Anna Falzarano², Chiara Fedrighi², Giovanni Forte¹, Augusto Giorgino³, Stefano Guazzetti², Simona Insogna³, Rossella Lattarulo³, Roberto Lucchini^{2,4}, Costanza Majorani¹, Tiziana Marinaro², Lucianna Mongelli³, Miriana Montemurro², Marco Peli², Antonio Pesare³, Francesco Petrucci¹, Donatella Placidi², Oreste Senofonte¹, Silvia Zoni²

1: Istituto Superiore di Sanità

2: Università degli Studi di Brescia

3: Dipartimento di Prevenzione ASL Taranto

4: Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA

Lo studio è stato condotto dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'ASL di Taranto in collaborazione con l'Università di Brescia.

Si ringraziano l'Ufficio Scolastico Provinciale di Taranto, i presidi e docenti delle scuole di Taranto, Statte e Paolo VI, i genitori ed i bambini che hanno partecipato allo studio

RIASSUNTO

I risultati dello studio evidenziano, in sintesi, i seguenti aspetti:

1. Riduzione del QI rilevata con la batteria WISC nelle aree di Tamburi e Paolo VI, dove è evidente anche un livello di SES (stato socio-economico) fondamentalmente medio-basso (Figura 3), confermato dalla proporzionalità del QI con il livello SES (Figura 4) ed in relazione alle performances materne nelle Matrici Progressive (SPM, ampiezza delle abilità mentali) (Figura 5), rispetto alle aree a maggiore distanza dalle sorgenti di emissione calcolate rispetto agli impianti ILVA;
2. Aumento di iperattività e tratti psicopatologici (ansia e depressione), riduzione dell'attenzione e alterazione del comportamento sociale, rilevati con le batterie CANTAB, CBCL e SRS, nelle aree di Tamburi, Paolo VI, Statte rispetto alle aree a maggiore distanza dalle sorgenti di emissione calcolate rispetto agli impianti ILVA;
3. Potenziale aumento di patologie del neurosviluppo, quali ritardo intellettivo, ADHD, autismo e di tratti psicopatologici, quali ansia e depressione nelle aree di Tamburi, Paolo VI, Statte rispetto alle aree a maggiore distanza dalle sorgenti di emissione. Il dato deve essere confermato mediante approfondimento clinico specialistico;
4. Associazione dei punteggi di QI, test di iperattività, disturbi dell'attenzione e del comportamento sociale, rilevati con le batterie CANTAB, CBCL e SRS, con gli indicatori di biomonitoraggio, in modo particolare per il piombo ematico. Per questo metallo l'EFSA *CONTAM Panel* riporta, come '*reference point*' per problemi nello sviluppo cognitivo nei bambini (misurato come IQ), una benchmark dose corrispondente ad un rischio aggiuntivo dell'1% (BMDL01) pari a 12 µg Pb/L, che coincide con l'80° percentile osservato nel gruppo di bambini esaminato. Quindi, il restante 20 % dei soggetti ha un livello ematico di Pb superiore alla BMDL01. Anche se i dati riscontrati nel loro insieme risultano minori o dello stesso tenore di altri studi le indicazioni tossicologiche vanno nella direzione di concentrazioni di Pb ematico più basse possibili: la relazione tra Pb ematico ed effetto neurologico, infatti, è rappresentata da una curva non lineare che riflette un impatto relativo maggiore per le concentrazioni più basse.
5. Gli effetti osservati a carico delle funzioni neuropsicologiche risultano in relazione alla zona di residenza, alla distanza dalle sorgenti di emissione, e al biomonitoraggio dei metalli indagati, e permangono significativi anche dopo aver controllato l'influenza, comunque elevata, dei fattori socio economici e culturali legati alle famiglie di appartenenza dei soggetti. Le aree di Tamburi, Paolo VI e Statte evidenziano anche un minore livello socio economico e culturale. La distanza è stata calcolata con riferimento agli impianti ILVA, nelle cui adiacenze insistono anche una raffineria ed un cementificio.
6. I valori di biomonitoraggio risultano nella loro globalità non elevati rispetto ai riferimenti considerati e non evidenziano sorgenti di esposizione specifiche, non risultando distribuiti diversamente in funzione delle zone di residenza né della distanza dalle sorgenti emissive. Si rende comunque necessaria una verifica dei livelli di cadmio e delle specie di arsenico nelle urine per identificare con precisione le sorgenti di esposizione.

Lo studio ha permesso di rilevare una situazione di potenziale presenza di disturbi clinici e preclinici del neurosviluppo nell'area di Taranto, non riconosciuti e non adeguatamente sottoposti ad interventi preventivi, terapeutici e riabilitativi. Il 15% di potenziali diagnosi cliniche osservato nel campione esaminato, basato per definizione su soggetti supposti sani, indica l'opportunità di ulteriori approfondimenti diagnostici ed epidemiologici. Si tratta comunque di un risultato in linea con i dati epidemiologici mondiali sulle patologie del neurosviluppo comprendenti autismo, ADHD, disturbi dell'apprendimento e del comportamento, che interessano il 10-15% delle nascite (Bloom e coll., 2010).

I disturbi osservati sono maggiormente evidenti nelle aree in prossimità delle emissioni industriali considerate ed in funzione inversa rispetto alla distanza dalle sorgenti, calcolata in riferimento ai camini di emissione dell'ILVA, nelle cui adiacenze insistono anche una raffineria ed un cementificio. I risultati delle prove neuropsicologiche risultano associati agli inquinanti metallici misurati con il biomonitoraggio, in special modo al piombo. Il ruolo dell'esposizione ad agenti neurotossici risulta pertanto uno dei determinanti degli effetti osservati nell'area di Taranto, assieme allo stato socioeconomico. Data la natura trasversale delle osservazioni non è possibile attribuire un ruolo di causalità e considerando la non disponibilità di dati di monitoraggio ambientale non è possibile identificare con precisione le sorgenti di esposizione. Questo primo studio ha prodotto pertanto importanti risultati iniziali e individuato talune limitazioni che potranno essere affrontate e risolte mediante ulteriori approfondimenti.

Le limitazioni dello studio risiedono: i) nella dimensione campionaria, probabilmente insufficiente per regolare adeguatamente la quantità di informazioni relativa ai diversi inquinanti considerati in aggiunta alle covariate relative ai fattori socioeconomici, l'età ed il sesso dei soggetti, nonché le diverse aree di residenza; ii) la non disponibilità di dati di monitoraggio biologico relativi ad epoche pregresse, caratterizzate da prevedibili più elevati livelli di emissioni industriali, relative soprattutto all'epoca prenatale e postnatale dei soggetti esaminati in cui si realizza una maggiore vulnerabilità durante lo sviluppo delle funzioni nervose; iii) la non disponibilità di dati di esposizione ambientali relativi sia ai metalli indagati che a composti organici quali PCB e diossine, potenzialmente neurotossici. Ciò impedisce la realizzazione di profili di rischio integrati fra assorbimento inalatorio e per ingestione di cibi contaminati e non consente di definire in maniera più accurata le sorgenti di rischio mediante analisi spaziale delle relazioni dose-effetto.

Ulteriori ricerche potranno consentire di ovviare alle limitazioni attuali, mediante allargamento della casistica ad una numerosità per lo meno doppia rispetto a quella attuale ed estesa anche a fasce di età fra 11 e 15 anni. Ulteriori analisi di speciazione si rendono necessarie per una chiara definizione del possibile introito alimentare di arsenico e mercurio, ed anche per uno studio sulle forme più ossidate e quindi maggiormente tossiche, di manganese. Grazie alla raccolta di denti decidui che i partecipanti hanno consegnato durante lo studio, sarà possibile procedere ad una ricostruzione delle esposizioni pregresse grazie alla analisi per ablazione laser di sezioni ultrasottili della dentina corrispondenti alle epoche pre e post-natali in cui si è realizzata la deposizione di inquinanti metalli ed organici (Arora e Austin, 2013). I dati di monitoraggio biologico dovranno inoltre essere integrati dai dati di misure ambientali attuali e pregresse del particolato PM10 e PM2.5 e della sua composizione chimica in termini di contenuto di metalli, IPA, etc..

La valutazione retrospettiva comparata di questi dati consentirà di ricostruire i livelli di esposizione ad inquinanti cui sono stati esposti i soggetti nell'arco degli ultimi 15 anni e costruire indici cumulativi secondo la nuova valutazione integrate dell'esposoma (Cui e coll., 2016).

Ciò permetterà di valutare l'andamento dell'esposizione in funzione degli interventi di prevenzione attuati nelle aree target e di relazionare agli indicatori di salute attuali i livelli di esposizione sperimentati anche in epoche precedenti. L'impatto osservato oggi sul neurosviluppo nell'area di Taranto potrebbe infatti derivare da esposizioni pregresse di maggiore entità realizzatesi nelle fasi prenatali di maggiore vulnerabilità.

1. INTRODUZIONE

Le patologie del neurosviluppo, che comprendono l'autismo, la sindrome da deficit di attenzione ed iperattività (ADHD), i disturbi dell'apprendimento e del comportamento, interessano il 10-15% delle nascite (Bloom e coll., 2009) e sono in aumento in tutto il mondo (Grandjean e Landigan, 2014). Le statistiche più aggiornate sull'incidenza dell'autismo elaborate dal Centers for Disease Control and Prevention (CDC) riportano che negli USA un bambino su 68 ha un disturbo dello spettro autistico (Christensen e coll., 2016). La prevalenza media in Asia, Europa e Nord America varia fra l'1 ed il 2% (CDC, 2016). Questi dati hanno mostrato un incremento di 10 volte superiore negli ultimi 40 anni, solo in parte spiegato da un miglioramento nel processo diagnostico e da una maggiore sensibilizzazione sul problema. Per quanto riguarda l'Italia, l'Osservatorio Autismo della Regione Lombardia, indica una prevalenza minima di 4,5 casi per 10.000; per la fascia corrispondente alla scuola elementare il dato sale sopra il 7 su 10.000. Inoltre le statistiche mostrano che i tassi di incidenza sono aumentati dal 10 al 17% ogni anno.

Per quanto riguarda l'epidemiologia dell'ADHD, l'Istituto Superiore di Sanità riporta una prevalenza per la popolazione italiana, nella fascia d'età 6-18 anni, intorno all'1%, mentre la prevalenza di disturbi dell'apprendimento oscilla tra il 2,5 e il 3,5 % della popolazione in età evolutiva per la lingua italiana (Istituto Superiore di Sanità, 2011).

Numerose ricerche sono state avviate sul rischio per la salute in età pediatrica derivanti da esposizione a metalli tossici come piombo (Pb), mercurio (Hg), cadmio (Cd), manganese (Mn) ed arsenico (As) (Counter e Buchanan, 2004) e della loro capacità di accumularsi in organi *target* (Gil e Pla, 2001). La maggior parte dei metalli attraversa la placenta e la barriera ematoencefalica, determinando effetti sul neurosviluppo del feto e del bambino. Ciò in quanto le funzioni nervose sono in via di formazione e risultano più vulnerabili rispetto all'azione tossica. Un rapporto del *National Research Council* degli Stati Uniti conclude che il 3% delle disabilità dello sviluppo rappresenta una diretta conseguenza di esposizioni ambientali a neurotossici e che un altro 25% si manifesta attraverso l'interazione tra fattori ambientali e suscettibilità genetica individuale (National Research Council, 2000). È importante sottolineare che queste stime sono basate sulle conoscenze attualmente disponibili, e di per sé limitate, su quali composti chimici possano alterare il neurosviluppo. Un numero rilevante di composti, anche di natura organica, quali per esempio PCB e Diossine, possono essere inoltre responsabili di tossicità sul neurosviluppo. Studi su bambini residenti in aree esposte a metalli hanno inoltre dimostrato effetti sulle funzioni cognitive e comportamentali. In particolare a livello cognitivo è stata osservata, in seguito ad esposizione a Pb, una riduzione del Quoziente Intellettivo (Canfield e coll., 2003; Wasserman e coll., 2006; Wright e coll., 2006; Kim e coll., 2009; Riojas-Rodriguez e coll., 2010; Bouchard e coll., 2011; Jakubowski, 2011; Menezes-Filho e coll., 2011; Lucchini e coll., 2012a, 2012b; Skerfving e coll., 2015), effetti negativi sul neurosviluppo (Clauss Henn e coll., 2012), sulle funzioni esecutive (Ericson e coll., 2007; Carvalho e coll., 2013; Boucher e coll., 2014), la memoria (Wright e coll., 2006; Wasserman e coll., 2011; Carvalho e coll., 2013), il ragionamento percettivo (Wasserman, 2011) e l'attenzione (Farias e coll., 2010; Bhang e coll., 2013) con conseguenti ricadute sul rendimento scolastico (Khan e coll., 2012; Bhang e coll., 2013).

Molteplici sono anche gli studi che si sono focalizzati sugli effetti a livello comportamentale: il Pb risulta correlato ad un aumento di disturbi quali il deficit dell'attenzione e iperattività o ADHD (Nigg e coll., 2010; Ha e coll., 2009; Nicolescu e coll., 2010) e i disturbi della condotta (Braun e coll., 2008).

È importante sottolineare che nel neurosviluppo la neurotossicità è accentuata dall'esposizione multipla a diversi neurotossici (Bellinger, 2008a; Cory-Slechta e coll., 2008), che può avere negativamente un effetto sinergico sulle varie funzioni. È stato dimostrato che l'esposizione prenatale a PCB, metilmercurio (metil-Hg) e Pb determina una

caduta di attenzione, controllo dell'impulsività e aumento dei tempi di reazione (Ethier e coll., 2015). I deficit osservati a seguito dell'esposizione a più neurotossici sembrano manifestarsi già nei primi mesi di vita (Boucher e coll., 2014). I risultati di una *review* (Clauss-Henn e coll., 2012) dimostrano che l'esposizione multipla a metalli determina effetti sulla salute che sono differenti rispetto a quelli provocati da ciascun metallo. Il Pb aumenta la sua neurotossicità in presenza di Mn, Hg, Cd, As. Risulta pertanto opportuno considerare lo studio delle esposizioni multiple a neurotossici attraverso la valutazione della loro interazione reciproca. Inoltre, è stata eseguita la determinazione del selenio (Se) ematico. Questo elemento è molto importante per le attività metaboliche umane, essendo, infatti, coinvolto nel complesso sistema di difesa contro lo stress ossidativo tramite il seleno-enzima glutatione perossidasi (GPx) e altre selenoproteine. Quindi, la valutazione dei livelli di Se ematico può dare informazioni circa lo stato di difesa dell'organismo nei confronti dello stress ossidativo.

Un ulteriore aspetto fondamentale da considerare negli studi sulla neurotossicità in età pediatrica riguarda lo stato socio-economico e l'ambiente domestico e familiare in cui il bambino cresce. È ben noto che condizioni sociali avverse come povertà, malnutrizione, basso livello educativo, stress e violenza familiare e sociale, sono dannose per la salute e lo sviluppo del bambino tanto quanto l'esposizione a neurotossici o ad altri rischi ambientali (Naess e coll., 2007; Bellinger, 2008b). Lo stress psicosociale esercita un forte impatto sulla salute del bambino quando si verifica durante il periodo di maggiore vulnerabilità per il neurosviluppo: la gravidanza e la prima e seconda infanzia. Effetti degli stressors psicosociali si sovrappongono a quelli causati da neurotossici sul sistema neuroendocrino, immunologico e sul sistema nervoso autonomo. Inoltre l'aumento di stress può ingenerare la messa in atto di comportamenti disfunzionali all'interno del nucleo familiare (come stili genitoriali non adeguati e abitudine al fumo) (Surkan e coll., 2008; Wright e coll., 2008). Le patologie del neurosviluppo impattano maggiormente sulla qualità di vita di bambini provenienti da contesti socialmente ed economicamente svantaggiati e residenti in aree a rischio per l'elevata esposizione ambientale, anche per una maggiore difficoltà di accesso all'assistenza sanitaria.

2.OBIETTIVI

La ricerca ha come obiettivo generale “la definizione dell’esposizione a metalli con proprietà neurotossiche (Pb, As, Mn, Hg, Cd) in fluidi e tessuti di soggetti in età evolutiva (6-12 anni) residenti nelle aree di Taranto in studio, al fine di individuare eventuali difformità di esposizione e valutare le possibili associazioni con deficienze nella sfera neuro-comportamentale e cognitiva”⁶.

A tale scopo è stata predisposta un’indagine per valutare l’associazione tra esposizione ambientale a metalli e deficit del neurosviluppo in aree a differente esposizione.

In base all’organizzazione progettuale l’U.O. 5 (ISS, Reparto Bioelementi e salute) aveva il compito di 1), definire il disegno dello studio di biomonitoraggio per la valutazione dell’esposizione a metalli con proprietà neurotossiche in collaborazione con la U.O.7 (ASL-Taranto, Dipartimento di Prevenzione) per la parte operativa *in loco* e con la U.O.9 (Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari-Provincia Autonoma di Trento) per modalità di comunicazione pubblica e disseminazione; 2) studiare l’eventuale associazione con le caratteristiche neuro- comportamentali e cognitive dei soggetti arruolati in collaborazione con la U.O.7.

La U.O. 7 si è occupata del 1), reclutamento dei bambini partecipanti allo studio di biomonitoraggio sui metalli (in collaborazione con la U.O.5 e la U.O.9, vedi sopra); 2) esecuzione dei prelievi ematici, raccolta del consenso informato, somministrazione del questionario, invio dei campioni; 3) presentazione congiunta dei risultati del biomonitoraggio.

Il gruppo di ricerca dell’Università degli Studi di Brescia ha ricevuto incarico dall’ASL-Taranto (U.O. 7) di partecipare alla definizione di dettaglio del disegno della ricerca inerente la valutazione neuropsicologica e comportamentale e di contribuire alla raccolta dei campioni e alla somministrazione dei questionari.

Obiettivi specifici:

1. Individuare differenze nelle funzioni cognitive e comportamentali mediante test e questionari specifici somministrati al campione oggetto dello studio, in funzione delle zone di residenza a distanza incrementale dalle sorgenti di emissione, relative in particolare agli impianti ILVA;
2. Valutare le associazioni fra i parametri di biomonitoraggio dell’esposizione a metalli e le funzioni neuropsicologiche e comportamentali indagate;
3. Indagare le interazioni tra esposizione ambientale ai metalli in oggetto, fattori socioeconomici, ed effetti neurotossici.

La conoscenza di questi aspetti, legata ad una precisa quantificazione dei livelli di esposizione, consente eventualmente di pianificare interventi di prevenzione sostenibili mirati alla riduzione del rischio. Sarà inoltre possibile conoscere le eventuali problematiche socioassistenziali oggetto di possibile intervento di prevenzione e miglioramento dei livelli assistenziali sulla popolazione pediatrica per le problematiche cliniche e riabilitative del neurosviluppo.

⁶ Obiettivo specifico 3 del documento CCM.

3.METODI

Le attività svolte dal gruppo di lavoro sono state le seguenti:

- **Disamina della letteratura scientifica e messa a punto del disegno dello studio** sull'esposizione ai metalli con proprietà neurotossiche di soggetti in età evolutiva. Tali attività hanno portato alla scelta della batteria testistica, all'identificazione dei criteri di eleggibilità per la partecipazione allo studio e alle modalità di arruolamento delle partecipanti;
- **Predisposizione del materiale per il Comitato Etico** ai fini della richiesta di approvazione dello studio. Il parere sullo studio è stato acquisito dal Comitato Etico di Brindisi/Taranto. Si sottolinea che per il consenso informato è stata prevista la firma dei due genitori e non del minore essendo questo di età inferiore ai 12 anni.
- **Incontri informativi sul Progetto** che hanno coinvolto tutti gli attori interessati.

a. Incontro tecnico con i Pediatri di Libera Scelta.

Presso la Direzione del Dipartimento di Prevenzione della Asl di Taranto si è svolto un incontro tecnico con i Pediatri di Libera Scelta del comune di Taranto e di Statte, con l'obiettivo di illustrare il Progetto e chiedere la loro collaborazione. I PLS sono stati attivamente coinvolti nel progetto durante la fase di reclutamento e screening dei bambini dovendo compilare un "questionario anamnestico di salute", consegnato in precedenza ai genitori.

b. Incontro informativo con i Dirigenti Scolastici presso la sede dell'Ufficio Scolastico Provinciale di Taranto.

A tale evento hanno partecipato i rappresentanti dell'Istituto Superiore di Sanità, gli specialisti dell'Università degli Studi di Brescia, gli operatori sanitari del Dipartimento di Prevenzione della Asl di Taranto, il Direttore del Dipartimento di Salute Mentale della Asl di Taranto, i Dirigenti Scolastici e i Referenti delle scuole primarie individuate a partecipare al progetto, i Pediatri di Libera Scelta delle aree territoriali interessate, il Presidente della Commissione Ambiente e Salute e il Presidente dell'Ordine dei Medici e degli Odontoiatri della provincia di Taranto.

c. Incontri nelle Scuole Primarie coinvolte nel Progetto con docenti e genitori.

Incontri informativi sono stati effettuati con Docenti e Referenti al Progetto e con i genitori dei bambini. La scelta delle classi ha seguito un criterio metodologico uniforme per tutte le scuole con l'individuazione casuale inizialmente di almeno tre sezioni per ogni grado di classe elementare della scuola primaria. L'illustrazione del progetto ai Docenti e ai genitori è stata fatta congiuntamente dagli operatori sanitari del Dipartimento di Prevenzione della Asl di Taranto (Medico ed Assistente Sanitaria) e il personale dell'Università degli Studi di Brescia (Medico e Psicologa), attraverso una presentazione in PowerPoint. Gli incontri sono stati organizzati nei locali scolastici, in orario mattutino e pomeridiano, per favorire un'ampia partecipazione dei genitori.

Al termine dell'incontro con i genitori è stata distribuita una busta contenente:

- ✓ informativa per l'adesione al progetto, alla sottoscrizione del Consenso e al trattamento dei dati personali
- ✓ scheda di adesione al progetto con i dati del bambino
- ✓ modulo di Dichiarazione Consenso Informato
- ✓ questionario di screening da far compilare al Pediatra di Libera Scelta
- ✓ modulo di informazioni utili per la partecipazione al progetto

- **Raccolta adesioni e selezione del campione**

L'arruolamento dei soggetti è stato effettuato nella Scuola Primaria. Dopo la verifica delle schede di adesione e del questionario di screening, si è prodotto un elenco di soggetti idonei

rispetto ai criteri di inclusione/esclusione, bilanciato per zona, età, genere. Ai bambini idonei è stato attribuito un codice identificativo progressivo alfa numerico (es. TA001).

- **Programmazione prelievo ematico e valutazioni testistiche**

In questa fase, si è provveduto a calendarizzare le seguenti attività:

- ✓ Prelievi ematici
- ✓ Valutazioni neuropsicologiche dei bambini

Tale programmazione è stata comunicata al Laboratorio Analisi del P.O. SS. Annunziata di Taranto, alle scuole in cui si svolgeva operativamente il progetto e alle famiglie dei bambini arruolati.

I prelievi ematici sono stati effettuati presso le scuole in ambienti precedentemente sanificati da personale sanitario del Dipartimento di Prevenzione della Asl di Taranto (Medico ed Infermiera professionale). In specifici contenitori (Oragene-DNA for collection of human DNA) è stata raccolta della saliva ed è stata effettuata la raccolta attraverso un piccolo taglio di una ciocca di capelli inserita in specifiche buste di plastica, secondo la metodologia descritta nel paragrafo 3.2.

- **Geolocalizzazione** di residenza e scuola di appartenenza per ogni soggetto, in formato WGS84.
- **Effettuazione delle valutazioni testistiche nei plessi scolastici**

Le valutazioni hanno avuto durata di 1h e 15 minuti circa ciascuna (parte neuro-comportamentale e cognitiva). Ogni soggetto arruolato per il progetto è stato coinvolto in tre sessioni, nella scuola di appartenenza e all'interno dell'orario scolastico:

- Sessione Cognitiva: 70 minuti per la somministrazione della scala WISC-IV
- Sessione neuropsicologica: 70 minuti da effettuare in una giornata differente rispetto alla valutazione cognitiva
- Sessione Clinica: prelievo ematico di batteria standard, raccolta di saliva, raccolta di una ciocca di capelli, eventuale consegna di dentino da latte caduto. Solo in questa occasione i bambini venivano accompagnati dai genitori ai quali è stato anche somministrato un questionario semistrutturato sul comportamento dei bambini a casa.

- **Produzione e consegna alla famiglia di un report individuale**

Stesura di una relazione dettagliata aggiuntiva ed effettuazione di un colloquio di restituzione individuale nei casi in cui si è reso necessario indirizzare la famiglia a compiere ulteriori approfondimenti clinici da parte dell'U.O. di Neuropsichiatria infantile.

- **Restituzione alle famiglie dei referti degli esami ematochimici**

I referti individuali degli esami ematochimici sono stati consegnati alle famiglie per gruppi di soggetti afferenti alla stessa scuola. Per quei bambini i cui esiti riportavano valori al di fuori del range di riferimento, la consegna del referto è stata effettuata personalmente alle famiglie dal Medico del Dipartimento di Prevenzione della Asl.

- **Predisposizione dei database informatici per la raccolta delle variabili.**

La immissione dei risultati è stata effettuata mediante trasferimento elettronico delle analisi CANTAB e immissione manuale delle restanti informazioni.

- **Controllo operativo di qualità**

È stata effettuata una intercalibrazione del personale addetto alle valutazioni neuropsicologiche che ha compreso quattro psicologhe con esperienza testistica in soggetti adulti e pediatrici. L'immissione manuale dei dati nei dataset elettronici è stata effettuata mediante tecnica del doppio inserimento e successivo confronto elettronico per rilevare discrepanze dovute ad errori di immissione. La distribuzione di ciascuna variabile è stata analizzata per individuare outliers e provvedere al ricontrollo individuale.

- **Trattamento e conservazione dei dati**

Il materiale inerente "il consenso informato e questionario di screening" è conservato presso la sede del Dipartimento di Prevenzione della Asl di Taranto. Si precisa che i ricercatori di Brescia hanno lavorato in cieco sia in fase di valutazione che di correzione e di refertazione dei test neurocognitivi e comportamentali, avendo come riferimento un codice identificativo

alfa numerico. Al termine delle valutazioni, il materiale testistico cartaceo è stato inviato e conservato presso la sede del Dipartimento di Prevenzione della Asl di Taranto.

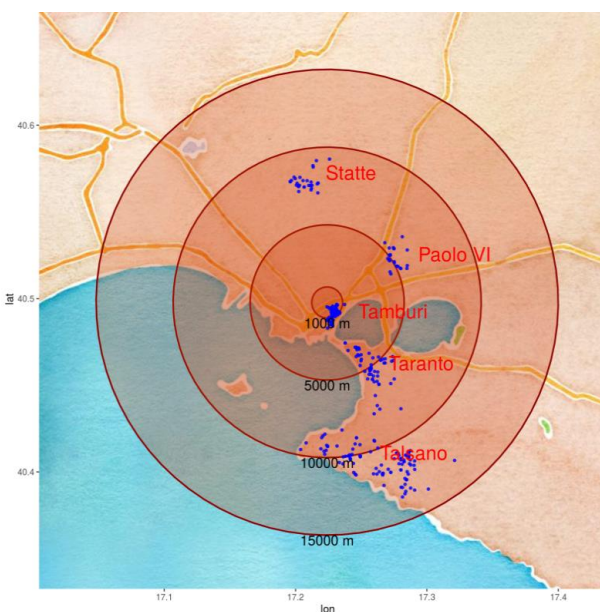
3.1. Selezione del campione e strategie di reclutamento

Il progetto prevedeva l'arruolamento di 300 bambini residenti nel comune di Taranto e Statte; ciò ha permesso mantenere omogenea la popolazione di riferimento dello studio.

Le zone (quartieri/circoscrizioni) sono state individuate analizzando gli studi di caratterizzazioni già effettuati dal documento elaborato dell'ARPA Puglia nell'ambito della "Valutazione del Danno Sanitario (VDS)" ai sensi della Legge della Regione Puglia n. 21 del 24 luglio 2012. Il rapporto chiarisce in modo graficamente molto chiaro le ricadute ambientali delle emissioni nell'area intorno al polo industriale. Dopo aver visualizzato il documento ed in particolare le Mappe di Concentrazione Media Annuale al suolo di deposizione totale (anno 2010), per l'individuazione dei campioni di popolazione in cui la sperimentazione evidenzia i risultati prefissati e in base alle ricadute degli inquinanti sul territorio di Taranto, sono state individuate tre zone che in senso centrifugo-concentrico si allontanano dalla zona industriale e che includono le scuole dove sono stati arruolati i soggetti. All'interno di ogni Area sono state individuate 4 Scuole Primarie per un totale di 12 scuole. Per ogni plesso scolastico è stata prevista la valutazione di 25 bambini bilanciati per genere ed età:

Zona/Area	Scuole Primarie
1: Tamburi, Città Vecchia, Borgo	Vico, Deledda, Giusti, XXV Luglio
2: Italia Montegranaro, Tre Carrare Battisti, Solito Corvisea, Salinella, Paolo VI, comune di Statte	Alfieri, Viola, Pertini, Giovanni XXIII
3: Talsano-San Vito-Lama	Frascolla, Salvemini, Sciascia, De Amicis

L'analisi dei dati è stata effettuata suddividendo ulteriormente il campione in 5 sottoaree: Tamburi, Statte, Paolo VI, Taranto, Talsano. Per ogni soggetto è stata determinata la distanza della propria abitazione dal punto più prossimo del poligono che delimita l'area degli impianti ILVA, utilizzando la distanza di cerchio massimo sull'ellissoide WGS84. Sulla base di tale distanza sono state categorizzate quattro ulteriori sottoaree: <1km; fra 1 e 5Km; fra 5 e 10Km e fra 10 e 15Km.



Aree oggetto dello studio e distanze dalle

La popolazione è stata arruolata secondo i seguenti criteri di inclusione/esclusione.

Criteri di inclusione: i) il soggetto arruolato deve essere nato e cresciuto stabilmente in una delle 3 zone individuate; ii) la gravidanza della madre condotta stabilmente nell'area di residenza al momento del reclutamento.

Criteri di esclusione: a. nutrizione parenterale totale pregressa; b. familiarità per malattie neurodegenerative; c. assunzione di farmaci (attivi sul sistema nervoso); d. difetti visivi non

adeguatamente corretti; e. patologie neurologiche; f. malattie epatiche o delle vie biliari; g. malattie dismetaboliche; h. malattie endocrine; i. patologie nefrologiche; j. patologie neuropsichiatriche.

Il disegno dello studio, la procedura di arruolamento, la descrizione delle metodologie di valutazione e il ritorno dei risultati, le modalità di acquisizione del consenso informato da parte dei genitori dei soggetti partecipanti, sono stati sottoposti al Comitato Etico di Brindisi che ha approvato lo studio.

I soggetti esclusi per patologia sono stati indirizzati al Servizio Territoriale competente della Asl di Taranto.

3.2. Valutazione dell'esposizione mediante biomonitoraggio

I campioni biologici sono stati raccolti nelle scuole prima dell'esecuzione delle prove testistiche e nella stessa settimana. La calendarizzazione è stata fatta in modo da non fare coincidere il momento del prelievo con l'esecuzione dei test neuropsicologici, per evitare potenziali bias (eccessiva emotività o stanchezza). Campioni di sangue sono stati prelevati in provette eparinate assieme ad un campione di urine, refrigerati a -20 gradi °C, stoccati temporaneamente nei locali dell'ASL di Taranto e spediti successivamente con corriere certificato ai laboratori dell'Istituto Superiore di Sanità per le analisi. Un campione di capelli è stato inoltre raccolto nella regione occipitale con forbici non in acciaio inox allo scopo di ridurre la contaminazione esterna, e con l'estremità prossimale avvolta in nastro adesivo.

Gli elementi inorganici scelti per il biomonitoraggio (Arsenico, As; Cadmio, Cd; Mercurio, Hg; Manganese, Mn; Piombo, Pb e Selenio, Se) sono stati analizzati nelle matrici biologiche che rappresentavano il miglior biomarker di esposizione.

Arsenico e Cd sono stati analizzati nelle urine; Hg nelle urine e nei capelli; Mn nei capelli mentre Pb e Se sono stati determinati nel sangue.

La determinazione degli elementi nelle urine e nel sangue è stata effettuata utilizzando un metodo di prova interno accreditato MI-05 Rev. 6 "Determinazione degli elementi in matrici biologiche". Il Hg è stato analizzato direttamente nel capello utilizzando un metodo analitico accreditato "Determinazione di mercurio in matrici biologiche" basato su quello normato US EPA 7473 (Mercurio nei solidi e nelle soluzioni con decomposizione termica, amalgamazione e spettrometria di assorbimento atomico). Invece, il Se ematico ed il Mn nei capelli sono stati quantificati con metodi analitici non accreditati. Infine, la separazione delle diverse specie dell'Arsenico urinario è stata effettuata con un cromatografo ionico, e la loro quantificazione con uno spettrometro di massa. Nella nota tecnica riportata in appendice sono descritti i metodi analitici e pre-analitici utilizzati.

Interpretazione dei risultati

Al fine di dare un significato "tossicologico" alle concentrazioni osservate, queste sono state comparate con valori estrapolati da campagne di biomonitoraggio o con i valori limiti già calcolati.

Tra questi ci sono i valori limite di biomonitoraggio umano (HBM-I e HBM-II) messi a punto dalla Commissione di biomonitoraggio umano in Germania. Gli HBM-I corrispondono alla concentrazione di inquinante nel campione biologico al di sotto della quale non vi è rischio di effetti avversi per la popolazione. Per concentrazioni comprese tra gli HBM-I e gli HBM-II, si suggerisce che i risultati siano verificati per identificare le fonti di esposizione così da ridurla a valori accettabili; mentre i valori superiori all'HBM-II richiedono un immediato intervento per ridurre l'esposizione all'inquinante (Schulz e coll., 2011).

Un altro parametro è il "Biomonitoring Equivalent (BE)" definito come la concentrazione di un inquinante in una matrice biologica coerente con l'esposizione di base che non crea

effetti avversi alla salute. Nel caso del BE calcolato dell'EPA tramite la “dose di riferimento”, ovvero la concentrazione a cui si può essere esposti per tutta la vita senza avere effetti tossici, il BE ne prende il significato. Oltre al BE, è stato definito un suo limite superiore, il BE_{POD} (POD, Point Of Departure). Concentrazioni al di sotto del BE sono ritenute sicure dal punto di vista della salute, quelle comprese tra BE e BE_{POD} hanno una media priorità, ad esempio, bisogna verificare le fonti di esposizioni in modo da ridurre i valori, mentre quelle superiori al BE_{POD} richiedono azioni immediate nei confronti dell'esposizione (LaKind e coll., 2008).

Infine abbiamo i “valori di riferimento (VR)” che rappresentano l'esposizione di base di una popolazione generale (adulti e/o bambini) nei confronti di un determinato inquinante. Alla base dei VR viene posto il principio della comparazione per cui il valore biologico di un dato inquinante osservato in un biomonitoraggio per essere interpretato dal punto di vista tossicologico può essere confrontato con un idoneo VR. Dove per idoneo si intende un VR estrapolato da una popolazione generale molto vicina a quella oggetto di studio per quello che riguarda, ad esempio, tipo di residenza, stili di vita, ecc. Tra questi, si riportano i VR presenti nel Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ottenuti dal National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, 2015) degli Stati Uniti e dal German Environmental Survey for Children (GerES IV, 2008) effettuato in Germania negli anni 2003-06.

3.3. Valutazione cognitiva e comportamentale

Poiché la ricerca ha coinvolto soggetti in età pediatrica è stato necessario coinvolgere nella raccolta di informazioni anche gli adulti di riferimento (genitori ed insegnanti).

Setting valutativo: Le valutazioni sono state effettuate all'interno di una stanza dedicata e durante l'orario scolastico, prevalentemente al mattino e talvolta nel pomeriggio, compatibilmente con l'apertura dell'istituto. La pianificazione delle sessioni giornaliere prevedeva la valutazione di 4 o 5 soggetti assegnati in modo strategico alle varie fasce orarie, per evitare che lo stesso bambino fosse valutato per due volte alla stessa ora. La raccolta dei dati è stata pianificata in tre diverse fasi:

- Due sessioni valutative dirette, eseguite nei locali scolastici, della durata di 70 min. circa ciascuna, condotte da uno psicologo (65-70 minuti circa) in rapporto 1:1 con il bambino;
- Somministrazione di test e questionari ai *caregiver* primari in piccolo gruppo condotto da un assistente sanitario appositamente formato a fornire assistenza nella compilazione;
- Somministrazione all'insegnante prevalente di questionari auto-compilati riguardanti il comportamento del bambino in classe.

Batteria di valutazione: La testistica neuropsicologica è riportata di seguito e la descrizione di ogni strumento valutativo è riportata in appendice.

Funzione indagata	Test	Disturbo clinico secondo DSM 5, <i>Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali</i>
Quoziente intellettivo	WISC-IV (Subtest centrali + ragionamento aritmetico)	• Disabilità intellettiva Inoltre il profilo di prestazione specifico fornisce informazioni utili anche per altri disturbi del neurosviluppo: • Disturbi specifici dell'apprendimento • Inibizione intellettiva secondaria a psicopatologia • Disturbi della comunicazione • Disturbo dello spettro dell'autismo

Funzioni esecutive	Batteria CANTAB: Motor Control MOT Rapid Visual Information Processing (RVP) Stop Signal Task (SST) Spatial Working Memory (SWM) Stockings of Cambridge (SOC)	ADHD Le funzioni esecutive inoltre possono essere compromesse anche in altri disturbi del neurosviluppo: Disturbi specifici dell'apprendimento Psicopatologia Disabilità intellettiva Disturbo dello spettro dell'autismo
Repertorio emotivo/ comportamentale osservato da genitori ed insegnanti	Child behavior checklist (CBCL)	Disturbo da deficit di attenzione e iperattività Psicopatologia ⁷
Comportamento sociale osservato da genitori ed insegnanti	Social Responsiveness Scale (SRS)	Disturbo dello spettro dell'autismo Disturbo della comunicazione sociale (pragmatica)

MADRE - Funzione indagata	Test
Efficienza intellettiva materna	Matrici progressive di Raven (SPM)
Eventi stressanti materni	Scala degli eventi stressanti di Paykel
Variabili socio-demografiche e abitudini di vita	Home Observation for Measurement of the Environment (HOME)
Abitudini alimentari del bambino	Questionario alimentare

Interpretazione dei risultati individuali:

Gli strumenti utilizzati si dividono in due categorie:

- questionari indiretti sul comportamento nei contesti di vita prevalenti e che quantificano la frequenza di comportamenti osservabili (CBCL, SRS)
- test che permettono di misurare e quantificare direttamente la funzione neuropsicologica indagata (WISC-4 e batteria CANTAB).

I casi meritevoli di approfondimenti clinici sono stati indicati sulla base dei seguenti criteri:

- presenza di uno o più punteggi globali deficitari (<2 deviazioni standard o > 98° percentile o > punteggio di cut-off grezzo indicativo)
- profili con deficit borderline (tra -1 e -2 deviazioni standard oppure tra il 93° e il 97° percentile) in 2 o più elementi del profilo cognitivo, neuropsicologico e comportamentale.

I manuali degli strumenti forniscono indicazioni sulla necessità di approfondimento nei casi deficitari. Per i punteggi borderline è stato seguito un giudizio clinico nella valutazione del profilo funzionale complessivo, concordato dagli psicologici del gruppo di ricerca.

Sono indicati di seguito i cut-off di riferimento relativi ai singoli test e questionari utilizzati.

WISC 4

⁷ La batteria individua altri 5 cluster DSM-oriented, oltre all'ADHD: problemi affettivi, problemi d'ansia, problemi somatici, problemi oppositivi provocatori, problemi della condotta (vd. Appendice).

PUNTEGGIO QI	DESCRIZIONE	
da 85 a 115	nella norma	Tra -1 e +1 deviazioni standard (SD)
da 71 a 84*	ai limiti inferiori/borderline	Tra -1 e -2 sd
≤ 70**	al di sotto della norma	< a -2 sd
Da 116 a 129	ai limiti superiori della norma	Tra +1 e +2 sd
≥ 130	al di sopra della norma. Punto di forza, prestazione positiva.	> di +2 sd
*: prestazioni borderline; **: prestazioni deficitarie		

CANTAB

La batteria non produce un indice unitario ma un profilo prestazionale ai singoli subtest, che indagano diversi domini delle funzioni esecutive. Le prestazioni venivano classificate:

- deficitarie se < a -2 deviazioni standard (**)
- borderline se tra -1 e -2 deviazioni standard (*)

CBCL

Il questionario permette la descrizione del repertorio comportamentale ed emotivo attraverso i resoconti forniti da genitori ed insegnanti. Tutte le dimensioni sono indirette poichè basate sul riferito di genitori e insegnanti.

PUNTEGGIO T	PERCENTILI	PROFILO
<65	<93°	Normale
65-69	93°-97°	Borderline (*)
≥ 70	≥ 98°	Deficitario (**)

SRS

I valori di riferimento utilizzati in screening di gruppi di popolazione generale nel contesto scolastico indicano come cut-off per prestazioni deficitarie i seguenti punteggi grezzi totali di 70 per i maschi e di 65 per le femmine.

3.4. Metodologia dell'analisi statistica

Tutte le statistiche sommarie sono presentate in forma globale e stratificata per area, rappresentando frequenze e proporzioni per le variabili dicotome e categoriche e media e deviazione standard per quelle continue. Nel caso dei biomarcatori, che esibiscono distribuzioni fortemente asimmetriche, si è scelto l'uso della mediana, del I e del III quartile quali statistiche sommarie. La comparazione preliminare fra aree è stata effettuata attraverso il test non parametrico di Wilcoxon sulla somma dei ranghi. L'effetto dei biomarcatori sui vari outcome dei test effettuati è stato studiato attraverso modelli di regressione lineare (OLS), modelli lineari generalizzati (GLM) e modelli di regressione lineare ad effetti misti. Al fine di corrispondere alle assunzioni distribuzionali è stata valutata l'opportunità di operare una trasformazione linearizzante della variabile dipendente, secondo la metodica di Box e Cox (Venables e Ripley, 2002) mentre le variabili relative ai biomarcatori sono state sempre assoggettate a trasformazione logaritmica ai fini della linearizzazione, della omoschedasticità e della mitigazione dell'effetto dei valori estremi.

Una valutazione della linearità della relazione fra variabili indipendenti ed outcome è stata effettuata in via preliminare (non riportata in questo report) attraverso l'utilizzo di modelli additivi generalizzati (GAM) (Wood, 2011) e si è quindi optato per modelli di regressione parametrica di più semplice interpretazione, in assenza di evidenze contrarie alla assunzione di linearità. Oltre alla linearità per tutti i modelli viene assunta anche additività

fra gli effetti (se non nel caso del QI, in cui si suppone una interazione fra QI materno e condizione socioeconomica).

Nei modelli di regressione si è sempre considerato, oltre all'effetto dei biomarcatori misurati, anche quello congiunto di sesso, età, condizione socioeconomica e area geografica di appartenenza al fine di controllare il possibile effetto confondente di alcune o tutte queste variabili.

Le analisi statistiche, le tabelle ed i grafici sono stati prodotti con R 3.3.1 (R Core Team, 2016).

4.RISULTATI

Lo studio è stato proposto agli alunni frequentanti i plessi scolastici partecipanti allo studio ed ai rispettivi genitori. Durante gli incontri informativi, tenuti dal personale dell'ASL di Taranto e dell'Università di Brescia, sono stati illustrati alle famiglie gli obiettivi dello studio e le modalità di partecipazione ed è stata distribuita la documentazione informativa ed i moduli di consenso informato. Al termine degli incontri sono stati invitati a partecipare allo studio un totale di 700 soggetti, di cui 432 hanno aderito ritirando la documentazione, per un tasso di partecipazione del 62%, che non ha evidenziato differenze fra le aree oggetto dello studio. Presso la scuola Galilei-Consiglio, situata nel rione Città Vecchia non è stata raccolta alcuna adesione, verosimilmente in relazione al basso livello del contesto socio-culturale.

Dei 432 soggetti reclutati, 23 hanno rifiutato di partecipare, 21 sono stati esclusi in quanto non residenti nelle aree target, 12 sono stati esclusi per patologia, 78 non sono stati arruolati in quanto eccedenti rispetto alla numerosità richiesta (ma disponibili per un ampliamento della casistica) e 312 sono stati effettivamente arruolati per l'effettuazione dello studio.

Dei 312 soggetti arruolati, 13 soggetti sono stati esclusi *in itinere* producendo una numerosità finale di 299 soggetti. Le ragioni delle esclusioni sono state dovute ad un *drop-out in itinere* di 7 soggetti, per 4 soggetti ad una non conformità rispetto ai criteri di esclusione (presenza di diagnosi clinica) accertata successivamente all'arruolamento, e per 2 soggetti ad incompletezza delle autorizzazioni fornite nel consenso informato a causa di situazione conflittuale familiare.

4.1. Dati socio-demografici e socio-economici

Le statistiche descrittive sono presentate riportando i dati relativi al gruppo totale ed alle aree Talsano, Taranto, Statte, Paolo VI, Tamburi.

In Tabella 1 sono descritti i dati socio-demografici di tutta la popolazione allo studio, suddivisi per le aree di appartenenza. I soggetti risultano distribuiti in maniera simile per le variabili di età e sesso, ma non per condizioni socioeconomiche, che risultano più sfavorevoli nelle aree a minor distanza dalle sorgenti di emissione.

La Figura 1 mostra i dati dell'indice Socio Economico (SES, *Socio-Economic Status*) distribuiti nelle aree oggetto dello studio. Si osserva una netta prevalenza dei livelli medio-bassi nelle zone Tamburi, Paolo VI, Statte, rispetto a Taranto, Talsano.

4.2. Biomarcatori di esposizione a metalli

Campioni di sangue, urina e capelli sono stati ottenuti da 312 bambini. Un totale di 221 campioni di urina (73.7 %) per il Hg e 5 (1.7 %) per il Cd risultano sotto il limite di quantificazione (LOQ, ottenuto come 10 volte il valore della deviazione standard di dieci misure del bianco) ossia con valori al di sotto di una soglia strumentale ma che sono ugualmente riportati nel dataset. Al fine di non incorrere in una decurtazione delle osservazioni nella analisi multivariata si è scelto di ritenere nel dataset i valori inferiori al LOQ, che comunque connotano una proporzione di osservazioni che si colloca entro determinati quantili della distribuzione empirica dei due biomarkers e non sono quindi considerati non-informativi. La Tabella 2 e la Figura 2 illustrano i dati di biomonitoraggio nel campione globale e nelle aree allo studio.

Manganese e Mercurio nei capelli

Per il Mn nei capelli non esistono valori limite di tossicità. Si possono solo fare raffronti con i VR determinati in altri studi. In questo contesto, i valori mediani del Mn in studi effettuati sia in Italia (Roma e Palermo), sia in Europa (Spagna) che in nazioni extraeuropee (Brasile

e Corea del Sud) sui capelli di bambini di età paragonabile con quella dei soggetti di Taranto sono nell'intervallo 220-270 ng/g, valori che sono il doppio della mediana (135 ng/g) ottenuta in questo studio (Senofonte e coll., 2000; Dongarrà e coll., 2011; Peña-Fernández e coll., 2014; Hornos Carneiro e coll., 2011; Park e coll., 2007). D'altra parte, il Mn nei capelli risultante a Taranto è del tutto paragonabile alla mediana di 121 ng/g misurata in un campione di 121 adolescenti bresciani (Eastman e coll., 2013), ottenuta con una metodologia particolarmente efficace nel trattamento preanalitico dei campioni per la riduzione della contaminazione esterna. Anche per il mercurio nei capelli (metil-Hg) non esistono valori limite per la tossicità nei capelli. Altri studi hanno riportato mediane che vanno dai 70 ng/g determinati in Brasile, ai 190 ng/g della Repubblica Ceca e 430 ng/g della Corea del Sud fino ai 750 ng/g ottenuti in Spagna; la mediana del nostro dato (476 ng/g) è paragonabile a quello coreano (Hornos Carneiro e coll., 2011; Benès e coll., 2003; Park e coll., 2007).

Arsenico, Cadmio e Mercurio nelle urine

Il valore mediano (8.3 ng/ml) di As totale ottenuto in questo studio risulta essere leggermente più alto delle mediane del NHANES (5.5 ng/ml; campagna del 2011-2012) e del GerES IV (4.5 ng/ml). Per quello che riguarda l'As totale, sono state determinate concentrazioni anche relativamente alte o molto alte (fino a circa 800 ng/ml). La determinazione di As totale, però, non ci permette alcuna valutazione tossicologica, in quanto la tossicità dell'As varia in funzione della specie chimica sotto cui è presente nell'organismo. Per questo motivo, i campioni di urina contenenti As totale superiori a 50 ng/ml (n=21) sono stati oggetto di speciazione al fine di capire quale forma arsenicale fosse presente e in quale quantità. L'analisi ha permesso l'identificazione di sei specie, ovvero di As^{+3} , As^{+5} , As-Betaina, As-Colina, MMA (acido monometilarsonico) e DMA (acido dimetilarsonico). La quantificazione ha indicato l'As-Betaina come composto principale, rappresentando da sola circa il 93% del contenuto totale di As nei 21 campioni analizzati. Considerando che l'As-Betaina è di origine alimentare e non tossica, tale valore non crea alcuna preoccupazione. Inoltre, poichè la somma di As^{+3} e As^{+5} risulta di circa 1 ng/ml, si possono escludere esposizioni acute potenzialmente pericolose per la salute. Considerata però, l'importanza di conoscere quale specie arsenicale sia presente nei campioni di urina, per una corretta valutazione del rischio sarebbe oltremodo utile estendere la speciazione anche ai campioni inferiori a 50 ng/ml.

Per quanto riguarda il Cd, la concentrazione mediana misurata (0.44 ng/ml) in questo studio è circa 6-7 volte maggiore di quella riportata nella campagna 2009-2010 del NHANES (0.06 ng/ml) e del GerES IV (0.08 ng/ml) per soggetti della stessa età. Se consideriamo i valori limite HBM-I (0.5 ng/ml), HBM-II (2 ng/ml) possiamo osservare che 174 bambini di Taranto hanno una concentrazione urinaria di Cd inferiore all'HBM-I e i restanti 125 ne hanno una intermedia tra HBM-I e HBM-II. Tra questi, 5 soggetti hanno una concentrazione di Cd uguale o superiore al BE di 1.5 ng/ml; pur non eccedendo in nessun caso il valore BE_{POB} di 4.6 ng/ml (Hays e coll., 2008). Secondo questi indicatori, quindi, i 125 soggetti della popolazione allo studio con valori di Cd urinario superiori al valore di HBM-I dovrebbero essere rivalutati dalle istituzioni sanitarie preposte.

Il Hg urinario è indice di esposizione al Hg inorganico e/o metallico. Per quanto riguarda le concentrazioni di Hg urinario determinate nello studio, 221 di esse (il 74% delle misure) sono risultate essere al di sotto del limite di quantificazione (LOQ) della tecnica. Per questo motivo, in Tabella 2, la mediana è inferiore a tale limite (<0.5 ng/ml). Le restanti 78 concentrazioni sono comunque risultate inferiori al valore limite HBM-I (7 ng/ml) per il Hg urinario; per cui, nessuna azione da intraprendere è richiesta. Inoltre, anche la mediana

ottenuta dal NHANES è inferiore al nostro LOQ e il 95° percentile NHANES (1.37 ng/ml) è del tutto sovrapponibile a quello ottenuto nel nostro studio (1.38 ng/ml). Anche la mediana del GerES IV è risultata essere inferiore al proprio LOQ (<0.1 ng/ml).

Piombo e Selenio nel sangue

I risultati evidenziano livelli del Pb ematico inferiori rispetto alla mediana di 15 ng/ml misurata in 299 adolescenti bresciani di età compresa fra 11 e 14 anni (Lucchini e coll., 2012a). Inoltre, la mediana (8.40 ng/ml) della popolazione dei bambini di Taranto è confrontabile con lo stesso valore mediano (6.40 ng/ml) dello studio americano NHANES effettuato nel 2011-2012, mentre è la metà del valore ottenuto nello studio tedesco GerES IV (16.9 ng/ml).

Per quanto riguarda il Se, è stato evidenziato che per avere la massimizzazione dell'attività del GPx (glutathione-perossidasi) si dovrebbe avere un livello plasmatico di Se di circa 95 ng/ml (Rayman, 2000 e 2012). Confrontando questo dato con i risultati della Tabella 2 si evince che il valore mediano dei bambini di Taranto (142 ng/ml) garantisce che tutti hanno una dose interna di Se in grado di ottemperare all'attività antiossidante. Inoltre, lo stesso valore mediano (142 ng/ml) per il Se è compatibile con quello ematico ottenuto dal NHANES 2011-2012 per bambini della stessa età (177 ng/ml). Si osserva altresì (tabella 3) una riduzione significativa dei livelli di Se nel quartiere Tamburi, potenzialmente in relazione a deficit nutrizionali, e meritevole quindi di ulteriori approfondimenti.

La Tabella 3 riporta le statistiche sui biomarcatori, globali ed in funzione delle distanze dalle emissioni industriali. Non si apprezzano particolari variazioni dei biomarcatori fra le aree considerate, tranne che per il Se ematico, significativamente più basso fra i soggetti del quartiere Tamburi e per il Hg nei capelli, più elevato nella zona Talsano a maggiore distanza dalle emissioni. La Tabella 3-bis riporta, per i biomarcatori, le correlazioni fra i ranghi, secondo Spearman, che evidenziano una correlazione al più moderata fra i metalli misurati. Questo dato pone l'indicazione per analisi statistica della miscela di elementi in modelli regressivi idonei a valutarne le interazioni, quali la Bayesian Kernel Machine Regression (Bobb e coll., 2015) e la Weighted Quantile Sum Regression (Czarnota e coll., 2015). L'analisi della miscela sarà necessaria per valutare se le interazioni fra elementi possano essere responsabili di effetti avversi, non rilevabili dall'analisi separata dei singoli elementi.

4.3. Batteria WISC-IV

Analisi del Quoziente Intellettivo totale

Nella Tabella 4 e Figura 3 sono riportati i dati di Quoziente Intellettivo (QI) nel gruppo totale e nelle aree di residenza. Nella Figura 4 è illustrato il QI in funzione della condizione socioeconomica, espressa tramite l'Indice SES. Si osserva una chiara associazione fra QI e livello socio-economico delle famiglie di appartenenza dei soggetti.

Allo scopo di valutare l'influenza delle esposizioni a metalli, oltre a quella dei fattori socio-economici e culturali, sono stati utilizzati 5 modelli di regressione lineare per lo studio delle relazioni fra QI dei bambini e sesso ed età (considerati confondenti universali), stato socioeconomico, livelli di Pb nel sangue, altri biomarkers, livello intellettivo della madre. Seguendo la metodica utilizzata in precedenza (Lucchini e coll., 2012a), un primo modello è stato stimato considerando l'effetto dell'età, del sesso, dello stato socioeconomico, del centile della madre al test SPM e della piombemia log-trasformata (mod 1). Il modello 2 aggiunge al modello 1 l'effetto degli altri biomarkers (log-trasformati). Il modello 3 aggiunge al modello 1 l'effetto dell'area di residenza, mentre il modello 4 categorizza la residenza dei partecipanti sulla base della distanza dalle emissioni. Il modello 5 considera inoltre, sulla

base del modello 1, l'effetto della possibile interazione fra stato socioeconomico e abilità intellettive materne, valutate per mezzo del test delle Matrici Progressive di Raven (Standard Progressive Matrices - SPM). La Tabella 5, in particolare, illustra i risultati dei 5 modelli regressivi applicati al QI come variabile dipendente. Si osserva una influenza positiva dell'età, delle abilità intellettive materne, dello stato socioeconomico, della interazione fra abilità materne e *status*, e della residenza nelle aree a maggior distanza dalle emissioni.

La Figura 5 mostra l'influenza delle abilità logiche materne rilevate come *SPM_cent_P* (SPM CENTILE), ed evidenzia una interazione fra la condizione socioeconomica e la performance parentale al test di abilità logiche SPM nel determinare il QI dei bambini.

La Figura 6 evidenzia l'associazione fra QI e livello di Pb ematico. Si noti che la piombemia, seppure in modo non statisticamente significativo, risulta costantemente e negativamente associata con il QI in tutti i 5 modelli e la grandezza dell'effetto è comparabile con quella osservata in altri territori italiani (Lucchini e coll., 2012a), anche se i livelli di piombemia rilevati a Taranto (mediana 8.4 ng/mL) sono relativamente inferiori a quelli osservati a Brescia (mediana 15 ng/mL). I soggetti in questo studio sono di età inferiore (6-11 anni), rispetto ai soggetti bresciani (10-14 anni) e quindi con assorbimento intestinale più elevato, ma con esposizione più breve. Sono inoltre nati a maggiore distanza temporale dalla eliminazione del piombo dalle benzine e la piombemia attuale potrebbe riflettere anche una riduzione delle emissioni industriali verificatesi negli ultimi anni.

Gli ampi intervalli di confidenza per l'effetto del Pb riflettono possibilmente una insufficiente potenza statistica in questo particolare studio dove il contesto socio economico e le differenze fra aree paiono prevalere sulla variabilità del QI. L'aggiunta di ulteriori osservazioni potrà certamente permettere una più precisa stima dell'effetto del Pb ematico sul QI in questo contesto. In particolare l'effetto del Pb ematico atteso (data la trasformazione logaritmica) deve in questo modello ritenersi costante per ogni incremento proporzionale del Pb; ad esempio, un raddoppio della concentrazione della piombemia è attesa produrre, secondo il modello (5)

— *ceteris paribus* — $-2,755 \cdot \ln(2) = -1,91$

che indica una riduzione di quasi 2 punti di QI (c.i. 95% -4.59 – 0.77), indipendentemente dal livello di piombemia (ad esempio da 2.5 a 5, oppure da 10 a 20 ng/mL).

Non si nota inoltre nessun apprezzabile effetto degli altri biomarcatori considerati mentre l'area di residenza (o la distanza dalle emissioni), lo stato socioeconomico e la misura surrogata delle abilità logiche materne concorrono sensibilmente a caratterizzare la variabilità del QI.

È da notare che l'effetto dello stato socioeconomico e quello delle abilità logiche materne non sono semplicemente additivi ma (modello 5) vi è una buona evidenza di interazione fra le variabili. Una interpretazione della integrazione è che l'effetto della intelligenza materna è più forte nelle fasce di popolazioni più agiate, mentre l'effetto delle abilità logiche materne risulta ridotto nelle fasce di popolazioni più esposte alla deprivazione socio-economica (Figura. 5).

Un aspetto molto importante è che, anche considerando l'effetto congiunto dei biomarcatori, di età, sesso, stato socioeconomico, abilità logiche materne (e la loro interazione), il risiedere nell'area di Tamburi, sulla base dei modelli statistici utilizzati, risulta essere associata ad un QI più basso di circa 10 punti rispetto ai soggetti di Talsano (scelti a riferimento perché più lontani dalle emissioni industriali). Questa differenza non è attualmente interamente riconducibile all'effetto delle variabili considerate e deve essere ricercata anche in altri fattori non misurati o comunque non compresi nei modelli statistici, quali i dati di monitoraggio ambientale di elementi organici ed inorganici.

Effetto di scuola, sezione, classe

Le analisi effettuate non considerano possibili fonti di non indipendenza come la classe, la sezione e la scuola di appartenenza, annidate in modo gerarchico. Al fine di valutare l'effetto di tale non-indipendenza (e delle conseguenze nell'ignorarla, come per i modelli di cui sopra) ed unicamente per il QI è stato stimato un modello di regressione ad effetti misti, riportato in Tabella 5-bis, nel quale l'effetto della scuola, della sezione entro la scuola e della classe entro sezione/scuola è stato considerato come la realizzazione di una variabile casuale gaussiana (Douglas e coll., 2015). Non viene considerata la potenziale fonte di variabilità rappresentata dall'*esaminatore* (5 esaminatori), in quanto in gran parte indistinguibile dalla componente della varianza rappresentata dalla classe entro sezione/scuola ed anche perché viene assunta come irrilevante data la standardizzazione dei test. Si notino i coefficienti intra-classe per classe e scuola (0.112 e 0.057 rispettivamente), che rappresentano la proporzione di varianza residua attribuibile a questi due fattori, mentre è trascurabile l'effetto della sezione entro scuola. Anche tenendo conto di questi effetti "casuali" l'area di Tamburi mostra valori di QI attesi considerevolmente più bassi (di ben 13 punti) di quelli dell'area di riferimento (Talsano) ed i risultati dell'analisi non cambiano in modo sostanziale. Per questo motivo sono stati impiegati nell'analisi modelli di regressione lineare OLS, di più semplice interpretazione, trascurando quindi le possibili sorgenti di non-indipendenza, il cui apporto potrà essere considerato in una analisi successiva più approfondita. Per quanto riguarda l'effetto del Pb si osserva una ampia escursione in territorio negativo dell'intervallo di confidenza della stima.

Analisi delle subscale della batteria WISC-IV

Le medesime analisi svolte per il QI Totale sono state effettuate per le subscale Comprensione Verbale (Verbal Comprehension index, CV) (Tabella 6), Ragionamento Percettivo (Perceptual Reasoning, RP) (Tabella 7), Memoria di Lavoro (Working Memory, ML) (Tabella 8), Velocità di Elaborazione (Processing Speed VE) (Tabella 9), Abilità Generale (General Ability Index, GAI) (Tabella 10), Competenza Cognitiva (Cognitive Proficiency Index, CPI) (Tabella 11). I risultati non si discostano da quanto osservato per il QI Totale- Il Cd urinario presenta una debole associazione statisticamente significativa, di segno negativo, con la memoria di lavoro (WM) ed il Pb ematico con la Abilità generali GAI.

4.4 Batteria CANTAB

Le analisi descrittive della batteria CANTAB sono riassunte nella Tabella 12, che riporta i valori di ogni subtest nel gruppo totale e nelle diverse aree. Ogni subtest della CANTAB è stata poi analizzata con metodi regressivi in relazione alle variabili indipendenti considerate. Si osservano globalmente alterazioni delle funzioni di comportamento e iperattività nelle aree a minor distanza dalle emissioni, di Tamburi, Paolo VI e Statte.

Motor Screening Test

La latenza media (Mean latency) e l'errore medio (Motor Screening Mean error) sono analizzati nei modelli di regressione lineare riportati in Tabella 13. La latenza media è stata log-trasformata al fine di corrispondere agli assunti distribuzionali.

La Figura 7 mostra in particolare la performance al test in funzione dei livelli di Hg nei capelli, che ne aumenta la media degli errori.

Rapid Visual Information Processing

Le variabili "Rapid Visual Information Processing $\hat{A}$ " e "Probability of hit" rappresentano proporzioni e sono state assoggettate a trasformazione arcseno ($y' = \arcsin(y^{0.5})$) al fine di linealizzare le relazioni fra variabili indipendenti e variabile dipendente ed ottenere predizioni valide nel range 0–1.

La variabile “Total false alarms” rappresenta conteggi sovra-dispersi (dove la media di y risulta essere notevolmente più piccola della varianza empirica di y) ed è stata modellata nel contesto di un modello lineare generalizzato binomiale negativo (Tabella 14).

La Figura 8 mostra l'influenza sul test del Se ematico, che ne aumenta il totale di falsi allarmi.

Spatial Working Memory

I risultati del test sono riportati nella Tabella 15. La Figura 9 mostra l'influenza del Mn nei capelli sul test, che ne aumenta la produzione di errori.

Stop Signal Task

I risultati del test sono riportati nella Tabella 16. Le Figure 10 e 11 mostrano l'influenza del Pb ematico sul test, che ne aumenta rispettivamente gli errori di direzione e ne riduce la proporzione di fermate corrette. I risultati del subtest problems solved in minimum moves sono riportati nella Tabella 17.

4.5. Batteria CBCL

I risultati delle statistiche descrittive del test sono riportati nelle Tabelle 18a (osservazione dei genitori) e 18b (osservazione degli insegnanti), mentre i modelli regressivi sono nelle tabelle 19, 20, 22, 23. Si osservano anche in questa batteria testistica il medesimo andamento osservato per la WISC e la CANTAB con le aree a minor distanza dalle sorgenti inquinanti con maggiori alterazioni delle funzioni osservate.

La Figura 12 mostra l'aumento dei problemi totali, riportati sia da genitori che insegnanti, in funzione del Pb ematico.

4.6. Test SRS

I punteggi, riportati nella tabella 24, risultano costantemente significativamente più elevati nelle aree a minore distanza dalle sorgenti di emissione sia per le valutazioni dei genitori che per quelle degli insegnanti. Emerge quindi un potenziale disturbo del comportamento sociale.

Viene inoltre analizzato il T score totale attribuito dal genitore e dall'insegnante, utilizzando, per lo studio delle relazioni fra i biomarkers e il total T score un modello di regressione lineare ad effetti misti (Mixed Effects model) (Tabella 25). Viene infatti considerata come variabile dipendente il T score rilevato dai questionari somministrati ai genitori ed agli insegnanti (due osservazioni per ciascun soggetto) e nel modello viene considerata la non-indipendenza fra le osservazioni, che deriva per l'appunto dalla ripetizione delle misure sullo stesso soggetto ed anche la non-indipendenza derivante dall'appartenenza del soggetti ad una delle 11 scuole partecipanti.

Nel modello vengono congiuntamente considerati l'effetto dell'età, del sesso, della condizione socio-economica e dell'area di residenza, in modo da ottenere delle stime aggiustate per il possibile effetto confondente di queste variabili. Nel modello viene stimata la differenza sistematica fra gli scores riportati dai genitori rispetto a quelli riportati dagli insegnanti. Vengono assunti linearità (una preliminare indagine attraverso modelli lineari generalizzati-GAM non suggerisce importanti deviazioni da questo assunto quando le concentrazioni di metallo sono log-trasformate) ed additività (non vengono considerate al momento interazioni fra le variabili).

La stessa metodica (modelli di regressione lineare ad effetti misti) è stata usata anche nella analisi degli score della Child Behavior CheckList quando la stessa misura viene riportata da genitori e insegnanti.

La Figura 13 mostra infine l'aumento del total score in funzione del Pb ematico, evidenziando quindi un contributo della esposizione a Pb nella genesi dei disturbi del comportamento sociale che possono condurre all'autismo e alla ADHD.

4.7. Matrici Progressive di Raven

Le analisi descrittive del test sono riportate nella tabella 26 che evidenzia una significativa riduzione delle abilità intellettive materne nell'area di Tamburi rispetto alle altre aree, pur rimanendo all'interno dei limiti di normalità del test, compresa fra 25° e 75° centile.

4.8. Eventi stressanti di Paykel

Le analisi descrittive della scala "Eventi stressanti di Paykel" sono riportate nella tabella 27 che riporta i valori di tre variabili (numero eventi stressanti, intensità media degli eventi stressanti e capacità di controllo).

Si osserva una differenza significativa nel numero di eventi stressanti riferiti che risultano inferiori per le madri residenti nella zona di Tamburi, mentre non si osservano differenze statisticamente significative tra le zone per le variabili relative a intensità e controllo. Si evidenzia la necessità di approfondire le analisi statistiche, poichè il questionario potrebbe risentire di differenze socioculturali che determinerebbero differenze nelle capacità introspettive, nelle modalità di percezione e nella gestione di un evento stressante.

4.9. Condizioni di potenziale disturbo clinico

L'impiego dei dati normativi per le batterie WISC, CANTAB, CBCL e Social Responsiveness, ha consentito l'individuazione di soggetti con potenziale disturbo clinico e pre-clinico a carico di funzioni neuropsichiche.

Nella popolazione esaminata sono stati riscontrati 45 soggetti con punteggi eccedenti i dati normativi, pari al 15% della popolazione esaminata di 299 soggetti.

La distribuzione dei casi è risultata del 9% nell'area fino a 5 km dalle emissioni, del 4% nell'area fra 5 e 10km e del 2% nell'area a distanza >10km.

I soggetti identificati sono stati invitati, tramite colloquio clinico condotto da due psicologi, ad accedere alle strutture pubbliche specialistiche in Neuropsichiatria Infantile allo scopo di completare gli iter diagnostici. Dei 45 casi identificati, 22 hanno attivato gli approfondimenti presso la Neuropsichiatria Infantile, 1 presso specialisti del territorio. Un totale di 18 soggetti ha rifiutato la prosecuzione degli approfondimenti senza produrre motivazioni, 4 soggetti non hanno effettuato gli approfondimenti per riferita remissione dei sintomi riportati nei questionari. Alle famiglie dei soggetti che non hanno effettuato gli approfondimenti clinici suggeriti è stato consigliato un monitoraggio attento e l'invito a rivolgersi ad uno specialista in caso di ricomparsa dei sintomi.

Le indagini cliniche effettuate dalla neuropsichiatria territoriale sono tutt'ora in corso e produrranno i codici diagnostici che verranno inseriti nel database dello studio allo scopo di procedere ad una analisi mirata sui determinanti ambientali e socioeconomici dei disturbi osservati.

5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Le patologie del neurosviluppo ed in particolare autismo, sindrome da deficit di attenzione ed iperattività (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder- ADHD*), disturbi dell'apprendimento e del comportamento, sono in aumento a livello globale ed in Italia. Nonostante la Legge del 18/8/15, n.134, che disciplina diagnosi, cura e abilitazione di soggetti con disturbi dello spettro autistico, non è nota con certezza la frequenza epidemiologica dei disturbi e sono carenti i servizi di diagnosi e cura, soprattutto nel Sud Italia.

Sono noti dalle letteratura scientifica internazionale i possibili determinanti di natura ambientale che possono, unitamente alla predisposizione genetica, aumentare le patologie del neurosviluppo. Essi comprendono metalli pesanti e composti organici quali PCB e diossine.

L'area di Taranto è stata interessata per decenni dall'impatto di tali emissioni industriali sull'ambiente e sulla salute di lavoratori e cittadini. Ciò nonostante, non sono stati a tutt'oggi indagati i possibili effetti di queste esposizioni sulla sfera dello sviluppo neuropsicologico.

Questo studio è stato pertanto programmato dall'Istituto Superiore di Sanità in stretta collaborazione con l'ASL di Taranto e con il coinvolgimento attivo dell'Università di Brescia, che ha condotto ricerche analoghe nel territorio bresciano, per indagare un campione di 300 soggetti in età scolare di età da 6 ad 11 anni, suddivisi equamente fra maschi e femmine e residenti nelle aree di Tamburi, Statte, Paolo VI, Taranto, Talsano, situate a distanza incrementale dalla zona di emissione industriale. Il reclutamento è avvenuto grazie alla collaborazione offerta dall'Ufficio Scolastico Provinciale di Taranto che ha reso disponibili le proprie infrastrutture per lo svolgimento delle attività.

I soggetti sono stati esaminati da un team di psicologhe con vasta esperienza testistica, sia nell'adulto che in età pediatrica, attraverso una completa valutazione delle funzioni neurocomportamentali, fra cui: i) il Quoziente Intellettivo; ii) le funzioni esecutive, con particolare riferimento ai test diagnostici per ADHD; iii) il comportamento sociale con particolare riferimento ai test di screening per l'autismo; iv) i tratti psicopatologici quali ansia e depressione.

Sono state considerate anche variabili riguardanti lo stato socio economico ed il livello culturale delle famiglie di appartenenza, fattori in grado di influenzare lo sviluppo neuropsicologico.

I soggetti sono stati sottoposti a prelievo di sangue, urine e capelli per il biomonitoraggio dell'esposizione a metalli potenzialmente neurotossici quali Pb, Mn, As, Hg e Cd e al Se in quanto coinvolto nel complesso sistema di difesa contro lo stress ossidativo.

I risultati evidenziano, in sintesi, i seguenti aspetti:

1. Valori di biomonitoraggio (dose interna dei metalli) non elevati, nella loro globalità, rispetto ai riferimenti considerati e non indicativi di sorgenti di esposizione specifiche, non risultando distribuiti diversamente in funzione delle zone di residenza nè della distanza dalle sorgenti emmissive. Si rende comunque necessaria una verifica dei livelli di cadmio e delle specie di arsenico nelle urine per identificare con precisione le sorgenti di esposizione.
2. Riduzione del QI rilevata con la batteria WISC nelle aree di Tamburi e Paolo VI, dove è evidente anche un livello di SES (stato socioeconomico) fondamentalmente medio-basso (Figura 3), confermato dalla proporzionalità del QI con il livello SES (Figura 4) ed in relazione alle *performances* materne nelle Matrici Progressive (SPM, ampiezza delle abilità mentali) (Figura 5), rispetto alle aree a maggiore distanza dalle sorgenti di emissione calcolate rispetto agli impianti ILVA;
3. Aumento di iperattività e tratti psicopatologici (ansia e depressione), riduzione dell'attenzione e alterazione del comportamento sociale, rilevati con le batterie CANTAB,

- CBCL e SRS, nelle aree di Tamburi, Paolo VI, Statte rispetto alle aree a maggiore distanza dalle sorgenti di emissione calcolate rispetto agli impianti ILVA;
4. Potenziale aumento di patologie del neurosviluppo, quali ritardo intellettivo, ADHD, autismo e di tratti psicopatologici, quali ansia e depressione nelle aree di Tamburi, Paolo VI, Statte rispetto alle aree a maggiore distanza dalle sorgenti di emissione. Il dato deve essere confermato mediante approfondimento clinico specialistico;
 5. Associazione dei punteggi di QI, test di iperattività, disturbi dell'attenzione e del comportamento sociale, rilevati con le batterie CANTAB, CBCL e SRS, con gli indicatori di biomonitoraggio, in modo particolare il piombo ematico.
 6. Gli effetti osservati a carico delle funzioni neuropsicologiche risultano in relazione alla zona di residenza, alla distanza dalle sorgenti di emissione e al biomonitoraggio del piombo, e permangono significativi anche dopo aver controllato l'influenza, comunque elevata, dei fattori socio economici e culturali legati alle famiglie di appartenenza dei soggetti. La distanza è stata calcolata con riferimento agli impianti ILVA, nelle cui adiacenze insistono anche una raffineria ed un cementificio.
 7. In particolare, per i dati di biomonitoraggio:
 - a. Mercurio e manganese nei capelli: il valore mediano di mercurio (come metil-mercurio, 476 ng/g) e manganese (135 ng/g) nei capelli ottenuto nello studio è del tutto paragonabile o inferiore a quello misurato in altri studi nazionali ed internazionali per soggetti esposti e non esposti di età paragonabile;
 - b. Mercurio urinario: per i valori di Hg urinario (mercurio inorganico e/o metallico), 221 soggetti hanno un livello di elemento al di sotto del LOQ mentre i restanti 78 hanno concentrazioni inferiori al valore limite HBM-I (7 ng/ml);
 - c. Arsenico urinario: per l'arsenico totale urinario il valore mediano (8.3 ng/ml) risulta essere leggermente più alto delle mediane del NHANES (5.5 ng/ml) e del GerES IV (4.5 ng/ml). Dopo speciazione per i valori superiori a 50 ng/ml di As totale (21 campioni) si è evidenziata l'As-Betaina (di origine alimentare e non tossica) come composto principale, rappresentando da sola circa il 93% del contenuto totale di As. Considerando anche che la somma di As+3 e As+5 risulta di circa 1 ng/ml o meno si possono escludere esposizioni potenzialmente pericolose per la salute nei 21 campioni esaminati;
 - d. Cadmio urinario: riguardo al livello urinario di cadmio, 174 bambini hanno una concentrazione urinaria inferiore all'HBM-I, 125 ne hanno una intermedia tra HBM-I e HBM-II: ma nessun valore è superiore al BE_{POD} di 4.6 ng/ml. Da questi risultati possiamo concludere che i 125 soggetti la popolazione allo studio con valori di Cd urinario superio di al valore di HBM-I dovrebbero essere rivalutati dalle istituzioni preposte. Dal momento che non sembra esserci un apporto del fumo passivo sulla dose interna di Cd (almeno come rilevato da questionari, dai quali emerge che soltanto il 10 % dei soggetti è esposto a questa fonte) attenzione dovrà essere posta al possibile contributo della dieta (vegetali a foglia verde, patate, granaglie, oltre a pesce locale) e della presenza di piercing metallici (36 dei 125 bambini hanno piercing);
 - e. Piombo ematico: il 95° percentile del Pb nel sangue ottenuto in questo studio è pari a 17.02 µg/L; la mediana (8.40 ng/ml) risulta la metà di quanto misurato in 299 adolescenti bresciani e di quello del GerES IV ed è confrontabile con lo studio americano NHANES (6.40 ng/ml). L'*EFSA CONTAM Panel* riporta, come '*reference point*' per problemi nello sviluppo cognitivo nei bambini (misurato come IQ), una *benchmark* dose corrispondente ad un rischio aggiuntivo dell'1% (BMDL01) pari a 12 µg Pb/L, che coincide con l'80° percentile osservato nel gruppo di bambini esaminato. Quindi, il restante 20 % dei soggetti ha un livello ematico di Pb superiore alla BMDL01. Anche se i dati riscontrati nel loro insieme risultano minori o dello stesso tenore di altri studi le indicazioni tossicologiche vanno nella direzione di

concentrazioni di Pb ematico più basse possibili: la relazione tra Pb ematico ed effetto neurologico, infatti, è rappresentata da una curva non lineare che riflette un impatto relativo maggiore per le concentrazioni più basse.

- f. Selenio ematico: il valore mediano di selenio nei bambini di Taranto (142 ng/ml) garantisce una dose interna dell'elemento in grado di ottemperare all'attività antiossidante.

Lo studio ha permesso di rilevare una situazione di potenziale presenza di disturbi clinici e preclinici del neurosviluppo nell'area di Taranto, non riconosciuti e non adeguatamente sottoposti ad interventi preventivi, terapeutici e riabilitativi. Il 15% di potenziali diagnosi cliniche osservato nel campione esaminato, basato per definizione su soggetti supposti sani, indica l'opportunità di ulteriori approfondimenti diagnostici ed epidemiologici. Si tratta comunque di un risultato in linea con i dati epidemiologici mondiali sulle patologie del neurosviluppo comprendenti autismo, *ADHD*, disturbi dell'apprendimento e del comportamento, che interessano il 10-15% delle nascite (Bloom e coll., 2010).

I disturbi osservati sono maggiormente evidenti nelle aree in prossimità delle emissioni industriali ed in funzione inversa rispetto alla distanza dalle sorgenti, calcolata in riferimento ai camini di emissione dell'ILVA, nelle cui adiacenze insistono anche una raffineria ed un cementificio. I risultati delle prove neuropsicologiche risultano associati, in parte, agli inquinanti metallici misurati con il biomonitoraggio, in special modo al piombo. Il ruolo dell'esposizione ad agenti neurotossici risulta pertanto uno dei determinanti degli effetti osservati nell'area di Taranto, assieme allo stato socioeconomico. Data la natura trasversale delle osservazioni non è possibile attribuire un ruolo di causalità e considerando la non disponibilità di dati di monitoraggio ambientale non è possibile identificare con precisione le sorgenti di esposizione. Questo primo studio ha prodotto pertanto importanti risultati iniziali e individuato talune limitazioni che potranno essere affrontate e risolte mediante ulteriori approfondimenti.

Le limitazioni dello studio risiedono: i) nella dimensione campionaria, probabilmente insufficiente per regolare adeguatamente la quantità di informazioni relativa ai diversi inquinanti considerati in aggiunta alle covariate relative ai fattori socioeconomici, l'età ed il sesso dei soggetti, nonché le diverse aree di residenza; ii) la non disponibilità di dati di monitoraggio biologico relativi ad epoche pregresse, caratterizzate da prevedibili più elevati livelli di emissioni industriali, relative soprattutto all'epoca prenatale e postnatale dei soggetti esaminati in cui si realizza una maggiore vulnerabilità durante lo sviluppo delle funzioni nervose; iii) la non disponibilità di dati di esposizione ambientali relativi sia ai metalli indagati che a composti organici quali PCB e diossine, potenzialmente neurotossici. Ciò impedisce la realizzazione di profili di rischio integrati fra assorbimento inalatorio e per ingestione di cibi contaminati e non consente di definire in maniera più accurata le sorgenti di rischio mediante analisi spaziale delle relazioni dose-effetto.

Il database realizzato costituisce un primo passo importante per poter approfondire le tematiche in oggetto. Ulteriori analisi sui dati raccolti saranno opportune al fine di:

1. esaminare il ruolo delle interazioni fra i vari metalli misurati mediante modelli di analisi di regressione quali Bayesian Kernel Machine (Bobb e coll., 2015) e Weighted Quantile Sum regression (Czarnota e coll., 2015) che consentono di valutare le interazioni fra elementi e la loro possibile associazione con gli outcome neuropsicologici;
2. integrare i diversi score delle funzioni neuropsicologiche indagate in indici di funzione neuropsichica più generali, per valutare le relazioni con l'esposizione e le covariate;
3. completare le analisi sui casi potenzialmente clinici e pre-clinici valutando il ruolo dell'esposizione ad inquinanti e delle covariate considerate.

Ulteriori ricerche potranno consentire di ovviare alle limitazioni attuali, mediante allargamento della casistica ad una numerosità per lo meno doppia rispetto a quella attuale ed estesa anche a fasce di età fra 11 e 15 anni. Ulteriori analisi di speciazione si rendono necessarie per una chiara definizione del possibile introito alimentare di arsenico e mercurio, ed anche per uno studio sulle forme più ossidate e quindi maggiormente tossiche, di manganese. Grazie alla raccolta di denti decidui che i partecipanti hanno consegnato durante lo studio, sarà possibile procedere ad una ricostruzione delle esposizioni pregresse grazie alla analisi per ablazione laser di sezioni ultrasottili della dentina corrispondenti alle epoche pre e post-natali in cui si è realizzata la deposizione di inquinanti metalli ed organici (Arora e Austin, 2013). I dati di monitoraggio biologico dovranno inoltre essere integrati dai dati di misure ambientali attuali e pregresse del particolato PM10 e PM2.5 e della sua composizione chimica in termini di contenuto di metalli, IPA, etc..

La valutazione retrospettiva comparata di questi dati consentirà di ricostruire i livelli di esposizione ad inquinanti cui sono stati esposti i soggetti nell'arco degli ultimi 15 anni e costruire indici cumulativi secondo la nuova valutazione integrate dell'esposoma (Cui e coll., 2016).

Ciò permetterà di valutare l'andamento dell'esposizione in funzione degli interventi di prevenzione attuati nelle aree target e di relazionare agli indicatori di salute attuali i livelli di esposizione sperimentati anche in epoche precedenti. L'impatto osservato oggi sul neurosviluppo nell'area di Taranto potrebbe infatti derivare da esposizioni pregresse di maggiore entità realizzatesi nelle fasi prenatali di maggiore vulnerabilità.

FIGURE

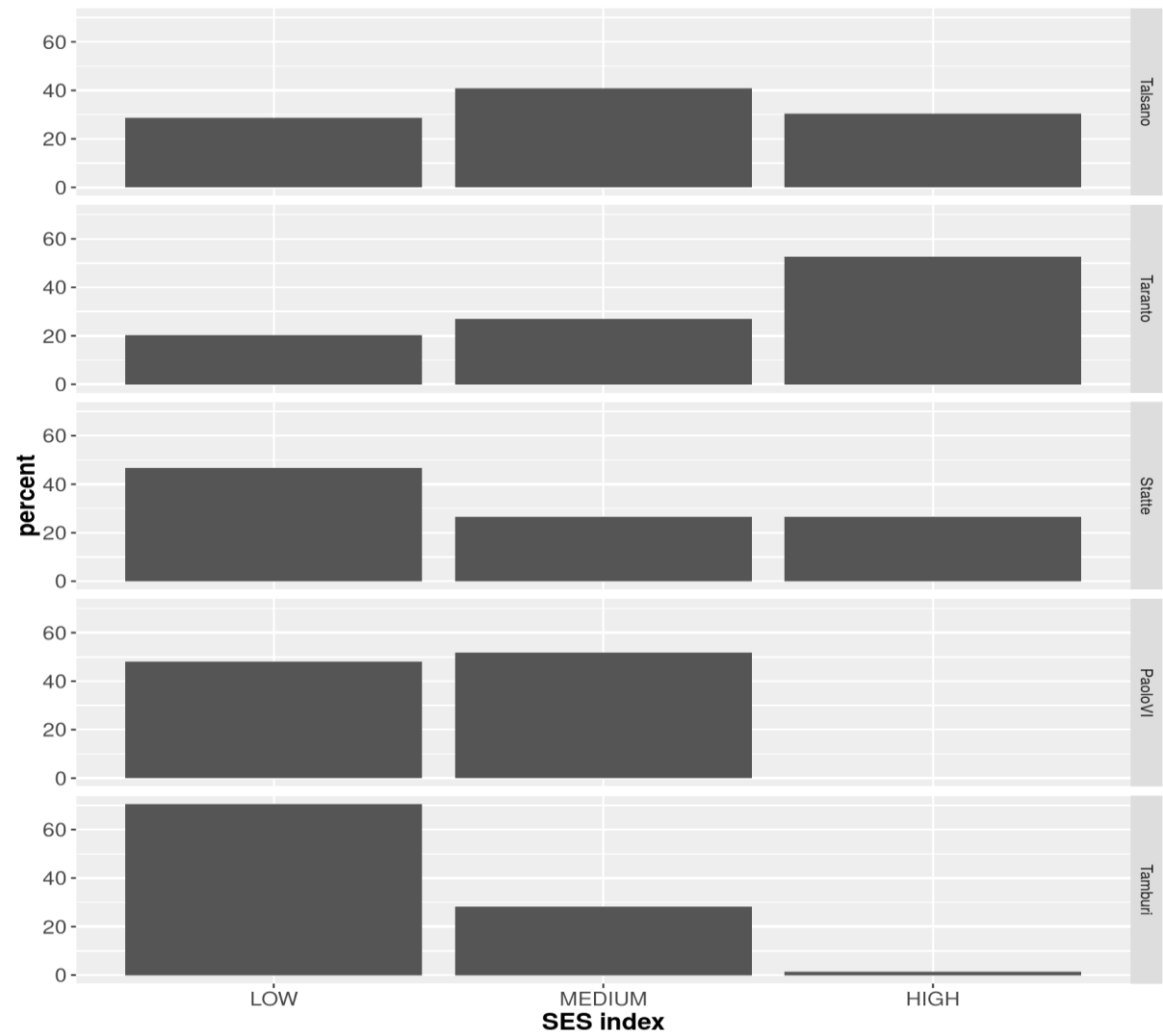


Figura 1. Stato socio-economico per area

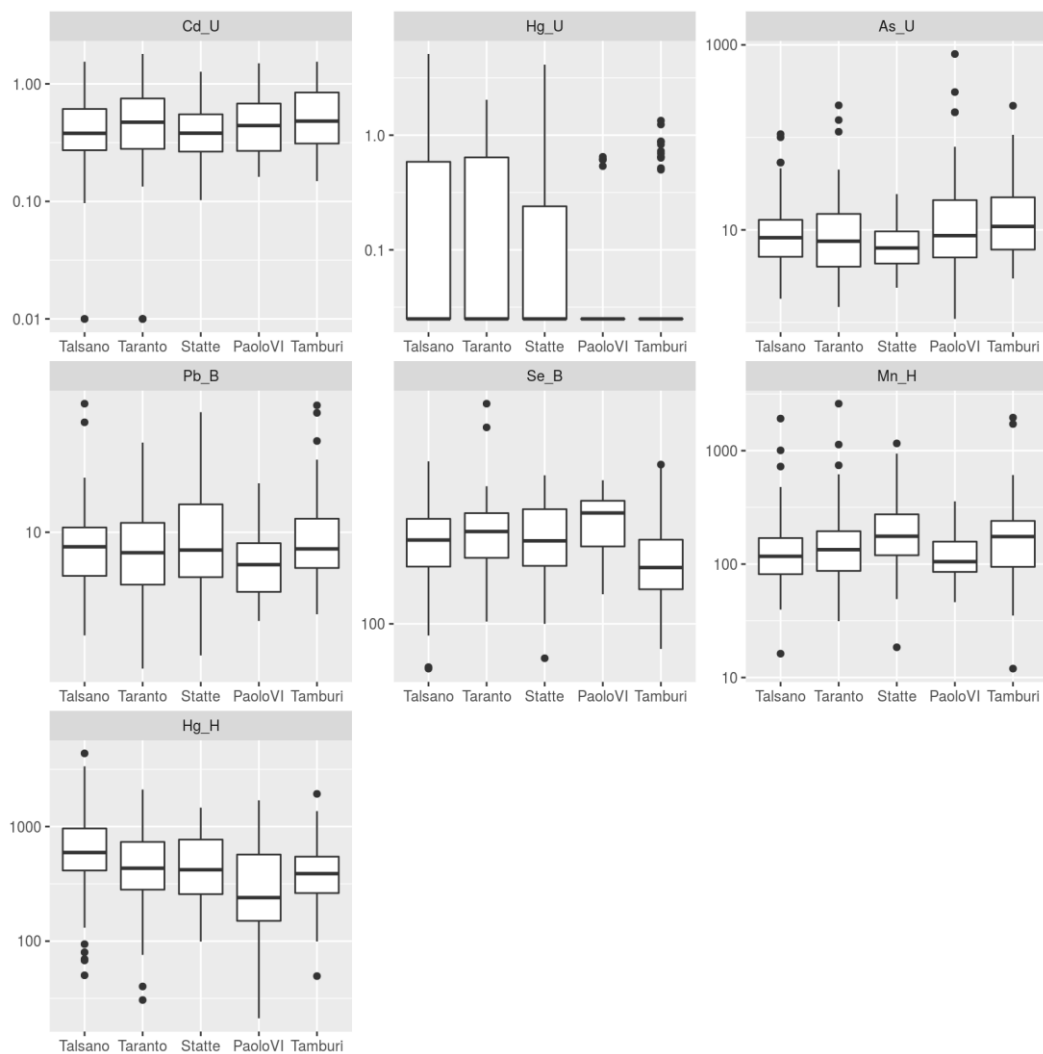


Figura 2. Distribuzione dei biomarcatori per area di residenza. I valori sono indicati in scala logaritmica. Cd_U, Hg_U, As_U: livelli urinari (ng/ml); Pb_B, Se_B: livelli nel sangue (ng/ml); Hg_H, Mn_H: livelli nei capelli (ng/g)

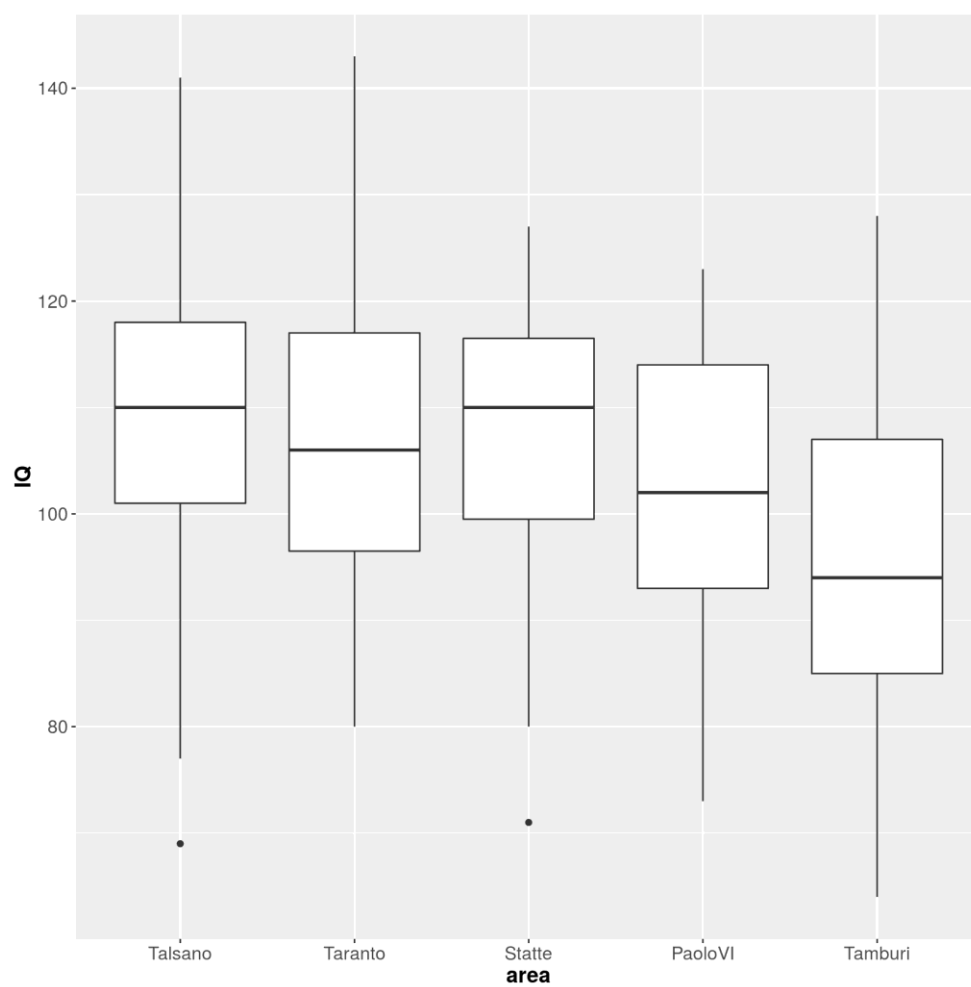


Figura 3. Distribuzione del QI totale nel gruppo generale e nelle aree di residenza.

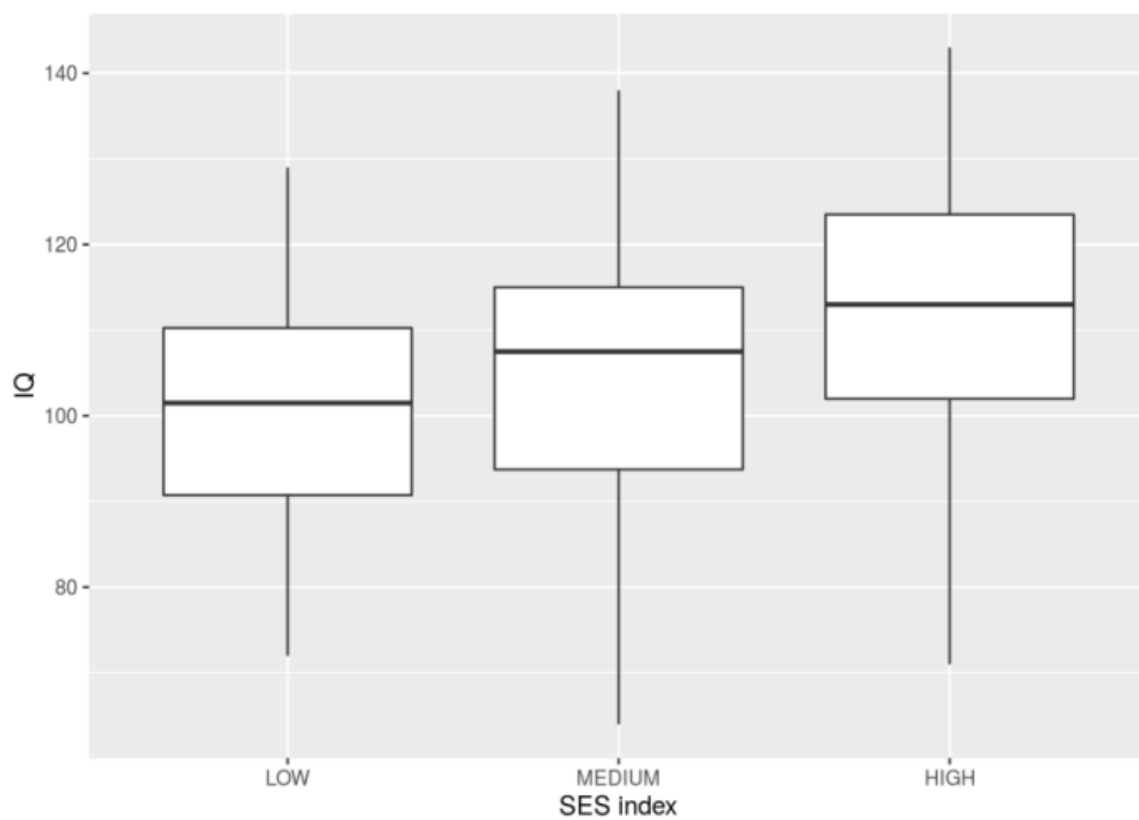


Figura 4. Distribuzione del QI totale in funzione del livello socio-economico espresso dall'indice SES

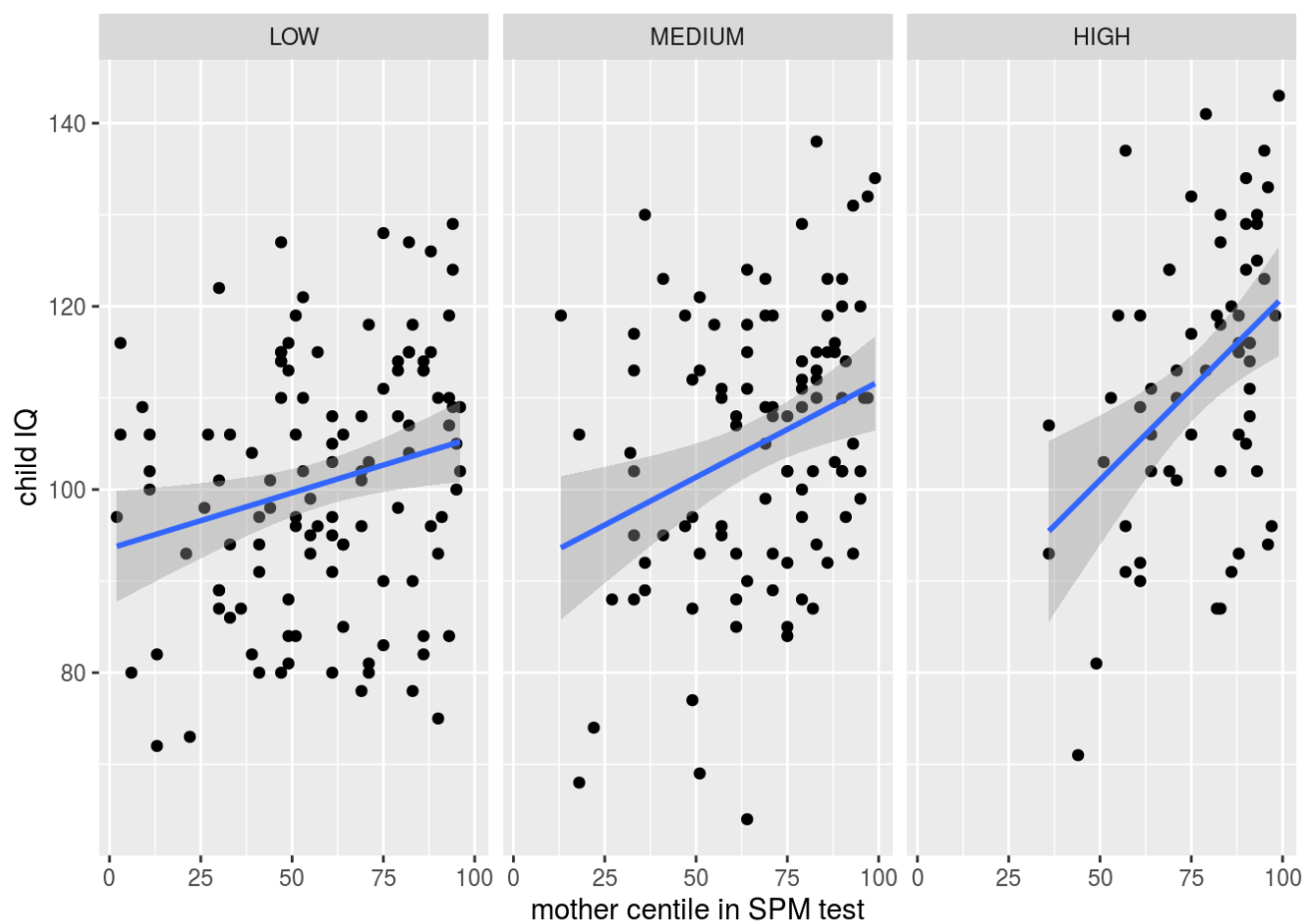


Figura 5. Associazione fra QI Totale e performance materno al test SPM-centili, in funzione del livello socio-economico valutato tramite Indice SES

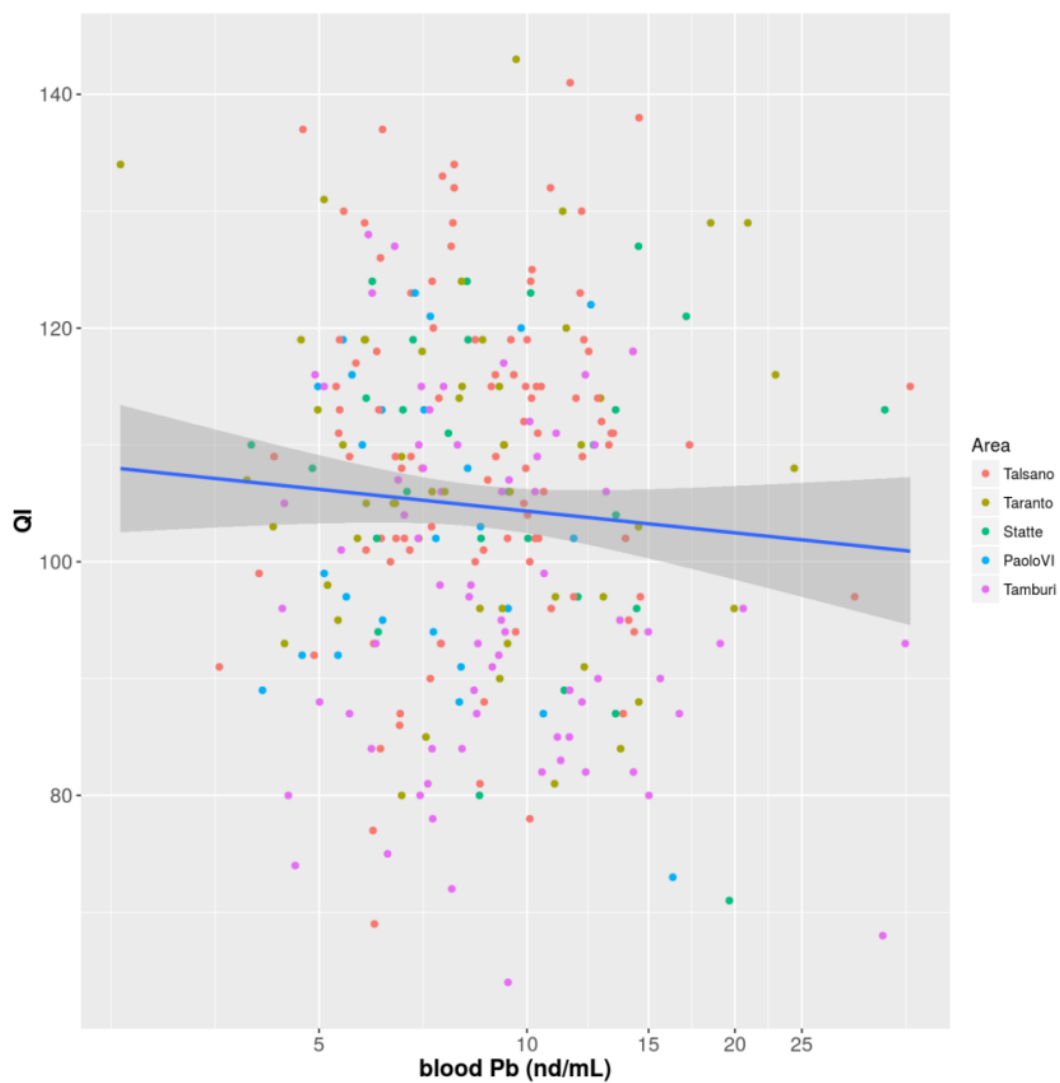


Figura 6. QI Totale in funzione dei livelli di Pb ematico

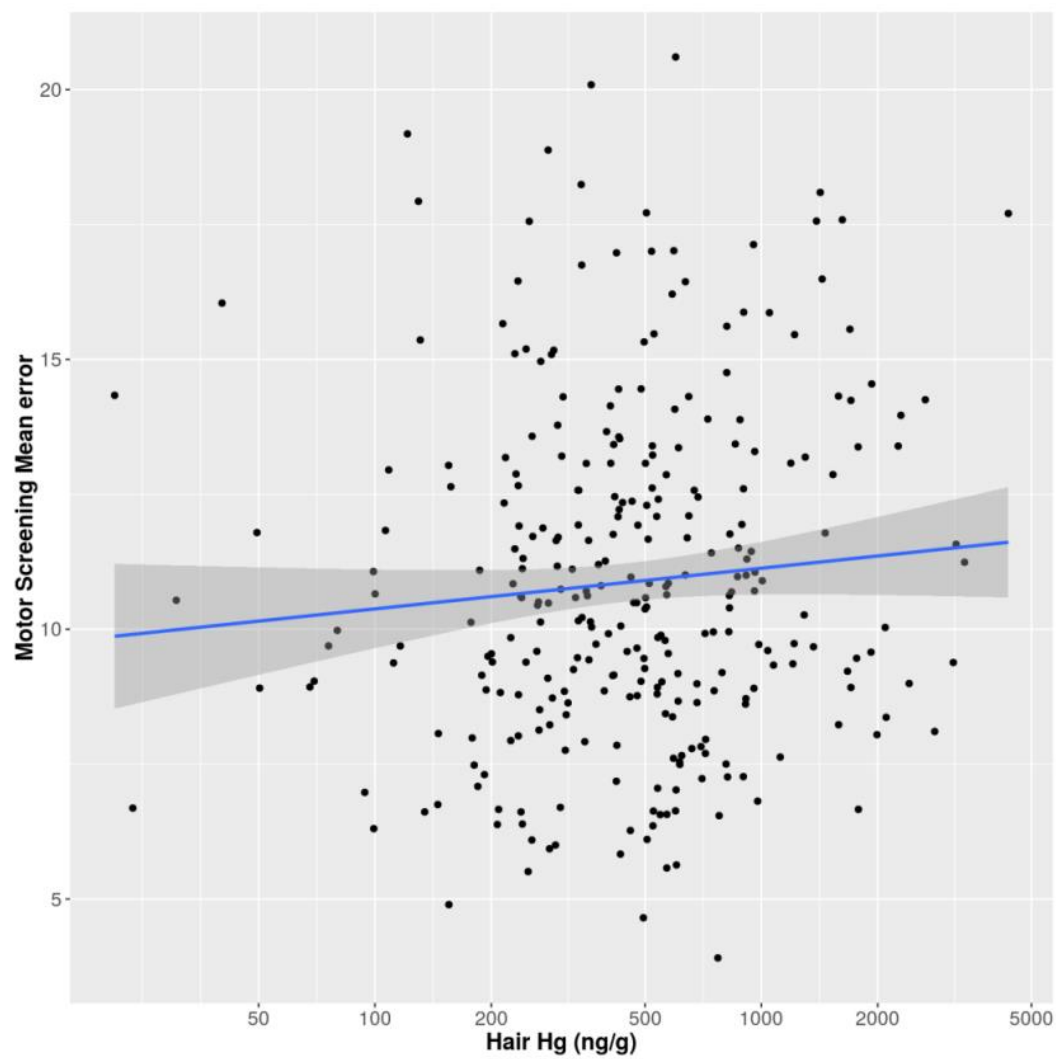


Figura 7. Performance al test Motor Screening (Mean error) della batteria CANTAB in funzione dei livelli di Hg nei capelli.

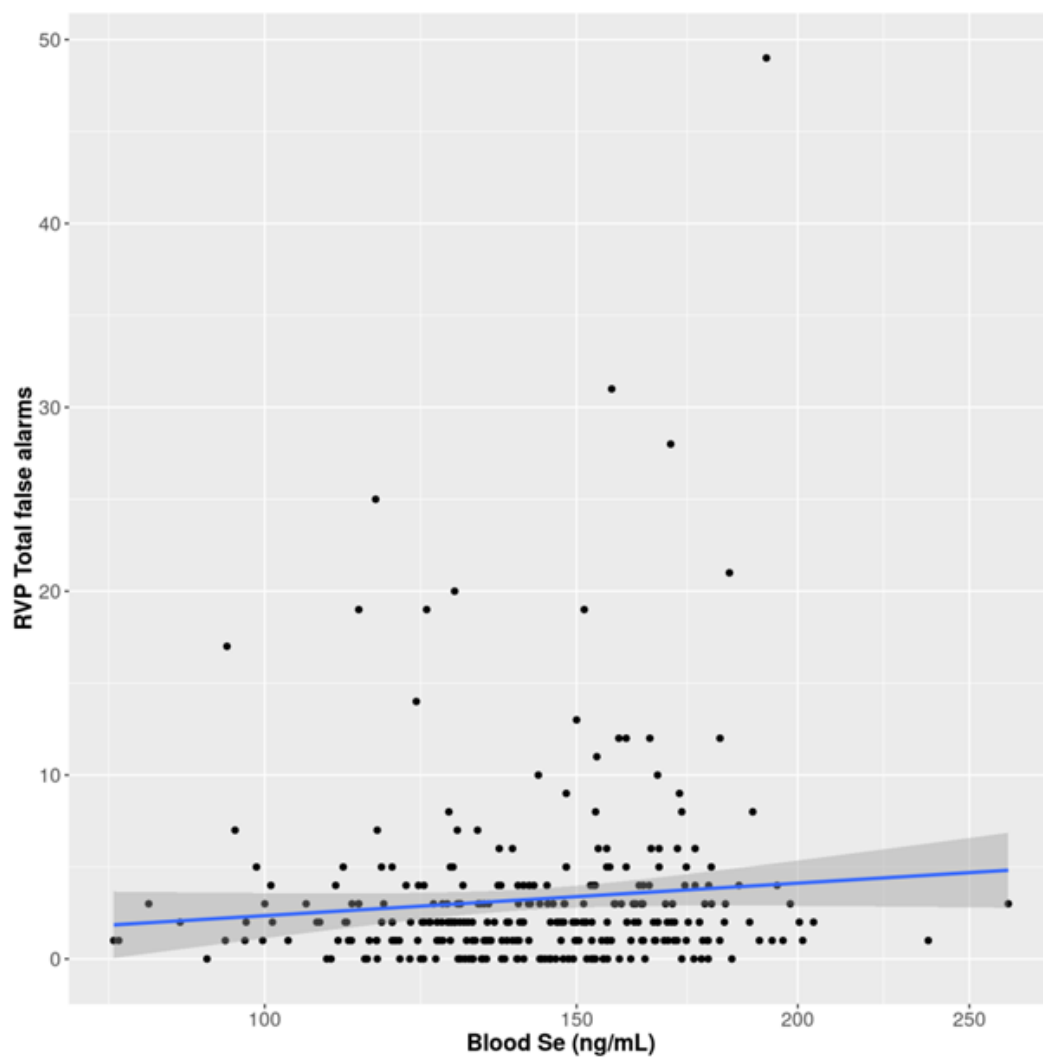


Figura 8. Performance al test Rapid Visual Information Processing (Total false alarm) della batteria CANTAB in funzione dei livelli di Se nel sangue.

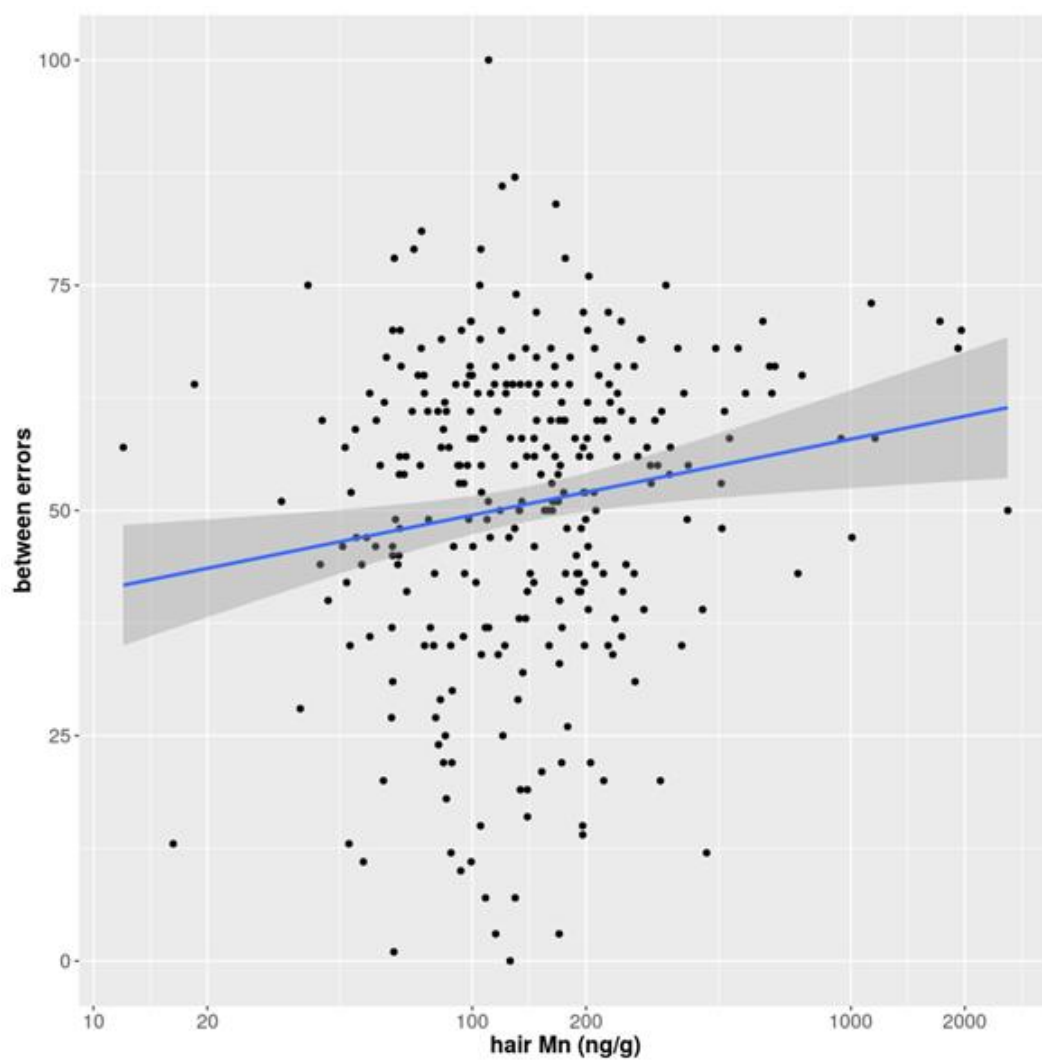


Figura 9. Associazione fra test Spatial Working Memory della Batteria CANTAB e Mn nei capelli, che ne aumenta gli errori.

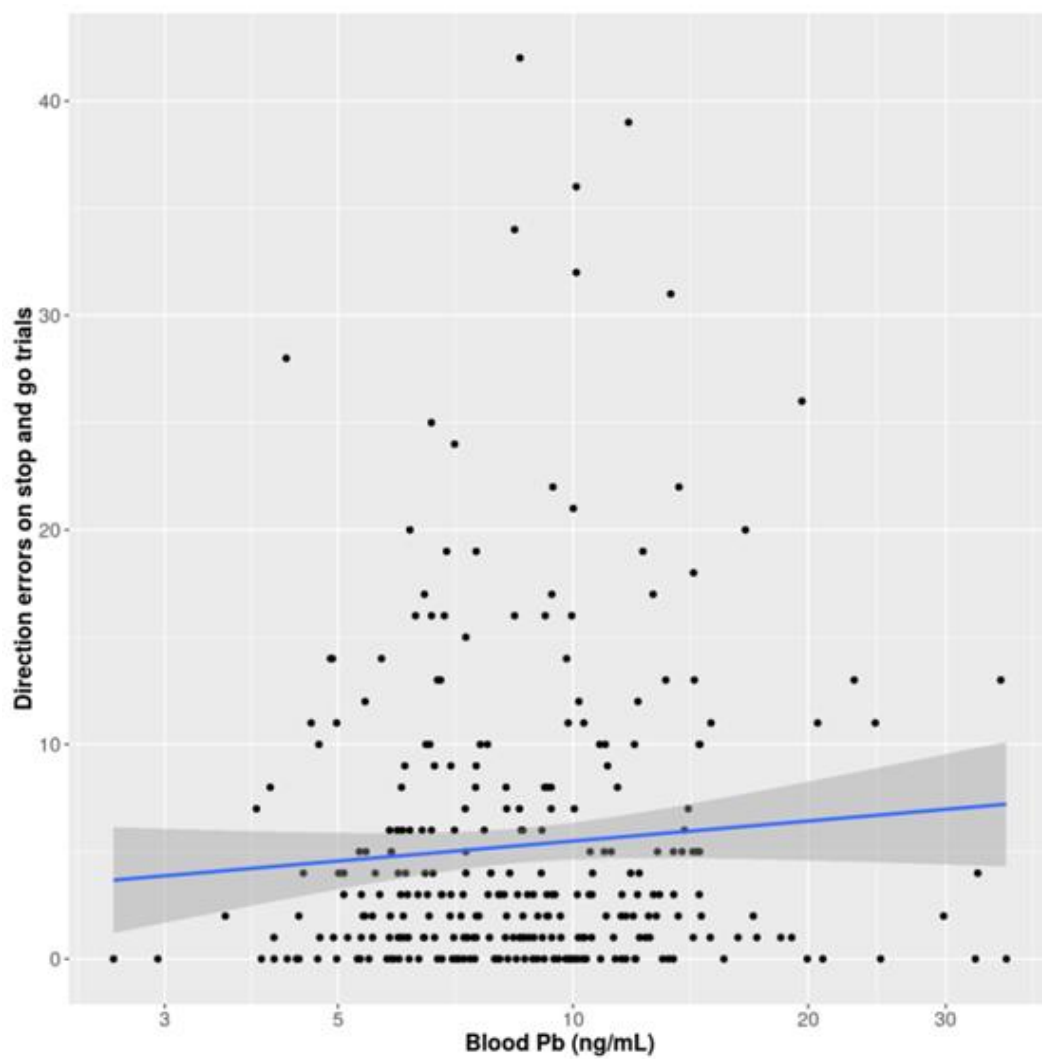


Figura 10. Associazione fra test Stop Signal Task della Batteria CANTAB e Pb ematico che ne aumenta gli errori di direzione.

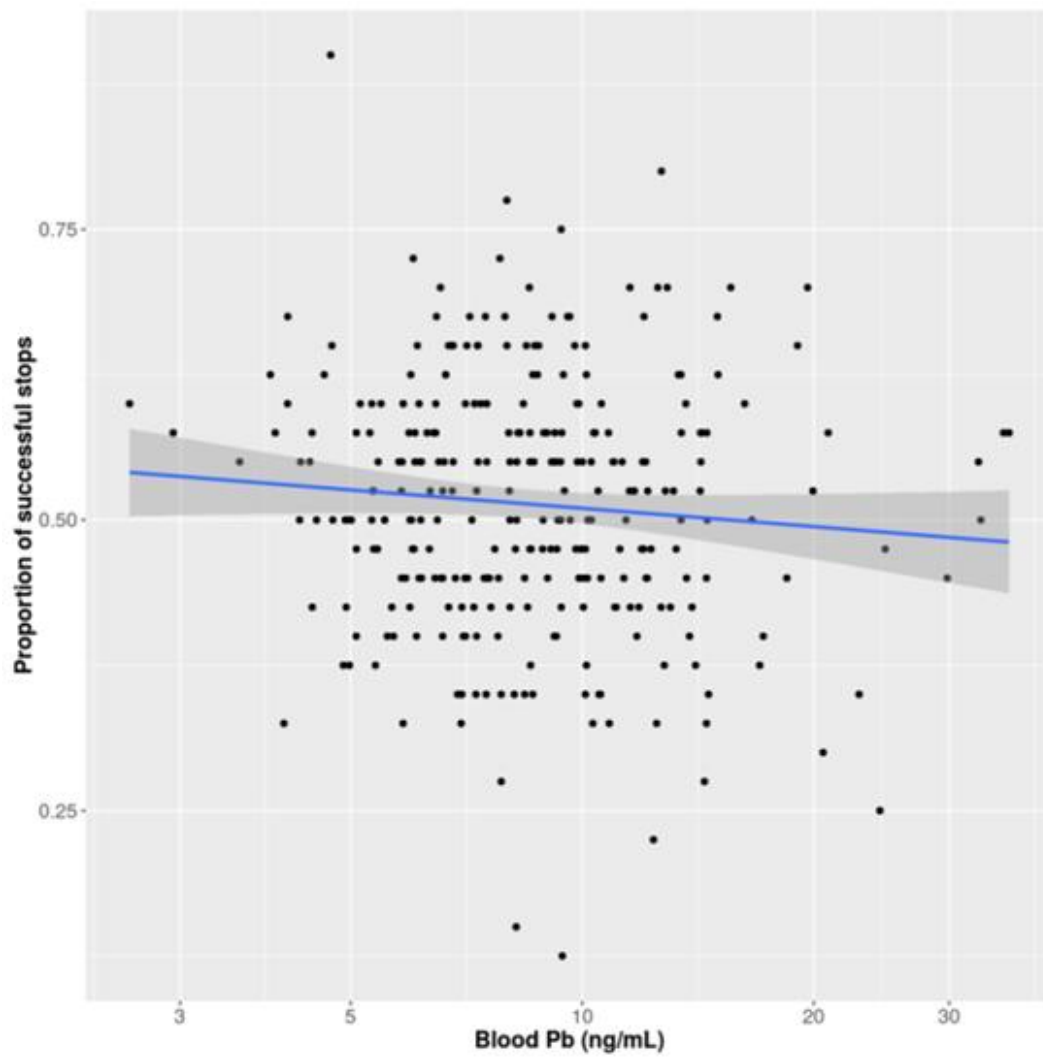


Figura 11. Associazione fra test Stop Signal Task della Batteria CANTAB e Pb ematico che ne riduce la proporzione di fermate corrette.

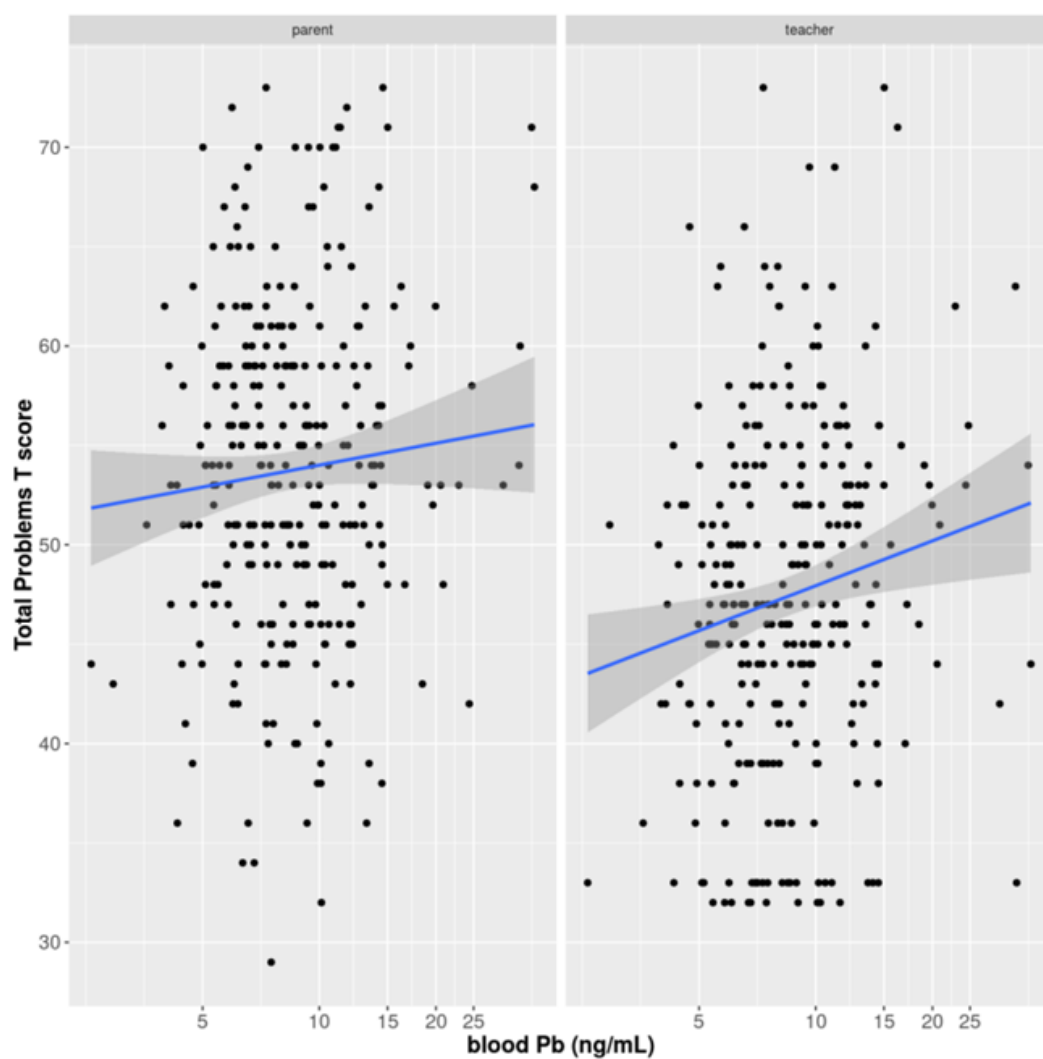


Figura 12. Aumento dei Problemi Totali (T scores) rilevati dalla Batteria CBCL, riportati sia da genitori che da insegnanti, in funzione del Pb ematico.

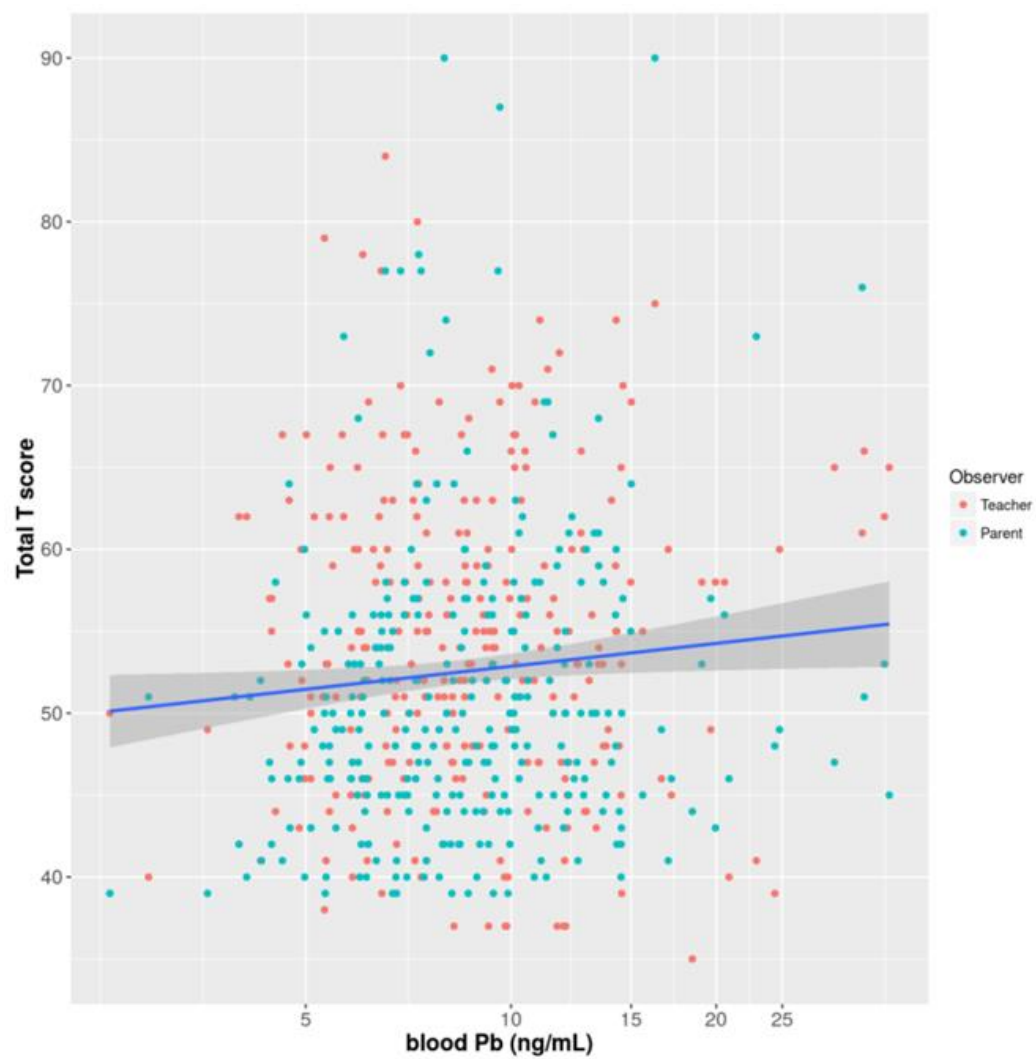


Figura 13. Aumento della Social Responsiveness Scale (Total T scores) in funzione del Pb ematico

TABELLE

Tabella 1. Aspetti socio-demografici: statistiche descrittive

	Total No. 299	Talsano No. 105	Taranto No. 59	Statte No. 30	PaoloVI No. 27	Tamburi No. 78	P-value † †
Sesso (F) †	161 (53.8%)	54 (51.4%)	30 (50.8%)	15 (50.0%)	11 (40.7%)	51 (65.4%)	0.15
Età (anni)	8.6 (±1.5)	8.7 (±1.5)	8.3 (±1.4)	8.0 (±1.1)	8.7 (±1.4)	9.0 (±1.6)	0.01
Peso (Kg)							0.15
Media (SD)	33.2 (±10.1)	33.5 (±10.2)	31.5 (±9.6)	30.2 (±8.8)	32.8 (±10.4)	35.2 (±10.5)	
Altezza (cm)							0.48
Media (SD)	133.5 (±11.4)	134.0 (±10.5)	132.4 (±10.4)	130.5 (±7.6)	134.6 (±12.8)	135.0 (±14.2)	
BMI (Kg/m²)							0.051
Media (SD)	18.2 (±3.7)	18.0 (±3.7)	17.6 (±3.5)	17.2 (±3.9)	18.0 (±3.5)	19.5 (±3.7)	
# Fratelli							0.44
Nessuno	29 (9.7%)	15 (14.3%)	6 (10.2%)	3 (10.0%)	1 (3.7%)	4 (5.1%)	
Uno	175 (58.5%)	65 (61.9%)	29 (49.2%)	17 (56.7%)	19 (70.4%)	45 (57.7%)	
Due	65 (21.7%)	18 (17.1%)	16 (27.1%)	6 (20.0%)	5 (18.5%)	20 (25.6%)	
Tre o più	15 (5.0%)	3 (2.9%)	5 (8.5%)	2 (6.7%)	1 (3.7%)	4 (5.1%)	
# Fratelli conviventi							0.46
Nessuno	34 (11.4%)	17 (16.2%)	7 (11.9%)	4 (13.3%)	1 (3.7%)	5 (6.4%)	
Uno	160 (53.5%)	58 (55.2%)	26 (44.1%)	17 (56.7%)	17 (63.0%)	42 (53.8%)	
Due	67 (22.4%)	19 (18.1%)	17 (28.8%)	7 (23.3%)	5 (18.5%)	19 (24.4%)	
Tre o più	13 (4.3%)	3 (2.9%)	5 (8.5%)	1 (3.3%)	1 (3.7%)	3 (3.8%)	
Classe							0.001
I	65 (21.7%)	21 (20.0%)	17 (28.8%)	8 (26.7%)	6 (22.2%)	13 (16.7%)	
II	40 (13.4%)	15 (14.3%)	7 (11.9%)	6 (20.0%)	4 (14.8%)	8 (10.3%)	
III	57 (19.1%)	18 (17.1%)	14 (23.7%)	9 (30.0%)	8 (29.6%)	8 (10.3%)	
IV	58 (19.4%)	18 (17.1%)	15 (25.4%)	6 (20.0%)	3 (11.1%)	16 (20.5%)	
V	79 (26.4%)	33 (31.4%)	6 (10.2%)	1 (3.3%)	6 (22.2%)	33 (42.3%)	
Stato Socio-Economico							< 0.0001
BASSO	124 (41.5%)	30 (28.6%)	12 (20.3%)	14 (46.7%)	13 (48.1%)	55 (70.5%)	
MEDIO	103 (34.4%)	43 (41.0%)	16 (27.1%)	8 (26.7%)	14 (51.9%)	22 (28.2%)	
ALTO	72 (24.1%)	32 (30.5%)	31 (52.5%)	8 (26.7%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	

† Sesso: Femminile ; † † Kruskal Wallis test per le variabili continue, Chi-quadrato per variabili categoriche.

Tabella 2. Biomarcatori per area di residenza

	Totale No. 299	Talsano No. 105	Taranto No. 59	Statte No. 30	PaoloVI No. 27	Tamburi No. 78	Unità	P †
Cd-U	0.4 (0.3-0.7)	0.4 (0.3-0.6)	0.5 (0.3-0.8)	0.4 (0.3-0.6)	0.4 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.8)	ng/mL	0.11
Hg-U	0.0 (0.0-0.5)	0.0 (0.0-0.6)	0.0 (0.0-0.6)	0.0 (0.0 - 0.4)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	ng/mL	0.009
As-U	8.3 (5.1 - 15.1)	8.2 (5.1 - 12.8)	7.5 (4.0-14.9)	6.4 (4.3-9.6)	8.7 (5.0-21.0)	10.9 (6.1-22.5)	ng/mL	0.0002
Pb-B	8.4 (6.4-11.0)	8.7 (6.5-10.5)	8.2 (5.9-11.0)	8.4 (6.4 - 13.2)	7.2 (5.5-9.0)	8.5 (7.0-11.4)	ng/mL	0.23
Se-B	142.7 (127-161)	144.5 (129-159)	150 (134-163)	144.0 (129.0 - 165.5)	162.7 (140.5-171.7)	128.0 (117-145)	ng/mL	< 0.0001
Mn-H	135 (87.9 - 202)	117.1 (81.5-170)	134.0 (87.2-195.0)	175.9 (120-275)	105.0 (85. -157.9)	174.8 (94.6-240.4)	ng/g	0.20
Hg-H	476.6 (270-747)	593.5 (413-962)	432.7 (281-736)	420.8 (258-774)	239.7 (150-571)	388.2 (262.7-546.5)	ng/g	< 0.0001

Median (IQR); † Wilcoxon rank sum test; U-Urine; B-Blood; H-Hair

Tabella 3. Biomarcatori per distanze crescenti dalle sorgenti di emissione ILVA

	Totale No. 299	Da 0 a 1 Km No. 51	Da 1 a 5 Km No. 55	Da 5 a 10 Km No. 118	Da 10 a 15 Km No. 75	Unità	P †
Cd-U	0.4 (0.3 - 0.7)	0.5 (0.3 - 0.9)	0.4 (0.3 - 0.7)	0.4 (0.2 - 0.7)	0.4 (0.3 - 0.6)	ng/mL	0.46
Hg-U	0.0 (0.0 - 0.5)	0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 (0.0 - 0.6)	0.0 (0.0 - 0.6)	ng/mL	0.041
As-U	8.3 (5.1 - 15.1)	11.6 (7.1 - 28.4)	7.5 (4.5 - 13.7)	8.0 (4.4 - 15.9)	8.0 (5.0 - 12.3)	ng/mL	0.43
Pb-B	8.4 (6.4 - 11.0)	8.9 (7.2 - 11.8)	8.0 (6.0 - 10.8)	8.2 (6.2 - 11.2)	8.6 (6.5 - 10.3)	ng/mL	0.18
Se-B	142.7 (126.9 - 161.0)	128.5 (118.7 - 144.9)	135.4 (123.2 - 152.9)	151.4 (133.6 - 166.5)	142.7 (128.2 - 158.0)	ng/mL	0.002
Mn-H	135.3 (87.9 - 202.1)	181.5 (128.4 - 269.3)	146.1 (86.6 - 232.6)	127.6 (84.0 - 177.5)	117.1 (86.2 - 171.0)	ng/g	0.25
Hg-H	476.6 (270.3 - 746.9)	357.9 (264.7 - 511.0)	456.7 (248.4 - 581.7)	458. 9 (240.0 - 860.3)	547.2 (344.5 - 899.4)	ng/g	0.008

Median (IQR); † Wilcoxon rank sum test; U-Urine; B-Blood; H-Hair

Tabella 3-bis. Correlazione fra biomarcatori: il triangolo inferiore della matrice rappresenta i coefficienti di correlazione di Spearman; il triangolo superiore i p-values per ipotesi nulla $\rho=0$

	Cd_U	Hg_U	As_U	Pb_B	Se_B	Mn_H	Hg_H
Cd_U		0.0402	<0.001	0.4177	0.0059	0.2620	0.0209
Hg_U	0.1186		<0.001	0.4123	0.0597	0.7007	<0.001
As_U	0.2532	0.2873		0.0994	0.0614	0.0582	<0.001
Pb_B	-0.0470	-0.0475	0.0953		0.3204	0.3337	0.5492
Se_B	-0.1586	0.1089	0.1081	0.0576		0.4262	0.0026
Mn_H	0.0650	-0.0223	0.1095	0.0560	-0.0461		0.3988
Hg_H	-0.1333	0.3850	0.2758	-0.0347	0.1734	0.0489	

Tabella 4. Punteggi WISC nel gruppo totale e per area di residenza

	Totale No. 299	Talsano No. 105	Taranto No. 59	Statte No. 30	PaoloVI No. 27	Tamburi No. 78	P †
<u>QI Totale</u>							
Mean (SD)	104.7 (±15.1)	109.4 (±14.5)	107.4 (±14.3)	106.6 (±14.0)	103.2 (±13.1)	96.3 (±14.3)	< 0.0001
Disegno dei cubi	10.3 (±2.9)	10.8 (±3.0)	10.8 (±2.5)	11.0 (±2.9)	10.0 (±2.8)	9.2 (±2.8)	0.0006
Somiglianze	10.7 (±3.1)	11.8 (±3.0)	10.9 (±2.8)	11.0 (±3.2)	9.6 (±3.0)	9.4 (±2.8)	< 0.0001
Memoria di cifre	9.2 (±2.6)	9.8 (±2.5)	9.5 (±2.9)	9.1 (±2.8)	9.5 (±2.5)	8.2 (±2.2)	0.001
Concetti per immagini	11.4 (±3.1)	12.1 (±3.0)	11.3 (±3.1)	11.5 (±3.1)	12.0 (±3.0)	10.3 (±2.9)	0.003
Cifrario	10.1 (±2.7)	10.3 (±2.7)	9.9 (±3.0)	10.9 (±2.8)	9.6 (±2.2)	9.7 (±2.6)	0.20
Vocabolario	10.9 (±2.9)	11.9 (±2.5)	11.1 (±3.2)	11.6 (±2.9)	11.0 (±2.7)	9.2 (±2.7)	< 0.0001
Riordinamento lettere numeri	10.4 (±2.9)	10.9 (±2.8)	10.7 (±2.9)	11.0 (±2.3)	10.3 (±2.9)	9.3 (±2.8)	0.001
Ragionamento matrici	10.8 (±3.0)	11.0 (±3.1)	11.1 (±2.8)	11.3 (±2.8)	10.5 (±3.1)	10.0 (±3.0)	0.11
Comprensione	11.9 (±3.4)	12.3 (±3.3)	13.4 (±2.9)	12.3 (±2.8)	11.3 (±3.0)	10.4 (±3.5)	< 0.0001
Ricerca di simboli	10.8 (±2.8)	11.0 (±2.6)	10.7 (±2.6)	11.6 (±3.1)	10.4 (±2.1)	10.4 (±3.1)	0.32
Ragionamento aritmetico	10.5 (±3.2)	11.2 (±3.0)	11.7 (±3.1)	10.2 (±3.1)	10.7 (±3.0)	8.8 (±2.9)	< 0.0001
<u>Comprensione Verbale</u>							
Mean (SD)	107.6 (±15.8)	112.6 (±14.1)	111.9 (±14.9)	113.0 (±13.1)	104.0 (±14.3)	97.5 (±15.0)	< 0.0001
<u>Ragionamento Percettivo</u>							
Mean (SD)	105.2 (±14.8)	108.4 (±14.2)	106.8 (±15.1)	107.8 (±14.7)	104.9 (±10.7)	98.6 (±14.7)	0.0003
<u>Memoria di Lavoro</u>							
Mean (SD)	99.0 (±14.3)	102.0 (±13.7)	101.7 (±15.6)	101.8 (±12.9)	99.4 (±14.7)	91.2 (±11.8)	< 0.0001
<u>Velocità di Elaborazione</u>							
Mean (SD)	101.9 (±13.6)	102.7 (±13.0)	102.3 (±13.7)	105.6 (±15.1)	100.0 (±11.2)	99.9 (±14.2)	0.36
<u>Abilità Generale</u>							
Mean (SD)	107.1 (±15.6)	111.1 (±14.5)	111.5 (±13.6)	110.0 (±16.0)	106.1 (±13.0)	97.9 (±15.4)	< 0.0001
<u>Competenza Cognitiva</u>							
Mean (SD)	100.3 (±14.3)	103.9 (±14.2)	101.1 (±14.4)	102.6 (±14.2)	98.6 (±13.5)	94.6 (±13.3)	0.0007

† Wilcoxon rank sum test

Tabella 5. Modelli regressivi - variabile dipendente QI (coefficienti di regressione, 95% IC)

Modello regressivo	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Età (anni)	1.218** (0.082, 2.353)	1.212** (0.052, 2.372)	1.346** (0.225, 2.467)	1.219** (0.094, 2.345)	1.307** (0.198, 2.416)
Genere (M Vs F)	-0.281 (-3.603, 3.040)	-0.326 (-3.806, 3.153)	-1.062 (-4.338, 2.213)	-1.136 (-4.458, 2.186)	-1.177 (-4.424, 2.071)
Madre SPM centile	0.193*** (0.118, 0.268)	0.189*** (0.113, 0.264)	0.164*** (0.089, 0.239)	0.178*** (0.104, 0.251)	0.084* (-0.015, 0.184)
SES Index (Med Vs Basso)	2.762 (-1.050, 6.575)	2.636 (-1.239, 6.511)	1.198 (-2.621, 5.018)	1.745 (-2.028, 5.518)	-5.682 (-16.599, 5.235)
SES Index (Alto Vs Basso)	8.599*** (4.015, 13.183)	8.427*** (3.662, 13.193)	5.911** (1.078, 10.743)	6.310*** (1.662, 10.958)	-18.489** (-36.3, -0.71)
ln(Pb ematico)	-2.560 (-6.492, 1.373)	-2.592 (-6.567, 1.383)	-2.431 (-6.317, 1.456)	-2.467 (-6.333, 1.400)	-2.755 (-6.617, 1.107)
ln(Mn capelli)		-0.008 (-2.34, 2.33)			
ln(Hg capelli)		1.213 (-1.04, 3.46)			
ln(As urinario)		0.651 (-1.23, 2.53)			
ln(Cd urinario)		-1.662 (-4.02, 0.69)			
ln(Hg urinario)		-0.442 (-1.64, 0.76)			
ln(Se ematico)		1.877 (-7.59, 11.3)			
Area (Taranto Vs Talsano)			-3.119 (-7.77, 1.54)		-3.479 (-8.09, 1.13)
Area (Statte Vs Talsano)			-0.894 (-6.77, 4.98)		-1.264 (-7.08, 4.55)
Area (Paolo VI Vs Talsano)			-2.896 (-8.94, 3.15)		-3.636 (-9.63, 2.36)
Area (Tamburi Vs Talsano)			-9.388*** (-13.9, -4.84)		-10.107*** (-14.6, -5.58)
Distanza da EMISSIONI (1-5 Km Vs 0-1 Km)				0.678 (-4.921, 6.276)	
Distanza da EMISSIONI (5-10 Km Vs 0-1 Km)				7.217*** (2.149, 12.286)	
Distanza da EMISSIONI (>10 Km Vs 0-1 Km)				7.938*** (2.572, 13.305)	
Madre SPM centile X SES Index (Med Vs Basso)					0.111 (-0.049, 0.270)
Madre SPM centile X SES Index (Alto Vs Basso)					0.330*** (0.102, 0.559)
Costante	84.204*** (69.696, 98.712)	63.927** (14.402, 113.452)	89.664*** (74.836, 104.492)	81.297*** (66.412, 96.183)	95.894*** (80.575, 111.213)
Osservazioni	276	276	276	276	276
Adjusted R ²	0.155	0.152	0.196	0.193	0.215
Residual Std. Error (df = 269)	13.931 (df = 269)	13.959 (df = 263)	13.593 (df = 265)	13.618 (df = 266)	13.430 (df = 263)

Note: * $p < 0.1$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Tabella 5-bis. Addendum: modello di regressione ad effetti misti (coefficienti e i.c. 95%)

	<i>B</i>	<i>CI</i>
Fixed Parts		
(Intercept)	93.67	43.83 – 143.51
Etá (anni)	1.03	-0.28 – 2.35
Genere (M Vs F)	-0.88	-4.18 – 2.42
Madre SPM centile	0.16	0.09 – 0.23
SES Index (Med Vs Low)	0.76	-2.96 – 4.48
SES Index (Hi Vs Low)	5.17	0.30 – 10.04
ln(blood Pb)	-2.90	-6.75 – 0.95
ln(hair Mn)	0.37	-1.91 – 2.64
ln(hair Hg)	0.73	-1.49 – 2.95
ln(urinary As)	1.03	-0.82 – 2.88
ln(urinary Cd)	-1.50	-3.80 – 0.79
ln(urinary Hg)	-0.43	-1.58 – 0.72
ln(blood Se)	-2.08	-11.72 – 7.57
Area (Taranto Vs Talsano)	-3.62	-10.16 – 2.91
Area (Statte Vs Talsano)	-1.33	-11.08 – 8.41
Area (Paolo VI Vs Talsano)	-1.57	-11.25 – 8.11
Area (Tamburi Vs Talsano)	-12.62	-20.30 – -4.94
Random Parts		
σ^2		160.315
τ_{00} , Classe		21.875
τ_{00} , Sezione		0.000
τ_{00} , Scuola		11.112
N_{Classe}		100
$N_{Sezione}$		38
N_{Scuola}		11
ICC_{Classe}		0.113
$ICC_{Sezione}$		0.000
ICC_{Scuola}		0.057
Osservazioni		276
R^2 / Ω_0^2		.419 / .405

Tabella 6. Modelli regressivi - variabile dipendente Comprensione Verbale (coefficienti di regressione, 95% IC)

Modello regressivo	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Età (anni)	1.232* (-0.011, 2.475)	1.250* (-0.013, 2.514)	1.489** (0.283, 2.696)	1.271** (0.036, 2.506)	1.578** (0.376, 2.780)
Genere (M Vs F)	0.686 (-3.032, 4.404)	0.828 (-3.150, 4.806)	-0.191 (-3.802, 3.420)	-0.600 (-4.331, 3.130)	0.010 (-3.592, 3.612)
Madre SPM centile	0.122*** (0.041, 0.204)	0.110** (0.027, 0.192)	0.075* (-0.006, 0.156)	0.101** (0.020, 0.182)	0.037 (-0.072, 0.145)
SES Index (Med Vs Basso)	4.656** (0.355, 8.956)	4.474** (0.136, 8.812)	2.306 (-1.980, 6.592)	3.135 (-1.143, 7.412)	2.216 (-9.832, 14.264)
SES Index (Alto Vs Basso)	11.985*** (6.895, 17.075)	10.817*** (5.590, 16.044)	7.989*** (2.568, 13.410)	9.566*** (4.434, 14.697)	-11.746 (-30.493, 7.002)
ln(Pb ematico)	-2.652 (-7.020, 1.717)	-3.263 (-7.677, 1.151)	-2.559 (-6.792, 1.675)	-2.245 (-6.539, 2.049)	-2.897 (-7.123, 1.329)
ln(Mn capelli)		1.239 (-1.467, 3.945)			
ln(Hg capelli)		1.358 (-1.116, 3.832)			
ln(As urinario)		0.586 (-1.431, 2.604)			
ln(Cd urinario)		-1.915 (-4.487, 0.657)			
ln(Hg urinario)		0.429 (-0.911, 1.768)			
ln(Se ematico)		7.301 (-3.55, 18.1)			
Area (Taranto Vs Talsano)			-1.898 (-7.164, 3.369)		-1.814 (-7.054, 3.425)
Area (Statte Vs Talsano)			2.592 (-3.794, 8.978)		2.194 (-4.173, 8.562)
Area (Paolo VI Vs Talsano)			-5.709* (-12.420, 1.003)		-6.322* (-13.021, 0.377)

Area (Tamburi Vs Talsano)			-11.584*** (-16.7, -6.45)			-12.177*** (-17.3, -7.01)
Distanza da EMISSIONI (1-5 Km Vs 0-1 Km)			2.801 (-3.449, 9.052)			
Distanza da EMISSIONI (5-10 Km Vs 0-1 Km)			8.583*** (2.917, 14.249)			
Distanza da EMISSIONI (>10 Km Vs 0-1 Km)			9.877*** (3.890, 15.863)			
Madre SPM centile X SES Index (Med Vs Basso)					0.004 (-0.171, 0.179)	
Madre SPM centile X SES Index (Alto Vs Basso)					0.260** (0.021, 0.500)	
Costante	89.863*** (73.997,105.729)	39.628 (-15.553,94.809)	96.451*** (80.367,112.535)	85.424*** (69.105,101.742)	98.919*** (82.429,115.409)	
Osservazioni	243	243	243	243	243	
Adjusted R ²	0.139	0.153	0.211	0.179	0.220	
Residual Std. Error	14.690 (df = 236)	14.569 (df = 230)	14.063 (df = 232)	14.340 (df = 233)	13.978 (df = 230)	

Note: * $p < 0.1$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Tabella 7. Modelli regressivi - variabile dipendente Ragionamento Percettivo (coefficienti di regressione, 95% IC)

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Età (anni)	1.030* (-0.109, 2.170)	1.191** (0.012, 2.370)	1.190** (0.049, 2.332)	1.100* (-0.034, 2.233)	1.197** (0.064, 2.329)
Genere (M Vs F)	3.116* (-0.225, 6.456)	3.152* (-0.381, 6.685)	2.489 (-0.861, 5.839)	2.147 (-1.209, 5.503)	2.408 (-0.928, 5.745)
Madre SPM centile	0.182*** (0.107, 0.257)	0.181*** (0.105, 0.257)	0.156*** (0.079, 0.232)	0.163*** (0.089, 0.237)	0.078 (-0.025, 0.182)
SES Index (Med Vs Basso)	0.640 (-3.254, 4.534)	0.769 (-3.215, 4.754)	-0.549 (-4.518, 3.420)	-0.355 (-4.232, 3.522)	-7.184 (-18.731, 4.362)
SES Index (Alto Vs Basso)	3.662 (-0.854, 8.179)	3.465 (-1.259, 8.188)	1.907 (-2.968, 6.783)	1.970 (-2.598, 6.537)	-17.578** (-33.9, -1.20)
ln(Pb ematico)	-0.503 (-4.446, 3.441)	-0.635 (-4.645, 3.375)	-0.084 (-4.062, 3.894)	-0.173 (-4.077, 3.730)	0.050 (-3.916, 4.015)
ln(Mn capelli)		0.749 (-1.602, 3.100)			
ln(Hg capelli)		-1.054 (-3.391, 1.282)			
ln(As urinario)		0.127 (-1.762, 2.015)			
ln(Cd urinario)		-1.379 (-3.677, 0.920)			
ln(Hg urinario)		0.476 (-0.735, 1.687)			
ln(Se ematico)		1.918 (-7.84, 11.67)			
Area (Taranto Vs Talsano)			-2.042 (-6.685, 2.602)		-1.907 (-6.528, 2.714)
Area (Statte Vs Talsano)			0.873 (-5.054, 6.799)		0.549 (-5.339, 6.436)
Area (Paolo VI Vs Talsano)			-1.980 (-8.643, 4.684)		-2.430 (-9.053, 4.193)
Area (Tamburi Vs Talsano)			-6.888*** (-11.6, -2.12)		-7.602*** (-12.3, -2.84)

Distanza da EMISSIONI (1-5 Km Vs 0-1 Km)	-0.330 (-6.045, 5.385)				
Distanza da EMISSIONI (5-10 Km Vs 0-1 Km)	6.723** (1.585, 11.862)				
Distanza da EMISSIONI (>10 Km Vs 0-1 Km)	6.636** (1.206, 12.066)				
Madre SPM centile X SES Index (Med Vs Basso)	0.106 (-0.062, 0.275)				
Madre SPM centile X SES Index (Alto Vs Basso)	0.267** (0.056, 0.478)				
Costante	82.848*** (68.486, 97.211)	74.827*** (24.030, 125.624)	85.684*** (70.768, 100.599)	79.679*** (64.821, 94.538)	90.276*** (75.003, 105.549)
Osservazioni	275	275	275	275	275
Adjusted R ²	0.105	0.092	0.123	0.139	0.138
Residual Std. Error	14.012 (df = 268)	14.107 (df = 262)	13.866 (df = 264)	13.740 (df = 265)	13.751 (df = 262)

Note: * $p < 0.1$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Tabella 8. Modelli regressivi - variabile dipendente Memoria di lavoro (coefficienti di regressione, 95% IC)

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Età (anni)	0.232 (-0.909, 1.372)	0.265 (-0.912, 1.441)	0.300 (-0.835, 1.436)	0.210 (-0.915, 1.335)	0.389 (-0.745, 1.523)
Genere (M Vs F)	0.738 (-2.611, 4.088)	0.731 (-2.843, 4.306)	-0.328 (-3.690, 3.033)	-0.683 (-4.019, 2.654)	-0.511 (-3.857, 2.834)
Madre SPM centile	0.137*** (0.061, 0.213)	0.130*** (0.052, 0.208)	0.111*** (0.033, 0.188)	0.116*** (0.040, 0.191)	0.085 (-0.018, 0.188)
SES Index (Med Vs Basso)	2.692 (-1.228, 6.612)	2.862 (-1.154, 6.878)	1.352 (-2.626, 5.329)	1.468 (-2.422, 5.358)	-8.206 (-19.938, 3.527)
SES Index (Alto Vs Basso)	7.624*** (3.044, 12.204)	7.481*** (2.689, 12.272)	6.011** (1.029, 10.992)	5.654** (1.073, 10.235)	15.150* (-2.040, 32.340)
ln(Pb ematico)	-1.445 (-5.467, 2.578)	-1.658 (-5.752, 2.437)	-0.608 (-4.628, 3.412)	-0.686 (-4.641, 3.268)	-0.399 (-4.400, 3.603)
ln(Mn capelli)		0.363 (-2.002, 2.728)			
ln(Hg capelli)		0.578 (-1.722, 2.878)			
ln(As urinario)		0.623 (-1.200, 2.447)			
ln(Cd urinario)		-2.019* (-4.387, 0.348)			
ln(Hg urinario)		-0.082 (-1.299, 1.135)			
ln(Se ematico)		0.895 (-9.18, 10.9)			
Area (Taranto Vs Talsano)			-2.003 (-6.801, 2.796)		-2.207 (-6.980, 2.567)
Area (Statte Vs Talsano)			0.726 (-5.215, 6.668)		0.846 (-5.102, 6.793)
Area (Paolo VI Vs Talsano)			0.191 (-5.907, 6.289)		0.453 (-5.631, 6.536)
Area (Tamburi Vs Talsano)			-7.455*** (-12.3, -2.64)		-7.279*** (-12.1, -2.46)

Distanza da EMISSIONI (1-5 Km Vs 0-1 Km)	2.062 (-3.762, 7.886)				
Distanza da EMISSIONI (5-10 Km Vs 0-1 Km)	8.965*** (3.750, 14.180)				
Distanza da EMISSIONI (>10 Km Vs 0-1 Km)	8.543*** (3.019, 14.066)				
Madre SPM centile X SES Index (Med Vs Basso)	0.144* (-0.025, 0.313)				
Madre SPM centile X SES Index (Alto Vs Basso)	-0.110 (-0.332, 0.112)				
Costante	88.064*** (73.4, 102)	75.529*** (25.0, 126)	90.865*** (75.6, 106)	83.407*** (68.4, 98.4)	91.071*** (75.5, 106)
Osservazioni	255	255	255	255	255
Adjusted R ²	0.101	0.094	0.129	0.151	0.139
Residual Std. Error	13.6 (df = 248)	13.6 (df = 242)	13.4 (df = 244)	13.2 (df = 245)	13.3 (df = 242)

Note: * $p < 0.1$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Tabella 9. Modelli regressivi - variabile dipendente Velocità di elaborazione (coefficienti di regressione, 95% IC)

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Età (anni)	-0.245 (-1.325, 0.836)	-0.201 (-1.310, 0.908)	-0.130 (-1.225, 0.965)	-0.098 (-1.192, 0.995)	-0.122 (-1.219, 0.975)
Genere (M Vs F)	-6.001*** (-9.17, -2.83)	-6.095*** (-9.44, -2.75)	-6.225*** (-9.44, -3.01)	-6.621*** (-9.87, -3.37)	-6.379*** (-9.61, -3.14)
Madre SPM centile	0.097*** (0.027, 0.166)	0.094*** (0.024, 0.165)	0.090** (0.019, 0.162)	0.094*** (0.024, 0.164)	0.067 (-0.028, 0.163)
SES Index (Med Vs Basso)	2.346 (-1.383, 6.075)	2.212 (-1.610, 6.035)	2.197 (-1.680, 6.075)	1.866 (-1.936, 5.668)	-3.079 (-13.982, 7.824)
SES Index (Alto Vs Basso)	0.206 (-4.085, 4.496)	0.591 (-3.892, 5.074)	-0.477 (-5.279, 4.325)	-0.754 (-5.222, 3.715)	0.771 (-15.0, 16.5)
ln(Pb ematico)	-0.194 (-4.085, 3.698)	-0.176 (-4.158, 3.806)	-0.239 (-4.172, 3.693)	-0.031 (-3.944, 3.883)	-0.177 (-4.118, 3.763)
ln(Mn capelli)		-0.162 (-2.380, 2.056)			
ln(Hg capelli)		0.431 (-1.780, 2.643)			
ln(As urinario)		-0.441 (-2.221, 1.339)			
ln(Cd urinario)		-0.683 (-2.901, 1.535)			
ln(Hg urinario)		-0.673 (-1.833, 0.487)			
ln(Se ematico)		-1.088 (-10.347, 8.172)			
Area (Taranto Vs Talsano)			-0.043 (-4.698, 4.611)		-0.190 (-4.859, 4.480)
Area (Statte Vs Talsano)			3.827 (-1.888, 9.541)		3.728 (-2.001, 9.458)
Area (Paolo VI Vs Talsano)			-1.602 (-7.637, 4.432)		-1.673 (-7.727, 4.382)

Area (Tamburi Vs Talsano)			-1.602 (-6.146, 2.942)		-1.766 (-6.357, 2.826)
Distanza da EMISSIONI (1-5 Km Vs 0-1 Km)				-0.559 (-6.000, 4.881)	
Distanza da EMISSIONI (5-10 Km Vs 0-1 Km)				3.554 (-1.504, 8.612)	
Distanza da EMISSIONI (>10 Km Vs 0-1 Km)				0.095 (-5.148, 5.338)	
Madre SPM centile X SES Index (Med Vs Basso)					0.082 (-0.078, 0.242)
Madre SPM centile X SES Index (Alto Vs Basso)					-0.011 (-0.215, 0.193)
Costante	100.308*** (86.4, 114)	102.169*** (54.2, 150)	100.351*** (85.7, 115)	98.241*** (83.6, 113)	101.629*** (86.5, 117)
Osservazioni	265	265	265	265	265
Adjusted R ²	0.066	0.055	0.064	0.072	0.061
Residual Std. Error	13.1 (df = 258)	13.2 (df = 252)	13.1 (df = 254)	13.1 (df = 255)	13.1 (df = 252)

Note: * $p < 0.1$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Tabella 10. Modelli regressivi - variabile dipendente Abilità generale (coefficienti di regressione, 95% IC)

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Età (anni)	1.792*** (0.566, 3.018)	1.838*** (0.574, 3.102)	1.971*** (0.756, 3.186)	1.770*** (0.543, 2.997)	2.004*** (0.805, 3.203)
Genere (M Vs F)	1.775 (-1.780, 5.330)	2.295 (-1.441, 6.032)	0.802 (-2.714, 4.318)	1.143 (-2.438, 4.725)	0.904 (-2.578, 4.385)
Madre SPM centile	0.189*** (0.110, 0.268)	0.186*** (0.106, 0.266)	0.156*** (0.076, 0.235)	0.174*** (0.095, 0.253)	0.067 (-0.037, 0.171)
SES Index (Med Vs Basso)	1.872 (-2.262, 6.006)	2.393 (-1.798, 6.583)	0.803 (-3.292, 4.899)	1.415 (-2.677, 5.507)	-7.500 (-19.472, 4.473)
SES Index (Alto Vs Basso)	9.301*** (4.519, 14.083)	9.677*** (4.706, 14.649)	6.270** (1.229, 11.312)	7.160*** (2.246, 12.075)	-17.147* (-34.291, -0.002)
ln(Pb ematico)	-3.085 (-7.441, 1.272)	-3.859* (-8.309, 0.590)	-2.460 (-6.758, 1.838)	-2.856 (-7.211, 1.499)	-2.092 (-6.356, 2.172)
ln(Mn capelli)		1.541 (-0.894, 3.976)			
ln(Hg capelli)		-0.144 (-2.581, 2.294)			
ln(As urinario)		1.220 (-0.802, 3.241)			
ln(Cd urinario)		-1.464 (-3.963, 1.034)			
ln(Hg urinario)		-0.230 (-1.530, 1.069)			
ln(Se ematico)		3.712 (-6.72, 14.1)			
Area (Taranto Vs Talsano)			-0.235 (-5.197, 4.727)		-0.346 (-5.253, 4.560)
Area (Statte Vs Talsano)			1.499 (-4.722, 7.720)		1.049 (-5.099, 7.196)
Area (Paolo VI Vs Talsano)			-1.578 (-8.162, 5.006)		-2.343 (-8.858, 4.172)

Area (Tamburi Vs Talsano)	-8.906*** (-13.8, -3.978)		-9.707*** (-14.598, -4.816)		
Distanza da EMISSIONI (1-5 Km Vs 0-1 Km)	-0.050 (-6.153, 6.053)				
Distanza da EMISSIONI (5-10 Km Vs 0-1 Km)	6.092** (0.558, 11.625)				
Distanza da EMISSIONI (>10 Km Vs 0-1 Km)	6.529** (0.598, 12.461)				
Madre SPM centile X SES Index (Med Vs Basso)			0.133 (-0.041, 0.306)		
Madre SPM centile X SES Index (Alto Vs Basso)			0.322*** (0.100, 0.543)		
Costante	82.069*** (65.704, 98.435)	53.203* (-1.567, 107.973)	85.313*** (68.622, 102.005)	79.654*** (62.779, 96.529)	89.842*** (73.074, 106.610)
Osservazioni	254	254	254	254	254
Adjusted R ²	0.168	0.165	0.207	0.191	0.229
Residual Std. Error	14.284 (df = 247)	14.313 (df = 241)	13.946 (df = 243)	14.085 (df = 244)	13.757 (df = 241)

Note: * $p < 0.1$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Tabella 11. Modelli regressivi - variabile dipendente Competenza cognitiva (coefficienti di regressione, 95% IC)

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Età (anni)	0.238 (-0.88, 1.35)	0.199 (-0.93, 1.32)	0.322 (-0.78, 1.44)	0.318 (-0.80, 1.44)	0.341 (-0.78, 1.46)
Genere (M Vs F)	-4.425*** (-7.68, -1.17)	-4.978*** (-8.39, -1.56)	-4.805*** (-8.06, -1.59)	-5.146*** (-8.42, -1.87)	-5.126*** (-8.40, -1.86)
Madre SPM centile	0.151*** (0.079, 0.222)	0.147*** (0.076, 0.219)	0.130*** (0.056, 0.203)	0.135*** (0.064, 0.206)	0.092* (-0.006, 0.191)
SES Index (Med Vs Basso)	1.889 (-1.893, 5.672)	1.452 (-2.355, 5.260)	0.967 (-2.863, 4.798)	1.013 (-2.754, 4.780)	-7.683 (-18.694, 3.327)
SES Index (Alto Vs Basso)	5.032** (0.495, 9.569)	4.836** (0.142, 9.530)	3.886 (-0.966, 8.738)	3.214 (-1.391, 7.819)	6.203 (-9.872, 22.278)
ln(Pb ematico)	-3.238 (-7.137, 0.661)	-3.059 (-6.960, 0.841)	-3.235 (-7.157, 0.687)	-3.020 (-6.887, 0.847)	-2.964 (-6.891, 0.963)
ln(Mn capelli)		-1.601 (-3.970, 0.767)			
ln(Hg capelli)		1.896* (-0.307, 4.100)			
ln(As urinario)		-0.023 (-1.874, 1.828)			
ln(Cd urinario)		-1.750 (-4.025, 0.525)			
ln(Hg urinario)		-0.834 (-2.025, 0.357)			
ln(Se ematico)		-0.186 (-9.414, 9.042)			
Area (Taranto Vs Talsano)			-4.099* (-8.773, 0.574)		-4.491* (-9.175, 0.194)
Area (Statte Vs Talsano)			-0.203 (-6.096, 5.689)		-0.430 (-6.322, 5.463)
Area (Paolo VI Vs Talsano)			-2.468 (-8.616, 3.680)		-2.437 (-8.590, 3.716)
Area (Tamburi Vs Talsano)			-6.347*** (-10.9, -1.796)		-6.579*** (-11.2, -1.99)

Distanza da EMISSIONI (1-5 Km Vs 0-1 Km)	1.163 (-4.404, 6.731)				
Distanza da EMISSIONI (5-10 Km Vs 0-1 Km)	6.713*** (1.670, 11.756)				
Distanza da EMISSIONI (>10 Km Vs 0-1 Km)	6.448** (1.161, 11.735)				
Madre SPM centile X SES Index (Med Vs Basso)	0.134 (-0.027, 0.295)				
Madre SPM centile X SES Index (Alto Vs Basso)	-0.020 (-0.227, 0.187)				
Costante	95.692*** (81.515, 109.868)	89.782*** (41.057, 138.508)	99.749*** (85.009, 114.489)	92.106*** (77.370, 106.841)	101.447*** (86.225, 116.669)
Osservazioni	269	269	269	269	269
Adjusted R ²	0.112	0.126	0.131	0.139	0.134
Residual Std. Error	13.514 (df = 262)	13.407 (df = 256)	13.373 (df = 258)	13.310 (df = 259)	13.345 (df = 256)

Note: * $p < 0.1$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$.

Tabella 12. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)

	Totale No. 299	Talsano No. 105	Taranto No. 59	Statte No. 30	PaoloVI No. 27	Tamburi No. 78	P-value
<u>Motor Screening</u>							
latenza Media di risposta	726.1 (±155.5)	729.1 (±153.7)	764.3 (±185.2)	734.2 (±173.5)	718.0 (±154.7)	692.7 (±118.7)	0.12
Mediana della latenza	695.6 (±147.4)	698.3 (±154.0)	726.1 (±173.7)	696.9 (±130.4)	705.4 (±158.8)	664.9 (±112.6)	0.19
Media degli errori	10.9 (±3.1)	11.0 (±3.2)	10.3 (±2.9)	10.9 (±3.4)	10.9 (±4.1)	11.1 (±2.7)	0.59
<u>Rapid Visual Information Processing</u>							
A –efficacia globale del soggetto	0.9 (±0.0)	0.9 (±0.0)	0.9 (±0.0)	0.9n (±0.1)	0.9 (±0.0)	0.9 (±0.0)	0.46
risposte corrette	0.8 (±0.1)	0.8 (±0.1)	0.8 (±0.1)	0.8 (±0.1)	0.8 (±0.1)	0.8 (±0.1)	0.46
latenza Media di risposta	444.0 (±113.6)	454.8 (±118.8)	426.6 (±94.3)	475.1 (±98.0)	370.7 (±106.5)	456.0 (±117.9)	0.002
Mediana della latenza di risposta	412.3 (±114.4)	415.3 (±114.1)	403.7 (±101.8)	431.4 (±100.6)	350.0 (±111.2)	428.8 (±124.3)	0.027
Risposte non corrette	3.2 (±5.0)	2.7 (±3.8)	3.8 (±5.1)	3.7 (±8.8)	3.9 (±5.3)	3.1 (±4.3)	0.60
<u>Spatial Working Memory</u>							
Errori nello stesso trial	50.7 (±17.3)	48.9 (±17.1)	50.0 (±15.1)	57.5 (±16.6)	48.4 (±20.9)	52.0 (±17.7)	0.15
Strategia utilizzata	37.6 (±3.9)	37.4 (±4.2)	37.2 (±3.9)	38.1 (±2.9)	36.7 (±3.1)	38.2 (±4.0)	0.32
<u>Stop Signal Task</u>							
Errori di direzione “nel trial stop and go”	5.3 (±7.1)	5.9 (±8.2)	6.5 (±8.2)	5.1 (±5.7)	4.6 (±6.4)	3.8 (±5.1)	0.21
Risposte di inibizione corrette (seconda metà del test)	0.5 (±0.1)	0.5 (±0.1)	0.5 (±0.1)	0.5 (±0.1)	0.5 (±0.1)	0.5 (±0.1)	0.37
Media delle risposte corrette (trial GO)	773.5 (±219.8)	752.1 (±196.4)	786.2 (±188.8)	762.8 (±223.4)	777.0 (±286.3)	795.6 (±245.7)	0.73
Mediana delle risposte corrette (trial GO)	692.8 (±177.4)	677.7 (±161.0)	716.1 (±176.0)	682.9 (±171.6)	680.0 (±208.2)	703.6 (±191.7)	0.68
Risposte di arresto corrette	394.5 (±165.3)	383.1 (±149.9)	408.7 (±188.5)	367.9 (±152.7)	399.4 (±180.3)	407.7 (±167.5)	0.70
Tempo di arresto	298.3 (±90.1)	294.7 (±89.7)	307.4 (±74.8)	315.0 (±95.0)	280.6 (±87.3)	295.9 (±100.2)	0.58
Risposte corrette	281.0 (±11.8)	280.2 (±11.7)	280.6 (±14.2)	279.7 (±9.1)	281.3 (±12.2)	282.9 (±10.8)	0.55
<u>Stocking of Cambridge</u>							
Tempo Medio di pianificazione iniziale (problemi a 2 mosse)	1471.9 (±1272.4)	1488.2 (±1166.9)	1729.6 (±1656.6)	1183.6 (±681.8)	1745.6 (±1673.5)	1271.3 (±1043.2)	0.13
Tempo Medio di pianificazione iniziale (problemi a 3 mosse)	5040.0 (±5160.1)	5457.5 (±5981.2)	4451.7 (±4271.3)	5078.8 (±5663.9)	5958.0 (±6985.2)	4590.2 (±3380.0)	0.58
Tempo Medio di pianificazione iniziale (problemi a 4 mosse)	4354.6 (±4012.8)	4961.6 (±5337.7)	3899.8 (±2573.2)	3460.7 (±1708.8)	3673.6 (±2434.3)	4460.8 (±3821.2)	0.24
Tempo Medio di pianificazione iniziale	3645.7 (±4183.1)	3795.4 (±4520.0)	2929.1 (±2067.3)	2751.5 (±2233.4)	3157.6 (±2424.2)	4478.2 (±5583.2)	

Tabella 12. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)

	Totale No. 299	Talsano No. 105	Taranto No. 59	Statte No. 30	PaoloVI No. 27	Tamburi No. 78	P-value
(problemi a 5 mosse)							
Media delle mosse (problemi a 2 mosse)	2.1(±0.3)	2.1(±0.3)	2.2(±0.4)	2.1(±0.3)	2.0(±0.2)	2.1(±0.3)	0.080
Media delle mosse (problemi a 3 mosse)	4.0(±1.1)	3.9(±1.1)	4.0(±1.0)	3.9(±1.2)	4.1(±1.2)	4.0(±1.1)	0.93
Media delle mosse (problemi a 4 mosse)	6.0(±1.2)	6.0(±1.2)	6.2(±1.2)	6.3(±1.0)	5.9(±1.3)	6.0(±1.0)	0.42
Media delle mosse (problemi a 5 mosse)	8.1(±1.5)	7.9(±1.5)	8.3(±1.4)	8.7(±1.3)	7.7(±1.3)	8.1(±1.5)	
Tempo Medio di pianificazione successivo (problemi a 2 mosse)	223.9 (±567.6)	230.8 (±541.0)	307.3 (±610.6)	188.7 (±702.9)	258.9 (±486.5)	153.1 (±541.4)	0.61
Tempo Medio di pianificazione successivo (problemi a 3 mosse)	2232.4 (±3110.3)	2207.9 (±3104.3)	3185.4 (±4301.7)	1634.9 (±1389.7)	1482.2 (±2145.2)	2034.2 (±2670.2)	0.073
Tempo Medio di pianificazione successivo (problemi a 4 mosse)	2555.7 (±2662.1)	2948.1 (±2974.8)	2748.9 (±3292.8)	2713.3 (±1905.4)	1793.8 (±2227.4)	2084.5 (±1894.0)	0.12
Tempo Medio di pianificazione successivo (problemi a 5 mosse)	1677.1 (±1803.2)	1769.7 (±1593.9)	1612.1 (±1476.5)	1760.6 (±1083.5)	1307.1 (±1373.7)	1696.6 (±2506.1)	
Problemi risolti con il minor numero di mosse	6.0(±1.8)	6.1(±1.9)	5.7(±1.7)	5.5(±1.9)	6.1(±1.8)	6.2(±1.7)	0.16
Test invalidato	0.1(±0.3)	0.1(±0.2)	0.1(±0.2)	0.1(±0.3)	0.1(±0.3)	0.1(±0.3)	0.84

Mean (SD)

† Wilcoxon rank sum test

Tabella 13. Motor Screening (coefficienti di regressione e 95% I.C.)

	<i>Variabile dipendente:</i>	
	log(Mean latency) (1)	Mean error (2)
Età (anni)	-0.030***(-0.045, -0.014)	-0.460***(-0.699, -0.220)
Genere (M Vs F)	-0.075***(-0.121, -0.029)	1.640***(-0.922, 2.359)
SES Index (Med Vs Basso)	-0.017(-0.069, 0.035)	-0.500(-1.314, 0.313)
SES Index (Alto Vs Basso)	-0.012(-0.076, 0.053)	-0.350(-1.364, 0.664)
ln(Pb ematico)	-0.003(-0.056, 0.050)	0.497(-0.340, 1.334)
ln(Mn capelli)	-0.030*(-0.061, 0.0005)	-0.00000(-0.484, 0.484)
ln(Hg capelli)	0.007(-0.024, 0.038)	0.545**(-0.060, 1.029)
ln(As urinario)	0.028**(-0.003, 0.053)	-0.359*(-0.751, 0.033)
ln(Cd urinario)	0.022(-0.008, 0.052)	0.146(-0.325, 0.617)
ln(Hg urinario)	-0.005(-0.021, 0.011)	-0.020(-0.268, 0.228)
ln(Se ematico)	-0.130*(-0.261, 0.001)	-0.080(-2.137, 1.976)
Area (Taranto Vs Talsano)	0.040(-0.023, 0.104)	-0.762(-1.760, 0.235)
Area (Statte Vs Talsano)	-0.002(-0.081, 0.078)	-0.505(-1.750, 0.740)
Area (Paolo VI Vs Talsano)	-0.019(-0.108, 0.070)	0.330(-1.067, 1.726)
Area (Tamburi Vs Talsano)	-0.073**(-0.137, -0.010)	0.573(-0.418, 1.564)
Costante	7.580***(-6.907, 8.253)	11.261**(-0.726, 21.797)
Osservazioni	299	299
R ²	0.138	0.143
Adjusted R ²	0.093	0.097

Note: * $p < 0.1$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$.

Tabella 14. Rapid Visual Information Processing (coefficienti di regressione e 95% I.C) OLS on arcsin-transforMed Probability of hit and Negative binomial regression for the number of total false alarms)

	<i>Variabile dipendente:</i>	
	arcsin-trasnf (Prob of hit)	Total false alarms
	<i>OLS</i>	<i>negative binomial</i>
	(1)	(2)
Età (anni)	0.016*** (0.009, 0.023)	-0.240*** (-0.325, -0.156)
Genere (M Vs F)	-0.009 (-0.030, 0.013)	0.075 (-0.179, 0.329)
SES Index (Med Vs Basso)	0.003 (-0.021, 0.027)	-0.314** (-0.605, -0.023)
SES Index (Alto Vs Basso)	-0.001 (-0.032, 0.029)	-0.239 (-0.595, 0.117)
ln(Pb ematico)	0.0003 (-0.025, 0.025)	-0.068 (-0.367, 0.231)
ln(Mn capelli)	0.009 (-0.006, 0.023)	-0.035 (-0.205, 0.134)
ln(Hg capelli)	-0.003 (-0.018, 0.011)	-0.038 (-0.209, 0.134)
ln(As urinario)	0.001 (-0.011, 0.013)	-0.082 (-0.223, 0.059)
ln(Cd urinario)	-0.002 (-0.016, 0.012)	0.118 (-0.049, 0.285)
ln(Hg urinario)	0.001 (-0.006, 0.008)	0.012 (-0.075, 0.100)
ln(Se ematico)	-0.046 (-0.107, 0.016)	0.780** (0.039, 1.521)
Area (Taranto Vs Talsano)	-0.004 (-0.034, 0.025)	0.240 (-0.110, 0.589)
Area (Statte Vs Talsano)	-0.006 (-0.043, 0.032)	-0.039 (-0.482, 0.404)
Area (Paolo VI Vs Talsano)	-0.025 (-0.067, 0.017)	0.152 (-0.344, 0.648)
Area (Tamburi Vs Talsano)	-0.029* (-0.059, 0.0005)	0.178 (-0.179, 0.535)
Costante	1.413*** (1.098, 1.728)	0.195 (-3.549, 3.939)
Osservazioni	299	299
R ²	0.090	
Adjusted R ²	0.042	
theta		1.310*** (0.154)
Akaike Inf. Crit.		1,369.019

Note: * $p < 0.1$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$.

Tabella 15. Spatial Working Memory (C)

	<i>Variabile dipendente:</i>	
	between errors	strategy
	(1)	(2)
Etá (anni)	-4.948***(-6.188, -3.707)	-0.614***(-0.905, -0.324)
Genere (M Vs F)	-1.143 (-4.864, 2.578)	-1.197***(-2.067, -0.327)
SES Index (Med Vs Basso)	2.924 (-1.288, 7.136)	0.361(-0.624, 1.346)
SES Index (Alto Vs Basso)	-3.143 (-8.395, 2.108)	-1.315**(-2.542, -0.087)
ln(Pb ematico)	-1.124 (-5.460, 3.211)	0.272(-0.742, 1.286)
ln(Mn capelli)	2.698**(0.191, 5.204)	0.487(-0.099, 1.073)
ln(Hg capelli)	-0.786(-3.297, 1.724)	-0.122(-0.710, 0.465)
ln(As urinario)	-1.538(-3.568, 0.493)	-0.671***(-1.145, -0.196)
ln(Cd urinario)	-0.358(-2.797, 2.081)	-0.272(-0.843, 0.298)
ln(Hg urinario)	0.683(-0.602, 1.967)	-0.111(-0.412, 0.189)
ln(Se ematico)	-1.905(-12.556, 8.747)	1.989(-0.502, 4.479)
Area (Taranto Vs Talsano)	-0.690(-5.855, 4.475)	-0.311(-1.519, 0.897)
Area (Statte Vs Talsano)	3.915(-2.534, 10.365)	-0.118(-1.626, 1.390)
Area (Paolo VI Vs Talsano)	-0.625(-7.859, 6.609)	-0.863(-2.554, 0.829)
Area (Tamburi Vs Talsano)	3.699(-1.434, 8.831)	0.678(-0.522, 1.878)
Costante	100.960*** (46.385, 155.535)	32.493*** (19.732, 45.254)
Osservazioni	299	299
R ²	0.247	0.186
Adjusted R ²	0.207	0.143

Note: * $p < 0.1$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$.

Tabella 16. Stop Signal Task (coefficienti di regressione e 95% I.C)

<i>Variabile dipendente:</i>						
	Direction errors S&G	Prop of successful stops	log(MCRT) on GO trials	SS delay (last half)	log(RT) (last half)	Total correct S&G
	<i>negative binomial</i>	<i>OLS</i>	<i>OLS</i>	<i>OLS</i>	<i>OLS</i>	<i>OLS</i>
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Età (anni)	-0.228*** (-0.326, -0.130)	-0.017*** (-0.025, -0.009)	-0.099*** (-0.117, -0.082)	-29.233*** (-41.674, -16.792)	-0.097*** (-0.116, -0.077)	-0.613 (-1.543, 0.317)
Genere (M Vs F)	0.480*** (0.186, 0.773)	-0.037*** (-0.062, -0.012)	-0.073*** (-0.126, -0.020)	-46.432** (-83.911, -8.953)	0.018 (-0.040, 0.077)	-4.376*** (-7.166, -1.586)
SES Index (Med Vs Basso)	-0.261 (-0.596, 0.074)	0.015 (-0.013, 0.044)	0.010 (-0.050, 0.070)	37.576* (-4.674, 79.826)	-0.055 (-0.121, 0.011)	2.934* (-0.224, 6.091)
SES Index (Alto Vs Basso)	-0.489** (-0.903, -0.075)	-0.016 (-0.052, 0.019)	-0.041 (-0.116, 0.033)	-4.735 (-57.414, 47.944)	-0.070* (-0.152, 0.012)	1.000 (-2.937, 4.937)
ln(Pb ematico)	0.365** (0.022, 0.707)	-0.032** (-0.061, -0.002)	-0.004 (-0.065, 0.058)	-25.343 (-68.832, 18.147)	0.115*** (0.047, 0.183)	-3.359** (-6.609, -0.109)
ln(Mn capelli)	0.085 (-0.111, 0.281)	-0.014 (-0.031, 0.003)	-0.002 (-0.037, 0.034)	-1.433 (-26.645, 23.779)	0.019 (-0.020, 0.059)	-0.781 (-2.660, 1.098)
ln(Hg capelli)	0.084 (-0.114, 0.283)	-0.002 (-0.019, 0.015)	-0.012 (-0.048, 0.024)	-9.245 (-34.419, 15.929)	0.012 (-0.027, 0.051)	-0.901 (-2.783, 0.981)
ln(As urinario)	-0.227*** (-0.394, -0.061)	-0.001 (-0.015, 0.013)	0.019 (-0.010, 0.048)	15.632 (-4.738, 36.002)	-0.022 (-0.054, 0.009)	1.546** (0.023, 3.068)
ln(Cd urinario)	-0.018 (-0.209, 0.173)	0.014* (-0.002, 0.030)	0.030* (-0.004, 0.065)	20.982* (-3.480, 45.445)	-0.015 (-0.053, 0.024)	0.968 (-0.861, 2.796)
ln(Hg urinario)	0.066 (-0.035, 0.167)	0.001 (-0.008, 0.009)	0.008 (-0.010, 0.026)	0.572 (-12.377, 13.521)	0.022** (0.002, 0.042)	-0.309 (-1.272, 0.654)
ln(Se ematico)	0.054 (-0.789, 0.897)	0.076** (0.004, 0.148)	0.008 (-0.144, 0.159)	-16.358 (-123.933, 91.217)	-0.076 (-0.243, 0.091)	-0.148 (-8.133, 7.837)
Area (Taranto Vs Talsano)	0.068 (-0.336, 0.473)	0.017 (-0.018, 0.052)	0.010 (-0.063, 0.083)	14.892 (-36.899, 66.683)	0.032 (-0.049, 0.113)	0.057 (-3.815, 3.929)
Area (Statte Vs Talsano)	-0.274 (-0.780, 0.233)	-0.017 (-0.061, 0.026)	-0.054 (-0.146, 0.037)	-27.528 (-92.196, 37.140)	-0.018 (-0.119, 0.083)	0.034 (-4.802, 4.869)

Area (Paolo VI Vs Talsano)	-0.136 (-0.711, 0.439)	-0.039 (-0.088, 0.010)	-0.021 (-0.124, 0.082)	-6.128 (-78.700, 66.445)	0.005 (-0.109, 0.118)	-0.971 (-6.394, 4.452)
Area (Tamburi Vs Talsano)	-0.285 (-0.695, 0.125)	0.015 (-0.020, 0.050)	0.038 (-0.035, 0.111)	21.965 (-29.619, 73.550)	0.014 (-0.066, 0.094)	1.870 (-1.978, 5.717)
Costante	2.288 (-2.018, 6.594)	0.463** (0.095, 0.832)	7.571*** (6.796, 8.345)	836.632*** (287.101, 1,386.163)	6.570*** (5.715, 7.425)	300.480*** (259.566, 341.393)
Osservazioni	299	299	299	298	299	299
R ²		0.131	0.347	0.135	0.326	0.094
Adjusted R ²		0.085	0.312	0.089	0.290	0.046
theta	0.799*** (0.082)					
Akaike Inf. Crit.	1,610.439					

Note: *p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tabella 17. Stop Signal Task (coefficienti di regressione e 95% I.C)

<i>Variabile dipendente:</i>	
	Problem solved in minimum moves
Età (anni)	0.478*** (0.341, 0.615)
Genere (M Vs F)	-0.185 (-0.596, 0.226)
SES Index (Med Vs Basso)	0.218 (-0.247, 0.683)
SES Index (Alto Vs Basso)	0.448 (-0.131, 1.028)
ln(Pb ematico)	0.102 (-0.376, 0.580)
ln(Mn capelli)	0.027 (-0.250, 0.303)
ln(Hg capelli)	-0.149 (-0.426, 0.128)
ln(As urinario)	0.083 (-0.141, 0.307)
ln(Cd urinario)	0.073 (-0.196, 0.342)
ln(Hg urinario)	0.021 (-0.121, 0.163)
ln(Se ematico)	-0.085 (-1.260, 1.090)
Area (Taranto Vs Talsano)	-0.376 (-0.945, 0.194)
Area (Statte Vs Talsano)	-0.308 (-1.019, 0.404)
Area (Paolo VI Vs Talsano)	-0.061 (-0.859, 0.738)
Area (Tamburi Vs Talsano)	-0.001 (-0.567, 0.565)
Costante	2.795 (-3.227, 8.816)
Osservazioni	299
R ²	0.178
Adjusted R ²	0.134

Note: * $p < 0.1$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Tabella 18-a. CBCL (Child Behavior CheckList) compilata dai genitori

	Totale No. 299	Talsano No. 105	Taranto No. 59	Statte No. 30	PaoloVI No. 27	Tamburi No. 78	P- value
Ansia/Depressione							
Total score	5.1 (±3.4)	5.2 (±3.8)	4.9 (±3.1)	5.9 (±2.6)	4.9 (±3.3)	4.7(±3.3)	0.57
T score	58.1 (±7.2)	58.4 (±7.9)	57.8 (±6.9)	60.0 (±6.1)	58.0 (±7.3)	57.4 (±6.9)	0.55
Percentile	73.9 (±17.9)	73.7 (±18.8)	73.4 (±17.3)	80.3 (±15.7)	73.4 (±19.7)	72.3 (±17.3)	0.35
Ritiro/Depressione							
Total score	2.1 (±2.0)	1.9 (±2.0)	1.9 (±1.8)	2.3 (±2.1)	2.6 (±2.4)	2.4 (±2.0)	0.28
T score	57.2 (±6.9)	56.4 (±6.9)	56.6 (±6.2)	57.6 (±7.0)	58.7 (±8.1)	58.0 (±6.8)	0.38
Percentile	71.9 (±17.5)	69.7 (±17.3)	70.8 (±17.8)	73.1 (±17.2)	74.4 (±17.9)	74.3 (±17.5)	0.38
Lamentele somatiche							
Total score	1.9 (±2.0)	1.8(±2.0)	1.9 (±2.1)	2.0 (±1.9)	1.9 (±2.0)	1.8 (±1.9)	0.99
T score	56.2 (±6.1)	56. (±6.2)	56.4 (±6.3)	56.6 (±6.1)	56.1 (±6.1)	56.1 (±5.9)	0.99
Percentile	69.7 (±16.6)	69.0 (±17.2)	70.2 (±16.7)	71.1 (±17.0)	69.6 (±16.4)	69.7 (±16.0)	0.98
Problemi Sociali							
Total score	3.0 (±2.3)	2.7(±2.3)	2.5 (±2.0)	3.8 (±1.8)	2.9 (±2.5)	3.5 (±2.5)	0.01
T score	55.3 (±5.1)	54.7 (±5.0)	54.2 (±4.3)	56.9 (±4.1)	55.1 (±5.6)	56.3 (±5.6)	0.036
Percentile	67.6 (±14.3)	65.7 (±14.5)	64.8 (±13.5)	73.7 (±12.4)	66.7 (±15.4)	70.3 (±14.0)	0.014
Problemi di Pensiero							
Total score	1.7 (±1.6)	1.6 (±1.6)	1.6 (±1.4)	1.8 (±1.7)	1.6 (±1.3)	1.7 (±1.8)	0.98
T score	53.8 (±4.8)	53.9 (±4.9)	53.7 (±4.0)	54.3 (±5.0)	53.3 (±3.9)	53.7 (±5.3)	0.96
Percentile	62.7 (±14.2)	62.9 (±14.6)	63.2 (±13.3)	64.5 (±15.0)	61.6 (±11.8)	61.9 (±14.9)	0.91
Problemi di Attenzione							
Total score	3.7 (±3.0)	3.5 (±3.3)	3.7 (±2.9)	4.7 (±3.8)	3.1 (±2.4)	3.9 (±2.7)	0.28
T score	54.8 (±5.3)	54.5 (±6.1)	54.6 (±4.6)	56.6 (±6.4)	53.4 (±3.9)	55.0 (±4.6)	0.24
Percentile	65.7 (±14.5)	64.1 (±15.0)	65.9 (±14.0)	70.5 (±17.2)	62.3 (±12.3)	67.3 (±13.7)	0.14

Trasgressione regole							
Total score	1.7 (±1.7)	1.4 (±1.5)	1.7 (±1.4)	2.2 (±2.0)	1.7 (±1.7)	1.9 (±1.8)	0.10
T score	54.2 (±4.9)	53.3 (±4.4)	54.0 (±4.2)	55.6 (±6.1)	54.2 (±4.7)	54.9 (±5.2)	0.095
Percentile	64.0 (±14.3)	61.2 (±13.5)	64.1 (±13.4)	67.8 (±16.3)	64.3 (±14.5)	66.1 (±15.0)	0.10
Comportamenti aggressivi							
Total score	5.3 (±4.3)	4.8 (±4.2)	5.1 (±3.9)	6.8 (±4.8)	4.1 (±3.4)	5.9 (±4.6)	0.061
T score	54.9 (±5.8)	54.3 (±5.6)	54.3 (±5.5)	56.9 (±6.6)	53.4 (±4.5)	55.8 (±6.3)	0.068
Percentile	65.5 (±15.9)	63.9 (±15.8)	63.8 (±15.2)	71.1 (±16.6)	61.7 (±14.1)	68.2 (±16.2)	0.053
Internalizzazione							
Total score	9.0 (±5.7)	8.8 (±6.2)	8.8 (±5.4)	10.2 (±4.8)	9.3 (±6.1)	8.9 (±5.5)	0.83
T score	56.7 (±9.1)	56.1 (±9.7)	56.5 (±8.9)	59.2 (±7.0)	57.4 (±8.8)	56.4 (±9.2)	0.54
Percentile	69.3 (±25.8)	67.1 (±26.9)	69.1 (±26.2)	77.9 (±20.4)	70.3 (±24.2)	68.8 (±26.3)	0.39
Esternalizzazione							
Total score	7.0 (±5.5)	6.1 (±5.3)	6.8 (±4.6)	9.0 (±6.6)	5.9 (±4.6)	7.8 (±6.0)	0.052
T score	51.8 (±8.5)	50.1 (±9.1)	52.3 (±6.5)	54.5 (±9.5)	50.1 (±8.3)	53.3 (±8.3)	0.029
Percentile	55.6 (±25.8)	50.5 (±27.2)	56.9 (±21.5)	63.6 (±26.0)	50.9 (±26.0)	59.9 (±25.5)	0.034
Problemi Totali							
Total score	28.7 (±16.0)	26.8 (±16.8)	27.4 (±13.2)	34.2 (±15.5)	26.6 (±13.9)	30.9 (±17.3)	0.12
T score	53.8 (±8.4)	52.5 (±9.0)	53.4 (±7.2)	56.7 (±8.0)	52.9 (±7.4)	54.9 (±8.7)	0.093
Percentile	61.3 (±25.1)	57.1 (±26.5)	61.0 (±23.7)	70.9 (±23.4)	59.0 (±24.2)	64.5 (±24.5)	0.067
Attività							
Total score	6.4 (±2.6)	6.7 (±2.6)	7.1 (±2.7)	6.9 (±2.6)	4.6 (±2.1)	5.9 (±2.5)	0.0003
T score	33.0 (±7.3)	33.6 (±7.6)	34.9 (±7.8)	34.4 (±7.2)	28.2 (±4.4)	31.8 (±6.4)	0.001
Percentile	8.8 (±13.6)	9.8 (±15.3)	12.0 (±15.4)	10.3 (±12.7)	2.3 (±3.4)	6.5 (±10.9)	0.020
Sociale							
Total score	7.7 (±2.1)	8.1 (±2.1)	7.6 (±1.9)	7.5 (±2.3)	7.1 (±1.8)	7.4 (±2.1)	0.063
T score	46.4 (±7.8)	48.1 (±7.7)	46.3 (±7.2)	45.7 (±8.7)	44.1 (±7.2)	45.3 (±8.1)	0.061
Percentile	39.2 (±24.2)	44.5 (±24.6)	38.4 (±22.1)	36.9 (±26.3)	32.3 (±20.9)	35.9 (±24.5)	0.066
Scuola							
Total score	5.3 (±0.6)	5.2 (±0.6)	5.5 (±0.5)	5.3 (±0.6)	5.3 (±0.8)	5.2 (±0.6)	0.076
T score	49.5 (±5.1)	48.9 (±5.3)	51.1 (±4.0)	50.0 (±5.1)	49.8 (±6.0)	48.7 (±5.0)	0.062
Percentile	48.5 (±18.3)	46.7 (±19.0)	54.0 (±15.4)	50.4 (±18.7)	50.3 (±19.7)	45.4 (±18.1)	0.062
Competenza totale							
Total score	19.3 (±4.0)	19.9 (±3.9)	20.1 (±3.8)	19.8 (±4.3)	17.0 (±3.3)	18.6 (±4.3)	0.007
T score	37.5 (±8.5)	38.5 (±8.5)	39.1 (±8.1)	38.5 (±9.1)	32.6 (±5.8)	36.2 (±8.8)	0.010
Percentile	17.1 (±20.3)	18.9 (±21.2)	20.2 (±20.2)	19.8 (±23.1)	6.9 (±7.4)	14.9 (±20.2)	0.053

Problemi affettivi							
Total score	2.4 (±2.2)	2.2 (±2.2)	2.3 (±2.1)	2.5 (±1.6)	1.9 (±1.9)	2.8 (±2.6)	0.29
T score	57.1 (±6.5)	56.5 (±6.5)	56.9 (±6.3)	57.8 (±5.4)	55.6 (±5.8)	58.3 (±7.1)	0.25
Percentile	71.9 (±16.7)	70.1 (±16.9)	71.6 (±17.0)	75.5 (±15.1)	68.1 (±15.5)	74.6 (±16.9)	0.20
Problemi Ansia							
Total score	3.1 (±2.0)	3.1 (±2.2)	2.9 (±1.8)	3.9 (±2.0)	3.1 (±2.3)	2.9 (±1.8)	0.18
T score	59.5 (±7.3)	59.4 (±7.8)	59.0 (±6.9)	62.5 (±7.4)	59.4 (±7.9)	58.9 (±6.6)	0.20
Percentile	77.2 (±17.7)	76.4 (±18.9)	76.4 (±17.5)	83.9 (±16.5)	76.2 (±18.1)	76.6 (±16.4)	0.30
Problemi somatici							
Total score	1.2 (±1.5)	1.1 (±1.4)	1.2 (±1.7)	1.2 (±1.5)	1.3 (±1.6)	1.2 (±1.4)	0.99
T score	55.9 (±6.6)	55.8 (±6.4)	55.8 (±7.2)	55.8 (±6.6)	56.8 (±6.6)	55.9 (±6.4)	0.97
Percentile	68.5 (±18.1)	68.4 (±17.9)	67.2 (±19.2)	68.2 (±18.7)	71.4 (±17.0)	68.7 (±18.2)	0.91
Problemi di attenzione iperattività							
Total score	3.7 (±2.9)	3.4 (±2.9)	3.8 (±2.9)	4.8 (±3.7)	3.0 (±2.4)	4.0 (±2.8)	0.088
T score	54.8 (±6.1)	54.2 (±5.9)	54.8 (±5.9)	57.4 (±8.3)	53.0 (±4.3)	55.4 (±6.0)	0.053
Percentile	65.2 (±16.1)	63.2 (±15.6)	65.4 (±15.7)	70.5 (±17.9)	60.6 (±13.9)	67.3 (±16.7)	0.074
Problemi oppositivo-provocatori							
Total score	2.4 (±1.8)	2.1 (±1.8)	2.4 (±1.5)	2.8 (±2.0)	1.7 (±1.4)	2.7 (±1.9)	0.048
T score	54.4 (±4.9)	53.9 (±4.7)	54.2 (±4.3)	55.7 (±5.5)	52.7 (±3.2)	55.3 (±5.4)	0.044
Percentile	64.8 (±13.8)	63.1 (±13.5)	64.4 (±12.3)	68.6 (±15.6)	59.9 (±10.9)	67.5 (±14.7)	0.035
Problemi della condotta							
Total score	1.4 (±1.8)	1.3 (±1.7)	1.3 (±1.5)	1.9 (±2.3)	1.4 (±1.7)	1.5 (±2.0)	0.57
T score	53.6 (±4.9)	53.3 (±5.1)	53.1 (±4.0)	54.8 (±5.7)	53.6 (±4.5)	53.8 (±5.1)	0.60
Percentile	61.9 (±14.6)	60.7 (±15.0)	61.1 (±13.2)	65.4 (±16.4)	62.2 (±14.5)	62.7 (±14.5)	0.59
Rallentamento cognitivo							
Total score	0.9 (±1.1)	0.8 (±1.1)	0.8 (±1.0)	1.2 (±1.1)	0.8 (±1.0)	1.0 (±1.0)	0.35
T score	55.3 (±6.0)	54.5 (±6.1)	55.1 (±6.0)	57.0 (±6.5)	54.7 (±5.0)	55.9 (±5.8)	0.25
Percentile	66.9 (±17.0)	64.3 (±17.0)	66.5 (±17.8)	71.9 (±17.8)	66.1 (±13.8)	69.3 (±16.8)	0.15
Problemi ossessivo-compulsivi							
Total score	2.0 (±1.7)	2.0 (±1.7)	2.0 (±1.6)	2.1 (±1.3)	1.9 (±1.8)	2.2 (±1.7)	0.93
T score	55.8 (±6.0)	55.8 (±6.1)	55.4 (±6.1)	55.5 (±5.0)	55.4 (±6.3)	56.4 (±6.2)	0.89
Percentile	68.4 (±16.5)	68.3 (±16.8)	67.1 (±15.8)	68.5 (±14.2)	66.7 (±17.6)	70.0 (±17.3)	0.84
Problemi Stress Post Traumatico							
Total score	5.2 (±3.4)	5.1 (±3.5)	5.1 (±3.2)	6.2 (±3.4)	4.6 (±3.1)	5.3 (±3.4)	0.44
T score	57.1 (±6.9)	57.0 (±7.0)	56.7 (±6.8)	59.2 (±6.9)	56.1 (±6.6)	57.1 (±7.0)	0.46
Percentile	71.5 (±17.8)	71.0 (±17.9)	70.4 (±18.0)	77.7 (±16.7)	69.0 (±18.7)	71.5 (±17.7)	0.35

Mean (SD)

† Wilcoxon rank sum test

Tabella 18-b. CBCL (Child Behavior CheckList) compilata dagli insegnanti

	Totale No. 299	Talsano No. 105	Taranto No. 59	Statte No. 30	PaoloVI No. 27	Tamburi No. 78	P-value
Età soggetto alla data somministrazione Mean (SD)	8.2 (±1.5)	8.2 (±1.5)	7.8 (±1.4)	7.5 (±1.2)	8.1 (±1.5)	8.6 (±1.6)	0.009
Ansia/Depressione							
Total score	2.8 (±3.7)	2.3 (±2.9)	3.1 (±3.3)	1.3 (±2.0)	6.0 (±6.6)	2.8 (±3.5)	< 0.0001
T score	54.7 (±6.4)	53.9 (±5.3)	55.3 (±6.0)	52.1 (±3.8)	59.5 (±10.7)	54.6 (±6.2)	0.0002
Percentile	64.3 (±15.6)	62.7 (±15.1)	66.8 (±14.8)	57.1 (±12.1)	73.3 (±17.1)	64.4 (±16.1)	0.001
Ritiro/Depressione							
Total score	1.6 (±2.4)	1.3 (±2.2)	2.0 (±2.5)	1.0 (±1.7)	3.3 (±3.3)	1.6 (±2.1)	0.0005
T score	54.8 (±6.5)	53.9 (±6.6)	55.6 (±6.4)	52.8 (±4.7)	59.4 (±8.4)	54.7 (±5.8)	0.0008
Percentile	64.9 (±16.8)	61.9 (±15.2)	67.5 (±18.2)	59.5 (±14.1)	75.8 (±17.4)	65.3 (±16.8)	0.0007
Lamentele somatiche							
Total score	0.6 (±1.6)	0.3 (±0.9)	0.4 (±1.0)	0.3 (±0.6)	2.3 (±4.0)	0.7 (±1.3)	< 0.0001
T score	53.0 (±6.0)	51.7 (±3.9)	52.0 (±4.9)	52.1 (±4.0)	59.1 (±11.7)	53.8 (±5.8)	< 0.0001
Percentile	59.1 (±15.6)	55.9 (±12.3)	56.2 (±14.3)	57.3 (±13.7)	71.5 (±20.1)	62.0 (±17.3)	< 0.0001
Lamentele somatiche							
Total score	0.9 (±1.8)	0.8 (±1.9)	1.2 (±1.9)	0.4 (±1.1)	1.4 (±2.2)	0.9 (±1.5)	0.18
T score	52.8 (±4.9)	52.2 (±4.9)	53.5 (±5.2)	51.4 (±3.4)	54.3 (±6.3)	53.0 (±4.5)	0.11
Percentile	59.0 (±14.0)	56.9 (±12.6)	61.3 (±14.9)	54.8 (±11.5)	63.1 (±17.6)	60.1 (±14.1)	0.049
Problemi di Pensiero							
Total score	0.2 (±0.7)	0.2 (±0.5)	0.4 (±1.1)	0.0 (±0.2)	0.5 (±1.1)	0.1 (±0.4)	0.043
T score	51.2 (±3.3)	51.4 (±3.0)	51.8 (±4.3)	50.2 (±1.3)	52.2 (±5.2)	50.7 (±2.5)	0.081
Percentile	54.2 (±10.7)	55.0 (±10.7)	55.8 (±12.7)	50.9 (±4.7)	56.3 (±15.3)	52.6 (±8.5)	
Problemi di Attenzione							
Total score	4.7 (±6.6)	4.0 (±5.9)	3.8 (±5.0)	4.1 (±5.5)	7.8 (±9.5)	5.3 (±7.4)	0.059
T score	51.8 (±3.8)	51.4 (±3.2)	51.1 (±2.5)	51.3 (±2.4)	53.8 (±5.5)	52.5 (±4.8)	0.011
Percentile	56.3 (±11.6)	55.1 (±10.7)	54.1 (±8.8)	54.7 (±8.8)	62.1 (±16.5)	58.1 (±12.9)	0.016
Trasgressione regole							
Total score	0.6 (±1.2)	0.5 (±0.9)	0.4 (±0.7)	0.3 (±0.7)	1.5 (±1.9)	0.8 (±1.6)	0.0002
T score	52.1 (±4.1)	51.7 (±3.4)	51.2 (±2.3)	50.9 (±2.3)	55.2 (±6.5)	52.9 (±4.9)	< 0.0001
Percentile	57.1 (±12.8)	55.8 (±11.2)	54.4 (±8.6)	53.2 (±8.5)	66.1 (±18.7)	59.5 (±14.7)	0.0001

Comportamenti aggressivi							
Total score	1.6 (±3.2)	1.0 (±2.1)	1.7 (±3.3)	1.0 (±2.4)	3.3 (±4.1)	1.9 (±4.2)	0.018
T score	52.6 (±4.4)	51.9 (±3.4)	52.6 (±4.2)	51.4 (±3.2)	54.9 (±5.8)	53.3 (±5.2)	0.006
Percentile	58.9 (±13.3)	56.7 (±11.5)	59.0 (±13.1)	54.9 (±10.6)	66.1 (±17.7)	60.9 (±14.1)	0.005
Internalizzazione							
Total score	5.1 (±6.6)	3.9 (±4.9)	5.5 (±5.8)	2.6 (±3.0)	11.6 (±13.0)	5.1 (±5.6)	< 0.0001
T score	51.0 (±10.1)	49.1 (±9.2)	52.5 (±9.4)	46.3 (±8.3)	59.8 (±12.7)	51.3 (±9.5)	< 0.0001
Percentile	51.7 (±28.7)	46.7 (±28.3)	56.6 (±27.3)	38.9 (±27.2)	71.8 (±22.4)	53.0 (±28.8)	< 0.0001
Esternalizzazione							
Total score	2.2 (±4.2)	1.5 (±2.8)	2.0 (±3.6)	1.3 (±2.9)	4.8 (±5.8)	2.7 (±5.5)	0.003
T score	48.4 (±7.3)	47.1 (±6.6)	48.3 (±6.7)	46.0 (±5.7)	52.0 (±9.3)	50.0 (±7.7)	0.002
Percentile	43.5 (±24.8)	39.2 (±23.2)	43.2 (±23.2)	35.2 (±20.5)	55.0 (±30.1)	48.9 (±25.5)	0.003
Esternalizzazione							
Total score	13.6 (±16.0)	10.8 (±12.6)	13.4 (±13.6)	8.5 (±10.9)	26.9 (±26.3)	15.0 (±16.6)	< 0.0001
T score	47.4 (±8.6)	45.9 (±8.2)	47.8 (±7.7)	43.7 (±8.0)	52.9 (±10.3)	48.8 (±8.6)	0.0002
Percentile	42.2 (±26.0)	37.8 (±24.3)	43.5 (±24.3)	31.2 (±23.9)	56.6 (±30.3)	46.4 (±26.2)	0.0009
Prestazioni scolastiche							
Total score	3.4 (±0.7)	3.4 (±0.7)	3.4 (±0.7)	3.2 (±0.5)	3.2 (±0.6)	3.4 (±0.7)	0.37
T score	51.6 (±7.2)	51.7 (±7.3)	52.2 (±6.9)	49.5 (±6.4)	50.8 (±6.8)	52.1 (±7.9)	0.46
Percentile	54.8 (±23.6)	54.6 (±23.5)	56.7 (±22.3)	47.8 (±21.6)	52.8 (±23.0)	56.9 (±25.6)	0.44
Diligente							
Total score	4.6 (±1.3)	4.7 (±1.3)	4.6 (±1.1)	4.2 (±1.0)	4.5 (±1.2)	4.8 (±1.6)	0.24
T score	51.0 (±7.1)	51.4 (±7.2)	50.8 (±6.2)	48.5 (±5.2)	50.4 (±6.6)	51.7 (±8.3)	0.29
Percentile	52.9 (±23.6)	54.5 (±23.7)	52.3 (±21.4)	44.2 (±17.4)	51.0 (±22.5)	55.2 (±26.8)	0.23
Appropriatezza nel comportamento							
Total score	4.9 (±1.3)	5.0 (±1.3)	4.8 (±1.3)	4.3 (±0.9)	5.0 (±1.4)	5.1 (±1.4)	0.078
T score	50.9 (±6.9)	51.5 (±6.8)	50.5 (±6.5)	47.8 (±4.5)	52.2 (±7.9)	51.2 (±7.5)	0.080
Percentile	52.8 (±23.2)	54.9 (±23.0)	51.6 (±21.9)	41.9 (±16.0)	57.4 (±26.1)	53.6 (±25.1)	0.067
Apprendimento							
Total score	4.7 (±1.3)	4.8 (±1.3)	4.7 (±1.2)	4.2 (±1.0)	4.4 (±1.3)	4.9 (±1.5)	0.12
T score	50.4 (±8.0)	51.1 (±7.9)	50.0 (±7.6)	47.4 (±5.8)	49.2 (±7.4)	51.2 (±9.1)	0.17
Percentile	50.3 (±25.7)	52.2 (±25.5)	48.9 (±24.8)	40.1 (±18.3)	47.0 (±24.4)	53.8 (±28.7)	0.12

Felicità							
Total score	4.6 (±1.1)	4.8 (±1.1)	4.5 (±1.2)	4.2 (±0.6)	4.1 (±1.0)	4.7 (±1.1)	0.011
T score	48.5 (±6.9)	49.7 (±7.3)	48.1 (±7.0)	45.9 (±4.5)	46.0 (±6.2)	48.9 (±7.1)	0.021
Percentile	43.9 (±23.2)	48.2 (±24.4)	42.9 (±23.4)	34.7 (±15.3)	36.2 (±20.0)	45.2 (±23.6)	0.022
Totale competenze							
Total score	18.8 (±4.2)	19.2 (±4.2)	18.6 (±4.0)	16.9 (±2.7)	18.0 (±3.8)	19.4 (±4.8)	0.044
T score	50.0 (±7.4)	50.8 (±7.4)	49.8 (±6.8)	46.7 (±5.0)	49.3 (±7.1)	50.5 (±8.5)	0.097
Percentile	49.5 (±24.9)	52.2 (±25.0)	49.1 (±23.4)	37.7 (±17.3)	48.3 (±23.6)	51.1 (±27.8)	0.079
Problemi affettivi							
Total score	0.7 (±1.6)	0.5 (±1.3)	0.7 (±1.1)	0.4 (±0.8)	2.1 (±3.3)	0.8 (±1.6)	0.0002
T score	52.5 (±5.0)	51.8 (±4.2)	52.5 (±3.8)	51.4 (±2.9)	56.2 (±9.2)	52.8 (±4.9)	0.001
Percentile	58.0 (±13.5)	55.7 (±11.6)	58.9 (±12.8)	55.0 (±10.1)	65.2 (±21.2)	59.2 (±13.6)	0.011
Problemi Ansia							
Total score	1.2 (±1.7)	1.0 (±1.3)	1.2 (±1.6)	0.6 (±1.0)	2.6 (±2.7)	1.2 (±1.7)	0.0001
T score	55.8 (±6.6)	55.3 (±6.2)	55.8 (±6.2)	53.0 (±5.2)	60.5 (±8.1)	55.9 (±6.7)	0.0006
Percentile	68.0 (±18.1)	67.0 (±18.1)	68.6 (±17.2)	59.8 (±16.1)	79.2 (±17.6)	68.3 (±18.2)	0.002
Problemi somatici							
Total score	0.5 (±1.4)	0.3 (±0.8)	0.4 (±1.0)	0.2 (±0.5)	2.0 (±3.5)	0.6 (±1.1)	< 0.0001
T score	53.0 (±6.4)	51.8 (±4.2)	52.1 (±5.2)	51.8 (±4.1)	59.0 (±12.9)	53.8 (±5.8)	< 0.0001
Percentile	58.7 (±16.0)	56.0 (±12.9)	56.0 (±14.6)	55.9 (±13.6)	69.3 (±21.8)	61.9 (±17.5)	0.0004
Problemi attenzione e iperattività							
Total score	2.6 (±4.0)	2.4 (±3.7)	2.1 (±3.3)	2.4 (±3.6)	4.0 (±5.0)	2.9 (±4.4)	0.32
T score	52.1 (±3.9)	51.9 (±3.5)	51.5 (±3.2)	51.7 (±2.9)	53.5 (±5.1)	52.7 (±4.8)	0.13
Percentile	57.4 (±12.2)	56.5 (±11.5)	55.4 (±10.6)	56.4 (±10.2)	61.8 (±15.7)	58.8 (±13.2)	0.15
Problemi oppositivo-provocatori							
Total score	0.6 (±1.3)	0.5 (±1.0)	0.6 (±1.4)	0.4 (±1.1)	0.9 (±1.4)	0.8 (±1.7)	0.35
T score	52.3 (±4.4)	51.9 (±3.9)	52.3 (±4.2)	51.3 (±3.5)	53.5 (±5.0)	52.9 (±5.1)	0.19
Percentile	57.8 (±13.6)	56.5 (±12.7)	57.8 (±12.7)	54.2 (±11.6)	61.8 (±15.9)	59.4 (±15.0)	0.17
Problemi della condotta							
Total score	0.6 (±1.6)	0.5 (±1.1)	0.4 (±1.0)	0.4 (±1.1)	1.4 (±2.0)	0.8 (±2.2)	0.030
T score	51.7 (±3.8)	51.3 (±3.0)	51.3 (±3.0)	51.0 (±2.8)	53.9 (±5.5)	52.1 (±4.8)	0.015
Percentile	55.7 (±12.0)	54.6 (±10.0)	54.8 (±10.2)	53.5 (±9.6)	62.7 (±16.8)	56.5 (±13.9)	0.020

Rallentamento cognitivo							
Total score	0.6 (±1.3)	0.4 (±1.1)	0.6 (±1.2)	0.4 (±0.7)	1.8 (±2.7)	0.6 (±1.1)	< 0.0001
T score	51.8 (±4.1)	51.2 (±3.3)	51.7 (±3.3)	50.8 (±1.7)	55.1 (±8.3)	51.9 (±3.5)	0.0002
Percentile	55.8 (±11.7)	53.8 (±9.6)	56.0 (±11.5)	53.0 (±6.3)	63.3 (±19.4)	56.7 (±11.8)	0.003
Problemi ossessivo-compulsivi							
Total score	0.9 (±1.3)	0.7 (±1.0)	1.0 (±1.2)	0.4 (±0.7)	2.2 (±2.6)	0.8 (±1.2)	< 0.0001
T score	53.6 (±5.3)	52.8 (±4.4)	54.4 (±5.0)	51.6 (±2.9)	58.2 (±8.7)	53.3 (±4.9)	< 0.0001
Percentile	61.6 (±14.6)	59.6 (±14.0)	64.6 (±14.6)	55.6 (±10.3)	72.4 (±15.5)	60.9 (±14.4)	< 0.0001
Problemi Stress Post Traumatico							
Total score	2.2 (±2.8)	1.7 (±2.0)	2.5 (±2.9)	1.4 (±1.4)	4.3 (±5.0)	2.4 (±2.7)	0.0001
T score	54.1 (±5.6)	53.1 (±4.1)	54.7 (±5.9)	52.3 (±3.1)	57.9 (±9.5)	54.5 (±5.6)	0.0006
Percentile	63.3 (±14.6)	60.8 (±13.0)	64.8 (±15.9)	58.5 (±11.0)	70.6 (±17.9)	64.7 (±14.4)	0.006
Sottoscale di inattenzione							
Total score	2.9 (±4.6)	2.2 (±3.9)	2.2 (±3.4)	2.7 (±3.8)	5.5 (±7.2)	3.5 (±5.0)	0.009
T score	38.3 (±25.1)	33.8 (±23.2)	36.0 (±21.8)	37.9 (±23.9)	45.3 (±33.4)	43.9 (±26.3)	0.045
Percentile	1.7 (±3.0)	1.7 (±2.9)	1.6 (±2.9)	1.5 (±2.5)	2.3 (±3.9)	1.8 (±3.3)	0.87
Sottoscale di iperattività e impulsività							
Percentile	39.7 (±22.8)	38.6 (±22.6)	39.0 (±21.9)	37.4 (±21.5)	42.6 (±25.5)	41.8 (±23.6)	0.80
ADHD: Sottoscale di inattenzione							
Total score	1.3 (±2.2)	1.1 (±2.0)	0.9 (±1.6)	1.3 (±2.1)	2.3 (±2.9)	1.6 (±2.4)	0.045
ADHD: Sottoscale di inattenzione							
Percentile	40.2 (±24.6)	37.4 (±22.8)	35.7 (±21.5)	39.9 (±24.8)	48.3 (±31.0)	44.8 (±26.0)	0.065
ADHD: Sottoscale di iperattività e impulsività							
Total score	1.3 (±2.4)	1.3 (±2.2)	1.2 (±2.3)	1.1 (±2.1)	1.7 (±2.8)	1.3 (±2.5)	0.94
Percentile	40.7 (±22.9)	40.1 (±22.6)	39.3 (±22.7)	39.3 (±21.7)	42.3 (±26.4)	42.7 (±23.2)	0.89
Mean (SD)							
† Wilcoxon rank sum test							

Tabella 19. CBCL M.E.: modelli per T scores (Fixed effects coefficienti di regressione e 95% I.C.), con soggetti e scuole di appartenenza considerati come effetti random

	Total Problems (1)	Internalizing Problems (2)	Externalizing Problems (3)
Teacher (Vs parent)	-6.324***(-7.569, -5.079)	-5.676***(-7.122, -4.230)	-3.405***(-4.570, -2.239)
Età (anni)	-0.350 (-0.860, 0.160)	0.274 (-0.278, 0.826)	-0.288 (-0.767, 0.191)
Genere (M Vs F)	1.633**(0.130, 3.135)	2.426***(-0.799, 4.052)	1.348*(-0.074, 2.770)
SES Index (Med Vs Basso)	0.203 (-1.497, 1.902)	-0.667 (-2.507, 1.173)	-0.182 (-1.792, 1.428)
SES Index (Alto Vs Basso)	-1.653(-3.774, 0.467)	-2.168*(-4.463, 0.127)	-1.368 (-3.375, 0.638)
ln(Pb ematico)	2.557***(-0.809, 4.305)	2.088**(-0.196, 3.980)	2.144**(-0.490, 3.799)
ln(Mn capelli)	-0.183 (-1.203, 0.836)	-0.351 (-1.454, 0.753)	0.046 (-0.915, 1.007)
ln(Hg capelli)	0.206 (-0.814, 1.226)	-0.290 (-1.394, 0.814)	0.271 (-0.691, 1.233)
ln(As urinario)	0.528 (-0.291, 1.347)	0.621 (-0.265, 1.508)	0.287 (-0.488, 1.062)
ln(Cd urinario)	-0.604 (-1.598, 0.390)	-0.820 (-1.896, 0.256)	-0.306 (-1.243, 0.630)
ln(Hg urinario)	-0.201 (-0.722, 0.321)	-0.140 (-0.705, 0.424)	-0.064 (-0.557, 0.429)
ln(Se ematico)	-1.998 (-6.346, 2.350)	-3.105 (-7.810, 1.600)	-1.257 (-5.350, 2.835)
Area (Taranto Vs Talsano)	2.254 (-0.867, 5.374)	2.258 (-1.083, 5.600)	2.100*(-0.238, 4.439)
Area (Statte Vs Talsano)	2.191 (-2.515, 6.898)	1.667 (-3.345, 6.678)	1.571 (-1.601, 4.744)
Area (Paolo VI Vs Talsano)	3.466 (-1.165, 8.097)	5.188**(-0.244, 10.131)	2.357 (-0.975, 5.690)
Area (Tamburi Vs Talsano)	2.630 (-1.113, 6.373)	0.812 (-3.175, 4.798)	2.847**(-0.309, 5.385)
Costante	56.463***(-34.109, 78.818)	64.634***(-40.446, 88.822)	51.177***(-30.180, 72.174)
Osservazioni	595	595	595
Akaike Inf. Crit.	4,209.517	4,342.729	4,136.221
Bayesian Inf. Crit.	4,296.709	4,429.921	4,223.413

Note: * $p < 0.1$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Tabella 20. CBCL Total Competence T score (solo genitori, OLS coefficienti di regressione e 95% I.C.)

	<i>Variabile dipendente:</i>
	Total Problems
Età (anni)	0.563 (-0.154, 1.280)
Genere (M Vs F)	-1.459 (-3.587, 0.670)
SES Index (Med Vs Basso)	1.750 (-0.671, 4.171)
SES Index (Alto Vs Basso)	2.929*(-0.088, 5.946)
ln(Pb ematico)	-1.034 (-3.664, 1.595)
ln(Mn capelli)	0.133 (-1.325, 1.591)
ln(Hg capelli)	1.639**(0.226, 3.051)
ln(As urinario)	-0.161 (-1.337, 1.015)
ln(Cd urinario)	-0.511 (-1.990, 0.967)
ln(Hg urinario)	-0.038 (-0.762, 0.685)
ln(Se ematico)	0.902 (-5.443, 7.246)
Area (Taranto Vs Talsano)	1.069 (-1.894, 4.032)
Area (Statte Vs Talsano)	1.022 (-2.619, 4.662)
Area (Paolo VI Vs Talsano)	-4.084**(-8.130, -0.037)
Area (Tamburi Vs Talsano)	-0.551 (-3.520, 2.418)
Costante	19.080 (-13.325, 51.485)
Osservazioni	263
R ²	0.111
Adjusted R ²	0.057

*Note: *p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01*

Tabella 21. CBCL M.E. modello per T scores (Fixed effects coefficienti di regressione e 95% I.C.), soggetti e scuole di appartenenza considerati come effetti random

<i>Variabile dipendente:</i>						
	Affective problems	Anxiety problems	Somatic problems	Sluggish Cognitive Tempo	Obsessive Compulsive	Post-Traumatic Stress Problems
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Teacher (Vs parent)	-4.546*** (-5.408, -3.683)	-3.673*** (-4.761, -2.585)	-2.906*** (-3.783, -2.029)	-3.483*** (-4.228, -2.738)	-2.185*** (-3.035, -1.335)	-2.982*** (-3.921, -2.044)
Età (anni)	0.192 (-0.155, 0.538)	0.265 (-0.138, 0.668)	0.612*** (0.208, 1.017)	0.198 (-0.119, 0.515)	0.210 (-0.129, 0.549)	0.218 (-0.159, 0.596)
Genere (M Vs F)	0.814 (-0.204, 1.833)	0.613 (-0.583, 1.809)	0.169 (-1.023, 1.360)	0.321 (-0.617, 1.259)	0.827 (-0.191, 1.845)	1.426** (0.312, 2.540)
SES Index (Med Vs Basso)	-0.889 (-2.041, 0.264)	0.017 (-1.337, 1.370)	-0.043 (-1.391, 1.305)	-0.546 (-1.607, 0.516)	-0.229 (-1.381, 0.923)	-0.344 (-1.605, 0.916)
SES Index (Alto Vs Basso)	-0.923 (-2.361, 0.514)	0.054 (-1.632, 1.741)	0.327 (-1.356, 2.011)	-1.006 (-2.330, 0.318)	-0.732 (-2.166, 0.703)	-0.861 (-2.433, 0.711)
ln(Pb ematico)	0.375 (-0.810, 1.560)	1.285* (-0.106, 2.676)	1.186* (-0.199, 2.571)	-0.188 (-1.279, 0.904)	0.616 (-0.568, 1.800)	1.390** (0.094, 2.686)
ln(Mn capelli)	-0.367 (-1.058, 0.325)	-0.848** (-1.656, -0.040)	0.270 (-0.537, 1.078)	-0.256 (-0.891, 0.379)	-0.533 (-1.217, 0.151)	-0.344 (-1.099, 0.411)
ln(Hg capelli)	-0.534 (-1.226, 0.158)	-0.413 (-1.222, 0.396)	-0.298 (-1.106, 0.510)	0.034 (-0.601, 0.669)	-0.122 (-0.809, 0.565)	-0.404 (-1.159, 0.351)
ln(As urinario)	0.281 (-0.275, 0.836)	0.712** (0.061, 1.364)	0.769** (0.119, 1.419)	0.363 (-0.149, 0.874)	0.195 (-0.359, 0.749)	0.401 (-0.206, 1.008)
ln(Cd urinario)	-0.277 (-0.951, 0.397)	-0.710* (-1.498, 0.078)	-0.983** (-1.771, -0.195)	-0.067 (-0.686, 0.552)	-0.254 (-0.920, 0.413)	-0.344 (-1.080, 0.392)
ln(Hg urinario)	0.072 (-0.282, 0.426)	0.022 (-0.392, 0.437)	0.054 (-0.359, 0.468)	-0.107 (-0.432, 0.219)	0.020 (-0.331, 0.372)	-0.0004 (-0.387, 0.386)
ln(Se ematico)	-1.776 (-4.727, 1.174)	-2.024 (-5.466, 1.418)	-2.472 (-5.914, 0.969)	-0.074 (-2.779, 2.632)	-1.417 (-4.326, 1.492)	-1.115 (-4.335, 2.104)
Area (Taranto Vs Talsano)	0.969 (-1.229, 3.166)	0.194 (-1.804, 2.192)	0.636 (-1.725, 2.997)	0.852 (-0.820, 2.524)	0.953 (-0.457, 2.363)	0.779 (-1.386, 2.944)

Area (Statte Vs Talsano)	1.132 (-2.244, 4.509)	1.082 (-1.648, 3.811)	0.863 (-2.619, 4.344)	1.363 (-0.989, 3.715)	-0.549 (-2.309, 1.212)	1.271 (-1.896, 4.437)
Area (Paolo VI Vs Talsano)	1.772 (-1.524, 5.067)	2.006 (-0.847, 4.859)	4.253** (0.792, 7.715)	1.691 (-0.716, 4.097)	2.150** (0.161, 4.139)	1.374 (-1.791, 4.538)
Area (Tamburi Vs Talsano)	0.698 (-1.988, 3.383)	0.017 (-2.166, 2.200)	1.490 (-1.281, 4.260)	0.380 (-1.497, 2.256)	0.258 (-1.146, 1.661)	0.363 (-2.157, 2.884)
Costante	67.221*** (52.046, 82.396)	68.404*** (50.742, 86.066)	57.383*** (39.699, 75.066)	53.914*** (40.025, 67.804)	61.949*** (47.036, 76.862)	59.853*** (43.314, 76.392)
Osservazioni	595	595	594	595	595	595
Akaike Inf. Crit.	3,773.653	3,997.688	3,862.668	3,637.756	3,758.116	3,872.432
Bayesian Inf. Crit.	3,860.844	4,084.880	3,949.825	3,724.947	3,845.308	3,959.624

Note: *p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tabella 22. CBCL OLS modello per T scores (solo insegnanti, coefficienti di regressione e 95% I.C.)

	Variabile dipendente:					
	Academic Performance	Sum of Work, Behaving, Learning, Happy	Working Hard	Behaving Appropriately	Learning	Happy
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Età (anni)	0.540* (-0.032, 1.113)	0.410 (-0.181, 1.001)	0.407 (-0.162, 0.975)	0.546* (-0.012, 1.103)	0.565* (-0.074, 1.203)	-0.150 (-0.708, 0.409)
Genere (M Vs F)	-1.143 (-2.839, 0.553)	0.287 (-1.469, 2.044)	-0.277 (-1.965, 1.411)	-0.324 (-1.981, 1.333)	-0.749 (-2.646, 1.148)	0.450 (-1.211, 2.110)
SES Index (Med Vs Basso)	0.554 (-1.367, 2.475)	0.598 (-1.403, 2.600)	0.344 (-1.570, 2.258)	0.015 (-1.863, 1.894)	0.161 (-1.989, 2.311)	0.873 (-1.019, 2.766)
SES Index (Alto Vs Basso)	2.234* (-0.152, 4.620)	3.071** (0.582, 5.560)	1.991 (-0.390, 4.371)	1.401 (-0.936, 3.738)	2.960** (0.285, 5.635)	2.903** (0.550, 5.256)
ln(Pb ematico)	-4.337*** (-6.317, -2.357)	-3.648*** (-5.705, -1.592)	-3.622*** (-5.597, -1.647)	-2.477** (-4.416, -0.538)	-4.022*** (-6.241, -1.803)	-1.713* (-3.658, 0.232)
ln(Mn capelli)	-0.501 (-1.638, 0.637)	-0.257 (-1.436, 0.922)	-0.667 (-1.800, 0.465)	-0.094 (-1.206, 1.017)	-0.223 (-1.495, 1.050)	-0.145 (-1.260, 0.969)
ln(Hg capelli)	0.323 (-0.836, 1.481)	-0.102 (-1.294, 1.090)	-0.132 (-1.276, 1.012)	-0.480 (-1.603, 0.643)	-0.198 (-1.483, 1.087)	0.495 (-0.632, 1.622)
ln(As urinario)	-0.213 (-1.151, 0.725)	-0.415 (-1.391, 0.561)	-0.490 (-1.425, 0.444)	-0.220 (-1.137, 0.698)	-0.236 (-1.287, 0.814)	-0.161 (-1.084, 0.762)
ln(Cd urinario)	-0.580 (-1.698, 0.537)	0.270 (-0.879, 1.418)	0.346 (-0.759, 1.451)	-0.254 (-1.339, 0.831)	-0.234 (-1.476, 1.008)	0.928* (-0.158, 2.014)
ln(Hg urinario)	0.078 (-0.513, 0.668)	0.119 (-0.494, 0.732)	0.290 (-0.296, 0.876)	0.118 (-0.458, 0.693)	0.093 (-0.566, 0.751)	-0.261 (-0.841, 0.319)
ln(Se ematico)	-1.732 (-6.588, 3.124)	-0.078 (-5.149, 4.994)	0.574 (-4.262, 5.410)	0.909 (-3.838, 5.656)	0.114 (-5.319, 5.547)	-1.146 (-5.941, 3.648)
Area (Taranto Vs Talsano)	0.540 (-1.819, 2.898)	-1.568 (-4.000, 0.864)	-1.013 (-3.348, 1.322)	-1.391 (-3.683, 0.901)	-1.581 (-4.204, 1.043)	-2.110* (-4.410, 0.189)
Area (Statte Vs Talsano)	-1.248 (-4.172, 1.676)	-3.542** (-6.578, -0.506)	-2.220 (-5.137, 0.697)	-3.341** (-6.205, -0.477)	-2.985* (-6.263, 0.293)	-3.578** (-6.448, -0.707)
Area (Paolo VI Vs Talsano)	-0.285 (-3.624, 3.053)	-1.141 (-4.616, 2.333)	-0.934 (-4.261, 2.393)	0.426 (-2.840, 3.692)	-1.570 (-5.308, 2.168)	-3.065* (-6.350, 0.221)
Area (Tamburi Vs Talsano)	1.414	0.918	1.357	0.117	1.180	0.127

	(-0.923, 3.751)	(-1.514, 3.349)	(-0.974, 3.688)	(-2.172, 2.405)	(-1.439, 3.799)	(-2.173, 2.426)
Costante	64.988***	57.495***	58.412***	51.349***	56.478***	57.067***
	(39.819, 90.158)	(31.237, 83.754)	(33.325, 83.499)	(26.722, 75.976)	(28.291, 84.665)	(32.240, 81.894)
Osservazioni	294	293	295	295	295	293
R ²	0.117	0.105	0.096	0.071	0.097	0.086
Adjusted R ²	0.070	0.056	0.047	0.021	0.048	0.036

Note: * $p < 0.1$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Tabella 23. CBCL OLS modelli per subscale total score (solo insegnanti, coefficient di regression e 95% I.C.)

<i>Variabile dipendente:</i>				
	Attention Problems Subscales: Inattention TS	Attention Deficit/Hyperactivity Problems Subscales: Inattention TS	Attention Problems Subscales: Hyperactivity-Impulsivity TS	Attention Deficit/Hyperactivity Problems Subscales: Inattention TS
	(1)	(2)	(3)	(4)
Età (anni)	-0.172 (-0.527, 0.184)	-0.158* (-0.328, 0.013)	-0.352*** (-0.590, -0.114)	-0.158* (-0.328, 0.013)
Genere (M Vs F)	1.485*** (0.416, 2.554)	0.680*** (0.168, 1.192)	1.650*** (0.934, 2.366)	0.680*** (0.168, 1.192)
SES Index (Med Vs Basso)	-0.260 (-1.470, 0.950)	-0.196 (-0.775, 0.384)	0.263 (-0.547, 1.073)	-0.196 (-0.775, 0.384)
SES Index (Alto Vs Basso)	-0.547 (-2.050, 0.957)	-0.279 (-0.999, 0.441)	-0.156 (-1.162, 0.851)	-0.279 (-0.999, 0.441)
ln(Pb ematico)	1.832*** (0.592, 3.073)	0.802*** (0.208, 1.395)	0.172 (-0.659, 1.002)	0.802*** (0.208, 1.395)
ln(Mn capelli)	0.143 (-0.573, 0.859)	0.061 (-0.282, 0.404)	-0.104 (-0.583, 0.376)	0.061 (-0.282, 0.404)
ln(Hg capelli)	-0.206 (-0.927, 0.515)	-0.080 (-0.426, 0.265)	0.065 (-0.418, 0.548)	-0.080 (-0.426, 0.265)
ln(As urinario)	0.286 (-0.294, 0.866)	0.165 (-0.112, 0.443)	0.463** (0.074, 0.851)	0.165 (-0.112, 0.443)
ln(Cd urinario)	0.014 (-0.686, 0.713)	0.026 (-0.309, 0.361)	-0.093 (-0.561, 0.376)	0.026 (-0.309, 0.361)
ln(Hg urinario)	-0.272 (-0.642, 0.098)	-0.160* (-0.337, 0.017)	-0.177 (-0.424, 0.071)	-0.160* (-0.337, 0.017)
ln(Se ematico)	1.191 (-1.857, 4.239)	0.485 (-0.974, 1.945)	1.072 (-0.968, 3.113)	0.485 (-0.974, 1.945)
Area (Taranto Vs Talsano)	-0.071 (-1.548, 1.406)	-0.252 (-0.959, 0.455)	-0.164 (-1.152, 0.825)	-0.252 (-0.959, 0.455)
Area (Statte Vs Talsano)	0.079 (-1.765, 1.923)	-0.006 (-0.889, 0.877)	-0.321 (-1.556, 0.914)	-0.006 (-0.889, 0.877)

Area (Paolo VI VsTalsano)	2.662** (0.560, 4.765)	0.912* (-0.095, 1.919)	-0.036 (-1.443, 1.372)	0.912* (-0.095, 1.919)
Area (Tamburi Vs Talsano)	0.942 (-0.531, 2.414)	0.272 (-0.433, 0.977)	0.288 (-0.697, 1.274)	0.272 (-0.433, 0.977)
Costante	-7.222 (-22.842, 8.399)	-2.351 (-9.830, 5.128)	-3.231 (-13.689, 7.227)	-2.351 (-9.830, 5.128)
Osservazioni	296	296	296	296
R ²	0.118	0.109	0.116	0.109
Adjusted R ²	0.071	0.061	0.069	0.061

Note: * $p < 0.1$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Tabella 24. Social Responsiveness Scale (SRS) Mean (SD)

	Totale No. 299	Talsano No. 105	Taranto No. 59	Statte No. 30	PaoloVI No. 27	Tamburi No. 78	P-value
Genitori: punteggio grezzo totale	36.5 (±14.9)	36.0 (±15.6)	31.2(±12.7)	37.9 (±15.3)	39.4(±17.2)	39.6 (±13.7)	0.016
Genitori: punteggio T totale	54.1 (±9.0)	53.7(±9.5)	50.9(±7.8)	54.9 (±9.4)	55.5(±10.0)	56.2(±8.2)	0.011
Genitori: punteggio grezzo consapevolezza sociale	6.5 (±2.7)	6.5 (±2.7)	5.9 (±2.6)	6.5 (±2.4)	7.1 (±2.7)	6.8 (±2.7)	0.30
Genitori: punteggio grezzo cognizione sociale	8.3 (±4.1)	8.3 (±4.4)	7.4 (±4.3)	8.5 (±3.8)	8.8 (±4.3)	8.8 (±3.6)	0.32
Genitori : punteggio grezzo comunicazione sociale	11.5 (±5.7)	11.2 (±5.6)	9.7 (±4.5)	12.4 (±6.3)	13.3 (±6.8)	12.3 (±5.7)	0.023
Genitori : punteggio grezzo motivazione sociale	6.0 (±3.3)	6.0 (±3.3)	5.1 (±3.1)	6.3 (±4.4)	6.6 (±3.5)	6.5 (±3.0)	0.17
Genitori: punteggio grezzo manierismi autistici	4.1 (±3.5)	4.1 (±3.8)	3.1 (±2.6)	4.1 (±2.7)	3.7 (±3.2)	5.0 (±3.8)	0.044
Genitori: punteggio T consapevolezza sociale	54.3 (±9.3)	54.3 (±9.4)	52.4(±9.0)	54.0 (±8.4)	56.0(±9.2)	55.4 (±9.8)	0.34
Genitori : punteggio T cognizione sociale	55.3 (±10.1)	55.1 (±10.9)	53.0(±10.7)	55.7 (±9.4)	56.2 (±10.2)	56.7 (±8.8)	0.31
Genitori : punteggio T comunicazione sociale	53.4 (±9.0)	52.8 (±8.9)	50.7 (±7.1)	54.5 (±10.1)	56.0 (±10.7)	54.8 (±9.1)	0.033
Genitori : punteggio T motivazione sociale	53.6 (±9.8)	53.5(±9.7)	51.2 (±9.2)	54.3 (±12.8)	55.2 (±9.8)	55.0 (±8.9)	0.20
Genitori: punteggio T manierismi autistici	49.1 (±10.6)	49.0 (±10.9)	46.6(±7.9)	47.6 (±11.3)	48.0 (±9.7)	52.0 (±11.3)	0.036
Insegnanti: punteggio grezzo totale	26.4 (±19.2)	22.1 (±17.2)	25.5(±18.4)	25.5 (±17.8)	41.6(±28.5)	28.0 (±16.4)	< 0.0001
Insegnanti: punteggio T totale	51.0 (±8.9)	49.0 (±8.3)	50.1 (±7.7)	50.4 (±7.6)	57.8 (±14.0)	52.2 (±7.7)	0.0001
Insegnanti: punteggio grezzo consapevolezza sociale	4.4 (±3.0)	4.0 (±2.9)	4.4 (±2.8)	4.7 (±3.7)	5.6 (±3.0)	4.4 (±2.9)	0.15
Insegnanti: punteggio grezzo cognizione sociale	5.4 (±4.0)	4.4 (±3.7)	4.9 (±3.8)	5.7 (±3.7)	8.5(±5.2)	5.9 (±3.7)	< 0.0001
Insegnanti: punteggio grezzo comunicazione sociale	9.7(±7.7)	8.2(±6.9)	9.4(±7.9)	8.7(±7.5)	15.3(±11.0)	10.3(±6.6)	0.0005
Insegnanti: punteggio grezzo motivazione sociale	4.7(±4.0)	3.7(±3.4)	4.7(±4.0)	4.4(±2.8)	7.6(±6.1)	5.1(±3.9)	0.0002
Insegnanti: punteggio grezzo manierismi autistici	2.3 (±3.3)	1.9(±3.1)	2.1(±3.1)	2.0(±2.1)	4.6(±5.5)	2.3 (±2.9)	0.003
Insegnanti: punteggio T consapevolezza sociale	51.7 (±9.7)	50.3 (±9.6)	51.5 (±8.7)	52.7 (±11.6)	55.3 (±10.0)	52.2 (±9.4)	0.16
Insegnanti: punteggio T cognizione sociale	51.1 (±8.5)	48.9 (±7.8)	49.7 (±7.6)	51.5 (±7.5)	57.3 (±11.7)	52.7 (±7.9)	< 0.0001
Insegnanti : punteggio T comunicazione sociale	51.6 (±9.1)	49.8 (±8.2)	50.9 (±8.9)	50.1 (±8.0)	58.0 (±13.4)	52.9 (±8.0)	0.0003
Insegnanti : punteggio T motivazione sociale	51.2 (±9.2)	48.9 (±7.8)	51.2(±8.9)	50.7 (±6.5)	57.6 (±13.9)	52.3 (±8.9)	0.0003
Insegnanti: punteggio T manierismi autistici	47.2 (±8.3)	46.3 (±8.1)	46.5 (±6.7)	46.5 (±5.2)	53.5 (±13.6)	47.2 (±7.6)	0.002

Mean (SD)

† Wilcoxon rank sum test

Tabella 25. Modello ad effetti misti. Fixed effects coefficients (and 95% c.i.), soggetti e scuole di appartenenza considerati come effetti random

	<i>Variabile dipendente:</i>
	Total T score
Teacher (Vs parent)	-3.070*** (-4.294, -1.847)
Etá (anni)	-0.230 (-0.787, 0.327)
Genere (M Vs F)	-0.776 (-2.419, 0.867)
SES Index (Med Vs Basso)	-1.272 (-3.131, 0.588)
SES Index (Alto Vs Basso)	-3.314*** (-5.637, -0.990)
ln(Pb ematico)	2.017**
ln(Mn capelli)	-0.147 (-1.262, 0.969)
ln(Hg capelli)	-0.449 (-1.568, 0.671)
ln(As urinario)	0.507 (-0.391, 1.405)
ln(Cd urinario)	-0.077 (-1.162, 1.009)
ln(Hg urinario)	-0.044 (-0.613, 0.525)
ln(Se ematico)	-2.215 (-6.969, 2.539)
Area (Taranto Vs Talsano)	0.021 (-3.093, 3.134)
Area (Statte Vs Talsano)	1.428 (-3.090, 5.946)
Area (Paolo VI Vs Talsano)	5.130** (0.598, 9.662)
Area (Tamburi Vs Talsano)	1.339 (-2.255, 4.934)
Costante	65.471*** (41.085, 89.858)
Osservazioni	596
Log Likelihood	-2,108.358
Akaike Inf. Crit.	4,256.715
Bayesian Inf. Crit.	4,344.520

*Note: *p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01*

Tabella 26. Matrici Progressive di Raven - Mean (SD)

	Totale No. 299	Talsano No. 105	Taranto No. 59	Statte No. 30	PaoloVI No. 27	Tamburi No. 78	P-value
Risposte totali	49.3(±8.2)	49.0(±7.6)	52.1(±7.3)	48.0(±7.7)	44.0(±10.0)	50.0 (±8.4)	0.0005
Risposte corrette totali	37.9(±9.8)	40.4(±7.9)	41.2(±8.6)	38.3(±9.7)	35.1(±7.8)	32.7(±11.5)	< 0.0001
Centile	65.6 (±23.8)	71.7 (±20.0)	73.5(±20.9)	66.3(±23.8)	57.9(±20.4)	54.0(±26.9)	< 0.0001

Mean (SD)

† Wilcoxon rank sum test

Tabella 27. Scala eventi stressanti di Paykel nella vita della madre

	Totale No. 299	Talsano No. 105	Taranto No. 59	Statte No. 30	PaoloVI No. 27	Tamburi No. 78	P-value
Numero totale eventi stressanti	10.6(±5.7)	11.9 (±6.1)	12.8 (±5.5)	10.5 (±5.6)	8.6 (±4.1)	8.0 (±4.6)	< 0.0001
Intensità Media eventi stressanti	3.8 (±1.0)	3.9(±0.8)	4.0(±0.8)	3.7 (±1.0)	3.8 (±1.0)	3.5 (±1.4)	0.025
Capacità di controllo Media per eventi stressanti	3.6 (±0.9)	3.8 (±0.9)	3.6 (±0.8)	3.4 (±0.9)	3.8 (±0.9)	3.4 (±1.1)	0.098

Mean (SD)

† Wilcoxon rank sum test

APPENDICE

1) BATTERIE TEST NEURO-COMPORTAMENTALI

WISC IV - Wechsler Intelligence Scale for Children (Wechsler, 2012)

È uno strumento particolarmente utile per la misurazione dell'abilità intellettiva dei bambini; le sue proprietà cliniche e psicometriche sono note e documentate. Largamente utilizzata negli studi sulla neurotossicità. Dalla somministrazione e correzione dei punteggi per età, si ottengono 7 punteggi compositi:

- quoziente intellettivo totale (QIT) per rappresentare le capacità cognitive complesse,
- l'indice di Comprensione verbale (ICV),
- l'Indice di Ragionamento percettivo (IPR),
- l'Indice di Memoria di lavoro (IML),
- l'Indice di Velocità di elaborazione (IVE),
- Indice Abilità Generale (IAG),
- Indice di Competenza Cognitiva (ICC).

È composta dai seguenti test:

- Disegno dei cubi: offre una misura dell'abilità di analizzare e sintetizzare stimoli visivi astratti cogliendone le relazioni spaziali.
- Somiglianze: fornisce una stima del ragionamento verbale e del livello di formazione dei concetti, coinvolgendo anche lo sviluppo del linguaggio, la conoscenza lessicale, la comprensione uditiva, la memoria e la capacità di discriminare tra caratteristiche essenziali e non essenziali.
- Memoria di cifre: offre una misura della memoria uditiva a breve termine, della memoria di lavoro e delle capacità di attenzione e concentrazione.
- Concetti per immagini: misura il ragionamento categoriale di tipo astratto, il ragionamento induttivo e l'informazione generale.
- Cifrario: dà una misura della velocità di elaborazione, della memoria a breve termine, della capacità di apprendimento, della percezione visiva, della coordinazione visuo-motoria, dell'abilità di scansione visiva, della flessibilità cognitiva, della capacità di attenzione e motivazione.
- Vocabolario: misura la conoscenza lessicale e la formazione dei concetti verbali.
- Riordinamento di lettere e numeri: valuta le abilità di manipolazione mentale, di attenzione, di memoria uditiva a breve termine e di rappresentazione visuo-spaziale.
- Ragionamento con matrici: dà una stima dell'intelligenza fluida, in particolare del ragionamento induttivo e del ragionamento sequenziale generale.
- Comprensione: valuta il ragionamento verbale, l'informazione generale, la capacità di concettualizzazione, la comprensione verbale e l'abilità di espressione verbale.
- Ricerca di simboli: misura la velocità percettiva e di elaborazione, la memoria visiva a breve termine, la coordinazione visuo-motoria, la

flessibilità cognitiva, la discriminazione visiva e la capacità di concentrazione.

Inoltre è stato somministrato somministrati il test opzionale Ragionamento aritmetico che offre una stima del ragionamento quantitativo e della capacità di attenzione e concentrazione.

BATTERIA COMPUTERIZZATA CANTAB⁸

Si tratta di una batteria di test neuropsicologici e cognitivi progettati per essere altamente sensibili alle diverse aree delle funzioni cognitive. Tale batteria viene ampiamente utilizzata sia in contesti clinici che di ricerca a livello internazionale. Tutti i test selezionati per la batteria sperimentale sono *culture free* e pertanto permettono di indagare le funzioni neuropsicologiche di interesse eliminando il peso dei fattori culturali. La somministrazione avviene in modalità uno a uno, avvalendosi di un supporto Tabella t. Sono stati selezionati 4 subtests, più un quinto subtest di controllo che serve a garantire la familiarizzazione del soggetto sperimentale con la tecnologia touch screen (MOT-totale 2 minuti):

- RVP: Rapid Visual Information Processing. È un test di attenzione sostenuta. Misura accuratezza e tempi di reazione. Durata: circa 8 minuti;
- SWM: Spatial Working Memory – test di memoria visuo-spaziale. Il compito richiede la ritenzione attiva e la manipolazione di materiale visuo-spaziale. Include inoltre il dominio funzionale delle funzioni esecutive e misura strategie utilizzate ed errori commessi. Durata: circa 8 minuti.
- SST: Stop Signal Task. È un compito di inibizione (paradigma go/no go) in cui si indagano le risposte impulsive. Il soggetto deve inibire una risposta motoria al presentarsi di uno stimolo visivo e uditivo mentre deve rispondere al solo presentarsi del target visivo. Durata: fino ad un massimo di 20 minuti;
- SOC: Stockings of Cambridge. Valuta le abilità di decisione strategica, di problem solving e di pianificazione spaziale, tutti processi implicati al funzionamento del lobo frontale. Il tempo necessario per completare l'esercizio proposto e il numero di mosse necessarie sono prese come misure di capacità di pianificazione del partecipante. Le misure di *outcome* sono il numero e la percentuale delle prove corrette la latenza (velocità di risposta del partecipante) corretti. Durata: dai 10 ai 15 minuti

CHILD BEHAVIOR CHECKLIST (CBCL) (Achenbach, 2001)

I questionari Child Behavior Check-list permettono una descrizione del repertorio comportamentale ed emotivo del bambino attraverso i resoconti forniti da genitori, insegnanti e/o ragazzi (dagli 11 anni in poi), per valutare la presenza di condotte potenzialmente problematiche elencate in scale comportamentali. La forma di risposta è a scelta multipla su una scala di tre valori: 0=non vero; 1=qualche volta vero; 2=molto vero. La valutazione si riferisce al presente/ultimi sei mesi per le forme compilate dai genitori, mentre per gli insegnanti il tempo di riferimento è presente/ultimi 2 mesi. Consentono di indagare un ampio spettro di caratteristiche dell'età evolutiva, sia in riferimento alle competenze e al

⁸⁾ <http://www.cambridgecognition.com/technology>

coinvolgimento nelle attività, sia in relazione alla presenza di problematiche emotive e comportamentali.

Le scale si compongono di circa 100 item, raggruppati in 8 scale:

- Ansia e depressione: valuta la presenza di sintomi di tipo depressivo come ad es. tristezza, nervosismo, solitudine, bassa autostima, sensazione di non essere amati, etc.
- Ritiro e depressione: valuta la chiusura sociale, la tendenza ad isolarsi, la timidezza e la riservatezza.
- Lamentele somatiche: valuta la tendenza ad esprimere ansia e preoccupazione attraverso disturbi fisici come ad es. nausea, mal di stomaco, mal di testa, etc.
- Problemi sociali: valuta la difficoltà nelle relazioni con i coetanei, come ad es. l'essere presi in giro e il non andare d'accordo con i pari.
- Problemi di pensiero: valuta la presenza di pensieri e percezioni che non trovano riscontro nella realtà.
- Problemi di attenzione: valuta la difficoltà a mantenere la concentrazione e la tendenza a comportamenti iperattivi, quali impulsività, nervosismo e irrequietezza motoria.
- Comportamento di trasgressione delle regole: valuta la tendenza ad assumere comportamenti di tipo delinquenziale quali rubare, mentire, appiccare fuochi e far uso di alcool o droghe.
- Comportamenti aggressivi: valuta la presenza di comportamenti aggressivi, provocatori e distruttivi nei confronti di persone o cose.

È possibile inoltre valutare il comportamento attraverso altre tre scale di carattere generale:

- Internalizzazione: che comprende le scale ansia/depressione; ritiro/depressione e lamentele somatiche.
- Esternalizzazione: che comprende comportamenti di trasgressione alle regole e comportamento aggressivo.
- Scala Totale dei Problemi che comprende tutti gli item che compongono le diverse scale

Viene valutato il comportamento attraverso sei scale che si basano sulla classificazione del DSM IV (approccio categoriale):

- Problemi affettivi: distimia e depressione maggiore;
- Problemi d'ansia: ansia generalizzata, ansia di separazione e fobie;
- Problemi somatici: somatizzazioni e disturbi somatoformi;
- Problemi di attenzione e iperattività;
- Problemi oppositivi-provocatori;
- Problemi della condotta.

Attraverso lo *scoring* del questionario è possibile ottenere un profilo delle competenze del bambino, delle scale sindromiche, delle scale generali e delle scale DSM *oriented*. Nel profilo vengono riportati i punteggi grezzi, i punteggi T e i percentili.

SRS - Social Responsiveness Scale (Constantino e Gruber, 2010)

È una scala di valutazione, presentata sotto forma di un questionario di 65 domande, che misura alcune delle principali caratteristiche del comportamento

sociale reciproco, della comunicazione e dei comportamenti ripetitivi e stereotipati caratteristici dei disturbi dello spettro autistico, in soggetti tra i 4 e i 18 anni. Esiste una versione per l'insegnante e una per il genitore.

È così strutturata:

- **Consapevolezza sociale genitori:** gli item di questa categoria rappresentano gli aspetti sensoriali del comportamento sociale reciproco, abilità nel cogliere i segnali sociali del bambino (punteggio espresso dai genitori)
- **Cognizione Sociale genitori:** questa categoria rappresenta l'interpretazione cognitiva degli aspetti del comportamento sociale reciproco, abilità del bambino nell'interpretare i segnali sociali una volta che sono stati percepiti (punteggio espresso dai genitori)
- **Comunicazione Sociale genitori:** questa categoria include gli aspetti motori del comportamento sociale reciproco, abilità nella comunicazione sociale espressiva del bambino o le espressioni utilizzate nella comunicazione sociale (punteggio espresso dai genitori)
- **Motivazione Sociale genitori:** indica il punto fino al quale il soggetto è generalmente motivato ad intraprendere un comportamento sociale-interpersonale, tenendo conto di elemento come ansia sociale, inibizione del bambino e orientamento empatico (punteggio espresso dai genitori)
- **Manierismi autistici genitori:** includono comportamenti stereotipati o interessi altamente selettivi e ristretti, caratteristici dell'autismo (punteggio espresso dai genitori)
- **Consapevolezza sociale insegnanti:** gli item di questa categoria rappresentano gli aspetti sensoriali del comportamento sociale reciproco, abilità nel cogliere i segnali sociali del bambino (punteggio espresso dai genitori)
- **Cognizione Sociale insegnanti:** questa categoria rappresenta l'interpretazione cognitiva degli aspetti del comportamento sociale reciproco, abilità del bambino nell'interpretare i segnali sociali una volta che sono stati percepiti (punteggio espresso dai genitori)
- **Comunicazione Sociale insegnanti:** questa categoria include gli aspetti motori del comportamento sociale reciproco, abilità nella comunicazione sociale espressiva del bambino o le espressioni utilizzate nella comunicazione sociale (punteggio espresso dai genitori)
- **Motivazione Sociale insegnanti:** indica il punto fino al quale il soggetto è generalmente motivato ad intraprendere un comportamento sociale-interpersonale, tenendo conto di elemento come ansia sociale, inibizione del bambino e orientamento empatico (punteggio espresso dai genitori)
- **Manierismi autistici insegnanti:** includono comportamenti stereotipati o interessi altamente selettivi e ristretti, caratteristici dell'autismo (punteggio espresso dai genitori)

SCALA DEGLI EVENTI STRESSANTI DI PAYKEL (Fava,1981)

Il questionario elenca 64 situazioni od eventi potenzialmente stressanti presenti nella vita di qualunque soggetto. Questi eventi sono suddivisi in 9 categorie diverse:

- **LAVORO:** problemi con il capo, promozione, licenziamento, pensione, disoccupazione per più di un mese, fallimento negli affari
- **ISTRUZIONE:** inizio di un corso scolastico, cambiamento di scuola, grave insuccesso scolastico, preparazione di un importante esame
- **PROBLEMI ECONOMICI:** modeste o gravi difficoltà economiche, sostanziale miglioramento delle condizioni economiche
- **LUTTO:** morte di un caro amico, morte di uno stretto familiare, morte del coniuge, morte di un figlio
- **EMIGRAZIONE:** trasloco entro la stessa città, trasferimento in un'altra città, trasferimento in un'altra nazione
- **VITA SENTIMENTALE:** fidanzamento, rottura del fidanzamento, gravi discussioni con il partner
- **PROBLEMI LEGALI:** piccola violazione della legge, violazione più grave della legge, carcerazione, processo
- **FAMIGLIA E SOCIETÀ:** nascita o adozione di un figlio, matrimonio di un figlio, figlio militare, gravi discussioni, problemi coniugali di uno stretto familiare
- **AREA CONIUGALE:** matrimonio, separazione, relazione extraconiugale, divorzio
- **ALTRO**

Alle madri è richiesto di segnalare, tra le situazioni elencate, quelle che si sono presentate nelle loro vite in qualità di eventi stressanti, indicandone il periodo di comparsa. Le madri sono poi chiamate a valutare tali eventi per **INTENSITÀ**, cioè quanto l'evento è stato intenso, stressante, significativo, su una scala da 1 a 5 dove 1 rappresenta un evento di minima e 5 uno di massima intensità, e per **CAPACITÀ DI CONTROLLO**, cioè quanto la donna è stata in grado di gestirlo o controllarlo, su una scala da 1 a 5.

MATRICI PROGRESSIVE DI RAVEN (Raven e coll., 1997)

Le Matrici Progressive (SPM - Standard Progressive Matrices) sono state elaborate per poter esaminare la massima ampiezza delle abilità mentali. Le SPM valutano l'abilità di comprensione di figure che non hanno significato definito. Si compongono di 60 item divisi in 5 serie di 12 prove ciascuna, ordinate per grado crescente di difficoltà. L'ordine di presentazione delle prove permette al soggetto di esercitarsi ad un sistema di lavoro e di addestrarsi alla comprensione del metodo. Sono uno strumento d'elezione per la misura dell'efficienza intellettuale. Inoltre sono culture free. Durata: 20 min, somministrazione collettiva a tempo chiuso.

HOME OBSERVATION FOR MEASUREMENT OF THE ENVIRONMENT (HOME) (Caldwell e Bradley, 2003)

Il questionario, autocompilato dal genitore, raccoglie informazioni sulla qualità dell'ambiente domestico in cui la famiglia vive.

2) QUESTIONARIO ALIMENTARE

Il questionario chiede ai genitori di indicare la frequenza settimanale di assunzione di alcuni alimenti nonché la quantità da parte del bambino. I dati permetteranno di stimare il quantitativo di *oral intake* dei metalli.

3) PROCEDURA ANALITICA

Metodo analitico per analisi di Mn e Hg in campioni di capello.

I campioni di capelli sono stati tagliati dalla zona occipitale del cranio a circa 1 cm dal cuoio capelluto, posti in buste di plastica e conservate al buio in un essiccatore. Per evitare che il contenuto dei due elementi presente nei capelli fosse alterato da una possibile contaminazione esterna dovuta a polvere, sudore e desquamazione del cuoio capelluto così come da trattamenti cosmetici, i capelli sono stati sottoposti, prima della loro analisi, ad una accurata e adeguata procedura di pulizia, ovvero: 1) tre lavaggi sotto agitazione con una miscela di acetone/etiletere (3:1 v/v) per eliminare il sudore; 2) un lavaggio sotto agitazione con una soluzione al 5% di EDTA per eliminare i metalli eventualmente presenti sulla superficie del capello; 3) risciacqui con acqua deionizzata ad elevata purezza. Infine, i campioni sono stati asciugati per una notte in stufa a 85 °C.

Dopo l'essiccazione, da ciascun campione di capelli sono state prese due aliquote. La prima di circa di 100-150 mg di capelli per la determinazione del Mn è stata digerita con 4 ml di acido nitrico ultrapuro e 1 ml di acqua ossigenata ultrapura a 70 °C per 3-4 ore tramite una piastra riscaldante. La soluzione digerita è stata portata al volume finale di 10 ml con acqua deionizzata e conservata in frigorifero. Stesso approccio è stato utilizzato per i bianchi reagenti e per il materiale di riferimento certificato (MRC) a base di capelli (ERM-DB001, Human Hair). Prima dell'analisi i campioni sono stati ulteriormente diluiti 1 a 5 con acqua deionizzata ad elevata purezza e la determinazione del Mn è stata effettuata tramite la spettrometria di massa con plasma accoppiato induttivamente (ICP-MS) e, più precisamente, con lo spettrometro iCAP-Q. La quantificazione del Mn alla massa atomica 55 è stata effettuata con lo strumento nella funzione "KED" per eliminare le interferenze spettrali che potrebbero aggiungersi al segnale del Mn e sovrastimarne. È stata utilizzata la tecnica delle aggiunte standard nell'intervallo di concentrazioni comprese tra 0.1 e 10 ng/ml. L'indio (In) con massa atomica 115 è stato utilizzato come standard interno alla concentrazione di 1 ng/ml. Per quanto riguarda l'accuratezza analitica è stato utilizzato un materiale di riferimento certificato il cui il valore di Mn nella matrice capello è noto. L'accuratezza misurata attraverso il recupero è circa il 110% del valore certificato, mentre lo scostamento ottenuto analizzando uno stesso campione diverse volte durante l'analisi ha dato un valore di precisione analitica di circa 1%. Parametri che sono risultati essere soddisfacenti per la determinazione del Mn. Questo metodo analitico non è stato accreditato, per cui, non è stato possibile determinare l'incertezza estesa U per ogni concentrazione di Mn.

L'altra aliquota di capelli di circa 25 mg, è stata utilizzata per l'analisi diretta di Hg con il DMA-80 Tricell, analizzatore diretto per campioni solidi, liquidi e gassosi, basato sui principi della decomposizione termica del campione, sull'amalgamazione del Hg e il rilevamento di questo tramite assorbimento atomico alla lunghezza d'onda di 253,65 nm. Le tre celle di lettura presenti, con cammino ottico differente, permettono di analizzare l'elemento in funzione della concentrazione presente nel campione. Sono stati determinati anche i limiti di determinazione (LOD), quantificazione (LOQ) applicando il criterio del 3σ per il LOD (2.60 ng/g) e del 10σ per il LoQ (8.60 ng/g). Inoltre è stata determinata anche l'accuratezza utilizzando un materiale di riferimento certificato (European Reference Material – DB001, Joint Research Centre). Essendo questo metodo accreditato, è stato possibile associare l'incertezza estesa U ad ogni concentrazione di Hg determinata.

Metodo analitico per analisi As (totale), Cd, Hg in urine

Le urine della mattina sono state raccolte in contenitori di plastica, preventivamente decontaminati, e conservati a -20 °C fino all'analisi. I campioni sono stati diluiti 1 a 5 con acqua deionizzata ad elevata purezza e i tre metalli sono stati quantificati tramite uno spettrometro di massa con plasma accoppiato induttivamente ad alta risoluzione (HR-ICP-MS), modello Element II. La quantificazione di As totale, Cd e Hg nelle urine è stata effettuata secondo il metodo di prova interno accreditato MI-05 Rev. 6 "Determinazione degli elementi in matrici biologiche".

La modalità di preparazione dei campioni, della retta di calibrazione e i parametri analitici e della qualità da rispettare sono riportati nel metodo suddetto.

I dati dei parametri della qualità (ad esempio, il recupero, scostamento, residui, r della retta di calibrazione) ottenuti durante l'analisi rispondono a quanto richiesto dal metodo accreditato. Ad ogni concentrazione finale di As totale, Cd e Hg è stata associata l'incertezza estesa U.

Metodo analitico per analisi Pb e Se nel sangue

Il sangue è stato raccolto la mattina col soggetto a digiuno in provette adatte per le analisi dei metalli e conservate a -20 °C fino all'analisi. Per ogni campione ematico raccolto, 1 ml di sangue e 2 ml di acido nitrico ultrapuro sono stati messi in una provetta di polistirene da 15 ml. Le provette sono state sottoposte a riscaldamento su piastra riscaldante a 80 °C per tre ore per digerire la matrice organica. Dopo successiva diluizione 1 a 5 con acqua deionizzata ad elevata purezza il Pb è stato quantificato tramite HR-ICP-MS. La quantificazione di Pb nel sangue è stata effettuata secondo il metodo di prova interno accreditato MI-05 Rev. 6 "Determinazione degli elementi in matrici biologiche".

La modalità di preparazione dei campioni, della retta di calibrazione e i parametri analitici e della qualità da rispettare sono riportati nel metodo suddetto.

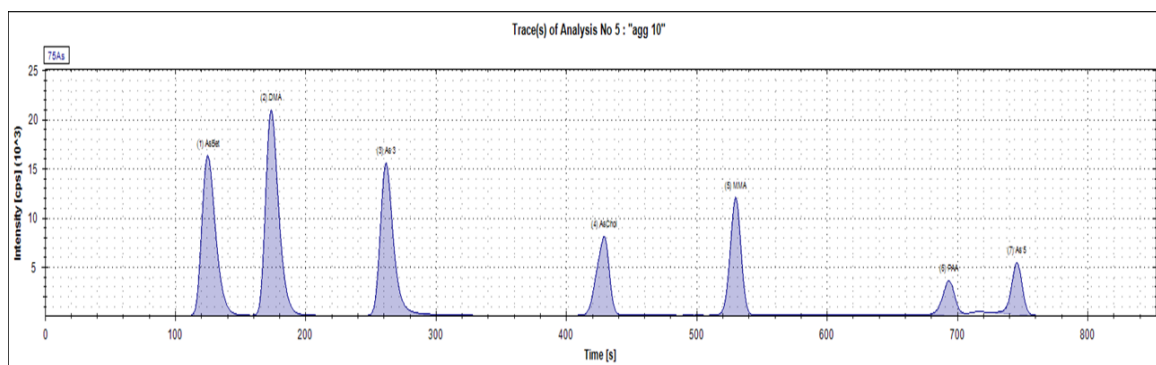
I dati dei parametri della qualità (ad esempio, il recupero, scostamento, residui, r della retta di calibrazione) ottenuti durante l'analisi rispondono a quanto richiesto dal metodo accreditato. Ad ogni concentrazione finale del Pb è stata associata l'incertezza estesa U.

La quantificazione di Se nel sangue è stata effettuata contestualmente a quella del Pb, ma non essendo stato accreditato il metodo per la determinazione del Se ematico non è stato possibile determinare l'incertezza estesa U.

La quantificazione del Se alla massa atomica 82 è stata effettuata ad alta risoluzione ($m/\Delta m = 10000$) per eliminare tutte le interferenze spettrali che potrebbero aggiungersi al segnale del Se e sovrastimarne. È stata utilizzata la tecnica delle aggiunte standard nell'intervallo di concentrazioni comprese tra 1 e 100 ng/ml. L'In con massa atomica 115 è stato utilizzato come standard interno alla concentrazione di 1 ng/ml. Comunque, sono state seguiti i parametri della qualità riportati nel metodo accreditato per il Pb così da avere dati per il Se più validi e sicuri possibili; in questo contesto, i parametri della qualità sono risultati essere soddisfacenti per la determinazione del Se.

Metodo analitico per analisi delle specie di As nelle urine

La determinazione delle forme inorganiche di As, dei metaboliti metilati e delle forme organiche come Arsenobetaina ed arsenocolina nei campioni urinari è stata eseguita tramite speciazione effettuata con cromatografia ionica combinata con la spettrometria di massa. Nella figura seguente è riportato il profilo cromatografico ottenuto con la separazione di sette specie arsenicali: Arsenobetaina, DMA, Arsenito, Arsenocolina, MMA, Arsenato e Acido fenilarsenico utilizzato come standard interno.



Profilo cromatografico di: AsBet, DMA, As+3, AsChol, MMA, PAA, As+5 alla concentrazione di 10 ng/ml

Per le determinazioni analitiche è stata preparata una retta di calibrazione in matrice urina diluita 1:5 con acqua deionizzata. Le aggiunte standard sono 1, 2, 5 e 10 ng/ml per le sei specie arsenicali più 5 ng/ml di PAA come standard interno. Per valutare l'accuratezza nella determinazione delle sei specie arsenicali sono stati utilizzati due materiali di riferimento urine, NIST 2669 Livello I e Livello II contenenti le specie arsenicali con concentrazione certificata. Nella seguente sono riportati i dati di accuratezza ottenuti.

NIST 2669				
	Livello I		Livello II	
	Atteso(µg/L)	Ottenuto(µg/L)	Atteso(µg/L)	Ottenuto(µg/L)
As(III)	1.47±0.10	1.35±0.22	5.03±0.31	4.85±0.37
As(V)	2.41±0.3	2.61±0.31	6.16±0.95	6.32±0.28
MMA	1.87±0.39	1.69±0.15	7.18±0.56	6.95±0.41
DMA	3.47±0.41	3.65±0.27	25.3±0.7	25.9±0.51
AsBet	1.24±1.9	14.2±0.10	1.43±0.08	1.35±0.15
AsCol			3.74±0.35	3.60±0.29

Accuratezza analitica per le sei specie arsenicali

Le analisi di speciazione sono state condotte sui campioni di urine analizzati per l'As totale ed il cui contenuto superava i 50 ng/ml. Ogni campione è stato filtrato con filtri millipore da 0.45 µm ed è stato diluito 1 a 5 con acqua deionizzata. Prima dell'analisi, ad ogni campione, è stato aggiunto Acido fenilarsonico alla concentrazione di (PAA) 10 ng/ml come standard interno.

BIBLIOGRAFIA

- Achenbach TM, CBCL- Child Behavioral Checklist. Traduzione Italiana Questionario sul comportamento del bambino Anni 6-18. Edizione Italiana a cura di Associazione Nostra Famiglia, Eugenio Medea, 2001.
- Arora M, Austin C. Teeth as a biomarker of past chemical exposure. *Curr Opin Pediatr* 2013;25(2):261-7.
- Bellinger DC. Very Basso lead exposures and children's neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr* 2008a;20:172-7.
- Bellinger DC. Lead neurotoxicity and socioeconomic status: conceptual and analytical issues. *Neurotoxicology* 2008b;29(5):828-832.
- Beněš B, Sladká J, Spěváčková V, Šmíd J. Determination of normal concentration levels of Cd, Cr Cu, Hg, Pb, Se and Zn in hair of the child population in the Czech Republic. *Cent. Eur. J. Public Health* 2003; 11: 184-186.
- Bhang SY, Cho SC, Kim JW, Hong YC, Shin MS, Yoo HJ, Cho IH, Kim Y, Kim BN. Relationship between blood manganese levels and children's attention, cognition, behavior, and academic performance--a nationwide cross-sectional study. *Environ Res* 2013;126:9-16.
- Bloom, B, Cohen, RA, and Freeman, G. Summary health statistics for U.S. children: National Health Interview Survey, 2009. *Vital Health Stat* 2010;10:1-82.
- Bobb JF, Valeri L, Claus Henn B, Christiani DC, Wright RO, Mazumdar M, Godleski JJ, Coull BA. Bayesian kernel machine regression for estimating the health effects of multi-pollutant mixtures. *Biostatistics*. 2015 Jul;16(3):493-508
- Bouchard MF, Sauvé S, Barbeau B, et al. Intellectual impairment in scuola-età children exposed to manganese da drinking water. *Environ Health Perspect*. 2011;119(1):138-43
- Boucher O, Muckle G, Jacobson JL., Carter R. C., Kaplan-Estrin M, Ayotte P, Dewailly É, Jacobson SW. Domain-Specific Effects of Prenatal Exposure to PCBs, Mercury, and Lead on Infant Cognition: Results from the Environmental Contaminants and Child Development Study in Nunavik. *Environ Health Perspect*. 2014 Mar;122(3): 310-6
- Braun JM, Froehlich TE, Daniels JL, Dietrich KN, Hornung R, Auinger P, Lanphear BP. Association of environmental toxicants and conduct disorder in U.S. children: NHANES 2001-2004. *Environ Health Perspect*. 2008 Jul;116(7):956-62
- Caldwell, B. M., Bradley, R. H. Home Observation for Measurement of the Environment: Administration Manual. Tempe, AZ: Family & Human Dynamics Research Institute, Arizona State University, 2003.
- Canfield RL, Henderson CR Jr, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations be Basso 10 microg per deciliter. *N Engl J Med*. 2003 Apr 17;348(16):1517-26.
- CDC, Center for Disease Control and Prevention, Autism Spectrum Disorders (AS) Data & Statistics, US Department of Health & Human Services, 2016 www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html

- Carvalho CF, Menezes-Filho JA, Matos VP, Bessa JR, Coelho-Santos J, Viana GF, Argollo N, Abreu N. Elevated airborne manganese and Basso executive function in scuola-et  d children in Brazil. *Neurotoxicology*. 2013 Dec 3.
- Claus Henn B, Ettinger AS, Schwartz J, Téllez-Rojo MM, Lamadrid-Figueroa H, Hernández-Avila M, et al. Early postnatal blood manganese levels and children's neurodevelopment. *Epidemiology* 2010;21(4):433–439.
- Claus Henn B, Schnaas L, Ettinger AS, et al. Associations of early childhood manganese and lead coexposure with neurodevelopment. *Environ Health Perspect*. 2012;120(1):126-31
- Cory-Slechta DA, Weiss B, Cranmer J. The environmental etiologies of neurobehavioral deficits and disorders: weaving complex outcomes and risk modifiers into the equation. *Neurotoxicology* 2008;29:759–60
- Counter SA, Buchanan LH. Mercury exposure in children: a review. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;198:209–30.
- Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, Bilder D, Charles J, Constantino JN, Daniels J, Durkin MS, Fitzgerald RT, Kurzius-Spencer M, Lee LC, Pettygrove S, Robinson C, Schulz E, Wells C, Wingate MS, Zahorodny W, Yeargin-Allsopp M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Anni. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ*. 2016 Apr 1;65(3):1-23.
- Constantino JN, e Gruber CP. SRS-Social Responsiveness Scale. Edizione Italiana Giunti Organizzazioni Speciali, 2010.
- Cui Y, Balshaw DM, Kwok RK, Thompson CL, Collman GW, Birnbaum LS. The Exposome: Embracing the Complexity for Discovery in Environmental Health. *Environ Health Perspect*. 2016 Aug 1;124(8):A137-40.
- Czarnota J, Gennings C, Wheeler DC. Assessment of Weighted Quantile Sum Regression for Modeling Chemical Mixtures and Cancer Risk. *Cancer Informatics* 2015;14(S2) 159-171
- Dongarr   G, Lombardo M, Tamburo E, Varrica D, Cibella F, Cuttitta G. Concentration and reference interval of trace elements in human hair from students living in Palermo, Sicily (Italy). *Environ. Toxicol. Pharmacol*. 2011; 32: 27–34.
- Douglas Bates, Martin Maechler, Ben Bolker, Steve Walker (2015). Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*, 67(1), 1-48
- Eastman RR, Jursa TP, Benedetti C, Lucchini RG, Smith DR. Hair as a biomarker of environmental manganese exposure. *Environ Sci Technol*. 2013 Feb 5;47(3):1629-37. doi: 10.1021/es3035297. Epub 2013 Jan 17.
- Ethier AA, Muckle GB, Jacobson SW, Ayotte P, JL Joseph, Saint-Amour D. Assessing new dimensions of attentional functions in children prenatally exposed to environmental contaminants using an adapted. Posner paradigm. *Neurotoxicology and Teratology* 51 (2015) 27–34.
- Ericson JE, Crinella FM, Clarke-Stewart KA, Allhusen VD, Chan T, Robertson RT. Prenatal manganese levels linked to childhood behavioral disinhibition. *Neurotoxicology and Teratology* 2007;29(2):181–7.
- Farias AC, Cunha A, Benko CR, McCracken JT, Costa MT, Farias LG, Cordeiro ML. Manganese in children with attention-deficit/hyperactivity disorder:

- relationship with methylphenidate exposure. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2010; 20(2):113
- Fava GA. Scala di Paykel per gli eventi stressanti. Edizione Italiana a cura di Giunti Organizzazioni Speciali, 1981.
- GerES IV. German Environmental Survey for Children 2003/06 - Human Biomonitoring. Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. Federal Environment Agency, Berlin, 2008. Disponibile al sito: <http://www.umweltbundesamt.de>.
- Gil F, Pla A. Biomarkers as biological indicators of xenobiotic exposure. *J Appl Toxicol* 2001;21:245–55 Review article
- Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):330-8.
- Ha M, Kwon HJ, Lim MH, Jee YK, Hong YC, exposure in Italian adolescents. *Environ Res.* 2012a;118:65-71.
- Lucchini RG, Guazzetti S, Zoni S, Donna F, Peter SA, Zacco A, Bontempi E, Salmistraro M, Zimmerman NJ, Smith DR. Tremor, olfactory and motor changes in Italian adolescents exposed to historical ferro-manganese emission. *Neurotoxicology* 2012b; 33(4):687-96.
- Menezes-Filho JA, NovaesCde O, Moreira JC, Sarcinelli PN, Mergler D. Elevated manganese and cognitive performance in scuola-etád children and their madres. *Environ Res* 2011;111(1):156-163.
- Naess O, Piro FN, Nafstad P, Smith GD, Leyland AH. Air pollution, social deprivation, and mortality: a multilevel cohort study. *Epidemiology* 2007; 18:686–94
- NHANES. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Environmental Health. 2015. Disponibile al sito: <http://www.cdc.gov/exposurereport>.
- National Research Council. Scientific frontiers in developmental toxicology and risk assessment. Washington, DC: National Academies Press, 2000.
- Niculescu ,R., Petcu, C., Cordeanu ,A., Fabritius, K., Schlumpf ,M., Krebs, R., Krämer ,U., Winneke, G. Environmental exposure to lead, but not other neurotoxic metals, relates to core elements of ADHD in Romanian children: performance and questionnaire data. *Environ Res* 2010;110: 476-83.
- Nigg JT, Nikolas M, Mark Knottnerus G, Cavanagh K, Friderici K. Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels. *Child Psychol Psychiatry* 2010;51(1):58-65.
- Park H-S, Shin K-O, Kim J-S. Assessment of reference values for hair minerals of Korean preschool children. *Biol. Trace Elem. Res.* 2007; 116: 119–130.
- Peña-Fernández A., González-Muñoz MJ, Lobo-Bedmar MC. “Reference values” of trace elements in the hair of a sample group of Spanish children (aged 6–9 anni) – Are urban top soils a source of contamination? *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2014; 38: 141-152
- R Core Team. R: A languetá and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. 2016, Vienna, Austria. Link: [R](#)
- Rayman M. The importance of selenium to human health *Lancet* 2000; 356: 233–41.

- Rayman M. Selenium and human health. *Lancet* 2012; 379: 1256–68.
- Raven JC. SPM – Standard progressive matrices. Edizione italiana a cura di Giunti Organizzazioni Speciali, 1997.
- Riojas-Rodriguez H, Solis-Vivanco R, Schilman A, Montes S, Rodriguez S, Rios C, et al. Intellectual function in Mexican children living in a mining area and environmentally exposed to manganese. *Environ Health Perspect* 2010; 118(10):1465–70
- Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int. J. Hyg. Env. Health* 2011;215: 26– 35
- Senofonte O, Violante N, Caroli S. Assessment of reference values for elements in human hair of urban schoolboys. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2000; 14: 6–13.
- Skerfving S., Lofmark L., Lundh T., Mikoczy Z., Stromberg U. Late effects of Basso blood lead concentrations in children on school performance and cognitive functions. *NeuroToxicology* 2015;49: 114–120
- Surkan PJ, Schnaas L, Wright RJ, Téllez-Rojo MM, Lamadrid-Figueroa H, Hu H, Hernández-Avila M, Bellinger DC, Schwartz J, Perroni E, Wright RO. Maternal self-esteem, exposure to lead, and child neurodevelopment. *Neurotoxicology*. 2008; 29(2):278-85.
- Venables W N, Ripley BD. *Modern Applied Statistics with S*. Fourth Edition. 2002, Springer, New York
- Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Levy D, Factor-Litvak P, et al. Water manganese exposure and children's intellectual function in Araihasar, Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2006;114(1)124–9.
- Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Factor-Litvak P, Ahsan H, Levy D, et al. Arsenic and manganese exposure and children's intellectual function. *Neurotoxicology* 2011;32:450–7.
- Wechsler D. *WISC-IV- Wechsler Intelligence Scale for Children-IV*. Giunti Organizzazioni Speciali, 2012.
- Wood SN. Fast stable restricted maximum likelihood and marginal likelihood estimation of semiparametric generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society (B)* 2011, 73(1):3-36.
- Wright RO, Amarasiwardena C, Woolf AD, Jim R, Bellinger DC. Neuropsychological correlates of hair arsenic, manganese, and cadmium levels in scuola-età children residing near a hazardous waste site. *Neurotoxicology* 2006;27(2):210-6
- Wright RJ, Suglia SF, Levy J, Fortun K, Shields A, Subramanian S, Wright R. Transdisciplinary research strategies for understanding socially patterned disease: the Asthma Coalition on Community, Environment, and Social Stress (ACCESS) project as a case study. *Cien Saude Colet.* 2008; 13(6):1729-42