

Somministrazione di vaccini contenenti tiomersal e sviluppo neuropsicologico del bambino

Riassunto

In passato è stata espressa preoccupazione circa il possibile effetto neurotossico del tiomersal, un composto del mercurio utilizzato come conservante per i vaccini somministrati durante l'infanzia. Un recente studio ha confrontato lo sviluppo neuropsicologico di due gruppi di bambini che avevano ricevuto differenti quantità di tiomersal attraverso le vaccinazioni durante i primi 12 mesi di vita. È stato selezionato un sottogruppo dei soggetti arruolati originariamente in un clinical trial randomizzato sull'efficacia dei vaccini acellulari contro la pertosse iniziato nel 1992-93. Durante il clinical trial i bambini randomizzati a diversi vaccini risultavano esposti in modo casuale a una dose cumulativa di 62,5 o 137,5 mcg di etilmercurio nel primo anno di vita. È stato confrontato l'outcome di 11 test neuropsicologici standardizzati che venivano somministrati ai bambini durante l'orario scolastico. Sono stati analizzati i punteggi medi dei test neuropsicologici nei domini della memoria e dell'apprendimento, attenzione, funzioni esecutive, funzioni visuo-spaziali, linguaggio e abilità motoria per dosi di esposizione al tiomersal e sesso. Per valutare l'effetto dell'esposizione al tiomersal è stata applicata una regressione lineare multipla e calcolati i coefficienti di regressione standardizzati. Hanno partecipato allo studio 1403 bambini. Solo due degli outcome neuropsicologici esaminati sono risultati associati in modo significativo all'esposizione a tiomersal: le bambine con una esposizione a dosi maggiori di tiomersal avevano punteggi più bassi al test del *finger tapping* e al *Boston naming Test*. Le associazioni significative trovate non sono coerenti con quelle trovate da altri studi e sono comunque relative a piccole differenze. Sulla base dei risultati dello studio l'associazione tra vaccinazioni e deficit neuropsicologici del bambino è improbabile o clinicamente non rilevante.

Abstract

Concern has been expressed on the neurotoxic effect of thiomersal, a mercury compound used as a preservative in vaccines administered during infancy. We compared the neuropsychological performance, 10 years

after vaccination, of 2 groups of children exposed randomly to different amounts of thiomersal through immunization. We selected a subset of children from a cohort of individuals who were enrolled in an efficacy trial of pertussis vaccines in 1992-1993. Children were randomized during the trial to different vaccines resulting in two groups randomized to a ethylmercury exposure of 62.5 or 137.5 mcg in the first year of life. We compared the neuropsychological outcomes of eleven standardized neuropsychological tests which were administered to children during school hours. Mean scores of neuropsychological tests in the domains of memory and learning, attention, executive functions, visuospatial functions, language, and motor skills were compared according to thiomersal exposure and gender. Standard regression coefficients obtained through multivariate linear regression analyses were used as a measure of effect. A total of 1403 children participated in the study. Among the neuropsychological outcomes that were evaluated, only 2 were significantly associated with thiomersal exposure: girls with higher thiomersal intake had lower mean scores in the finger-tapping Test with the dominant hand and in the Boston naming Test. We found two significant associations, in females only, which are not consistent with the results of other studies. The associations found were based on small differences in mean test scores, and their clinical relevance is uncertain and remains to be determined.

Introduzione

Il tiomersal, un conservante utilizzato ampiamente nella preparazione dei vaccini, è un composto organico del mercurio che dopo idrolisi dà luogo ad etilmercurio. Alcuni studi condotti sulla progenie di donne esposte durante la gravidanza a quantità variabili di metilmercurio, attraverso la dieta, avevano suggerito che questa forma organica del mercurio poteva rappresentare un rischio per lo sviluppo neuropsicologico del bambino^{1,2}. Assumendo una similitudine tra i due composti organici del mercurio, sono stati condotti altri studi su bambini esposti a diverse quantità di tiomersal attraverso la somministrazione di vaccini durante

l'infanzia per indagarne il possibile effetto sullo sviluppo neuropsicologico. Nonostante questi studi abbiano raggiunto risultati contrastanti, l'opinione pubblica (quella americana in particolare) è stata colpita dalle conclusioni di alcuni di essi che hanno attribuito al tiomersal contenuto nei vaccini una relazione causale con autismo, tic motori, ritardo mentale, ritardo del linguaggio e sindrome da deficit dell'attenzione ed iperattività³⁻⁷. A seguito del vivace dibattito sviluppatosi, numerose agenzie regolatorie, incluse l'EMA (Agenzia europea dei medicinali) per l'Europa e la FDA (Food and Drug Administration) per gli USA, hanno raccomandato l'eliminazione di questo conservante dalle preparazioni vaccinali come misura precauzionale^{8,9}.

Per il dibattito sviluppatosi, molte agenzie regolatorie, tra cui EMA e FDA, hanno raccomandato l'eliminazione del tiomersal dai vaccini in via precauzionale.

Nel 1992 era stato condotto in Italia uno studio clinico controllato randomizzato per valutare l'efficacia e la sicurezza di due vaccini contro difterite, tetano e pertosse acellulari (DTaP)¹⁰. La composizione dei due vaccini era differente per il tipo di conservante utilizzato. Il vaccino DTaP prodotto da Chiron Biocine incluso nello studio conteneva tiomersal, mentre quello prodotto da GlaxoSmithKline conteneva come conservante 2-poli-fenossietanolo. Durante lo studio clinico randomizzato venivano somministrati anche altri vaccini, che contenevano tiomersal, secondo il calendario raccomandato. I bambini che avevano partecipato a questo studio erano quindi stati esposti in modo randomizzato a quantità diverse di tiomersal durante l'infanzia. Approfittando di questa circostanza è stato condotto un ulteriore studio sui bambini originariamente parte del trial di efficacia e sicurezza dei vaccini contro la pertosse, che aveva l'obiettivo di confrontare lo sviluppo neuropsicologico dei bambini 10 anni dopo l'esposizione randomizzata a due differenti quantità di tiomersal.

Metodi

Degli originari 15.601 bambini partecipanti allo studio per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei vaccini contro la pertosse, ne sono stati considerati eleggibili per lo studio 3399 residenti nella Regione

Veneto. La combinazione di vaccini che avevano ricevuto, che comprendeva 3 dosi di vaccino contro epatite B e una dose addizionale di difto-tetano all'età di 11 mesi, entrambi contenenti tiomersal, ha permesso di distinguere due gruppi, uno dei quali era stato esposto ad una dose cumulativa di etilmercurio di 137,5 mcg e l'altro di 62,5 mcg entro i primi 12 mesi di vita. I bambini partecipanti allo studio non hanno ricevuto ulteriori vaccini fino ai 6 anni di vita.

La valutazione neuropsicologica è stata effettuata tra il 2003 e il 2005 quando i bambini che partecipavano originariamente allo studio clinico avevano un'età compresa tra 10 e 12 anni. La valutazione è stata condotta durante l'orario scolastico da psicologi appositamente addestrati. La batteria di test neuropsicologici utilizzata era composta da 11 test, selezionati sulla base dei precedenti studi sulla neurotossicità dei composti del mercurio e della presenza di dati normativi italiani appropriati per la fascia d'età considerata (10-12 anni). Sono stati esaminati i seguenti domini cognitivi:

- a. memoria e apprendimento**, per mezzo del *California Verbal Learning Test for Children*¹¹ e della Memoria di cifre (WISC-R)¹², che richiedono l'apprendimento di liste di parole o numeri;
- b. attenzione**, per mezzo del *Continuous Performance Test*¹³, un test computerizzato che valuta le abilità di attenzione sostenuta e inibizione;
- c. funzioni esecutive**, per mezzo del Test del Cifrario (WISC-R) e del Test di fluency fonemica¹⁴, che valutano rispettivamente la messa in atto di strategie di ricerca visiva e l'abilità di accedere al lessico attraverso un indizio fonemico;
- d. funzioni visuo-spaziali**, attraverso il Test del Disegno con cubi (WISC-R), che esamina la capacità di ricostruire tridimensionalmente delle immagini bidimensionali;
- e. linguaggio**, per mezzo del Test del Vocabolario e delle Somiglianze (WISC-R), del *Boston Naming Test*¹⁵, e del test di fluency semantica, che valutano rispettivamente il grado di padronanza lessicale, le funzioni espressive, la capacità di individuare relazioni concettuali, l'abilità di accedere al lessico per mezzo di un cue semantico;
- f. abilità motorie fini**, attraverso il test di velocità di scrittura¹⁶ e il *Finger Tapping Test*¹⁷.

Durante l'esecuzione dei test lo psicologo ha inoltre rilevato la presenza di tic motori e/o vocali. La presenza di disturbi dello spettro autistico è stata indagata durante l'intervista ai genitori e al pediatra di famiglia, sulla base dei criteri del DSM-IV¹⁸.

La dimensione dello studio (700 bambini per

gruppo di esposizione, per un totale di 1400 bambini) è stata determinata assumendo che i bambini nel gruppo di esposizione più basso avessero valori medi e deviazioni standard uguali ai corrispondenti valori di riferimento, per ciascuno dei parametri neuropsicologici esaminati, e con l'obiettivo di individuare in un test a due code una differenza tra i due gruppi di almeno il 5% del valore medio nel gruppo di controllo, con una probabilità di errore di I tipo $\alpha=0,05$ e una potenza del test $1-\beta=0,90$.

Le differenze tra i due gruppi di esposizione per le variabili quantitative sono state valutate con il test di Student, utilizzando il test di Mann-Whitney per validare i risultati. Le differenze per le variabili categoriche sono state analizzate con il test del chi quadrato e il test della probabilità esatta di Fisher.

Per valutare l'effetto dell'esposizione sul valore del singolo parametro neuropsicologico, è stata applicata in analisi separate la regressione lineare multipla, considerando come potenziali confondenti: l'età del bambino al momento del test, il sesso, il peso alla nascita, l'età gestazionale, il tipo di parto, la durata dell'allattamento al seno, la composizione familiare, l'età della madre alla nascita del bambino, il livello di istruzione e la professione dei genitori, la presenza di malattie del SNC o di altre malattie croniche nel bambino, l'assunzione di farmaci antistaminici o antiepilettici al momento del test, la somministrazione di immunoglobuline Rh alla madre durante la gravidanza e l'immunizzazione anti-epatite B al momento del parto. I coefficienti di regressione standardizzati (SRC) sono stati utilizzati come misura dell'effetto. Le stesse analisi sono state poi condotte anche separatamente nei due sessi.

Secondariamente, i punteggi ai test neuropsicologici sono stati categorizzati in "normali"/"anormali", e l'effetto dell'esposizione e dei potenziali confondenti su di essi è stato valutato con la regressione logistica.

L'analisi statistica è stata condotta in cieco: la codifica dei due gruppi è stata resa nota solo ad analisi ultimate. Non è stata applicata alcuna correzione per confronti multipli, per non ridurre la sensibilità dell'analisi.

Risultati

Dei 3399 bambini eleggibili, sono stati invitati 1979 selezionati casualmente. In totale sono stati valutati 1403 bambini (697 esposti al livello più alto di etilmercurio e 706 a quello più basso). La tabella I illustra le caratteristiche sociodemografiche dei due gruppi che appaiono del tutto simili, fatta eccezione per il peso alla nascita, leggermente più basso per il gruppo esposto ad una dose più alta di etilmercurio.

I punteggi medi dei test neuropsicologici erano compresi nei range normali per tutte le valutazioni. All'analisi univariata i bambini esposti a maggiore quantità di etilmercurio avevano una performance peggiore al test del *finger tapping*, anche se la differenza nel punteggio era modesta (differenza media 1,01; IC 95% 0,30 -1,73; $P=0,006$). Non è stata osservata invece alcuna differenza tra i punteggi medi dei test neuropsicologici o nella frequenza dei tic all'analisi multivariata. Nell'analisi multivariata condotta separatamente per sesso, è stata osservata una performance peggiore nel *Boston naming test* (coefficiente di regressione standardizzato: -0,16; $P=0,025$) e nel test del *finger tapping* con la mano dominante (coefficiente di regressione standardizzato: -0,16; $P=0,029$), nelle sole femmine. I risultati dell'analisi multivariata per i test neuropsicologici per sesso e nella popolazione totale sono illustrati nella tabella II (in grassetto le associazioni significative).

La relazione causale tra tiomersal presente nei vaccini e alcuni deficit neuropsicologici appare improbabile.

Tutti i punteggi aumentano con il migliorare della performance, fatta eccezione per il test CPT (attenzione sostenuta) nel quale un punteggio minore corrisponde ad una prova migliore. Un SRC > 0 indica un valore medio del punteggio del test più alto nel gruppo esposto a una maggiore dose di tiomersal in confronto al gruppo esposto ad una dose minore. Un SRC < 0 indica un valore medio del punteggio del test più basso nel gruppo esposto a una maggiore dose di tiomersal in confronto al gruppo esposto ad una dose minore.

L'analisi effettuata categorizzando i punteggi dei test, i valori adeguati al range per l'età e quelli non adeguati non hanno messo in evidenza alcuna associazione significativa con le dosi di tiomersal alle quali i bambini erano stati esposti.

Discussione

La valutazione degli effetti del tiomersal sullo sviluppo neuropsicologico del bambino a grande distanza di tempo dall'esposizione è molto complessa. Negli studi osservazionali è quasi impossibile controllare completamente l'effetto confondente di una serie di variabili e quello di altre distorsioni. Lo studio aveva il vantaggio di osservare un gruppo di bambini randomizzati a di-

Tabella I. Caratteristiche dei pazienti.

	Minore quantità di tiomersal	Maggiore quantità di tiomersal	Totale	P
	Media (DS) o %	Media (DS) o %	Media (DS) o %	
Età anni	11,76 (0,47)	11,76 (0,46)	11,76 (0,47)	0,9634
Femmine, n (%)	348 (49,29)	345 (49,50%)	693 (49,39%)	0,957
Peso alla nascita, g	3375 (481)	3323 (484)	3349 (483)	0,0414
Età gestazionale, settimane	39,43 (1,48)	39,47 (1,48)	39,45 (1,48)	0,6183
Parto operativo, n (%)	148 (21,20)	159 (22,94)	307 (22,07)	0,439
Durata allattamento al seno, mesi	2,97 (2,60)	2,78 (2,57)	2,88 (2,59)	0,1643
Ordine di nascita	1,57 (0,79)	1,54 (0,72)	1,55 (0,76)	0,5244
Numero di fratelli	2,12 (0,84)	2,06 (0,78)	2,09 (0,81)	0,1748
Genitore single, n (%)	62 (8,78)	57 (8,18)	119 (8,48)	0,702
Scolarità, n (%)				0,268
• Elementare, 4 ^a	4 (0,57)	0 (0,00)	4 (0,29)	
• Elementare, 5 ^a	61 (8,66)	56 (8,05)	117 (8,36)	
• Media inferiore, 1 ^a	444 (63,07)	443 (63,65)	887 (63,36)	
• Media inferiore, 2 ^a	194 (27,56)	197 (28,30)	391 (27,93)	
• Media inferiore, 3 ^a	1 (0,14)	0 (0,00)	1 (0,07)	
Età della madre alla nascita, anni	30,18 (4,58)	30,12 (4,36)	30,15 (4,47)	0,7956
Madri diplomate, n (%)	68 (9,63)	60 (8,62)	128 (9,13)	0,518
Padri diplomati, n (%)	76 (10,81)	65 (9,42)	141 (10,12)	0,424
Malattie del sist. nervoso centrale, n (%)	13 (1,84)	7 (1,00)	20 (1,43)	0,260
Altre malattie croniche, n (%)	35 (4,96)	28 (4,02)	63 (4,49)	0,440
Trattamento con antistaminici, n (%)	14 (1,98)	13 (1,87)	27 (1,92)	1,000
Trattamento con antiepilettici, n (%)	3 (0,42)	1 (0,14)	4 (0,29)	0,624
Immunoglobuline anti Rh in gravidanza, n (%)	85 (12,27)	81 (11,84)	166 (12,06)	0,869
Vaccinazione epatite B alla nascita, n (%)	3 (0,42)	7 (1,00)	10 (0,71)	0,222

verse quantità di tiomersal in una situazione unica in questo tipo di studi. Lo scopo principale era quello di esaminare le differenze relative tra i due gruppi esposti a diverse quantità di tiomersal, e per questo sono stati confrontati i punteggi medi ottenuti ai diversi test attraverso un'analisi multivariata. Con questo approccio i punteggi ottenuti in un test incluso nell'area del linguaggio (*Boston naming Test*), e in uno nell'area della motricità fine (*Finger Tapping Test*) sono risultati lievemente inferiori nei bambini esposti a maggiori quantità di tiomersal solo nel sesso femminile. I risultati ottenuti

non sono tuttavia coerenti con il resto della letteratura disponibile^{5,6,19}.

Nonostante lo studio avesse un elevato livello di validità, il livello di esposizione a etilmercurio dei partecipanti non era elevato quanto si poteva osservare negli USA dove l'uso dei vaccini combinati era modesto, e non era disponibile un gruppo con esposizione al tiomersal uguale a zero. Inoltre lo studio è stato condotto in una popolazione sana in accordo con i criteri di eleggibilità dello studio originario. Per questo motivo la prevalenza di bambini con peso alla nascita inferiore a 2500 g era

Tabella II. Coefficienti standardizzati di regressione (maggiore vs minore dose di tiomersal) e intervallo di confidenza al 95% per i punteggi dei singoli test. Rischio relativo e limiti di confidenza al 95% per i tic motori. Valori osservati per tutta la popolazione e per sesso.

Dominio	Test	Item	Gruppo totale (n = 1344)	Femmine (n = 663)	Maschi (n = 681)
Memoria e apprendimento	California verbal learning	Totale 5 prove	0,0012 (-0,1480 a 0,1504)	0,0138 (-0,1342 a 0,1617)	-0,0123 (-0,1653 a 0,1408)
		Lista interferente	-0,0559 (-0,2068 a 0,0950)	0,0526 (-0,1044 a 0,2095)	-0,0629 (-0,2104 a 0,0846)
		Rievocazione a breve termine	-0,0624 (-0,2113 a 0,0866)	0,0197 (-0,1261 a 0,1655)	-0,0650 (-0,2184 a 0,0885)
		Rievocazione a breve termine con suggerimento semantico	0,0009 (-0,1455 a 0,1473)	0,0822 (-0,0549 a 0,2192)	-0,0181 (-0,1755 a 0,1393)
		Rievocazione a lungo termine	0,0309 (-0,1174 a 0,1792)	0,0127 (-0,1385 a 0,1385)	0,0000 (-0,1460 a 0,1714)
		Rievocazione a lungo termine con suggerimento semantico	0,0068 (-0,1414 a 0,1550)	0,0203 (-0,1160 a 0,1565)	-0,0099 (-0,1708 a 0,1510)
		Riconoscimento	-0,0730 (-0,2223 a 0,0762)	-0,0004 (-0,1301 a 0,1294)	-0,0839 (-0,2505 a 0,0827)
	Digit span	In avanti	-0,0666 (-0,2156 a 0,0825)	-0,0814 (-0,2315 a 0,0688)	-0,0749 (-0,2258 a 0,0760)
		All'indietro	0,0499 (-0,0992 a 0,1990)	0,0307 (-0,1235 a 0,1848)	0,0431 (-0,1037 a 0,1900)
Attenzione	Attenzione sostenuta	Errori di omissione	0,0516 (-0,0984 a 0,2016)	-0,0572 (-0,1772 a 0,0627)	0,0518 (-0,1250 a 0,2285)
		Errori di commissione	-0,0054 (-0,1536 a 0,1428)	0,0432 (-0,1112 a 0,1975)	-0,0045 (-0,1488 a 0,1397)
		Tempo di reazione	-0,0176 (-0,1626 a 0,1274)	-0,0314 (-0,1771 a 0,1143)	-0,0092 (-0,1567 a 0,1384)
Funzioni esecutive	Fluenza verbale	Fonemica	-0,0288 (-0,1718 a 0,1143)	-0,0890 (-0,2419 a 0,0639)	-0,0408 (-0,1764 a 0,0949)
		Semantica	0,0421 (-0,1025 a 0,1868)	-0,0888 (-0,2350 a 0,0575)	0,0269 (-0,1194 a 0,1732)
	Cifrario	0,0550 (-0,0789 a 0,1890)	-0,0319 (-0,1721 a 0,1083)	0,0549 (-0,0757 a 0,1855)	
Funzioni visuo-spaziali	Disegno con cubi		0,0250 (-0,1173 a 0,1673)	-0,0904 (-0,2359 a 0,0550)	0,0243 (-0,1174 a 0,1660)
Linguaggio	Vocabolario		0,0157 (-0,1237 a 0,1552)	-0,0799 (-0,2139 a 0,0541)	0,0075 (-0,1406 a 0,1556)
	Analogie		0,0641 (-0,0796 a 0,2078)	-0,1017 (-0,2522 a 0,0487)	0,0425 (-0,0960 a 0,1810)
	Boston naming		0,0980 (-0,0425 a 0,2385)	-0,1567 (-0,2934 a -0,0201)	0,0940 (-0,0531 a 0,2411)
Abilità motorie fini	Finger tapping	Mano dominante	-0,1043 (-0,2508 a 0,0423)	-0,1631 (-0,3090 a -0,0172)	-0,0985 (-0,2477 a 0,0507)
		Mano non dominante	0,0321 (-0,1104 a 0,1745)	-0,1232 (-0,2667 a 0,0204)	0,0210 (-0,1222 a 0,1643)
	Prassia della scrittura	Numeri	-0,0551 (-0,1977 a 0,0875)	-0,0139 (-0,1552 a 0,1275)	-0,0437 (-0,1901 a 0,1027)
		Uno	-0,0426 (-0,1821 a 0,0969)	-0,0126 (-0,1587 a 0,1335)	-0,0450 (-0,1797 a 0,0897)
		Le	-0,1196 (-0,2655 a 0,0262)	-0,0915 (-0,2332 a 0,0502)	-0,1164 (-0,2674 a 0,0346)
	Tic motori		1,3743 (0,7019 a 2,6910)		

modesta. È anche possibile che alcune famiglie abbiano declinato l'invito a partecipare allo studio per la presenza di problemi cognitivi del bambino senza dichiararlo esplicitamente. Questa circostanza potrebbe aver diminuito la prevalenza di difetti cognitivi ma non vi è ragione di pensare che la loro distribuzione sia stata sbilanciata per gruppo di esposizione al tiomersal. Infine era bassa anche la proporzione di bambini che avevano ricevuto la vaccinazione contro l'epatite B alla nascita.

Questo studio si aggiunge alle evidenze disponibili circa l'effetto del tiomersal contenuto nei vaccini sullo sviluppo neuropsicologico del bambino. La mancata coerenza dei risultati dello studio con quelli degli altri disponibili e le piccole differenze osservate suggeriscono che una relazione causale tra etilmercurio somministrato attraverso le vaccinazioni dell'infanzia e alcuni deficit neuropsicologici del bambino sia improbabile oppure clinicamente non rilevante. **bif**

Bibliografia

1. Grandjean P, Weihe P, White RF, et al. Cognitive deficit in 7-year children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19: 417-28.
2. Davidson PW, Myers GJ, Cox C, et al. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles child development study. *JAMA* 1998; 280: 701-7.
3. Institute of Medicine. Immunization Safety Review: thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
4. Geier DA, Geier MR. An assessment of downward trends in neurodevelopmental disorders in the United States following removal of thimerosal from childhood vaccines. *Med Sci Monit* 2006; 12: CR231-CR9.
5. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, et al. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 2003; 112: 1039-48.
6. Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe J, Osborne V, Taylor B. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004; 114: 584-91.
7. Geier D, Geier MR. Neurodevelopmental disorders following thimerosal-containing childhood immunizations: a follow-up analysis. *Int J Toxicol* 2004; 23: 369-76.
8. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA public statement on thiomersal containing medicinal products, July 8, 1999. www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/2096299EN.pdf (accesso verificato il 25/03/2009).
9. Centers for Disease Control and Prevention. Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48: 563-5.
10. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med* 1996; 334: 341-8.
11. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. The California verbal learning test-children version. New York, NY: Psychological Corp; 1994.
12. Wechsler D. WISC-R: scala di intelligenza Wechsler per bambini riveduta: manuale. Firenze: Organizzazioni Speciali; 1998.
13. Conners CK; Multi-Health Systems Staff. Conners' Continuous Performance Test. Toronto, Canada: Multi-Health Systems; 2000.
14. Bisiacchi PS, Cendron M, Gugliotta M, Tressoldi P, Vio C. Batteria di valutazione neuropsicologica per l'età evolutiva. Trento: Erickson; 2005.
15. Kaplan E, Goodglas H, Weintraub S. Boston naming test. Philadelphia, PA: Lea & Febinger; 1983.
16. Tressoldi PE, Cornoldi C. Batteria per la valutazione della scrittura e della competenza ortografica nella scuola dell'obbligo. Firenze: Organizzazioni Speciali; 1991.
17. Nussbaum NL, Bigler ED. Halstead-Reitan neuropsychological test batteries for children. In: Reynolds C, ed. *Handbook of clinical child neuropsychology*. 2nd ed. New York, NY: Plenum Press; 1997.
18. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
19. Thompson WW, Price C, Goodson B, et al. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *N Engl J Med* 2007; 357: 1281-92.