



carla sogos

I Disturbi dello Spettro dell'Autismo: diagnosi e intervento precoci

Ospedale Diurno Diagnostico e Terapeutico per
i Disturbi dello Spettro dell'Autismo

XI CONVEGNO INTERNAZIONALE DI NEONATOLOGIA E
TERAPIA INTENSIVA NEONATALE 25/11/2016 Roma



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA

Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria



Disturbo dello Spettro dell'Autismo

- disturbo del neurosviluppo che si esprime attraverso anomalie del comportamento socio-affettivo.
- Pur trattandosi di un disturbo neurobiologico, sicuramente di natura genetica, non esiste, al momento attuale, alcun marker biologico capace di indicare specificamente la presenza di autismo;
- perciò la diagnosi si basa per ora sulla osservazione del comportamento del bambino.



Disturbo dello Spettro dell'Autismo

- uno 'spettro' di condizioni, anche molto diverse tra di loro, che interferiscono nello sviluppo delle abilità sociali, cognitive, emotive, della comunicazione, sia gestuale che verbale, della comprensione interpersonale e delle azioni collaborative.
- caratterizzato dal rimanere assorbiti in sé stessi, dalla ripetizione di azioni motorie e da interessi ristretti.
- frequente presenza nei bambini con autismo di disturbi sensoriali (sia nel senso di una iper-reattività che, più frequentemente, nel senso di una ipo-reattività che possono riguardare variamente tutti gli organi di senso (tatto, gusto, olfatto, udito, vista ed anche le propriocezioni).

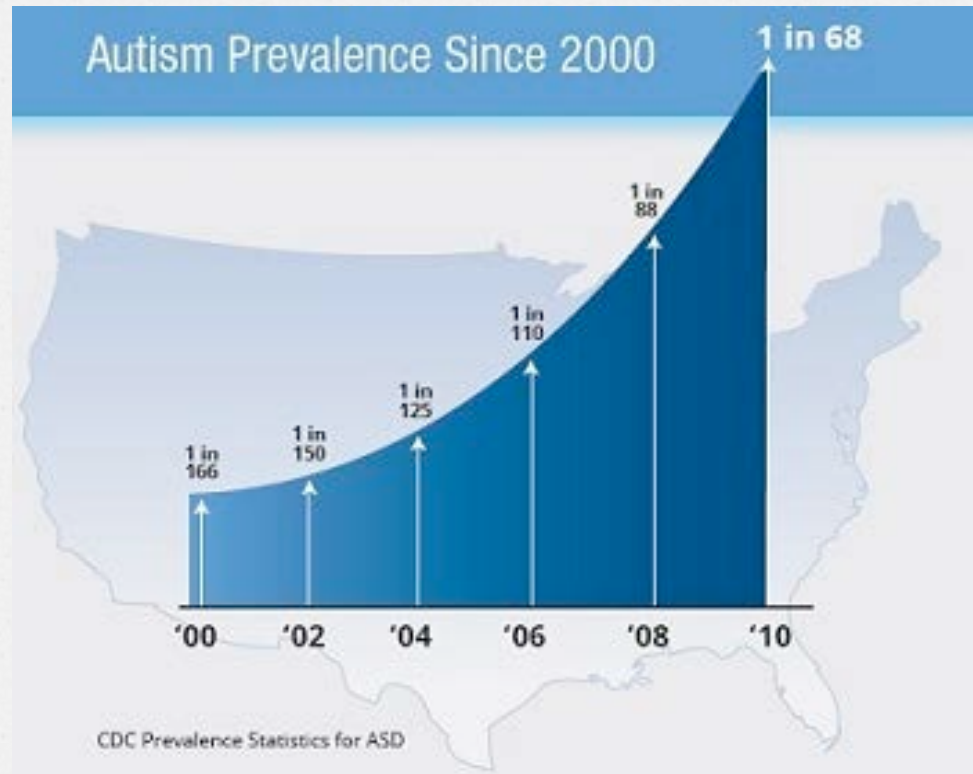
Spettro dell'Autismo

- grande eterogeneità che rende difficoltosa la validazione di teorie eziologiche capaci di sintetizzare gli aspetti cognitivi, comportamentali e fisiologici.
- Approssimativamente 67 milioni di persone nel mondo sono affette da autismo, più di quante ne colpiscano i tumori, il diabete e l'AIDS messi insieme.
- Non esiste una cura per l'autismo ma la diagnosi e un intervento precoce ne migliorano l'esito



epidemiologia

- ~ 1/2500 (1985)
- ~ 1/500 (1995)
- 1/150 (CDC, 2002)
- 1/110 (CDC, 2006)
- 1/88 (CDC, 2008)
- 1/68 (CDC, 2010)



FATTORI AMBIENTALI:

- Eta dei genitori (Sanders et al., Nature 2012; Reichenberg et al., Arch Gen Psychiatry 2006)
- Contaminanti chimici o farmaci in gravidanza
- Basso peso alla nascita (Eaton 2001)
- Parti multipli con distanza tra le nascite minore di 12 mesi (Cheslack-Postava et al, 2011)
- Infezioni materne durante la gravidanza



DIAGNOSI PRECOCE

- Diagnosi e intervento precoce significa limitare l'effetto dei deficit sociali, comunicativi e cognitivi (Fernell, 2013).
- fondamentale identificare precocemente i bambini a rischio di autismo e mettere tempestivamente in atto interventi abilitativi.
- In circa l'80% dei casi i primi problemi sono stati osservati dalle madri nel corso del secondo anno di vita del bambino (41,2%).

Autism Spectrum Disorders, Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2013;43:2-11, Manning-Courtney P, Murray D, Curran K, Johnson H, Bing N, Kroeger-Geopinger K, Sorensen R, Bass J, Reinhold J, Johnson A, Messerschmidt T.

Early diagnosis of autism and impact on prognosis: a narrative review. Fernell E, Eriksson MA, Gillberg C. Clin Epidemiol. 2013;5:33-43. doi: 10.2147/CLEP.S41714. Epub 2013 Feb 21.



STUDI RETROSPETTIVI

INFORMAZIONI RACCOLTE DAI GENITORI

- Lallazione assente
- Ritardo nel linguaggio → non dice una parola ai 16 mesi
- Non è in grado di combinare due parole ai due anni
- Non risponde se chiamato
- Non indica, e non usa altri gesti

INFORMAZIONI DAI VIDEO FAMILIARI (prima dei 18 mesi)

- Scarso contatto oculare
- Mette in fila in maniera ossessiva giocattoli o altri oggetti
- E' attaccato ad un giocattolo oppure un oggetto in particolare
- Non sorride
- Presenta asimmetrie, atipie nel movimento e/o scarsa variabilità motoria



STUDI PROSPETTICI

- Folstein e Rutter (1977): primo studio sui gemelli
- Ronald e Hoekstra, (2011): concordanza tra monozigoti
- Ozonoff et al., 2011: ricorrenza del 18% di DSA nei fratelli minori (25.9% nei maschi e 9.6% nelle femmine)



GENETICA

- Concordanza del 60% nei gemelli monozigoti
- Concordanza del 35% nei gemelli dizigoti

(Hallmayer et al, Archives of General Psychiatry 2011)

- Analisi di Linkage indicano molti geni coinvolti, inclusi:

Engrailed-2, Neuroligin, neurexin, SHANK3, FOXP2, WNT2, HOXA1, CHD8, SCN2A, KATNAL2, GRIN2B, DYRK1A e neuropeptidi implicati nei comportamenti sociali e affiliativi (Ossitocina, Vasopressina)



disturbo della connettività cerebrale

- o un anomalo sviluppo delle connessioni cerebrali
- o disturbo della connettività neurale nell'autismo è caratterizzato da un eccesso di connessioni locali e da un difetto di connessioni a distanza tra differenti regioni funzionali del cervello.
- o uno sviluppo anomalo dei processi di apoptosi (morte cellulare programmata), di pruning (potatura delle arborizzazioni neuritiche superflue), di migrazione neuronale, di eliminazione/formazione delle sinapsi, di mielinizzazione, il cui risultato finale è il fallimento di una giusta orchestrazione tra eccitazione ed inibizione che è un aspetto chiave per la buona riuscita degli accoppiamenti transitori tra connessioni locali e connessioni a distanza.



Monitorare la circonferenza cranica

- anormale ritmo di crescita del cervello (per come può essere valutato attraverso la misurazione periodica della circonferenza cranica) nel primo anno di vita.
- un improvviso ed eccessivo incremento a partire dai 3/4 mesi (spesso, ma non obbligatoriamente, accompagnato da una misura ridotta alla nascita), ed infine dal raggiungimento, verso il 18° mese di vita, di valori al di sopra della media fino, in alcuni casi, alla macrocrania.
- Questo dato neurobiologico è interpretato come l'espressione di un disturbo che coinvolge la maturazione del cervello ed in particolare i fisiologici meccanismi di mielinizzazione, di pruning e di apoptosi. L'eccessiva crescita riguarda in particolare la corteccia frontale, la corteccia temporale, il cervelletto e l'amigdala.
- Il particolare andamento della circonferenza cranica è congruente con il fatto che l'autismo è caratterizzato da un quadro clinico più sfumato nel primo anno di vita e con il fatto che di solito si osserva un aggravarsi della costellazione sintomatica, fatta di ritiro, ipoattività e depressione dell'umore, durante il secondo semestre di vita.



DEFICIT e ATIPIE della COMUNICAZIONE

Riguarda sia la comprensione sia la produzione verbale.

La comunicazione preverbale (sguardo, mimica, gesti) è assente o viene utilizzata in maniera impropria e limitatamente al soddisfacimento di richieste particolari.

Ridotto utilizzo del canale corporeo, della mimica.

Mancata acquisizione delle competenze linguistiche previste dal livello di sviluppo.

Il linguaggio è utilizzato per richiedere e non per comunicare



DEFICIT e ATIPIE della COMUNICAZIONE

- Alcuni non riescono ad acquisire alcuna espressione verbale.
- Altri acquisiscono il linguaggio in ritardo ed in modo atipico (per es., spesso il linguaggio ecolalico, quasi sempre scatenato da stimoli ambientali, è per molti l'unica modalità di utilizzo del codice verbale).
- Alcuni presentano invece un progressivo sviluppo del linguaggio, che può addirittura diventare particolarmente fluente e articolato. Tuttavia, esso risulta qualitativamente inadeguato.
- La comprensione è, spesso, più compromessa della produz.
- La comprensione è contestuale, letterale e legata al concreto (incapacità di riconoscere i nessi impliciti del linguaggio, comprendere i conflitti tra intenzione ed espressione che sono tipici di motti di spirito, doppi sensi, metafore, bugie).



DEFICIT e ATIPIE dell'INTERAZIONE SOCIALE

Deficit del contatto di sguardo.

Difficoltà ad apprendere le regole più o meno esplicite di interazione sociale.

Quando, chiamato "non si gira né risponde".

Non richiede la partecipazione dell'altro nelle sue attività, né lo rende partecipe delle sue attività.

Utilizza l'altro in maniera strumentale (richiede, non condivide).

Non richiede la compagnia di altri bambini, sembra preferire di stare da solo, si isola.

Difficoltà a decifrare e interpretare cosa gli altri pensano o sentono.



COMPORTAMENTI, INTERESSI E ATTIVITÀ RISTRETTI, RIPETITIVI E STEREOTIPATI

- Dedizione assorbente ad uno o più tipi di interessi ristretti e stereotipati anomali.
- Sottomissione del tutto rigida ad abitudini o rituali specifici.
- Preoccupazioni eccessive che assumono l'aspetto di idee ossessive.
- Intense reazioni di angoscia per cambiamenti anche di poco rilievo nell'ambiente.
- Manierismi motori stereotipati e ripetitivi (battere o torcere le mani o il capo, o complessi movimenti di tutto il corpo).
- Persistente ed eccessivo interesse per parti di oggetti.
- Iper o ipo reattività sensoriale



ESORDIO e OSSERVAZIONE DEI SINTOMI

In più del 50% dei casi i genitori si preoccupano entro il primo anno di vita.

In quasi il 90% dei casi i genitori si preoccupano entro il 2° anno di vita.

Generalmente viene osservato un ritardo di linguaggio, il disturbo dell' interazione e/o si sospetta che il bambino sia ipoacusico .



ESORDIO e OSSERVAZIONE DEI SINTOMI

Tra i 10 e i 18 mesi è possibile individuare alcuni segni che possono indirizzare a una consultazione (ridotto utilizzo dello sguardo, giochi sociali, scarso interesse per gli altri, scarsa imitazione, ridotta comunicazione non verbale).

Fattori che influenzano una "segnalazione precoce":

Familiarità per disturbi neuropsichiatrici

Presenza di altri bambini/fratelli

Ritardo cognitivo



RED FLAGS A 12 MESI



- non condividono suoni, sorrisi, espressioni facciali
- Non rispondono al nome
- Ritardo nella lallazione
- Non utilizzano il gesto per indicare, mostrare
- Non rispondono al sorriso
- Contatto di sguardo e inseguimento visivo atipici
- Non imitano
- Comportamenti sensoriali atipici





RED FLAGS a 18 mesi

- Nessuna parola
- Qualsiasi regressione nel linguaggio o perdita attendibile di competenze acquisite
- Atipie nei comportamenti sociali
- Atipie nella traiettoria evolutiva
- Reazioni di forte angosce per i cambiamenti ambientali
- Scarsa espressione emotiva

Interventi precoci

L'American Academy of Pediatrics raccomanda lo screening da parte dei pediatri ai 18 mesi e soprattutto di iniziare il trattamento non appena la diagnosi di ASD sia confermata o fortemente sospettata. Viene riportato come gli interventi iniziati prima dei tre anni abbiano un risultato molto migliore di quelli iniziati dopo i 5 anni.

Nel secondo anno di vita c'è una grande plasticità nelle connessioni neurali che fanno ipotizzare una significativa possibilità di modificare le possibili atipie caratteristiche dell'ASD.

tra il primo e il secondo anno di vita in una gran parte dei bambini con ASD viene descritta una regressione o l'accentuazione dei sintomi,

Trattare precocemente significa intervenire nel momento della regressione o della progressione dei sintomi per ridurre potenzialmente la piena espressività del disturbo.



Le domande al genitore

- 1) Sei preoccupato per lo sviluppo del tuo bambino?
- 2) Il tuo bambino ha recentemente perso capacità precedentemente acquisite?
- 3) Il tuo bambino è fluido, ritmico e simmetrico nei movimenti?
- 4) Il tuo bambino cerca spontaneamente i tuoi occhi? Cerca di guardarti?
- 5) Il tuo bambino copia o imita i tuoi gesti, i tuoi vocalizzi, o le tue azioni?
- 6) È molto difficile catturare l'attenzione del tuo bambino?
- 7) Il tuo bambino cerca di provocarti per avere con te un'interazione divertente?
- 8) Il tuo bambino apre la bocca quando lo imbocchi? *si orienta e alza le sue braccia verso di te per essere preso in braccio?*
- 9) È facile comprendere gli stati emotivi del tuo bambino attraverso la sua espressione facciale?
- 10) Quando gli mostri un oggetto il tuo bambino guarda l'oggetto e ti guarda anche negli occhi?
- 11) Mentre gioca con il suo giocattolo preferito, guarda l'oggetto nuovo che gli mostri?
- 12) Il tuo bambino risponde al nome quando tu lo chiami senza essere visto?
- 13) Il tuo bambino indica un oggetto guardando contemporaneamente i tuoi occhi?

Tratto da "Progetto Prima Pietra" - Regione Toscana . IRCSS
Stella Maris



FIRST YEAR INVENTORY ' (Reznick, Baranek et al. 2006)

Questionario rivolto ai genitori, composto da 60 domande (46 items asking for parents to check "never," "seldom," "sometimes," or "often" descriptors; 14 multiple choice items; 1 item on sound production; 2 open-ended questions regarding concerns e unusual physical or medical characteristics) che indagano i

'Dominio Socio-Comunicativo' e costrutti:

- 1) 'Orientamento sociale e comunicazione recettiva'
- 2) 'Coinvolgimento socio-affettivo'
- 3) 'Imitazione'
- 4) 'Comunicazione espressiva'

'Dominio delle Funzioni Senso-Regolatorie' e costrutti:

- 1) 'Processamento sensoriale'
- 2) 'Pattern di regolazione'
- 3) 'Reattività'



M-CHAT - Modified Checklist for Autism in Toddlers

Traduzione di A Narzisi

- o 1. Vostro figlio si diverte ad essere dondolato o a saltare sulle vostre ginocchia?
- o 2Vostro figlio s'interessa agli altri bambini?
- o 3A vostro figlio piace arrampicarsi sulle cose o sulle scale?
- o 4Vostro figlio si diverte a giocare al gioco del CU-CU o a nascondino?
- o 5Vostro figlio gioca mai a far finta? Per esempio fa finta di parlare al telefono o di accudire una bambola o altro?
- o 6Vostro figlio, usa mai l'indicare col dito indice per chiedere qualcosa?
- o 7Vostro figlio usa mai l'indicare col dito indice per segnalare interesse in qualcosa?
- o 8Vostro figlio riesce a giocare in modo appropriato con piccoli giocattoli (ad esempio macchinine o cubi) e non solo portarli alla bocca o farli cadere?
- o 9Vostro figlio vi porta mai oggetti per mostrarvi qualcosa?
- o 10Vostro figlio vi guarda negli occhi per piu di un secondo o due?
- o 11Vostro figlio sembra mai ipersensibile ai rumori (ad es. tappandosi le orecchie)?
- o 12Vostro figlio sorride in risposta alla vostra faccia o al vostro sorriso?
- o 13Vostro figlio vi imita? (Ad esempio se fate una faccia lui cerca di imitarla?)
- o 14Vostro figlio risponde al suo nome quando lo chiamate senza essere visti?
- o 15Se indicate con il dito indice un giocattolo dalla parte opposta della stanza, vostro figlio lo guarda?
- o 16Vostro figlio cammina?
- o 17Vostro figlio guarda le cose a cui voi state guardando?
- o 18Vostro figlio fa movimenti inusuali con le dita davanti alla sua faccia?
- o 19Vostro figlio cerca di attirare la vostra attenzione su una sua attivita?
- o 20Vi siete mai chiesti se vostro figlio potesse essere sordo?
- o 21Vostro figlio capisce cio che dicono le persone?
- o 22Vostro figlio qualche volta usa lo sguardo nel vuoto o cirovaga senza scopo?



PROVA PER LA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA AL NOME

- Scopi: Valutare la presenza/assenza della capacità del bambino di voltarsi e guardare chi lo chiama per nome. Valutare il numero di volte che è necessario chiamare il bambino per nome affinché lui si volti per guardare chi lo chiama per nome.
- **Procedura**
- Il bambino è seduto in braccio al genitore con il volto rivolto verso il pediatra e col dorso appoggiato sul torace della mamma che è seduta su una sedia. Il pediatra dà al bambino un giocattolo con cui giocare, ad esempio una macchinina giocattolo, un pupazzo o dei cubetti. Il pediatra attende che il bambino sia concentrato sull'oggetto scelto.
- Il pediatra si sposta andando a posizionarsi dietro al bambino, seduto su una poltrona ad una distanza di circa un metro dal bambino e con il capo alla stessa altezza di quello del bambino, fuori dalla sua vista.
- Dopo essersi accertato che l'attenzione del bambino è ben focalizzata sul giocattolo, il pediatra chiama il bambino per nome con voce chiara, a volume normale.
- Se il bambino si volta e guarda negli occhi il pediatra, quest'ultimo interagisce con il bambino e la prova finisce.
- Se il bambino non risponde al primo tentativo, il pediatra fa una pausa di circa 3 secondi e quindi chiama di nuovo il bambino. Procedendo nello stesso modo, il pediatra fa fino a 3 tentativi, fino a che il bambino non si volta e lo guarda negli occhi, oppure esaurisce i 3 tentativi senza che il bambino abbia prodotto la risposta al nome.
- Codifica della risposta al nome facendo una croce sul comportamento del bambino che ha osservato.
- **Codifica:**
- Risposta al nome al 1° tentativo Risposta al nome al 2° tentativo Risposta al nome al 3° tentativo Nessuna risposta al nome
- È preferibile eseguire la prova all'inizio della visita di controllo quando il bambino non ha ancora familiarizzato con il pediatra.



PROVA PER LA VALUTAZIONE DELL'ATTENZIONE CONDIVISA E DEL POINTING

- **Scopi:** Verifica della capacità del bambino di voler condividere con un'altra persona il focus della propria attenzione che è stata catturata da un evento imprevisto e non controllato dal bambino.
- **Materiali:** Coniglietto, cavalluccio o altro animaletto di peluche che si muove e fa rumore attraverso un comando azionato dal pediatra in modo non visibile al bambino
- **Procedura**
 - 1) Il bambino è seduto al tavolo impegnato con un libro o un giocattolino silenzioso;
 - 2) Il Pediatra è seduto di fronte al bambino;
 - 3) Il genitore è seduto di fianco, leggermente dietro e lontano circa un metro dal bambino;
 - 4) Il coniglietto filo-guidato è posizionato a distanza di 1 metro e mezzo dal bambino in modo che formi un angolo di 65° sulla dx del bambino alla stessa altezza rispetto al bambino;
 - 5) Nel momento in cui il Pediatra constata che il bambino è concentrato sul giocattolo o sul libro aziona il coniglietto guardando il bambino in modo silenzioso;
 - 6) Il bambino è colto di sorpresa dal movimento e dal rumore del coniglietto e lo guarda;



PROVA PER LA VALUTAZIONE DELL'ATTENZIONE CONDIVISA E DEL POINTING

A) Il bambino usa chiaramente il contatto oculare per riferirsi in modo alternato al coniglietto, che deve rimanere fuori dalla sua portata, e al genitore o al pediatra e quindi nuovamente all'oggetto;

B) - Il bambino indica il coniglietto con il dito indice e volge lo sguardo verso gli occhi della madre o del Pediatra

C) Se il bambino non mostra alcun interesse verso il coniglietto, non alterna lo sguardo, e non produce il pointing, il Pediatra fa una pausa di circa 10 secondi attende che il bambino sia di nuovo concentrato sul libro o sul giocattolino e quindi aziona di nuovo il coniglietto.

Procedendo nello stesso modo il Pediatra fa 3 tentativi.

Codifica:

Il bambino è sorpreso dal coniglietto, lo guarda, lo indica e subito dopo volge lo sguardo verso gli occhi del genitore o del Pediatra

(al 1° tentativo al 2° tentativo al 3° tentativo)

Alterna lo sguardo tra il coniglietto e il volto della madre o del pediatra ma non indica Nessuno sguardo alternato verso l'oggetto e verso l'adulto e assenza del pointing.



Interventi precoci

- I programmi di intervento cosiddetti 'comportamentali' sono finalizzati a modificare il comportamento generale per renderlo funzionale ai compiti della vita di ogni giorno (alimentazione, igiene personale, capacità di vestirsi) e tentano di reindirizzare i comportamenti problematici, indesiderati.
- La maggior parte di questi interventi si basano sulla tecnica ABA (Applied Behavioural Analysis). L'antecedente è uno stimolo che viene prima del comportamento. La conseguenza è un atto che segue direttamente il comportamento. L'insegnamento consiste nella manipolazione dell'antecedente e della conseguenza. Le conseguenze possono implicare il rinforzo, la punizione o l'estinzione.
-
- Altri modelli di intervento si basano sul modello Denver che individua nelle specifiche caratteristiche di ogni bambino e sulle sue preferenze di gioco o di attività la leva sulla quale delineare il progetto riabilitativo. Il Denver tiene conto del momento evolutivo del bambino ed è volto a sviluppare l'iniziativa spontanea e le capacità imitative e sociali, oltre a quelle cognitive.
- Ambedue questi modelli hanno proposto nuovi modelli di intervento applicabili nella fase precoce dello sviluppo (prima dei 24 mesi).
- È importante sottolineare che sebbene ambedue gli interventi sopradescritti abbiano dimostrato la capacità di migliorare le competenze specifiche e diminuire la frequenza e la gravità dei sintomi, questi successi non sono generalizzabili e soprattutto nessuna delle metodologie applicate può ad oggi essere proposta come metodologia capace di normalizzare la sindrome. Questo comporta che il progetto terapeutico debba essere sottoposto a regolare valutazione per verificare gli effettivi progressi e le eventuali difficoltà riscontrate, in modo da potere effettuare dei cambiamenti capaci di affrontare con maggiore efficacia i problemi riscontrati.
-



Early Start Denver Model

- Un recente studio clinico randomizzato, pubblicato nel 2015, sulla rivista *Pediatrics*, ha mostrato che è possibile ottenere un significativo miglioramento delle capacità cognitive (QI), dei comportamenti adattativi, e nella riduzione della gravità della diagnosi di autismo, attraverso un intervento precoce compiuto su bambini in età prescolare.
- L'intervento, denominato Early Start Denver Model (ESDM), prevede un percorso individualizzato e fortemente integrato, ovvero coinvolge tutte le figure di riferimento del bambino (genitori in primo luogo, ma anche l'ambiente scolastico).
- L'ESDM basa la sua efficacia sul principio che è necessario fare leva sulle specifiche caratteristiche di ogni bambino e sulle sue preferenze di gioco o di attività. Tali preferenze vengono utilizzate per programmare un percorso intensivo, ovvero che sfrutti tutti i momenti e le attività della giornata, per incentivare lo sviluppo delle competenze sociali e imitative, oltre che di quelle cognitive.



Ruolo dei familiari

- Un ulteriore aspetto molto importante degli interventi che è emerso dall'esperienza in campo terapeutico e dalla ricerca clinica è che i familiari possono avere un ruolo positivo nell'intervento terapeutico. L'inserimento dei genitori/familiari nel programma terapeutico, con un'adeguata formazione, aumenta gli spazi di intervento fuori dai centri specializzati e permette un miglioramento delle interazioni nei confronti del figlio/familiare, aumentando la serenità del percorso di vita dell'intera famiglia.
- I genitori sono i principali modelli per tutti i bambini piccoli; l'insegnamento dei genitori per i bambini piccoli con autismo è cruciale per i loro progressi. Ma non bisogna dimenticare che l'autismo è un disturbo complesso e i genitori devono essere orientati, supportati e aiutati per riuscire ad implementare le tecniche di trattamento nella vita quotidiana. D'altra parte i genitori hanno un ruolo fondamentale perché aiutano a stabilire le priorità dell'intervento.
- Nell'ESDM i genitori sono co-terapisti sia nell'insegnamento del programma di sviluppo sia nella risoluzione dei comportamenti indesiderati.
- Il focus dell'intervento sui genitori riflette la ricerca sullo sviluppo tipico che illustra il potente effetto della genitorialità sullo sviluppo del gioco, della comunicazione e dello sviluppo sociale dei bambini.
- Bisogna creare un ambiente sociale nel quale i bambini con autismo siano in interazione il più possibile. Quindi bisogna aiutare i genitori a creare un ambiente interattivo a casa e in tutti i contesti del bambino.

