

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

Direttore: Ch.mo Prof. Perilongo Giorgio

UNITÀ DI CRISI PER BAMBINI E FAMIGLIE

Direttore: Ch.ma Prof.ssa Facchin Paola

TESI DI LAUREA

IL RUOLO DELL'*IMAGING* NEL FORMULARE

DIAGNOSI E PROGNOSI

DI QUADRI DI

MALTRATTAMENTO

RELATORE: Prof.ssa Paola Facchin

CORRELATORI: Dott.ssa Melissa Rosa-Rizzotto

Dott.ssa Mariagiulia Anglani

LAUREANDO: Giulia Zambrini

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

A Franco.

Indice

Sommario

Riassunto.....	8
Introduzione.....	11
Il maltrattamento ai minori	11
Le definizioni	13
L'epidemiologia.....	17
Epidemiologia: effetti della pandemia da Sars-Cov-2 (Covid 19).....	20
Conseguenze del maltrattamento sulla salute e sullo sviluppo	20
Fattori di rischio e diagnosi.....	24
Il Neglect o trascuratezza grave.....	27
Definizione e sottoforme: classificazioni in letteratura internazionale.....	27
Epidemiologia.....	29
Associazione del neglect con altre forme di maltrattamento	31
I Fattori di Rischio.....	32
Il genitore e la famiglia: le relazioni disfunzionali.....	34
Non solo relazione: il ruolo dell'ambiente e l'esempio degli orfanotrofi Rumeni....	37
Quando sospetto il Neglect? Come si manifestano gli effetti che ha sui bambini ...	38
Gli studi precedenti.....	42
Tutta una questione di stress.....	44
Il Neurosviluppo	49
Una panoramica.....	49
Come il Neglect interferisce col neurosviluppo	52
Neuroimaging e neurosviluppo	58
Risonanza Magnetica Nucleare.....	58
DTI	60
Trattografie	62
Obiettivi Della Tesi	64
Materiali E Metodi	65
Il disegno dello studio	65
Setting	65
Campione dello studio	66
Fonti informative	67
Cartelle cliniche (informatizzate e cartacee)	68
Cartellini ambulatoriali	68
DEA di Pronto Soccorso.....	69

Flusso Certificato di Assistenza al Parto (CEDAP)	69
Variabili raccolte	70
Acquisizione delle immagini RMN	73
Neuroimaging: variabili qualitative, semi-quantitative e quantitative.....	73
Analisi statistica	77
Risultati	81
Analisi descrittiva univariata.....	81
Caratteristiche generali.....	81
I nuclei familiari.....	88
Caratteristiche cliniche dei bambini	91
Rilievi anamnestici	95
Indagini Strumentali.....	97
Profilo Funzionale: esame neurologico e Test psicometrici	98
Esame tossicologico	103
Le indagini di neuroimaging: misure qualitative, semiquantitative e quantitative	105
Analisi delle Corrispondenze multiple	116
DISCUSSIONE.....	122
BIBLIOGRAFIA.....	126

RIASSUNTO

Introduzione

La crescente sensibilità alla tutela e alla cura e protezione dell'infanzia ha permesso di prendere progressiva consapevolezza rispetto ad un fenomeno che presenta un impatto crescente nella salute della comunità: il maltrattamento ai minori.

Una tra le più gravi e complesse sottoforme cliniche di maltrattamento è rappresentata dalla trascuratezza grave o *neglect*. Questa forma di maltrattamento può presentarsi in forme lievi legate ad una incompetenza genitoriale e relazionale fino a forme gravi con quadri di denutrizione e malnutrizione con conseguenti esiti strutturali e funzionali permanenti. Soprattutto quando molto precoce, il neglect può comportare alterazioni al neurosviluppo con quadri di ritardo di mielinizzazione, atrofia cerebrale focale e/o diffusa, alterazioni della sostanza bianca o altro. Molto spesso infine tale maltrattamento si associa ad altre forme di maltrattamento quale la Sindrome del Bambino scosso o il chemical abuse, complicando ulteriormente il danno al neurosviluppo.

Obiettivo della tesi

L'obiettivo della tesi è di valutare il possibile ruolo di tecniche di imaging di base e avanzate nello studio dei casi con sospetto maltrattamento, in particolare nella sottoforma clinica di child neglect (o trascuratezza grave), nel formulare la diagnosi di malattia e la prognosi a breve termine, correlando i riscontri strumentali con i dati clinici e funzionali dei bambini nei primi 3 anni di vita.

Materiali e Metodi

Disegno: studio osservazionale multifonte retrospettivo e parzialmente prospettico su un campione di pazienti con diagnosi accertata di trascuratezza grave, reclutati presso un servizio specialistico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova (Centro Regionale per la Diagnostica del Bambino Maltrattato) nel periodo 2008-Luglio 2022. A partire dall'intera casistica del Centro (N=1250) sono stati valutati 250 bambini con diagnosi accertata di neglect. All'interno di questo gruppo è stato selezionato same di *imaging* cerebrale (RMN/RMN-DTI); di questi, 49 bambini avevano eseguito almeno una RMN-DTI. Infine, tra questi ultimi con esame di RMN-DTI, sono stati selezionati i bambini che avessero ricevuto almeno una diagnosi finale di Neglect (singola o in co-diagnosi con altre forme di maltrattamenti), per un totale finale di N=21 bambini, dei quali:

- 16 Maschi (76%)
- 5 Femmine (24%).

Risultati e Discussione

Nel periodo di osservazione dal 2008 a Luglio 2022 sono stati diagnosticati e seguiti 250 bambini con diagnosi principale di Neglect, di cui 129 diagnosticati tra 0 e 3 anni di età. Tutti questi soggetti sono stati seguiti secondo un preciso schema diagnostico che ha portato alla raccolta di elementi dell'ambiente familiare, della clinica del soggetto e di aspetti radiologici. 121 sono stati sottoposti a risonanza magnetica cerebrale e 21 tra essi anche a DTI. Questi 21 bambini 14 bambini presentavano in associazione una diagnosi di Chemical Abuse, nella maggior parte dei casi con assunzione di cocktail di più sostanze 4 casi avevano diagnosi anche di Shaken Baby e in due casi un Neglect causato da una privazione di alimenti tanto da portare ad un grave stato di nutrizione. Più di metà dei casi avevano uno scarso accrescimento alla nascita con centili di peso, lunghezza e circonferenza cranica al di sotto del 3° centile.

Tutti presentavano un'alterazione delle performance di sviluppo, con valori stimati nelle sottoscale Griffith sempre di regola inferiori all'età anagrafica. Le risonanze magnetiche presentano in tutti i casi, tranne 2, elementi patologici spesso multipli, definendo un quadro di alterazioni strutturali morfologiche molto grave contando fino a 13 alterazioni maggiori, quali atrofia cerebrale diffusa, ritardo della mielinizzazione, esiti gliotici sottocorticali, danni microischemici, alterazioni della sostanza bianca quali malacia, eccetera. Poiché la formazione del corpo calloso avviene durante le fasi dello sviluppo sia pre che post natali ed è strettamente relazionata alla creazione di tratti e alla loro mielinizzazione, che consentono il collegamento di diverse aree cerebrali dell'emisfero destro e sinistro e delle parti più profonde con quelle filogeneticamente più nuove, come le cortecce cerebrali, abbiamo ritenuto fondamentale concentrare lo studio di dati quantitativi presenti nella tesi, soprattutto rispetto alla misurazione di questa struttura. Anche in questo caso appaiono elementi significativamente diversi dall'atteso nei soggetti Neglect: la gravità di quest'alterazione è relazionata ancora una volta alla compresenza di uno Shakeraggio, di malnutrizione e, soprattutto, di assunzione di sostanze e di cocktail di essi. L'analisi delle corrispondenze multiple e le regressioni multivariate effettuate hanno dimostrato in modo incontrovertibile che i dati della risonanza sia

qualitativi e quantitativi sono direttamente relazionati alle performance di tutte le sottoscale e in particolar modo di quella del linguaggio e delle competenze oculoprassiche. Il modello multivariato ottenuto spiega quasi totalmente la variabilità dei casi rispetto al danno morfologico con una R di 0,92 e una $p=0,002$. Tale modello è definito da un numero contenutissimo di variabili che, se usato, può orientare la prognosi e quindi gli interventi su nuovi casi.

INTRODUZIONE

Il maltrattamento ai minori

La crescente sensibilità alla tutela e alla cura e protezione dell'infanzia ha permesso di prendere progressiva consapevolezza rispetto ad un fenomeno che presenta un impatto crescente nella salute della comunità: il maltrattamento ai minori. Il generale interesse crescente rispetto a questo problema è dovuto sia ad una sua maggior evidenza fenomenologica, sia grazie ad una maggior consapevolezza e sensibilità collettiva dei diritti e delle necessità di bambini e adolescenti da parte della società civile e delle Istituzioni tutte.

Tra tutti i documenti che hanno contribuito a migliorare la percezione del mondo dell'infanzia citiamo la Convenzione delle Nazioni Unite sui Diritti del Bambino (*Convention on the Rights of the Child - UNCRC*)¹, documento base per supportare tutte le politiche di protezione dei minori, che è stato universalmente riconosciuto come un potente strumento per le attività di prevenzione primaria: consta di 54 articoli e resta al momento il trattato sui diritti umani più ratificato nella storia (196 Paesi, ratifica dell'Italia il 27 maggio 1991). Per la prima volta nella storia, la UNCRC riconosce i bambini, le bambine e gli adolescenti quali titolari di diritti civili, sociali, politici, culturali ed economici inalienabili e li vuole attivamente partecipi di tutte le decisioni che li riguardano.

Nei primi 41 articoli sono elencati i diritti riconosciuti a ogni bambino, senza alcuna distinzione. Tra questi, quattro vengono identificati come principi fondamentali: il diritto alla non discriminazione (art.2), il rispetto e la tutela del superiore interesse del bambino (art.3), il diritto alla vita, alla sopravvivenza e ad un corretto sviluppo (art.6) e il diritto all'ascolto (art.12). La seconda parte (artt. 42-45) istituisce e regola il Comitato ONU sui diritti dell'infanzia, organismo indipendente col compito di esaminare i progressi compiuti dagli Stati parte nell'esecuzione degli obblighi derivanti dalla Convenzione e dai suoi primi due Protocolli opzionali. Gli ultimi nove articoli della Convenzione attengono alle questioni procedurali: la modalità di ratifica ed entrata in vigore; la possibilità in capo agli Stati membri di proporre emendamenti o recedere dalla Convenzione stessa; il deposito del testo in varie lingue presso il Segretario generale dell'ONU.

La UNCRC fornisce la definizione di minore nel primo articolo: “*For the purposes of the present Convention, a child means every human being below the age of 18 years unless under the law applicable to the child, majority is attained earlier*”¹,

L'articolo 19^A della Convenzione richiama specificamente l'abuso infantile e raccomanda un approccio aperto per quanto riguarda l'identificazione, la segnalazione, l'accertamento, il trattamento, il follow-up, e la prevenzione, relative al problema. Altri articoli danno risalto all'importante ruolo svolto dalla sanità nel controllo e nella segnalazione dell'abuso infantile, come vero e proprio strumento di operatività della tutela legale e come diretto supporto tecnico per i Paesi. Le aree correlate a ciò che concerne i bambini disabili, le responsabilità parentali, lo sfruttamento minorile, i bambini in società in conflitto armato, la riabilitazione del bambino ed altre, sono evidenziate negli Articoli della UNCRC che riguardano la sopravvivenza, lo sviluppo e le giuste cure sanitarie. La UNCRC, nel dibattito su diritti e responsabilità multipli, sottolinea che la locuzione "diritti del bambino" si riferisce a "...benessere sociale, spirituale e morale e salute fisica e mentale ed al conseguimento del più completo possibile sviluppo individuale in ogni area"¹.

Per apprezzare l'implementazione nei vari Paesi di quanto indicato nella UNCRC, è interessante la figura che segue circa i diritti dei minori a livello mondiale (*Children's Rights Worldwide 2018*, tratta dal sito *Humanium*)² focalizzandosi sull'attuazione dei diritti fondamentali dei minori nei vari Paesi (Figura 1).

^A UNCRC - Art. 19: Gli Stati parti adottano ogni misura legislativa, amministrativa, sociale ed educativa per tutelare il fanciullo contro ogni forma di violenza, di oltraggio o di brutalità fisiche o mentali, di abbandono o di negligenza, di maltrattamenti o di sfruttamento, compresa la violenza sessuale, per tutto il tempo in cui è affidato all'uno o all'altro, o a entrambi, i genitori, al suo tutore legale (o tutori legali), oppure a ogni altra persona che abbia il suo affidamento.

Le suddette misure di protezione comporteranno, in caso di necessità, procedure efficaci per la creazione di programmi sociali finalizzati a fornire l'appoggio necessario al fanciullo e a coloro ai quali egli è affidato, nonché per altre forme di prevenzione, e ai fini dell'individuazione, del rapporto, dell'arbitrato, dell'inchiesta, della trattazione e dei seguiti da dare ai casi di maltrattamento del fanciullo di cui sopra; esse dovranno altresì includere, se necessario, procedure di intervento giudiziario.

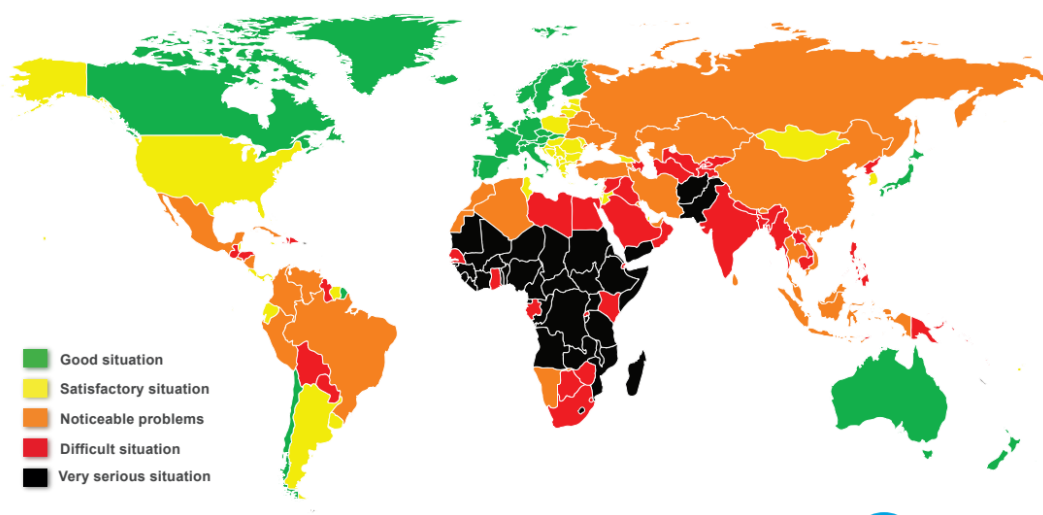


Figura 1. Children's Rights Worldwide 2018

Le definizioni

Tra i numerosi temi legati all'infanzia, la violenza, l'abuso e il maltrattamento dei minori è stato riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come una delle principali cause esterne di malattia e tra i principali fattori in grado di influenzare in modo determinante la salute e lo sviluppo di bambini e adolescenti. I meccanismi della violenza, infatti, stanno alla base di importanti alterazioni biologiche, biochimiche, strutturali e funzionali che possono compromettere in modo grave, e talvolta permanente, la salute e il benessere di bambini e adolescenti, con conseguenze spesso immediate, che tendono a persistere e perdurare nel tempo, talvolta fino all'età adulta e tardo-adulta, con lo sviluppo di patologie croniche spesso gravemente invalidanti.

Il progresso delle conoscenze scientifiche biologiche su questo tema ha portato, nel 1999, l'OMS³ a formulare una definizione condivisa di maltrattamento, declinando le differenti forme, ed esplicitamente a indicare il maltrattamento ai minori come un "rilevante problema di salute" e conseguentemente una "priorità di sanità pubblica", annoverandolo tra le principali cause esterne di morbilità e mortalità in infanzia e adolescenza.

Dopo un lungo lavoro preparatorio, l'OMS, avvalendosi di un nutrito gruppo di esperti sul campo, arrivava ad una definizione condivisa di maltrattamento ai minori che recita come segue:

L'abuso infantile o il maltrattamento è comprensivo di tutte le forme di maltrattamento fisico e/o psico-emozionale, di abuso sessuale, di trascuratezza o di trattamento negligente, di sfruttamento commerciale od altro, con conseguente danno reale o potenziale alla salute, alla sopravvivenza, allo sviluppo o alla dignità del minore^B nel contesto di un rapporto di responsabilità, fiducia o potere.

Gli Autori con questa definizione hanno sottolineato alcuni aspetti ritenuti essenziali per il riconoscimento dei casi, la diagnosi ed il loro trattamento: in primis il fatto che il maltrattamento fosse comprensivo sia di comportamenti agiti sia per l'omissione di comportamenti. Poi la definizione sottolineava come si parlasse di maltrattamento quando nel soggetto era osservabile e documentabile un danno, fosse esso attuale, potenziale o evolutivo. Terzo elemento fondante era la presenza di una relazione tra maltrattato e maltrattante caratterizzata da un rapporto di responsabilità, fiducia o potere³.

Questa presa d'atto dell'OMS, sulla soglia degli anni 2000, e questa definizione di strategie di politica sanitaria generale, comprensive anche della violenza e del maltrattamento sui minori, come uno degli obiettivi di salute pubblica universalmente più rilevanti, si è dimostrato di grande impatto poiché riconosce problematiche sino a quel momento relegate al solo piano giurisprudenziale o dei diritti umani come problematiche fondamentali della salute delle collettività, oltre che dei singoli, aprendo il varco anche a tutte le altre affezioni che trovano nei determinanti psicosociali i fattori eziologici più pesantemente in causa.

Nel corso della *Consultation di Ginevra* del 1999, l'OMS ha individuato quattro principali forme di maltrattamento: maltrattamento fisico, abuso psicoemozionale, neglect e trascuratezza grave, abuso sessuale e lo sfruttamento³.

L'avanzamento delle tecnologie di diagnosi e delle conoscenze in materia di maltrattamento hanno permesso di approfondire ciascuna di queste sottoforme nosologiche e di definirne altre alla luce delle nuove conoscenze.

Di seguito si riportano le forme di maltrattamento, integrando diverse fonti di letteratura.

Maltrattamento fisico: è quello che esita in un danno fisico attuale o potenziale causato da azioni agite o mancanti, all'interno di una relazione di controllo

^B Con "minore" viene ad intendersi una qualsiasi persona con età inferiore ai 18 anni, a meno che, ai sensi della legge locale, la maggiore età non sia raggiunta prima.

genitoriale, o da parte di una persona in posizione di responsabilità, potere o fiducia. Si possono verificare incidenti singoli o ripetuti. Le lesioni tipicamente correlate possono includere contusioni e lividi, bruciature, scottature, fratture, avvelenamento, lesioni toraco-addominali e del sistema nervoso centrale. Rientrano in questa categoria anche forme riguardanti azioni quali soffocamenti, ustioni, la *Shaken Baby Syndrome* assieme alle altre forme di *Abusive Head Trauma* e, infine, il *Chemical Abuse*^{3,4}.

Abuso Psicoemozionale: include l'omissione di provvedere ad un ambiente adeguato e sicuro per la crescita e lo sviluppo del minore, comprendendo la necessità di disponibilità di una figura primaria di riferimento, cosicché il bambino possa essere in grado di sviluppare un percorso stabile e completo di competenze sociali e psicoemozionali commisurate a potenziali personali specifici ed al contesto sociale in cui egli vive. Ci si può confrontare inoltre con azioni contro il minore che causino, o che abbiano una elevata probabilità di causare, danni alla salute od allo sviluppo fisico, mentale, spirituale, morale o sociale del bambino. Queste azioni possono verificarsi all'interno di una relazione di controllo parentale, uno od entrambi i genitori, o con una persona in posizione di responsabilità, fiducia o potere nei confronti del bambino. Tra queste azioni sono comprese la limitazione di movimenti, modelli comportamentali che implicano, a livello verbale, lo svilire e l'indebolire, il denigrare, il trasformare in capro espiatorio, il minacciare, lo spaventare, il discriminare, il ridicolizzare o qualsiasi altra tipologia non ascrivibile al piano fisico di trattamento ostile e di rifiuto. L'abuso psico-emozionale può causare conseguenze di salute mentale a lungo termine.

Trascuratezza grave, Neglect: viene definita come omissione nel provvedere e garantire al bambino tutti gli strumenti necessari ed essenziali per il suo sviluppo fisico, psichico, sociale, quali ad esempio l'incapacità di provvedere alla sua alimentazione, di garantirgli un luogo adatto in cui crescere, indumenti adeguati, provvedere alle sue cure mediche, alla corretta educazione e istruzione e, ultimo, ma parimenti fondamentale, l'incapacità o l'inadeguatezza nel saper rispondere alla necessità di affetto, supporto psicologico ed emotivo di cui il bambino necessita^{3,4,5}. Può comprendere l'omissione delle necessarie misure di sorveglianza e protezione dei minori e può a sua volta essere suddiviso in diverse sottoforme che verranno illustrate più avanti nel presente lavoro di tesi.

Abuso sessuale: consiste nel coinvolgimento del minore in attività sessuali che non può comprendere, per le quali è psicologicamente e fisicamente impreparato e per le quali non può dare il proprio consenso e/o che violano le leggi o i tabù sociali. L'abuso sessuale è provato dal verificarsi di una o più di queste azioni tra bambino ed adulto od altro minore che per età o sviluppo sia in rapporto di responsabilità, fiducia o potere; le azioni devono essere intese in un'ottica di compiacimento o di soddisfazione dei bisogni/desideri dell'altra persona. Ciò può comprendere ma non essere limitato a:

- l'istigazione o la coercizione di un bambino a impegnarsi in qualsiasi illecita attività sessuale (intese come tutte le forme di contatto oro-genitale, genitale o anale con il minore) o in abusi senza contatto diretto quali l'esibizionismo, il voyeurismo o il coinvolgimento del minore nella produzione di materiale pornografico.
- Lo sfruttamento del minore in spettacoli pornografici o nella prostituzione.

L'abuso sessuale include, dunque, uno spettro di attività che va dallo stupro all'abuso sessuale meno intrusivo^{3,4,6}.

Sfruttamento: lo sfruttamento commerciale o di altro genere di un minore si riferisce all'impiego del bambino nel lavoro od in altre attività di guadagno altrui. Ciò include (ma non si limita a) lavoro e prostituzione. Questo genere di attività conduce a detrimento fisico o di salute mentale, di educazione, o di sviluppo spirituale, morale o socio-emozionale del bambino.

Violenza Assistita: esiste quando un minore viene esposto a violenza, di tipo fisico e/o psicologico, compiuta da un membro della famiglia su un altro ed è definibile come il fare esperienza da parte del/la bambino/a di qualsiasi forma di maltrattamento, compiuto attraverso atti di violenza fisica, verbale, psicologica, sessuale ed economica, su figure di riferimento o su altre figure affettivamente significative adulti e minori⁶.

Altre forme di maltrattamento³: rientrano in questa categoria forme di maltrattamento quali il bullismo e cyberbullismo, abuso online e *grooming*, *child trafficking*, *Factitious disorder imposed on another* detto anche *Medical child abuse*, un tempo denominato sindrome di Munchausen per procura, che rientra nelle patologie delle cure⁶.

L'epidemiologia

Il maltrattamento infantile può quindi assumere forme molto diverse, dal piano fisico (maltrattamento fisico, abuso sessuale) al piano prettamente psichico/emozionale (abuso psico-emozionale, neglect emozionale, violenza domestica assistita) e che possono essere inflitti con diversi gradi di gravità e in modalità singole o associate. Non è infrequente, infatti, che nei bambini che ricevono diagnosi di maltrattamento venga fatta una seconda (o addirittura terza) diagnosi per comorbidità di tipologie di maltrattamento.

In Italia, si stima che il 59,3% dei minorenni maltrattati abbia subito una singola forma di maltrattamento, il restante 40,7% forme multiple⁹.

Secondo il *Global status report on preventing violence against children* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2020⁷, a livello mondiale, ogni anno un miliardo di bambini tra i 2 e i 17 anni è vittima di una forma di violenza (1 bambino su 2). Viene inoltre stimato che circa 3 bambini su 4 (o 300 milioni di bambini), tra i 2 e i 4 anni, sia regolarmente vittima di punizioni fisiche e/o maltrattamento fisico da parte di genitori o *caregiver*, che un terzo degli studenti di età compresa tra gli 11 ed i 15 anni sia stato bullizzato nel corso dell'ultimo mese, e che siano 120 milioni le bambine/ragazze che abbiano subito una qualche forma di coercizione sessuale prima dei 20 anni di età. L'abuso psico-emozionale colpisce 1 bambino su 3, e si stima che nel mondo un bambino su quattro viva con una madre vittima di violenza domestica. Come conseguenza drammatica di questa realtà, è stato riportato che ogni anno, nel mondo, muoiano in conseguenza ai maltrattamenti 40.150 bambini di età compresa tra 0 e 17 anni (28.160 Maschi e 11.990 Femmine). Questa rilevazione ha dimostrato anche come la pandemia del COVID-19 abbia comportato un aumento della violenza sui minori e sulla gravità delle conseguenze a breve e a lungo termine⁷.

A livello Europeo⁸, è stato stimato che almeno 55 milioni di bambini (0-18 anni) abbiano sperimentato una qualche forma di maltrattamento infantile durante la loro infanzia. Nello specifico, viene riportato che il 12% dei bambini tra i 2 e i 17 anni (15,2 milioni di bambini) siano stati vittima di maltrattamento nell'arco di un anno con la seguente prevalenza delle diverse forme:

- 9,6% Abuso sessuale (5,7% nel sesso maschile, 13,4% nel sesso femminile)
- 22,9% Maltrattamento fisico

- 16,3% Neglect fisico
- 18,4% Neglect emozionale
- 29,6% Abuso psicoemozionale.

Nel 2015 l'Autorità Garante ha promosso uno studio realizzato da Cismai e Terre des Hommes che aveva bisogno di essere aggiornato rispetto all'evolversi della società e al cambiamento delle condizioni sociali ed economiche. L'Autorità Garante, nel 2018, ha quindi incaricato le stesse organizzazioni di provvedere alla "II Indagine nazionale sul maltrattamento dei bambini e degli adolescenti in Italia"⁹, indagine che consente anche al nostro Paese di allinearsi con quelle che sono le direttive internazionali dell'OMS e del Comitato ONU per i Diritti del Fanciullo, le quali sollecitano i Paesi come il nostro a dotarsi di meccanismi istituzionali di rilevazione scientifica dei dati sul maltrattamento all'infanzia, per permettere ai policy maker ed alle istituzioni di tracciare politiche di prevenzione efficaci che possano avere un impatto positivo.

I dati rilevati dall'indagine mostrano una prevalenza nazionale di 45 minorenni in carico ai Servizi Sociali ogni 1000 minorenni residenti nei diversi comuni campionati, per un totale di 401.766 minorenni in carico ai Servizi. Di questi, 77.493 sono in carico ai Servizi Sociali poiché sono stati vittima di maltrattamento: dunque, 193 minorenni ogni 1000 in carico ai Servizi Sociali risultano essere maltrattati. La prevalenza risulta maggiore nelle regioni del Centro e del Sud Italia, rispettivamente 226 e 192 minorenni ogni 1000 minorenni seguiti, contro i 186 ogni 1000 del Nord Italia.

Riportando il dato alla popolazione generale residente, però, le prevalenze dei minorenni in carico ai servizi per maltrattamento sul totale dei minorenni residenti risultano essere:

- Nord Italia, 11‰;
- Centro Italia, 9‰;
- Sud Italia, 5‰.

La prevalenza media Nazionale risulta: ogni 1000 minorenni residenti, 9 sono in carico ai Servizi Sociali perché vittime di maltrattamento (cfr. figura 2). Vi è inoltre una disparità di genere, con, ogni 1000 minorenni in carico ai Servizi per maltrattamento, una media Nazionale di 201 femmine e 186 maschi.

Dalla ricerca è inoltre emerso che ogni 1000 bambini vittime di maltrattamento, 7 sono italiani e 23 sono stranieri⁹.

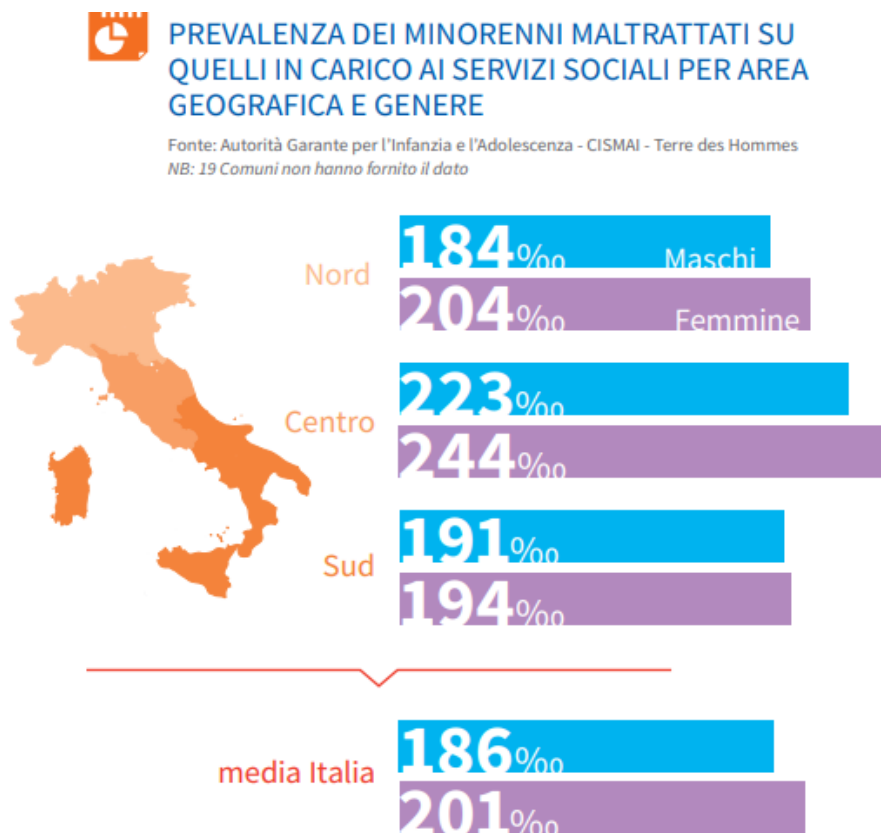


Figura 2. Prevalenza dei minori maltrattati in Italia 2021- modificato da “II Indagine nazionale sul maltrattamento dei bambini e degli adolescenti in Italia”⁹

In Italia, tra i minorenni presi in carico dai Servizi Sociali, queste forme di maltrattamento risultano avere la seguente prevalenza:

- il 40,7% è vittima di “Patologia delle cure”, categoria sotto la quale vengono raggruppate in questa indagine l’incuria e il Neglect; inoltre, per il 69,2% di questi, il minorenne è stato preso in carico a causa della diagnosi specifica di questa forma di maltrattamento;
- il 32,4% è vittima di Violenza assistita, con presa in carico specifica nel 67,2% dei casi;
- il 14,1% è vittima di abuso psicoemozionale, con presa in carico specifica nel 43,3% dei casi;
- 9,6% è vittima di maltrattamento fisico, con presa in carico specifica nel 69,4% dei casi;
- 3,5% è vittima di abuso sessuale, con presa in carico specifica nel 58% dei casi⁹.

Epidemiologia: effetti della pandemia da Sars-Cov-2 (Covid 19)

Le misure di isolamento sociale implementate nei Paesi per ridurre la diffusione del COVID-19, hanno imposto alle famiglie l'isolamento forzato al proprio domicilio sia per il lockdown generalizzato sia per misure specifiche di quarantena. Quantunque le misure adottate abbiano dimostrato efficacia nel contenimento della diffusione del virus, hanno gravato notevolmente sui piani sociali, economico e psicologico delle famiglie, aumentando lo stress e di conseguenza la violenza. Da una lato la soglia di vulnerabilità individuale e collettiva si è abbassata, dall'altro si è ridotta, per paura o impossibilità, la frequenza di accesso e ricorso alle reti formali e informali di supporto per la salute e la tutela.

Questi aspetti hanno portato a registrare un aumento notevole della violenza intrafamiliare in tutte le sue sottoforme, sia tra partner sia nei confronti dei bambini, in tutto il mondo. Secondo uno studio nella provincia di Wuhan, le segnalazioni per violenza domestica sono aumentate di oltre 3 volte nel febbraio 2020 rispetto all'anno precedente. Anche in Europa, non appena si è imposta la quarantena con l'intento di rallentare l'ondata epidemica, il Governo italiano ha iniziato a commissariare alcuni alberghi per ospitare un numero crescente di persone che fuggivano da condizioni di violenza, e in modo analogo in altre Nazioni in Europa. Un recente studio descrittivo inglese¹⁰ ha segnalato un aumento del 1493% dei casi di AHT nell'area monitorata in un singolo mese: sono stati infatti rilevati ben 10 casi dal 23 marzo al 23 aprile, periodo del lockdown in UK, rispetto ad un dato medio precedente di 0,67 casi medi al mese nei 3 anni precedenti.

Infine molti Autori peraltro ritengono che tale dato sia sottostimato, vista la riduzione generale di accesso ai servizi ospedalieri registrata nel periodo di massima emergenza^{11,12,13}.

Conseguenze del maltrattamento sulla salute e sullo sviluppo

Circa il 45% dei disturbi legati alla salute mentale dei bambini, e oltre il 30% ad insorgenza più tardiva, sono stimati essere associati ad esperienze di vita avverse occorse durante l'infanzia, quali il maltrattamento¹⁴. Ciò che perturba lo sviluppo fisiologico del bambino maltrattato non è solo la forma di abuso di cui egli è vittima, ma anche la sua età al momento dei maltrattamenti, la durata temporale di questi e la loro gravità. In merito all'età, diversi studi, sia sugli animali che sull'uomo, hanno evidenziato una stretta correlazione tra la fase dello sviluppo, che la vittima

sta attraversando al momento dell'insulto psico-fisico, e gli esiti clinici che egli svilupperà, indicando inequivocabilmente che i bambini maltrattati nelle primissime fasi della vita presentano esiti clinici peggiori e più duraturi nel tempo, talvolta protrattandosi fino all'età adulta. Ad esempio, bambini interessati da danno cerebrale, sia esso strutturale o funzionale, in età precoce, hanno un rischio più elevato di andare incontro ad un certo numero di disabilità, compresi ritardo dello sviluppo ed epilessie e di presentare un rischio aumentato di difficoltà scolastiche. Inoltre, a livello cognitivo (intelligenza, capacità accademiche) vi è una dicotomia tra chi subisce danno cerebrale entro i 2 anni e chi dopo, dimostrando nel primo caso un'associazione con esiti peggiori. A livello comportamentale, le vittime tra i 7 e i 9 anni risultano essere più vulnerabili, forse a causa degli scatti di crescita dei lobi frontali durante questo periodo¹⁵.

Uno dei meccanismi fondamentali alla base dello sviluppo di esiti clinici importanti nei bambini maltrattati è quello della risposta allo stress: l'abuso sessuale, il maltrattamento fisico e la violenza domestica assistita rappresentano i principali fattori di rischio per lo sviluppo di disturbi da stress post-traumatico¹⁶. L'esposizione a stress prolungato, come avviene in queste circostanze, può portare ad un sovraccarico allostatico, caratterizzato da una deregolazione fisiologica cumulativa dei diversi sistemi biologici di risposta allo stress che, attraverso una cascata di segnalazioni interdipendenti, possono comportare modifiche a livello parenchimale nel cervello, agli organi e all'equilibrio neurochimico alla base della cognizione, delle emozioni, dell'umore, della personalità e del comportamento dell'individuo. I sistemi che aiutano il corpo ad adattarsi allo stress e hanno funzione protettiva nel breve termine possono anche prendere parte essi stessi allo sviluppo di processi fisiopatologici quando attivati in modo deregolato o inefficace. Tra questi, un ruolo fondamentale lo gioca l'asse HPA (ipotalamo-ipofisi-surrene), il quale, per mezzo di una cascata di segnali finemente regolata, porta alla produzione finale surrenalica di cortisolo. Cicchetti e Rogosch hanno scoperto che, nei bambini non maltrattati, elevati livelli mattutini di cortisolo correlavano con una minor resilienza ed indicavano che questi stavano vivendo un'esposizione allo stress aumentata e, di conseguenza, avevano possibilità ridotte di adattarsi alla stimolazione in modo adeguato. All'interno del gruppo di bambini maltrattati, invece, sono state riscontrate differenze nella regolazione del cortisolo in funzione della forma (o forme) di maltrattamento subito: nei bambini maltrattati fisicamente,

livelli mattutini di cortisolo più elevati indicavano una resilienza maggiore rispetto al gruppo di bambini fisicamente maltrattati presentanti livelli più bassi di cortisolo mattutino: questo reperto si discosta sia dagli esiti riscontrati nelle vittime di abuso sessuale, sia nei non maltrattati, entrambe categorie nelle quali elevati livelli di cortisolo al mattino correlano con una resilienza inferiore¹⁷.

La tempistica del maltrattamento, intesa sia come durata (episodio singolo acuto o eventi cronici ripetuti) sia come età all'insorgenza e fase dello sviluppo, attraversata al momento d'interesse, influisce in maniera importante sui livelli di cortisolo in risposta allo stress. L'ipofisi cresce di volume con l'età, assieme all'aumento dei livelli di cortisolo circolanti: è stato dimostrato che bambini maltrattati durante l'età prepuberale mostravano, rispetto ai sani, dei volumi ipofisari aumentati, a causa degli aumentati livelli centrali di CRH che questi piccoli pazienti presentano in risposta ad una cronica stimolazione allo stress. Una delle risposte adattative fondamentali, che incorre durante la prima infanzia, è la down-regolazione dei recettori del CRH, al fine di prevenire danni d'organo e cerebrali provocati dagli elevati livelli di cortisolo in circolo. Il livello di stress biologico viene condizionato in maniera importante dal tipo e dalla gravità dell'abuso subito: bambini vittime di abuso sessuale entro i primi 5 anni di vita mostravano una più frequente deregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene rispetto ai bambini abusati dopo i 5 anni e la stessa condizione si verificava per bambini trascurati o con abuso psico-emozionale. I livelli circolanti di cortisolo nelle 24h inoltre risultavano elevati sia in caso di maltrattamenti multipli, sia nel caso di periodi prolungati di maltrattamento.

Un altro elemento alla base della modulazione della risposta allo stress è l'espressione genetica. L'interazione gene-ambiente è fondamentale nello sviluppo di meccanismi di resilienza o di effetti negativi in seguito all'esposizione ad esperienze avverse. Variazioni fisiologiche dei geni, come i polimorfismi dei singoli nucleotidi (SNPs) che interessano strutture presenti lungo l'asse HPA, quali i recettori per il CRH e i recettori per i glucocorticoidi, sembrano modulare l'effetto che il maltrattamento infantile ha sullo sviluppo di nevrosi nell'infanzia e sintomi depressivi nell'adulto. A parità di stimolazione stressogena, dunque, può esserci una differenza di risposte possibili, che si traducono in differenti livelli di cortisolo circolanti e diversi esiti clinici, sulla base di quelle che sono anche le caratteristiche

genetiche del singolo, che lo rendono più o meno sensibile allo sviluppo di risposte deregolate o a meccanismi di tipo resiliente dinanzi all'evento traumatico¹⁸.

Sul piano psicopatologico sono state ampiamente osservate le associazioni tra le diverse forme di maltrattamento e disturbi, quali disordini del comportamento nell'infanzia, disturbi del carattere, disturbi d'ansia nell'età adulta e l'ideazione suicidaria; inoltre, può esserci associazione anche con lo sviluppo di alterazioni cognitive, sia nell'infanzia che nell'adolescenza, le quali sembrano avere una maggior correlazione con la diagnosi di neglect, mentre altre forme, quali l'abuso sessuale, il maltrattamento fisico, l'abuso psico-emozionale e la violenza assistita, non mostrano frequenti corrispondenze con lo sviluppo di deficit cognitivi, quanto piuttosto predispongono per l'insorgenza di psicopatologie¹⁹. Parallelamente a queste manifestazioni psico-comportamentali, studi innovativi sulle esperienze infantili avverse (ACES) hanno dimostrato in maniera convincente la correlazione tra alcune forme di maltrattamento infantile e/o la presenza di famiglie disfunzionali nell'anamnesi dei pazienti con lo sviluppo di patologie quali disturbi di dipendenza da sostanze, asma, obesità, malattie cardiache, cancro, enfisema, epatiti. In particolare, adulti con storia personale di maltrattamento positiva per 4 o più forme associate hanno dimostrato una predisposizione aumentata per lo sviluppo di dette patologie. Ad esempio, il maltrattamento fisico è associato ad uno stato di salute generale della vittima scarso, condizioni di patologia mentale cronica, la ricorrenza di ferite multiple e l'insorgenza di disturbi di dipendenza da alcol e sostanze stupefacenti; inoltre, si è visto essere associato anche allo sviluppo di patologie gastriche ricorrenti e ulcere, così come ad un' aumentata incidenza di ipertensione ed obesità, fino a condizioni gravissime quali il cancro. L'abuso psico-emozionale e la violenza assistita correlano maggiormente con lo sviluppo di forme di depressione maggiore, atteggiamenti suicidari, emicranie e disordini di tipo cardio-vascolare^{20,21}.

Per quanto concerne il grado di gravità dell'abuso, è stato visto che forme gravi di maltrattamento si traducono in maggiori probabilità e correlazioni più strette con lo sviluppo di disabilità croniche nell'adulto: la gravità del maltrattamento è quindi un fattore di rischio significativo. Inoltre, frequente è il riscontro di una condizione di tossicodipendenza associata ad una storia personale di maltrattamento, in quanto è stato dimostrato che quest'ultimo, dal momento che spesso si traduce in esiti quali difficoltà nella gestione delle emozioni, delle relazioni tra pari e minore autostima,

tutti elementi che contribuiscono ad una condizione di isolamento sociale, talvolta può spingere il singolo all'abuso di sostanze, considerato un mezzo per far fronte alle difficoltà e alla solitudine. Questo viene a sottolineare un'importante relazione: il maltrattamento porta all'abuso di sostanze che a sua volta contribuisce allo sviluppo di disabilità e complicanze di salute. Quando coesistono nel singolo, sia maltrattamento che abuso di sostanze, si è visto che il grado di disabilità sperimentata è condizionato solo ed unicamente dalla gravità del maltrattamento subito²².

Non sono molti gli studi che hanno analizzato la relazione tra l'esposizione al maltrattamento sui minori e lo sviluppo di disabilità, dove per "disabilità" intendiamo un'ampia categoria che include limitazioni del singolo sia nelle attività lavorative che nelle sue attività di svago a causa di problemi di salute fisica. È stata riscontrata una storia anamnestica positiva per maltrattamento in pazienti presentanti severe compromissioni funzionali, quali: fibromialgia, disturbi gastrointestinali e condizioni spinali croniche. Qualsiasi forma di maltrattamento (fisico e/o abuso sessuale) era significativamente correlato allo sviluppo di una forma di disabilità fisica²³.

Infine, è stato dimostrato che negli uomini, così come nei primati, esiste una forte trasmissione transgenerazionale del maltrattamento: un'infanzia segnata dal maltrattamento nella mamma o nel papà comporta difficoltà genitoriali importanti e, di conseguenza, forme di abuso o trascuratezza nei loro figli²⁴.

Fattori di rischio e diagnosi

Inizialmente, l'eziologia del maltrattamento veniva ricercata fondamentalmente nella presenza di disordini di carattere psicopatologico nei genitori. Col passare del tempo, grazie all'aumento delle conoscenze nel campo del maltrattamento, si è arrivati a capire che, assieme alla presenza di caratteristiche personali dei genitori, che costituiscono fattori predisponenti allo sviluppo di atteggiamenti maltrattanti o trascuranti, quali il riscontro di tratti psicopatologici, un ruolo centrale viene giocato dalle anomalie presenti nella relazione genitore/caregiver-bambino. Nello specifico, si dimostrano critici elementi come la presenza di aspettative genitoriali inadeguate nei confronti del bambino, la mancanza di empatia nei confronti delle sue necessità, l'inversione del ruolo genitoriale e il ricorso a punizioni di tipo fisico. Questi elementi devono essere considerati alla luce di un contesto più esteso rispetto

al singolo nucleo familiare, comprensivo dei successivi livelli sociali che vengono ad interagire con la singola famiglia: il comportamento dei genitori, infatti, viene influenzato da quelle che sono le caratteristiche del bambino (se la gravidanza fosse indesiderata, disabilità fisiche/intellettive del bambino), dei genitori (vittima di abuso durante la propria infanzia), della famiglia (presenza di violenza domestica), del contesto sociale e culturale in cui vivono (povertà del quartiere, violenza)²⁵.

Fare diagnosi di maltrattamento è complesso: nel panorama clinico, le diverse forme entrano in diagnosi differenziale con numerosissime patologie organiche. La sola clinica risulta dirimente in poche occasioni: raramente è possibile giungere ad una diagnosi di maltrattamento sulla base delle sole indagini strumentali, laboratoristiche e/o dell'obiettività clinica.

La complessità della diagnosi differenziale di maltrattamento deriva infatti dalla necessità di integrare l'obiettività medica con elementi quali anamnesi (personale e familiare), colloqui psicologici con paziente e caregiver, studio dello sfondo socioeconomico della famiglia del paziente e coerenza tra racconto epicritico raccolto dai genitori/caregiver e l'evidenza clinica del paziente all'ingresso ²⁶.

Quando un bambino giunge all'attenzione del medico, un'accurata valutazione dei danni che presenta permette di porre le basi per il sospetto di maltrattamento: la presenza di numerose ecchimosi, infrequenti nei bambini piccoli, e di bruciate, ponendo l'attenzione al loro numero, alla loro gravità e alla loro localizzazione; inoltre, la presenza di una pluralità di fratture rappresenta un elemento altamente suggestivo di maltrattamento, così come la loro tipologia, dal momento che vi sono localizzazioni fortemente correlate a forme non accidentali di trauma (lesioni metafisarie, delle coste posteriori, delle scapole, dello sterno e dei processi spinosi delle vertebre). Anche la presenza di emorragie retiniche depone a favore di una forma abusiva di trauma cranico, dal momento che gli esperti hanno concordato che questo reperto correli con una cinetica di tipo "torsionale", legata allo scuotimento del bambino nella Sindrome del Bambino Scosso. Sono numerose le diagnosi differenziali tra cui il clinico si deve orientare per giungere alla conclusione diagnostica finale di maltrattamento e questo rende indispensabile un'osservazione trasversale del piccolo paziente che tenga in considerazione non solo l'obiettività medica, ma anche gli aspetti relazionali che interessano il bambino, il suo sfondo socioeconomico e culturale e la storia della sua famiglia²⁷.

Un'errata diagnosi e, quindi, una mancata diagnosi di maltrattamento risulta avere un esito estremamente sfavorevole per il paziente ed è per questo essenziale che il maltrattamento venga riconosciuto a livello globale non più come un mero “problema sociale”, quanto piuttosto come una vera e propria patologia clinica da conoscere nell'ottica di poterla prevenire, diagnosticare e, quindi, curare²⁶.

Il Neglect o trascuratezza grave

Definizione e sottoforme: classificazioni in letteratura internazionale

Il Neglect (trascuratezza) viene definito sia come la mancanza di cure fisiche e di supervisione del minore, sia come l'incapacità di provvedere alle sue necessità per lo sviluppo in termini di stimolazioni cognitive ed affettive⁴. Vi è, dunque, da parte di uno o di entrambi i genitori (o di chiunque sia il caregiver principale) un'inadeguatezza nel provvedere a quello che è lo sviluppo del bambino nel campo della salute, dell'educazione, della sfera emotiva, nel garantirgli un'alimentazione adeguata alla sua crescita, nel procurargli indumenti, una casa in cui vivere, un ambiente sicuro e protetto in cui crescere. Queste carenze e/o omissioni causano (o espongono il bambino al grave rischio di svilupparli) danni alla sua salute e sviluppo dal punto di vista fisico, psichico, spirituale, morale e sociale³.

Il Neglect si può presentare sotto molteplici sfumature, sia per i diversi gradi di gravità che può avere, sia per i diversi ambiti in cui può essere declinato: si può andare da forme lievi legate all'incompetenza genitoriale e relazionale, a forme di trascuratezza grave con condizioni di forte denutrizione ed esiti fisici e psichici permanenti.

Le diverse sfaccettature vengono frequentemente raggruppate in quattro principali sottocategorie, come suggerito dalla *Federal Child Abuse Prevention and Treatment Act (CAPTA)* nel 1996:

Neglect Fisico: definito come abbandono, scarsa supervisione e fallimento nel provvedere a quelle che sono le necessità primarie di un bambino sul piano dell'alimentazione, dell'igiene, della protezione e del vestiario;

Neglect Medico: l'incapacità di assolvere a quelle che sono le necessità mediche o per la salute mentale del bambino (es. cure dentarie – *Dental neglect*);

Neglect Educativo: il consentire un assenteismo cronico dalla scuola, la mancata iscrizione alla scuola dell'obbligo per i minori e il non provvedere all'eventuale necessità di supporti speciali per il bambino;

Neglect Emozionale: comprende forme di rifiuto o ritardo nell'assistenza psicologica al bambino, risposte inadeguate alla richiesta di affetto, supporto emotivo e attenzione che il bambino ha nei confronti dei genitori; comprende anche

l'esposizione del bambino a violenza domestica e il consentire, da parte dei genitori, comportamenti di tipo mal adattativo del bambino⁵.

Negli anni sono state proposte ulteriori categorie per la classificazione di questo fenomeno tanto grave quanto poco riconosciuto e studiato, tra le quali il Neglect legato alla salute mentale, il neglect cognitivo, il neglect psicologico ed ambientale, la mancanza di supervisione e il rifiuto di provvedere alle cure e ai trattamenti professionali di cui il bambino può necessitare^{25,28}.

Esistono anche ulteriori classificazioni o tentativi di classificazione del neglect come tipologia di maltrattamento: nella figura che segue abbiamo provato a fare un riassunto di più studi, razionalizzando ed indicando i relativi esempi che non si attagliano perfettamente alla realtà italiana ma che chiariscono il tema^{29,30,31,32} (Tabella I).

Care neglect	Failure to provide food	Child does not have adequate food to meet their needs	There is no food at home Child often reports being hungry and/or asks neighbors for food Child is not fed for 2 days	
		Food is not nutritionally adequate	Only beer or rotting meat in the fridge Child is only fed chips	
	Failure to provide clothing	Child does not have adequate clothing to meet needs	Child wears inappropriate clothing for the cold weather Child is often seen without shoes on Child fails to wear a school uniform	
		Child does not have clothing which is appropriate size	Child wears too large clothing as if it belonged to someone else Too big shoes	
		Child's clothing is not clean	Child wears dirty, stained, and/or torn clothing Child wears filthy, muddy shoes Child wears a soiled school uniform, smelling of urine	
	Failure to provide hygiene	Child is not clean and well-groomed	Parent does not bathe child or brush his teeth Child smells like urine Child has nits and severe lice in hair	
	Environmental neglect	Failure to provide shelter	Child's physical surroundings are not safe and hygienic	Home smells of urine, feces, or chemicals There are roaches, spiders, fleas, or rats There are matches, lighters, and a burnt mattress on the floor
			Home is of inadequate size for number of family members	Too many people live in the home (e.g., 8 people living in one apartment, 8 people sharing one bedroom, etc.) Family is homeless and lives in a car
			Home is of inadequate cleanliness	Family lives in a motel, a garage, or trailer park There are trash, animal feces, and/or decomposed food all over the floor Mattress and blanket are soiled with urine Filthy clothing and dirty dishes are piled up everywhere
			Conditions are not safe with dangerous situations apparent	Child has to crawl through a boarded window to get into residence Stove has a gas leak and children are locked in the house Home is unsafe with a roof falling in
Medical neglect	Failure to provide medical care	Child does not receive medical care needed	Parent does not take child to a doctor when the child complains of vaginal pain after being sexually abused by stepfather Child has bad rashes but parent does not treat them	
Supervisory neglect	Educational neglect	Educational maltreatment	Parent fails to send child to school	When child has a black eye from physical abuse by parent, parent prohibits the child from going to school for 3 days Parent keeps child home to take care of the parent who is physically ill Child is not registered to attend school for months because of parent's drug use Parent does not give child a ride to school
	Supervisory neglect	Lack of supervision	Parent left child alone	Child is left unsupervised overnight Mother and grandparents passed out from drug use while children were left unattended Child is left alone in a van while parent goes to work
			Parent left child alone with inappropriate substitute care	Child is left with his grandmother who has sight and hearing loss Child is left with a relative who is physically and/or sexually abusive Child is left with a drug dealer

Tabella I. L'evoluzione delle categorie del Child Neglect

Il Child Neglect presenta un tasso di prevalenza elevato rispetto ad altre forme di maltrattamento ai minori, come approfondiremo nel prossimo paragrafo, ed il suo impatto sulla salute e lo sviluppo dei minori è negativo almeno quanto le altre forme di maltrattamento, inoltre presenta costi sociali, sanitari e personali elevati a fronte di una attenzione decisamente meno rilevante della ricerca accademica e dell'opinione pubblica. Tutto ciò ha condotto alla denominazione di "neglect of

neglect”, la trascuratezza della trascuratezza grave nei bambini soprattutto a livello accademico^{33,34}.

Epidemiologia

In una revisione metanalitica di Stoltenborgh e colleghi pubblicata nel 2013³⁴ è stato evidenziato che senza nessuna differenza di genere: *child physical neglect*, prevalenza complessiva stimata 163/1.000 (13 campioni indipendenti; 59.406 partecipanti); *child emotional neglect*, prevalenza complessiva stimata 184/1.000 (16 campioni indipendenti; 59.655 partecipanti). La metanalisi è stata condotta selezionando gli studi pertinenti in riviste specializzate.

Una review del 2018 ha analizzato oltre 300 studi a livello mondiale pubblicati tra il 2000 e il 2017 e, nonostante il numero di studi condotti su questa forma di maltrattamento fosse quantitativamente inferiore rispetto a quelli sulle altre, per quanto riguarda il Neglect è stato visto che, a livello mondiale (come si vede dalla figura che segue – Fig. 3):

- I tassi medi di neglect erano maggiori in Africa (42% ragazze e 39% ragazzi) e Sud America (55% ragazze e 57% ragazzi);
- Al contrario, il tasso medio differiva tra i due sessi nell’America del Nord (41% ragazze e 17% ragazzi) ma risultava simile tra i due in Asia (26% ragazze e 24% ragazzi)³⁵.

In Italia, la recente indagine condotta da CISMAI e Terres des Hommes Italia, promossa dall’Autorità Garante per l’infanzia e l’Adolescenza, ha evidenziato che il Neglect, contestualizzato nella categoria “patologia delle cure” assieme ad ipercuria e incuria, interessa, nel complesso di tutte le sue forme, il 40,7% dei minorenni presi in carico dai Servizi Sociali per maltrattamento, posizionandosi al primo posto tra le forme di maltrattamento per prevalenza, come indicato nella figura precedente (Figura 4)⁹.

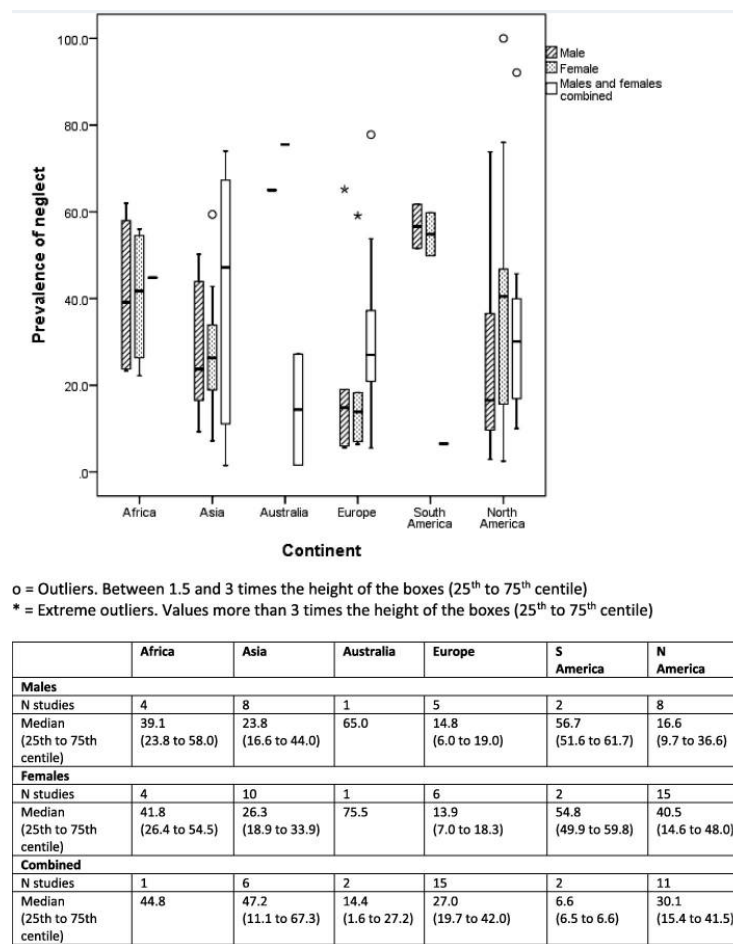


Figura 3. Tasso di prevalenza del child neglect nel mondo– modificato da Moody et al., 2018³⁵

DI COSA SONO VITTIME I MINORENNI PRESI IN CARICO PER MALTRATTAMENTO IN ITALIA (MALTRATTAMENTO PRINCIPALE)

Fonte: Autorità Garante per l'Infanzia e l'Adolescenza - CISMAI - Terre des Hommes
NB: 11 Comuni non hanno fornito il dato

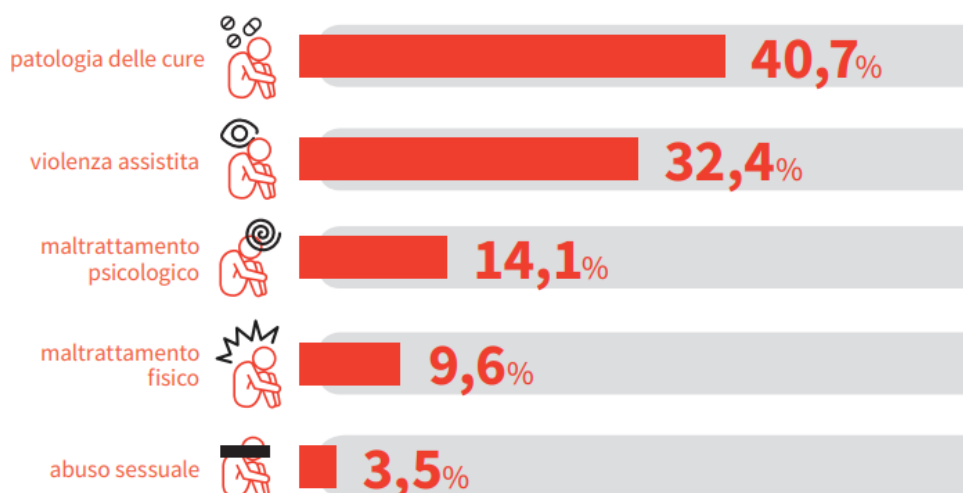


Figura 4. Prevalenza delle singole forme di maltrattamento in Italia - modificato da II Indagine nazionale sul maltrattamento dei bambini e degli adolescenti in Italia⁹

Associazione del neglect con altre forme di maltrattamento

I bambini che subiscono una tipologia di maltrattamento sono a maggior rischio di subirne anche di altre forme. In un primo esame di questo fenomeno, Hughes e colleghi nel 1989³⁶ hanno riscontrato che il 48% degli 84 bambini, che risiedono in un centro di accoglienza per donne maltrattate, non solo sono stati esposti ad abusi coniugali, ma sono stati anche maltrattati fisicamente da uno dei genitori. Questa sovrapposizione tra l'esposizione alla violenza domestica e l'abuso fisico sui minori è stata riscontrata in modo coerente in numerosi studi successivi, con tassi complessivi di co-occorrenza stimati del 40%³⁷. Altri ricercatori hanno riscontrato che la coesistenza di abusi fisici e sessuali in un campione di adolescenti ricoverate è del 71%³⁸. Allo stesso modo, Claussen e Crittenden nel 1991³⁹ hanno notato che il 91% dei 175 bambini segnalati ai servizi di protezione dell'infanzia per maltrattamento fisico o trascuratezza grave ha subito abusi sia fisici che psicologici. Si è quindi passati dall'investigare solo su singoli tipi di maltrattamento quasi avvenissero in forme isolate a comprendere come invece vi fosse una forte area di sovrapposizione tra le diverse forme di maltrattamento⁴⁰. Il passaggio allo studio del maltrattamento multi-tipo è stato indotto da forti prove che indicano che i vari tipi di maltrattamento ai minori hanno maggiori probabilità di verificarsi simultaneamente, in contesti sociali, familiari e ideologici⁴¹. In un'indagine sul verificarsi di maltrattamenti multi-tipo, Arata e colleghi⁴² hanno riscontrato che il 60% dei partecipanti aveva subito due o più forme di maltrattamento. Risultati simili sono stati osservati da Kim e colleghi⁴¹ che hanno notato che il 65% dei partecipanti ha subito più di un tipo di maltrattamento e che le attuali statistiche ufficiali riportate dalle agenzie di assistenza all'infanzia tendono a sottovalutare la co-occorrenza di più tipi di maltrattamento. Il loro studio ha fornito prove di discrepanze significative nelle stime di prevalenza del maltrattamento multi-tipo da parte dei servizi di protezione dell'infanzia degli Stati Uniti, rispetto alle stime di studi di autovalutazione che risultano essere indicative di una mancanza di consapevolezza della natura prevalente del maltrattamento multi-tipo all'interno delle minori agenzie di welfare.

La necessità di un approccio multi-tipo alla valutazione ed al trattamento delle vittime di maltrattamento, diventa ancora più evidente se si considerano i risultati che indicano che le vittime di maltrattamento multi-tipo ottengono risultati peggiori in termini di risultati psicologici, sanitari e sociali^{42,43}. Nello studio condotto da

Witt e colleghi⁴³ sono stati presi in considerazione 358 minori (4-17 anni; 53% maschi) con storia di maltrattamento: gli abusi subiti sono stati categorizzati in 6 classi differenti (abuso sessuale, abuso sessuale con penetrazione, maltrattamento fisico, abuso psicoemozionale, trascuratezza grave e violenza assistita). I risultati mostrano come il 63% abbia subito più forme di maltrattamento ad esclusione dell'abuso sessuale; il 27% che ha subito più forme incluso l'abuso sessuale, hanno mostrato esiti a breve termine significativamente peggiori per psicopatologia, livello di funzionamento e qualità della vita rispetto agli altri; ed infine il 10%, con abuso sessuale predominante. *It's Never One Type: the Co-Occurrence of Child Abuse and Neglect among Children Living in Community Residences in Trinidad*⁴⁴ è il titolo di un recente studio svolto a Trinidad che mirava a valutare la co-occorrenza del maltrattamento ai minori (102 minori in 8 residenze comunitarie; 7-18 anni; 55% maschi), come si può apprezzare nella figura che segue, quasi tutti i minori hanno subito più forme di maltrattamento, ed il 65% presenta la co-occorrenza di almeno 4 delle forme di maltrattamento (Figura 5).

Classification of Child Abuse and Neglect by Severity

Type of CAN	N	None/Minimal	Low/Moderate	Moderate/Severe	Severe/Extreme
Physical Neglect	100	15 (14.7%)	18 (17.6%)	24 (23.5%)	43 (42.2%)
Emotional Neglect	101	26 (25.5%)	31 (30.4%)	19 (18.6%)	25 (24.5%)
Physical Abuse	99	30 (29.4%)	13 (12.7%)	16 (15.7%)	40 (39.2%)
Emotional Abuse	102	31 (30.4%)	26 (25.5%)	14 (13.7%)	31 (30.4)
Sexual Abuse	101	46 (45.1%)	13 (12.7%)	16 (15.7%)	26 (25.5%)

Figura 5. Studio di Descartes e colleghi⁴⁴ sulla co-occorrenza del maltrattamento

I risultati degli studi confermano il sospetto che non sia mai davvero una sola la forma di maltrattamento subita e che la co-occorrenza possa contribuire ponderosamente alla gravità e cronicità degli esiti.

I Fattori di Rischio

Fattori di rischio fortemente associati al neglect sono condizioni riguardanti la coppia genitoriale, come ad esempio la presenza di elementi di criminalità o caratteristiche antisociali, di patologie psichiatriche o disturbi psicologici e un basso livello di istruzione. Assieme a questo si abbinano una condizione di precarietà lavorativa e difficoltà economiche. Non è sorprendente che i fattori di rischio

maggiori siano legati ad elementi riguardanti i genitori, dal momento che questi rappresentano per le piccole vittime la prima figura di riferimento, attaccamento e di relazione sin dai primi anni di vita, avente quindi un impatto molto più significativo sullo sviluppo rispetto ad altre realtà, quali la società, la scuola o le attività sportive. È stato inoltre vista una forte correlazione con l'etnia della famiglia, dimostrando come bambini non-caucasici presentassero un rischio aumentato di incorrere nel Neglect. Tuttavia, la nazionalità, a differenza di età e/o sesso, non deve essere valutato come un mero fattore legato alla vittima, ma va considerata come elemento informativo di quello che è lo sfondo culturale in cui il bambino si ritrova a crescere. Infine, sono stati riscontrati elementi di ereditarietà del neglect, dal momento che famiglie con storia positiva per presenza di maltrattamento, sembrano essere associate ad un rischio più elevato di divenire nucleo trascurante. Altri elementi, che possono predisporre allo sviluppo di una condizione trascurante, sono elementi di conflittualità all'interno del nucleo, soprattutto a livello della coppia genitoriale, storia pregressa o contemporanea di abuso di sostanze e uno stato socioeconomico basso²⁵.

È stata osservata anche una differenza significativa tra rischi madre-correlati e rischi padre-correlati, con una maggior influenza da parte dei primi. Questo può essere spiegato dal fatto che le madri sono spesso emotivamente e fisicamente molto più coinvolte coi loro bambini rispetto ai padri, soprattutto in famiglie monogenitoriali, dove il più delle volte i bambini vivono con la madre⁴⁵.

Inoltre, in un recentissimo studio di León e colleghi dell'agosto del 2022⁴⁶, viene fornita la prima prova di una firma epigenetica condivisa associata al fenotipo *neglect* che coinvolge la madre attore della trascuratezza ed il bambino che ne è vittima. Il segno epigenetico madre-figlio del *neglect* incarna un percorso associativo cruciale, non necessariamente causativo, che fa luce sul problema intergenerazionale del maltrattamento. Le relazioni tra le *differentially methylated regions* (DMR) condivise e lo stress cronico materno correlato agli eventi avversi della vita possono aiutare a spiegare come la sofferenza materna estenda la sua eco biologica alla prole aumentando il rischio di successive disfunzioni cognitive ed emotive e, infine, la successiva vulnerabilità a problemi di salute fisica e mentale. Inoltre, questo studio può risultare utile per spiegare come lo stress cronico delle madri *neglect* sia correlato a condizioni fisiche precarie, problemi di salute mentale e malattie neurodegenerative. Ulteriori studi volti a capire come la metilazione

alterata madre-bambino trasmetta un potenziale sviluppo patologico della prole amplierebbero le possibilità di diagnosi precoce della condizione di trascuratezza grave sia nella madre che nel bambino, e risulterebbe estremamente efficace per interventi mirati di prevenzione sia del maltrattamento sia dei problemi di salute nei contesti di cura madre-bambino.

Il genitore e la famiglia: le relazioni disfunzionali

Nel contesto del maltrattamento infantile, si è visto che nel 91,4% dei casi, il perpetratore è un componente della famiglia⁹. Questo è particolarmente vero soprattutto per forme quali il Neglect, in cui la natura stessa del maltrattamento risiede nella relazione disfunzionale con un genitore o caregiver, ovvero l'incapacità di raggiungere la fiducia (che si costruisce per mezzo dell'esperienza) in un genitore o in una figura di autorità^{47,95}.

Le esperienze, in particolar modo input sensoriali appropriati e relazioni stabili e reattive vissute dal bambino, influenzano e modulano strettamente le espressioni geniche responsabili di formazione e modifiche dei circuiti cerebrali man mano che questi vengono costruiti.

Elemento fondamentale in questo processo di maturazione cerebrale è il rapporto di "do ut des" tra i bambini e i loro genitori (o altri caregiver nella famiglia o nella comunità): i bambini piccoli cercano spontaneamente e per natura l'interazione, attraverso balbettii, espressioni facciali, gesti e parole e gli adulti rispondono con lo stesso tipo di vocalizzi e gesticolando loro; se le risposte a simili richieste di interazione sono inaffidabili, inadeguate o semplicemente assenti, lo sviluppo dell'architettura cerebrale può essere interrotta e, in seguito, l'apprendimento, il comportamento e la salute potrebbero essere compromessi.

Un'interruzione di queste interazioni reciproche tra adulti e bambini piccoli può essere il risultato di una moltitudine di fattori predisponenti, tra i quali elementi di stress significativo come grave difficoltà economica, isolamento sociale e/o malattie croniche, nonché un'ampia gamma di disturbi della salute mentale degli adulti, tra cui depressione, ansia, disturbo da stress post-traumatico, gravi disturbi della personalità o abuso di sostanze che coinvolgono alcol o droghe illecite. L'alcolismo e/o l'abuso di sostanze è presente in oltre un quarto delle famiglie trascuranti; i genitori dipendenti da alcol e droghe hanno una compulsione che talvolta può essere molto più forte della loro motivazione e consapevolezza del

doversi prendere cura del bambino: quando non sono ubriachi o sotto l'effetto di droghe, dedicano tempo e risorse materiali alla necessità di procurarsene; questo porta i bambini a rimanere soli in ambienti non sorvegliati o non sicuri per periodi anche molto prolungati. Al contrario, se ne hanno la disponibilità e ne fanno uso, non hanno una padronanza di sé tale da potersi prendere cura dei figli. Inoltre, questa frequente presenza di condizioni di tossicodipendenza nei genitori trascuranti rende spesso facile riscontrare diagnosi di *Chemical Abuse* in concomitanza alla principale diagnosi di Neglect²⁸.

I caregiver che sono a più alto rischio di fornire cure inadeguate spesso sperimentano contemporaneamente molte delle difficoltà viste. È importante sottolineare che atti o modelli trascuranti si verificano in ogni cultura, a tutti i livelli di reddito e all'interno di tutti i gruppi razziali, etnici e religiosi⁴⁸.

Tra le diverse figure caregiver, il ruolo più delicato e cruciale è sicuramente quello ricoperto dalla mamma: la relazione intima di attaccamento tra madre e figlio è essenziale per garantire lo sviluppo sano e normale del bambino. Grazie a studi condotti su modelli animali, in particolare ratti e primati, è stato possibile apprendere il ruolo biologico fondamentale che il contatto e la relazione col caregiver giocano nello sviluppo fisico e psicologico del cucciolo^{49,97}.

Alterazioni di questo rapporto hanno esiti importanti sullo sviluppo del bambino, soprattutto nel campo del neurosviluppo. La depressione materna durante la gravidanza è associata ad una riduzione dello spessore della corteccia cerebrale e della diffusività della materia bianca in bambini di età compresa tra i 2,5 e i 5 anni e ad alterazioni delle microstrutture e delle connessioni funzionali dell'amigdala in bambini di 6 mesi. L'ansia materna, invece, è associata ad una minor crescita delle aree ippocampali tra la nascita e i 6 mesi di vita; tra i 6 e i 12 mesi di vita, la conflittualità nella coppia genitoriale comporta nel bambino lo sviluppo di una più forte connettività a riposo tra centri dei network basali, corteccia cingolata posteriore e la corteccia prefrontale mediale anteriore, così come tra la corteccia cingolata posteriore e l'amigdala⁵⁰.

Il Neglect, tuttavia, non è da riferirsi alla sola relazione mamma-bambino o genitore-bambino, ma deve essere valutato nella sua complessità in tutti i sistemi sociali via via più ampi in cui il bambino e la sua famiglia si trovano a vivere: famiglia, scuole, ospedali, organizzazioni comunitarie (datori di lavoro etc.)⁵¹. Con un modello di questo tipo, definito "ecologico", risulta facile capire come, spesso,

le famiglie maltrattanti siano vittime esse stesse del sistema sociale in cui si trovano a vivere che le rende spesso incapaci di accedere ai sistemi di supporto familiare necessari all'interno della loro comunità. Per questo, il fenomeno delle famiglie trascuranti "socialmente isolate" ha dato il via alla concezione dell'impoverimento sociale come fattore di rischio per lo sviluppo di Neglect nei bambini: un ambiente deprivante spesso manca di relazioni di sostegno sane che avrebbero funzione di ispirazione e feedback per le famiglie e il loro "operato", prevenendo così atteggiamenti trascuranti che non possono venire altrimenti riconosciuti^{28,52}.

Pertanto, nella valutazione dell'adulto nel contesto di una diagnosi di Neglect nel minore, sono importanti osservazioni che esplorino aspetti quali:

- Elementi che indichino una carenza nel soddisfare le necessità base del bambino: aspetto generale, presenza di lesioni, anamnesi patologica remota per la ricerca di stati infettivi ricorrenti, stato di idratazione e nutrizione;
- Caratteristiche del caregiving: mancata aderenza alle indicazioni sanitarie di routine, come controlli pediatrici o vaccinazioni, episodi pregressi di trascuratezza emersi dalla raccolta anamnestica;
- Elementi concomitanti che possono influire: stato socioeconomico della famiglia, isolamento sociale, presenza di conflittualità familiare;
- Valutazione dei punti di forza e delle risorse a disposizione della famiglia: interesse dei genitori per il benessere del bambino, presenza e coinvolgimento di altri membri della famiglia nelle dinamiche del nucleo, accesso a programmi di sostegno familiare;
- Successi e fallimenti di interventi pregressi da parte di servizi di sostegno alla famiglia
- Informazioni prognostiche: volontà di cambiamento/miglioramento e accesso alle risorse¹⁵.

Assieme a questo aspetto di tipo relazionale interpersonale, studi recenti hanno dimostrato che anche lo Stato socioeconomico (SES) in cui si trova a vivere il nucleo in cui il bambino è inserito può influenzare il suo neurosviluppo a livello sia strutturale che funzionale. Per stato socioeconomico intendiamo l'insieme di fattori quali il reddito della famiglia, il livello di istruzione dei genitori, l'eventuale isolamento sociale del nucleo e la possibile presenza di una storia di criminalità, abuso di sostanze o anamnesi personale dei genitori positiva per maltrattamento infantile. Un basso stato socioeconomico è associato a molti fattori che influenzano

lo sviluppo cerebrale, tra i quali un'esposizione aumentata allo stress e uno scarso arricchimento ambientale. Nell'età dell'adolescenza, un basso reddito familiare e un basso livello di istruzione dei genitori sono stati associati ad un ridotto volume della materia grigia corticale, dell'ippocampo e dell'amigdala, così come ad una riduzione della superficie della materia grigia e dello spessore della corteccia, ma non ad alterazioni del volume della materia bianca corticale o a differenze nei pattern di spessore globale della corteccia. La materia bianca, infatti, non sembra subire alterazioni legate allo stato socioeconomico, nonostante le microstrutture legate ad essa possano esserlo⁵³.

Non solo relazione: il ruolo dell'ambiente e l'esempio degli orfanotrofi Rumeni

Uno degli esempi più eclatanti di quanto l'ambiente trascurante possa impattare sullo sviluppo dell'individuo è fornito dall'esperienza dei bambini istituzionalizzati negli orfanotrofi rumeni a partire dai primi anni del 1900.

Gli studi condotti avevano evidenziato come questi bambini continuassero a mostrare aumentata suscettibilità alle infezioni, scarsa crescita fisica e di circonferenza cranica, nonché deficit nello sviluppo di comportamento e competenze sociali e deficit di regolazione emotiva nonostante i tentativi di apportare miglioramenti agli standard igienici, ambientali e nutrizionali di questi ambienti^{5,54}.

Questi deficit cognitivi si dimostravano tanto più gravi quanto più precocemente avveniva l'istituzionalizzazione, con un picco se entro i primi 3 anni di vita. Un contributo importante a questo fenomeno era dato anche dallo scarso rapporto che c'era tra il numero di bambini e la quantità di personale (adulti) degli orfanotrofi: si arrivava fino ad un rapporto di 1 operatore ogni 60 bambini, elemento che contribuiva pesantemente ad un ambiente già scarsamente stimolante, con scarsissime condizioni igieniche, inadeguate cure mediche e apporto nutritivo. L'impatto di questi elementi sulla crescita e sulla salute degli individui è stato visto attraverso studi su bambini adottati provenienti da questi orfanotrofi: ad esempio, Johnson e colleghi hanno osservato un campione di 65 bambini (0-3 anni) provenienti dagli orfanotrofi rumeni e adottati negli Stati Uniti e hanno visto che questi mostravano significativi deficit di crescita, soprattutto a livello del peso, aumentata incidenza di malattie parassitarie ed alterazioni comportamentali quali diminuzione dell'attività grosso-motoria, polifagia e polidipsia, ritardi nel

linguaggio, tendenza al gioco solitario, cattiva gestione degli attacchi d'ira, sguardo di avversione, timidezza ed enuresi^{5,55}.

Tizard e colleghi condussero un ulteriore studio su un campione di bambini istituzionalizzati, fino ai 4 anni d'età, in strutture che, a differenza degli studi precedenti, garantivano un rapporto bambino-adulto/staff maggiore, dal momento che i bambini venivano divisi in gruppetti più piccoli. Inoltre, avevano una maggior disponibilità di giocattoli e in generale vivevano in un ambiente le cui condizioni risultavano maggiormente stimolanti. A conferma di quanto visto finora, questi bambini che non soffrirono di Neglect fisico, quando osservati dopo l'adozione o il rientro in famiglia (circa a 4 anni), non sembravano aver accusato ritardi significativi nello sviluppo del linguaggio o delle funzioni cognitive^{5,56}.

Quando sospetto il Neglect? Come si manifestano gli effetti che ha sui bambini

Ciascuna tappa dello sviluppo presenta caratteristiche peculiari che possono indirizzare il clinico sulla diagnosi:

Nei Neonati la diagnosi dovrebbe essere semplice, soprattutto per la presenza di elementi fisici caratteristici. I bambini sono creature estremamente dipendenti: necessitano di essere nutriti regolarmente, di essere protetti e inseriti in un ambiente caldo e asciutto e di avere qualcuno che si prenda cura dei loro bisogni primari e delle loro necessità fisiche ed affettive. Se, al contrario, si trovassero a vivere in ambienti freddi o eccessivamente umidi, essi svilupperebbero infezioni ricorrenti; nel caso in cui non venisse loro cambiato regolarmente il pannolino, svilupperebbero irritazioni cutanee da pannolino che, se trascurate, possono portare alla formazione di piaghe o cicatrici. Se non vengono alimentati correttamente vanno incontro al cosiddetto *failure to thrive*, con conseguenze gravi quali uno stato cronico di denutrizione che ha un importante impatto sulla crescita fisica. Viene definito *Failure to Thrive*, l'insufficiente introito calorico che, nel bambino, provoca un tasso di crescita eccezionalmente basso, nel quale il peso (e spesso l'altezza) si discosta in modo importante e crescente da quelle che sono le curve standard di crescita definite per l'età⁵⁷. Risulta importante sottolineare come questo fenomeno non sia da intendersi come una diagnosi di patologia, bensì come un riscontro clinico da utilizzare come strumento per indagare tra le possibili diagnosi differenziali quale possa esserne la causa, andando da cause organiche (ad es: malassorbimento, organomegalia, fattori derivanti dal metabolismo) a quelle non

organiche (ad es: insufficiente apporto calorico nell'alimentazione, trascuratezza)^{58,59}. Nell'ambito del maltrattamento dei minori e, più specificatamente, della forma del Neglect, infatti, il *Failure to Thrive* non è associato a cause organiche ma piuttosto ad un'incapacità da parte del genitore di provvedere alla corretta alimentazione del bambino.

Nonostante non vi sia ancora un consenso unanime sulla definizione ufficiale di *Failure to Thrive* nell'infanzia, convenzionalmente viene inteso come il riscontro di un peso al di sotto del 5° percentile previsto per il sesso del bambino in riferimento alla sua età; a questa definizione si aggiungono anche il riscontro di un BMI per età al di sotto del 5° percentile oppure il riscontro di un calo sostenuto nella velocità di crescita, dove il peso riferito all'età o riferito alla lunghezza/altezza subisce una variazione in negativo di due percentili di riferimento nel tempo rispetto alle curve di crescita^{59,60}. È quindi fondamentale mantenere un monitoraggio accurato e costante del peso e dell'altezza del bambino, per consentire lo studio della singola rilevazione e dell'andamento ponderale nel tempo, rapportandolo alle curve di crescita stabilite per età^{58,60,61}.

Quando il neglect risulta grave, vengono ad essere intaccate anche le capacità motorie e sociali: se vengono a mancare anche stimoli come il sedersi, il gattonare, il camminare, il bambino va incontro ad un ritardo nelle fasi dello sviluppo.

I bambini sono socievoli in maniera innata, amano e cercano l'interazione con l'altro: un neglect di tipo emozionale comporta un non apprendimento della gioia del sorriso reciproco, delle risate, della richiesta di attenzioni.

Inoltre, bambini gravemente sotto stimolati possono sviluppare comportamenti auto-stimolanti, come ad esempio lo sbattere la testa persistentemente contro superfici o dondolarsi.

L'attaccamento selettivo ad un adulto inizia all'incirca attorno ai 6-8 mesi di vita, fase che risulta alterata nei bambini trascurati.

Spesso, l'esperienza di una genitorialità solida ed empatica sviluppa nel bambino un senso di sicurezza, anche in presenza di estranei. In un ambiente non familiare, infatti, questi trovano fiducia nell'esplorazione dell'ambiente quando in presenza del genitore, il quale è visto come punto di riferimento. Nei bambini trascurati, manca questo senso di sicurezza: non vi è la confidenza/fiducia per esplorare ciò che li circonda e sembrano a disagio, piagnucolanti e infelici. In ambienti estranei, si aggrappano al caregiver con insistenza, il quale spesso risponde con irritazione.

In alternativa, può non esserci alcun comportamento di attaccamento e il bambino tende a vagare negli spazi sconosciuti in maniera a-finalistica oppure tende ad isolarsi negli angoli delle stanze osservando con attenzione quanto accade.

Nell'età prescolare si può osservare la conseguenza fisica di un'esposizione prolungata al Neglect, che è principalmente la scarsa crescita sia staturale-ponderale che a livello della circonferenza cranica, rilevabili ai controlli pediatrici dei parametri auxologici. In questa fase della crescita di più facile riscontro risulta essere la comparsa di ferite inspiegabili, soprattutto lividi, dei quali è fondamentale fare un'accurata valutazione della distribuzione, perché possono essere indice di atti quali schiaffi, stritolamenti o soffocamenti. Lo sviluppo della comunicazione col caregiver è un processo delicato con un insieme di elementi di fiducia e relazionali che nel neglect persistente viene a mancare. Il ritardo nello sviluppo del linguaggio espressivo e recettivo può talvolta risultare, forse anche esacerbato da otiti medie ricorrenti trattate male, in otiti gravi e parziale sordità. Quando molto grave, può dare anche mutismo selettivo.

L'elemento diagnostico principale di quest'età, però, rimane il comportamento: la capacità di concentrazione risulta molto limitata, il bambino non è in grado di stare seduto per più di pochi secondi, elementi che possono essere anche indicatori di forte ansia. Possono subentrare anche elementi di aggressività. La relazione tra pari si dimostra alquanto problematica dal momento che bambini esposti a neglect cronico non sviluppano una cosiddetta "maturità sociale" tale da consentire loro il gioco di gruppo. Le relazioni possono essere alterate anche dalla mancanza di attaccamento selettivo, con atteggiamenti apparentemente estremamente socievole ma che non è assimilabile al comportamento sociale dei bambini "sani". Cercano insistentemente il contatto fisico.

In età scolare, oltre a riscontri trasversali come le alterazioni dei parametri auxologici, caratteristici sono i disturbi del sonno e dell'appetito. Sono segni scarsamente evidenti, necessitano una valutazione approfondita, con la ricerca anche di disturbi del comportamento, difficoltà di apprendimento e nella gestione delle emozioni. La scuola non è in grado di compensare la carenza di stimoli cognitivi nei bambini trascurati, i quali risultano iperattivi e spesso vengono coinvolti in percorsi educativi speciali, quali l'affiancamento ad un insegnante di sostegno.

Tutti questi elementi contribuiscono ad un calo significativo dell'autostima dei bambini, i quali percepiscono se stessi come "privi di valore" e portano il peso della colpa del loro "cattivo" comportamento: appaiono depressi e si scusano insistentemente per qualsiasi sciocchezza. Questa scarsa immagine di sé, assieme al mancato apprendimento delle abilità necessarie per instaurare legami interpersonali, non è compatibile con la costruzione di nuovi rapporti d'amicizia. Può capitare talvolta che alcuni sviluppino una strategia di "copiatura", attraverso la quale riescono ad emulare i comportamenti altrui e riescono ad avere interazioni sociali, soprattutto con adulti. Nelle forme più gravi, si può arrivare a mutilazioni autoinflitte, che vanno dal togliersi lembi di pelle al ferirsi con oggetti taglienti. Possono, infine, mostrare dei comportamenti anomali nel controllo dei bisogni fisiologici, urinando e defecando nei loro stessi indumenti.

Infine, nell'adolescenza, gli elementi non sono differenti da quelli visti in precedenza, con maggior prevalenza delle manifestazioni legate ai disturbi del comportamento e della gestione delle emozioni. Risulta tuttavia essere l'età più difficile da valutare⁶². Interessante per questa fascia d'età è la maggior incidenza di gravidanze (giovanili) nelle vittime di Neglect, assieme ad un generale inizio precoce dell'attività sessuale e della ricerca di partner sessuali multipli: questo elemento suggerisce che la trascuratezza, soprattutto emotiva, può comportare atteggiamenti e sforzi compensatori nel tentativo di ottenere un'intimità sessuale con "l'altro". Studi condotti sui roditori hanno dimostrato che le femmine, che subiscono deprivazione materna durante l'infanzia, tendono ad avere una pubertà precoce e un aumento della recettività sessuale: ciò comporta un'elevata attività riproduttiva che va a compensare un ambiente maggiormente rischioso per la prole^{63,64}.

Esiste un nuovo ed interessante filone di ricerca incentrato sugli effetti in età adulta del maltrattamento subito⁶⁵. Gli adulti che hanno subito maltrattamenti in infanzia hanno una speranza di vita inferiore e dagli studi si evince come una storia pregressa di maltrattamenti contribuisca in modo sostanziale a patologie quali asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva, cancro ai polmoni, ipertensione, ictus, malattie renali, epatite, obesità, diabete, malattia coronarica, dolore pelvico, endometriosi, sindrome da stanchezza cronica, sindrome dell'intestino irritabile, fibromialgia e malattie autoimmuni. La quota parte determinata dal maltrattamento subito in tutte queste patologie rimane sottostimate anche rispetto agli avanzamenti

negli studi di correlazione tra maltrattamenti in infanzia e disturbi psichiatrici anche se ad oggi non sono noti i meccanismi patofisiologici di determinazione. Un modo per valutare l'entità dell'impatto del maltrattamento sulla malattia in età adulta è calcolare la "frazione o rischio attribuibile di popolazione" del maltrattamento per ciascuna malattia, questo evidenzia l'impatto di una condizione su una popolazione e aiuta a concretizzarne l'importanza. Lo studio di Merrick e colleghi del 2019⁶⁶ che utilizza questa metodica ha rilevato che la riduzione percentuale complessiva stimata associata alla prevenzione di tutte le esperienze infantili avverse sarebbe del 27,0% per la BPCO, del 24,0% per l'asma, 14,6% per ictus, 15,7% per malattie renali, 5,9% per tutti i tumori tranne la pelle e 5,7% per diabete. L'analisi ha rivelato il maltrattamento contribuisce fino al 12,6% (o due milioni di casi all'anno negli Stati Uniti) di tutte le malattie coronariche. Questi risultati riguardano tutte le forme di maltrattamento nel loro insieme e ad oggi non sono stati condotti studi sulle forme distinte.

Gli studi precedenti

Come visto, dunque, l'impatto del neglect sul singolo individuo dipende da molti fattori, inclusi la fase dello sviluppo in cui si trova il bambino al momento del maltrattamento, il tipo di neglect, la sua durata e la sua gravità poiché è noto in letteratura che alcune funzioni e abilità hanno specifiche finestre critiche di sviluppo, superate o alterate le quali non sarà possibile un recupero completo (Figura 6).

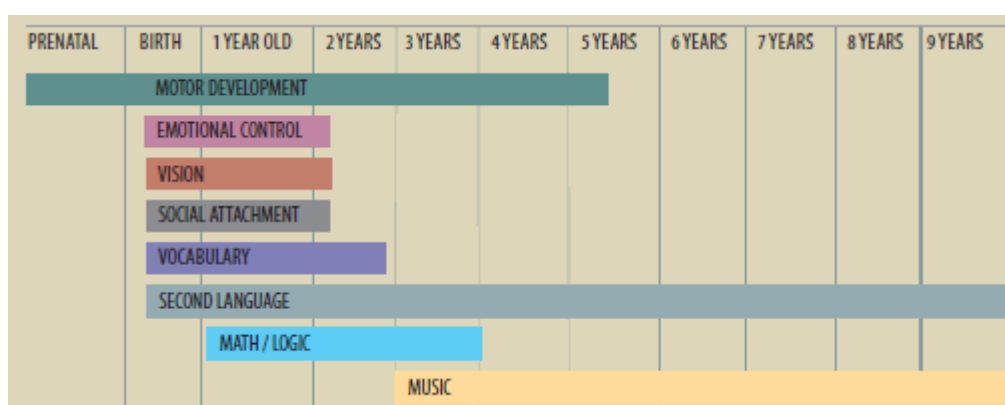


Figura 6. Funzione e finestre critiche di opportunità/possibilità di sviluppo - modificato da Rycus JS et al. (1998)⁶⁷.

Gli outcome che ne derivano possono essere concettualizzati come aventi effetti a breve o a lungo termine sia in ambito fisico che psicologico a seconda delle circostanze cliniche rilevate.

I primi studi su quali potessero essere gli effetti del Neglect, soprattutto per quelle forme più complesse da comprendere nel loro esito, quali ad esempio gli effetti della deprivazione materna, dell'isolamento sociale o dell'inserimento in ambienti poco stimolanti, furono condotti su modelli animali. Ad esempio, i cuccioli della specie Rhesus (macachi), allevati in uno stato di isolamento sociale totale (separati dalla madre, dai pari e da altre forme di gruppi sociali) per i primi tre mesi di vita divenivano gravemente anoressici, richiedendo uno svezzamento forzato per la sopravvivenza. Invece, quando allevati in isolamento ambientale per i primi sei mesi di vita, sviluppavano tratti di psicopatologia molto marcati, soprattutto comportamenti simil-autistici, quali movimenti stereotipati o automutilazioni al raggiungimento della pubertà; inoltre, dimostravano gravi deficit nel riconoscimento dei segnali sociali da parte dei pari, quando reintrodotti nei gruppi "naturali".

Questi atteggiamenti simil-autistici avevano il loro apice di gravità quando i cuccioli venivano separati per tutto il primo anno di vita. Per loro i concetti di "gioco" ed "esplorazione" dell'ambiente erano inesistenti e tutte le interazioni sociali vissute al momento del reinserimento nella "comunità" venivano vissute con forte ansia: si bloccavano in caso di atteggiamenti aggressivi da parte di altri animali e riportavano, per questo motivo, numerose ferite.

Un altro elemento interessante emerso da questi studi è stato l'osservare come l'essere isolati in ambienti "impoveriti" o in ambienti arricchiti (con oggetti, giochi o altro) portava i due gruppi di cuccioli a differire per i processi di apprendimento di problemi o situazioni complessi, con performances migliori nei cuccioli cresciuti negli ambienti arricchiti; tuttavia, i due gruppi non sembravano differire per capacità quali l'apprendimento di elementi semplici o la memoria di lavoro^{97,68,69}. Altro aspetto evidenziato dalle osservazioni condotte sugli animali è stato la trasmissibilità di generazione in generazione la forma emozionale del Neglect: una madre che non ha mai sperimentato l'amore materno da figlia, difficilmente come madre riuscirà a trasmetterlo. Nello studio condotto da Harlow e colleghi sulle cosiddette "motherless mothers", ovvero madri che a loro volta non avevano sperimentato la relazione mamma-bambino (essendo loro i cuccioli) perché

separate alla nascita, hanno visto che la maggior parte di queste mamme, all'inizio, ignorava completamente o maltrattava i propri cuccioli.

Tuttavia, a meno che le madri non uccidessero i loro cuccioli, e molte lo fecero, i loro cuccioli lottavano per ottenere il contatto materno con tenacia, per giorni, settimane o, addirittura, mesi: si aggrappavano alla schiena delle madri, tentando continuamente di raggiungere il contatto ventrale o mammario, nonostante gli sforzi di queste per spostarli. Incredibilmente, in seguito a quest'insistenza della prole, la brutalità e l'indifferenza materna sono gradualmente diminuite. Dal quarto mese in poi, i cuccioli restanti, finalmente in grado di raggiungere un contatto fisico intimo con le loro madri, sono stati effettivamente puniti di meno e hanno ottenuto un contatto fisico che alle volte superava quello dei cuccioli delle mamme "normali". Con le cucciolate seguenti, le mamme che alla fine avevano instaurato coi primi cuccioli un rapporto d'affetto quasi normale, si sono poi rivelate adeguate o buone per i figli successivi. Invece, la maggior parte delle "motherless mothers" che avevano abusato o ignorato i loro primi bambini durante un periodo di 6 mesi dopo il parto hanno continuato ad essere madri inadeguate, brutali o letali anche con la successiva progenie. Nel caso delle madri divenute adeguate, il sospetto è che i primi cuccioli abbiano inavvertitamente assunto la funzione di psicoterapeuti per le loro mamme e che queste abbiano poi trasmesso questi sentimenti indotti dai primi ai cuccioli successivi⁹⁷.

Tutta una questione di stress

Lo stress è definito come una condizione fisicamente, mentalmente o emozionalmente disturbante o minacciosa che avviene in risposta a influenze intrinseche o estrinseche di tipo negativo, per le quali non sono disponibili adeguati meccanismi di risposta e resistenza⁷⁰.

Viene definita "traumatologia dello sviluppo" l'analisi sistematica dell'impatto neurobiologico e psicologico delle esperienze negative che un bambino si trova a vivere nelle prime fasi della crescita. In questo contesto, viene ipotizzata l'esistenza di un infinito numero di stressor responsabili di ansia e disagio nel bambino, ma, al contempo, di un numero finito di modalità in cui il cervello e il corpo (ovvero i sistemi biologici di risposta allo stress) possono rispondere ad essi. Quindi, a partire dal concetto chiave che vede le esperienze di vita influire in maniera importante sui geni che regolano lo sviluppo cerebrale, il maltrattamento infantile e la

trascuratezza vengono visti e considerati come forme estreme di stress precoce per i bambini, non solo nell'atto maltrattante in sé (ad esempio il maltrattamento fisico o l'abuso sessuale) ma anche nella relazione che la vittima ha col suo persecutore. L'esperienza del Neglect viene percepita e processata attraverso i sensi del bambino come un fattore scatenante un'ansia di tipo intenso. In letteratura, viene definito *Early life stress* un qualsiasi avvenimento cronico o acuto che scateni o influenzi la risposta allo stress e che abbia luogo nei periodi prenatale, perinatale e/o postnatale pre-puberale; le forme di ELS più studiate sono quelle su base infiammatoria (quali infezioni, diete iper-caloriche e ricche di grassi, xenobiotici) e su base psicosociali, categoria nella quale rientrano anche forme di maltrattamento quali maltrattamento fisico, abuso psico-emozionale, abuso sessuale e il Neglect⁷¹.

Durante l'esperienza di stress acuto, vengono attivati molteplici sistemi che vedono coinvolti sia sistemi neurobiologici sia assi di tipo neuroendocrino; simili vie di trasmissione del segnale neuroendocrino risultano necessariamente e strettamente interconnesse tra loro nel modulare la risposta ad elementi di stress cronico ed acuto⁷².

I tre maggiori sistemi attivati durante la risposta allo stress sono il Sistema Nervoso Simpatico (o catecolaminico), l'asse limbico-ipotalamo-ipofisi-surrene e il sistema serotoninergico, implicati in meccanismi raffinati quali il controllo dell'umore, l'ansia, il controllo degli impulsi^{5,73}.

Lo stress comporta la soppressione dell'attività dell'area di corteccia prefrontale localizzata al di sotto del ginocchio del corpo calloso e l'attivazione dell'amigdala, entrambi fenomeni che stimolano sia l'asse simpato-adrenomidollare, sia l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene⁷⁴.

L'asse Limbico-Ipotalamo-Ipofisi-Surrene gioca un ruolo centrale nella regolazione della risposta allo stress del corpo: la sua attivazione stimola l'ipotalamo a rilasciare il CRH (ormone per il rilascio della corticotropina), definito anche CRF (fattore per il rilascio della corticotropina), mediatore chiave della risposta allo stress.

Il CRH stimola il rilascio dell'ormone Adrenocorticotropo (ACTH) tramite il legame con recettori specifici sull'ipofisi anteriore. L'ACTH liberato lega i recettori associati a proteine G nella zona corticale del surrene, soprattutto a livello della zona fascicolata e stimola la secrezione di cortisolo, ormone glucocorticoide che ha

ruolo fondamentale durante la risposta allo stress attraverso il Sistema Nervoso Centrale. Il cortisolo attiva due tipi di recettore:

- GR (recettori per i glucocorticoidi), con bassa affinità ed alta specificità per i glucocorticoidi
- MR (recettori per i mineralcorticoidi), ad alta affinità e bassa specificità, ovvero recettori in grado di legare il cortisolo presente nel sangue a concentrazioni “basali” inferiori a quelle presenti in condizioni di stress, date da un pattern circadiano e allo stesso modo fanno con i mineralcorticoidi^{74,74}

Questi recettori sono localizzati ed espressi in tutto il cervello. I GR agiscono come fattori di trascrizione e modulano l'espressione genica alla base della regolazione del metabolismo, le funzioni immunitarie, così come lo sviluppo cognitivo e cerebrale. A livello cerebrale, regola la risposta allo stress sia nell'ippocampo che nella corteccia prefrontale media, dove veicola la sua funzione per mezzo dei recettori CRF-1. Attraverso il meccanismo di feedback negativo, il cortisolo è in grado di regolare la sua stessa secrezione, inibendo l'ipotalamo nel rilascio di CRH e l'ipofisi nel rilascio di ACTH, riportando così il corpo all'omeostasi iniziale.¹⁸ Le esperienze traumatiche infantili, tra le quali l'esperienza del maltrattamento, comportano un innalzamento dei livelli centrali di CRH e, di conseguenza, dei livelli di ACTH a valle: mentre l'aumento di CRH sembra persistere nel tempo, l'aumento di ACTH e dei livelli di cortisolo sembrano subire un'attenuazione a seguito dell'esposizione a livelli cronicamente elevati di CRH. Questa condizione comporta una down-regolazione adattativa dei recettori CRH a livello ipofisario e cerebrale. McEwen's teorizzò il concetto di “carico allostatico” o “sovraccarico”, col quale volle descrivere il danno recato al corpo e al cervello a causa di un'attivazione cronica del meccanismo di allostasi (ovvero il processo di mantenimento dell'omeostasi

mediante l'eliminazione di ormoni dello stress e altri mediatori); questo fenomeno si manifesta in particolare in condizioni in cui i mediatori dello stress siano deregolati, ovvero risultino in circolo in quantità sovrabbondanti, non si spengano quando lo stimolo stressogeno è finito o non si attivano adeguatamente quando necessari. Questa condizione, nel tempo, comporta quindi un'aumentata vulnerabilità ai disordini legati allo stress in risposta a nuovi elementi stressogeni

e, per mezzo della down-regolazione dei recettori CRH, renderebbe i neuroni meno reattivi ai danni indotti dagli elevati livelli di CRH in circolo (Fig.7)^{75,76}.

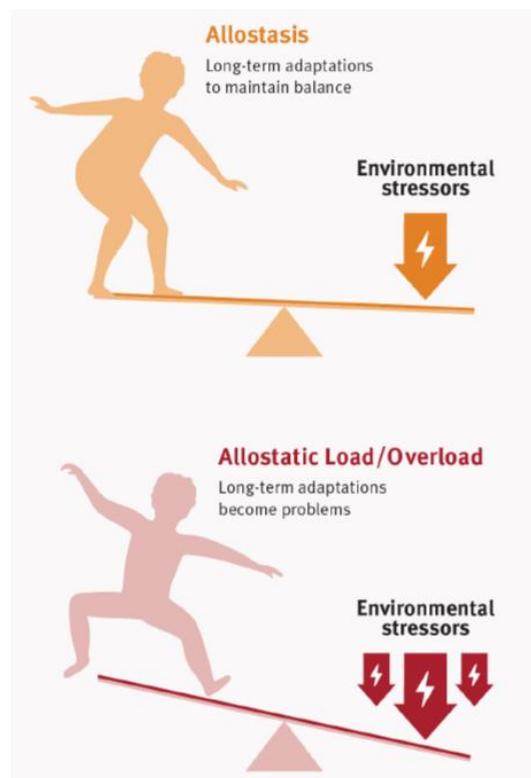


Figura 7. Il carico allostatico - modificato da McEwen BS. *Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain.*

Questa resistenza dei recettori GR al cortisolo si ipotizza possa essere sviluppata per mezzo di tre differenti meccanismi:

- Una down-regolazione secondaria ad un ipercortisolismo persistente
- Un'alterazione primaria della struttura genetica
- Un calo della funzione dei GR secondaria a pathways ligando-indipendenti.

Inoltre, il rapporto MR/GR si è supposto avere un ruolo centrale nella resilienza allo stress. Un'ultima possibilità è quella di un'eccessiva produzione di CRF da parte dell'ipotalamo: esso riceve fibre da diverse aree cerebrali, quali il tronco encefalico, la corteccia prefrontale e il sistema limbico (amigdala). L'over espressione cronica di CRF nell'amigdala è associata anche ad un'espressione genica alterata a livello dell'ippocampo e del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, portando ad un'iperattività aumentata. L'elevata secrezione di CRF stimola in modo persistente l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene portando ad un aumento a valle di cortisolo e ai meccanismi di disfunzione dei recettori ipotizzati in precedenza. L'esposizione cronica ad elevati livelli di cortisolo ha effetti dannosi

a livello di strutture cerebrali importanti, quali l'ippocampo, così come a livello funzionale, come nei meccanismi di consolidamento della memoria⁷⁴.

In situazioni di stress cronico, inoltre, i sistemi biologici di risposta allo stress comunicano con il sistema immunitario per mezzo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e attraverso il sistema nervoso simpatico, sopprimendolo. Studi condotti sugli animali hanno dimostrato che un forte stress indotto causa una involuzione del timo e una linfopenia importante⁷⁷.

Hennessy e colleghi hanno condotto uno studio sui porcellini d'india per studiare la possibile correlazione tra la separazione materna, considerata causa di forte stress, e il sistema immunitario. Valutarono in questi animali il cosiddetto "atteggiamento di malattia", il quale, sia che fosse indotto da agenti patogeni che da fattori di stress, comportava l'attivazione del sistema immunitario innato e di una risposta infiammatoria sistemica con molecole di segnalazione neuroimmune, sia centrali che periferiche, agenti su regioni critiche del cervello con un cambiamento comportamentale. Le componenti fisiologiche della malattia includono febbre, livelli di citochine pro-infiammatorie circolanti aumentati, produzione di proteine di fase acuta da parte del fegato e attivazione sia del sistema nervoso simpatico che dell'asse HPA. La malattia è un processo adattativo, in cui la febbre aumenta l'efficacia della risposta immunitaria e le altre componenti della malattia, compresi i "comportamenti", servono in gran parte a sostenere la febbre generando o conservando calore per il processo energeticamente impegnativo dell'induzione della febbre. Per dimostrare dunque se vi fosse una predisposizione allo sviluppo di malattia nei soggetti esposti a forte stress, si rese necessario dimostrare innanzitutto che i comportamenti che suggerivano una malattia fisica erano, in effetti, comportamenti che i porcellini d'India mostravano quando veniva attivato il sistema immunitario innato in risposta ad un agente patogeno. Pertanto, iniettarono nei cuccioli un veicolo salino o del lipopolisaccaride (LPS), derivato dalla parete cellulare dei batteri gram-negativi, in modo da attivare in maniera massiva il sistema immunitario innato. Vennero così riscontrate le tre componenti dell'"atteggiamento di malattia" indotte dal LPS e aumentate in maniera dose-dipendente: posizione accovacciata immobile, chiusura degli occhi, piloerezione. Queste manifestazioni erano le stesse valutate nei cuccioli di porcellino d'india separati dalle madri, ad indicare una sovrapposizione di sintomi tra separazione e malattia conclamata. A questo punto la seconda questione rimaneva dimostrare se

la separazione inducesse anche segni fisiologici di malattia oltre ai comportamenti, come la febbre. Tramite una sonda rettale, è stato possibile valutare nei cuccioli separati la comparsa di un piccolo (ma consistente) aumento della temperatura corporea interna. In uno studio precedente, inoltre, era stato dimostrato come l'iniezione di CRF fosse connessa con lo sviluppo di atteggiamenti tipici della risposta alla separazione, ovvero atteggiamenti simil-depressivi. Successivamente fu stabilito che la risposta comportamentale all'iniezione di CRF non appariva a causa dell'ACTH o del cortisolo, né poteva essere giustificato dall'incapacità motoria o dal calo della pressione sanguigna che può seguire l'iniezione di CRF: sospettando che la risposta simil-depressiva fosse anche in questo contesto legata ad un aumento dell'attività infiammatoria, si tentò di vedere se l'effetto del CRF fosse modulabile per mezzo della somministrazioni di antinfiammatori, con esito positivo.⁷⁸ Questi risultati furono coerenti con gli studi che dimostrano che il CRF periferico ha alcune proprietà pro-infiammatorie che possono riflettere un meccanismo convergente mediante il quale lo stress della separazione precoce promuove l'espressione di comportamenti simil -depressivi⁷⁹. Analogamente a ciò, fu visto come anche in bambini istituzionalizzati ci fosse un'analogia manifestazione di questo tipo di comportamenti, i quali suggerivano una malattia fisica⁸⁰. Non sembrava quindi improbabile che la risposta di separazione storicamente definita "disperazione" o "depressione anaclitica" potesse in gran parte essere composta da comportamenti di malattia derivanti dall'assenza della figura di attaccamento⁸¹.

Il Neurosviluppo

Una panoramica

Lo sviluppo cerebrale è un processo caratterizzato da fenomeni di maturazione progressivi che avvengono parallelamente ad eventi di degenerazione focale. Durante la vita fetale avviene una produzione sovranumeraria di neuroni, processo cui segue, nei primissimi anni di vita (durante i primi quattro anni), una fase di riduzione della quantità di neuroni, attraverso l'eliminazione selettiva di neuroni e sinapsi, mediante meccanismi quali l'apoptosi e il *pruning*. Sinapsi, dendriti, corpi cellulari ed assoni privi di rivestimento mielinico subiscono una riduzione, importante in quantità, durante l'infanzia⁸². Le modifiche che avvengono a livello cerebrale risultano particolarmente intense soprattutto durante le ultime settimane

di gestazione e nei primi mesi post-natali, come indirettamente sottolineato dalla crescita non lineare della circonferenza cranica. Nonostante il cervello dei bambini si organizza precocemente in connessioni funzionali definite, non è da considerarsi come un cervello maturo in miniatura. La crescita e la maturazione risultano processi asincroni tra le varie regioni (Figura 8): ad esempio, le regioni sensoriali maturano precocemente e con maggior celerità rispetto alle regioni associative, come ad esempio le regioni frontali, le quali si sviluppano più tardi e lentamente fino alla fine del periodo dell'adolescenza⁸³.

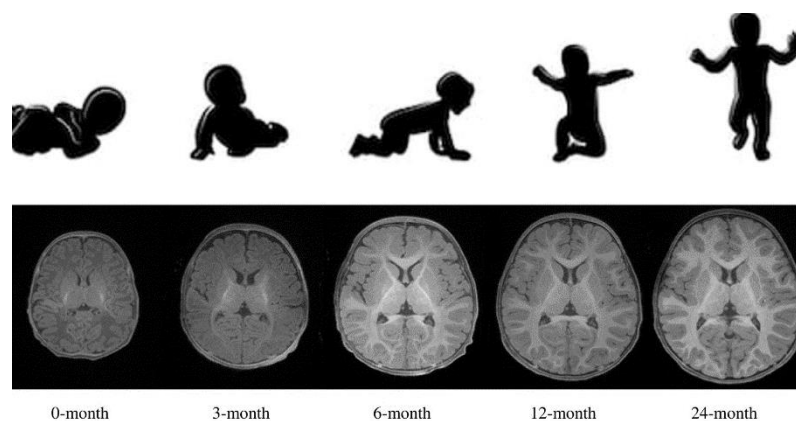


Fig. 8. T1w images of a typically-developing infant, scanned longitudinally at 0, 3, 6, 12 and 24 months of age.⁸⁴

Un ruolo fondamentale nello sviluppo del Sistema Nervoso Centrale lo gioca il processo di mielinizzazione. La mielina è una membrana bilaminare costituita da lipoproteine (proteine basiche della mielina (MBP), proteine proteo-lipidiche (PLP), glicoproteine associate alla mielina (MAG), enzima 2 '3'-nucleotidico Z'-fosfodiesterasi (CNP) e da lipidi (colesterolo, fosfolipidi, glicolipidi). A livello del sistema nervoso centrale questa struttura è formata dai prolungamenti delle membrane degli oligodendrociti. Il ruolo della mielina è di rivestimento ed isolamento elettrico degli assoni, permettendo in questo modo una conduzione estremamente veloce dell'impulso elettrico. Il processo di mielinizzazione del cervello avviene a partire dalla seconda metà della gravidanza a livello spinale e continua fino al termine del periodo dell'adolescenza; può perdurare fino ai 20 anni di età in alcune fibre corticali, in particolare nelle aree associative. Un picco importante si osserva durante il primo anno di vita post-natale⁸⁵. La progressione di questo processo può subire delle variazioni a seconda della regione cerebrale considerata, dal momento che è stato osservato un gradiente caudo-rostrale e una progressione dal centro verso la periferia⁸⁶.

Tale processo si compone di diverse fasi:

- 1- Nella prima fase, le cellule precursori degli oligodendrociti, con capacità mitotica conservata, si posizionano lungo le fibre assoniche da mielinizzare.
- 2- Successivamente, si differenziano in oligodendrociti maturi dai quali si diparte la membrana mielinica.

La mielinizzazione, dunque, richiede una straordinaria capacità degli oligodendrociti di sintetizzare membrane in momenti precisi e definiti, specifici per ciascuna specie e per le singole regioni del SNC, e riguarda solo alcune fibre e tratti nervosi^{85,87}.

La formazione della mielina viene studiata per mezzo di esami di imaging quali le morfometrie basate su RMN dei volumi della sostanza bianca cerebrale e dell'area del corpo calloso medio-sagittale.

Il corpo calloso è la principale commessura interemisferica, costituito da circa 200 milioni di fibre nervose (assoni), di diverso diametro e gradi di mielinizzazione, che connettono tra loro ampie sottodivisioni della corteccia cerebrale⁸⁸; le fibre assoniche provenienti dalla corteccia di un emisfero convergono nel corpo calloso e da esso si dipartono, divergendo per distribuirsi all'emisfero controlaterale, creando un sistema di interconnessione raffinato e fondamentale⁸⁹. La sua mielinizzazione è un processo dinamico e non lineare: raggiunge il culmine nella prima infanzia, in particolare nei primi mesi dalla nascita, e indipendentemente dal sesso. La maturazione completa del corpo calloso, invece, si è vista proseguire in modo lineare fino alla terza decade di vita, mostrando però una differenza di genere per quanto riguarda l'età in cui ciascuna sotto-area raggiungeva i propri massimi locali, con un appiattimento dei processi di crescita a circa 16 anni per le femmine e 17 anni per i maschi. Questa decelerazione della crescita potrebbe corrispondere all'età in cui il processo di mielinizzazione tende a placarsi⁸⁸. La corteccia cerebrale segue una traiettoria di sviluppo simile, con un picco dello scatto di crescita intorno ai due anni di età⁹⁰.

Anche per quanto riguarda la maturazione delle aree corticali non vi è omogeneità nelle fasi dello sviluppo: si è visto che le regioni presentanti un'architettura laminare semplice (ad esempio, la maggior parte delle aree limbiche) mostrano principalmente pattern di crescita più semplici e, al contrario, le aree di associazione polisensoriale, con un'architettura di ordine superiore, presentano pattern di sviluppo più complessi. Nello specifico, nella corteccia frontale la prima area a raggiungere un picco maturativo nello spessore corticale è la corteccia motoria

primaria (9 anni); seguono le aree motorie supplementari (10 anni) e la maggior parte del polo frontale (10 anni). Aree corticali di ordine superiore, come la corteccia prefrontale dorsolaterale e la corteccia cingolata, raggiungono il picco di spessore per ultime (10,5 anni)⁹¹. La corteccia prefrontale mediale, responsabile di funzioni cognitive esecutive e della regolazione delle risposte allo stress, prosegue il suo sviluppo sin all'età giovane-adulta⁹². Lo spessore corticale cala rapidamente durante infanzia e prima adolescenza, calo seguito da un assottigliamento più graduale e da una stabilizzazione nelle prime fasi dell'età adulta. L'assottigliamento si pensa essere correlato al "pruning" sinaptico e all'aumento della mielinizzazione, eventi che compaiono entrambi al calo della sostanza grigia riscontrata alle indagini di RMN. L'area superficiale si pensa essere influenzata da un pruning sinaptico correlato con le esperienze, così come con la pressione derivante dall'aumento della mielinizzazione che espande la superficie del cervello verso l'esterno. A differenza dello spessore, l'area di superficie aumenta nella prima adolescenza e poi subisce una contrazione durante l'età adulta. Questi cambiamenti maturativi del cervello umano sono influenzati sia da fattori genetici che ambientali.

Sawiak e colleghi, con uno studio condotto sui primati (Marmosette), hanno dimostrato che la corteccia prefrontale è coinvolta in processi di maturazione sino alla tarda adolescenza, ovvero 12-14 mesi post pubertà, coerentemente anche con quanto avviene nel cervello umano, e presenta inoltre dei pattern di crescita caratterizzati un'altissima variabilità intraregionale, elemento che ha una certa rilevanza nello studio della patogenesi della sintomatologia dei disturbi neuropsichiatrici ad esordio giovanile (durante le età dello sviluppo)⁹³.

Inoltre, uno studio condotto da Richert e colleghi dimostrò che i bambini esposti ad eventi stressanti quali la trascuratezza e la deprivazione materna, avevano un volume di sostanza grigia significativamente maggiore nelle regioni infero-mediali e ventrali della corteccia prefrontale rispetto ai controlli. Una diminuzione della sostanza grigia prefrontale, invece, era correlata a punteggi più alti di disabilità⁹⁴. Tutte le alterazioni causate dagli effetti della trascuratezza precoce si manifestano in meccanismi quali la perdita accelerata (o accelerato metabolismo) dei neuroni, ritardi nella mielinizzazione, anomalie nei processi di pruning, inibizione della neurogenesi e diminuzione dei livelli di fattori di crescita cerebrali^{95,96}.

Come il Neglect interferisce col neurosviluppo

Numerosi studi, sia sull'uomo che sugli animali, hanno consentito di valutare quali alterazioni conseguissero alla trascuratezza del bambino. In tal senso, inizialmente furono fatte valutazioni su animali, nello specifico si dimostrarono essenziali gli studi condotti sulle scimmie Rhesus⁹⁷.

Sanchez e colleghi osservarono gli effetti legati all'isolamento in un gruppo di cuccioli di Rhesus (macachi) separati dalle loro madri a circa 2 mesi di età, confrontandoli con un gruppo di cuccioli che aveva proseguito la crescita assieme alle madri nel loro habitat naturale (gruppo controllo): a 18 mesi, sia i cuccioli separati che i controlli sono stati osservati tramite lo studio comportamentale e indagini di imaging condotte con RMN. Lo studio evidenziò come nel gruppo separato, rispetto al gruppo di controllo, vi fosse stata una diminuzione delle dimensioni mediosagittali del corpo calloso, soprattutto nelle regioni caudali. La metà caudale del corpo calloso si compone delle fibre provenienti dai lobi parietali, temporali e occipitali: la ridotta dimensione rilevata in queste aree nei cuccioli separati può quindi riflettere alterazioni specifiche nelle fibre cross-emisferiche originarie dell'area somatosensoriale primaria e secondaria, della corteccia di associazione parietale posteriore, della circonvoluzione temporale superiore caudale, del giro cingolato posteriore dell'area uditiva primaria.

Questa riduzione delle proiezioni interemisferiche potrebbe essere causata da una riduzione del numero dei neuroni del corpo calloso, da una riduzione del numero di assoni callosali e/o dal loro grado di mielinizzazione. La diminuzione del volume della materia bianca, ma non di quella grigia, rilevata nelle cortecce parietale e prefrontale dei cuccioli separati, è coerente con la seconda possibilità (numero di assoni e grado di mielinizzazione). Nel cervello dei primati, infatti, le associazioni frontali, parietali e temporali hanno afferenze assionali e terminazioni callosali dense e diffuse, caratterizzate da una maturazione lenta che rende questi sistemi più vulnerabili al condizionamento ambientale. Le alterazioni del corpo calloso non sono legate tanto ad un iniziale difetto di "produzione" assonale, dal momento che tutta l'architettura cerebrale, in forma immatura, è presente nei cuccioli già prima della nascita, quanto piuttosto ad un'alterazione dei processi di maturazione, quali il "pruning" (processo che vede un picco entro le prime tre settimane di vita e poi una seconda fase, più lenta, entro i sei mesi) e la mielinizzazione (che avviene entro i primi 2.5-3 anni di vita). Entrambi questi processi risultano essere estremamente sensibili all'influenza degli stimoli derivanti dalle esperienze e dall'ambiente

esterno, così come ad una loro mancanza. Questi cuccioli hanno sviluppato comportamenti simil-autistici, come evitare lo sguardo degli osservatori esterni, comportamenti auto-diretti e movimenti stereotipati.

La relazione tra queste manifestazioni comportamentali e le alterazioni a livello di corpo calloso e sostanza bianca osservate può essere spiegato con due ipotesi:

- 1- Le alterazioni a livello del Corpo Calloso rappresentano in realtà una più generale perdita di connettività, associata ad una menomazione nei processi cognitivi più complessi
- 2- I cuccioli isolati manifestano un ritardo globale nello sviluppo, che si estende allo sviluppo delle connessioni sia tra le aree funzionali che tra quelle cognitive rispetto al gruppo controllo⁹⁸.

In un altro studio condotto su 51 soggetti (26 maschi e 25 femmine, dei quali 28 con storia di maltrattamento o neglect), Teicher e colleghi dimostrarono che il Neglect è associato ad una marcata riduzione delle regioni del rostro, area anteriore, area posteriore e splenio e che questi effetti risultavano essere prevalenti nei maschi. Nelle ragazze, infatti, questi effetti furono molto minori, limitati in particolare alle aree più posteriori del corpo calloso⁹⁹. Ridotte dimensioni del corpo calloso sono state associate ad una diminuita interazione/integrazione tra gli emisferi e ad una maggior lateralizzazione¹⁰⁰. Occorre però specificare che non sia tanto la dimensione in sé ad influire sulla comunicazione interemisferica e, quindi, sulla lateralizzazione funzionale cerebrale, quanto piuttosto il numero di fibre assonali callosali e la loro connessione sinaptica¹⁰¹.

Nei bambini esposti a deprivazione materna ed ambientale è stata osservata un'aumentata incidenza dei disturbi del linguaggio, mostrando una forte relazione tra questo deficit e la riduzione dell'anisotropia frazionale del fascicolo arcuato nell'emisfero sinistro. Anche riduzioni dell'integrità delle vie limbiche mostrano associazioni forti con comportamenti esternalizzanti: un'aumento della diffusività media del cingolo è stata riscontrata in bambini con disturbi dell'attenzione/iperattività.

Studi condotti sugli orfani rumeni hanno dimostrato come un'istituzionalizzazione precoce, entro i primi 3 anni di vita, potesse portare allo sviluppo di severi disturbi comportamentali, definiti *esternalizzanti*, quali disturbi dell'attaccamento, iperattività e deficit dell'attenzione, comportamenti simil-autistici e deficit nelle

funzioni sociali degli individui. Tutti questi outcome risultavano strettamente connessi con la durata del periodo di internamento⁵.

Sempre nell'ambito dell'influenza data dalle esperienze ambientali e relazionali del bambino a livello cerebrale, Gao e colleghi hanno osservato la correlazione tra stato socioeconomico, educazione materna e neurosviluppo: nel loro studio è stato dimostrato che reddito familiare e livello di educazione materna sono entrambi correlati in maniera significativa allo sviluppo delle connessioni funzionali, interessando soprattutto networks sensomotori e il network della condizione di default (Default mode network); inoltre, tutte le relazioni SES-cervello più significative sono state rilevate in un momento specifico: a 6 mesi d'età¹⁰². Questa risulta dunque essere l'età con ruolo cardine nell'espressione degli effetti della SES sulla connettività funzionale. Studi precedenti hanno dimostrato che il raggiungimento della capacità di stare seduti correttamente, autonomamente e senza sostegno esterno, attorno ai 6 mesi di vita ha un effetto stimolante nei confronti delle capacità cognitive di apprendimento. Si è quindi presupposto che la connettività funzionale presente a circa 6 mesi di vita, caratterizzata da un significativo cambiamento nella postura e nelle attività quotidiane del bambino, abbia un impatto importante sull'apprendimento cognitivo e sia particolarmente sensibile alle opportunità ambientali, largamente dipendenti dallo stato socioeconomico della famiglia.¹⁰³ Pertanto, bambini che vivono in un ambiente più "ricco" (ad esempio, con più giocattoli a disposizione, con la possibilità di visitare luoghi stimolanti come zoo o musei, e con una maggiore attenzione e presenza da parte dei genitori nell'incoraggiarli in compiti come leggere e/o giocare) possono sviluppare una migliore percezione sensoriale/coordinamento motorio (network sensomotorio) e una più rapida costruzione dell'autocoscienza (default-mode network). I risultati attuali suggeriscono, dunque, che le relazioni tra stato socioeconomico e cervello vengono maggiormente osservate durante il primo anno di vita e sono più salienti intorno ai 6 mesi di età^{50,102,103}.

Le differenze di volume cerebrale tra bambini con un basso stato socioeconomico domestico e bambini con uno SES elevato non sono valutate sulla base del peso alla nascita, dell'età post-natale o delle differenze nella circonferenza cranica alla nascita. Col progredire dell'età dei bambini (e, presumibilmente, l'aumento della loro esposizione all'ambiente in cui vivono), le differenze di volume cerebrale tra bambini poveri e bambini con una disponibilità maggiore di risorse aumenta; queste

differenze sono maggiormente evidenti a livello dei volumi frontali e parietali. In particolare, si è visto come il lobo frontale sia coinvolto in maniera fondamentale nelle funzioni esecutive, come la pianificazione, il controllo degli impulsi e il controllo dell'attenzione. I bambini provenienti da famiglie con un reddito più basso, caratterizzati da alterazioni nell'accrescimento dei volumi di queste aree, sono più portati a sviluppare problemi comportamentali di maggior gravità negli anni prescolastici¹⁰⁴.

I nuclei amigdaloidei sono alcune tra le strutture cerebrali più sensibili al verificarsi del *kindling*, fenomeno nel quale una stimolazione intermittente produce un'alterazione crescente dell'eccitabilità neuronale, fino a scatenare anche delle vere e proprie crisi epilettiche. Questo fenomeno risulta fondamentale anche nell'impatto che ha sul controllo comportamentale. L'esposizione a stress precoce altera lo sviluppo, la struttura e la densità dei recettori GABA_A dell'amigdala, essenziali nella regolazione di manifestazioni quali ansia, irritabilità neuronale e suscettibilità epilettica¹⁰⁵.

Sia lo stress in acuto che lo stress cronico comportano significative alterazioni a livello strutturale in molte strutture cerebrali: il volume dell'amigdala, nello specifico, tende ad aumentare in risposta agli stimoli stressogeni. Questo esito strutturale sembra essere strettamente dipendente da fattori quali il periodo dello sviluppo in cui avviene la stimolazione stressogena e la durata di questo evento. Ad esempio, bambini esposti a sindrome depressiva materna dalla nascita, risultano avere un volume amigdaloide aumentato, mentre non sembrano esserci alterazioni a livello ippocampale. Altrettanto interessante è l'evidenza di incrementi di volume sesso-specifici e lateralizzati, con coinvolgimento maggiore del volume destro dell'amigdala nel sesso maschile. Questo elemento non viene riscontrato nell'esposizione cronica allo stress nell'età adulta.

Questo aumento di volume corrisponde anche ad un incremento della reattività amigdaloide agli stimoli emotivi¹⁰⁶. Più precoce è l'esposizione al maltrattamento nell'infanzia, maggiore sarà la severità della risposta iperreattiva dell'amigdala e agli stimoli emotivi²⁴.

Infine, alcuni studi hanno rilevato la presenza di alterazioni a significato clinico sconosciuto, potenzialmente parafisiologico a livello degli spazi perivascolari di Virchow-Robin. Tali spazi sono aree che circondano i piccoli vasi cerebrali, quali arteriole, venule e capillari. Più nello specifico, ci riferiamo ad essi come allo spazio

presente tra la membrana basale della muscolatura liscia arteriolare e la pia madre, la quale, nei mammiferi, avvolge e circonda i vasi perforanti cerebrali. Nonostante fossero noti già da circa un secolo, fu proprio grazie all'avvento di tecniche di imaging quali la Risonanza Magnetica negli anni '80 che fu possibile il rilevamento e lo studio degli spazi perivascolari, descritti dunque come piccoli, lineari, strutture piene di fluido parallele alla direzione nota dei vasi perforanti presenti nel mesencefalo, nell'ippocampo, gangli della base e sostanza bianca emisferica cerebrale del nucleo semiovale. Lo studio di queste strutture è consentito per mezzo di sequenze T2-pesate e in misura minore con T1-pesate, non sono visibili in altre sequenze. Piccoli e pochi spazi perivascolari sono ben visibili alla risonanza già nei cervelli dei bambini, ma il loro numero aumenta progressivamente con l'età. Indipendentemente dal numero, gli spazi perivascolari risultano caratteristici di determinate aree cerebrali, quali ad esempio i Gangli della base (nucleo lenticolare, capsula esterna e interna), a livello dei quali spesso vengono visti in connessione con il fluido cerebrospinale della cisterna. Un'altra area di frequente riscontro è il centro semiovale, dove decorrono centripeti dall'area esterna della sostanza bianca verso i ventricoli laterali; infine, si ritrovano anche a livello dell'ippocampo, del mesencefalo, delle strutture del ponte e del cervelletto.¹⁰⁷ La presenza di dilatazione degli spazi perivascolari, in diversi stadi di gravità, osservata alla risonanza, è un fenomeno che era già stato riscontrato in correlazione all'invecchiamento, alla presenza di ipertensione, al declino cognitivo e alla demenza nei soggetti anziani; inoltre, recentemente si è scoperta la sua importanza come marker per la diagnosi di patologie come ad esempio l'iperintensità della sostanza bianca, la quale aumenta il rischio di ictus, demenza, o malattie neurodegenerative che sono altamente ereditabili^{108,109}.

Neuroimaging e neurosviluppo

Risonanza Magnetica Nucleare

La risonanza magnetica "convenzionale" si riferisce generalmente a immagini acquisite tramite la "pesatura" (indicata con "w") del segnale basata sulla densità protonica (PD) o sui tempi di rilassamento, ovvero la velocità con cui la magnetizzazione dell'acqua ritorna in equilibrio dopo la perturbazione indotta dalle onde elettromagnetiche. I tempi di rilassamento sono due:

- Il tempo di rilassamento longitudinale (T1): caratterizza le interazioni del protone con il suo ambiente ("spin-reticolo"),
- il tempo di rilassamento trasversale (T2): caratterizza le interazioni tra i protoni ("spin-spin").

Nel cervello in via di sviluppo, la pesatura T1 si ottiene generalmente con tempi di ripetizione (TR) brevi e tempi di eco (TE) brevi, oppure utilizzando sequenze di recupero di inversione con tempi di inversione (TI) lunghi; la pesatura T2 si ottiene con tempi di ripetizione (TR) lunghi e tempi di eco (TE) lunghi. Poiché i tempi di rilassamento dipendono dalle caratteristiche dei tessuti, le immagini T1w e T2w mostrano un contrasto elevato tra i diversi tessuti cerebrali dell'adulto. Nel cervello del neonato, invece, a causa dell'immaturità e dell'alto contenuto di acqua dei tessuti, i contrasti T1w e T2w sono molto diversi rispetto a quelli visibili nell'adulto ed evolvono nelle diverse fasi di maturazione cerebrale:

- il pattern infantile (0-6 mesi) mostra un'inversione dei normali contrasti dell'adulto
 - o T1w: l'intensità della sostanza bianca (SB) è inferiore rispetto a quella della sostanza grigia (SG);
 - o T2w: l'intensità della sostanza bianca (SB) è maggiore dell'intensità della sostanza grigia (SG);
- il pattern isointenso (8-12 mesi) è caratterizzato da uno scarso contrasto tra SG e SB;
- il modello della prima età adulta (>12 mesi) vede
 - o T1w: intensità SB maggiore dell'intensità SG;
 - o T2w: intensità SB inferiore rispetto all'intensità SG.

La distinzione tra SG e SB spesso non è ovvia nell'imaging dei bambini, contrariamente alla delimitazione netta tra le due osservata nelle immagini T1w degli adulti.

Fare imaging di un cervello immaturo, infatti, implica diverse difficoltà:

in primo luogo, l'effetto di volume parziale dovuto alle piccole dimensioni del cervello associate ad un già complesso e sviluppato sistema di circonvoluzioni ostacola il rilevamento dei confini della corteccia;

in secondo luogo, a causa della presenza di numerose aree composte da sostanza bianca amielinica, il contrasto tra la materia grigia e quella bianca è molto più debole di quello che si trova tipicamente nella risonanza magnetica per adulti;

infine, il cervello umano subisce importanti e veloci cambiamenti durante il primo anno di vita (es. il perimetro cranico aumenta di 0,5 cm a settimana) ¹¹⁰.

La pesatura in T1 viene utilizzata prevalentemente durante il periodo prenatale e perinatale e il contrasto diventa a mano a mano più debole con l'età, per poi tornare ad aumentare durante il secondo anno di vita. La pesatura in T2 consente, transitoriamente, un migliore contrasto tra la nascita e 4-6 mesi successivi (Leroy et al., 2011b). Il secondo semestre post-natale è quindi il periodo più difficile da studiare per mezzo della risonanza, a causa della debole delineazione del confine MG/MB.

Per distinguere le regioni di sostanza bianca già mielinizzate dalle regioni non mielinizzate, viene preferenzialmente impiegato il contrasto T1w durante i primi 6-8 mesi post-natali e il contrasto T2w tra 6 e 14 mesi, perché i cambiamenti di contrasto si osservano prima in T1w che in T2w⁸⁶.

Inoltre, altre sequenze di risonanza impiegate nello studio dello sviluppo cerebrale dei bambini sono:

- le sequenze di recupero dell'inversione attenuata dal fluido (FLAIR) pesate in T2, utili per una valutazione aggiuntiva di distinzione grigio-bianco e di anomalie della sostanza bianca, che presentano un valore limitato nei bambini di età inferiore a 1-2 anni di età a causa della loro mielinizzazione incompleta all'interno della sostanza bianca.
- nella valutazione dell'emorragia, della calcificazione e delle strutture vascolari, utilizziamo l'imaging 3-D pesato per la suscettibilità (SWI) e l'eco gradiente 2-D imaging (GRE). Con SWI l'immagine della fase grezza può aiutare a distinguere il contrasto del ferro paramagnetico (normalmente visto nei nuclei

grigi profondi) e della deossiemoglobina (normalmente vista nelle vene cerebrali) dal calcio diamagnetico (normalmente visto nel plesso coroideo)¹¹¹. La risonanza magnetica è l'unico mezzo di cui disponiamo per osservazioni dinamiche e funzionali *in vivo* in modo non invasivo. Inoltre, consente l'accesso sia agli organi più superficiali che ai più profondi, sempre restituendo immagini ad alta risoluzione¹¹².

DTI

I principi alla base della Risonanza Magnetica a Diffusione prevedono una combinazione tra i principi dell'imaging con risonanza e i principi di codifica degli effetti di diffusione molecolare nel segnale di risonanza per mezzo di impulsi di gradiente di campo magnetico bipolare. La diffusione molecolare si riferisce al "moto Browniano" delle molecole, ovvero un movimento di tipo traslazionale e casuale dato dall'energia termica trasportata da queste.

Il successo della risonanza magnetica con diffusione è radicato nel concetto che, durante i tempi di diffusione tipici (circa 50 msec), le molecole d'acqua (l'acqua è la specie molecolare più conveniente da studiare con questa tecnica di imaging, ma possono essere studiati anche alcuni metaboliti), in media, si muovono nel cervello su distanze di circa 10 mm rimbalzando, incontrando o interagendo con componenti quali membrane cellulari, fibre o macromolecole. L'effetto complessivo osservato in un voxel (= *volumetric picture element*, unità di misura del volume, è la controparte tridimensionale del pixel bidimensionale) RMN a diffusione di diversi mm³ riflette, su base statistica, la distribuzione dello spostamento delle molecole d'acqua presenti all'interno di questo voxel e quindi ci dà indicazioni importanti sulla struttura e l'organizzazione spaziale dei tessuti. Dal momento che, come visto, la diffusione è un processo tridimensionale, bisogna considerare che la mobilità molecolare nei tessuti possa non essere la stessa in tutte le direzioni: questa anisotropia può derivare da peculiari caratteristiche del mezzo studiato oppure dalla presenza di ostacoli che limitano il movimento molecolare in alcune direzioni. Essendo questa tecnica codificata per mezzo del segnale di Risonanza utilizzando impulsi di gradiente di campo magnetico, risultano visibili solo gli spostamenti molecolari che si verificano lungo la direzione del gradiente. L'effetto dell'anisotropia di diffusione può quindi essere facilmente rilevato osservando le variazioni nelle misure di diffusione quando viene cambiata la direzione degli

impulsi del gradiente. Questa è una caratteristica che non può essere valutata con i normali parametri MRI, come T1 o T2¹¹³.

Nella sostanza bianca, l'anisotropia di diffusione ha origine dall'organizzazione specifica in fasci di fibre assonali più o meno mielinizzate che corrono in parallelo: si è visto che la diffusione nella direzione delle fibre è più veloce rispetto alla direzione perpendicolare. Questa caratteristica è risultata essenziale per mappare, utilizzando scale di colori, l'orientamento nello spazio dei tratti di sostanza bianca nel cervello, supponendo che la direzione della diffusione più rapida indicasse l'orientamento generale delle fibre; si ottennero così differenti pattern cromatici:

- Il corpo calloso e le fibre temporali, nelle immagini coronali, per il loro orientamento orizzontale, risultavano blu;
- Le fibre frontali della corona radiata, verticali, erano rosse;
- Nel tronco encefalico, i tratti motori e somatosensoriali a conduzione rapida, verticali, erano ugualmente rossi, mentre le fibre trasversali del Ponte risultavano blu;
- La materia grigia e il liquido cerebrospinale dei ventricoli erano visualizzati in verde, come previsto per le strutture con diffusione isotropa.
- Nelle immagini con proiezione parasagittale, le fibre di sostanza bianca della corona radiata presentavano una matrice cromatica dal blu al rosso con andamento radiale¹¹⁴.

Una tecnica innovativa e migliore per lo studio della connettività strutturale del cervello è la Risonanza Magnetica con Tensore di Diffusione, o DTI. Essa fornisce una valutazione molto più dettagliata dei tratti delle fibre rispetto alla risonanza magnetica tradizionale, attraverso l'analisi della diffusione limitata delle molecole d'acqua. Un parametro comune che si può ottenere dalle misure eseguite per mezzo della DTI è l'anisotropia frazionale (FA), valore che viene considerato come indicatore quantitativo dell'integrità della sostanza bianca, specchio della densità delle fibre assonali, dei diametri assonali e della mielinizzazione.

Il fatto che ciascun voxel sia caratterizzato da un tensore di diffusione con una specifica direzionalità, consente una differenziazione tra fasci di fibre con orientamenti differenti. Selezionando uno specifico voxel come punto di partenza, il tracciamento probabilistico delle fibre ci consente anche di prevedere a quale tratto di fibra questo voxel possa appartenere con maggior probabilità. Nonostante l'approccio della morfometria consenta soltanto di trovare le differenze

volumetriche all'interno della sostanza bianca considerata nel suo insieme, la DTI consente la differenziazione tra tratti di fibre e una più precisa localizzazione delle differenze tra le specifiche regioni di sostanza bianca¹¹⁵.

La sensibilità relativa dei diversi parametri nell'identificazione delle diverse anomalie dipende dalle patologie sottostanti: ad esempio, per cambiamenti della diffusione in tutte le direzioni, come in presenza di edema cerebrale, stroke o ischemia tissutale, la diffusività media risulta essere la misura più sensibile, dal momento che rappresenta la media delle diffusività lungo i tre principali orientamenti spaziali (x, y, z); questa stessa misura risulta fondamentale anche nel caso di aumentati incroci di fibre o di orientamenti anomali delle fibre. Un cambiamento di diffusività lungo una sola direzione, invece, come ad esempio variazioni della mielinizzazione o danni assonali, assottigliamenti assonali o aumenti degli spazi intercellulari, tende ad aumentare i cambiamenti nell'anisotropia frazionale. I meccanismi alla base del calo dell'anisotropia frazionale è la perdita della mielinizzazione, perdita assonale, gliosi ed edema tissutale, assieme a genesi assonale, formazione di assoni spinali e variazioni architetture, come ad esempio l'aumento delle intersezioni assonali. All'aumentare della diffusione dell'anisotropia, il valore dell'anisotropia frazionale risulta un parametro più sensibile per rilevare simili cambiamenti.¹¹⁶

Trattografie

La trattografia *diffusion-based* è una tecnica non invasiva che consente, tramite elaborazione delle immagini di risonanza magnetica in DTI, di ottenere rappresentazioni virtuali e tridimensionali delle fibre della sostanza bianca (Figura 9). Essa consente di seguire la direzione preferenziale dell'acqua, data dal tensore di diffusione, in ogni voxel d'immagine a partire da una regione di partenza o "seed" (=seme), che fornisce la possibilità di studiare l'organizzazione e la connettività della materia bianca sugli esseri umani *in vivo*. Inoltre, la tecnica di risonanza magnetica impiegata per fornire i dati per il processo di Trattografia può essere facilmente ottenuta con sistemi standard di risonanza, con tempi di acquisizione che vanno tipicamente da 3 a 20 minuti, a seconda della qualità dei dati dell'immagine richiesta.

Il presupposto che sta alla base della Trattografia è che la direzione principale del movimento dell'acqua, ovvero l'asse primario del vettore del tensore di diffusione, sia allineato con l'orientamento preferenziale delle fibre in un voxel di immagine. Il tensore di diffusione è una descrizione matematica della grandezza e della direzione (anisotropia) del movimento delle molecole d'acqua in uno spazio tridimensionale¹¹². Nella sostanza bianca del cervello, la diffusione è direzionale (anisotropica) lungo le fibre perché le molecole si muovono più facilmente in parallelo lungo i tratti valutati e sono per lo più ostacolate o limitate nel loro movimento perpendicolare; pertanto, il tensore di diffusione fornisce due importanti informazioni in ogni voxel di imaging: l'ampiezza dell'anisotropia di diffusione e l'orientamento della massima diffusione. Gli algoritmi della trattografia usano queste informazioni per tracciare l'intero percorso della materia bianca, deducendo la continuità dei percorsi delle fibre da voxel a voxel^{117,118}.

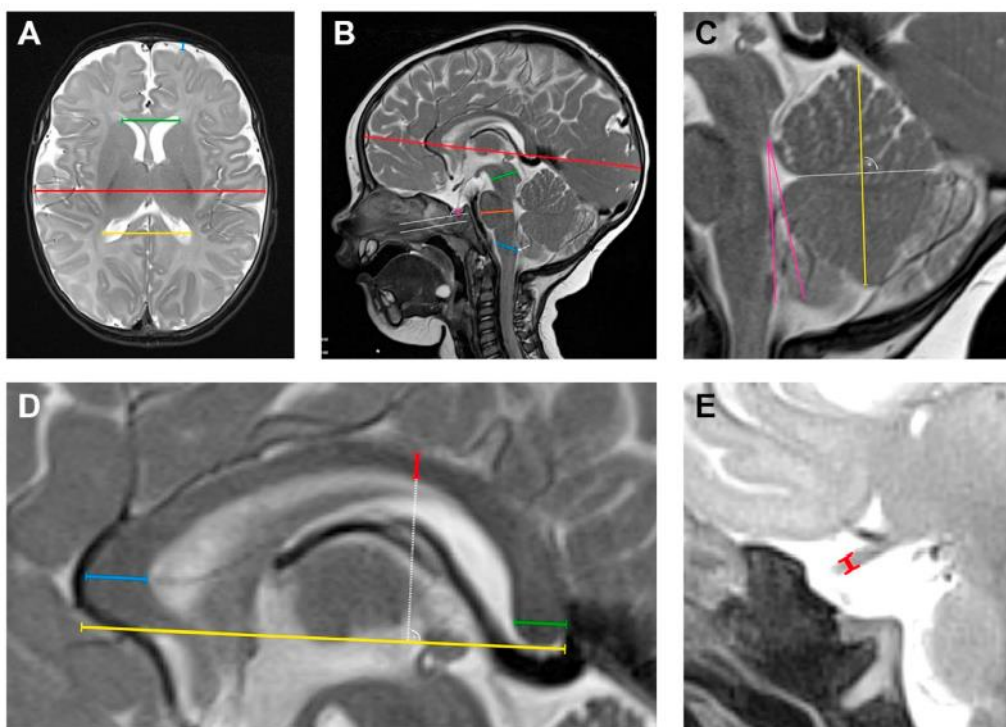


Figura 9. Esempi di misure biometriche del cervello. Da Promnitz G et al. (2022 May)¹¹⁹

OBIETTIVI DELLA TESI

L'obiettivo della tesi è di valutare il possibile ruolo di tecniche di *imaging* di base e avanzate nello studio dei casi con sospetto maltrattamento, in particolare nella sottoforma clinica di *child neglect* o trascuratezza grave, nel formulare la diagnosi di malattia e la prognosi a breve termine, correlando i riscontri strumentali con i dati clinici e funzionali dei bambini nei primi 3 anni di vita.

Obiettivi specifici sono:

1. Descrivere una casistica omogenea di bambini con diagnosi confermata di *child neglect* associato o meno ad altre forme di maltrattamento, occorso nei primi 3 anni di vita valutando i dati personali, clinici, anamnestici, del contesto familiare;
2. Descrivere le caratteristiche socio-economiche e socio-relazionali dei nuclei familiari a cui tali casi appartengono, ivi comprese le informazioni della gravidanza, della nascita e della perinatalità;
3. Revisionare le immagini delle indagini di *imaging* svolte (RMN cerebrale 3T) mediante analisi qualitative e semi-quantitative delle caratteristiche e di eventuali lesioni documentate a livello encefalico;
4. Stimare le dimensioni di alcune strutture cerebrali specifiche – in particolare il corpo calloso– confrontando le stime con i riferimenti di letteratura;
5. Confrontare tutti i risultati delle indagini di *imaging* con i dati clinici e funzionali per individuare indicatori utili alla diagnosi precoce e alla formulazione della prognosi a breve e medio termine.

MATERIALI E METODI

Il disegno dello studio

Il presente elaborato di tesi illustra i principali risultati di uno studio osservazionale multifonte retrospettivo su un campione di pazienti con diagnosi accertata di trascuratezza grave, reclutati presso un servizio specialistico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova (Centro Regionale per la Diagnostica del Bambino Maltrattato) nel periodo 2008- Luglio 2022.

Setting

Il progetto di tesi è stato condotto all'interno del Centro Regionale per la Diagnostica del Bambino Maltrattato dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova-Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino.

Il Centro, in funzione dal 2007, è dotato di una struttura di due piani con aree per attività di outpatient e di inpatient e di una equipe multiprofessionale dedicata, con 3 letti di degenza ordinaria specifica per maltrattamento e 1 letto di day hospital, attività ambulatoriale e di consulenza in loco e a distanza per la rete ospedaliera regionale e sovraregionale. Il centro svolge attività clinica di diagnosi di sospetto maltrattamento e di presa in carico delle vittime.

I casi clinici possono afferire dai Reparti di Pronto Soccorso o da altri reparti ospedalieri dell'Azienda Ospedaliera di Padova o da reparti della rete ospedaliera regionale o extraregionale, servizi per minori e famiglia del Distretto Territoriale dell'Azienda Sanitaria di residenza, Medico di Medicina Generale, Pediatra di Libera Scelta, Servizi Sociali dei Comuni, Servizi Scolastici, Forze dell'Ordine, Autorità Giudiziaria (Tribunale Ordinario e/o Tribunale per i Minorenni) o per accesso diretto con preselezione dei casi.

L'attività svolta dipende dal caso. È possibile svolgere:

- diagnosi di patologia (forma di maltrattamento), compreso lo studio delle patologie rare o rarissime in diagnosi differenziale;
- terapia urgente-emergente, semintensiva, ordinaria, riabilitativa in fase acuta e subacuta;
- diagnosi di profilo di danno mediante la raccolta di elementi oggettivi morfologici, metabolici e funzionali di danno attuale ed evolutivo;

- diagnosi di risorse del paziente e del nucleo familiare.

I percorsi diagnostico-terapeutici possono essere messi in atto tramite il ricovero in regime ordinario o di Day-Hospital o tramite attività in regime ambulatoriale, sia come ambulatori integrati che come rivalutazioni specialistiche, mediche, psicologiche o riabilitative o tramite a percorsi di Presa in Carico continuativa mensile.

Vi è inoltre la possibilità di delineare percorsi assistenziali integrati con la rete dei Servizi (partecipazione a UVMD).

Il Centro del Bambino Maltrattato esegue inoltre attività diagnostica in qualità di ausiliari di Polizia Giudiziaria (visite ispettive generali e genito-anali; Sommarie Informazioni Testimoniali, Incidenti Probatori) e attività di Consulenza Tecnica per l'Autorità Giudiziaria.

Campione dello studio

Sono stati selezionati tutti i casi afferiti al Centro Regionale per la Diagnostica del Bambino Maltrattato dal 2008 a Luglio 2022, di età compresa tra 0 e 3 anni con diagnosi formulata di Child Neglect e che avessero eseguito almeno un esame di RMN comprensivo della sequenza DTI (*Diffusion Tensor Imaging*) oltre alle altre sequenze standard i cui dettagli sono indicati di seguito.

Criteri di inclusione:

- età compresa tra 0 e 3 anni;
- diagnosi di neglect in almeno una delle diagnosi formulate;
- work up di diagnostica differenziale che ha escluso altre diagnosi organiche.
- presenza di una indagine di neuroimaging RMN comprensivo della sequenza DTI.

La selezione del campione è avvenuta secondo la seguente flow-chart (Tabella II):

Tabella II. Diagnosi isolata o in co-morbidità con altre diagnosi.

PAZIENTI	N CASI
Intera Casistica del Centro	1250
Diagnosi di neglect	250
Con un'indagine di neuroimaging	129
RMN-DTI	49
Diagnosi di Neglect età 0-3*	21

A partire dall'intera casistica del Centro (N=1250) sono stati selezionati 250 bambini con diagnosi di Neglect. Successivamente, sono stati selezionati i 129 bambini che avevano eseguito almeno un esame di *imaging* cerebrale (RMN/RMN-DTI); di questi, 49 bambini avevano eseguito almeno una RMN-DTI. Infine, tra questi ultimi con esame di RMN-DTI, sono stati selezionati i bambini che avessero un'età inferiore ai 3 anni, per un totale finale di N=21 bambini, dei quali:

- 16 Maschi (76%)
- 5 Femmine (24%).

La diagnosi di Neglect risultava singola in 3 casi (14%) e associata ad altre forme di maltrattamento in 19 casi (86%).

Tabella III. Caratteristiche demografiche dei pazienti

Variabili	N (%)
Maschi	16 (76%)
Femmine	5 (24%)
Età media alla diagnosi (anni)	19,2
Range (mesi)	(0,5-35,5)
Nazionalità:	
Italiana	18 (86%)
Europea	1 (5%)
Altro	2 (9%)
Residenza:	
Regione Veneto	19 (90%)
Extra regione	2 (10%)
Centro inviante:	
Servizi sociali	9 (43%)
Pronto soccorso	4 (19%)
Reparti di Pediatria di Padova	6 (29%)
Ospedale esterno	2 (10%)

Fonti informative

Cartelle cliniche (informatizzate e cartacee)

La cartella clinica è uno strumento ospedaliero individuale, digitale e/o cartaceo, che raccoglie tutte le informazioni anagrafiche e cliniche importanti relative al ricovero del paziente. Nella cartella clinica è riportato l'intero episodio di degenza del paziente in quell'ospedale. Nello specifico, all'interno della cartella vengono riportate: le generalità del paziente, il motivo del ricovero, il regime di ricovero, la data e la struttura di ammissione, la provenienza del paziente, l'anamnesi, l'esame obiettivo, i referti di esami diagnostici e specialistici, il diario giornaliero, la terapia, i consensi e le dichiarazioni di volontà, il decorso della malattia, i verbali chirurgici e le schede anestesologiche, l'epicrisi, la lettera di dimissione, la data e la struttura di dimissione, la scheda di dimissione ospedaliera. Anche la documentazione infermieristica è parte integrante della cartella clinica. Perciò l'inizio della cartella coincide con l'accettazione e l'ingresso del paziente nella struttura ospedaliera e termina al momento della dimissione. Contiene tutto il necessario per delineare un profilo sanitario, anagrafico e sociale del paziente, utili a comprendere primariamente il percorso diagnostico e terapeutico a cui è stato sottoposto il paziente durante la permanenza in ospedale, ma anche ad effettuare eventuali indagini scientifiche, statistiche e medico-legali. I dati riportati in cartella hanno rilevanza giuridica.

La cartella clinica viene compilata innanzitutto dal medico operante nella struttura di degenza, coadiuvato da tutte le figure sanitarie che prendono parte alla cura e al trattamento del paziente.

L'obbligo della cartella clinica cartacea in Italia nacque nel 1890 per il decreto legislativo 6972 che consentiva l'assistenza ospedaliera per i poveri, in caso di patologie acute, traumi e parti.

Il Decreto Semplificazioni del 6 marzo 2012 segna la svolta in ambito sanitario in quanto istituisce la cartella clinica elettronica. Come la cartella cartacea raccoglie i dati, inerenti allo stato di salute del paziente e integra i dati provenienti da fonti diverse. Rispetto alla cartella cartacea, la cartella informatizzata consente una comunicazione facilitata con lo scopo di integrare le prestazioni di medici e diverse professionalità assistenziali per garantirne una continuità.

Cartellini ambulatoriali

La cartella clinica territoriale viene aperta in seguito a prestazioni ambulatoriali, non ospedaliere, erogate nel territorio da parte di strutture sanitarie pubbliche o private pre-accreditate. Queste cartelle contengono i dati clinici rilevanti, gli esami biochimici, microbiologici e strumentali eseguiti dal paziente durante il percorso diagnostico e terapeutico. Sono presenti anche i dati anagrafici e sanitari del paziente stesso e la relazione finale, compilata al termine del ciclo assistenziale, redatta dal Medico dell'Unità Operativa e indirizzata al medico curante.

DEA di Pronto Soccorso

Il Verbale di Pronto Soccorso è un documento, considerato atto pubblico, che riassume i risultati di tutte le indagini eseguite in regime di urgenza in Pronto Soccorso, attestando quanto effettuato per l'inquadramento diagnostico e terapeutico.

È composto da una breve anagrafica che riporta nome, cognome, data e luogo di nascita, codice fiscale, residenza, cittadinanza e ASL di appartenenza. Una parte fondamentale riguarda l'assegnazione di un codice colore per il triage, il motivo d'ingresso e una breve anamnesi, con data e ora di ingresso e di ogni procedura eseguita. A seguire vengono inseriti i parametri vitali, l'esame obiettivo e le prestazioni/accertamenti effettuati con la rispettiva scansione oraria. In chiusura si documentano eventuali osservazioni o modificazioni dello stato di salute del paziente, alcune note e le prescrizioni terapeutiche previste.

Viene completato con una diagnosi di uscita, che può servire per dimettere il paziente o per indirizzarlo al ricovero. Il verbale è considerato un referto di pronto soccorso rilasciato al paziente in uscita e può essere portato in visione al suo medico curante. In allegato verranno aggiunti gli esiti degli esami e i referti delle consulenze eseguite durante la permanenza in pronto soccorso.

Flusso Certificato di Assistenza al Parto (CEDAP)

I dati rilevati dal flusso informativo del Certificato di Assistenza al Parto sono la più ricca fonte di informazioni a livello nazionale di carattere sanitario, epidemiologico e socio-demografico, relative all'evento nascita. Istituiti dal Decreto del Ministro della Sanità nel luglio del 2001, rappresentano uno strumento essenziale per la programmazione sanitaria. A livello regionale, i dati del CedAP costituiscono la principale fonte di monitoraggio e valutazione dell'assistenza perinatale. Integrando le informazioni ricavate dai certificati con altre rilevazioni,

come ad esempio il flusso informativo delle Schede di dimissione Ospedaliera, è possibile ricomporre il percorso diagnostico del paziente, approfondendo l'analisi di determinanti ed esiti sia materni che neonatali.

Il CedAP è un certificato che deve essere compilato per ogni nuovo nato, non oltre il decimo giorno dalla nascita, presso il proprio Punto Nascita. Esso è composto da cinque sezioni diverse sezioni, riguardanti rispettivamente le caratteristiche sociodemografiche della madre e del padre, del nuovo nato e altri eventi relativi al parto.

Nella prima sezione si trovano le informazioni sui genitori: anagrafica (nome, cognome, data e luogo di nascita, residenza), titolo di studio, condizione professionale, stato civile, tabagismo, consanguineità tra i genitori. In aggiunta per la madre si analizzano anche eventuali precedenti concepimenti, altezza e peso corporeo pre e post-parto.

Una seconda sezione contiene informazioni sul decorso della gravidanza e su eventuali esposizioni rischiose in gravidanza; riporta il numero di visite e di ecografie effettuate, le indagini prenatali, l'età gestazionale, l'uso di metodi di procreazione medicalmente assistita.

La terza sezione presenta le caratteristiche del parto e del neonato: data e luogo del parto, modalità del travaglio, tipo di parto, personale presente in sala parto, profilassi Rh, Rubeo test, sesso del neonato, tipo di presentazione, peso corporeo, lunghezza e circonferenza cranica, punteggio Apgar, necessità di interventi di rianimazione. Sono inoltre presenti due sezioni relative alla presenza di eventuali malformazioni e sulle cause di nati-mortalità. Quest'ultima sezione specifica deve essere redatta dal pediatra o dal neonatologo che ha accertato le condizioni riportate. Il documento viene firmato dall'ostetrica e dal medico che si sono occupati della compilazione.

Le notizie desunte dai CedAP sono la base per l'elaborazione delle principali statistiche di fecondità e natalità, indispensabili per il monitoraggio dei fenomeni demografici e per la pianificazione in sanità pubblica.

Variabili raccolte

Per ciascun paziente sono stati raccolti dati obiettivi, anamnestici e clinici relativi alla storia di abuso e allo stato di salute attuale, e variabili dettagliate relative all'ambito familiare e relazionale:

- Dati anagrafici e anamnestici: sesso, età, nazionalità, età alla diagnosi, anno di arrivo in Italia, adozione, curve di crescita, problemi attivi al momento dell'accesso, motivo della valutazione, presenza di precedenti ricoveri o accessi al pronto soccorso.
- Informazioni sulla perinatalità: tipo di parto, condizioni perinatali, circonferenza cranica, peso corporeo e lunghezza alla nascita.
- Obiettività all'arrivo: parametri auxologici, livello di igiene generale e orale, presenza di carie, adeguatezza dell'abbigliamento indossato, stato di denutrizione, presenza di lesioni o alterazioni cutanee, esame neurologico e valutazione del raggiungimento delle tappe dello sviluppo.
- Valutazione Psicometrica: è stato somministrato un test di livello per la valutazione del quoziente di sviluppo o il quoziente intellettivo. Sono state impiegate le seguenti scale nella versione standardizzata in lingua italiana:
 - Griffiths Mental Developmental Scales (GMDS): Le Griffiths Mental Development Scales sono una scala di sviluppo. L'obiettivo del test è quello di valutare le abilità del bambino secondo aree distinte di sviluppo. Il test è costituito da sei scale.
 - La scala Locomotoria valuta le abilità grosso motorie del bambino incluse quelle di mantenersi in equilibrio, di coordinare e di controllare i movimenti.
 - La scala Personale- sociale permette di valutare le abilità del bambino in attività di vita quotidiana, il suo livello di autonomia e la sua capacità di interagire con gli altri bambini.
 - La scala del linguaggio valuta il linguaggio recettivo ed espressivo del bambino, testano inoltre la capacità di comprensione e di individuare somiglianze e differenze.
 - La scala coordinazione occhio-mano valuta le abilità motorie fini del bambino, la sua destrezza manuale e le sue capacità di controllo visivo.
 - La scala Performance permette di valutare le abilità visuo spaziali del bambino incluse la rapidità di esecuzione e la precisione con cui esegue il compito
 - WIPPSI: La WPPSI – III fornisce:

- QI verbale (QIV): è una misura di conoscenza acquisita, ragionamento e comprensione verbale; deriva dalla somma dei punteggi dei subtest Informazione, Vocabolario e Ragionamento con parole;
- QI di performance (QIP): è una misura del ragionamento fluido, dell'elaborazione spaziale, dell'attenzione al dettaglio e dell'integrazione visiva e motoria; deriva dalla somma dei punteggi dei subtest Disegno con i cubi, Matrici logiche e Concetti per immagini;
- QI totale (QIT): deriva dalla somma dei subtest verbali e di performance, più il subtest Cifrario.

In aggiunta è possibile anche ricavare: Quoziente di Velocità di Processamento (QVP - è una misura dell'abilità di eseguire prove cognitive in maniera fluida e automatica e di mantenere focalizzata l'attenzione e la concentrazione, soprattutto sotto pressione; deriva dalla somma dei subtest Ricerca di simboli e Cifrario; Punteggio totale di Linguaggio generale (LG - è un mezzo di screening che indica l'eventuale bisogno di ulteriori valutazioni dello sviluppo del linguaggio; deriva dalla somma dei subtest Vocabolario recettivo e Denominazione di immagini).

- Esami strumentali: ove disponibili, si sono raccolti gli esiti dei seguenti esami strumentali:
 - esami ematochimici (Emoglobina)
 - studio dell'età ossea con Rx del polso sinistro;
 - esame tossicologico su matrice cheratinica (capello) con indagine generica indeterminata per farmaci, sostanze illecite e tossici;
- Notizie anamnestiche relative ai genitori: età, nazionalità, scolarità, professione, stato civile, presenza di più relazioni, storia di maltrattamento, isolamento sociale, immigrazione, storia di tossicodipendenza, presenza di conflittualità o violenza di coppia, criminalità, difficoltà economiche, discontinuità abitativa.
- Notizie sulla famiglia: componenti del nucleo, altri figli da parte di madre o da parte di padre, figli già in affidamento o adozione.
- Interventi/Azioni di Servizi Sociali e Sanitari e Tribunale per i Minorenni:

eventuali segnalazioni precedenti ai servizi sociali e al tribunale dei minori, anni di presa in carico precedente, unità valutative multidisciplinari pregresse, tipo di provvedimenti adottati, intervento neuropsichiatrico precedente.

Acquisizione delle immagini RMN

Sono stati selezionati tutti i casi che sono stati sottoposti a RMN 3T (Ingenia, Philips Healthcare, Best, Netherlands) e una bobina per lo studio della testa a 32 canali. Sono state eseguite le seguenti sequenze per il confronto anatomico e l'acquisizione della DTI:

3D high-resolution T1 weighted Fast Field Echo (FFE) acquisita con i seguenti parametri: TR 7.85 ms; TE 3.6 ms; flip angle 8 gradi; FOV 220 x 220 mm²; matrice di ricostruzione 448 x 448 ; voxel size 1x1x1 mm. Tempo di acquisizione: 6 minuti. Per la trattografia la diffusione è stata acquisita con una sequenza dual phase encoded pulsed gradient spin echo e applicando il gradiente di diffusione in 32 direzioni selezionate seguendo le regole di un modello di repulsione elettrostatica. Gli altri parametri della sequenza sono: diffusion weighting b-factor 1000 s/mm²; TR 9782.96 ms; TE 95.9 ms; FOV 224 x 224 mm²; matrice di scansione 112 x 112; matrice di ricostruzione 112 x 112; spessore di acquisizione assiale 2 mm; nessun gap tra le fette. Il tempo totale di acquisizione dell'esame completo si è attestato sui 45 minuti.

Neuroimaging: variabili qualitative, semi-quantitative e quantitative

A partire dalle indagini di Risonanza condotte su ciascun bambino, sono stati raccolti tutti i referti e valutati ad una prima analisi individuando una lista di caratteristiche ricorrenti che sono state utilizzate per riclassificare ciascun caso. Per la valutazione qualitativa è stata verificata la presenza di:

1. Ritardo Mielinizzazione: valutato come da tabelle di riferimento standard¹²⁰;
2. Atrofia cerebrale diffusa: valutato come un ampliamento dei solchi corticali e delle cavità ventricolari, principalmente sovratentoriali come riferimento indiretto di perdita di volume del parenchima;

3. Atrofia cerebrale focale: indicato qualora ci sia l'ampliamento dei solchi corticali limitato ad un lobo cerebrale;
4. Esiti gliotici: minute alterazioni dell'intensità di segnale a livello della sostanza bianca prevalentemente sottocorticale di entrambi gli emisferi che non dimostrano restrizione della diffusività nelle sequenza T2 Flair;
5. Alterazioni malaciche della sostanza bianca
6. Alterazioni della sostanza bianca periventricolare, intese come aree terminali di mielinizzazione oppure allargamento degli spazi vascolari periventricolari di Virchow-Robin;
7. Aumento spazi Virchow-Robin inteso come l'ampliamento di questi spazi a livello della sostanza bianca di entrambi gli emisferi o della regione del nucleo capsulare;
8. Esiti ischemici
9. Depositi emosiderinici
10. Assottigliamento corpo calloso

Le immagini sono state rivalutate da un Neuroradiologo esperto, in cieco rispetto al referto clinico disponibile in cartella ed è stata successivamente verificata la coerenza tra le due letture, risultata altamente coerente.

A ciascuno dei 10 item è stato attribuito un valore indicativo di gravità in modo da ottenere per ciascun paziente uno Score globale numerico che potesse essere considerato indicatore di gravità del quadro neuroradiologico ed essere utilizzato nelle analisi successive. Tale scelta metodologica deriva dalla mancanza in letteratura di parametri di riferimento qualitativi utili alla definizione di gradi variabili di gravità dei pazienti affetti da Neglect.

È stato attribuito un valore di 0 in caso di assenza del segno, un valore 1 in caso di presenza del segno. I segni sono stati poi classificati attribuendo a ciascuno un coefficiente-pari a 1 in caso di segno fisiologico o parafisiologico e pari a 2 in caso di segno patologico o francamente patologico. Tutti i valori ottenuti sono stati sommati ottenendo uno score numerico globale che variava da 0 a 19.

Coefficiente = 1: Atrofia Cerebrale Focale
 Alterazione della sostanza bianca periventricolare
 Aumento spazi Virchow-Robin

Coefficiente = 2: Ritardo Mielinizzazione

Atrofia cerebrale diffusa

Esiti gliotici

Alterazioni della sostanza bianca

Esiti ischemici

Depositi emosiderinici

Assottigliamento corpo calloso

Infine, si è eseguita un'analisi quantitativa di una struttura con tratti di fibre di sostanza bianca (Corpo Calloso) mediante la misurazione di tre punti di repere universalmente riconosciuti: il ginocchio, il corpo, lo splenio. La scelta è stata determinata dalla riproducibilità della misura e dalla disponibilità di tabelle di riferimento dei valori normali distribuiti per età.

Sono state acquisite le misurazioni del corpo calloso nei tre punti di repere riportati in Figura 10, ovvero Ginocchio, Corpo e Splenio (Figura 10).



Figura 10 Measurement of the Measurement of the thickness of the CC, at the level of the genu (GT), body (BT), isthmus (IT), and splenium (ST)- modificato da Garel C. et al. (2011)

Per confronto sono stati considerati i valori di riferimento, per età, pubblicati da Garel C. e colleghi (2011) consultabili in Tabella IV¹²¹:

0,5aa	Ginocchio	Corpo	Splenio
3°	3,7	1,8	3,4
mediana	5,8	3	5,6
97°	8,9	5,3	9,2

1,5aa	Ginocchio	Corpo	Splenio
3°	5,2	2,6	5,1
mediana	7,7	4,1	7,5
97°	10,4	6,1	10,5
2aa	Ginocchio	Corpo	Splenio
3°	5,7	2,9	5,6
mediana	8,3	4,5	8,1
97°	11	6,5	10,9

2.5aa	Ginocchio	Corpo	Splenio
3°	6	3,1	6
mediana	8,8	4,8	8,5
97°	11,4	6,8	11,3

3 aa	Ginocchio	Corpo	Splenio
3°	6,3	3,3	6,2
mediana	9,1	5	8,8
97°	11,8	7	11,5

6 aa	Ginocchio	Corpo	Splenio
3°	7	3,8	7,2
mediana	10,1	5,7	9,8
97°	12,9	7,7	12,5

Tabella IV. Intervalli di riferimento per le misure del corpo calloso distribuite per età.

Anche per le tre misure del corpo calloso item è stato attribuito un valore indicativo di gravità, facendo riferimento ai percentili, in modo da ottenere per ciascun paziente uno Score globale numerico che potesse essere considerato indicatore del grado di alterazione del corpo calloso ed essere utilizzato nelle analisi successive. Lo score attribuito a ciascuno dei tre parametri – ginocchio, corpo e splenio – è stato infine sommato definendo uno score totale per il corpo calloso, come indicato in Tabella V.

Score Corpo Calloso	Percentili
0	(25-75°)
1	(3-25°) o (75-97°)
2	<3° o >97°

Tabella V. Intervalli di riferimento per le misure del corpo calloso distribuite per età

Analisi statistica

Per tutte le variabili in esame è stata condotta dapprima una analisi descrittiva univariata per esplorare le caratteristiche e le frequenze del fenomeno oggetto di studio e le distribuzioni delle varie modalità.

In una seconda fase dell'elaborazione, sono state condotte analisi descrittive bivariate di confronto tra alcune caratteristiche salienti relativamente al tema della trascuratezza. Si è valutata, ad esempio, la dipendenza tra variabili quali l'età alla e il numero di maltrattamenti associati oppure i disturbi di sviluppo rispetto all'età alla diagnosi. Le differenze rilevate sono state testate utilizzando il T-test per dati appaiati, con un livello di significatività fissato con p uguale o minore a 0,05. Per le elaborazioni è stato utilizzato il programma "SAS System" nella versione 9.4.

La terza ed ultima fase di elaborazione ha compreso un'analisi multivariata, sviluppata attraverso una analisi delle corrispondenze multiple. L'analisi delle corrispondenze multiple è stata eseguita con lo scopo di evidenziare eventuali fattori latenti sottostanti ai dati raccolti.

Per l'analisi delle corrispondenze multiple, sono state create delle variabili ad hoc di alcune caratteristiche principali dei pazienti suddividendo i valori in classi ed attribuendo a ciascuna classe un livello di gravità, ad esempio da "normale" a "fortemente patologico", come indicato nelle Tabelle VI, Tabella VII e Tabella VIII. Per i test di livello sono stati utilizzati i valori del Delta tra età anagrafica al momento del test ed età mentale (o quoziente di sviluppo) misurata col test stesso, sia per il valore globale che per ciascuna singola sottoscala. Per la classificazione, sono stati utilizzati i centili di riferimento standardizzati per la scala. Si sono quindi prodotte analisi delle correlazioni e analisi di regressione multipla per la verifica delle ipotesi derivanti dagli elementi dedotti dalle analisi descrittive uni e multivariate.

Tabella VI. Categorie di gravità nelle sottoscale del test di livello GMDS

	Valori	Classificazione
Score Delta - Scala A - Motricità		
	-6 - 0	Normale
	1 - 4	Patologico
	8 - 11	Fortemente Patologico

Score Delta -Scala B – Personale e Sociale		
	-1 - 1	Normale
	5-7	Patologico
	>7	Fortemente Patologico

Score Delta - Scala C - Linguaggio		
	2 - 2,5	Normale
	3 - 7	Patologico
	>7	Fortemente Patologico

Score Delta -Scala D – Coordinazione occhio-mano		
	Low-1	Normale
	3-5,5	Patologico
	>7	Fortemente Patologico

Score Delta - Scala E - Performance		
	L-0,25	Normale
	1-4	Patologico
	>7	Fortemente Patologico

Tabella VII. Categorie di gravità dello score attribuito alle alterazioni RMN

Valore Score RMN totale	Classificazione
0	Negative
1-2	Normali
3-5	Patologiche
6-13	Fortemente Patologiche

Tabella VIII Categorie di gravità dello score attribuito alle alterazioni del corpo

Score Corpo Calloso	Classificazione
0-1	normale
2-3	Patologico
4-6	Fortemente Patologico

In ultimo, per le misure antropometriche (Circonferenza cranica, lunghezza e peso), infine, è stato utilizzato nell'analisi il percentile corrispondente alla misura acquisita al momento della esecuzione della risonanza, standardizzato per età secondo le curve di crescita della *World Health Organization*.

RISULTATI

Analisi descrittiva univariata

Caratteristiche generali

Nel periodo considerato, afferiti al Centro Regionale per la Diagnostica del Bambino Maltrattato dell'Azienda Ospedaliera dell'Università di Padova nel periodo compreso tra il 2008 e Luglio 2022.

sono stati diagnosticati 250 casi di diagnosi clinica confermata di Neglect, afferiti al Centro sono stati in totale che rappresentano il 20% della casistica totale. La diagnosi è tra le più frequentemente formulate, ma la meno frequentemente sospettata. La distribuzione per sesso nel gruppo dei bambini con diagnosi di Neglect vede una frequenza di 52% maschi e del 48% femmine e un'età media alla diagnosi di 7,6 anni circa.

Abbiamo valutato con particolare dettaglio il sottogruppo di 21 bambini con diagnosi di trascuratezza in età inferiore ai 3 anni che hanno avuto almeno un esame di RMN-DTI.

La distribuzione per età, espressa in mesi, mostra una concentrazione lievemente maggiore di bambini nella fascia 12-24 mesi (7 maschi e 1 femmina, 38% campione totale), con tuttavia una sostanziale omogeneità delle tre classi (Figura 11).

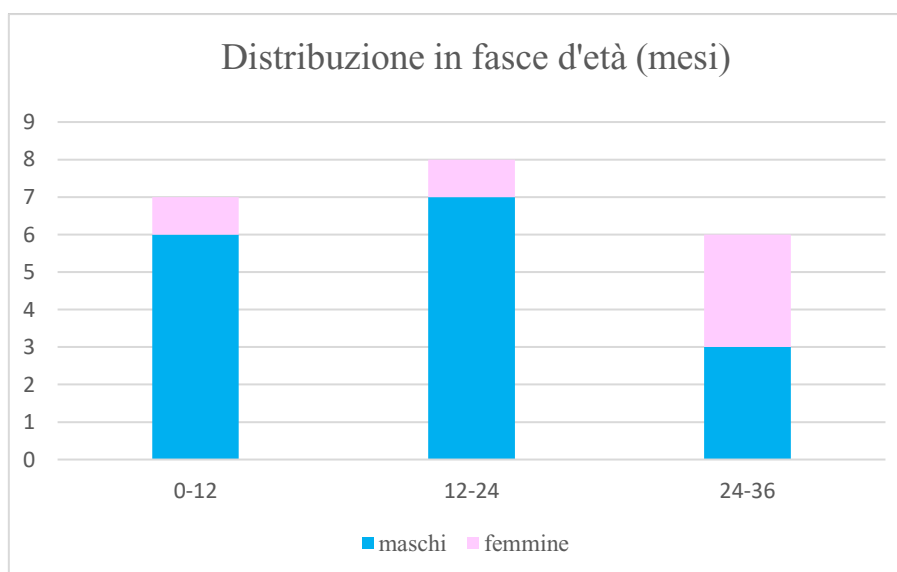


Figura 31. Distribuzione in fasce d'età suddivise per sesso

Tra i 21 bambini oggetto dello studio, 16 sono maschi (76%) e 5 sono femmine (24%). La differenza osservata nella distribuzione per sesso con M:F = 3:1 si discosta dal campione generale del Neglect (proporzione 1:1,1).

L'86% dei pazienti risulta di nazionalità italiana, il restante 14% è straniero e si compone di una pari quantità di casi di nazionalità nigeriana, marocchina e rumena (Figura 12).

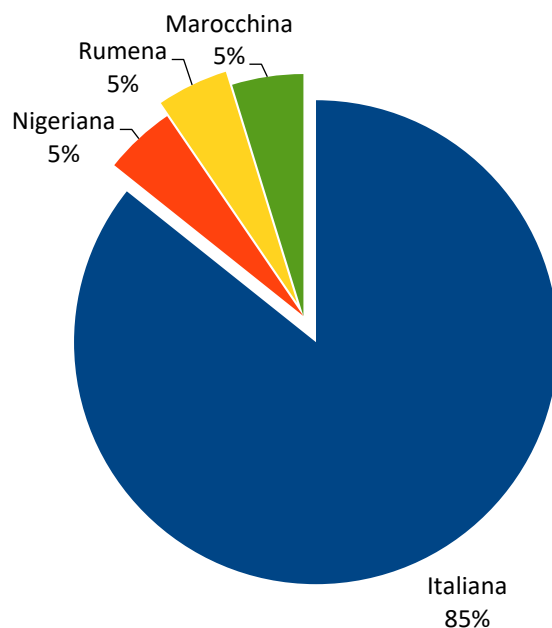


Figura 42. Distribuzione per Nazionalità

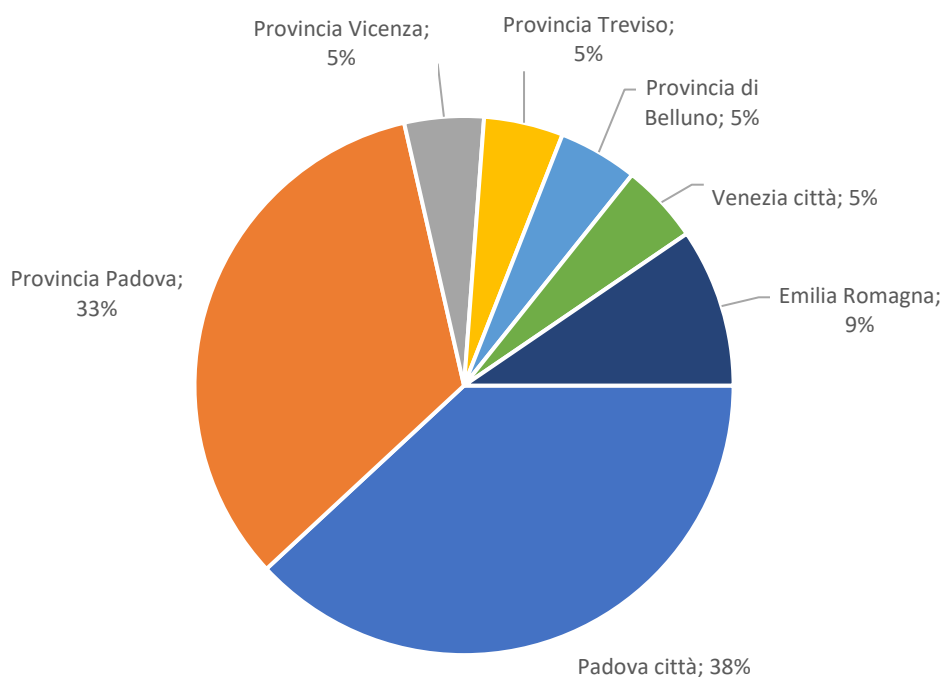


Figura 13. Distribuzione per area di residenza

Inoltre, il 38% dei casi risiede nel Comune di Padova, il 33% nella provincia, il 19,5% proviene da altre province venete e il 9,5% dei casi proviene da altra regione (Emilia-Romagna), come illustrato in Figura 13.

Quasi la metà dei casi (43%) è stata inviata al Centro dai Servizi Sociali per una valutazione dello stato di salute del minore sulla base di una precedente presa in carico del nucleo, mentre, rispettivamente, nel 29% e nel 19% dei casi l'invio era stato predisposto da un reparto dell'ospedale Pediatrico dell'Azienda Ospedaliera di Padova o dal Pronto Soccorso Pediatrico della stessa. Infine, il 10% dei casi arrivava da un ospedale esterno all'Azienda (Figura 14). Il 52% dei bambini presenta almeno un fratello con diagnosi di maltrattamento, per un totale di 9 nuclei familiari, mentre il restante 48% è giunto all'attenzione del Centro come caso singolo.

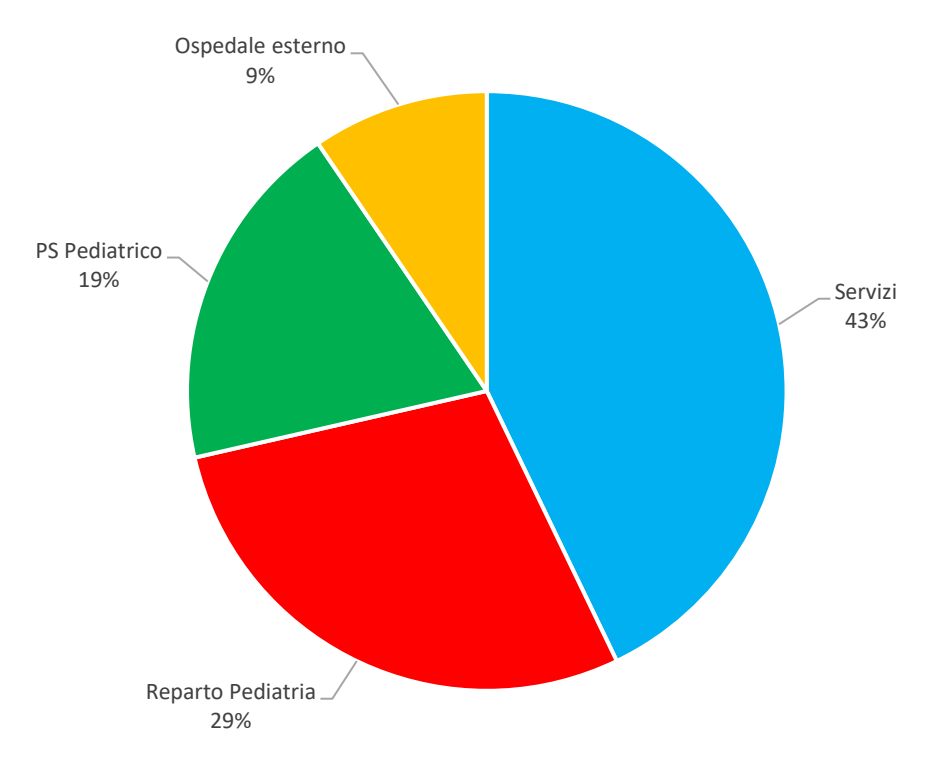


Figura 14.Ente inviante

Solamente il 24% (n=5) dei casi è stato valutato per un sospetto di Trascuratezza segnalato dall'inviante, mentre il 14% giungeva all'attenzione del centro a seguito di diagnosi di Shaken Baby Syndrome (SBS), il 14% per esposizione a sostanze sospetta o confermata da precedenti ricerche tossicologiche (CA); infine, il 34% dei casi ha fatto un accesso valutazioni in quadri familiari multiproblematici (Figura 15).

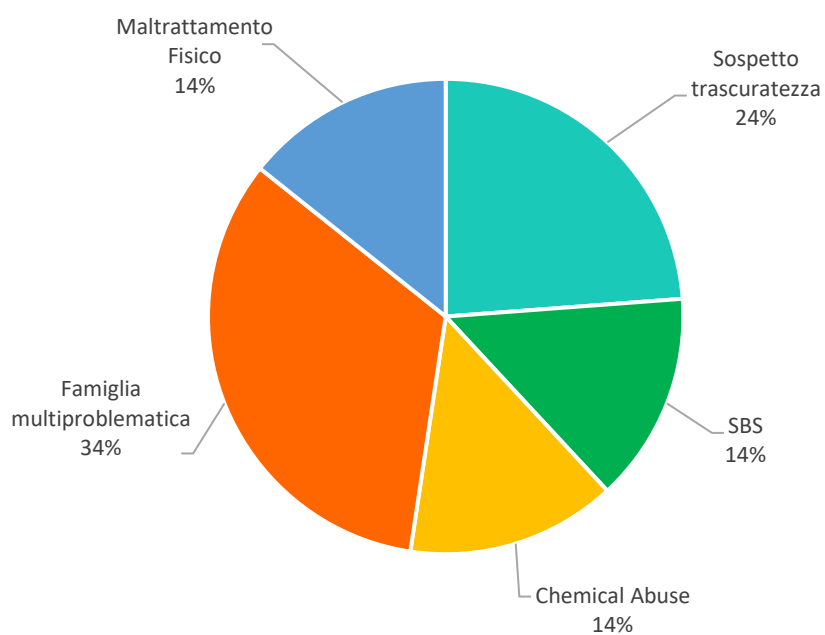


Figura 55 Sospetto diagnostico all'ingresso

Per giungere alla diagnosi finale, sono stati eseguiti un totale di 34 interventi (ricovero ordinario, Day Hospital e consulenze) per il campione analizzato, ovvero per ciascun bambino sono stati eseguiti da 1 a 3 interventi, come indicato nel grafico a seguire (Figura 16):

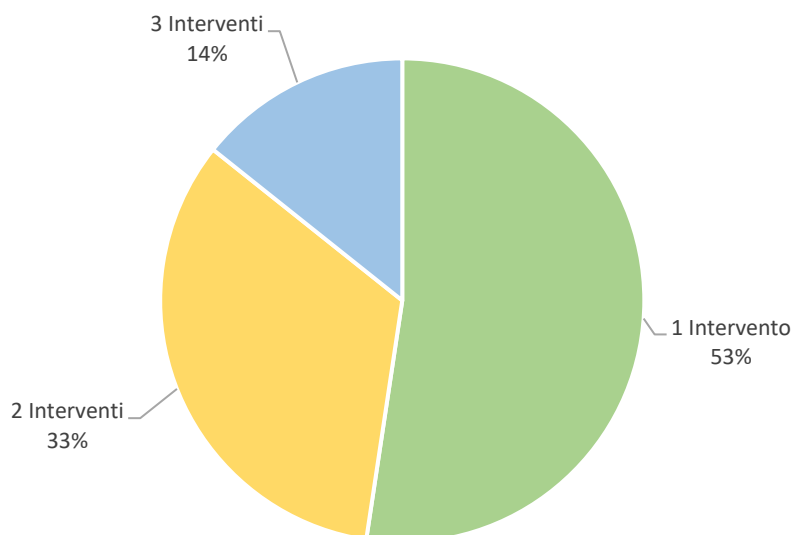


Figura 66 Tipo di intervento e frequenza

Nel complesso, dunque, per i 21 bambini in esame sono stati effettuati 12 ricoveri in regime di Degenza ordinaria e 18 in regime di Day Hospital; 4 casi erano stati precedentemente valutati una prima volta dagli specialisti del Centro per una consulenza richiesta da altri reparti ospedalieri (n=2) o da ospedali esterni (n=2). La diagnosi è stata formulata nel 52% dei casi in seguito ad un ricovero in regime di degenza ordinaria (con una media di 36 giorni di ricovero ospedaliero ed un range che va da 3 giorni a 3-4 mesi), mentre nel 48% dei casi la valutazione è stata fatta in regime Day Hospital /(Figura 17).

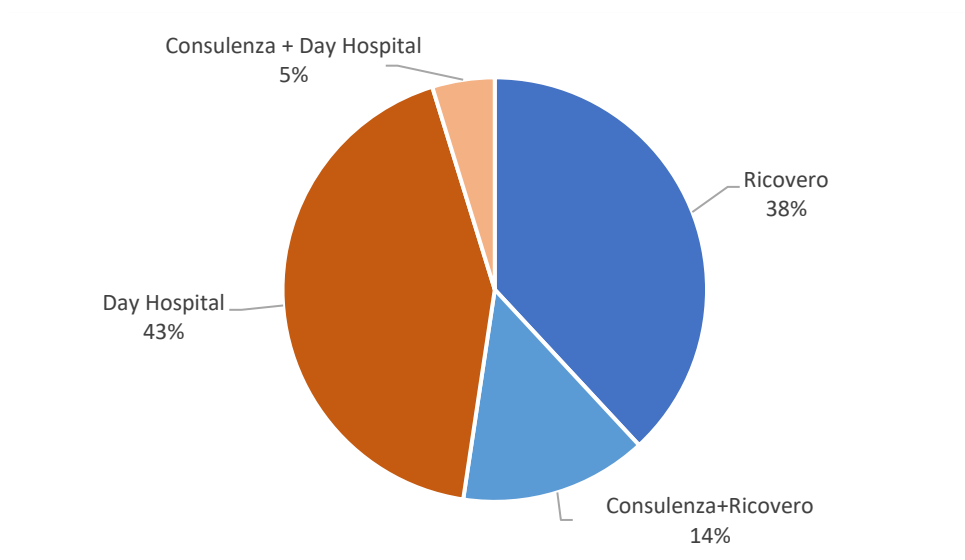


Figura 17 Interventi per bambino richiesti ai fini della formulazione diagnostica

Inoltre, il 38% dei casi ha seguito anche un follow-up a distanza, il 43% ne ha eseguiti 2 o più.

Al completamento dell'iter diagnostico di seguito si descrivono le distribuzioni delle diagnosi associate o meno con i casi confermati di neglect. Il campione analizzato mostra nel 14% (n=3) dei casi una diagnosi pura di Trascuratezza, mentre nel restante 86% dei casi abbiamo la presenza di una diagnosi multipla: nello specifico, il 38% era stato esposto a due forme di maltrattamento, il 33% a tre e il 14% a quattro forme di maltrattamento (Figura 18). Da sottolinearsi come, durante il processo diagnostico sia stato possibile evidenziare la co-occorrenza delle forme di maltrattamento; infatti, circa il 70% del nostro campione è vittima di più di una

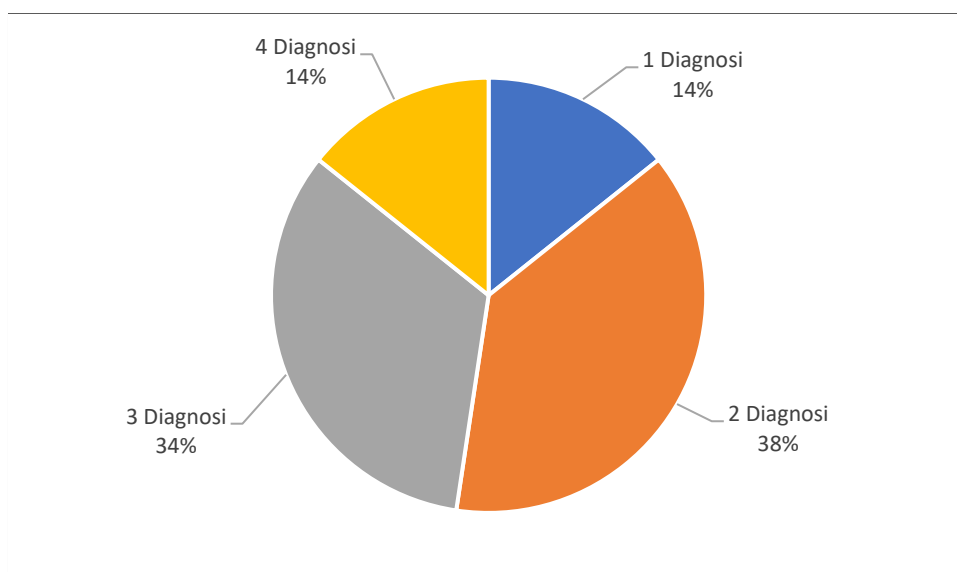


Figura 18. Numero diagnosi per bambino

forma di abuso. Nell'immagine che segue viene evidenziato come il percorso diagnostico cui sono stati sottoposti i 21 bambini del campione abbia portato in luce un numero di co-occorrenze di forme di maltrattamento impressionante rispetto al singolo sospetto diagnostico per cui ciascun bambino si presentava all'ingresso: a partire da ciascuna categoria di sospetto diagnostico, rappresentata dai rettangoli colorati, per ciascun bambino si è poi giunti alla formulazione di una o più diagnosi, che talvolta confermavano o modificavano il sospetto all'ingresso. Si noti il Chemical Abuse: a fronte di tre bambini valutati all'ingresso per sospetta esposizione a sostanze stupefacenti, sono poi state 14 le diagnosi finali di esposizione a sostanze, a sottolineare la necessità di valutare sempre in maniera approfondita il bambino sotto ogni aspetto necessario, a discapito del motivo per cui viene ad essere valutato (Figura 19).

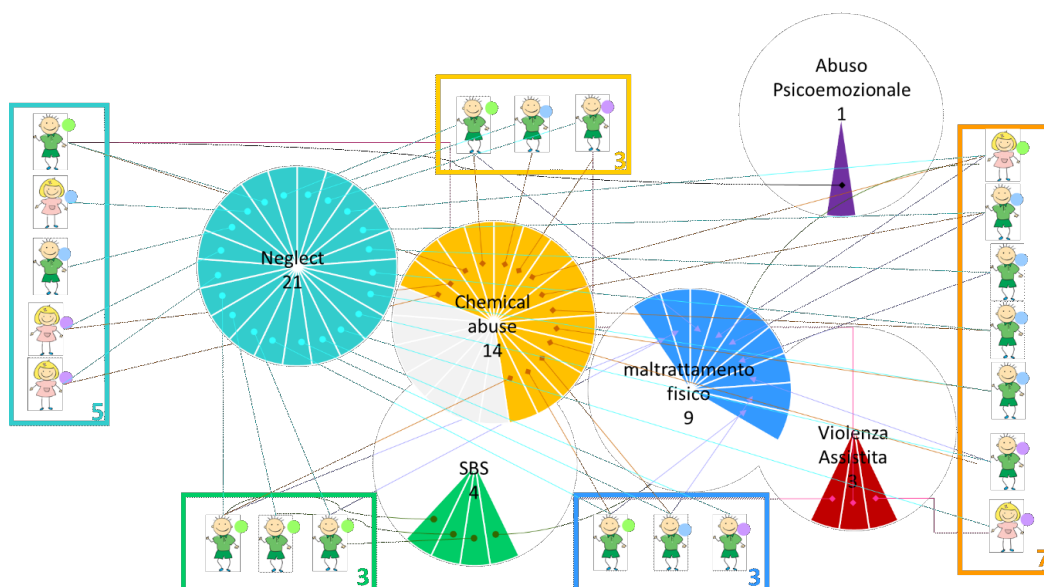


Figura 19. Dall'ipotesi alla Diagnosi finale e la co-occorrenza diagnostica

La forma di maltrattamento più frequentemente associata a Neglect risulta essere il Chemical Abuse, presente nel 67% del totale del campione e nel 78% se si considera l'insieme dei casi con più di due diagnosi associate; subito dopo, per frequenza, vi è il riscontro di co-diagnosi col maltrattamento fisico, presente nel 43% dei casi totali (50% dei casi con diagnosi multipla). A scalare poi si trova nel 19% dei casi una co-diagnosi di Shaken Baby Syndrome, 14% Violenza assistita nel 14% e nel 5% dei casi abbiamo una diagnosi associata di Abuso psico-emozionale (Tabella IX).

Tabella IX Forme di maltrattamento diagnosticati

Forma di maltrattamento diagnosticata	N	% casi
Neglect	21	100,00
Chemical Abuse	14	66,67
Maltrattamento fisico	9	42,86
Shaken Baby Syndrome	4	19,05
Violenza Assistita	3	14,29
Abuso Psicoemozionale	1	4,76

I nuclei familiari

Il campione presentava 18 nuclei familiari, per un totale di 36 genitori.

L'età dei singoli genitori presenta la seguente distribuzione nelle per fasce d'età

Figura 19):

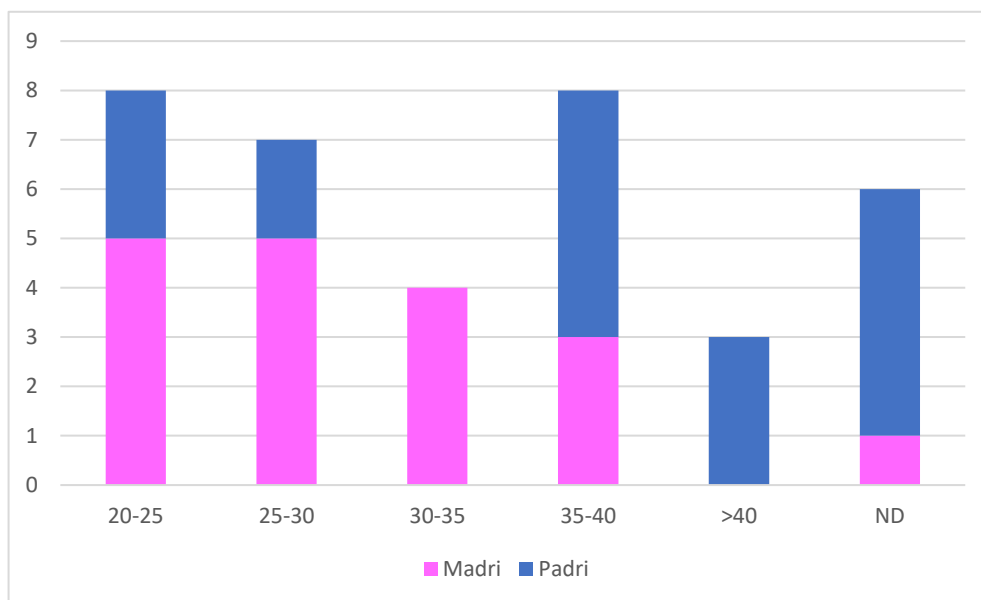


Figura 19: fasce d'età genitori

Il 67% dei singoli genitori è di nazionalità italiana, a seguire poi vi è una minor percentuale di origine tunisina (14%) e il resto degli adulti risulta di origine marocchina, rumena, nigeriana o non meglio specificata (Figura 20).

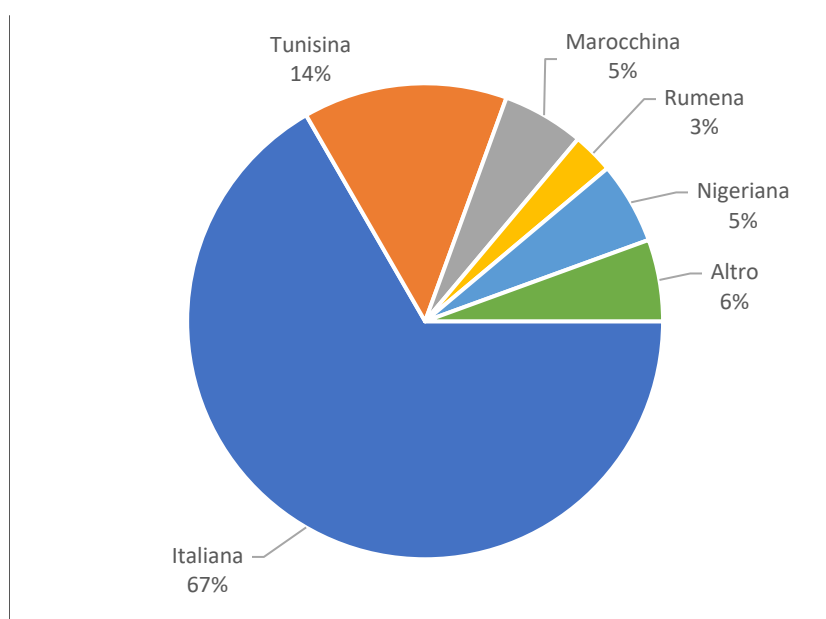


Figura 20: nazionalità dei genitori

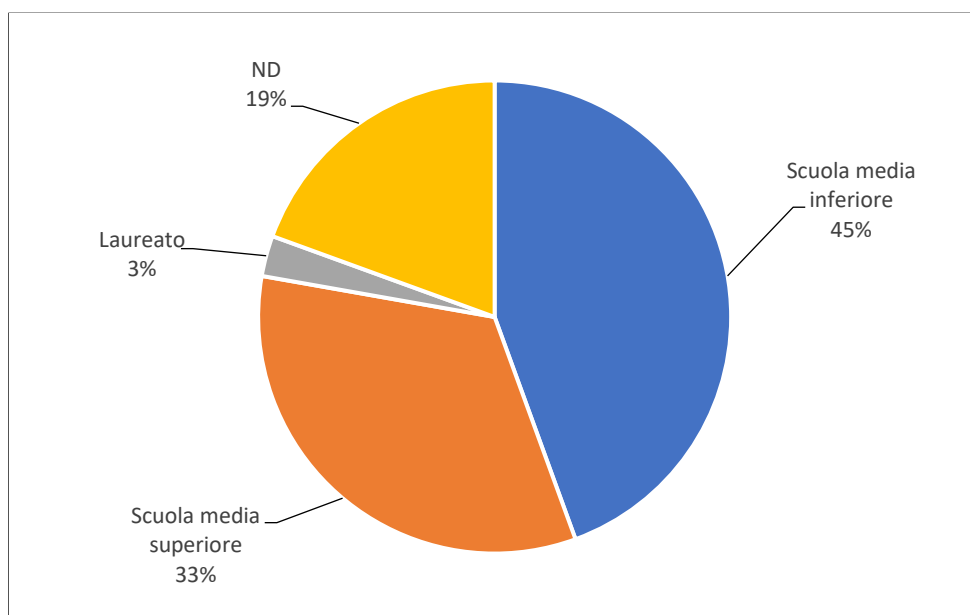


Figura 21: Scolarità

La maggior parte dei genitori, il 39%, ha interrotto gli studi dopo aver conseguito il diploma di Scuola Media Inferiore, mentre il 33%, 12 adulti, hanno proseguito gli studi sino al conseguimento di un diploma di scuola media superiore. Solamente uno dei genitori del campione ha conseguito una laurea, mentre per il 25% dei casi non è stato possibile risalire al titolo di studi (Figura 21).

Per quanto riguarda lo stato occupazionale, il 53% dei genitori risultava disoccupato o occupato in qualità di casalinga al momento della valutazione del/dei figlio/i, mentre il 33% aveva un'occupazione stabile.

Per quanto riguarda il tipo di occupazione, tra i 12 genitori che risultavano regolarmente occupati, 10 risultavano occupati con mansione di operaio, due esercitavano una libera professione (Figura 22).

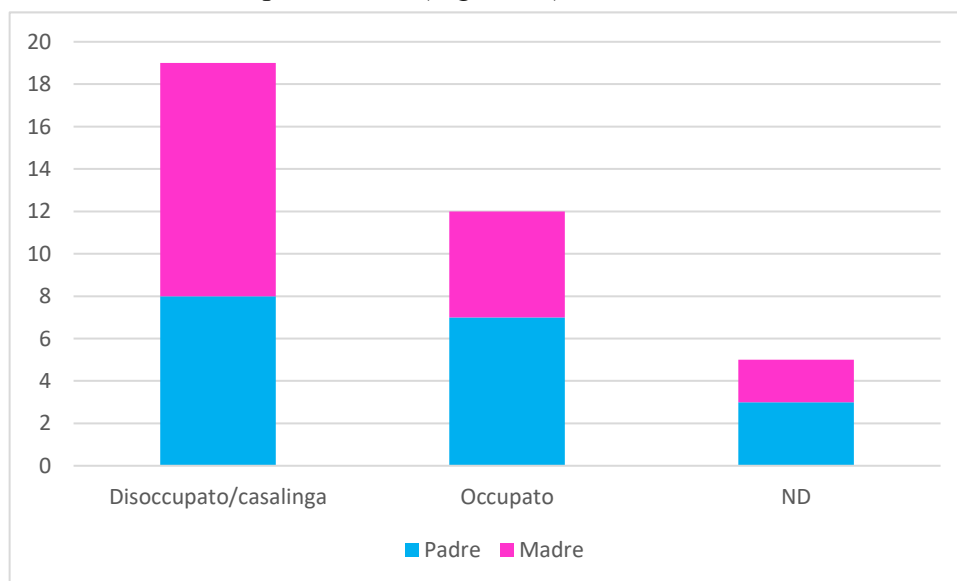


Figura 22: stato occupazionale

Le coppie genitoriali che risultavano sposate sono il 50% dei casi (n=9), le conviventi il 33% (n=6), mentre 3 coppie risultavano separate (Figura 23).

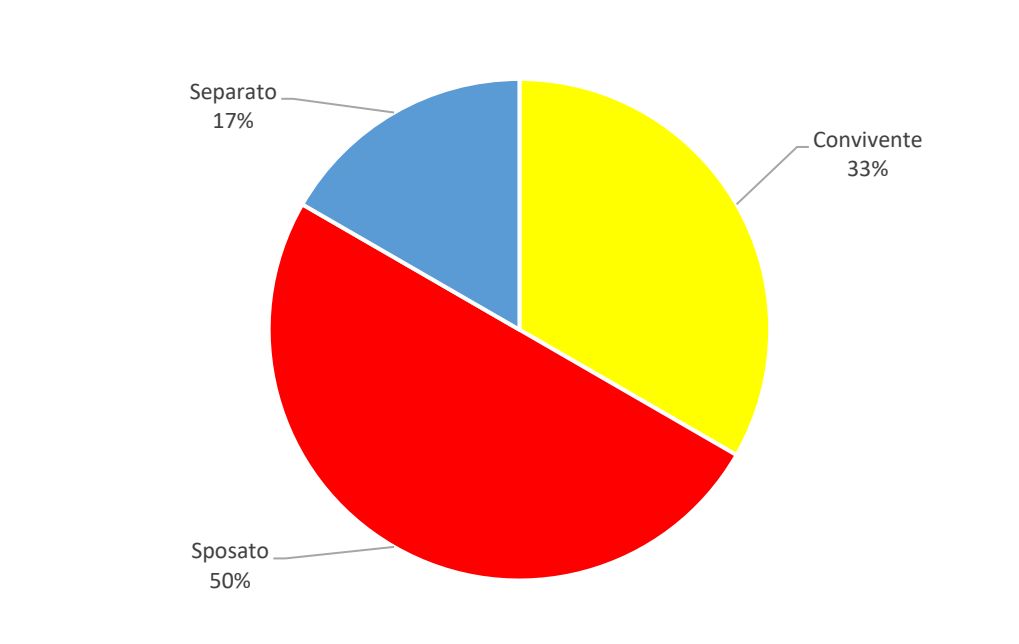


Figura 23: Stato civile

Dei 18 nuclei in esame, il 22% non presentava altri figli oltre al paziente in carico, il 33% presentava un altro figlio, il 28% altri due, l'11% altri 3 figli e il 6% presentava altri 4 figli. Inoltre, 9 nuclei con altri figli oltre al paziente in cura presentavano altri figli con diagnosi di maltrattamento (Figura 24).

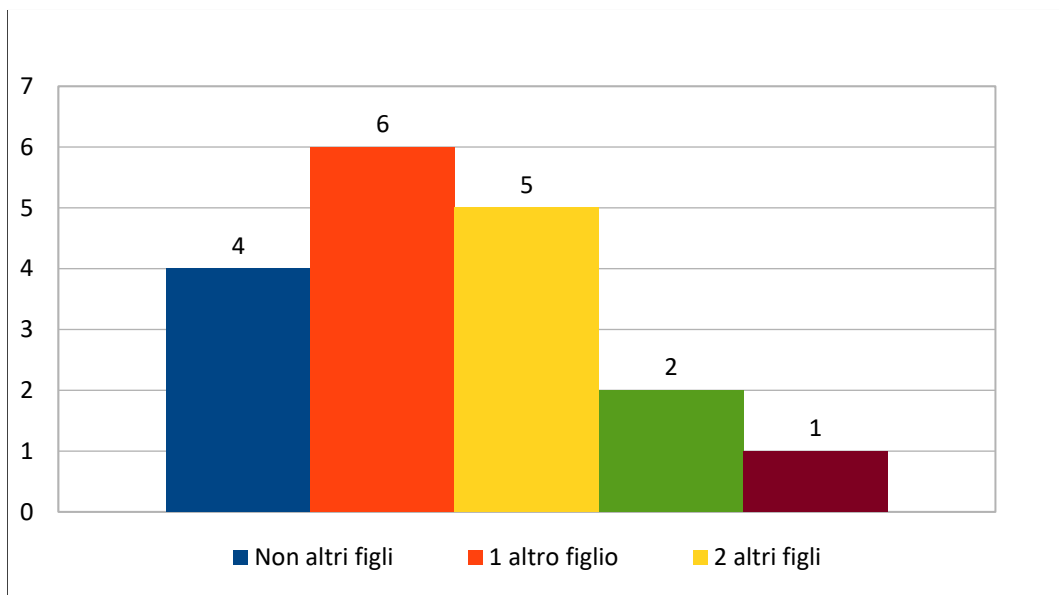


Figura 24. Numero altri figli

Dai colloqui condotti coi genitori è stato possibile raccogliere elementi anamnestici relativi allo stato sociale, economico e psicologico in cui questi nuclei risultavano inseriti, al fine di valutare gli elementi familiari che rappresentano un fattore di rischio per lo sviluppo di atteggiamenti maltrattanti e/o trascuranti dei genitori nei

confronti dei propri figli. Sono stati valutati aspetti quali presenza di una condizione di isolamento sociale del nucleo, con eventuale pregressa storia di immigrazione e/o presenza di barriera linguistica; la presenza di difficoltà sul piano economico, di una storia di criminalità per uno o entrambi i genitori, di dipendenze da sostanze stupefacenti, alcol e/o sigarette e l'eventuale presenza di elementi di conflittualità nella coppia. È stata inoltre valutata all'anamnesi la possibile presenza di una storia personale del genitore segnata dal maltrattamento in infanzia.

Tutti questi elementi hanno mostrato la seguente distribuzione, considerando i singoli genitori (n=36):

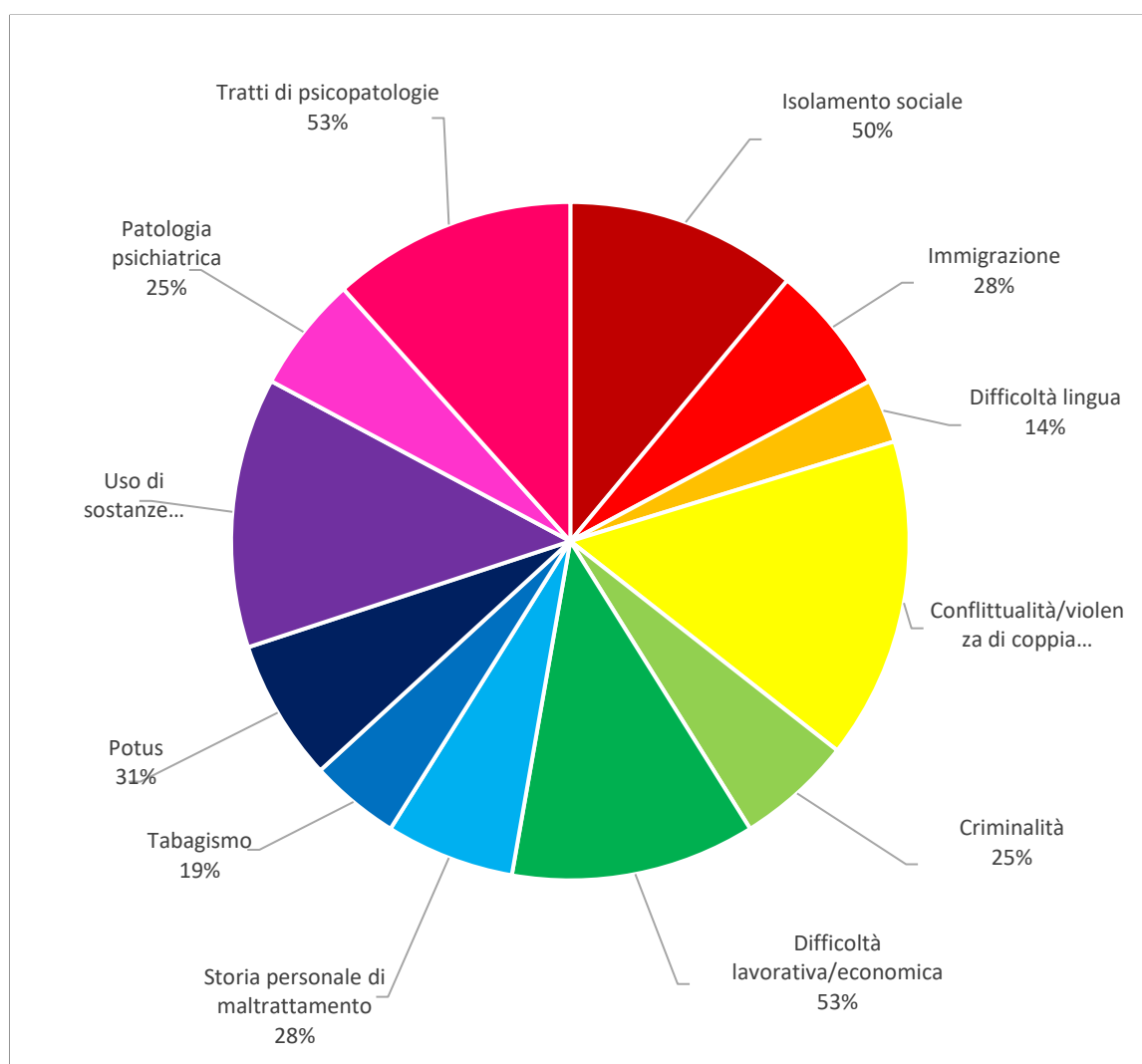


Figura 25. Elementi critici anamnesi familiari

Risulta rilevante sottolineare il dato inerente alla tossicodipendenza, che interessa il 58% dei genitori, così come la presenza di elementi di conflittualità per il 69% degli adulti un esame. Il 53%, inoltre, riporta una condizione di difficoltà economica rilevante. L'isolamento sociale interessa la metà dei nuclei osservati.

Caratteristiche cliniche dei bambini

Del campione in esame sono stati raccolti anche dati relativi all'andamento dei parametri auxologici dalla nascita sino alle successive rilevazioni, ove eseguite, valutando il corrispondente percentile delle singole misure secondo le curve di riferimento fornite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Alla nascita, la maggioranza dei bambini presentavano già un deficit di accrescimento, anche se taluni avevano un accrescimento normale o addirittura superiore alla media. Il parametro auxologico più deficitario alla nascita è risultato il peso: ben il 53% era ipodistrofico rispetto all'età gestazionale, con un centile uguale o al di sotto del 3° contro appunto il 3% dell'atteso e ben il 65% presentava un peso con un centile uguale o inferiore al 25°. Il secondo parametro interessato è stata la lunghezza. Infatti, il 54% dei nati presentava una lunghezza uguale o inferiore al 3° percentile, contro il 3% dell'atteso e ben il 62% uguale o inferiore al 25° percentile contro il 25% atteso. Il terzo parametro interessato è stata la circonferenza cranica. Ben il 36% presentava un valore al 3° percentile, contro il 3% atteso, e il 43% si presentava sotto il 25° percentile contro il 25%. Questa marcia dello scarso sviluppo somatico dal peso alla lunghezza e alla circonferenza cranica è quella attesa nei progressivi deficit di sviluppo. Il fatto che un numero così consistente di bambini presentasse già un deficit di circonferenza cranica alla nascita dimostra in modo incontrovertibile che fattori di danno erano stati attivi già nella vita fetale e avevano agito in modo così importante da determinare anche un deficit sensibile degli aspetti più macroscopici dell'accrescimento come questi parametri auxologici (Figura 26).

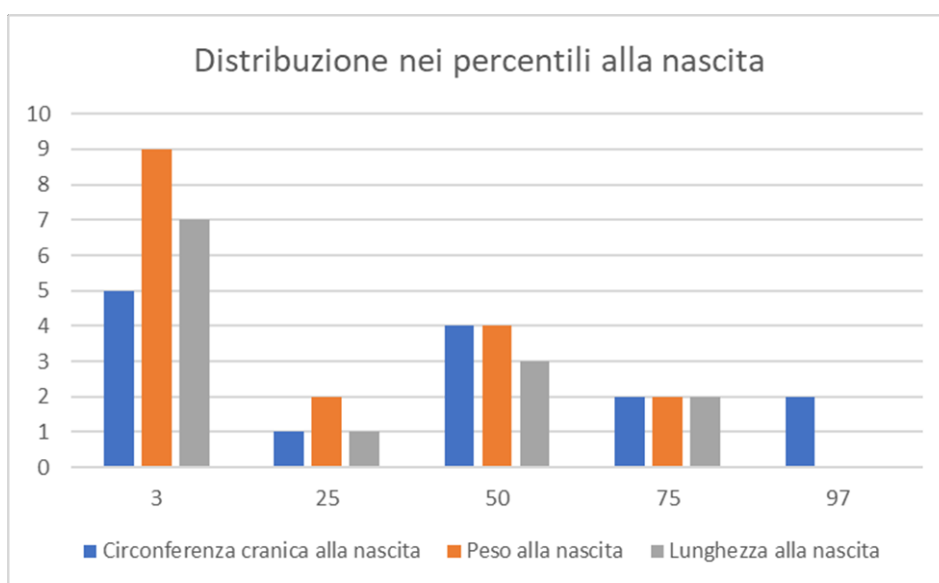


Figura 26. Parametri auxologici alla nascita distribuiti nei percentili.

Vengono poi riportate le curve di crescita di due fratelli appartenenti al campione, particolarmente indicativi della compromissione dello sviluppo fisico che il Child Neglect comporta (Figura 27).

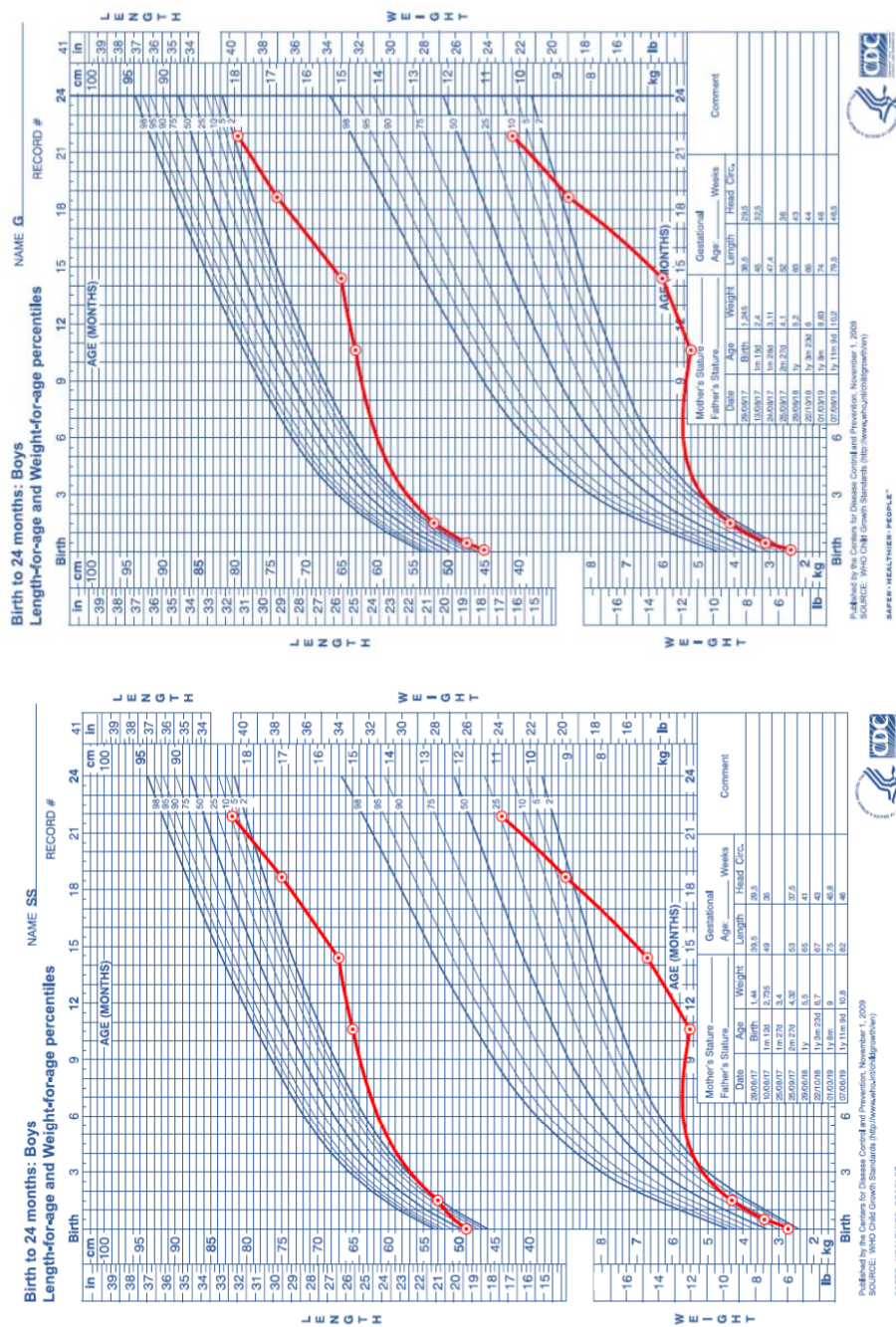


Figura 27. Fratelli con un anno di differenza, con arresto dello sviluppo contemporaneo (rispettivamente attorno ai 24 mesi per uno e a 12 mesi per l'altro) corrispondente ad una situazione traumatica in famiglia.

Alla data della Risonanza, il campione presentava la seguente distribuzione nei percentili di crescita per ciascuna variabile rilevata ai parametri di peso, lunghezza e circonferenza cranica, come illustrato in Figura 28, Figura 29 e Figura 30.

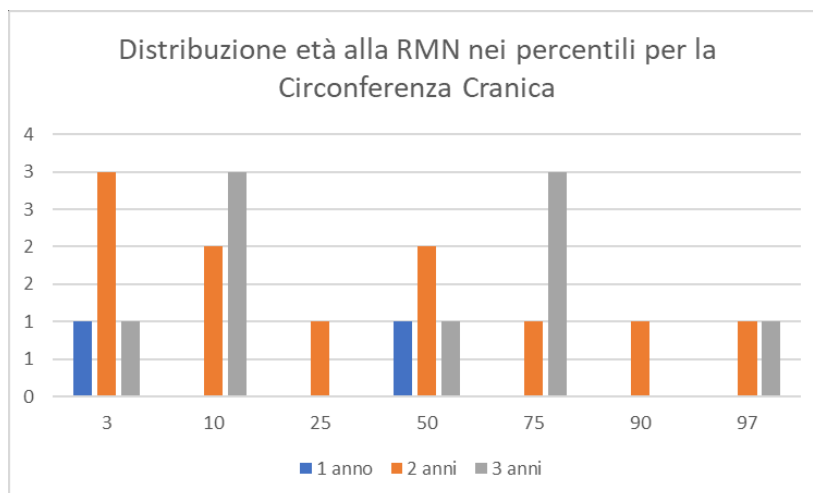


Figura 28 Distribuzione del campione per percentili di Circonferenza Cranica alla data della RMN

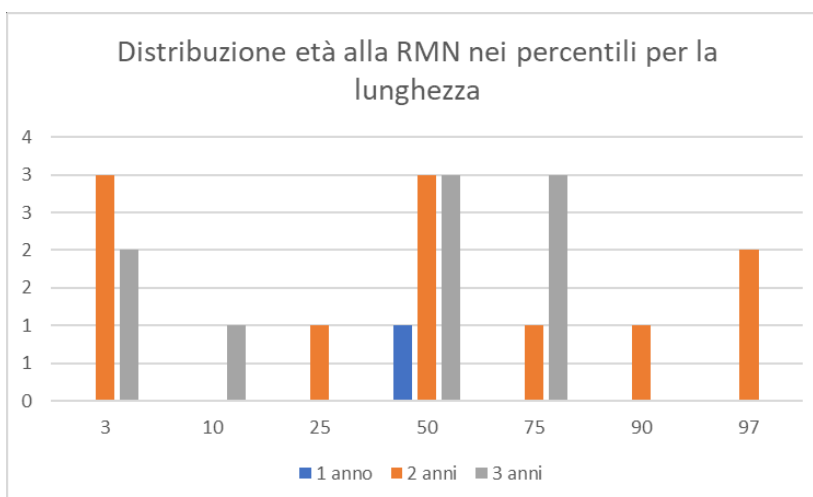


Figura 29 Distribuzione del campione per percentili di lunghezza alla data della RMN

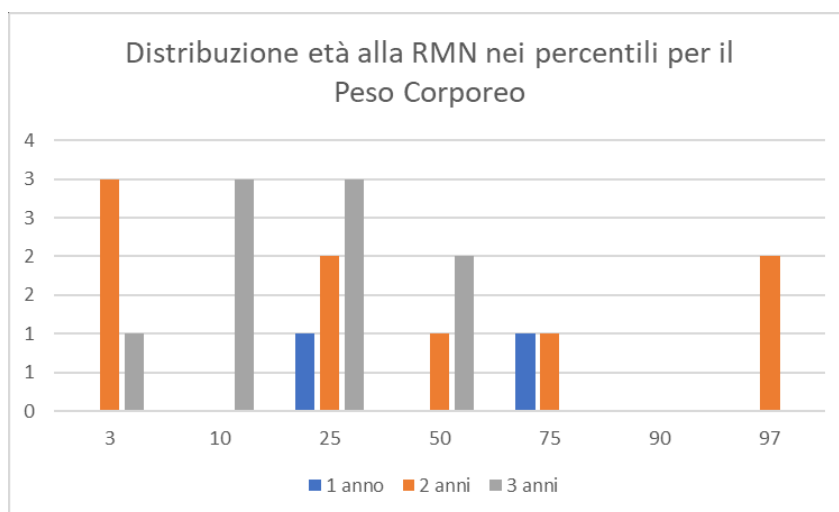


Figura 30 Distribuzione del campione per percentili di lunghezza alla data della RMN

All'obiettività, nei pazienti appartenenti alla nostra casistica sono stati riscontrati segni di trascuratezza, quali un livello di scarsa igiene generale (29%), dentale (19%), la presenza di lesioni multiple (52%), uno stato di denutrizione (38%) e/o di disidratazione (14%), l'evidenza di scarsa crescita (38%), uno stato alterato di cute (33%) e capelli (10%), come evidenziato in Figura 31.

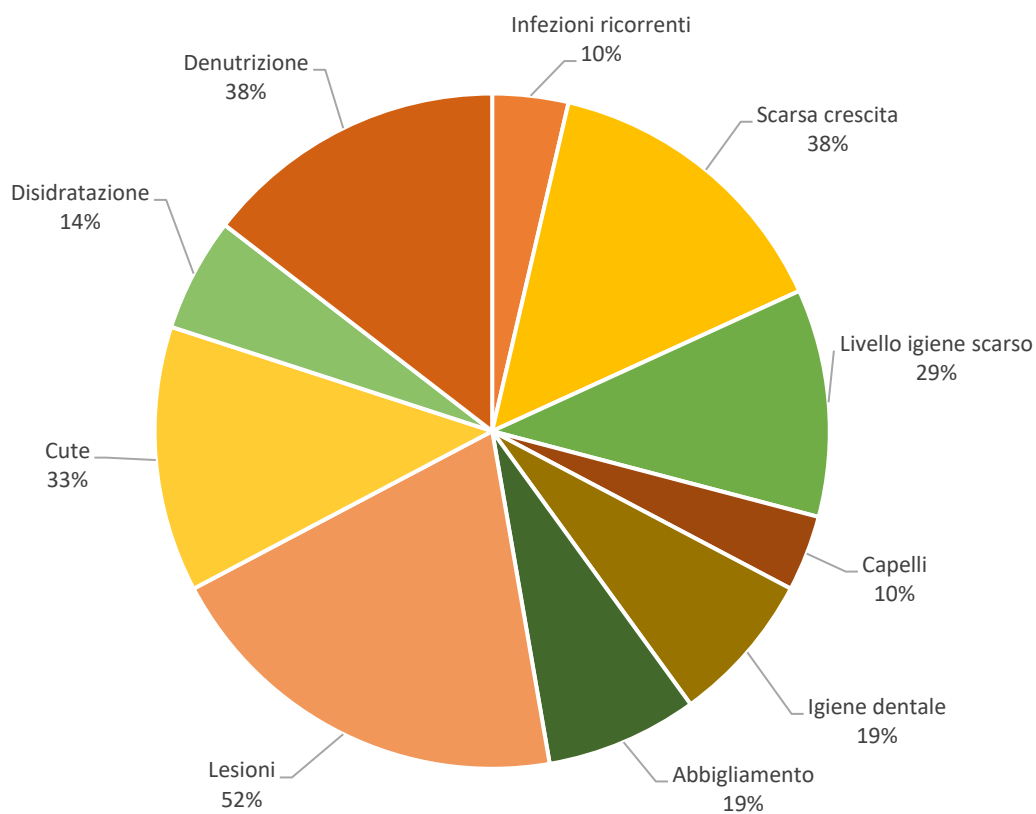


Figura 31. Obiettività clinica, segni di maltrattamento

Rilievi anamnestici

Circa la storia anamnestica di questi pazienti sono stati raccolti dati sulla gravidanza, sulla perinatalità e sugli accessi precedentemente effettuati in Pronto Soccorso.

Relativamente alla nascita, il 16 bambini (13 maschi e 2 femmine) sono nati a termine (76%), mentre 5 bambini (2 femmine e 3 maschi) sono nati pretermine (24%), 2 dei quali entro le 35 settimane di gestazione (Figura 32); il 52% è nato da taglio cesareo, mentre il restante 48% da parto naturale (Figura 33).

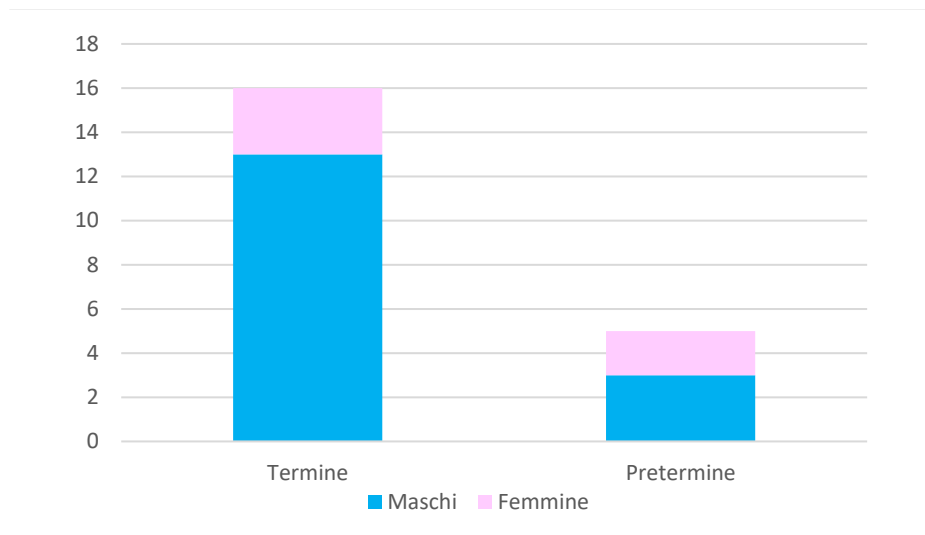


Figura 32. Obiettività clinica, segni di maltrattamento



Figura 33. Obiettività clinica, segni di maltrattamento

Il 33% alla nascita ha presentato una patologia neonatale, quali dispnea e distress respiratorio (3 casi) e Sindrome d'Astinenza Neonatale (2 casi).

Spesso, l'anamnesi patologica remota dei bambini trascurati risulta positiva per numerosi accessi ospedalieri per motivi vari, quali incidenti/traumi ripetuti o frequenti episodi infettivi. Nonostante l'età del campione in esame non consenta una valutazione di ampi periodi temporali (ricordiamo che i pazienti del campione presentavano un'età alla diagnosi compresa tra 0 e 3 anni), è stato riscontrato che il

43% aveva effettuato 1 o 2 accessi precedenti in Pronto Soccorso, il 19% da 3 a più accessi (Figura 34).

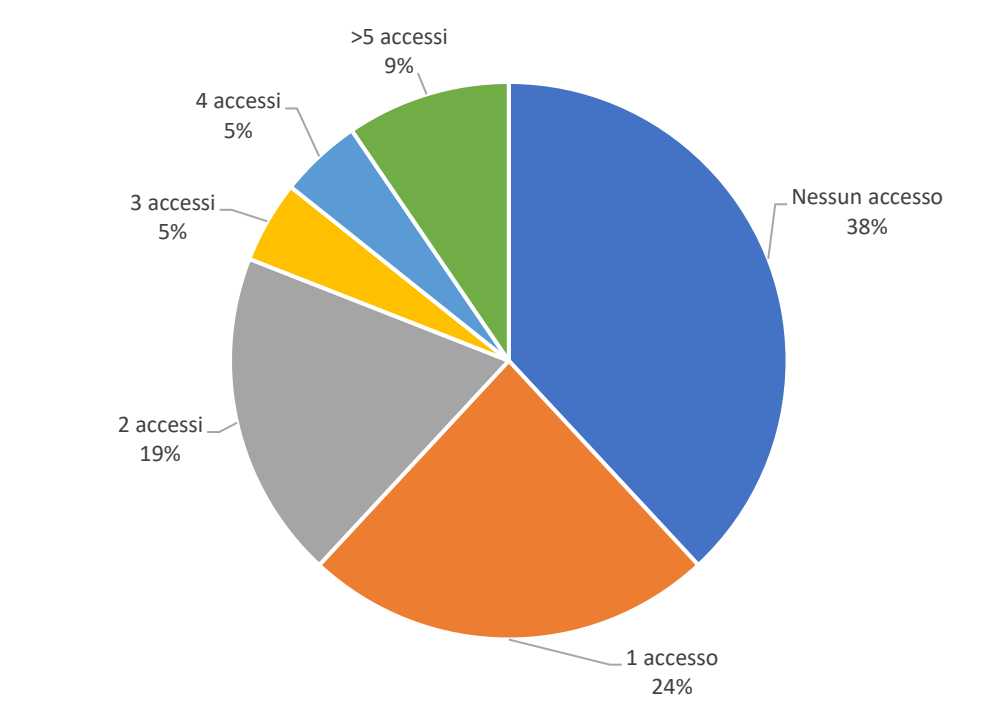


Figura 34. Numero di accessi ospedalieri precedenti

Indagini Strumentali

Undici bambini hanno eseguito l'esame dello studio dell'età ossea e, tra questi, 6 (55%) ha riportato un esame positivo, con ritardo nella crescita (Figura 35).

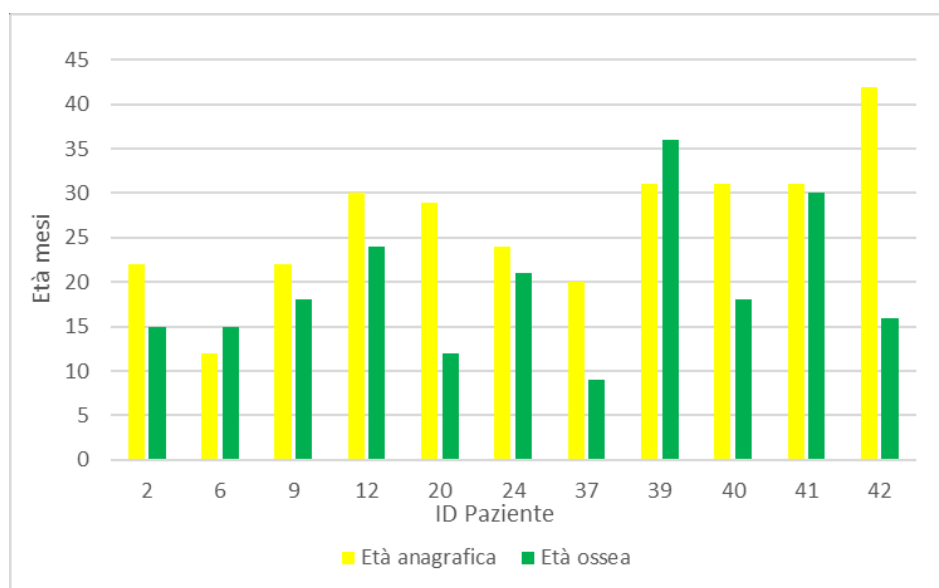


Figura 35. Esame dell'età ossea, con differenza tra età anagrafica ed età ossea stimata.

L'emoglobina è risultata inferiore al range in 12 pazienti (57%), con una media di 115 g/l, con un range da 94 g/dl a 137 g/dl.

Profilo Funzionale: esame neurologico e Test psicometrici

Alla valutazione neurologica, è stata ricercata la presenza di alterazioni nelle seguenti categorie: motricità, linguaggio, relazione con l'altro e sviluppo psicologico, Alterazioni biocomportamentali (ritmo sonno/veglia, appetito, controllo sfinteriale).

Per quanto riguarda la motricità, il 52% dei pazienti mostrava un'obiettività neurologica negativa, il 9,5% mostrava un'alterazione lieve-moderata e il 24% mostrava un'alterazione della motricità grave (Figura 36).

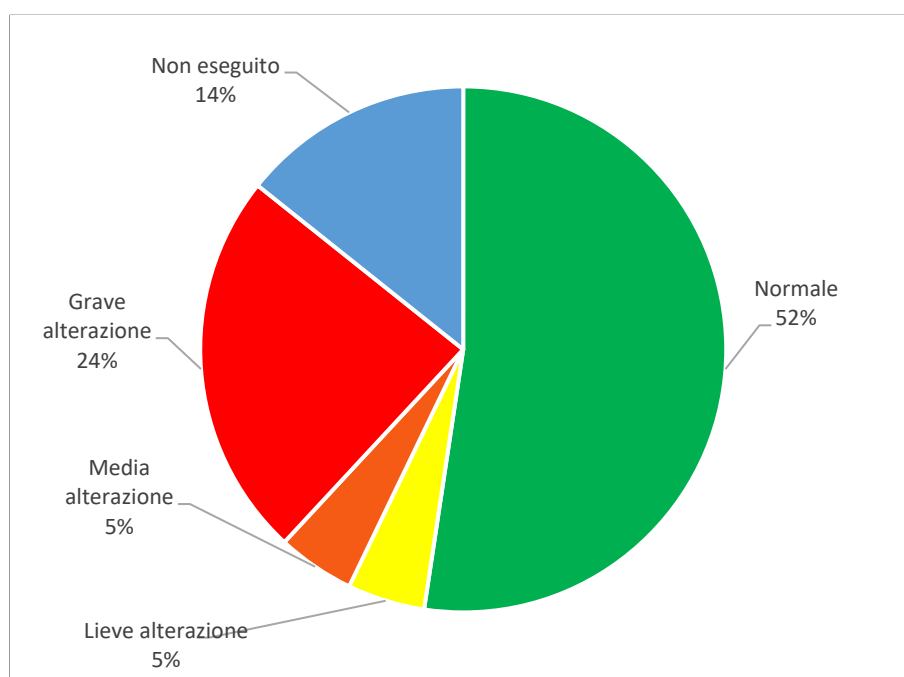


Figura 36 . Alterazioni alla valutazione neurologica della motricità

Nella valutazione del linguaggio, l'esame risultava nei limiti di norma nel 29% dei pazienti della casistica, con un'alterazione lieve nel 14% dei casi, 14% moderata e, infine, con grave deficit del linguaggio nel 29% (Figura 37).

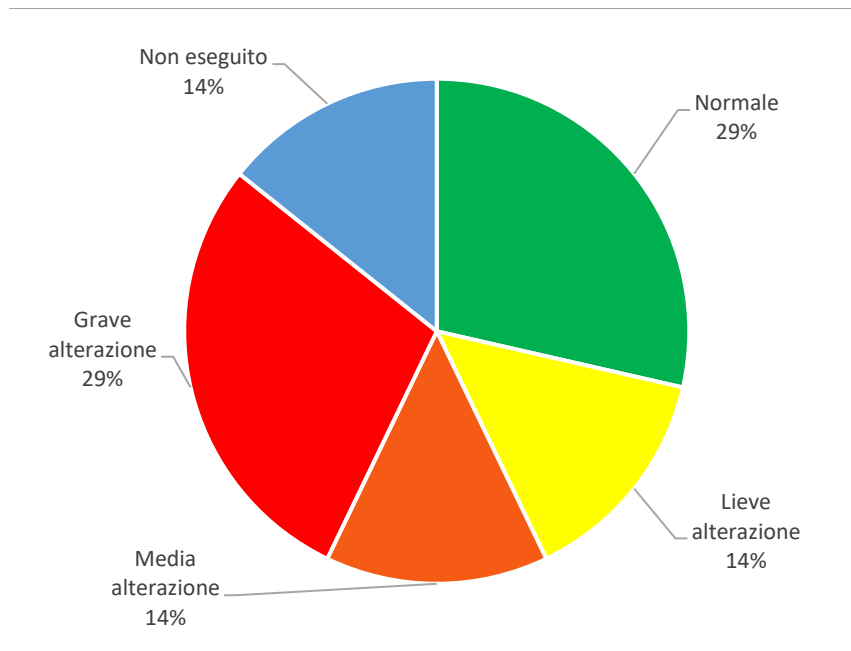


Figura 37. Alterazioni alla valutazione neurologica del linguaggio

Nell'osservazione del tipo di relazione che il bambino in esame instaurava con l'adulto (esaminatore e/o altri adulti presenti), il 33% mostrava una buona relazione con l'esaminatore, in generale, con l'ambiente circostante, una pari percentuale mostrava un'alterazione lieve-moderata e, infine, il 19% mostrava un'alterazione grave, con tratti di iperattività e comportamenti evitanti nei confronti dell'esaminatore (Figura 38).

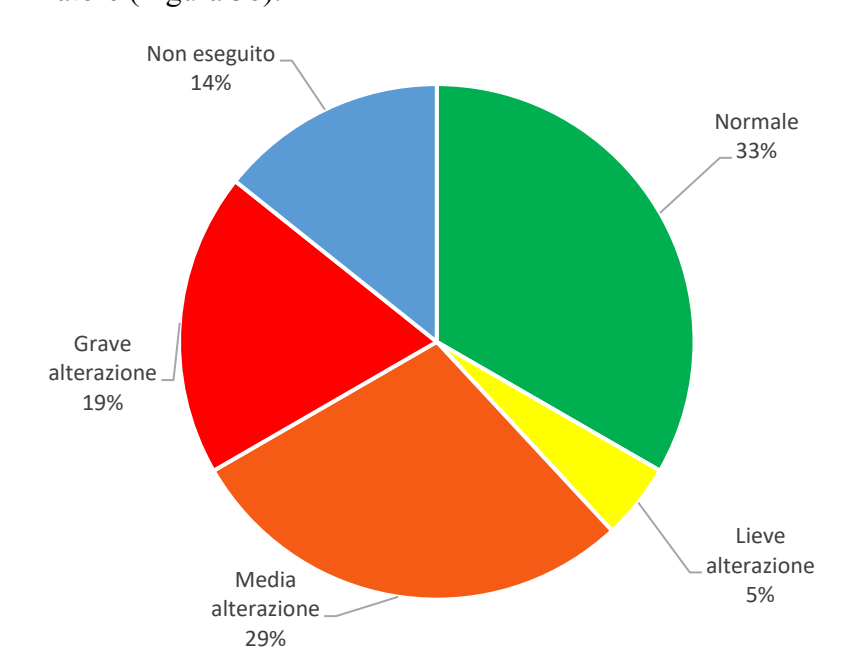


Figura 38. Alterazioni alla valutazione neurologica della relazione.

Infine, nella valutazione delle alterazioni biocomportamentali, il 43% dei pazienti presentava un'obiettività negativa, con ritmo sonno/veglia conservato, non alterazioni dell'appetito, alvo e diuresi regolari; alterazioni lievi-moderate erano presenti nel 33% dei casi, riguardanti in particolare alterazioni durante il sonno; solamente 2 bambini (9,5%) mostrava un'alterazione grave (Figura 39).

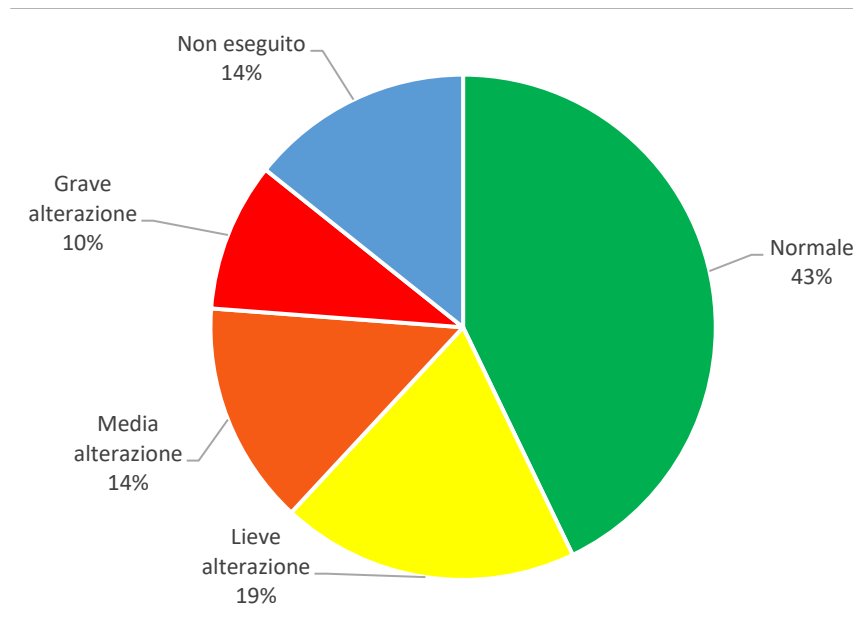


Figura 39. Alterazioni alla valutazione neurologica del linguaggio

I casi in esame sono stati valutati anche dal punto di vista funzionale e neurologico, al fine di valutare la presenza di eventuali ritardi nello sviluppo neuropsicologico collegati alla corrente diagnosi di maltrattamento.

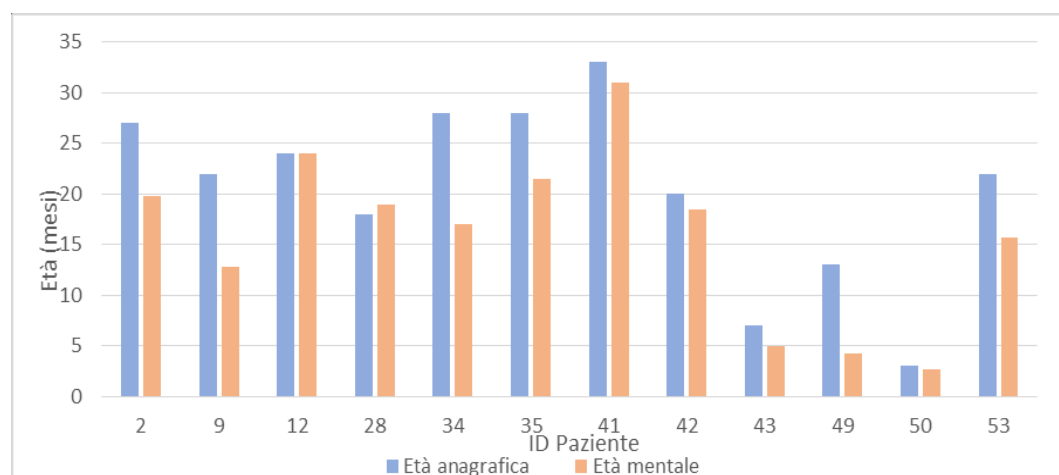


Figura 40. GMDS: età mentale vs età anagrafica

Sono stati somministrati 12 test di Griffiths e 2 WPPSI-III, dei quali due test non sono stati completati poiché il paziente si dimostrava oppositivo e scarsamente

collaborante. Delle 11 Griffith completate, 9 (82%) rilevavano un ritardo dell'età mentale dei bambini analizzati rispetto all'età anagrafica, con 6 bambini (55%) presentanti un ritardo da 7 a 11 mesi (Figura40).

Le scale di maggior interesse si sono dimostrate essere quella A (Scala locomotoria) e la Scala C (Scala del linguaggio), che mostravano un'alterazione in entrambe le scale nel 91% dei casi (rispetto al totale dei 11 test somministrati); rispetto alla Scala A, 5 bambini avevano una valutazione con punteggio inferiore al 11° percentile, rispetto alla Scala C, il 63% presentava un punteggio al di sotto del 16° percentile riferito all'età. Di seguito la distribuzione per classi di gravità delle scale (Figura 44-48)

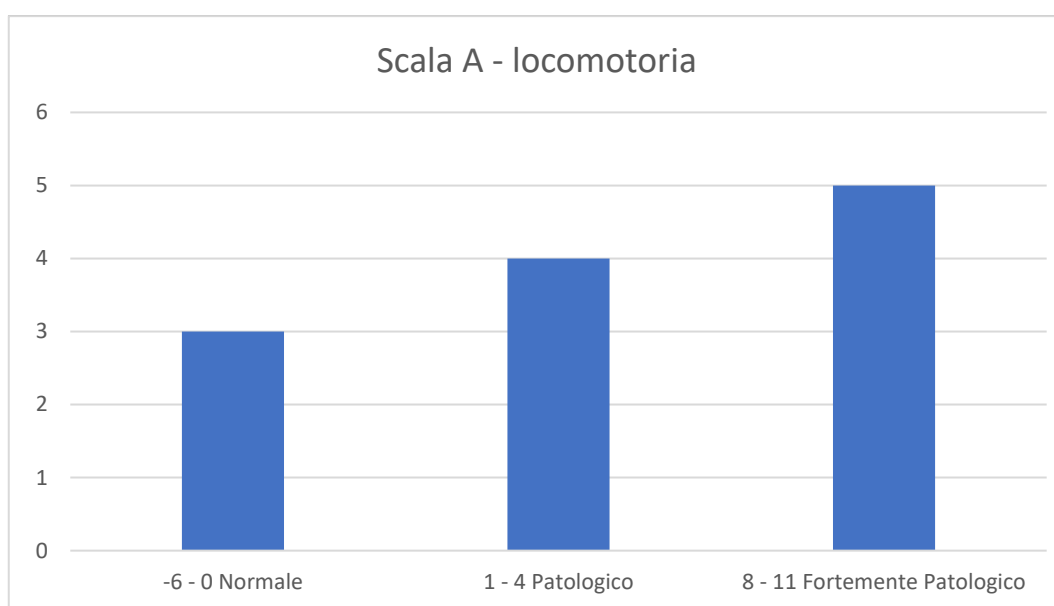


Figura 44. Alterazioni Scala locomotoria

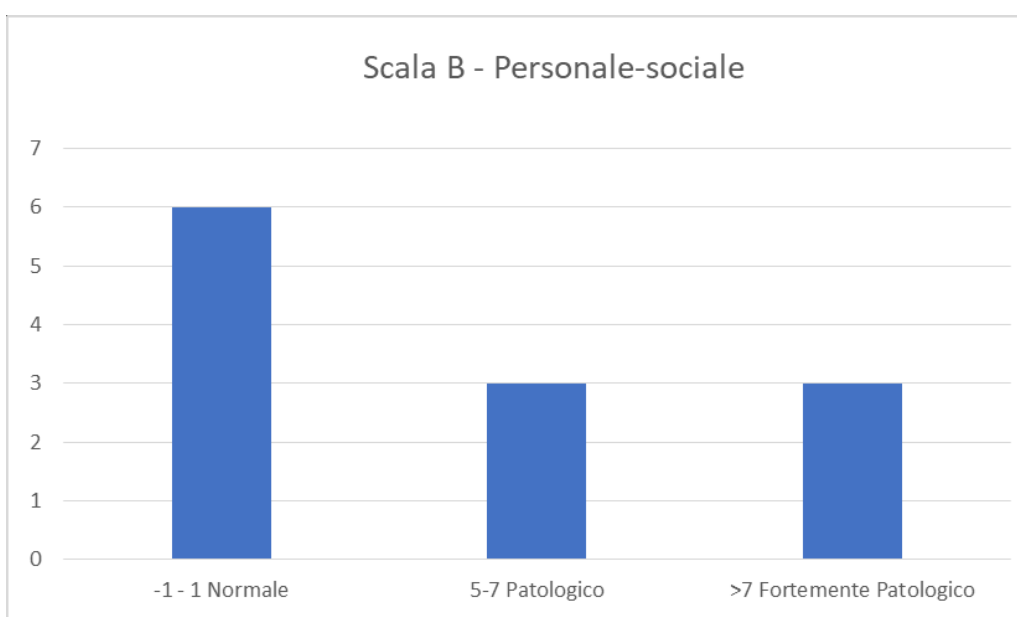


Figura 45. Alterazioni *Scala personale-sociale*

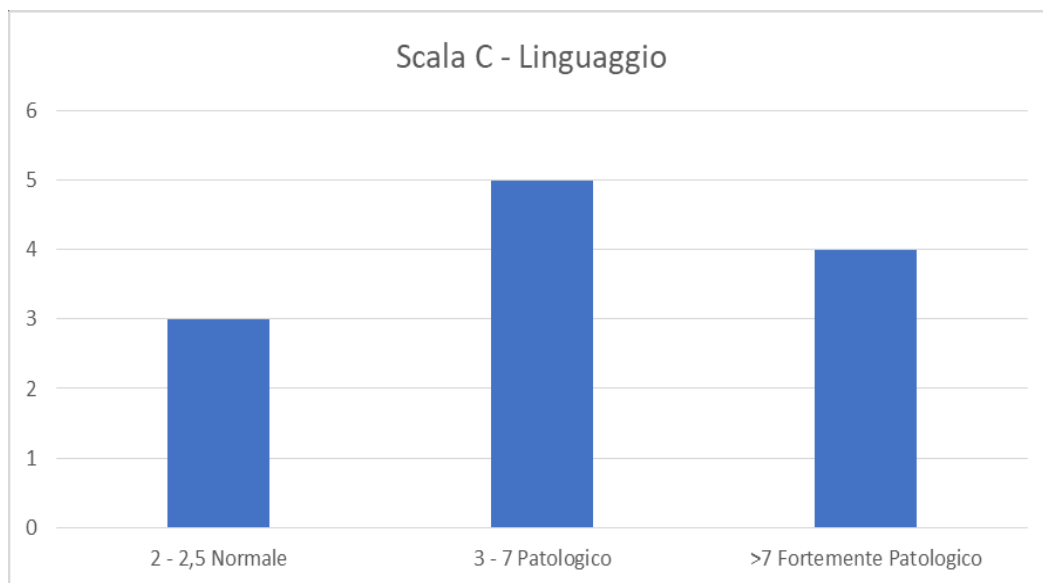


Figura 46. Alterazioni *Scala linguaggio*

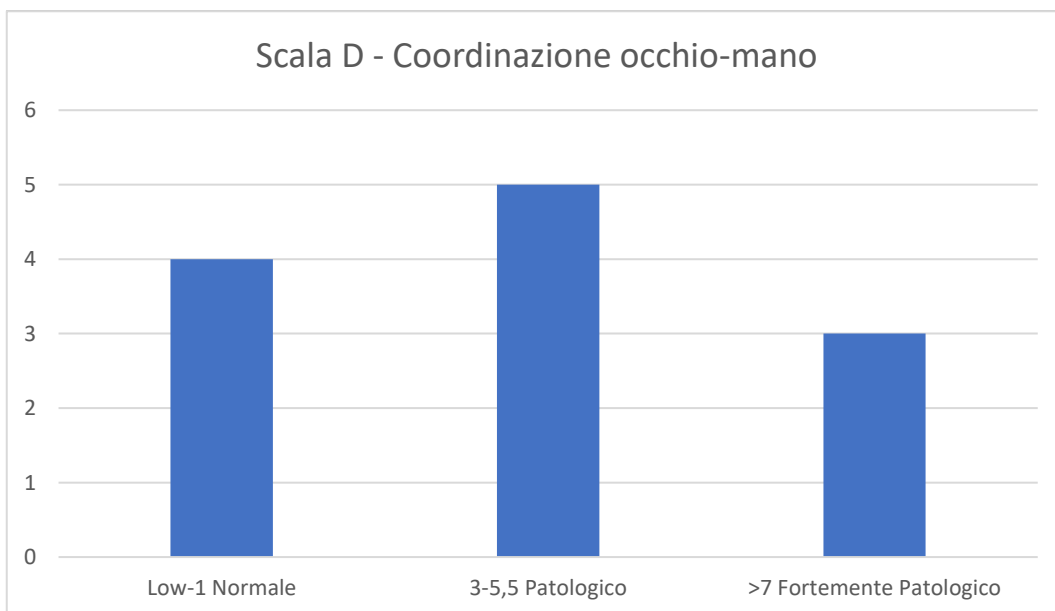


Figura 47. Alterazioni *Scala Oculoprassica*

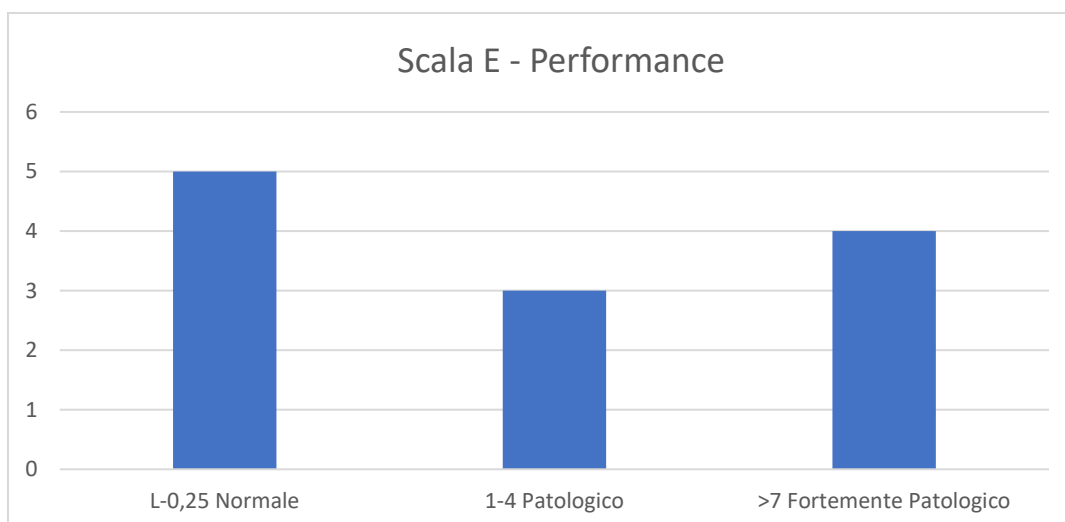


Figura 48. Alterazioni *Scala Performance*

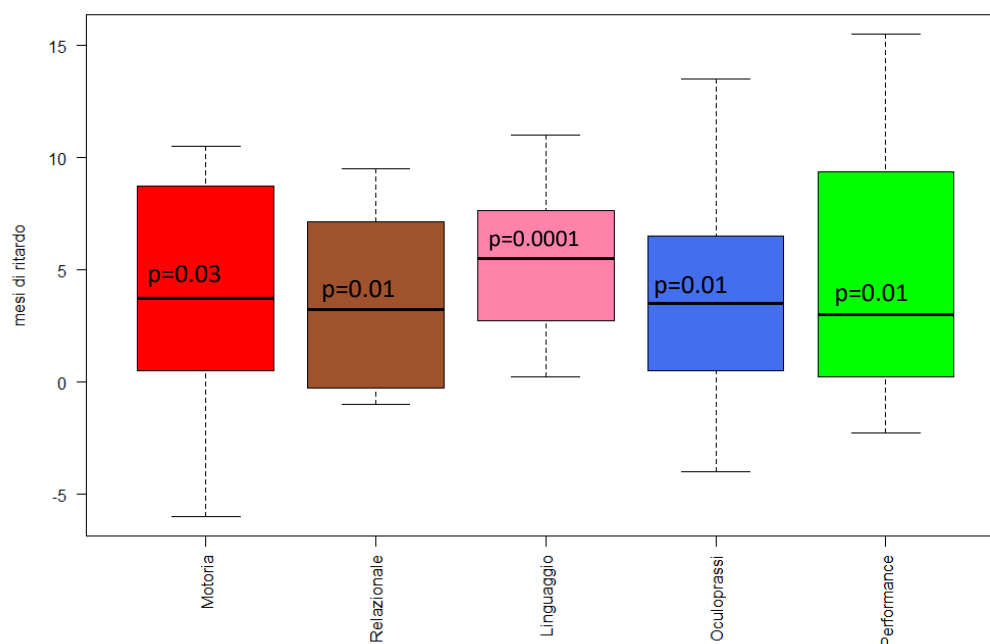


Figura 49. T-Test Delta test di livello

Infine, le differenze osservate tra età mentale ed anagrafica sono state valutate mediante T-Test per dati appaiati, e le differenze negative tra i due dati (ritardo di sviluppo) sono risultate statisticamente significative in ogni sottoscala, in particolare, la differenza osservata alla scala C (Linguaggio) è risultata molto significativa ($p=0,0001$), con un valore massimo di Delta di -11 mesi e con tutti i casi che presentavano ritardo nello sviluppo del linguaggio (Figura 49).

Esame tossicologico

Dei 21 casi in analisi, 14 (67%) hanno effettuato un test tossicologico del capello con risultato positivo: di questi, 6 (43% dei positivi) mostravano positività per una singola sostanza (cocaina o oppiacei), 8 (57%) per due o più.

I casi positivi alla Cocaina e ai suoi metaboliti al momento della diagnosi risultavano 12, ovvero l'86% dei casi positivi totali, dei quali 5 risultavano positivi anche a cannabinoidi (THC): le concentrazioni rilevate risultavano comprese in un intervallo tra 0 ng/mg e 0,1 ng/mg su tutta la lunghezza del capello, sia per la sostanza principale (cocaina) che per i suoi metaboliti (ove presenti), in 3 casi (25%), tra 0,1 ng/mg e 0,9 ng/mg in 4 casi e nel 42% dei casi positivi la concentrazione era sopra 1 ng/mg. Per quanto riguarda i 2 casi di positività alla morfina, entrambi mostravano una concentrazione tra 0,1 ng/mg e 0,9 ng/mg (Figura 50).

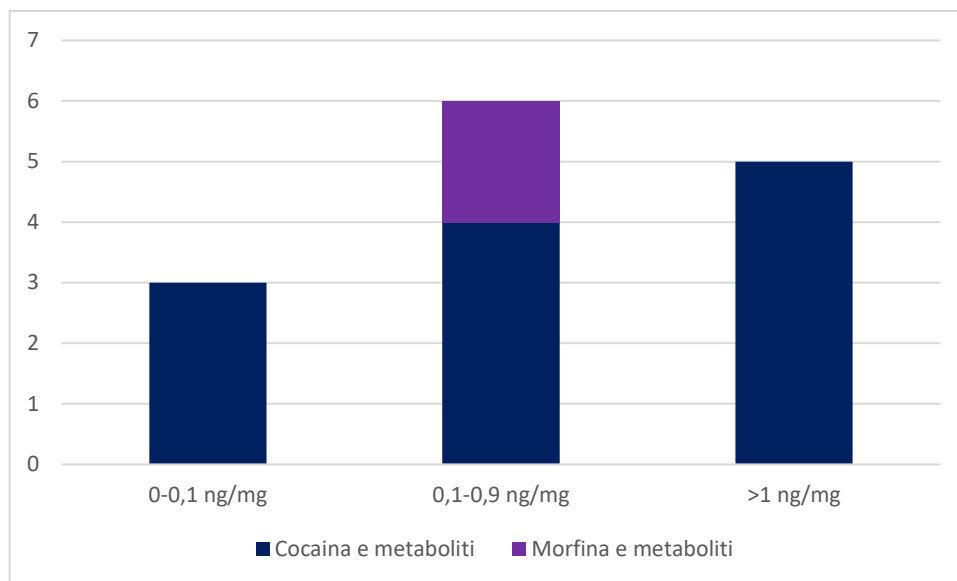


Figura 50. Concentrazioni rilevate all'esame tossicologico su matrice cheratinica

Le indagini di neuroimaging: misure qualitative, semiquantitative e quantitative

I 21 casi hanno eseguito un esame di neuroimaging acquisito per mezzo di Risonanze Magnetiche con Diffusore di Tensione (RMN-DTI).

L'età del campione al momento dell'esame strumentale mostrava la seguente distribuzione per età (anni) (Figura51):

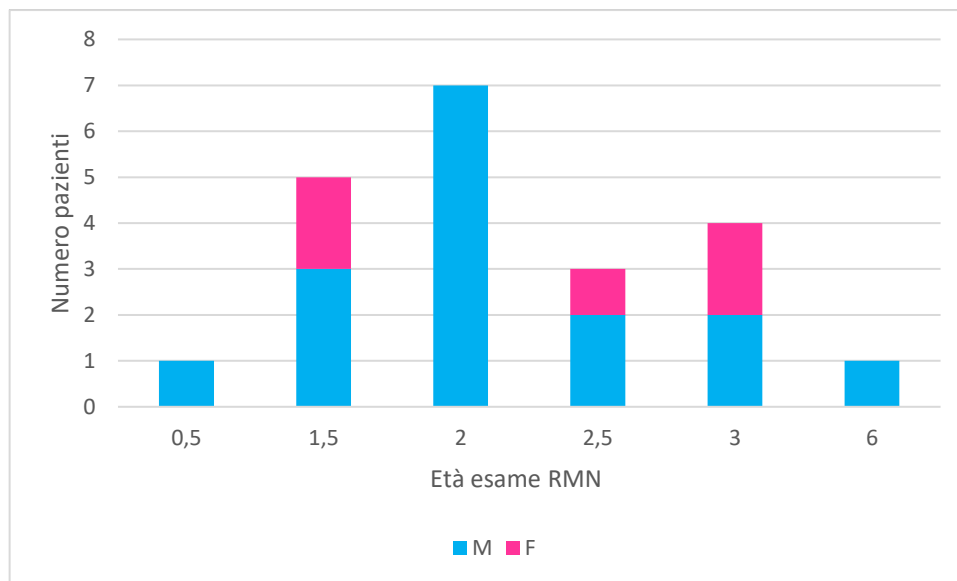


Figura 51. Distribuzione per età alla diagnosi

In ciascun esame di Risonanza Magnetica è stata ricercata la presenza di diversi tipi di alterazioni, quali ad esempio alterazioni a livello della sostanza bianca, presenza di possibili ritardi nel processo di mielinizzazione, assottigliamento del corpo calloso o aumento negli spazi perivascolari di Virchow-Robin.

Solamente 2 casi hanno riportato un esame strumentale totalmente negativo, mentre i restanti esami riportavano da minimo un'alterazione (3 casi, 14%) a massimo 7 alterazioni (1 caso, 5%) come indicato in Figura 52.

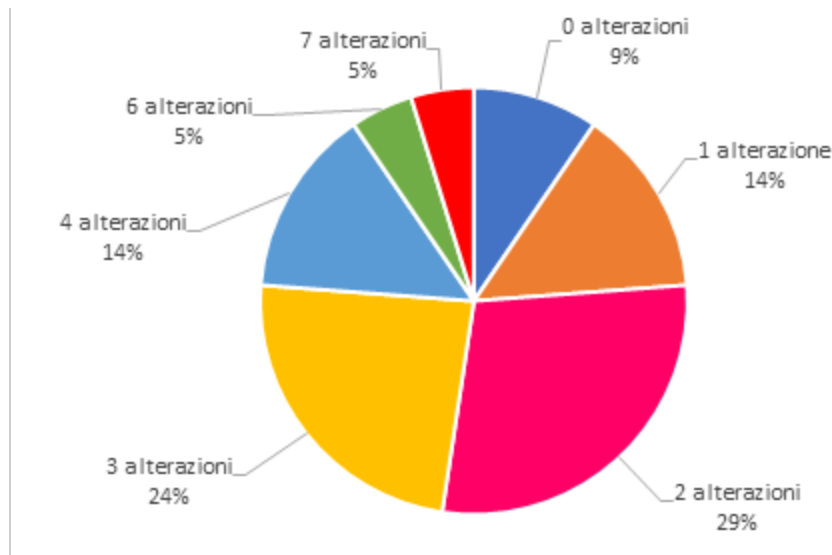


Figura 52. Numero di alterazioni

I due reperti di imaging più frequenti risultano essere la presenza di esiti gliotici, presenti in 12 casi (57%) e il riscontro di spazi di Virchow-Robin aumentati, presenti in 11 casi (52%) come in figura 53.

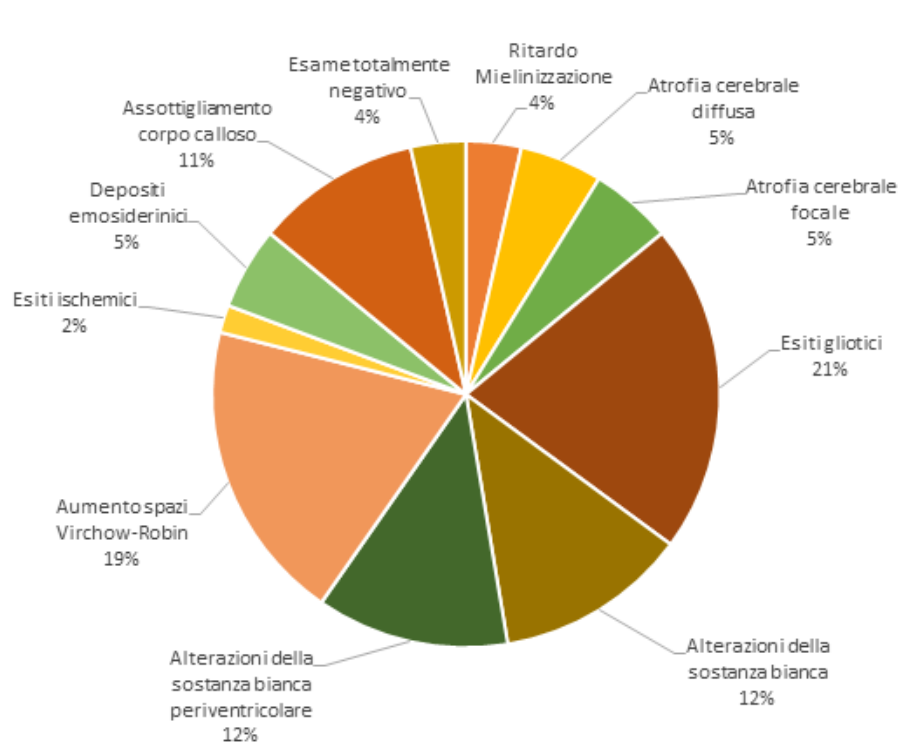
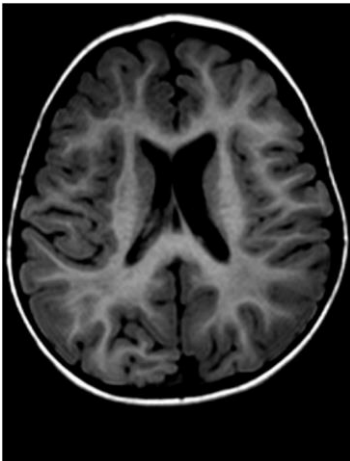
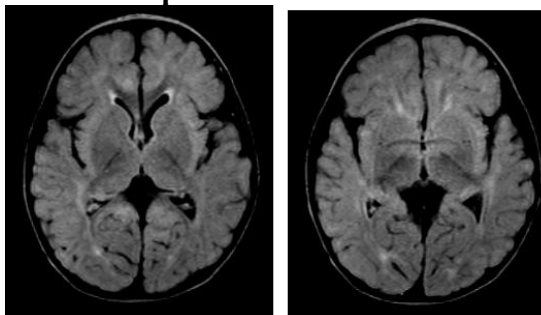
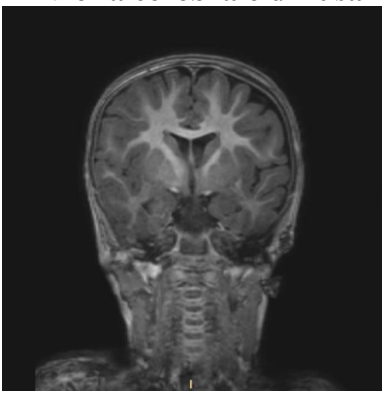
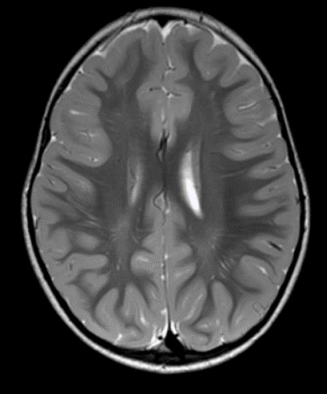
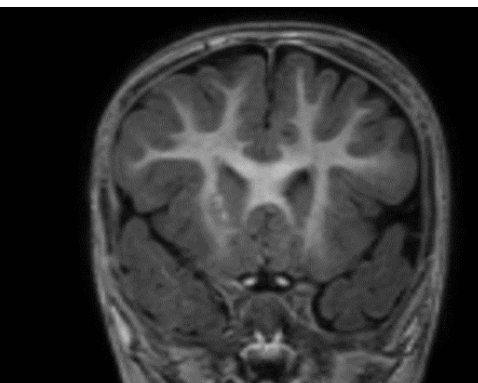
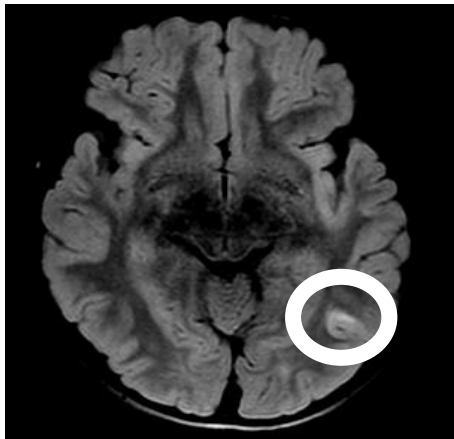
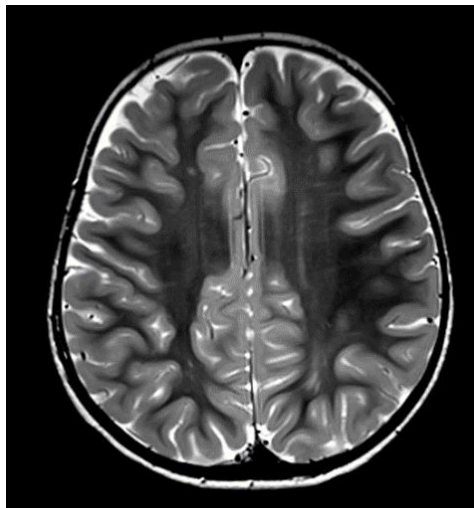
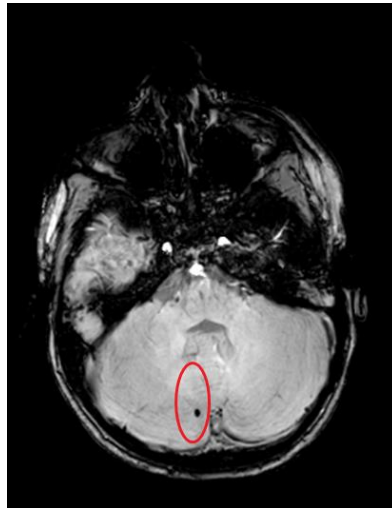
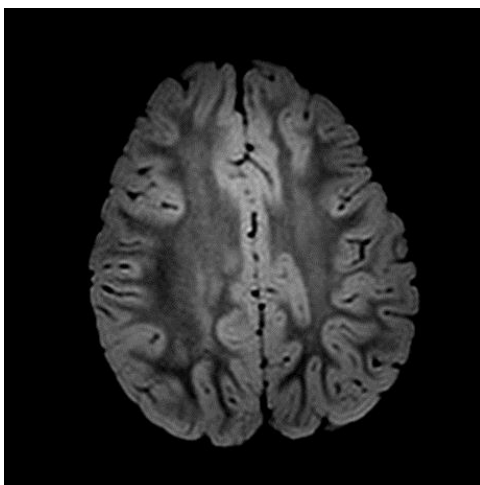
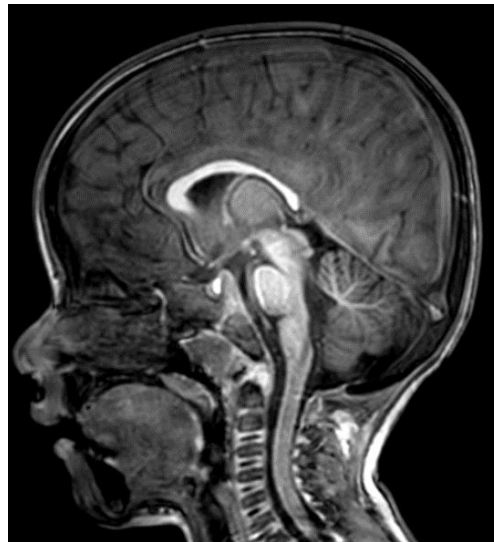


Figura 53. Tipo di alterazioni all'esame neurologico

Nella tabella seguente sono mostrati a titolo di esempio, i reperti indicati con un'immagine esemplificativa di uno dei casi della casistica che presentava l'alterazione (TabellaX):

Tabella X: Alcuni esempi di alterazioni qualitative alla RMN.

<p>Ritardo Mielinizzazione</p> 	<p>Alterazioni della sostanza bianca periventricolare</p> 
<p>Atrofia cerebrale diffusa</p> 	<p>Aumento spazi Virchow-Robin</p> 
<p>Atrofia cerebrale focale</p> 	<p>Esiti ischemici</p> 

Esiti gliotici**Depositi emosiderinici****Alterazioni della sostanza bianca****Assottigliamento corpo calloso**

Inoltre, sono state misurati gli spessori di corpo, ginocchio e splenio dei 21 corpi callosi in esame, confrontandoli con i valori standard di riferimento per età. La divisione percentile per ciascuna area valutata risultava come riportato in tabella XI.

Tabella XI: Elenco punteggi percentili attribuiti alle misure del corpo Calloso

ID	età anni	Ginocchio misura grezza (mm)	Percentile Ginocchio	Corpo misura grezza (mm)	Percentile Corpo	Splenio misura grezza (mm)	Percentile Splenio	SCORE TOTALE
5	0,5	7,7	50	3,1	50	6,3	50-75	0
6	1,5	8,2	75	4,5	50	8,3	75	2
28	1,5	7,4	50	4,4	50	8,3	75	1
37	1,5	7,5	50	5,1	75	7,5	50	1
42	1,5	7,3	50	8,9	97	8,2	75	3
50	1,5	7,8	50	3	3	7,8	50	2
2	2	9,3	50-97	5,1	50	8,2	50	1
9	2	8,8	50	3,3	3	6,8	3	4
12	2	10	50-97	5,1	50	10,1	97	3
24	2	8	50	4,1	50	7,3	25	1
34	2	3,8	<3	1,5	3	4,5	3	6
49	2	3,4	<3	1,7	3	2,9	3	6
53	2	8,1	50	4,1	50	7,7	25	1
20	2,5	7,9	3_50	4,6	50	7,7	75	2
35	2,5	10,3	50-97	5,06	50	8,8	50	1
41	2,5	10,3	50-97	4,9	50	8,2	50	1
39	3	8,6	50	6,2	75	8,05	50	1
40	3	10,3	50_97	6,9	75	8,8	50	3
51	3	7,9	3_50	3,4	3	7,8	25	3
54	3	6,8	3	3,9	3	4,3	3	6
43	6	8,3	3_50	4,8	25	11,2		3

Sulla base dello score individuato per misurare il corpo calloso si è rilevato che circa il 60% dei bambini presenta alterazioni patologiche o fortemente patologiche, mentre risulta nella norma in poco più del 40% dei casi (TabellaXII)

Tabella XII Score totale Corpo Calloso

Score Totale Corpo Calloso	N	
Score Totale 0-1 normale	9	43%
Score Totale 2-3 Patologico	8	38%
Score Totale 4-6 Fortemente Patologico	4	19%

Nella tabella seguente si riporta la distribuzione per score alla RMN delle principali variabili caratterizzanti i vari pazienti.

Tabella XIII: Distribuzione delle variabili del paziente in relazione all'analisi qualitativa e quantitativa della RMN

Variabili		Esito RMN				N Casi
		Normale	Lieve	Medio	Grave	
Età alla diagnosi (anni)	0a		16.7	33.3	50.0	6
	1a	11.1	11.1	55.6	22.2	9
	2+a	16.7	33.3	16.7	33.3	6
Sesso	F		20.0	20.0	60.0	5
	M	12.5	18.7	43.8	25.0	16
Età alla RMN (mesi)	05-18m	25.0	50.0	25.0		4
	19-24m			42.7	57.3	7
	25++m	10.0	20.0	40.0	30.0	10
Maltrattamento Fisico	Assente	8.3	16.7	41.7	33.3	12
	Presente	11.2	22.2	33.3	33.3	9
Neglect nutrizionale	Assente	14.3	21.4	28.6	35.7	14
	Presente		14.3	57.1	28.1	7
Chemical Abuse	Assente		14.3	71.4	14.3	7
	Cocaina	25.0	50.0		25.0	4
	Cocaina+altro	10.0	10.0	30.0	50.0	10
Shaken Baby Syndrome	Assente	11.8	23.5	41.2	23.5	17
	Presente			25.0	75.0	4
Abuso Psicoemozionale	Assente	10.0	20.0	35.0	35.0	20
	Presente			100		1
Violenza assistita	Assente	5.6	16.6	38.9	38.9	18
	Presente		50.0	50.0		3
GMDS Motoria	Normale	33.3		33.3	33.3	3
	Medio		20.0	40.0	40.0	5
	Grave		25.0	50.0	25.0	4
GMDS Relazionale	Normale	16.7	16.7	50.0	16.7	6
	Medio		33.3		66.7	3
	Grave	.		66.7	33.3	3
GMDS Linguaggio	Normale		33.3	33.3	33.3	3
	Medio	25.0		75.0		4
	Grave		20.0	20.0	60.0	5
GMDS Oculoprassica	Normale	25.0	.	50.0	25.0	4

	Medio		40.0	40.0	20.0	5
	Grave			33.3	66.7	3
GMDS Performance	Normale	25.0		50.0	25.0	4
	Medio		66.7	33.3		3
	Grave			40.0	60.0	5
Circonferenza cranica	3%		25.0	25.0	50.0	4
	10%	20.0		40.0	40.0	5
	25-50%		40.0	40.0	20.0	5
	75++%	14.3	14.3	42.8	28.6	7
Corpo Calloso	Normale	11.2	44.4	22.2	22.2	9
	Poco alterato	12.5		50.0	37.5	8
	Molto alterato			50.0	50.0	4

Co-occorrenza maltrattamento

Maltrattamento fisico: presente in 9/21 bambini, che circa nel 70% presentano esiti di risonanza medio gravi;

Chemical abuse: presente in 14/21 bambini, circa il 65% di questi ha esiti di risonanza medio gravi;

Shaken Baby Syndrome: presente in 4 casi che hanno tutti esiti di risonanza medio-gravi;

Violenza assistita: presente in 3 casi il cui 50% ha esito di risonanza di media gravità;

Neglect nutrizionale: presente in un terzo dei casi, e più dell'85% di questi presenta esiti medio-gravi alla risonanza.

Circonferenza cranica

4/21 nel terzo percentile, 75% con esito di risonanza medio-grave;

5/21 nel decimo percentile, 80% con esito di risonanza medio-grave;

5/21 nel 25-50esimo percentile, 60% con esito di risonanza medio-grave.

Griffiths

Solo 12 bambini hanno potuto effettuare i test GMDS, tra questi:

scala motoria: gravi 4/12, di cui il 75% con esito di risonanza medio-grave;

scala relazionale: gravi 3/12, tutti con esito di risonanza medio-grave;

scala linguaggio: 5/12 sono gravi, e l'80% ha esito di risonanza medio-grave;

scala oculoprassica: 3/12 sono gravi, e tutti con esito di risonanza medio-grave;

scala performance: gravi 5/12, tutti con esito di risonanza medio-grave.

Corpo calloso

Confrontando gli esiti della risonanza (score in classi) si osserva che 1/3 del campione analizzato presenta esiti francamente patologici, di questi il 70% presenta corpo calloso alterato. Meno del 5% ha una risonanza normale con corpo privo di alterazione mentre ed il 10% di tutti i bambini presenta esito di risonanza grave con corpo calloso francamente alterato.

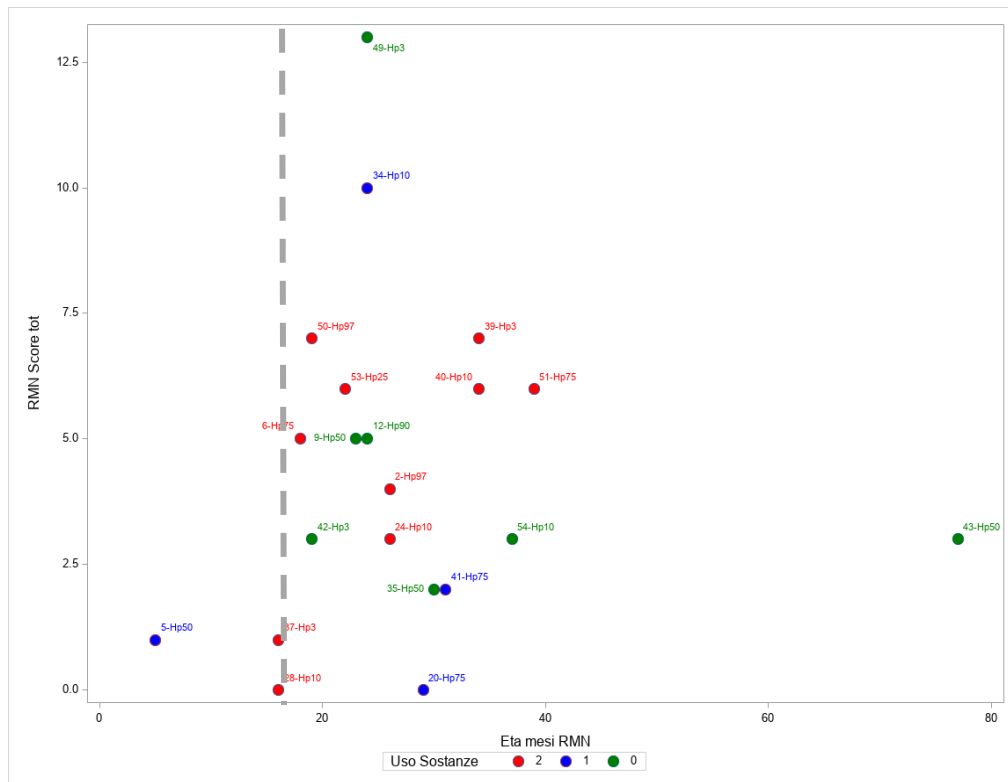
Tabella XIV: Correlazione tra gravità dei danni cerebrali misurati dello score complessivo di alterazioni qualitative della RMN e misure quantitative del Corpo Calloso e performance di sviluppo definite dalle sottoscale Griffith.

Pearson Correlation Coefficients				
	Score_totale_IMG	Score_Amigdala	score_cc_tot	RMN_Score_tot
delta	0,57291	-0,05574	0,51863	0,58618
	0,0515	0,8707	0,0841	0,0452
	12	11	12	12
delta_A	0,34423	0,08331	0,3361	0,32662
	0,2732	0,8076	0,2855	0,3001
	12	11	12	12
delta_B	0,41581	-0,25383	0,35594	0,47037
	0,1788	0,4514	0,2561	0,1228
	12	11	12	12
delta_C	0,4925	-0,06738	0,44142	0,50388
	0,1038	0,844	0,1508	0,0949
	12	11	12	12
delta_D	0,70492	0,1198	0,65507	0,67785
	0,0105	0,7257	0,0208	0,0154
	12	11	12	12
delta_E	0,64941	-0,02668	0,59263	0,66
	0,0223	0,9379	0,0423	0,0195
	12	11	12	12

Esiste una correlazione significativa tra valutazione globale della Scala Griffith in termini di deficit di età di sviluppo rispetto all'anagrafica del soggetto e Score complessivo descrivente la gravità del danno cerebrale derivante dalla valutazione congiunta delle caratteristiche qualitative di lettura delle RMN e dalle alterazioni nella misurazione quantitativa del Corpo Calloso. Questa correlazione è più intensa e significativa utilizzando la Sottoscala Oculoprassica ($p=0,015$), si riduce per la sottoscala del linguaggi, mentre diventa sempre meno significativa passando nelle sottoscale personale-sociale e motoria. Ciò induce a ritenere che la sottoscala oculoprassica abbia una funzione prognostica rispetto ai danni strutturali cerebrali maggiore delle altre valutazioni. Il danno della sottoscala del linguaggio si manifesta in modo più evidente in funzione della gravità del danno cerebrale, mentre i danni della scala sociale e di quella motoria si manifestano solo ad entità sempre superiori di danno della morfologia cerebrale.

Rappresentazione grafiche per identificare i gruppi di pazienti per

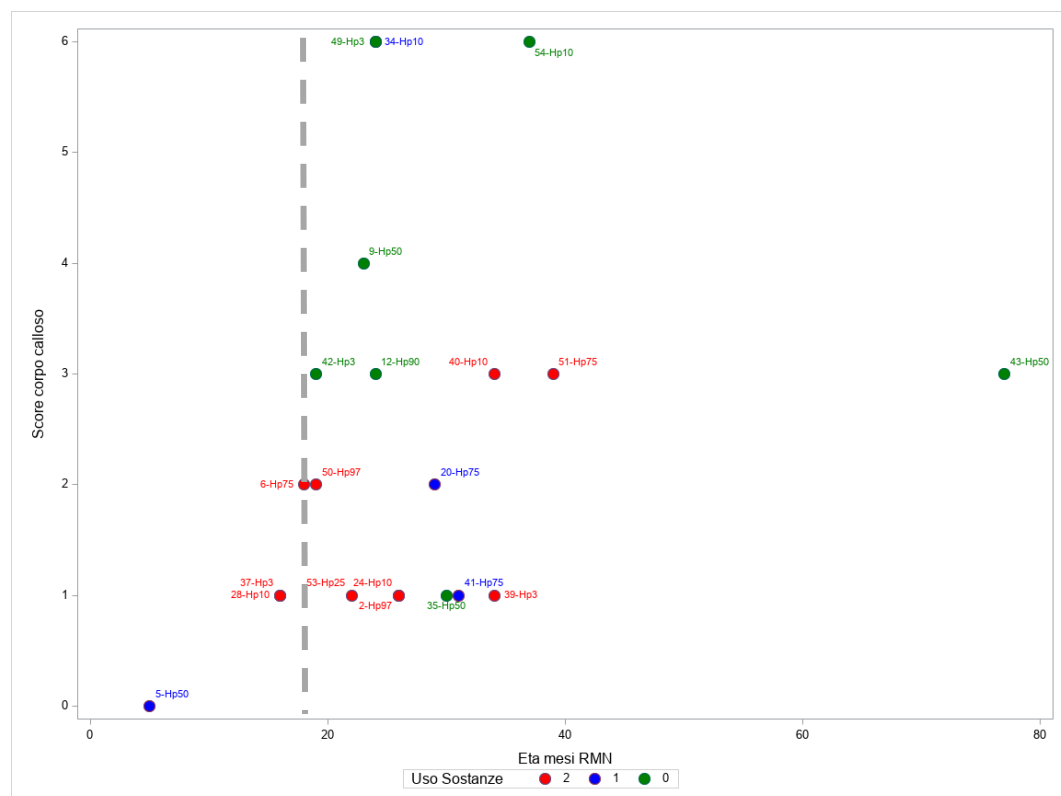
FiguraXV: RMN score vs Età in mesi RMN Vs Uso sostanze



Nella figura XV è descritta la distribuzione dei singoli casi studiati in relazione all'età del bambino alla RMN e allo score di gravità nella lettura qualitativa delle neuroimmagini. I colori indicanti i puntatori dei singoli casi descrivono l'eventuale presenza contemporanea di Chemical Abuse legato all'assunzione di una o più sostanze. I pallini verdi definiscono i soggetti che non hanno assunto sostanze e quelli blu quelli che hanno assunto un'unica sostanza. I punti rossi definiscono i soggetti che hanno presentato un quadro di chemical abuse grave con l'assunzione di più sostanze. La prima evidenza è che comunque il quadro di compromissione neuroradiologica cerebrale è sempre tendenzialmente contenuto entro i primi 18 mesi, mentre successivamente si assiste ad un importante scalino con evidenze di maggior compromissione nella grande maggioranza dei casi. I soggetti che assumono più sostanze tendono ad avere un quadro neuroradiologico più compromesso. La maggior compromissione si ha peraltro nei casi che presentano contemporaneamente al neglect uno shaken baby o neglect con deficit nutrizionali gravi per persistente deficit dell'alimentazione. Elementi che si associano ad un maggior grado di compromissione neuroradiologica sono la compresenza di un'importante chemical abuse, di uno shaken baby o di un neglect nutrizionale rilevante. Quindi, oltre ai danni provocati dall'applicazione di forze cinetiche, sono comunque di grande impatto i danni provocati dall'assunzione di sostanze e/o dalla

malnutrizione. Nella figura successiva, si ripete la stessa analisi in relazione allo score dato dalle misure quantitative del Corpo Calloso. In questo caso, si conferma il gradino dopo i 18 mesi e le condizioni che si associano ad assunzione di sostanze o a Shaken Baby sono associate a misure più inferiori degli assi del corpo calloso, mentre gli altri Neglect tendono ad avere delle misure più alte e quindi più prossime alla normalità (figura CCC).

Tabella XVI: Score corpo calloso vs Età in mesi RMN Vs Uso sostanze



Analisi delle Corrispondenze multiple

All'analisi delle corrispondenze multiple si è osservata un'aggregazione delle variabili in cui esiste un (vettore)

L'analisi delle corrispondenze multiple cerca di estrarre dalle variabili in esame uno o più fattori latenti che

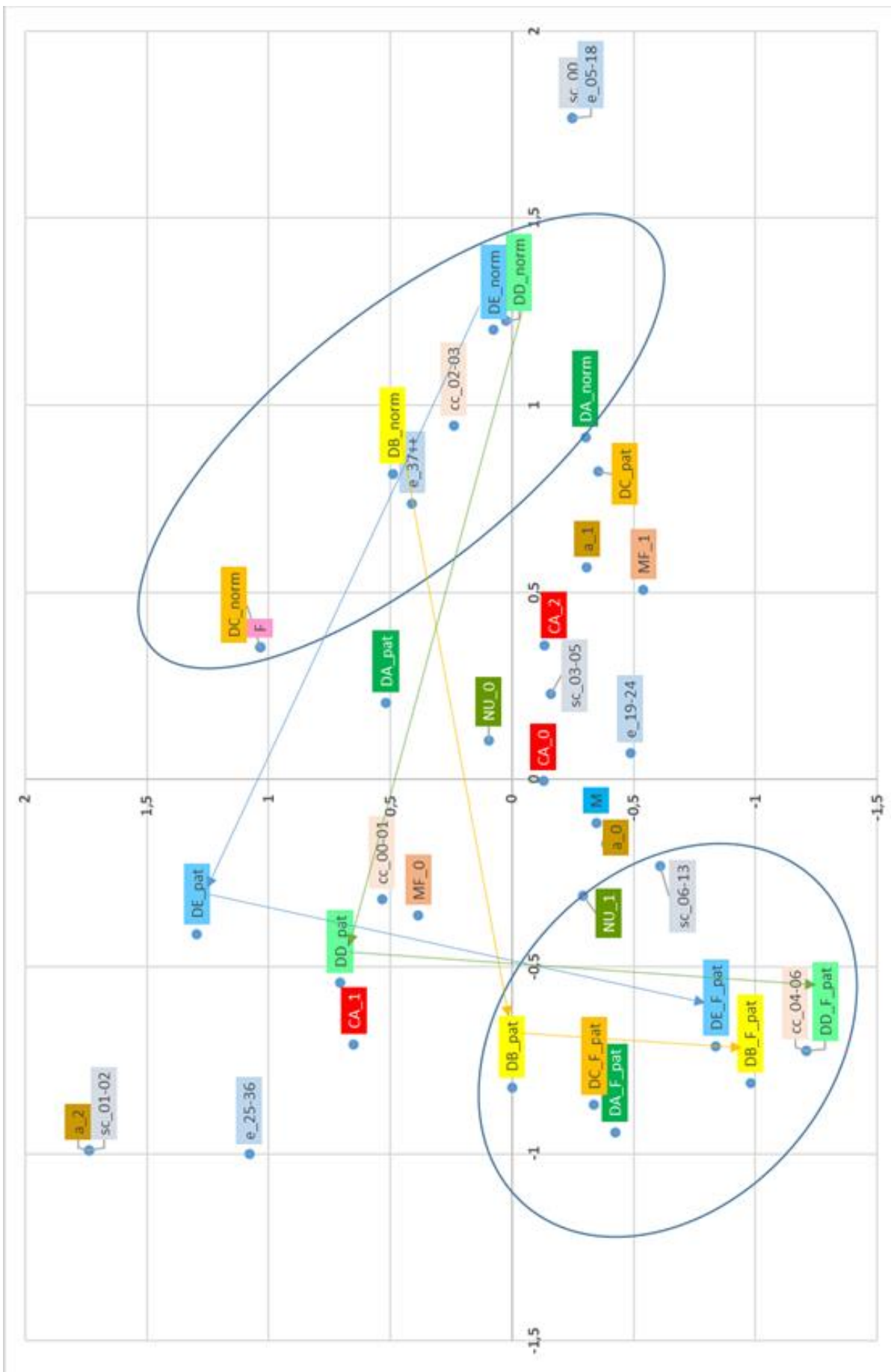
Vengono poi definiti dalle modalità che li estremizzano (li portano agli estremi).

Ogni fattore spiega una quota della variabilità (inerzia) dell'insieme dei dati.

Vengono di norma considerati i primi due fattori, che nel nostro caso spiegano il 42 % della variabilità.

Si può osservare la presenza di un gradiente di gravità dei fenomeni osservati, andando in senso diagonale tra il primo quadrante, che contiene valori lievi-fisiologici, e il terzo quadrante, che contiene le variabili caratterizzate da quadri francamente patologici: subscale GMDS patologiche o francamente patologiche tutte concentrate nel quadrante in basso a sinistra aggregati con gli score patologici delle RMN e del corpo calloso. Nel quadrante diametralmente opposto si concentrano invece le variabili normali sia delle scale GMDS che del corpo calloso. Per valutare l'inter-relazione tra le variabili descrittive le caratteristiche del bambino (età, sesso, tipo di diagnosi di maltrattamento, maltrattamento eventualmente associato, tipo di sostanze assunte eccetera), dei danni della struttura cerebrale descritti in termini qualitativi e secondo le misure quantitative del corpo calloso e le performance descritte dalle sottoscale della Griffith abbiamo svolto un'analisi delle corrispondenze multiple visibili nel grafico CCC. Tutte le variabili sono state utilizzate come variabili attive e quindi sono state proiettate in un piano definito da due assi (X e Y) costituiti dalla combinazione delle stesse variabili e dei suoi residui, in modo da giustificare la quantità massima ottenibile di varianza (42%). La posizione delle specifiche modalità di ciascuna variabile nei quattro settori del piano inferiore sinistro, superiore sinistro, inferiore destro, superiore destro, da il segno di come tendono ad aggregare all'interno della nostra casistica. Ciò che è di interesse è valutare le variabili e le loro modalità che tendono a estremizzare la condizione di sottogruppi di pazienti presenti nel nostro campione. Le modalità che più si posizionano vicino allo 0 sono quelle meno significative. È rilevante anche valutare se modalità diverse della stessa variabile si pongono nelle aree estreme secondo un verso logico e relazionato all'intensità del fenomeno. La lettura del grafico rende evidenti due aree estremizzate: quella dell'estremo del quadrante inferiore sinistro e quella dell'estremo del quadrante superiore destro, indicati da due aree ellittiche. Le variabili comprese nel quadrante inferiore sinistro riguardano le sottoscale della Griffith, cioè le performance del bambino, le misure quantitative del corpo calloso, lo score qualitativo della RMN. Nel quadrante estremizzato, tutte queste variabili sono comprese nelle loro modalità di danno maggiore: sono quindi le performance peggiori della sottoscala Oculopressica, delle sottoscale del linguaggio, sociale e delle performance; inoltre, nella stessa area si trovano le modalità di peggior danno quantitativo del corpo calloso e peggior danno qualitativo della RMN. In quest'area si proiettano i casi che prima avevamo

conosciuto come i più gravi. Viceversa, nell'ellissi del quadrante superiore destro, troviamo le stesse variabili ma nelle modalità di normalità: normalità nelle sottoscale di sviluppo, danno lieve del corpo calloso, normalità o danno lieve dello score qualitativo della RMN. Da sottolineare come gli andamenti delle scale oculoprassiche, del linguaggio, delle performance seguano un andamento analogo di distribuzione nei quadranti, secondo una logica che rispetta la più alta intensità in termini di gravità del fenomeno a partire dal quadrante inferiore sinistro fino ad un minor grado di gravità nel quadrante superiore destro. Ciò dimostra che le variabili descrittive la struttura cerebrale, quelle descrittive le performance e la storia del bambino tendono ad aggregarsi in base alla gravità del danno in gruppi che si dimostrano più omogenei del resto della distribuzione delle variabili e dei pazienti. Saranno proprio queste variabili oggetto delle successive analisi che abbiamo condotto per verificare le ipotesi di relazione tra tipi di maltrattamento, struttura cerebrale definita dalle risonanze e performance del bambino.



Infine, abbiamo voluto valutare se esistesse una relazione significativa tra i danni morfologici cerebrali, definiti globalmente dallo score che somma i danni qualitativi alle misure quantitative del corpo calloso, e alcune caratteristiche già evidenziate nelle analisi precedenti quali l'età del bambino, i tipi di maltrattamento eventualmente presenti contemporaneamente e le performance definite dalle sottoscale Griffith. In quest'analisi, queste possibili variabili esplicative sono considerate contemporaneamente ed è quindi possibile mettere in luce eventuali potenziamenti tra di esse, o effetti di protezione o esclusione. Per rendere più solido il risultato si è utilizzata la metodologia Stepwise, che permette l'ingresso sequenziale delle variabili che più spiegano la variabilità del fenomeno studiato, in questo caso la gravità del danno morfologico cerebrale. Man mano che una variabile molto esplicativa, cioè che spiega la maggior parte della variabilità del fenomeno, entra nell'analisi, si definiscono i coefficienti, cioè i suoi pesi, e la relativa significatività. Ai passi successivi dell'analisi, entrando una nuova variabile, si ridefiniscono sia i coefficienti sia le relative significatività. Il modello, nel suo complesso, giustifica in grandissima parte la gravità del quadro morfologico cerebrale ($R=0,92$, $p=0,002$). L'algoritmo definito dall'analisi segue una logica molto chiara: la presenza di maltrattamento fisico e il ritardo sempre più grave della scala oculoprassica aumentano in modo rilevante e significativo il rischio di un danno morfologico cerebrale grave, mentre la performance linguistica non carente o non eccessivamente carente sta ad indicare un danno meno grave. Solo queste tre variabili sono capaci di giustificare la quasi totalità della variabilità dei quadri morfologici cerebrali definiti dalla RMN. Tra le tre, certamente il deficit nella scala oculoprassica è quella più rilevante e significativa.

Tabella XX: Regressione multipla: variabile dipendente score globale di danno alle rmn in relazione all'età del bambino, ai tipi di maltrattamento contemporaneamente presentati e alle performances definite dalle sottoscale griffith

Analysis of Variance					
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	3	268,68462	89,56154	13,95	0,0024
Error	7	44,95174	6,42168		
Corrected Total	10	313,63636			
Root MSE	2,5341	R-Square	0,8567		
Dependent Mean	9,18182	Adj R-Sq	0,7953		
Coeff Var	27,59914				
Parameter Estimates					
Variable	Parameter Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t	Type II SS
Intercept	5,86136	2,064	2,84	0,0251	51,78733
Diagnosi di Maltrattamento Fisico	5,63543	1,54261	3,65	0,0081	85,70155
Sottoscala linguaggio Griffith	-0,82407	0,47689	-1,73	0,1276	19,17528
Sottoscala Oculoprassica Griffith	1,34155	0,31716	4,23	0,0039	114,89339

DISCUSSIONE

Come più volte sottolineato nel corso del presente elaborato di tesi, i fenomeni della violenza e del maltrattamento, comprensivo di comportamenti sia omissivi sia agiti nei confronti dei bambini e degli adolescenti, è stato riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, ormai da più di vent'anni, come una delle principali cause esterne di malattia e tra i principali fattori in grado di influenzare in modo determinante la salute e lo sviluppo delle vittime. Un corpo crescente di ricerca e di letteratura scientifica ha inoltre mostrato che più precoce è il maltrattamento, già fin dalle prime fasi di vita, compresa quella uterina, più gravi saranno i danni allo sviluppo prima alle strutture e ai meccanismi di regolazione fine e poi alla funzione.

I meccanismi della violenza, infatti, stanno alla base di importanti alterazioni biologiche, biochimiche, endocrinologiche, strutturali e funzionali che possono compromettere in modo grave, e talvolta permanente, la salute e il benessere di bambini e adolescenti, con conseguenze spesso immediate, che tendono a persistere e perdurare nel tempo, talvolta fino all'età adulta e tardo-adulta, con lo sviluppo di disabilità e patologie croniche spesso gravemente invalidanti.

Il miglioramento delle tecniche di *imaging* e *neuroimaging* quali le DTI e le trattografie e con la diffusione di metodi innovativi di analisi automatica e semiautomatica biometrica, morfometrica, trattografica e funzionale, ha reso possibile l'evidenziarsi di danni strutturali molto precoci ad esempio in molte condizioni patologiche su base genetica o malformativa. Solo recentemente alcuni Autori hanno iniziato a considerare la violenza ed i fenomeni ad essa correlati - ad esempio esposizione a stupefacenti ed alcol o condizioni di malnutrizione- quale possibile *noxa patogena* in grado di produrre alterazioni allo sviluppo del cervello.

Il presente elaborato di tesi illustra le fasi preliminari di un più ampio progetto di ricerca che mira a valutare l'applicazione di tecniche di *imaging* di base e avanzate, partendo dalle analisi qualitative di immagine fino ad arrivare allo studio dei tratti di sostanza bianca mediante DTI e alle trattografie, nell'analisi di casi con diagnosi di maltrattamento, in particolare nella sottoforma clinica del child neglect, per arrivare a formulare una sempre più precisa diagnosi di danno ed una prognosi a

breve, medio e lungo termine, correlando i riscontri strumentali con i dati clinici, strumentali e funzionali.

Il progetto di tesi si è sviluppato analizzando le caratteristiche di un sottogruppo di pazienti con diagnosi di neglect effettuata nei primi 3 anni di vita: questa scelta mira ad individuare elementi precoci di danno in modo da poter orientare le scelte cliniche e terapeutiche, oltre che le azioni di tutela, nella consapevolezza che in questa fasce di età esistono pochi e nessun riferimento di normalità.

I pochi studi disponibili in questo campo infatti hanno reclutato soggetti adolescenti o giovani adulti vittime di neglect nella prima o seconda infanzia.

La scelta di valutare i bambini precocemente neglect attraverso l'uso di metodi di neuroimmagini tra cui la DTI è comunque particolare proprio perché riguarda un tipo di maltrattamento per molti versi ritenuto di minor rilevanza clinica, di interesse squisitamente psicosociale e assistenziale e ancora frequentemente ritenuto del tutto emendabile nei danni prodotti solo sostituendo un ambiente trascurante con un altro ambiente.

Proprio la percezione della minore gravità e di un minore coinvolgimento nei meccanismi di neurosviluppo della condizione di neglect porta frequentemente a una spesso impressionante dilazione nella formulazione della diagnosi e ancora maggiore attesa nel prendere delle decisioni di intervento.

Questi interventi molto spesso consistono in un supporto per la persistenza della famiglia spesso nelle stesse condizioni di base in cui il neglect si è manifestato.

I risultati del lavoro di tesi hanno incontestabilmente dimostrato che già entro i primi tre anni di vita questi bambini presentano dei danni cerebrali gravi o gravissimi, in gran parte non totalmente recuperabili e spesso non recuperabili affatto.

Il danno ai meccanismi di neurosviluppo che la condizione di per se produce, limitano e modificano la parabola dello sviluppo individuale geneticamente definito: la gravità di tale ridefinizione agisce anche sui gradi di libertà che rimangono e che sono la base del possibile recupero successivo basato sulle potenzialità della plasticità cerebrale di ciascun soggetto.

Più grave è il danno, minore è la parabola di sviluppo consentita e più stretta è la forbice dei gradi di libertà consentita e quindi del possibile recupero.

Perché il danno strutturale sia visibile attraverso un'indagine comunque grossolana come la risonanza magnetica cerebrale, è necessario che siano già stati pienamente sviluppati tutti i meccanismi patologici e abbiano già prodotto il loro esiti.

L'atrofia cerebrale ad esempio è un esito e richiede tempo perché si possa evidenziare, ugualmente il ritardo di mielinizzazione, o gli esiti gliotici della sostanza bianca sottocorticale.

Nei nostri dati si vede chiaramente che dopo i primi 18 mesi si manifestano tutti questi esiti in modo chiaro, tanto che lo score della lettura qualitativa delle risonanze ha un netto incremento a scalino.

I danni cerebrali già definiti dal neglect sono di gran lunga peggiorati dalla copresenza di altre forme di maltrattamento.

In particolare l'assunzione di sostanze come cocaina, cannabinoidi e oppioidi, specie se in associazione, determina di per sé gravi alterazioni nello sviluppo cerebrale che s potenziano con la presenza anche di una condizione trascurante.

Qualora la trascuratezza comporti anche una grave malnutrizione, con privazione del cibo, i danni cerebrali sono gravissimi e quasi paragonabili a quelli che ritroviamo nei bambini neglect che subiscono anche uno shackeraggio.

È molto rilevante definire le tipologie e l'entità del danno di ciascun soggetto trascurato perché da esso dipendono la prognosi e il tipo di trattamento da intraprendere.

L'analisi delle corrispondenze e le regressioni multiple dimostrano infatti una relazione strettissima tra dati neuroradiologici e scale di performance del soggetto, indicando ancora una volta come sia l'elemento organico il trascinateore delle difficoltà nello sviluppo presentati da questi bambini e come l'elemento psicosociale sia una conseguenza di tale danno e non il *primum movens*.

Un ulteriore risultato rilevante dall'analisi dei dati è che tutti i bambini presi in esame presentavano alle valutazioni psicometriche un ritardo di sviluppo globale e in ciascuna delle sottoscale da lieve a molto grave. Tale evidenza è risultata significativa per tutte le sottoscale, in modo particolare per la scala del linguaggio ($p < 0,0001$). La sottoscala che è più relazionata al danno cerebrale morfologico è comunque quella oculoprassica che può essere facilmente quindi usata come elemento prognostico, proxy del danno nella curva di sviluppo di cui abbiamo parlato sopra e delle possibilità di efficacia degli interventi.

La persistenza degli elementi negativi ambientali ed eventualmente dell'assunzione di sostanze non fa altro che peggiorare il danno strutturale cerebrale e di conseguenza i danni nelle performance e nello sviluppo globale.

Si innesca perciò un meccanismo negativo che porta il bambino ad un progressivo declino nelle sue interazioni con l'ambiente e con gli altri, a successivi fallimenti ad esempio con i pari o scolastici e a una parabola purtroppo estremamente frequente che porta questi soggetti a presentare multiproblematicità ancora prima dell'età adolescenziale.

Un elemento non trattato nel presente lavoro, ma per il quale abbiamo evidenziato elementi suggestivi, è quello che probabilmente danni nello sviluppo cerebrale siano presenti già alla nascita a causa del negativo ambiente materno subito dal feto. I ritardi dell'accrescimento che sono così frequentemente presenti in questi casi già alla nascita e anche le basse circonferenze craniche sono infatti elementi suggestivi che inducono a ritenere importanti studi di diagnostica per immagine già nei primissimi giorni di vita.

Il lavoro della tesi per quanto ancora embrionale, tocca aspetti essenziali del neurosviluppo e pone interrogativi molto pesanti rispetto alle modalità con cui oggi generalmente ci si pone di fronte a questi problemi, sottolineando la necessità che pediatri, neuropsichiatri, neuroradiologie eccetera assumano questa patologia come di loro rilevante e imperativo interesse, prima di tutto assumendosi la responsabilità di percorsi diagnostici complessi e innovativi e secondariamente di orientare in base ai risultati di tali diagnosi azioni e comportamenti dell'intera rete dei servizi preposti alla tutela e alla salute dei neonati e dei lattanti.

BIBLIOGRAFIA

- 1 UN General Assembly. Convention on the Rights of the Child. United Nations General Assembly Resolution 44/25, Adopted 20 November 1989
- 2 Dal sito: <https://www.humanium.org/en/> consultato in data 15/09/2022
- 3 World Health Organization. *Report of the Consultation on Child Abuse Prevention*, 29-31 March 1999, WHO, Geneva - WHO/HSC/PVI/99.1.
- 4 Meadow R, Bamford F. *ABC of child abuse*. 3rd ed. Ed. Roy Meadow. London: BMJ Publishing Group, 1997.
- 5 De Bellis MD. The psychobiology of neglect. *Child Maltreat*. 2005 May;10(2):150-72. doi: 10.1177/1077559505275116. PMID: 15798010.
- 6 American Academy of Pediatrics Committee on Child Abuse and Neglect. Guidelines for the evaluation of sexual abuse of children: subject review. *Pediatrics*. 1999 Jan;103(1):186-91. doi: 10.1542/peds.103.1.186. Erratum in: *Pediatrics*. 1999 May;103(5 Pt 1):1049. PMID: 9917463.
- 7 World Health Organization. *Global status report on preventing violence against children 2020: executive summary*. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 8 World Health Organization. *European regional status report on preventing violence against children 2020*. World Health Organization. Regional Office for Europe, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 9 CISMAI e Fondazione Terre des Hommes Italia. *II Indagine nazionale sul maltrattamento dei bambini e degli adolescenti in Italia. Risultati e Prospettive*. Autorità Garante per l'Infanzia e l'Adolescenza – CISMAI – Fondazione Terre des Hommes Italia, 2021.
- 10 Sidpra J, Abomeli D, Hameed B, Baker J, Mankad K. Rise in the incidence of abusive head trauma during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child*. 2021 Mar;106(3):e14. doi: 10.1136/archdischild-2020-319872. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32616522.
- 11 Letourneau N, Luis MA, Kurbatfinski S, Ferrara HJ, Pohl C, Marabotti F, Hayden KA. COVID-19 and family violence: A rapid review of literature published up to 1 year after the pandemic declaration. *EClinicalMedicine*. 2022 Nov;53:101634. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101634. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36119559; PMCID: PMC9472575.
- 12 Hennocq Q, Adjed C, Chappuy H, Orliaguet G, Monteil C, Kebir CE, Picard A, Segna E, Beeker N, Khonsari RH. Injuries and child abuse increase during the pandemic over 12942 emergency admissions. *Injury*. 2022 Oct;53(10):3293-3296. doi: 10.1016/j.injury.2022.08.013. Epub 2022 Aug 8. PMID: 36008172; PMCID: PMC9359596.
- 13 Negriff S, Huang BZ, Sharp AL, DiGangi M. The impact of stay-at-home orders on the rate of emergency department child maltreatment diagnoses. *Child Abuse Negl*. 2022 Oct;132:105821. doi: 10.1016/j.chiabu.2022.105821. Epub 2022 Aug 6. PMID: 35939889; PMCID: PMC9355635.

-
- 14 Greene CA, Haisley L, Wallace C, Ford JD. Intergenerational effects of childhood maltreatment: A systematic review of the parenting practices of adult survivors of childhood abuse, neglect, and violence. *Clin Psychol Rev.* 2020 Aug;80:101891. doi: 10.1016/j.cpr.2020.101891. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32745835; PMCID: PMC7476782.
 - 15 Anderson V, Spencer-Smith M, Leventer R, Coleman L, Anderson P, Williams J, Greenham M, Jacobs R. Childhood brain insult: can age at insult help us predict outcome? *Brain.* 2009 Jan;132(Pt 1):45-56. doi: 10.1093/brain/awn293. Erratum in: *Brain.* 2010 Aug;133(Pt 8):2505. Erratum in: *Brain.* 2010 Jun;133(Pt 6):1855. PMID: 19168454.
 - 16 Teicher MH, Samson JA. Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry.* 2013 Oct;170(10):1114-33. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12070957. PMID: 23982148; PMCID: PMC3928064.
 - 17 Cicchetti D. Annual Research Review: Resilient functioning in maltreated children-past, present, and future perspectives. *J Child Psychol Psychiatry.* 2013 Apr;54(4):402-22. doi: 10.1111/j.1469-7610.2012.02608.x. Epub 2012 Aug 28. PMID: 22928717; PMCID: PMC3514621
 - 18 De Bellis MD, Zisk A. The biological effects of childhood trauma. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2014 Apr;23(2):185-222, vii. doi: 10.1016/j.chc.2014.01.002. Epub 2014 Feb 16. PMID: 24656576; PMCID: PMC3968319.
 - 19 Geoffroy MC, Pinto Pereira S, Li L, Power C. Child Neglect and Maltreatment and Childhood-to-Adulthood Cognition and Mental Health in a Prospective Birth Cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016 Jan;55(1):33-40.e3. doi: 10.1016/j.jaac.2015.10.012. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26703907.
 - 20 Springer KW, Sheridan J, Kuo D, Carnes M. Long-term physical and mental health consequences of childhood physical abuse: results from a large population-based sample of men and women. *Child Abuse Negl.* 2007 May;31(5):517-30. doi: 10.1016/j.chiabu.2007.01.003. PMID: 17532465; PMCID: PMC3031095.
 - 21 Strathearn L, Giannotti M, Mills R, Kisely S, Najman J, Abajobir A. Long-term Cognitive, Psychological, and Health Outcomes Associated With Child Abuse and Neglect. *Pediatrics.* 2020 Oct;146(4):e20200438. doi: 10.1542/peds.2020-0438. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32943535; PMCID: PMC7786831.
 - 22 O'Sullivan D, Watts J, Shenk C. Child maltreatment severity, chronic substance abuse, and disability status. *Rehabil Psychol.* 2018 May;63(2):313-323. doi: 10.1037/rep0000196. PMID: 29878835.
 - 23 Tonmyr L, Jamieson E, Mery LS, MacMillan HL. The relationship between childhood adverse experiences and disability due to physical health problems in a community sample of women. *Women Health.* 2005;41(4):23-35. doi: 10.1300/J013v41n04_02. PMID: 16260412.
 - 24 Guadagno A, Belliveau C, Mechawar N, Walker CD. Effects of Early Life Stress on the Developing Basolateral Amygdala-Prefrontal Cortex Circuit: The Emerging Role of Local Inhibition and Perineuronal Nets. *Front Hum Neurosci.* 2021 Aug 26;15:669120. doi: 10.3389/fnhum.2021.669120. PMID: 34512291; PMCID: PMC8426628.

-
- 25 Giardino AP, Randell A, eds. *Child maltreatment: A clinical guide and reference*. 3rd ed. St. Louis: GW Medical Pub Incorporated, 2005.
 - 26 Manan MR, Rahman S, Komer L, Manan H, Iftikhar S. A Multispecialty Approach to the Identification and Diagnosis of Nonaccidental Trauma in Children. *Cureus*. 2022 Jul 26;14(7):e27276. doi: 10.7759/cureus.27276. PMID: 36039273; PMCID: PMC9404682.
 - 27 Lane W, Bair-Merritt MH, Dubowitz H. Child abuse and neglect. *Scand J Surg*. 2011;100(4):264-72. doi: 10.1177/145749691110000406. PMID: 22182848..
 - 28 Dubowitz H, Pitts SC, Black MM. Measurement of three major subtypes of child neglect. *Child Maltreat*. 2004 Nov;9(4):344-56. doi: 10.1177/1077559504269191. PMID: 15538034.
 - 29 Knutson JF, DeGarmo D, Koepl G, Reid JB. Care neglect, supervisory neglect, and harsh parenting in the development of children's aggression: a replication and extension. *Child Maltreat*. 2005 May;10(2):92-107. doi: 10.1177/1077559504273684. PMID: 15798006.
 - 30 Dubowitz H, Roesch S, Lewis T, Thompson R, English D, Kotch JB. Neglect in Childhood, Problem Behavior in Adulthood. *J Interpers Violence*. 2022 Feb 13:8862605211067008. doi: 10.1177/08862605211067008. Epub ahead of print. PMID: 35156437; PMCID: PMC9374847.
 - 31 Kobulsky JM, Dubowitz H, Xu Y. The global challenge of the neglect of children. *Child Abuse Negl*. 2020 Dec;110(Pt 1):104296. doi: 10.1016/j.chiabu.2019.104296. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31831190.
 - 32 Dubowitz H, Newton RR, Litrownik AJ, Lewis T, Briggs EC, Thompson R, English D, Lee LC, Feerick MM. Examination of a conceptual model of child neglect. *Child Maltreat*. 2005 May;10(2):173-89. doi: 10.1177/1077559505275014. PMID: 15798011.)
 - 33 McSherry D. Understanding and addressing the "neglect of neglect": why are we making a mole-hill out of a mountain? *Child Abuse Negl*. 2007 Jun;31(6):607-14. doi: 10.1016/j.chiabu.2006.08.011. Epub 2007 Jun 28. PMID: 17602743.
 - 34 Stoltenborgh M, Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH. The neglect of child neglect: a meta-analytic review of the prevalence of neglect. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013 Mar;48(3):345-55. doi: 10.1007/s00127-012-0549-y. Epub 2012 Jul 15. PMID: 22797133; PMCID: PMC3568479.
 - 35 Moody G, Cannings-John R, Hood K, Kemp A, Robling M. Establishing the international prevalence of self-reported child maltreatment: a systematic review by maltreatment type and gender. *BMC Public Health*. 2018 Oct 10;18(1):1164. doi: 10.1186/s12889-018-6044-y. PMID: 30305071; PMCID: PMC6180456.
 - 36 Hughes HM, Parkinson D, Vargo M. Witnessing spouse abuse and experiencing physical abuse: A "double whammy"? *J Fam Viol*. 1989; 4(2), 197–209. <https://doi.org/10.1007/BF01006629>.
 - 37 Appel AE, Holden GW. The co-occurrence of spouse and physical child abuse: A review and appraisal. *J Fam Psychol*. 1988; 12: 578-599.

-
- 38 Westen D, Ludolph P, Misle B, Ruffins S, Block J. Physical and sexual abuse in adolescent girls with borderline personality disorder. *Am J Orthopsychiatry*. 1990 Jan;60(1):55-66. doi: 10.1037/h0079175. PMID: 2305845.
- 39 Claussen AH, Crittenden PM. Physical and psychological maltreatment: relations among types of maltreatment. *Child Abuse Negl*. 1991;15(1-2):5-18. doi: 10.1016/0145-2134(91)90085-r. PMID: 2029672.
- 40 Higgins DJ, McCabe MP. Multiple forms of child abuse and neglect: Adult retrospective reports. *Aggression and Violent Behavior*. 2001;6(6):547-578. doi: 10.1016/S1359-1789(00)00030-6.
- 41 Kim K, Mennen FE, Trickett PK. Patterns and correlates of co-occurrence among multiple types of child maltreatment. *Child Fam Soc Work*. 2017 Feb;22(1):492-502. doi: 10.1111/cfs.12268. Epub 2016 Feb 18. PMID: 29225485; PMCID: PMC5720384.
- 42 Arata CM, Langhinrichsen-Rohling J, Bowers D, O’Farrill-Swails L. Single versus multi-type maltreatment. *J Aggress Maltreat Trauma*. 2005; 11(4):29-52. doi.org/10.1300/J146v11n04_02.
- 43 Witt A, Münzer A, Ganser HG, Fegert JM, Goldbeck L, Plener PL. Experience by children and adolescents of more than one type of maltreatment: Association of different classes of maltreatment profiles with clinical outcome variables. *Child Abuse Negl*. 2016 Jul;57:1-11. doi: 10.1016/j.chiabu.2016.05.001. Epub 2016 May 30. PMID: 27254375.
- 44 Descartes CH, Maharaj PE, Quammie M, Mills J, Ramesar M, Pulwarty H. It's Never One Type: the Co-Occurrence of Child Abuse and Neglect among Children Living in Community Residences in Trinidad. *J Child Adolesc Trauma*. 2019 Dec 12;13(4):419-427. doi: 10.1007/s40653-019-00293-x. PMID: 33269042; PMCID: PMC7683651.
- 45 Mulder TM, Kuiper KC, van der Put CE, Stams GJM, Assink M. Risk factors for child neglect: A meta-analytic review. *Child Abuse Negl*. 2018 Mar;77:198-210. doi: 10.1016/j.chiabu.2018.01.006. PMID: 29358122.
- 46 León I, Herrero Roldán S, Rodrigo MJ, López Rodríguez M, Fisher J, Mitchell C, Lage-Castellanos A. The shared mother-child epigenetic signature of neglect is related to maternal adverse events. *Front Physiol*. 2022 Aug 24;13:966740. doi: 10.3389/fphys.2022.966740. PMID: 36091392; PMCID: PMC9448913.
- 47 De Bellis MD. Developmental traumatology: the psychobiological development of maltreated children and its implications for research, treatment, and policy. *Dev Psychopathol*. 2001 Summer;13(3):539-64. doi: 10.1017/s0954579401003078. PMID: 11523847.
- 48 National Scientific Council on the Developing Child. *The Science of Neglect: The Persistent Absence of Responsive Care Disrupts the Developing Brain: Working Paper 12*. Center on the Developing Child at Harvard University, 2012. <http://www.developingchild.harvard.edu>
- 49 Hofer MA. On the nature and consequences of early loss. *Psychosom Med*. 1996 Nov-Dec;58(6):570-81. doi: 10.1097/00006842-199611000-00005. PMID: 8948005.

-
- 50 Gilmore JH, Knickmeyer RC, Gao W. Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nat Rev Neurosci*. 2018 Feb 16;19(3):123-137. doi: 10.1038/nrn.2018.1. PMID: 29449712; PMCID: PMC5987539.
- 51 Bronfenbrenner U. Toward an experimental ecology of human development. *Am Psychol*. 1977; 32(7): 513–531. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.32.7.513>
- 52 Garbarino J. The Human Ecology of Child Maltreatment: A Conceptual Model for Research. *J Marriage Fam*, 1977; 39(4), 721–735. <https://doi.org/10.2307/350477>.
- 53 Mackey AP, Finn AS, Leonard JA, Jacoby-Senghor DS, West MR, Gabrieli CF, Gabrieli JD. Neuroanatomical correlates of the income-achievement gap. *Psychol Sci*. 2015 Jun;26(6):925-33. doi: 10.1177/0956797615572233. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25896418; PMCID: PMC4458190.
- 54 Spitz RA. Hospitalism; an inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood. *Psychoanal Study Child*. 1945;1:53-74. PMID: 21004303.
- 55 Johnson DE, Miller LC, Iverson S, Thomas W, Franchino B, Dole K, Kiernan MT, Georgieff MK, Hostetter MK. The health of children adopted from Romania. *JAMA*. 1992 Dec 23-30;268(24):3446-51. PMID: 1281241.
- 56 Tizard B, Joseph A. Cognitive development of young children in residential care: a study of children aged 24 months. *J Child Psychol Psychiatry*. 1970 Dec;11(3):177-86. doi: 10.1111/j.1469-7610.1970.tb01024.x. PMID: 5517426.
- 57 Homan GJ. Failure to Thrive: A Practical Guide. *Am Fam Physician*. 2016 Aug 15;94(4):295-9. PMID: 27548594.
- 58 Olsen EM. Failure to thrive: still a problem of definition. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006 Jan-Feb;45(1):1-6. doi: 10.1177/000992280604500101. PMID: 16429209.
- 59 Lazzara A, Daymont C, Ladda R, Lull J, Ficicioglu C, Cohen JL, Aprile J. Failure to Thrive: An Expanded Differential Diagnosis. *J Pediatr Genet*. 2019 Mar;8(1):27-32. doi: 10.1055/s-0038-1669445. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30775051; PMCID: PMC6375721.
- 60 Yoo SD, Hwang EH, Lee YJ, Park JH. Clinical Characteristics of Failure to Thrive in Infant and Toddler: Organic vs. Nonorganic. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2013 Dec;16(4):261-8. doi: 10.5223/pghn.2013.16.4.261. Epub 2013 Dec 31. PMID: 24511523; PMCID: PMC3915728.
- 61 Olsen EM, Petersen J, Skovgaard AM, Weile B, Jørgensen T, Wright CM. Failure to thrive: the prevalence and concurrence of anthropometric criteria in a general infant population. *Arch Dis Child*. 2007 Feb;92(2):109-14. doi: 10.1136/adc.2005.080333. Epub 2006 Mar 10. PMID: 16531456; PMCID: PMC2083342.
- 62 Jacobi G, Dettmeyer R, Banaschak S, Brosig B, Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Apr;107(13):231-39; quiz 240. doi: 10.3238/arztebl.2010.0231. Epub 2010 Apr 2. PMID: 20396522; PMCID: PMC2855177.
- 63 Cameron N, Del Corpo A, Diorio J, McAllister K, Sharma S, Meaney MJ. Maternal programming of sexual behavior and hypothalamic-pituitary-gonadal function in the female rat. *PLoS One*. 2008 May 21;3(5):e2210. doi: 10.1371/journal.pone.0002210. PMID: 18493313; PMCID: PMC2374899.

-
- 64 Strathearn L, Giannotti M, Mills R, Kisely S, Najman J, Abajobir A. Long-term Cognitive, Psychological, and Health Outcomes Associated With Child Abuse and Neglect. *Pediatrics*. 2020 Oct;146(4):e20200438. doi: 10.1542/peds.2020-0438. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32943535; PMCID: PMC7786831.
- 65 Gordon JB. The importance of child abuse and neglect in adult medicine. *Pharmacol Biochem Behav*. 2021 Dec;211:173268. doi: 10.1016/j.pbb.2021.173268. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34499948
- 66 Merrick MT, Ford DC, Ports KA, Guinn AS, Chen J, Klevens J, Metzler M, Jones CM, Simon TR, Daniel VM, Ottley P, Mercy JA. Vital Signs: Estimated Proportion of Adult Health Problems Attributable to Adverse Childhood Experiences and Implications for Prevention - 25 States, 2015-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Nov 8;68(44):999-1005. doi: 10.15585/mmwr.mm6844e1. PMID: 31697656; PMCID: PMC6837472.
- 67 Rycus JS, Hughes RC. Field guide to child welfare: Foundations of child protective services. CWLA Press (Child Welfare League of America); 1998.
- 68 Harlow HF, Suomi SJ. Social recovery by isolation-reared monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971 Jul;68(7):1534-8. doi: 10.1073/pnas.68.7.1534. PMID: 5283943; PMCID: PMC389234.
- 69 Harlow HF, Harlow MK, Suomi SJ. From thought to therapy: lessons from a primate laboratory. *Am Sci*. 1971 Sep-Oct;59(5):538-49. PMID: 5004085.
- 70 Lazarus RS. The psychology of stress and coping. *Issues Ment Health Nurs*. 1985;7(1-4):399-418. doi: 10.3109/01612848509009463. PMID: 3854019.
- 71 Rahman MF, McGowan PO. Cell-type-specific epigenetic effects of early life stress on the brain. *Transl Psychiatry*. 2022 Aug 10;12(1):326. doi: 10.1038/s41398-022-02076-9. PMID: 35948532; PMCID: PMC9365848.
- 72 Luby J, Belden A, Botteron K, Marrus N, Harms MP, Babb C, Nishino T, Barch D. The effects of poverty on childhood brain development: the mediating effect of caregiving and stressful life events. *JAMA Pediatr*. 2013 Dec;167(12):1135-42. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.3139. PMID: 24165922; PMCID: PMC4001721.
- 73 Vermetten E, Bremner JD. Circuits and systems in stress. II. Applications to neurobiology and treatment in posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*. 2002;16(1):14-38. doi: 10.1002/da.10017. PMID: 12203669.
- 74 Juruena MF, Erer F, Cleare AJ, Young AH. The Role of Early Life Stress in HPA Axis and Anxiety. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:141-153. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0_9. PMID: 32002927.
- 75 McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007 Jul;87(3):873-904. doi: 10.1152/physrev.00041.2006. PMID: 17615391.
- 76 Weiss SR, Post RM, Gold PW, Chrousos G, Sullivan TL, Walker D, Pert A. CRF-induced seizures and behavior: interaction with amygdala kindling. *Brain Res*. 1986 May 7;372(2):345-51. doi: 10.1016/0006-8993(86)91142-x. PMID: 3486694.
- 77 Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998 Spring;10(2):230-1. doi: 10.1176/jnp.10.2.230a. PMID: 9722327.

-
- 78 Schiml-Webb PA, Miller E, Deak T, Hennessy MB. Alpha-melanocyte-stimulating hormone attenuates behavioral effects of corticotropin-releasing factor in isolated guinea pig pups. *Dev Psychobiol.* 2009 Jul;51(5):399-407. doi: 10.1002/dev.20379. PMID: 19492314; PMCID: PMC4828589.
- 79 Webster EL, Lewis DB, Torpy DJ, Zachman EK, Rice KC, Chrousos GP. In vivo and in vitro characterization of antalarmin, a nonpeptide corticotropin-releasing hormone (CRH) receptor antagonist: suppression of pituitary ACTH release and peripheral inflammation. *Endocrinology.* 1996 Dec;137(12):5747-50. doi: 10.1210/endo.137.12.8940412. PMID: 8940412.
- 80 Spitz RA. Anaclitic depression; an inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood. *Psychoanal Study Child.* 1946;2:313-42. PMID: 20293638.
- 81 Hennessy MB, Schiml PA, Berberich K, Beasley NL, Deak T. Early Attachment Disruption, Inflammation, and Vulnerability for Depression in Rodent and Primate Models. *Front Behav Neurosci.* 2019 Jan 7;12:314. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00314. PMID: 30666192; PMCID: PMC6330302.
- 82 Kupfer D. *Neurodevelopment and adult psychopathology.* New York: Cambridge University Press, 1997.
- 83 Paus T, Collins DL, Evans AC, Leonard G, Pike B, Zijdenbos A. Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies. *Brain Res Bull.* 2001 Feb;54(3):255-66. doi: 10.1016/s0361-9230(00)00434-2. PMID: 11287130.
- 84 Mostapha M, Styner M. Role of deep learning in infant brain MRI analysis. *Magn Reson Imaging.* 2019;;64:171-189.
- 85 Baumann N, Pham-Dinh D. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. *Physiol Rev.* 2001 Apr;81(2):871-927. doi: 10.1152/physrev.2001.81.2.871. PMID: 11274346.
- 86 Dubois J, Dehaene-Lambertz G, Kulikova S, Poupon C, Hüppi PS, Hertz-Pannier L. The early development of brain white matter: a review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *Neuroscience.* 2014 Sep 12;276:48-71. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.12.044. Epub 2013 Dec 28. PMID: 24378955.
- 87 Schwab ME, Schnell L. Region-specific appearance of myelin constituents in the developing rat spinal cord. *J Neurocytol.* 1989 Apr;18(2):161-9. doi: 10.1007/BF01206659. PMID: 2471819.
- 88 Tanaka-Arakawa MM, Matsui M, Tanaka C, Uematsu A, Uda S, Miura K, Sakai T, Noguchi K. Developmental changes in the corpus callosum from infancy to early adulthood: a structural magnetic resonance imaging study. *PLoS One.* 2015 Mar 19;10(3):e0118760. doi: 10.1371/journal.pone.0118760. Erratum in: *PLoS One.* 2015;10(7):e0133090. PMID: 25790124; PMCID: PMC4366394.
- 89 De Caro R, Macchi V. *Lezioni di neuroanatomia.* Padova: CLEUP, 2015.
- 90 Matsuzawa J, Matsui M, Konishi T, Noguchi K, Gur RC, Bilker W, Miyawaki T. Age-related volumetric changes of brain gray and white matter in healthy infants and children. *Cereb Cortex.* 2001 Apr;11(4):335-42. doi: 10.1093/cercor/11.4.335. PMID: 11278196.

-
- 91 Shaw P, Kabani NJ, Lerch JP, Eckstrand K, Lenroot R, Gogtay N, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Rapoport JL, Giedd JN, Wise SP. Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *J Neurosci*. 2008 Apr 2;28(14):3586-94. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5309-07.2008. PMID: 18385317; PMCID: PMC6671079.
- 92 Alexander GE, Goldman PS. Functional development of the dorsolateral prefrontal cortex: an analysis utilizing reversible cryogenic depression. *Brain Res*. 1978 Mar 24;143(2):233-49. doi: 10.1016/0006-8993(78)90566-8. PMID: 415802.
- 93 Sawiak SJ, Shiba Y, Oikonomidis L, Windle CP, Santangelo AM, Grydeland H, Cockcroft G, Bullmore ET, Roberts AC. Trajectories and Milestones of Cortical and Subcortical Development of the Marmoset Brain From Infancy to Adulthood. *Cereb Cortex*. 2018 Dec 1;28(12):4440-4453. doi: 10.1093/cercor/bhy256. PMID: 30307494; PMCID: PMC6215464.
- 94 Richert KA, Carrion VG, Karchemskiy A, Reiss AL. Regional differences of the prefrontal cortex in pediatric PTSD: an MRI study. *Depress Anxiety*. 2006;23(1):17-25. doi: 10.1002/da.20131. PMID: 16247760.
- 95 Lanius R.A, Vermetten E, Pain C. *L'impatto del trauma infantile sulla salute e sulla malattia. L'epidemia nascosta*. Roma: Giovanni Fioritti Editore, 2012.
- 96 Smith MA, Makino S, Kvetnanský R, Post RM. Effects of stress on neurotrophic factor expression in the rat brain. *Ann N Y Acad Sci*. 1995 Dec 29;771:234-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb44684.x. PMID: 8597402.
- 97 Van Rosmalen L, Luijk MPCM, van der Horst FCP. Harry Harlow's pit of despair: Depression in monkeys and men. *J Hist Behav Sci*. 2022 Apr;58(2):204-222. doi: 10.1002/jhbs.22180. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35040491; PMCID: PMC9305880.
- 98 Sánchez MM, Hearn EF, Do D, Rilling JK, Herndon JG. Differential rearing affects corpus callosum size and cognitive function of rhesus monkeys. *Brain Res*. 1998 Nov 23;812(1-2):38-49. doi: 10.1016/s0006-8993(98)00857-9. PMID: 9813233.
- 99 Teicher MH, Dumont NL, Ito Y, Vaituzis C, Giedd JN, Andersen SL. Childhood neglect is associated with reduced corpus callosum area. *Biol Psychiatry*. 2004 Jul 15;56(2):80-5. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.03.016. PMID: 15231439.
- 100 Denenberg VH, Gall JS, Berrebi A, Yutzey DA. Callosal mediation of cortical inhibition in the lateralized rat brain. *Brain Res*. 1986 Nov 12;397(2):327-32. doi: 10.1016/0006-8993(86)90634-7. PMID: 3801873.
- 101 Berrebi AS, Fitch RH, Ralphe DL, Denenberg JO, Friedrich VL Jr, Denenberg VH. Corpus callosum: region-specific effects of sex, early experience and age. *Brain Res*. 1988 Jan 12;438(1-2):216-24. doi: 10.1016/0006-8993(88)91340-6. PMID: 3345428.
- 102 Gao W, Alcauter S, Elton A, Hernandez-Castillo CR, Smith JK, Ramirez J, Lin W. Functional Network Development During the First Year: Relative Sequence and Socioeconomic Correlations. *Cereb Cortex*. 2015 Sep;25(9):2919-28. doi: 10.1093/cercor/bhu088. Epub 2014 May 8. PMID: 24812084; PMCID: PMC4537436.
- 103 Woods RJ, Wilcox T. Posture support improves object individuation in infants. *Dev Psychol*. 2013 Aug;49(8):1413-24. doi: 10.1037/a0030344. Epub 2012 Oct 8. PMID: 23046431; PMCID: PMC3737278.

-
- 104 Hanson JL, Hair N, Shen DG, Shi F, Gilmore JH, Wolfe BL, Pollak SD. Family poverty affects the rate of human infant brain growth. *PLoS One*. 2013 Dec 11;8(12):e80954. doi: 10.1371/journal.pone.0080954. Erratum in: *PLoS One*. 2015;10(12):e0146434. PMID: 24349025; PMCID: PMC3859472.
- 105 Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness. *Br J Psychiatry*. 1986 Aug;149:191-201. doi: 10.1192/bjp.149.2.191. PMID: 3535979.
- 106 Tottenham N, Hare TA, Quinn BT, McCarry TW, Nurse M, Gilhooly T, Millner A, Galvan A, Davidson MC, Eigsti IM, Thomas KM, Freed PJ, Booma ES, Gunnar MR, Altemus M, Aronson J, Casey BJ. Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Dev Sci*. 2010 Jan 1;13(1):46-61. doi: 10.1111/j.1467-7687.2009.00852.x. PMID: 20121862; PMCID: PMC2817950.
- 107 Wardlaw JM, Benveniste H, Nedergaard M, Zlokovic BV, Mestre H, Lee H, Doubal FN, Brown R, Ramirez J, MacIntosh BJ, Tannenbaum A, Ballerini L, Rungta RL, Boido D, Sweeney M, Montagne A, Charpak S, Joutel A, Smith KJ, Black SE; colleagues from the Fondation Leducq Transatlantic Network of Excellence on the Role of the Perivascular Space in Cerebral Small Vessel Disease. Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology. *Nat Rev Neurol*. 2020 Mar;16(3):137-153. doi: 10.1038/s41582-020-0312-z. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32094487.
- 108 Yao M, Hervé D, Jouvent E, Duering M, Reyes S, Godin O, Guichard JP, Dichgans M, Chabriat H. Dilated perivascular spaces in small-vessel disease: a study in CADASIL. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(3):155-63. doi: 10.1159/000356982. Epub 2014 Feb 5. PMID: 24503815.
- 109 Francis F, Ballerini L, Wardlaw JM. Perivascular spaces and their associations with risk factors, clinical disorders and neuroimaging features: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2019 Jun;14(4):359-371. doi: 10.1177/1747493019830321. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30762496.
- 110 Leroy F, Mangin JF, Rousseau F, Glasel H, Hertz-Pannier L, Dubois J, Dehaene-Lambertz G. Atlas-free surface reconstruction of the cortical grey-white interface in infants. *PLoS One*. 2011;6(11):e27128. doi: 10.1371/journal.pone.0027128. Epub 2011 Nov 16. PMID: 22110604; PMCID: PMC3217936.
- 111 Ho ML, Campeau NG, Ngo TD, Udayasankar UK, Welker KM. Pediatric brain MRI part 1: basic techniques. *Pediatr Radiol*. 2017 May;47(5):534-543. doi: 10.1007/s00247-016-3776-7. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28409254.
- 112 Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*. 2001 Apr;13(4):534-46. doi: 10.1002/jmri.1076. PMID: 11276097.
- 113 Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990 May;11(3):423-9. PMID: 2161612; PMCID: PMC8367476.

-
- 114 Douek P, Turner R, Pekar J, Patronas N, Le Bihan D. MR color mapping of myelin fiber orientation. *J Comput Assist Tomogr.* 1991 Nov-Dec;15(6):923-9. doi: 10.1097/00004728-199111000-00003. PMID: 1939769.
 - 115 Daniels JK, Lamke JP, Gaebler M, Walter H, Scheel M. White matter integrity and its relationship to PTSD and childhood trauma--a systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety.* 2013 Mar;30(3):207-16. doi: 10.1002/da.22044. Epub 2013 Jan 14. PMID: 23319445.
 - 116 Kumar A, Behen ME, Singsoonsud P, Veenstra AL, Wolfe-Christensen C, Helder E, Chugani HT. Microstructural abnormalities in language and limbic pathways in orphanage-reared children: a diffusion tensor imaging study. *J Child Neurol.* 2014 Mar;29(3):318-25. doi: 10.1177/0883073812474098. Epub 2013 Jan 28. PMID: 23358628; PMCID: PMC3659189.
 - 117 Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H, Clark C, Thompson A. Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *Lancet Neurol.* 2008 Aug;7(8):715-27. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70163-7. PMID: 18635020.
 - 118 Mori S, van Zijl PC. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed.* 2002 Nov-Dec;15(7-8):468-80. doi: 10.1002/nbm.781. PMID: 12489096.
 - 119 Promnitz G, Schneider J, Mohr N, Spors B, Kaindl AM. Standard values for MRI brain biometry throughout the first year of life. *Pediatr Neonatol.* 2022 May;63(3):255-261. doi: 10.1016/j.pedneo.2021.11.013. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35190272.
 - 120 Branson HM. Normal myelination: a practical pictorial review. *Neuroimaging Clin N Am.* 2013 May;23(2):183-95. doi: 10.1016/j.nic.2012.12.001. Epub 2013 Feb 15. PMID: 23608684.
 - 121 Garel C, Cont I, Alberti C, Josserand E, Moutard ML, Ducou le Pointe H. Biometry of the corpus callosum in children: MR imaging reference data. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Sep;32(8):1436-43. doi: 10.3174/ajnr.A2542. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21799035; PMCID: PMC7964359.