

UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

Direttore: Prof. Giuseppe Basso

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE DELLO SVILUPPO E  
PROGRAMMAZIONE DELLA MEDICINA SANITARIA

INDIRIZZO DI SCIENZE DELLA PROGRAMMAZIONE

CICLO XXVII

Tesi di Dottorato

**ANALISI DI POST PROCESSING DELLE RISONANZE  
MAGNETICHE CEREBRALI DI BAMBINI CON ESITI DI  
SHAKEN BABY SYNDROME:**

**STUDI DI DTI DEL CORPO CALLOSO**

Direttore della Scuola: **Ch.mo Prof. Giuseppe Basso**

Coordinatore d'indirizzo: **Ch.ma Prof. ssa Paola Facchin**

Supervisore: **Ch.ma Prof. ssa Paola Facchin**

Dottoranda: **Dott.ssa Lara Dal Zotto**

ANNO ACCADEMICO 2013/2014



## INDICE

### **ANALISI DI POST PROCESSING DELLE RISONANZE MAGNETICHE CEREBRALI DI BAMBINI CON ESITI DI SHAKEN BABY SYNDROME: STUDI DI DTI DEL CORPO CALLOSO**

Abstract i

### **BRAIN MRI POST PROCESSING ANALYSIS IN SHAKEN BABY SYNDROME: DTI STUDY OF CORPUS CALLOSUM**

Abstract iii

## **INTRODUZIONE** 1

Scopo della tesi 2

## **1. SHAKEN BABY SYNDROME** 3

1.1. Introduzione 3

1.2. Shaken Baby Syndrome 4

1.3. Epidemiologia 4

1.4. Il danno cerebrale 5

1.5. Quadro clinico e iter diagnostico 10

1.6. Prognosi e outcome 13

## **2. ANALISI DI POST PROCESSING DELLE RISONANZE MAGNETICHE CEREBRALI: STUDI DI DTI DEL CORPO CALLOSO** 15

2.1. Introduzione 15

2.2. Lo studio del tensione di diffusione (DTI) 16

2.3. Acquisizione delle immagini e ricostruzione delle fibre (*fiber tracking*) 20

2.4. I limiti nelle tecniche di trattografia e la correzione degli errori 23

2.5. Attuali settori di applicazione del tensore di diffusione 25

2.6. Il corpo calloso: struttura e funzione 28

## **3. LA RICERCA: MATERIALI E METODI** 35

3.1. Introduzione 35

3.2. La casistica 36

3.3. Valutazione dello sviluppo psicomotorio 37

3.4. RMN cerebrale 40

3.5. Analisi trattografiche 40

3.6. Suddivisione del corpo calloso 42

3.7. Analisi statistica 43

<b>4. I RISULTATI DELLA RICERCA</b>	45
4.1. La casistica	45
4.2. I casi: clinica all'esordio e sviluppo cognitivo	51
4.3. Studi di DTI del corpo calloso: trattografia e misura dei parametri quantitativi	54
4.4. Analisi dei dati	57
<b>5. CONCLUSIONI E DISCUSSIONE</b>	65
Limiti della ricerca ed obiettivi futuri	67
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	71
<b>RINGRAZIAMENTI</b>	

**ANALISI DI POST PROCESSING DELLE RISONANZE MAGNETICHE  
CEREBRALI DI BAMBINI CON ESITI DI SHAKEN BABY SYNDROME:  
STUDI DI DTI DEL CORPO CALLOSO**

**Abstract**

**Introduzione.** La Shaken Baby Syndrome (SBS) rappresenta una grave forma di maltrattamento fisico, responsabile di importanti sequele nello sviluppo neurologico. La sua patogenesi si caratterizza per la presenza di un danno meccanico responsabile di lesioni focali, cui si aggiunge un danno metabolico con conseguente diffusa sofferenza della sostanza bianca.

**Obiettivo.** In questo studio abbiamo applicato lo studio del tensore di diffusione (DTI) per analizzare le alterazioni della sostanza bianca (SB) del corpo calloso (CC) in bambini con SBS al fine di valutare come le alterazioni della microstruttura della SB possano riflettere il danno assonale e si correlino con gli esiti clinici.

**Materiali e metodi.** Sono stati analizzati i dati delle scansioni DTI di 5 bambini (di età compresa tra 23 mesi e 6 anni e 5 mesi) a distanza di mesi dalla diagnosi di SBS (da 18 mesi a 6 anni), ed è stata studiata la SB del CC mediante un modello probabilistico. Variabili cliniche e referti radiologici convenzionali sono stati analizzati in relazione al risultato. Gli esiti cognitivi sono stati valutati mediante la somministrazione delle scale di sviluppo Griffiths (GMDS-Griffiths Mental Development Scales) o le scale Wechsler per i bambini di età maggiore di 4 anni. Sono stati calcolati i valori di Anisotropia frazionale (FA), diffusività assiale (AD), e

diffusività radiale (RD) per ciascuna delle sette regioni in cui è stato diviso il corpo calloso, secondo il modello di Wiltelson.

**Risultati.** I 5 bambini studiati (3 maschi e 2 femmine, età media=48 mesi, tempo medio trascorso dalla diagnosi=42 mesi) presentavano uno sviluppo cognitivo nella norma in 3 casi e al di sotto della norma in 2 casi. Le RMN 3T eseguite nel follow-up a medio lungo termine evidenziavano solamente in un caso, un danno alla sostanza bianca. Valori di FA ridotta sono stati misurati in diffuse regioni della SBS in tutti i bambini con esiti di SBS, con compromissione maggiore nei bambini che presentavano una deviazione al di sotto della norma dello sviluppo cognitivo, ma con valori alterati anche nei bambini che allo stato attuale presentavano uno sviluppo nella norma.

**Conclusioni.** I risultati supportano il ruolo unico delle nuove tecniche di DTI nella valutazione delle lesioni microstrutturali della SB nei bambini vittime di SBS, non identificabili con tecniche di neuroimaging convenzionali. Tale studio preliminare conferma l'importante ruolo delle nuove metodiche di DTI e trattografia per il suo valore prognostico e le conseguenti implicazioni terapeutiche, confermando l'utilità di ricerche in questo ambito più ampie e sofisticate.

**BRAIN MRI POST PROCESSING ANALYSIS IN SHAKEN BABY  
SYNDROME:  
DTI STUDY OF CORPUS CALLOSUM**

**Abstract**

**Background.** The Shaken Baby Syndrome (SBS) is a leading cause of morbidity and mortality among abused children. Its pathogenesis is characterized by the presence of a mechanical damage responsible of focal lesions, which adds a metabolic damage resulting in widespread damage of the white matter (WM).

**Aim.** This study used diffusion tensor imaging (DTI) to examine white matter (WM) abnormalities of corpus callosum (CC) in infants with SBS in order to assess how WM microstructure may reflect axonal damage and correlate with clinical outcomes.

**Methods.** We collect DTI scans from 5 infants (age range: 23 months – 6 years 5 months) after months from the diagnosis of SBS (18 months up to 6 years); the WM of the CC has been analyzed using a probabilistic model.

Clinical variables and conventional imaging findings were analyzed in relation to outcome. Cognitive outcomes were assessed by the administration of the scales of development Griffiths (Griffiths Mental Development Scales-GMDS) or the Wechsler scales for children older than 4 years. Fractional anisotropy (FA), axial diffusivity (AD), and radial diffusivity (RD) were calculated for each of the seven regions in which it was divided the corpus callosum, according to the Wiltelson model.

**Results.** The five children studied (3 males and 2 females, mean age = 48 months, average time since diagnosis = 42 months) had normal cognitive development in 3

cases and below normal in 2 cases . The 3T MRI performed during follow-up in the medium-long term showed damage to the white matter only in one case. Reduced FA values were measured in diffuse regions of WM in all children with SBS, with major impairment in children who had a deviation below the norm of cognitive development, but with altered values also in children that at present showed normal development .

**Conclusions.** Findings support the unique role of new DTI techniques, beyond conventional imaging, in the evaluation of microstructural WM injury of SBS. This preliminary study confirms the important role of DTI tractography for its both therapeutic and prognostic implication, confirming the usefulness of more extensive and sophisticated research in this area.

## INTRODUZIONE

Il presente studio trae origine dal vivo interesse sulle conseguenze che il trauma cranico non abusivo (AHT), ed in particolare la Shaken baby syndrome (SBS), può avere sullo sviluppo cerebrale delle piccole vittime.

Nell'ultima decade, numerose ricerche internazionali, hanno studiato il danno della sostanza bianca conseguente al trauma cranico accidentale sia in età adulta che in età pediatrica, mediante l'applicazione di nuove, sofisticate metodiche di risonanza magnetica nucleare (RMN). In particolare, lo studio del Tensore di Diffusione Diffusivo (DTI) ha recentemente dimostrato come il trauma cranico accidentale sia responsabile di importanti esiti sulla microstruttura della sostanza bianca non identificabili mediante studi di neuroimaging convenzionale, sia in età adulta che in età pediatrica.

Nei bambini con esiti di SBS, accanto alla vulnerabilità cerebrale caratteristica dell'età pediatrica, dato il processo di maturazione in divenire, il danno sulla sostanza bianca può avere un impatto maggiore rispetto al trauma cranico accidentale per il particolare meccanismo eziopatogenico che sta alla base di tale condizione (caratterizzato sia da danno meccanico che da danno metabolico), oltre al fatto che tali traumi tendono ad essere multipli e ripetuti nel tempo, fin dalle età più precoci dello sviluppo.

La letteratura internazionale indica che studi di DTI stanno permettendo di acquisire maggiori competenze ed informazioni, utili sia in senso prognostico che terapeutico; nel caso della SBS, trattandosi di una forma di maltrattamento fisico, tali conoscenze potranno presentare anche importanti implicazioni medico-legali.

Dal 2007 è attivo, presso il Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell'Azienda Ospedaliera di Padova, il Centro Regionale per la Diagnostica del Bambino Maltrattato. Ad oggi, sono stati diagnosticati presso il Centro e seguiti con follow-up clinico-strumentale 27 bambini con SBS, afferiti a partire dal 2003. Sono in corso studi longitudinali sull'outcome clinico di tali pazienti, che permetteranno di valutare le conseguenze di danno del trauma cranico abusivo inferto in tenera età sullo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Da tali osservazioni è nato l'interesse di approfondire l'analisi del danno cerebrale attraverso l'applicazione di moderni studi di DTI che già hanno implementato le conoscenze in diversi ambiti della medicina, dalla neurochirurgia allo studio delle patologie del neurosviluppo, dalla psichiatria alla traumatologia.

### **Scopo della tesi**

Lo scopo di questa trattazione è quello di analizzare il danno della SB nel corpo calloso di bambini vittime di scuotimento nei primi mesi di vita e di correlare l'outcome clinico alle alterazioni strutturali cerebrali ottenute mediante l'applicazione di nuove, sofisticate metodiche di studio delle RMN cerebrali.

Il lavoro si costituisce di una prima parte in cui sono riassunte le attuali conoscenze sulla SBS (capitolo I) e descritti i moderni studi di analisi strutturale della sostanza bianca (DTI) con particolare attenzione agli studi sul corpo calloso (capitolo II); nella seconda parte viene approfondita la metodologia usata nella nostra ricerca (capitolo III), e vengono presentati i dati quali e quantitativi sugli studi trattografici del corpo calloso di bambini vittime di SBS, a distanza di diversi mesi dal trauma (Capitolo IV). I risultati così ottenuti saranno quindi discussi nel capitolo V.

## SHAKEN BABY SYNDROME

### 1.1 Introduzione

Le conoscenze sull'incidenza e la prevalenza del maltrattamento all'infanzia, sulle sue conseguenze psicopatologiche e sugli interventi necessari per il trattamento terapeutico sono cresciute esponenzialmente negli ultimi anni.

Nel 1999, la WHO Consultation on Child Abuse Prevention ha definito il maltrattamento sui minori come *“ogni forma di maltrattamento fisico e/o psico-emozionale, di abuso sessuale, di trascuratezza o di trattamento negligente, di sfruttamento commerciale o altro, con conseguente danno reale o potenziale alla salute, alla sopravvivenza, allo sviluppo o alla dignità del bambino, nel contesto di un rapporto di responsabilità, di fiducia o di potere”* (WHO, 1999). Questa definizione supera il tema dell'intenzionalità o meno dei comportamenti attivi o omissivi, include le violenze che possono insorgere nei contesti extrafamiliari e classifica il maltrattamento dei minori come un problema non solo sociale, ma anche sanitario, in quanto interferisce con il benessere fisico, psichico e con la sopravvivenza dei bambini compromettendo la salute nella sua accezione più globale del termine.

Nell'ambito del maltrattamento fisico, si colloca una forma particolare di danno sui minori che prende il nome di Shaken Baby Syndrome (SBS) (Castiglia, 2005).

## **1.2 Shaken Baby Sindrome**

Nel 1946 il dott. John Caffey, radiologo pediatrico, descrisse i casi di alcuni bambini con ematomi subdurali e multiple fratture extracraniche con anamnesi negativa per traumatismi o patologie che potessero spiegare tali reperti (Caffey, 1946). Nel 1974 definì questa entità clinica indipendente “*The Whiplash Shaken Infant Syndrome*” (Caffey, 1974).

La SBS rappresenta la più comune causa di morte o di gravi complicanze neurologiche risultanti da un maltrattamento su bambini di età compresa tra il mese e l'anno di vita (Kempe, 1962; Blumenthal, 2002) e costituisce una forma severa di maltrattamento fisico dovuta al violento scuotimento di un lattante o di un bambino. Lo scuotimento inflitto al bambino, generalmente afferrato per le braccia o il tronco, genera gravi lesioni cerebrali a causa dei rapidi e ripetitivi movimenti di flessione, estensione, e rotazione del capo sul tronco, che esitano in forze rotazionali applicate all'encefalo (David, 1999). Tale dinamica causa lo sviluppo di ematomi cerebrali subdurali, encefalopatia ipossico-ischemica ed emorragie retiniche (Aryal et al., 2005; Blumenthal, 2002; Lancon et al., 1998).

## **1.3 Epidemiologia**

L'incidenza della Shaken Baby Syndrome è certamente sottostimata poiché i casi con sintomatologia sfumata possono non accedere alle cure o non essere riconosciuti.

L'incidenza di lesioni al cervello non accidentali di tipo traumatico (abusive head trauma - AHT) nei bambini sotto i 2 anni negli Stati Uniti è stimata essere pari a 1,7 casi/10000 contro le lesioni accidentali che sono 1,5/10000 (Gerber et al., 2007). E' stato stimato che l'80% di tutte le morti dovute a trauma cranico nei bambini al di sotto dei 2 anni d'età sia il risultato di traumi non accidentali (Gerber et al., 2007).

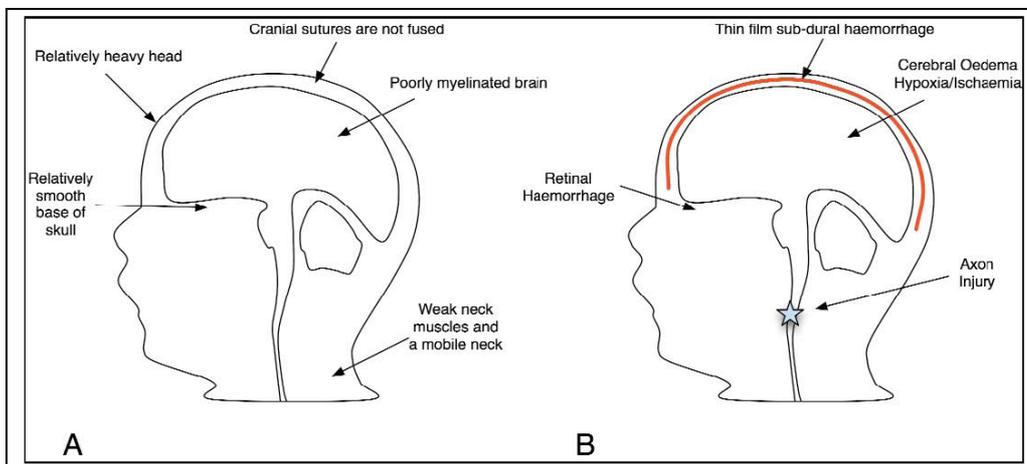
Da un'indagine condotta nella Regione Veneto sulle Schede di Dimissione Ospedaliera tra il 2001 e il 2004, sono risultati 1314 pazienti con lesioni retiniche ed intracraniche: 25 presentavano una diagnosi di maltrattamento, e solamente 1 caso veniva dimesso con diagnosi di Sindrome del bambino scosso, con codice diagnostico 995.55 secondo l'ICD-9-CM (WHO, 1996). Dei 25 casi sospetti, 19 avevano ricoveri precedenti per convulsioni, emorragie congiuntivali e intracraniche. Da tale ricerca si stima un'incidenza, nel Veneto, di circa 3/10000 nuovi casi all'anno nei lattanti (dati non pubblicati). Altri 34 casi presentavano condizioni cliniche altamente suggestive per porre diagnosi di SBS.

#### **1.4 Il danno cerebrale**

Le lesioni cerebrali provocate dal violento scuotimento del capo del bambino sono dovute principalmente a due meccanismi d'azione:

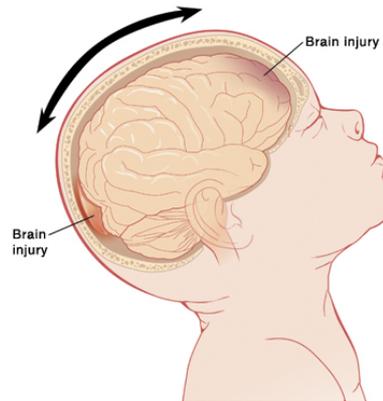
- un'azione di tipo meccanico dovuta alle brusche accelerazioni e decelerazioni cui viene sottoposto l'encefalo, con lesioni di contusione e concussione, rottura dei vasi cerebrali, stiramento e rottura delle fibre assionali della sostanza bianca cerebrale;
- un'azione di tipo ipossico-metabolica secondaria alla trazione cui è sottoposto il bulbo cerebrale, con danno ai centri che regolano la frequenza respiratoria e cardiaca, conseguente ipossia e sviluppo di edema cerebrale che aumenta la pressione intracranica ostacolando la perfusione cerebrale e quindi aggravando ulteriormente la condizione di ipossia cerebrale

**Il danno meccanico.** Numerose caratteristiche anatomiche rendono il bambino più vulnerabile ai danni cerebrali conseguenti ad un violento scuotimento, rispetto all'adulto. Innanzitutto, nei lattanti la muscolatura del collo è relativamente debole ed il capo piuttosto pesante e voluminoso rispetto al resto del corpo; inoltre il sistema nervoso centrale ancora immaturo presenta un elevato contenuto acquoso, la sostanza bianca è costituita da assoni con mielinizzazione incompleta, gli spazi subaracnoidei hanno una spessore maggiore se paragonato all'ancora modesto volume cerebrale (Figura 1) (Gardner, 2012).



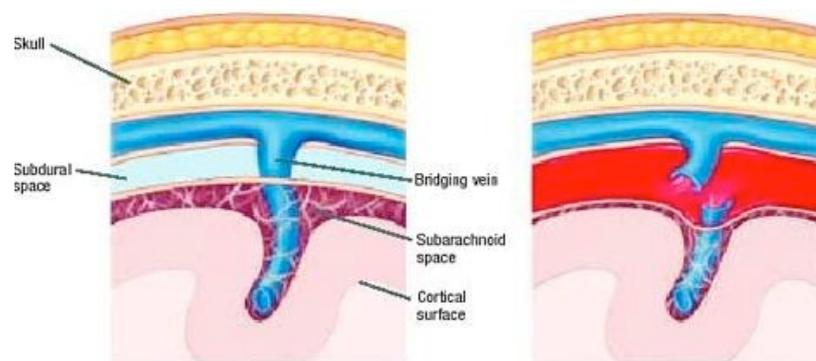
**Fig. 1.** Fattori predisponenti il danno da scuotimento nel bambino

Il **danno meccanico** da scuotimento è caratterizzato da rapide accelerazioni, decelerazioni e forze rotazionali causate dalla brusca decelerazione angolare dovuta all'impatto degli emisferi cerebrali, immersi nel liquor, contro una superficie rigida (il cranio) (Figura 2).



**Fig. 2 Danno da colpo-contraccolpo nella SBS**

Tali forze rotazionali e angolari causano uno stiramento e una lacerazione dei vasi sanguigni esitando in un sanguinamento intracranico. I vasi più di frequente danneggiati sono le vene a ponte, deputate al drenaggio del sangue venoso emisferico nei seni venosi della dura madre. Si tratta di vasi piuttosto fragili, sia per la struttura della parete meno spessa ed elastica rispetto alla parete di un'arteria, sia per il decorso con direzione perpendicolare alla leptomeninge. Queste caratteristiche espongono le vene a ponte al rischio di essere stirate, rotte e quindi provocare una o più emorragie subdurali (Maxeiner, 2001) (Figura 3).



**Fig.3 Rottura delle vene a ponte e conseguente formazione dell'ematoma subdurale**

Anatomicamente, la dura madre e l'aracnoide sono strettamente adese e lo spazio subdurale è in realtà solo virtuale. I sanguinamenti in tale spazio vanno a costituire uno spessore sottile e che si estende uniformemente e bilateralmente ricoprendo le

convessità cerebrali e la fessura interemisferica posteriore (Wuerfel nee Tysiak E, 2012) (Figura 4).

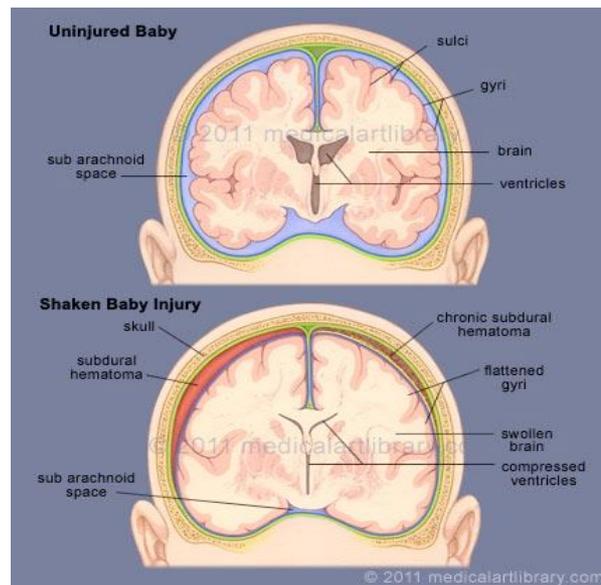
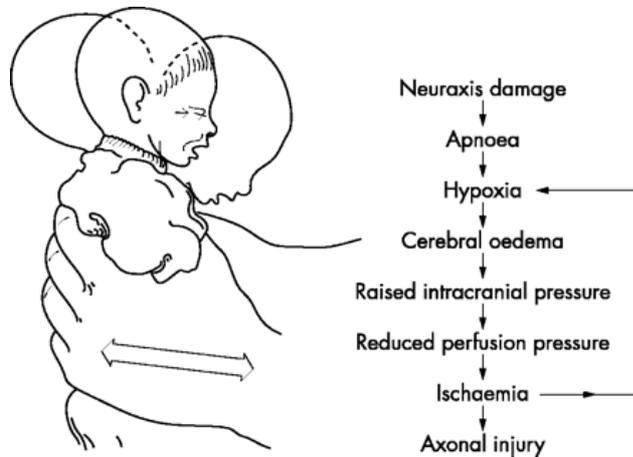


Fig. 4 Tipiche lesioni intracraniche post-scuotimento

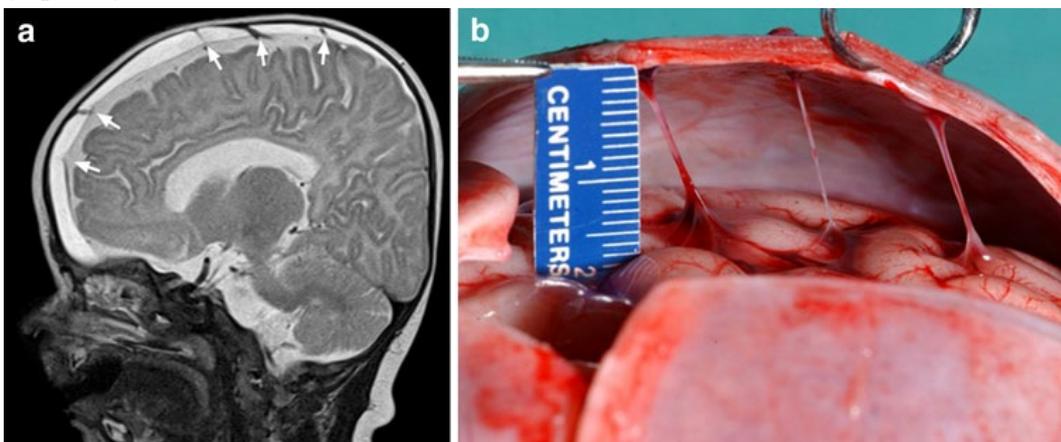
Tipici di tale condizione sono inoltre gli slittamenti dorso-ventrali della sostanza bianca lungo la linea paramediana dell'encefalo, con danno solitamente visibile nei lobi frontali (Geddes et al., 2001). È da tenere presente che un trauma particolarmente violento può lesionare qualsiasi zona cerebrale.

Il **danno metabolico** è conseguenza della trazione bulbare dovuta ai movimenti rotazionali e angolari violenti e rapidi del capo. L'ipossia che ne deriva determina da un lato lo sviluppo di un rigonfiamento degli oligodendrociti, il reclutamento dei macrofagi dalla circolazione periferica e l'attivazione della microglia locale (edema citotossico); dall'altro, la fuoriuscita di liquidi dai vasi (edema cerebrale vasogenico): tali edemi determinano un aumento della pressione endocranica contribuendo alla diminuzione del flusso ematico cerebrale con conseguente ischemia neuronale e ulteriore ipossia, e l'instaurarsi di un meccanismo patogeno che si auto mantiene (Figura 5).



**Fig. 5. Il danno metabolico da scuotimento**

L'effetto finale cui portano tutti i meccanismi patogenetici descritti, è una sofferenza cerebrale cui segue un'atrofia cerebrale di grado variabile, osservabile già dopo 15-30 giorni dallo scuotimento. L'aumento della circonferenza cranica dovuto all'aumentata pressione intracranica in una struttura con suture ancora mobili, e l'atrofia cerebrale dovuta alla sofferenza tissutale, causa un aumento delle dimensioni dello spazio subdurale con stiramento delle vene a ponte che può essere causa di sanguinamenti anche a distanza di tempo dagli episodi di scuotimento (Squier, 2011) (Figura 6).



**Fig. 6: Aspetto neuroradiologico e autoptico delle vene a ponte stirate nel bambino con atrofia cerebrale post scuotimento**

### 1.5 Quadro clinico e iter diagnostico

Un bambino che è stato vittima di SBS può presentare un quadro clinico molto variabile. Alcuni bambini presentano una clinica subacuta o cronica, caratterizzata da ridotta alimentazione e scarsa crescita, vomito, sonnolenza o irritabilità, aumento della circonferenza cranica in maniera non armonica con gli altri parametri auxologici, ritardo dello sviluppo psicomotorio. Altri bambini arrivano all'attenzione del medico in una condizione di urgenza-emergenza: alterazione dello stato di coscienza fino al coma, convulsioni, bradipnea, bradicardia, ipotermia (Carbaugh, 2004; Zenel, 2002).

Nella maggior parte dei bambini con SBS, il danno ipossico-ischemico, l'edema e il danno assonale sono le alterazioni cerebrali predominanti: il danno assonale può causare immediata perdita di coscienza, ma la variabile rapidità di insorgenza dell'edema può portare ad un ritardo nella slatentizzazione dei sintomi clinici di danno cerebrale. Nella pratica clinica questo fenomeno è definito come un "intervallo lucido" durante il quale il bambino può dimostrare segni lievi e non specifici di difficile riconoscimento per il curante e/o il genitore (Jenny et al., 1999).

Nella **raccolta anamnestica** è necessario prestare particolare attenzione all'andamento dei parametri auxologici dalla nascita, indagare sull'acquisizione delle diverse tappe dello sviluppo psicomotorio e su eventuali periodi di malessere intercorrente aspecifici, caratterizzati ad esempio da vomito in apiressia, irritabilità o sonnolenza, pianto inconsolabile, inappetenza.

Utile, inoltre, la raccolta di informazioni sulla struttura e composizione della famiglia, sullo stato socio-economico, sull'organizzazione delle relazioni familiari, sugli eventi stressanti presenti nella storia (nascite, lutti, disoccupazione, separazioni, migrazioni...).

All'**esame obiettivo generale** è importante:

- valutare con attenzione se sono presenti lesioni a livello di altri distretti corporei (Lucy B, 2010), in particolare la presenza di segni di presa a livello di braccia o torace;
- misurare i parametri auxologici e costruirne la curva di crescita, se possibile, dalla nascita, per valutarne la modalità di crescita (armonica o meno) e confrontarne l'andamento della circonferenza cranica con peso corporeo ed altezza.

Nel sospetto di SBS è quindi necessario procedere con esami strumentali per verificare innanzitutto se sono presenti emorragie intracraniche. Comunemente, il primo esame cui viene sottoposto il paziente è la TAC cerebrale, per la sua disponibilità e rapidità d'esecuzione, e l'utilità nel permettere al medico di valutare immediatamente la necessità di un intervento medico o neurochirurgico. Qualora sia possibile, tuttavia, l'indagine strumentale di maggior utilità diagnostica è da considerarsi la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) cerebrale. Essa rappresenta l'esame più sensibile per valutare i danni cerebrali, capace di valutare con accuratezza la presenza di ischemia o infarto cerebrale anche di piccole dimensioni, le lesioni da trazione, emorragie subdurali o subaracnoidee ed eventuali ematomi extra-assiali, anche di minute dimensioni. La RMN è in grado non solo di identificare la presenza di sottili ematomi sottodurali ma anche di permetterne la datazione, distinguendo un sanguinamento recente dal risanguinamento di una raccolta preesistente. Inoltre, la RMN rivela la presenza di alterazioni del parenchima cerebrali non emorragiche, non visualizzate o sottostimate alla TAC, quali il danno assonale diffuso o l'encefalopatia ipossico-ischemica (Ghahreman A, 2005).

Nel sospetto di SBS, l'iter diagnostico necessario per confermare la diagnosi ed escludere le altre cause di emorragie subdurali (Tabella I), consiste nell'esecuzione dei seguenti accertamenti:

- Esame del fundus oculi con esplorazione dell'estrema periferia della retina, per valutare la presenza di emorragie retiniche; se possibile è utile eseguire un'imaging digitale della retina (Ret Cam II) (Nakagawa & Skrinska, 2001);
- Indagine dello scheletro con radiografie multiple, in proiezione A-P e L-L, del torace per coste, del cranio, delle estremità scheletriche con particolare attenzione alle studio delle metafisi delle ossa lunghe;
- Scintigrafia ossea scheletrica globale corporea;
- Dosaggio enolasi neuronospecifica (NSE) e proteina SB-100, marker sierici di trauma cranico (positivi fino a 48-72 ore dal trauma);
- Dosaggio aminoacidi plasmatici e acidi organici urinari, cupremia e cupruria; screening emo-coagulativo di I ed eventualmente di II livello per l'esclusione di altre condizioni patologiche da considerarsi in diagnosi differenziale.

**Tab. I Cause riconosciute di emorragia subdurale in età pediatrica.**

Cause	Forma nosologica	Commento
Trauma cranico abusivo	Shaken Baby Syndrome (SBS)	Spesso associata ad emorragie retiniche o lesioni scheletriche
Trauma accidentale	Traumi maggiori (incidente d'auto, cadute da altezza considerevole)	Necessaria un'elevata energia cinetica, quali un incidente d'auto o la caduta da altezze superiori a 1,5 m
Complicanze neurochirurgiche		Complicanza postoperatoria comune.
Cause perinatali	Fetali	Raramente riportate nelle ecografie fetali
	Parto traumatico	Associato a emorragie retiniche
	Aneurismi	Sanguinamento spontaneo
Malformazioni cerebrali	Cisti aracnoidea	Traumi lievi possono causare emorragia. Non si associano a emorragie retiniche a meno che la pressione intracranica non sia aumentata.
Infezioni cerebrali	Meningiti	Effusioni subdurali postinfettive. Possono associarsi con emorragie retiniche.
Disordini della coagulazione ed ematologici	Leucemia Anemia a cellule falciformi Coagulazione intravascolare disseminata Emofilia Malattia di Von Willebrand Deficit vitamina K Malattia emorragica del neonato Porpora trombocitopenia idiopatica	La diagnosi va esclusa con indagini ematologiche e screening della coagulazione. Tutte possono associarsi con emorragie retiniche

Cause	Forma nosologica	Commento
Disordini metabolici	Glutarico aciduria	Si associa ad allargamento degli spazi subdurali e può esitare in SDH dovuta a stiramento e rottura dei vasi subdurali. Possono associarsi emorragie retiniche.
	Galattosemia	Possono associarsi emorragie retiniche.
Alterazioni biochimiche	Ipernatremia	Associazione con avvelenamento da sali e disidratazione ipernatremica. Può essere anche una complicanza del trauma intracranico

## 1.6 Prognosi e outcome

La prognosi a breve e a lungo termine dei bambini vittima di SBS è generalmente sfavorevole. La mortalità stimata varia dal 15 al 38% (Case et al., 2001; Karandikar et al., 2004; Keenan et al., 2004). Dal 30 al 50% di coloro che sopravvivono soffrono di deficit cognitivi, neurologici o visivi (Minns et al., 2005); il restante 30% può avere un pieno recupero (Barlow et al., 2005; Gerber & Coffman, 2007; Stipanovic et al., 2005).

L'outcome dei bambini con trauma cranico non accidentale dipende fortemente da 2 fattori: l'entità, la durata e il numero di scuotimenti subiti, e la preesistenza di aspetti di trascuratezza che possono aver determinato un ritardo della mielinizzazione assonale e quindi un danno maggiore. È noto come l'esposizione precoce ad esperienze ambientali svantaggiose, tra cui la trascuratezza, possa determinare conseguenze permanenti sullo sviluppo cerebrale, e quindi sulle competenze cognitive, sociali, emozionali (Perez-Arjona et al., 2003). Diverse ricerche hanno dimostrato come l'esposizione a situazioni gravi o ripetute di maltrattamento o trascuratezza, predisponga allo sviluppo in età adulta di disordini psicopatologici, sia di tipo internalizzante (ansia, depressione, ritiro sociale), sia di tipo esternalizzante (disturbi della condotta, disturbo di personalità di tipo antisociale, dipendenza da sostanze) (Gough, 1996; Teicher 1996). Tuttavia, non sono ben noti i meccanismi fisiologici che stanno alla base di tale condizione e la plasticità del cervello del

bambino, intesa come la “*capacità del sistema nervoso di modificare la struttura e le proprie funzioni durante la vita in reazione alle diversità ambientali*” (Kolb et al., 2010), rende ancora più complicata la prognosi.

Ad oggi, inoltre, non sono noti in letteratura studi che valutino nel lungo termine le conseguenze dello scuotimento sulla crescita personale e sociale di tali pazienti, date le difficoltà nel reclutare e mantenere tali bambini nell’ambito di un follow up clinico, per le implicazioni legali che sono spesso legate alla diagnosi.

La possibilità di comprendere quelle che sono le complicanze sullo sviluppo che si potrebbero associare nel lungo termine alla SBS, dal punto di vista cognitivo, comportamentale ed emotivo, permetterebbe di mettere in atto adeguati e precoci interventi riabilitativi.

## II

### ANALISI DI POST PROCESSING DELLE RISONANZE

#### MAGNETICHE CEREBRALI:

#### STUDI DI DTI DEL CORPO CALLOSO

##### 2.1 Introduzione

Abbiamo visto, nel capitolo precedente, come il danno assonale diffuso della sostanza bianca sia un danno esteso, microscopico, conseguente all'applicazione di violente forze di accelerazione o decelerazione, che si realizza anche in assenza di un franco danno tissutale (Hulkower, et al., 2013). Come già descritto, le tecniche di neuroimaging convenzionali forniscono una rappresentazione completa dell'anatomia macroscopica del parenchima cerebrale e sono utili nell'identificare lesioni focali, ma non consentono uno studio fine e dettagliato dell'anatomia della sostanza bianca, sottostimandone il danno (Duckworth & Stevens, 2010; Mayer et al., 2010). Pertanto, i pazienti possono manifestare un danno clinico anche in assenza di ritrovamenti patologici alla risonanza magnetica, che non costituisce quindi un valido indicatore prognostico (Niogi & Mukherjee, 2010). Con le tradizionali metodiche di neuroimaging, infatti, una precisa definizione della sostanza bianca è difficoltosa, poiché non sono presenti reperi anatomici definiti come nel caso della corteccia, fatta eccezione per la capsula interna ed esterna.

Nuove, avanzate tecniche di RMN, quali lo studio della diffusione anisotropa delle molecole d'acqua mediante il tensore di diffusione (DTI), permettono di ottenere maggiori informazioni riguardanti l'organizzazione microscopica del sistema nervoso centrale (SNC); la trattografia (*fiber tracking*), in particolare, consente di ricostruire i principali fasci di sostanza bianca a partire da immagini ottenute

mediante sequenze fortemente pesate in diffusione. Allo stato attuale, la trattografia rappresenta l'unica metodica in grado di studiare in modo non invasivo l'architettura tridimensionale delle fibre assonali in vivo.

Recentemente, studi di DTI su pazienti vittima di trauma cranico accidentale hanno dimostrato come il danno assonale sia un importante predittore di outcome nel medio e lungo termine (Niogi & Mukherjee, 2010). Tali metodiche trovano una ancor più rilevante applicazione in età pediatrica, essendo ancora in corso lo sviluppo cerebrale e potendo quindi, il danno che si verifica in tenera età, modificare in misura sostanziale la normale traiettoria di sviluppo, con conseguenze molto maggiori rispetto a quanto non accada in età adulta (Hessen et al, 2010): comprendere l'impatto del danno sul cervello del bambino è di fondamentale importanza per assicurare trattamenti riabilitativi ottimali, al fine di ottenere il miglior outcome clinico.

A partire da tali considerazioni, è stata disegnata la nostra ricerca, con l'ambizione di misurare il danno della sostanza bianca nei pazienti vittime di Shaken Baby Syndrome (SBS), al fine di poterne studiare il ruolo predittivo.

Nel presente capitolo, descriveremo i principi alla base della DTI e i suoi attuali campi di applicazione (Neill, 2008), con particolare attenzione agli studi sul corpo calloso, importante struttura di connessione interemisferica, particolarmente vulnerabile al trauma, ed oggetto di studio della nostra ricerca.

## **2.2 Lo studio del tensore di diffusione (DTI)**

Lo sviluppo delle metodiche di neuroimaging ha permesso di raggiungere una miglior comprensione della microstruttura della sostanza bianca e delle sue eventuali deviazioni dalla norma.

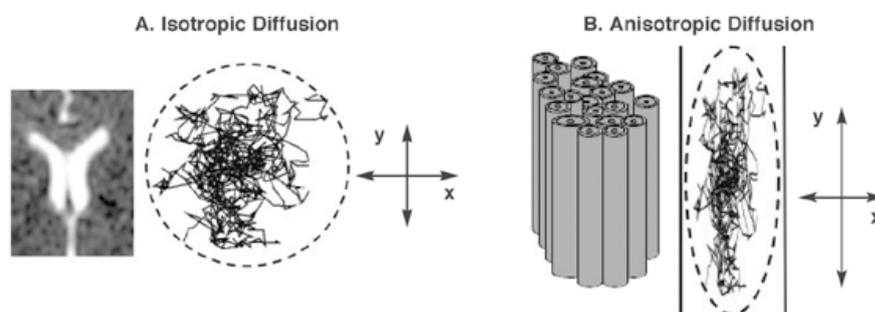
Lo studio del tensore di diffusione (DTI) è una tecnica RMN non invasiva che misura la diffusione tridimensionale delle molecole d'acqua all'interno della sostanza bianca cerebrale (Assaf & Pasternak, 2008; Duckworth & Stevens, 2010).

La sostanza bianca è principalmente composta da assoni mielinizzati, dotati di un determinato orientamento spaziale. Gli assoni hanno diametro medio di circa 20  $\mu\text{m}$  e possono riunirsi in fasci di fibre parallele anche di grandi dimensioni. Il principio fondamentale su cui si basano le tecniche di DTI e di ricostruzione traggografica riguarda lo studio dei movimenti casuali delle molecole di acqua nello spazio (*moti Browniani di diffusione*) (Ciccarelli et al., 2003). La diffusione dell'acqua nella direzione perpendicolare ad un fascio di fibre assonali è ostacolata dalla presenza delle membrane cellulari degli assoni stessi, al contrario il movimento casuale in direzione parallela al fascio di fibre incontra meno ostacoli (Le Bihan et al., 2001). All'interno dell'assone stesso, l'acqua è circondata da polimeri di proteine disposti parallelamente rispetto all'asse principale della fibra assonale e pertanto, anche in questo caso, la diffusione sarà maggiore nella direzione parallela.

La tecnica di acquisizione delle immagini di RMN pesate in diffusione, consiste sostanzialmente nel sottoporre i protoni di idrogeno, già posti nel campo magnetico statico, ad un campo magnetico supplementare la cui intensità dipende linearmente dalla posizione lungo una direzione (gradiente); i protoni disposti lungo questa direzione saranno caratterizzati da una frequenza di precessione diversa a seconda del campo magnetico totale risultante a cui sono sottoposti, assumendo pertanto una fase peculiare dipendente strettamente dalla loro posizione nello spazio e dalla durata di applicazione del gradiente supplementare: l'intensità del gradiente applicato e la durata dell'applicazione vengono espresse con un valore detto "b" dato dal prodotto delle due misure. L'applicazione di un gradiente "-b" dovrebbe riportare tutti i protoni in identica fase.

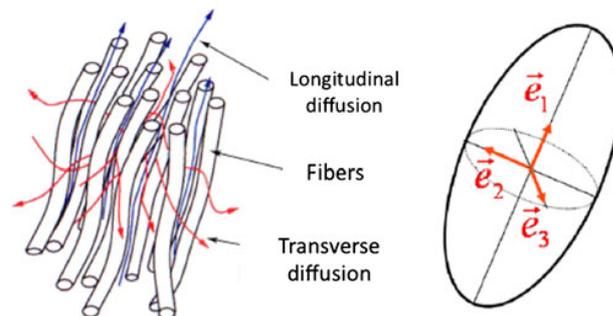
In realtà, il fenomeno naturale e spontaneo della diffusione delle molecole d'acqua determina delle differenze di posizione dei relativi protoni durante l'applicazione dei due gradienti simmetrici, impedendo il recupero della fase di alcuni di essi; tanto maggiore è il movimento spontaneo, tanto maggiore sarà il defasamento risultante. La coesistenza, all'interno di uno stesso voxel di protoni con differenti fasi riduce l'intensità complessiva del segnale: la perdita di intensità del segnale risulterà pertanto determinata dalla diffusività delle molecole d'acqua a specifiche temperatura e pressione, e dal valore  $b$  del gradiente supplementare, a sua volta espressione della durata e della intensità del gradiente supplementare di diffusione (Catani et al., 2002). Calcolando la perdita di segnale (effettuando una semplice sottrazione dell'intensità di segnale ottenuta senza il gradiente supplementare e con un gradiente con valore di  $b$  noto) è possibile definire il valore della diffusione delle molecole lungo i differenti piani dello spazio.

Quando, nello stesso voxel, i valori di diffusione lungo i tre piani sono coincidenti, vuol dire che l'acqua può muoversi con la medesima facilità in tutte le direzioni dello spazio; la sua diffusività viene pertanto definita "isotropa". Se invece, uno dei valori risulta più elevato rispetto agli altri due, significa che l'acqua segue una direzione di movimento privilegiata rispetto alle altre; pertanto la sua diffusività viene detta "anisotropa" (Figura 7).



**Fig. 7. Diffusione isotropa e anisotropa**

Quest'ultimo fenomeno è quello che si riscontra comunemente nello studio della sostanza bianca del SNC e può essere quantificato mediante un oggetto matematico definito Tensore di Diffusione (Fortin et al., 2012). Tale Tensore rappresenta la descrizione matematica di un ellissoide tridimensionale, il quale a sua volta definisce la quantità e l'orientamento della diffusione in ogni singolo voxel. Il tensore si associa a tre vettori che rappresentano l'orientamento dei tre assi maggiori dell'ellissoide di diffusione (eigenvectors  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ) (Figura ).



**Fig.8. Il tensore di diffusione e i suoi vettori**

La media dei valori numerici dei tre vettori riflette la quantità della diffusione, definita anche come Diffusività Media (MD) o come Coefficiente di Diffusione Apparente (ADC). Il vettore con valore numerico più elevato descrive la diffusività assiale AD (longitudinale) e riflette l'integrità assonale (Niogi & Mukherjee, 2010), mentre RD quantifica la diffusività radiale (trasversa) e descrive l'integrità della mielina (Wheeler-Kingshott & Cercignani, 2009). La differenza tra i valori numerici del vettore principale rispetto agli altri due, descrive il grado di anisotropia ovvero il grado di orientamento preferenziale di diffusione all'interno del voxel, tipicamente misurato come anisotropia frazionaria (FA), e compreso tra i valori 0 e 1 (ad esempio la FA del sistema ventricolare che contiene principalmente liquor, avrà un valore intorno allo 0; mentre la FA del corpo calloso dove le fibre assonali sono organizzate

in fasci regolari e paralleli dimostrerà un valore intorno a 0.8-0.9) (Chanraud et al., 2010).

L'anisotropia si riduce sia per gli effetti del danno alla mielina, sia per alterazioni del citoscheletro o dell'orientamento assonale, o ancora della densità assonale (Mori, 2007; Niogi & Mukherjee, 2010). Un valore di FA inferiore a quello atteso in una regione di piena sostanza bianca, può essere perciò sia un indice di compromissione dell'integrità della stessa ma anche espressione della disomogeneità del tessuto derivante dagli incroci di fibre all'interno dei voxel e da fenomeni di volume parziale. Se l'area investigata cade in una regione ove si incrociano multipli fasci di fibre in diverse direzioni, il valore di FA potrà risultare più basso senza tuttavia che ci sia una ridotta integrità delle fibre stesse, ma solo in base alla mancanza di un orientamento predominante all'interno del voxel.

In sintesi, valori elevati di FA e bassi di ADC e MD indicano che i tratti di sostanza bianca sono integri o mielinizzati, al contrario valori ridotti di FA ed elevati di ADC/MD indicano che i tratti sono danneggiati o scarsamente mielinizzati (Niogi & Mukherjee, 2010; Salmond et al., 2006; Tasker et al., 2010; Wu et al., 2010).

### **2.3 Acquisizione delle immagini e ricostruzione delle fibre (*fiber tracking*)**

Per il calcolo del tensore di diffusione è necessario acquisire una serie di immagini RMN, mediante sequenze Eco-planari, variando la direzione e l'intensità dei gradienti.

La pesatura in diffusione è determinata dall'intensità dei gradienti applicati (fattore b): maggiore è l'intensità dei gradienti applicati, migliore sarà la pesatura delle sequenze e la possibilità di calcolo del coefficiente di diffusione.

Dal punto di vista matematico per definire il tensore sono necessari i valori di diffusione secondo almeno sei differenti direzioni. Su ogni voxel il tensore di diffusione fornisce due tipi di informazioni: una stima quantitativa dell'anisotropia e l'orientamento spaziale delle fibre. La trattografia afferrisce quindi a tali informazioni parcellari, per ottenere la ricostruzione iconografica dei tratti di fibre assonali.

L'algoritmo utilizzato dalla maggior parte delle tecniche di trattografia si basa sulla definizione di un punto iniziale (seed point) definito sull'immagine; successivamente ci si sposta su uno dei voxel vicini secondo un algoritmo definito di “**propagazione lineare**”; l'informazione contenuta nei voxel vicini a quello di partenza viene analizzata, per definire le traiettorie più probabili e per minimizzare l'effetto del rumore. Con gli algoritmi a propagazione lineare, può essere utile interpolare il vettore in esame nel punto di arrivo del vettore precedente, in tal modo ottenendo le coordinate di un punto nello spazio a partire dalle coordinate numeriche dei punti circostanti: tale metodo permette di ottenere traiettorie più uniformi e con una minore sensibilità al rumore. La scelta del punto d'inizio da cui origina la propagazione lineare deve essere fatta attentamente, poiché questa scelta andrà ad influenzare l'effetto del rumore sulla propagazione stessa. Per evitare che siano scelti come punti di inizio voxel non contenenti fibre, è possibile imporre un criterio di accettazione del punto iniziale, solitamente basato sull'impostazione di un valore minimo per l'FA. Le direzioni identificate in questo modo non possiedono un verso proprio e la ricostruzione sarà sia anterograda che retrograda. Analogamente al punto di origine è indispensabile introdurre un criterio per definire il termine del processo di propagazione; anche in questo caso il criterio più immediato si basa sul valore di FA, stabilendo una soglia al di sotto della quale il processo di propagazione termina. Questo tipo di criterio impedisce la ricostruzione di fibre non organizzate in fasci, però è possibile che la ricostruzione s'interrompa anche in quei voxel contenenti

fibre con bassi valori di FA in corrispondenza di incroci di fasci assonali. Un altro criterio applicabile è dato dalla curvatura del tratto di fibra ricostruito, assumendo che la curvatura della fibra nei voxel non possa essere troppo stretta, la propagazione lineare s'interrompe dinanzi ad una curvatura con angolo  $>60-75^\circ$ ; questo criterio è difficilmente applicabile per quei tratti di fibre troppo corti o troppo tortuosi, ove la risoluzione spaziale limitata non consente all'algoritmo una ricostruzione accurata.

Gli **algoritmi globali** sono un'altra modalità di approccio al problema della ricostruzione delle fibre. Essi non utilizzano l'informazione locale dei singoli voxel, bensì l'informazione globale, creando una funzione matematica che riproduce le caratteristiche strutturali dei diversi fasci di fibre. Ad esempio è possibile creare una funzione in grado di rappresentare il fenomeno per cui la velocità di propagazione è massima lungo le fibre e minima nelle direzioni perpendicolari ad esse; con questa tecnica il percorso della fibra coinciderà con il percorso più veloce. Un'altra tecnica prevede invece la definizione di una funzione riferibile al minimo consumo energetico, con percorso che corrisponde alla direzione indicata dai vettori del campo.

A metà strada tra questi due metodi si trovano i **metodi probabilistici** i quali, ogni volta che l'algoritmo deve propagare la linea da un voxel a quello successivo, assegnano a tutte le scelte possibili un valore di probabilità, dipendente dal valore misurato della diffusione. Si assume che ripetendo questa propagazione lineare per un numero elevato di volte, il percorso reale della fibra corrisponda a quello che è stato effettuato nel maggior numero di casi. Questi metodi consentono una stima semi-quantitativa del livello di connettività fra due regioni e sono meno influenzati dalle limitazioni tipiche degli algoritmi di propagazione lineare.

## 2.4 I limiti nelle tecniche di trattografia e la correzione degli errori

I principali limiti delle tecniche di trattografia sono costituiti da:

1. il **rumore**: i lunghi tempi di acquisizione necessari, richiedono spesso di trovare un compromesso sulla qualità delle immagini, determinando in tal modo un rapporto segnale/rumore sfavorevole. Tale rumore non ha un effetto immediatamente percepibile sulle immagini, mentre ha un effetto notevole sulla ricostruzione delle fibre: in particolare, applicando un algoritmo di propagazione lineare questi errori tendono ad accumularsi man mano che ci si allontana dal punto di origine della fibra ricostruita, costituendo un fattore di disturbo da valutare sempre attentamente, soprattutto nella ricostruzione di tratti di fibre molto lunghi.
2. il **volume parziale**: all'interno di uno stesso voxel possono essere presenti tipi differenti di tessuto (effetto di volume parziale), cui conseguirà una riduzione del valore di anisotropia. Gli effetti del volume parziale sono un problema per la ricostruzione delle fibre, in particolare per i tratti brevi e per quelli in prossimità della corteccia, dove i voxel contengono una percentuale variabile di sostanza bianca e grigia e possono presentare un valore di anisotropia ridotto. Questi effetti sono direttamente correlati al rapporto segnale/rumore, in quanto per risolvere il problema del volume parziale è necessario aumentare la risoluzione spaziale andando a ridurre di conseguenza il rapporto S/R (Jones & Cercignani, 2010);
3. l'**ultrastruttura**: il tensore di diffusione non è un modello adeguato per la ricostruzione dei voxel contenenti più di una popolazione di assoni con diverse direzioni. Per superare questo problema si usano diversi metodi: si applica la tecnica "tensorline" che seleziona tra le direzioni del piano identificato dai due autovettori quella che minimizza la curvatura della

traiettoria, conformemente alla direzione di provenienza; oppure si applicano i metodi ad “alta risoluzione angolare”, tecniche che misurano la diffusione lungo moltissime direzioni equamente distribuite nello spazio, con il calcolo non del tensore ma di un indice di anisotropia definito “varianza sferica di diffusione” (Douaud et al., 2011). Questo metodo ha il vantaggio di non perdere nessuna delle informazioni contenute nei dati misurati perché non assume a priori un modello fisico di diffusione.

Gli errori di ricostruzione possono essere minimizzati applicando due metodi di analisi dei risultati, il primo si basa sull’anatomia funzionale, il secondo invece è probabilistico e basato su uno spazio standard di coordinate cerebrali.

Nel primo caso si utilizzano a priori le conoscenze anatomiche, imponendo ad un tratto di fibre il passaggio attraverso almeno due regioni di interesse (*regions of interest*, ROI) selezionate manualmente dall’operatore, in modo da evitare la deviazione dell’algoritmo di ricostruzione dalla traiettoria reale. Questo metodo consente una localizzazione semplice e non invasiva di molti tratti con un elevato livello di confidenza. Lo svantaggio connesso a questo tipo di soluzione è legato alla mancata possibilità di ricostruire quei tratti della sostanza bianca non ancora ben documentati dal punto di vista anatomico e può avere dei limiti in presenza di deviazioni patologiche (Milardi et al., 2015).

Il secondo metodo invece si basa sul presupposto che gli errori indotti da effetti di volume parziale o di rumore abbiano una distribuzione casuale. Gli studi che hanno applicato questo modello hanno dimostrato un eccellente livello di riproducibilità per i grandi fasci di fibre, mentre hanno dimostrato maggiore variabilità tra i soggetti per quanto riguarda i fasci di minori dimensioni.

Un problema fondamentale per quel che riguarda lo sviluppo di tecniche di ricostruzione trattografica, è che non esistono ad oggi altri metodi in grado di

valutare il decorso delle fibre nervose in vivo con cui si possano confrontare i risultati, e ad oggi non si possiede uno standard di riferimento mediante il quale sia possibile validare i risultati ottenuti. Le conoscenze anatomiche sulla struttura della SB provengono principalmente da studi basati sull'esame postmortem, in cui si è ottenuta solamente la distinzione dei fasci di fibre principali, e la cui risoluzione è comunque insufficiente per poter essere un riferimento solido per la validazione degli studi di ricostruzione. Studi longitudinali, e su vasta scala, in soggetti sani e in diverse fasce di età, saranno fondamentali per la costruzione di atlanti che definiscano la struttura e lo sviluppo normale della sostanza bianca.

## **2.5 Attuali settori di applicazione del tensore di diffusione**

Nell'ultima decade, l'applicazione dello studio del tensore di diffusione in diversi ambiti di ricerca, ha permesso di valutare come si modifica la microstruttura della sostanza bianca sia nel contesto di un quadro patologico (Ding et al., 2009; Filippi et al., 2003; Lee et al., 2012), sia nel corso dei normali processi di sviluppo (Kumar et al., 2012; Oishi et al., 2014) ed invecchiamento (Sugiyama et al., 2013).

Uno dei settori in cui l'applicazione della trattografia ha sicuramente riscontrato maggior successo è quello neurochirurgico: la ricostruzione tridimensionale dei principali fascicoli di sostanza bianca nel singolo paziente consente all'operatore di intervenire in maniera più precisa e mirata, riducendo le possibili complicanze funzionali secondarie.

Importanti nuove conoscenze sono state possibili mediante l'applicazione degli studi DTI anche nello studio dei nati prematuri (Rose et al., 2014; Thompson et al., 2014), delle demenze (Alzheimer, Alcol- e HIV-correlata), di patologie della sostanza bianca quali la sclerosi multipla (Sbardella et al., 2013), o psichiatriche (Bellani &

Brambilla, 2011; Moeller et al., 2005), in particolar modo la schizofrenia (Foong et al., 2000) e l'autismo (Alexander et al., 2007; Keller et al., 2007).

Ad oggi, l'applicazione delle tecniche trattografiche ha trovato vasta applicazione anche nello studio del danno assonale diffuso conseguente ad un **trauma cranico** (Caeyenberghs et al., 2010; Levin et al., 2010; Wozniak et al., 2007; Xu, Mukherjee, & Barkovich, 2013). Recenti review di studi DTI in pazienti con trauma cranico, hanno dimostrato che la DTI rappresenta la più efficace metodica nel comprendere gli effetti del trauma sulla microstruttura della sostanza bianca sia negli adulti (Aoki et al., 2012) che negli adolescenti (Gardner et al., 2012). Pochi altri studi hanno usato la DTI nel trauma cerebrale in età pediatrica (McCauley et al., 2011; Roberts & Mathias, 2014). La maggior parte delle ricerche si sono concentrate sullo studio del corpo calloso, e i risultati sono estremamente variabili, con studi che rilevavano un notevole incremento dell'FA nel fascio del cingolo (Wu et al., 2010) ad altri in cui si assisteva ad un'importante riduzione dell'FA nella stessa regione (McCauley et al., 2011). In generale, tuttavia, è stata dimostrata una riduzione di FA in 36 su 52 regioni cerebrali (69%) studiate, a dimostrazione di come il trauma cerebrale abbia un forte impatto sulla struttura della SB (Roberts, 2014). C'è inoltre evidenza che tali valori varino nel tempo, in quanto nella fase immediatamente successiva al trauma il rigonfiamento assonale o l'edema citotossico possono associarsi con un aumento dell'FA e una riduzione dell'ADC, mentre nel lungo termine, tali fenomeni si risolvono e FA e ADC dimostrano un opposto andamento (Bigler & Bazarian, [2010](#); Gardner et al., 2012; Wu et al., 2010): quando si interpretano gli studi DTI è importante considerare non solo quindi le differenze strutturali, ma anche quelle legate al tempo intercorso dal trauma. Fondamentale fattore da considerare è l'età a cui avviene il trauma. Uno studio di metanalisi sul trauma cranico negli adulti (Aoki et al., 2012), ha dimostrato una correlazione tra l'età e l'FA nello splenio, suggerendo

che, poichè l'FA aumenta durante l'infanzia e l'adolescenza con un valore massimo intorno ai 30 anni, un trauma precoce potrebbe accelerare la riduzione di FA in età adulta. Dalla pubblicazione della prima ricerca in cui la DTI veniva applicata in pazienti con trauma cranico (Akpınar et al., 2007), ad oggi, il numero di pubblicazioni è cresciuto in maniera esponenziale (Hulkower et al., 2013); con 29 articoli pubblicati riguardanti l'età pediatrica. Naturalmente, nel bambino gli studi DTI sono complicati dai cambiamenti della sostanza bianca dovuti al normale processo di maturazione cerebrale (Hulkower et al., 2013), e dalla limitata disponibilità, per ovvi motivi etici, di confronti con controlli sani. In 3 studi i controlli pediatrici erano bambini ricoverati per patologie ortopediche ma senza trauma cranico (Levin et al., 2011; McCauley et al., 2011; Wilde et al., 2011).

Nell'ambito del **maltrattamento**, studi di DTI (Teicher et al., 2004) hanno dimostrato come la trascuratezza grave in tenera età (neglect) e l'abuso sessuale si associno ad un volume ridotto del corpo calloso. Studi in bambini con disturbo post-traumatico da stress (PTSD) a seguito di abuso o maltrattamento hanno dimostrato un ridotto volume del corpo calloso con valori ridotti di FA nella porzione mediana e posteriore, ma non nell'ippocampo, come invece si osserva nell'adulto (De Bellis, 2003; Jackowski et al., 2008).

Ad oggi, un solo studio, retrospettivo, di recente pubblicazione, si è occupato di caratterizzare la microstruttura della sostanza bianca nel **trauma cranico abusivo** in età pediatrica (Imagawa et al., 2014). Sono stati studiati 17 pazienti di età maggiore di 3 mesi e 34 controlli sani: ADC/MD erano diffusamente ridotti nei pazienti rispetto ai controlli e si associavano con un peggior outcome. Tale studio conferma l'ipotesi che la DTI possa individuare importanti implicazioni sia prognostiche che terapeutiche anche nei bambini vittime di ATH.

A partire da tali considerazioni, e da quanto spiegato nel capitolo precedente riguardo il danno assonale diffuso che caratterizza il fenomeno del trauma da scuotimento e gli effetti del maltrattamento sullo sviluppo cerebrale (De Bellis, 2001), la nostra attenzione si è concentrata sullo studio mediante DTI del corpo calloso, struttura di cui di seguito descriviamo brevemente caratteristiche anatomiche e funzionali.

## **2.6 Il corpo calloso: struttura e funzione**

Il corpo calloso è una spessa lamina di sostanza bianca interposta tra i due emisferi cerebrali, costituita da fasci che collegano tra loro aree corrispondenti nei due emisferi. Si tratta di una commissura della neocorteccia, presente solo nei mammiferi placentati e particolarmente sviluppata nei primati, che permette l'unificazione dell'informazione elaborata in maniera diversa da ciascun emisfero.

Si forma a livello della linea mediana tra la 8<sup>o</sup> e la 20<sup>o</sup> settimana di gestazione e le sue fibre mieliniche, penetrando negli emisferi, partecipano alla costituzione della volta dei ventricoli laterali, per poi irradiarsi in gran parte dei centri ovali. In una sezione sagittale mediana il corpo calloso appare come una lamina quadrilatera di colore bianco a direzione pressoché orizzontale, incurvata all'estremità anteriore e a quella posteriore.

Il corpo calloso è costituito da:

- rostro
- ginocchio (o genu)
- tronco
- splenio

▪ radiazione callosa: costituita da tutte le fibre originate dalle varie porzioni della corteccia che si dirigono verso il corpo calloso per incrociarsi e passare nell'emisfero controlaterale. Queste fibre prendono un caratteristico decorso ricurvo all'estremità anteriore (ginocchio) e posteriore (splenio) del corpo calloso, dando luogo a due fasci di fibre ad arco che prendono il nome, rispettivamente, di:

- *forceps minor* (anteriormente) e
- *forceps maior* (posteriormente).

La topografia del corpo calloso riflette quella delle diverse aree della corteccia: la porzione anteriore, il ginocchio, connette le aree prefrontali; la porzione mediana connette le aree motorie e somatosensoriali; la parte posteriore, compreso lo splenio le aree temporoparieto-occipitali (Doron, 2008; Abe 2004, Hofer e Frahm 2006, Schmahmann e Pandya 2006, Zarei 2006, Chao 2009, Westerhausen 2009, Putnam 2010, Saenz e Fine 2010) (Figura 9). Tali conoscenze derivano da diversi tipi di studi: a partire dal 1950, studi sugli animali (Myers, 1956) dimostrarono che tagliando il corpo calloso si interrompeva il passaggio di informazioni tra i due emisferi. Seguirono studi neuropsicologici su pazienti con callosotomie parziali, al fine di correlare la topografia delle diverse sottoregioni con la loro funzione (Fabri et al., 2001; Gazzaniga & Freedman, 1973; Risse et al., 1989): le aree corticali sconnesse erano deficitarie nella loro funzione e questo ha permesso di fare inferenze su quale area del corpo calloso trasferisse informazioni visive, somatosensoriali o motorie (Gazzaniga, 2000).

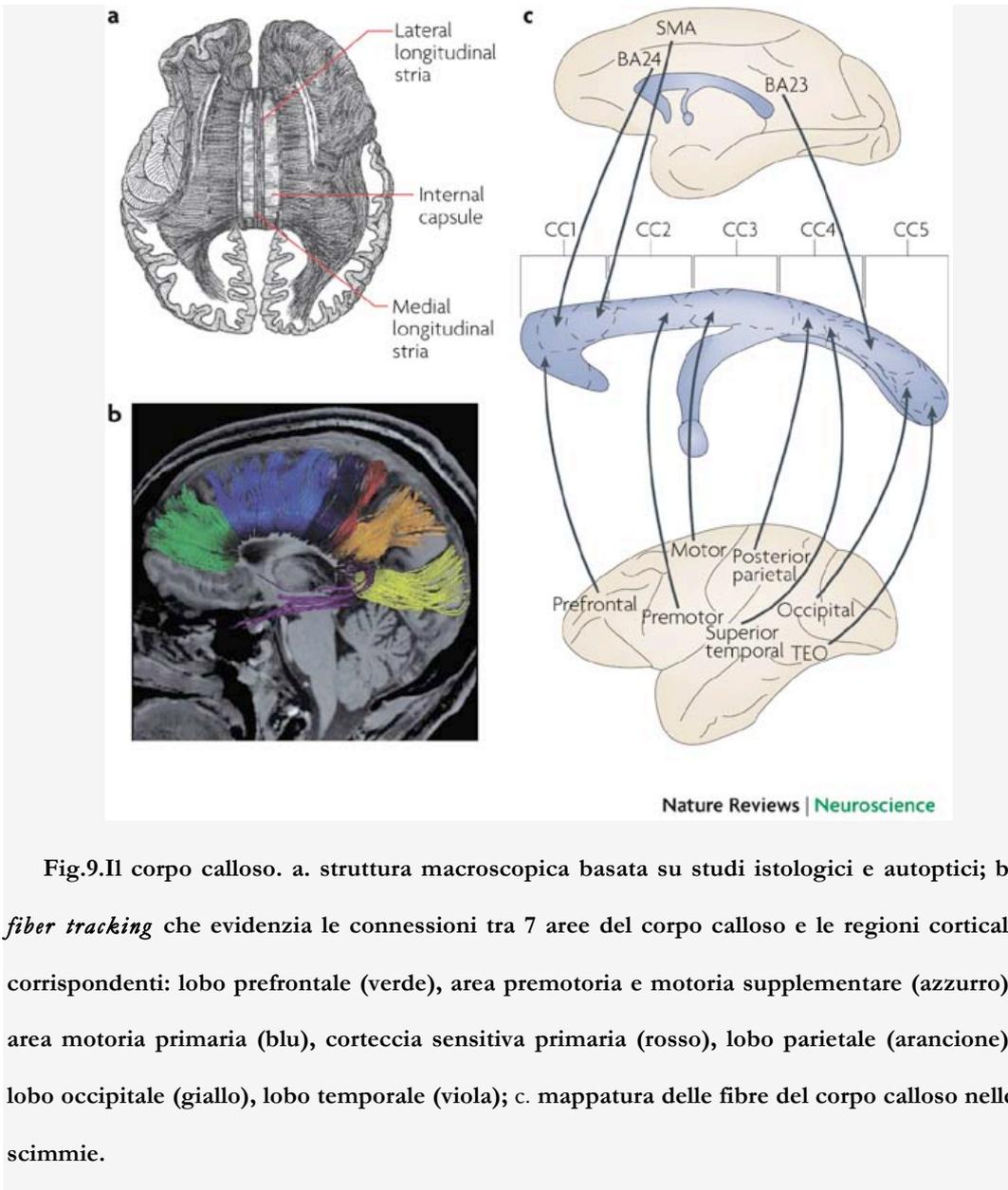


Fig.9. Il corpo calloso. a. struttura macroscopica basata su studi istologici e autoptici; b. *fiber tracking* che evidenzia le connessioni tra 7 aree del corpo calloso e le regioni corticali corrispondenti: lobo prefrontale (verde), area premotoria e motoria supplementare (azzurro), area motoria primaria (blu), corteccia sensitiva primaria (rosso), lobo parietale (arancione), lobo occipitale (giallo), lobo temporale (viola); c. mappatura delle fibre del corpo calloso nelle scimmie.

Tutte le regioni della neocorteccia ricevono ed emettono fibre callose; il corpo calloso permette l'unificazione dell'informazione elaborata in maniera diversa da ciascun emisfero, realizzando la complementarità tra le due metà della corteccia cerebrale. Dal punto di vista funzionale il corpo calloso media sia informazioni eccitatorie che inibitorie (Mountcastle et al., 1992; Yazgan et al., 1995; Bloom & Hynd, 2005; Treit et al., 2014), importanti per i livelli cognitivi più sofisticati (Seymour et al, 1994; Zaidel & Iacoboni, 2003), incluso il linguaggio (Dick et al., 2013; Richards et al. 2008; Saygin et al., 2013).

Gli attuali studi trattografici rappresentano uno strumento non invasivo estremamente promettente per studiare le connessioni del corpo calloso con le diverse aree funzionali della corteccia, comprendere l'evoluzione della lateralizzazione cerebrale e l'integrazione emisferica normale del cervello umano (Catani & Mesulam, 2008), ed investigarne la microstruttura (Boorman et al., 2007; Dougherty et al., 2005; Johansen-Berg et al., 2007). Applicando la DTI allo studio del corpo calloso è emerso un nuovo schema di organizzazione che descrive la struttura del corpo calloso e suggerisce che lo stesso è coinvolto nella coordinazione motoria molto più di quanto non si pensasse in precedenza (classificazione di Witelson) (Witelson, 1989).

In passato, studi microscopici post-mortem hanno rivelato differenze regionali nella densità assonale e nel diametro degli assoni del corpo calloso (Aboitiz et al., 1992a; Aboitiz et al., 1992b). Oltre a dimostrare che oltre 200 milioni di assoni attraversano il corpo calloso, Banich (Banich, 1995) ha dimostrato che la mappa dei diametri assonali ha la seguente distribuzione: fibre piccole (< 2  $\mu\text{m}$  di diametro) e con minore velocità di conduzione erano più concentrate nel ginocchio, mentre fibre di diametro superiore ai 3  $\mu\text{m}$  erano più concentrate nel corpo medio e posteriore. Le fibre sottili sembravano quindi connettere la corteccia prefrontale e i lobi temporali e parietale; fibre spesse e con maggior velocità di conduzione connettevano la corteccia somatosensoriale, visiva e uditiva.

Le fibre del corpo calloso sono evidenti a partire dalla 10-11 settimana di gestazione e fin dalla 12°-13° settimana di gestazione si può vedere un rudimentale piatto calloso (Gilles, 1983). Alla nascita, nelle sequenze convenzionali, il corpo calloso appare uniformemente sottile e presenta un segnale sostanzialmente simile a quello della corteccia adiacente. Durante i primi quattro mesi di vita, per effetto della mielinizzazione, si assiste ad un progressivo aumento volumetrico dello splenio.

Successivamente l'aumento di spessore coinvolge anche le porzioni anteriori, secondo la tipica progressione dorso-ventrale della mielinizzazione che prosegue fino ed oltre l'adolescenza (Hofer & Frahm, 2006; Huang et al., 2005; Park et al., 2006; Zarei et al., 2006).

Diversi sono gli studi che stanno cercando di caratterizzare al meglio i cambiamenti morfologici e funzionali del corpo calloso che avvengono durante l'infanzia e l'adolescenza: uno studio compiuto su 139 soggetti sani in età pediatrica, sottoposti a RMN a distanza di 2 anni, ha dimostrato che le porzioni posteriori e medie del corpo calloso, aumentano di volume in maniera non lineare tra i 5 e i 18 anni (Giedd et al., 1999) (Figura 10).

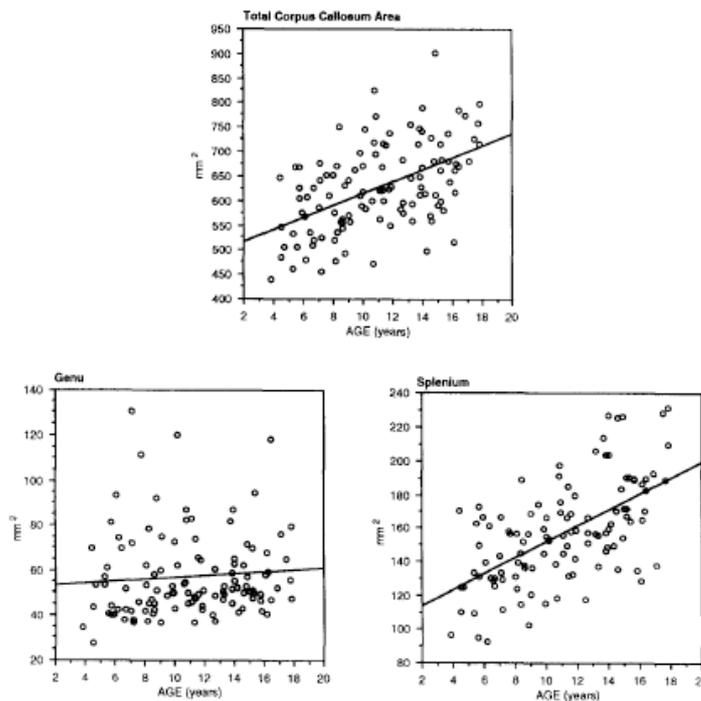


Fig.10. Grafici di dispersione dell'area sagittale media del corpo calloso, e delle sue porzioni ginocchio e splenio, in bambini ed adolescenti (Giedd et al., 1999).

E' noto come le alterazioni nella struttura del corpo calloso siano frequenti nei disordini del neurosviluppo e in psichiatria: anomalie del corpo calloso sono state dimostrate in pazienti con diagnosi di schizofrenia, autismo (Egaas et al., 1995),

disabilità intellettiva (Schaefer & Bodensteiner, 1999), sindrome di Down (Wang et al., 1992), ADHD (Lyoo et al., 1996; Langevin et al., 2014), dislessia (Hynd et al., 1995, Myers et al., 2014), disturbi del linguaggio (Preis et al., 2000).

In una recente review, Mills e Tamnes (Mills & Tamnes, 2014), hanno sottolineato come recenti studi stiano confermando l'aumento di FA e la riduzione di MD nella sostanza bianca durante l'infanzia e l'adolescenza. Il grado e la rapidità con cui FA ed MD si modificano, variano a seconda delle regioni, con le porzioni temporo-frontali e il cingolo che si sviluppano più lentamente.

Treit et al (2014) mediante studi di DTI hanno inoltre dimostrato che esiste una connessione tra lo sviluppo del controllo cognitivo e dei processi di inibizione tipici dell'adolescenza, e lo sviluppo della sottostante sostanza bianca, aprendo nuovi scenari allo studio della neurobiologia nella psicopatologia adolescenziale.



## III

### LA RICERCA: MATERIALI E METODI

#### 3.1 Introduzione

La ricerca presentata in questa tesi prende spunto dalle considerazioni emerse nei capitoli precedenti. Riassumendo brevemente, appaiono di particolare rilievo:

- le gravi conseguenze che il fenomeno dello scuotimento può avere sullo sviluppo cerebrale delle piccole vittime e la necessità di un approfondimento della ricerca nell'ambito della Shaken Baby Syndrome, (SBS) date le sue peculiarità patogenetiche (danno meccanico che si associa a danno metabolico).
- l'importanza di individuare l'entità del danno della sostanza bianca, a fini prognostici, per mettere in atto i migliori trattamenti clinici e riabilitativi;
- l'utilità dell'applicazione di nuove sofisticate metodiche di neuroimaging, quali il tensore di diffusione (DTI), nell'identificazione dei danni alla sostanza bianca non rilevabili con le metodiche convenzionali.

Per queste ragioni si è ritenuto opportuno avviare un progetto di ricerca allo scopo di studiare, in maniera longitudinale, gli esiti dello scuotimento sullo sviluppo cerebrale del bambino, correlandoli con i danni evidenziabili alla sostanza bianca.

Nella presente trattazione, riportiamo i risultati preliminari di tale progetto di ricerca, i cui obiettivi principali sono:

- valutare l'applicabilità dello studio con tensore di diffusione nei bambini con pregressa diagnosi di SBS;
- ottenere studi di trattografia del corpo calloso in pazienti con SBS a medio-lungo termine;
- mettere in relazione il danno quantificabile con la DTI con lo sviluppo psicomotorio dei bambini.

L'ipotesi iniziale è che nei bambini con maggior compromissione dello sviluppo cognitivo a seguito di scuotimento, vi sia un maggior danno assonale quantificabile con la DTI.

### **3.2 La casistica**

Ufficialmente inaugurata nel 2007, l'Unità di Crisi per Bambini e Famiglie è attiva presso il Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell'Azienda Ospedaliera di Padova. L'Unità ha svolto un ruolo di rilievo internazionale all'interno dell'International Society for the Prevention of Child Abuse and Neglect (ISPCAN) e della World Health Organization (WHO), collaborando alla stesura delle best practice per l'approccio clinico al maltrattamento, partecipando tra l'altro, nel 1999, alla World Consultation on Child Abuse Prevention, durante la quale si è modificata la nosologia del maltrattamento che per la prima volta è stato definito “una priorità di sanità pubblica” (Djeddah et al., 2000; WHO, 1999). L'Unità svolge attività di ricovero, ordinario e in regime di Day Hospital, di consulenza in loco e a distanza, e di presa in carico ambulatoriale per la regione Veneto. L'attività dell'Unità ha condotto all'inquadramento, ad oggi, di circa 500 casi di maltrattamento.

Dei 27 bambini afferiti al Centro cui è stata posta diagnosi di Shaken Baby Syndrome, sono stati ad oggi studiati nell'ambito del presente progetto di ricerca, 5 pazienti di età compresa fra 13 mesi e 6 anni e 5 mesi, in follow-up clinico-strumentale presso il Centro. Il consenso scritto dei genitori, o del tutore legale nei casi in cui la potestà genitoriale fosse sospesa, sono stati ottenuti per l'esecuzione dello studio di neuroimaging in sedazione.

Sono stati raccolti i dati clinici dei pazienti al momento della diagnosi e i risultati degli accertamenti eseguiti alla diagnosi, in particolar modo RMN cerebrale e imaging retinico

### **3.3 Valutazione dello sviluppo psicomotorio**

Per valutare lo sviluppo mentale dei pazienti sono state utilizzate le Griffiths Mental Development Scales (GMDS), ideate da Ruth Griffiths nel 1954.

La concezione psicometrica dell'intelligenza della Griffiths si fonda sull'importanza delle interazioni tra i vari aspetti dell'apprendimento ed evidenzia l'importanza dei fattori sociali ed emozionali dello sviluppo e dell'interazione tra questi e lo sviluppo mentale. Il pensiero e il modello olistico della Griffiths sono in linea con l'attuale rinnovata valorizzazione della pluralità delle esperienze dei bambini e il ruolo attivo che questi assumono nel modellare e nell'interpretare i propri ambienti. Nel 1996 è stata prodotta una nuova versione che conserva l'impianto di base originario ma presenta una versione aggiornata di item, materiali e livelli attesi, in linea con le attuali conoscenze sul comportamento dei bambini e relativo sviluppo (figura 11).

## **GMDS** GRIFFITHS MENTAL DEVELOPMENT SCALES

*Una scala di concezione europea per la misura del livello intellettuale*



**Fig.11. Strumenti di cui si compongono le due scale delle GMDS-ER.**

Le GMDS-ER (Extended Revised) nella versione 0-2 anni sono costituite da 5 scale: Locomotoria, Personale-sociale, Linguaggio, Coordinazione occhio-mano, Performance; le GMDS-ER nella versione 2-8 anni sono composte dalle 5 scale della versione 0-2 e da una sesta scala supplementare definita Ragionamento Pratico, di seguito elencate.

1. Locomotoria: valuta le abilità grosso-motorie del bambino, incluse quelle di mantenersi in equilibrio e di coordinare e controllare i movimenti.
2. Personale-sociale: valuta le abilità del bambino in attività di vita quotidiana, il suo livello di autonomia e la sua capacità di interagire con altri bambini.
3. Linguaggio: valuta il linguaggio recettivo ed espressivo del bambino.
4. Coordinazione occhio-mano: valuta le abilità motorie fini del bambino, la sua destrezza manuale e le sue capacità di controllo visivo.
5. Performance: valuta le abilità visuo-spaziali del bambino, incluse la rapidità di esecuzione e la precisione con cui esegue il compito.

6. Ragionamento pratico: valuta l'abilità del bambino nella risoluzione di problemi pratici, nell'affrontare problematiche di tipo morale e logico sequenziale e la sua comprensione di concetti matematici di base.

Secondo le norme di standardizzazione, si sono considerati patologici valori dei subquozienti inferiori ad 84 per le scale 0-2, e dei percentili inferiori a 25 per le scale 2-8.

Altro strumento usato per valutare le abilità intellettuali dei pazienti in età prescolare e scolare sono le scale Wechsler, in cui il quoziente intellettivo viene calcolato come quoziente di deviazione dalla norma (Wechsler, 1949). La WPPSI-III (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) valuta le capacità intellettive di bambini dai 2,6 ai 7,3 anni e fornisce misure di QI Totale (QIT), QI Verbale (QIV), QI di Performance (QIP), Quoziente di velocità di processamento (QVP) per bambini dai 4,0 ai 7,3 anni, Punteggio totale di Linguaggio generale (LG) (Lichtenberger & Kaufman, 2010). La WISC-IV è usata per valutare le capacità cognitive dei bambini di età compresa tra i 6 anni e 0 mesi e i 16 anni e 11 mesi. La struttura della scala è stata aggiornata per riflettere la teoria e la pratica della valutazione dei bambini, che implica un'attenzione crescente alla memoria di lavoro e alla velocità di elaborazione. Con la WISC-IV si possono calcolare 5 punteggi compositi: un quoziente intellettivo totale (QIT) per rappresentare le capacità cognitive complesse del bambino, e 4 punteggi aggiuntivi: l'indice di Comprensione verbale (ICV), l'Indice di Ragionamento percettivo (IPR), l'Indice di Memoria di lavoro (IML), l'Indice di Velocità di elaborazione (IVE).

### **3.4 RMN cerebrale**

A distanza di oltre 18 mesi dal trauma, i pazienti sono stati sottoposti a RMN cerebrale di controllo, in sedazione.

Lo studio è stato eseguito utilizzando una 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:

1. 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 mm<sup>2</sup>; matrice di ricostruzione 448 x 448 ; voxel size 1x1x1 mm. Tempo di acquisizione: 6 minuti.

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/mm<sup>2</sup>; TR 9782.96 ms; TE 95.9 ms; FOV 224 x 224 mm<sup>2</sup>; 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.

### **3.5 Analisi trattografiche**

Tutti i dati di ciascun soggetto sono stati spazialmente normalizzati rispetto al Montreal Neurological Institute (MNI) stereotactic space usando lo strumento di

segmentazione SPM8 ([www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)). Abbiamo utilizzato una tecnica modificata della High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI) chiamata non-negativity CSD. Questa tecnica stima la funzione di distribuzione dell'orientamento delle fibre (fODF) direttamente dal segnale DWI per mezzo della deconvoluzione sferica positiva (evitando le regioni negative non reali).

Abbiamo in seguito ricostruito una mappa codificata per colori in cui i colori Rosso, Verde e Blu indicano le principali direzioni degli auto-vettori; specificamente il Rosso evidenzia un pattern direzionale da Sinistra a Destra, il Verde un pattern Antero-Posteriore e il Blu identifica un pattern Caudo-Craniale. L'intensità e la purezza di questi colori variano a seconda del comportamento delle fibre in tutte le loro posizioni intermedie, indicanti la direzione voxel per voxel di ogni singolo tratto.

Il grado di Spherical Harmonic è stato fissato pari a 8, in modo da ottenere una robustezza di valori rispetto al rumore. Usando un metodo basato sulla CSD per estrarre l'orientamento delle fibre locali, abbiamo operato in modo da superare gli effetti associati a fenomeni di volume parziale con la DTI e anche per migliorare la scarsa risoluzione angolare ottenuta mediante approcci differenti.

Abbiamo perciò applicato un metodo probabilistico di trattografia, valutando la fODF peak direction più vicina alla direzione dello step precedente (come definito dai metodi di ottimizzazione di Newton), utilizzando un'interpolazione trilineare.

La trattografia s'interrompe quando sussiste una delle seguenti condizioni nell'esecuzione dell'algoritmo tra due punti consecutivi : step size = 0.2 mm, maximum angle = 10°, minimal fODF amplitude = 0.15. Si tratta sicuramente di una scelta molto più conservativa rispetto ai soliti modelli standard, perché abbiamo preferito sottostimare alcuni fasci di fibre pur di ottenere ricostruzioni più consistenti senza falsi positivi.

Valori di  $b$  più elevati consentono un'angolazione minore tra le fibre ma aumentano la difficoltà di correzione degli artefatti da movimento e da Eddy currents, quindi abbiamo optato per valori di  $b$  più bassi per attenuare questi fenomeni.

Un ulteriore miglioramento nella definizione delle fibre tracciate è stato ottenuto mediante un approccio basato su modelli anatomici, utilizzando sia regioni di interesse (ROI) che regioni di esclusione (ROA). Multiple ROI e ROA sono state combinate per ottenere la ricostruzione di ogni singolo fascio di fibre in analisi. Ciascuna ROI ha identificato uno spazio tridimensionale definito anche come Volume di Interesse (VOI).

La segmentazione è stata eseguita manualmente, attraverso un procedimento di seeding per singolo voxel.

Per ottenere tale risultato sono stati eseguiti i seguenti procedimenti: i valori di contrasto nel visualizzatore sono stati impostati in modo da aumentare la visibilità dei nuclei e la proiezione assiale è stata ingrandita fino a 7 volte in modo da facilitare il tratteggio dei fascicoli in esame sulla maschera.

### **3.6 Suddivisione del corpocalloso**

La suddivisione del corpo calloso ha seguito il modello probabilistico proposto da Styner (Styner et. Al, 2005), un metodo riproducibile basato sull'analisi della distanza dei contorni arcuati dalle fibre transcallosali con una suddivisione automatica del corpo calloso, applicabile allo studio dei corpi callosi nei bambini. Le 7 aree in cui è stato suddiviso il corpo calloso riprendono la classificazione più usata negli studi a livello internazionale, la classificazione di Witelson (Witelson, 1989): rostro, ginocchio,

corpo rostrale, porzione anteriore del corpo centrale, porzione posteriore del corpo centrale, istmo e splenio (Figura 12).

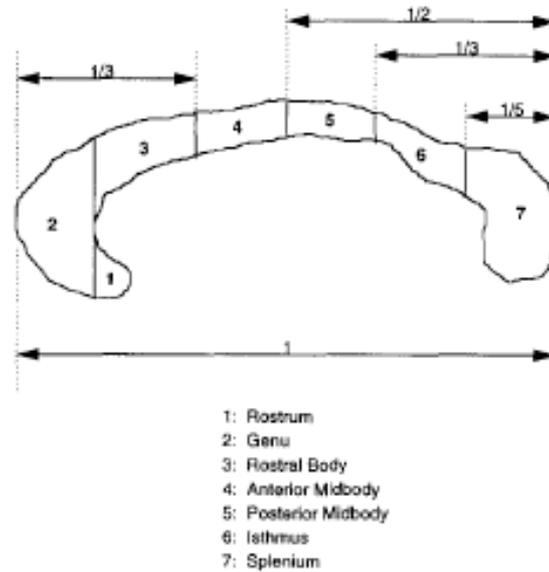


Fig.12. Suddivisione del corpo calloso in 7 porzioni secondo il modello proposto da Witelson.

### 3.7 Analisi statistica

I risultati ottenuti dalla DTI sono stati analizzati mediante un'analisi statistica di tipo descrittivo.

Si sono utilizzati diagrammi a barra e grafici di dispersione. Con questi ultimi si sono voluti interpolare i dati tracciando una linea di tendenza di cui vengono riportati l'equazione e il valore di R. Tale valore dà una misura della qualità dell'adattamento della regressione lineare ai dati osservati: un valore di R tendente a 1 o a -1 indica una più elevata linearità (positiva o negativa) tra i dati esaminati.



## IV

### I RISULTATI DELLA RICERCA

In questo capitolo verranno illustrati i risultati ottenuti dall'analisi della storia clinica e dagli studi DTI delle RMN cerebrali di 5 pazienti con pregressa diagnosi di Shaken Baby Syndrome (SBS), selezionati dalla nostra casistica.

Inizieremo descrivendo dapprima, nel paragrafo 4.1, le caratteristiche della nostra casistica, al fine di illustrare, dopo averne spiegato gli aspetti teorici nel capitolo 2, qual è la nostra esperienza nella pratica clinica. Per quanto a noi, ad oggi, noto, essa costituisce la più vasta casistica di pazienti con diagnosi di SBS in Italia.

#### 4.1 La casistica

La casistica comprende 27 bambini con pregressa diagnosi di SBS afferiti presso il Centro Regionale per la Diagnostica del Bambino Maltrattato nel periodo compreso tra gennaio 2003 e dicembre 2014.

Il campione è costituito prevalentemente da pazienti di genere maschile (63%) (Figura 13), con età alla diagnosi compresa tra i 3 e i 6 mesi nel 66% dei casi (Figura 14).

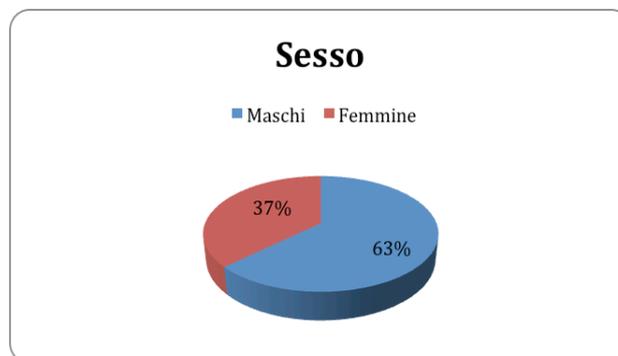
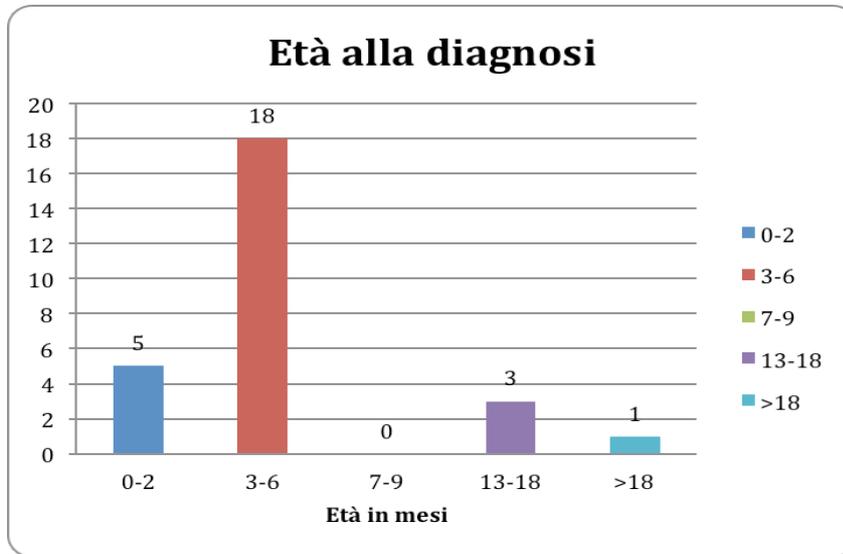


Fig.13 Distribuzione del campione per genere



**Fig.14** Distribuzione per età alla diagnosi

Tali pazienti sono giunti all'osservazione del personale sanitario con quadri clinici molto variabili (figura 15). In 5 casi su 27 (19%) la sintomatologia era piuttosto lieve e sfumata, caratterizzata per lo più da pianto inconsolabile, irritabilità, vomito. Nei rimanenti casi (81%) il quadro di esordio era molto grave, con alterazione del sensorio fino al coma. 12 pazienti (44%) presentavano vomito all'esordio, segno che si associava a quadri di gravità estremamente variabile, dalla semplice inappetenza fino alle crisi convulsive o al coma.

La bradipnea era presente in 16 casi (59%), la bradicardia in 12 casi (44%), l'ipotonia in 19 casi (70%), l'ipotermia ( $TC \leq 35^\circ C$ ) in 4 casi (15%). Una volta giunti all'osservazione del personale sanitario, il 59% dei pazienti ha presentato crisi comiziali, parziali o generalizzate.

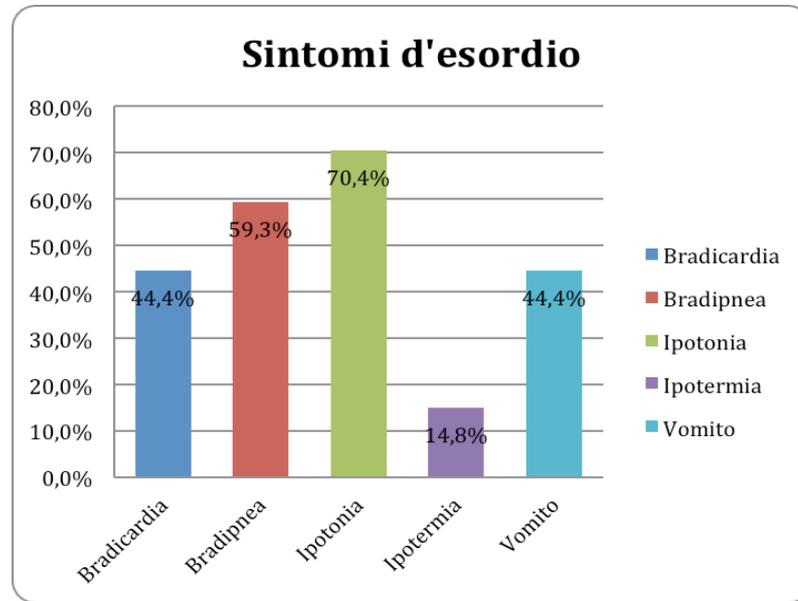


Fig. 16 Sintomi d'esordio

All'esame obiettivo generale il 37% dei pazienti presentava segni esterni di trauma: ematomi, ecchimosi, escoriazioni, esiti di ustione, segni di legatura. I pazienti inoltre mostravano abnorme crescita della circonferenza cranica con valori che si attestavano sopra al 97° percentile nel 59% dei casi, come mostrato nell'esempio di Figura 17.

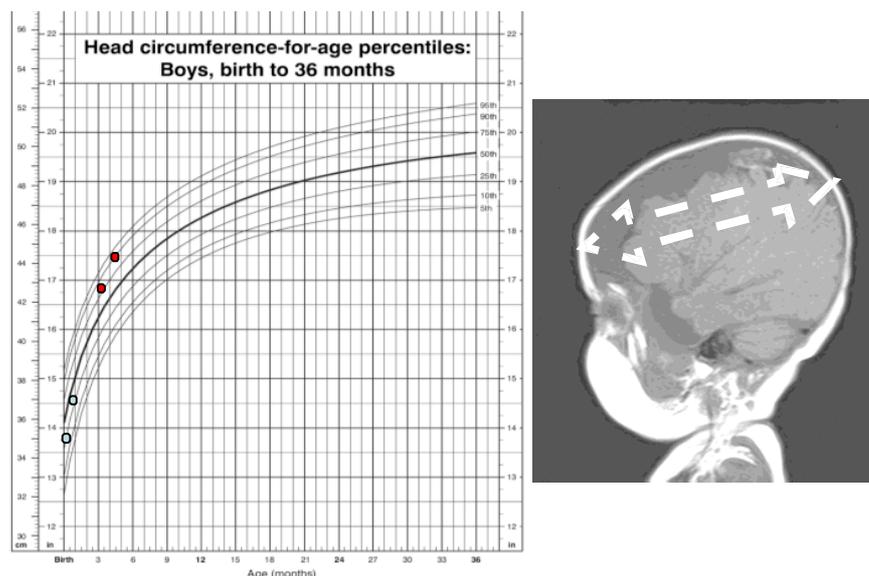
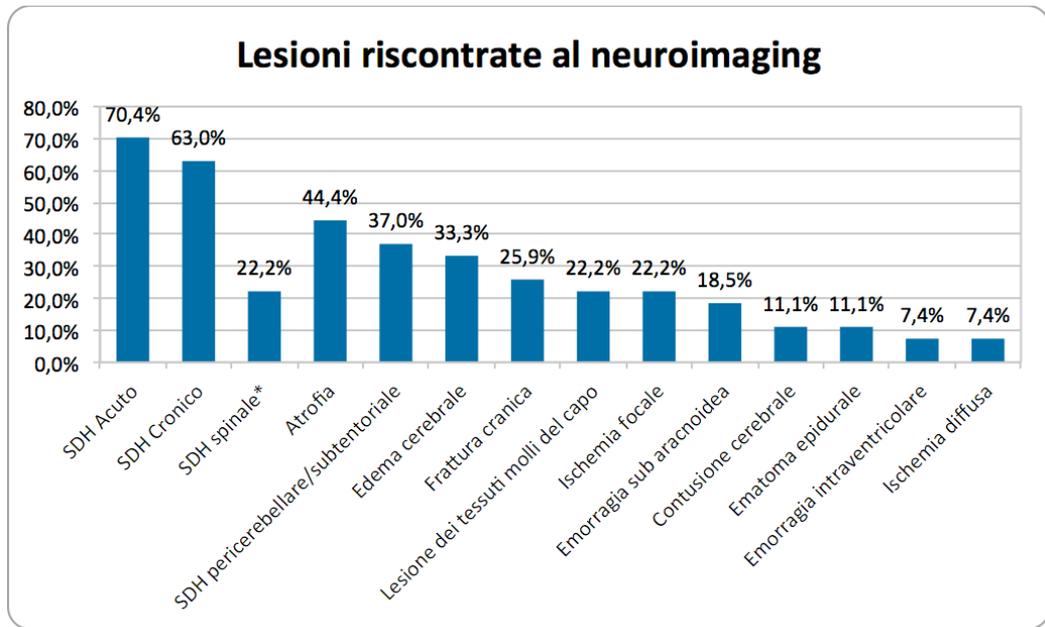


Fig. 17. Un esempio di crescita abnorme della circonferenza cranica

In oltre la metà dei casi (59%), il caregiver che accompagnava il paziente non era in grado di riportare alcuna possibile causa alle condizioni del piccolo, mentre nei rimanenti casi (41%), venivano descritte cadute da altezze non superiori ai 50 cm o cadute del bambino dalla sua stessa altezza, soffocamento da rigurgito o giochi con il fratello maggiore.

In tutti i casi, le indagini neuroradiologiche condotte in fase acuta hanno registrato la presenza di quadri encefalici molto complessi e gravi, caratterizzati per lo più dal riscontro di:

- ematomi subdurali acuti nel 70% dei casi;
- ematomi subdurali cronici nel 63% dei casi;
- atrofia cerebrale in quasi la metà dei casi (44%), ad indicare che deve essere avvenuto almeno un precedente episodio di scuotimento circa 15-20 giorni prima dell'attuale episodio;
- edema cerebrale nel 30% dei casi
- fenomeni di ischemia focale o diffusa, in quasi un terzo dei pazienti
- in oltre un quarto dei casi (26%) si osservava la presenza di frattura cranica semplice o multipla, ad indicare che oltre allo scuotimento vi era stato un impatto della scatola cranica contro una superficie dura (Figure 18-21).



\*eseguita in 11 pazienti

Fig.18. Distribuzione delle lesioni riscontrate al neuroimaging

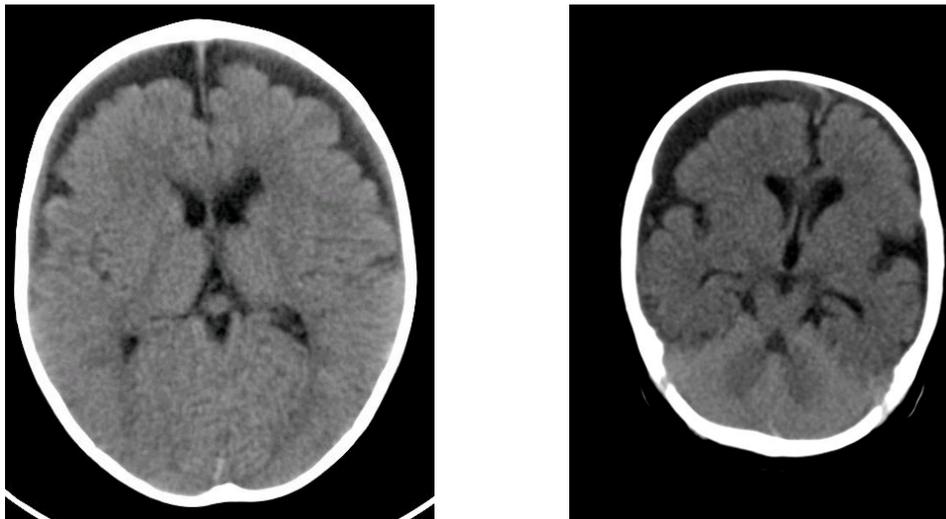


Fig.19. TAC cerebrale in due bambini arrivati in PS rispettivamente per un episodio di ALTE, (a sinistra) e una condizione di ipoalimentazione (a destra): in entrambi i casi la TAC ha riscontrato un quadro cerebrale caratterizzato dalla presenza di emorragie subdurali acute e croniche e atrofia cerebrale

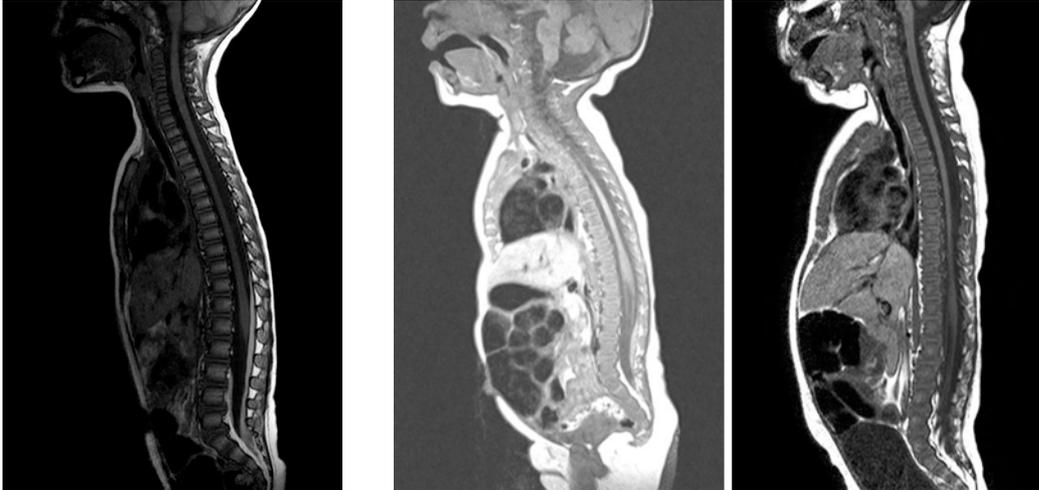


Fig. 20. RMN spinale: tre esempi di emorragie subdurali spinali a livello lombosacrale, riscontrate nella casistica descritta

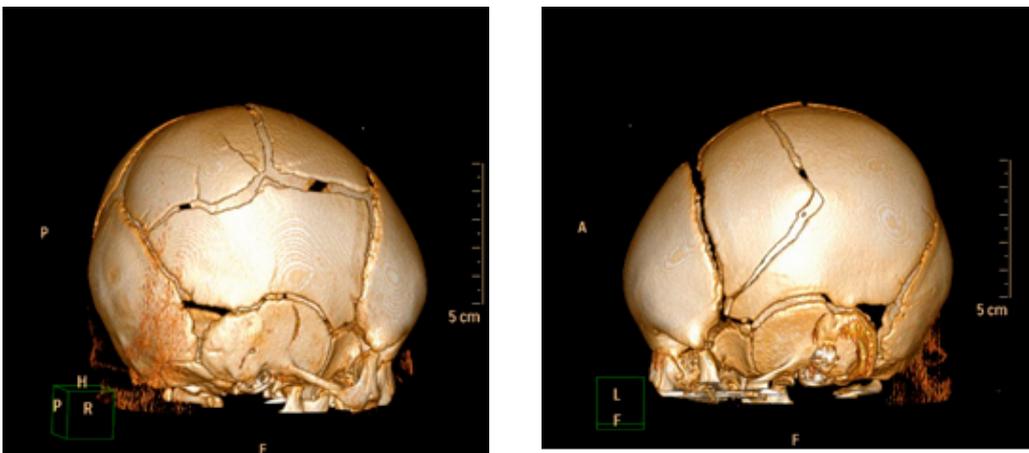
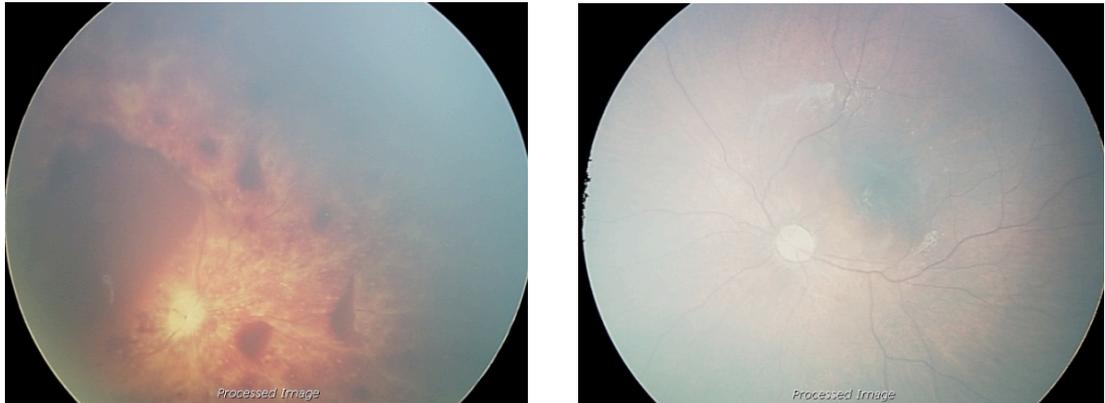


Fig. 21. Ricostruzione tridimensionale di una frattura cranica bi parietale diastasata e comminuta da impatto ad elevata energia cinetica.

Dei 27 pazienti esaminati, alla prima valutazione oftalmologica tutti presentavano all'esame del fundus oculi emorragie retiniche (Figura 22), di diversa epoca e aspetto: da poche emorragie per lo più localizzate alla periferia, fino ad un emovitreo monolaterale, associato alla presenza di membrane fibrose epiretinali e vitreali, che causava assenza di percezione della luce e richiedeva adeguato intervento di chirurgia vitreoretinica.



**Fig.22** Vasta emorragia sub ialoidea e numerose emorragie intraretiniche alla prima valutazione , a sinistra, e dopo riassorbimento, a destra.

#### 4.2 I casi: clinica all'esordio e sviluppo cognitivo

I cinque pazienti che abbiamo inserito nel presente lavoro di ricerca, presentavano all'esordio i quadri clinici elencati di seguito nella Tabella 2; nella stessa tabella sono descritti i ritrovamenti patologici alla RMN cerebrale e all'esame del fondo dell'occhio eseguiti in fase acuta.

ID	età	clinica	RMN	FO
1	4 m	Vomito, rigidità nucale, irritabilità, crisi cloniche all'emisoma destro, cc> 90° p.ile, pc e h = 50°p.ile	Falda di ematoma sottodurale della convessità di destra con estensione tentoriale bilaterale. Ridotta la rappresentazione degli spazi liquorali corticali in regione parietale destra.	Emorragie retiniche multiple diffuse su tutto l'ambito retinico: OS > OD

<b>2</b>	<b>5 m e mezzo</b>	Irritabilità seguita da episodio di pallore, ipotonia, bradicardia e bradipnea, cc > 90° p.ile	Ematomi subdurali in sede fronto-biparieto-bitemporo-occipitali cronici, emorragia acuta in regione frontale sinistra, atrofia cerebrale, edema cerebrale	Emorragie retiniche bilaterali in tutto l'ambito retinico
<b>3</b>	<b>13 m</b>	Alterazione dello stato di coscienza, sguardo deviato in alto a sinistra cc>97°ile; Peso e H <10%ile	Ampliati gli spazi sub aracnoidei, specie in sede frontale con presenza di falde ematiche sottodurali. Di ampiezza un po' aumentata anche il sistema ventricolare, specie nei settori anteriori. In lieve ritardo il processo di mielinizzazione	Numerose emorragie su tutto l'ambito retinico bilateralmente, prevalentemente al polo posteriore.
<b>4</b>	<b>3 m e mezzo</b>	Grave episodio di alterazione del sensorio, con ipotonia, pallore, scarsa risposta agli stimoli dolorosi	Due raccolte subdurali sovratentorial, una raccolta subdurale in fossa cranica posteriore	OD: numerose emorragie intraretiniche a cielo stellato con centro chiaro su tutto il polo posteriore fino all'estrema periferia. due emorragie epiretinali, soffiatura emorragica nel settore inferiore e temporale. OS: disco ottico non visibile perché coperto e infarcito di sangue. Numerose emorragie in fase di riassorbimento. Vasta emorragia preretinale al polo posteriore.
<b>5</b>	<b>4 m</b>	Crisi di apnea e pallore, vomito a getto. Cc > 90° p.ile	Ematomi sottodurali di epoca diversa, al vertice in particolare all'emisfero destro; coaguli più recenti in sede parafalciale sinistra e occipitale sinistra, sottile raccolta sottodurale recente attorno all'emisfero cerebellare di destra. discreta atrofia cerebrale.	Emorragie intraretiniche bilaterali, soprattutto a sinistra.

**Tabella 2. L'esordio clinico, i ritrovamenti patologici alla RMN e all'esame del fundus oculi.**

Riassumendo, i 5 pazienti inseriti nella nostra ricerca hanno presentato tutti, dal punto di vista clinico, un esordio acuto, con grave scadimento delle condizioni generali.

Alla RMN cerebrale eseguita in urgenza, in tutti i casi venivano descritte emorragie subdurali sia acute che croniche; in 3 casi veniva rilevata atrofia cerebrale (casi 1,2,4), esito di scuotimenti che risalivano ad almeno 15-20 giorni prima. In 2 pazienti (1 e 4) erano evidenti ematomi subdurali a livello cerebellare e in un diverso paziente (2) ematomi subdurali a livello spinale (T1-L2), indicativi di trauma ad elevata energia cinetica.

In tutti i casi, l'esame del fondo dell'occhio riscontrava la presenza di emorragie multiple, diffuse, e di diversa epoca.

Quattro pazienti (2,3,4,5) sono stati sottoposti ad intervento neurochirurgico di evacuazione degli ematomi e cranioplastica, in un caso (2) a distanza di 15 mesi dalla diagnosi per il verificarsi di episodi di risanguinamento a seguito delle aumentate dimensioni degli spazi subdurali con conseguente stiramento delle vene a ponte e la presenza di un'importante neoangiogenesi.

Tutti i pazienti hanno continuato ad essere seguiti presso il nostro Centro per i regolari controlli di follow-up clinico strumentale, che dimostravano, tra le altre cose una funzionalità visiva nella norma.

Nel corso del 2014 sono stati quindi sottoposti a RMN cerebrale 3T e a somministrazione della scala di sviluppo più adeguata per l'età, come riportato nella Tabella 3.

ID	Età (mesi)	RMN 3 T	Sviluppo
1	23	Non anomalie segnalate	GMDS-R: (quozienti) scala A 96; scala B 98; scala C 64; scala D 119; scala E 108. Totale 93
2	36	Meglio riconoscibili alcune minute alterazioni di segnale aspecifiche nella sostanza bianca frontale bilateralmente	GMDS-R: (quozienti) scala A 84; scala B 88; scala C 62; scala D 83; scala E 110. Totale 99
3	49	Persiste il noto incremento degli spazi subaracnoidei	GMDS-R: (percentili) scala A 2; scala B 92; scala C 21; scala D 13; scala E 22. Totale 18
4	55	Persiste voluminoso diverticolo sovrapineale del 3° ventricolo	WPPSI: QI verbale 100, QI performance 138, velocità di processamento 97, linguaggio generale 112, QI totale 119

5	77	Maggior ampiezza dei solchi corticali bilateralmente	WISC-IV comprensione verbale 72, ragionamento visuoperceptivo 91, memoria di lavoro 49, velocità di elaborazione 68, QI totale: 62
---	----	--	--

**Tabella 3. Analisi convenzionale delle immagini ottenute con RMN 3 T e risultati ottenuti alle scale di sviluppo**

Le RMN cerebrali eseguite a distanza di oltre 18 mesi dal momento della diagnosi, confermano in tutti i casi l'avvenuto completo riassorbito delle emorragie e degli igromi; in alcuni casi lo studio di neuroimaging convenzionale non dimostra alcuna anomalia (ID 1), in altre persistono note di atrofia cerebrale (3 e 5), in un caso (3) l'uso di una più potente apparecchiatura ha permesso di mettere in evidenza alterazioni della sostanza bianca non riscontrabili alle precedenti immagini eseguite su RMN 1,5 T.

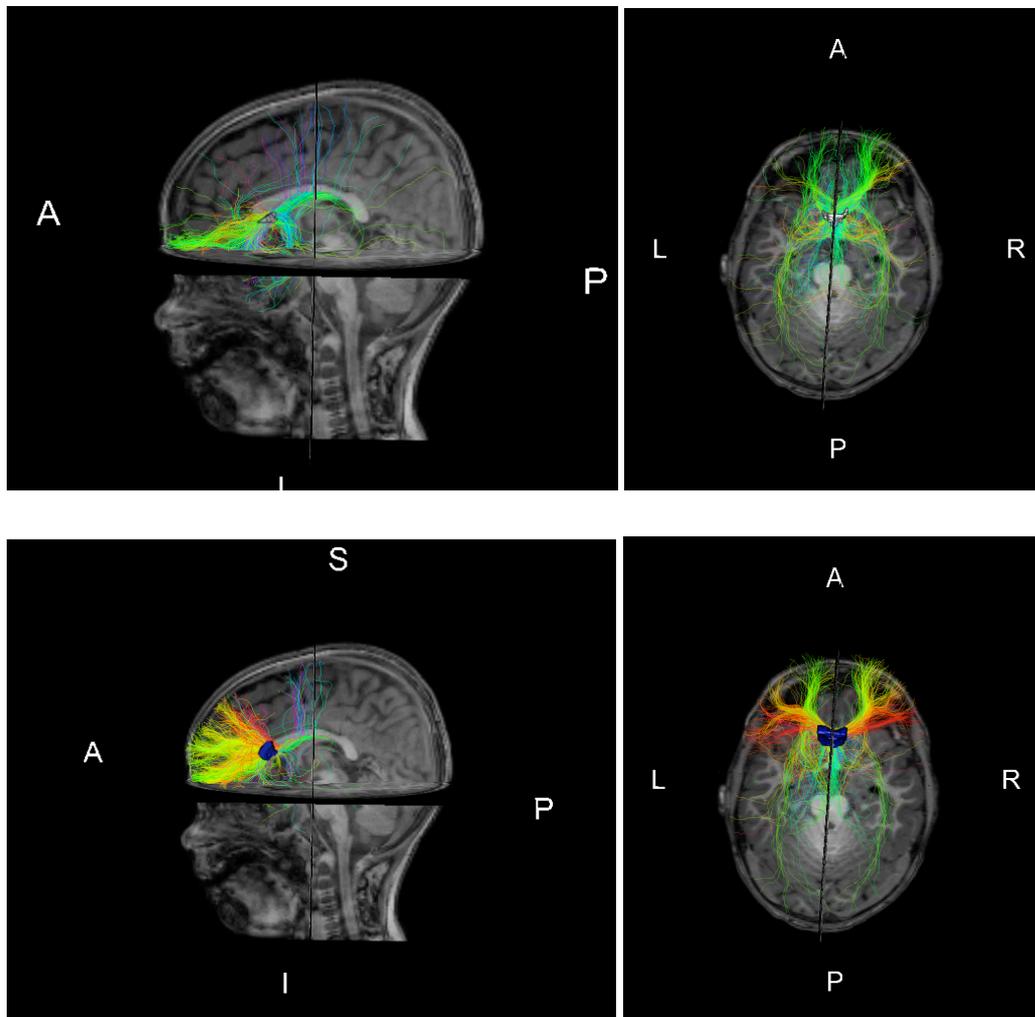
Le scale di sviluppo somministrate, per la diversa età dei pazienti, sono tra loro diverse e pertanto non direttamente confrontabili. In maniera descrittiva, ciò che è importante ai fini della ricerca è che il livello intellettuale globale si attesta al di sotto della norma in maniera patologica in 2 casi (3 e 5), gli stessi pazienti in cui la RMN cerebrale dimostrava note maggiori di atrofia. Negli altri 3 casi lo sviluppo rientra nella norma, con cadute in 2 pazienti alla scala Udito e Linguaggio, con funzionalità uditiva accertata essere nelle norma.

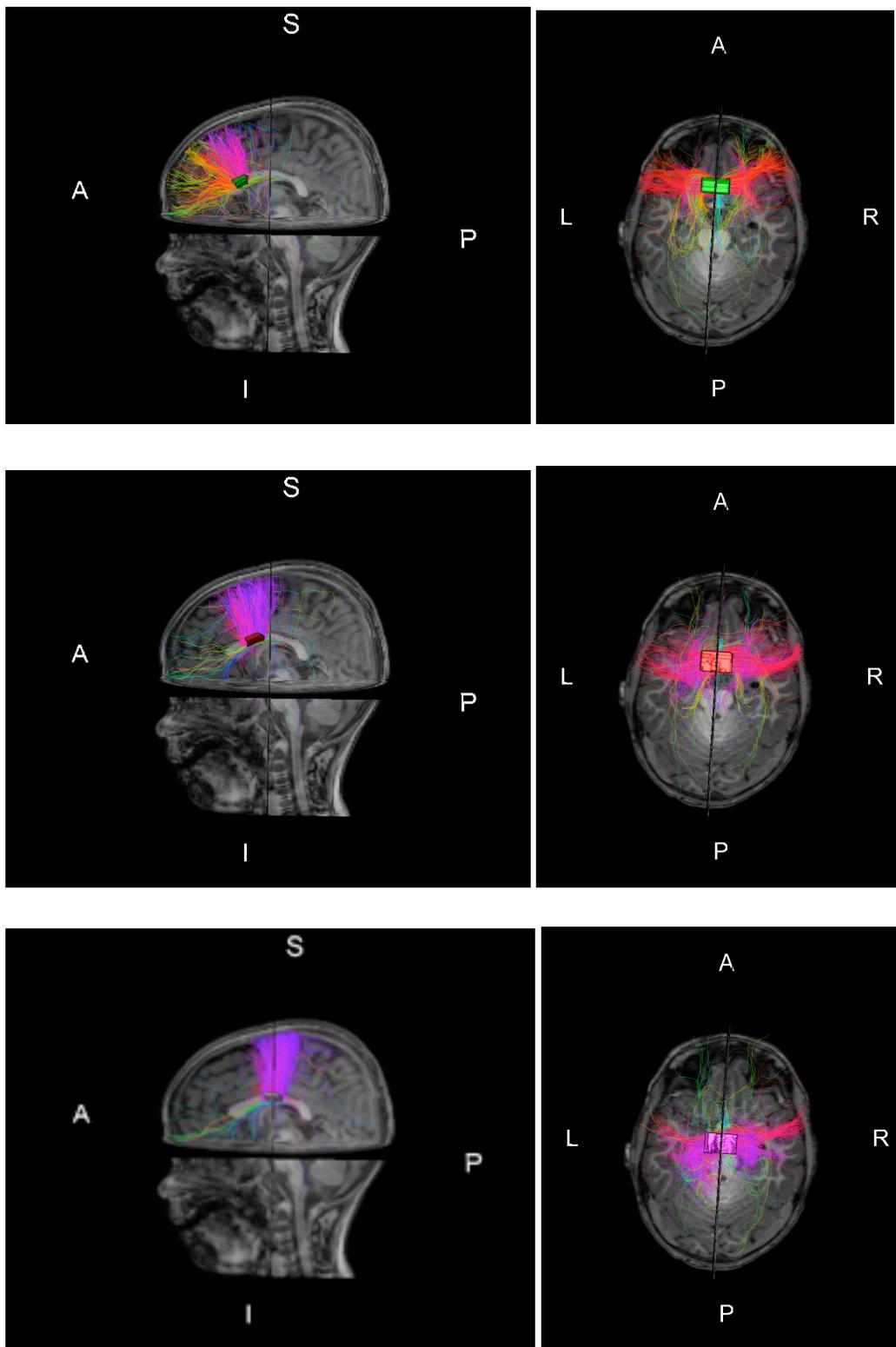
#### **4.3 Studi di DTI del corpo calloso: trattografia e misura dei parametri quantitativi**

Per quanto riguarda l'analisi di post processing delle RMN, la ricostruzione delle fibre del corpo calloso ha permesso di ottenere un risultato sia qualitativo grazie alle immagini iconografiche ottenute con il *fiber-tracking*, sia quantitativo attraverso la

misurazione di una serie di parametri riferibili a precise caratteristiche della sostanza bianca studiata.

Nelle figure sottostanti (13-19) vengono presentate alcune immagini delle ricostruzioni trattografiche eseguite sulle 7 parti in cui è stato suddiviso il corpo calloso secondo la classificazione di Witelson (Witelson, 1989).





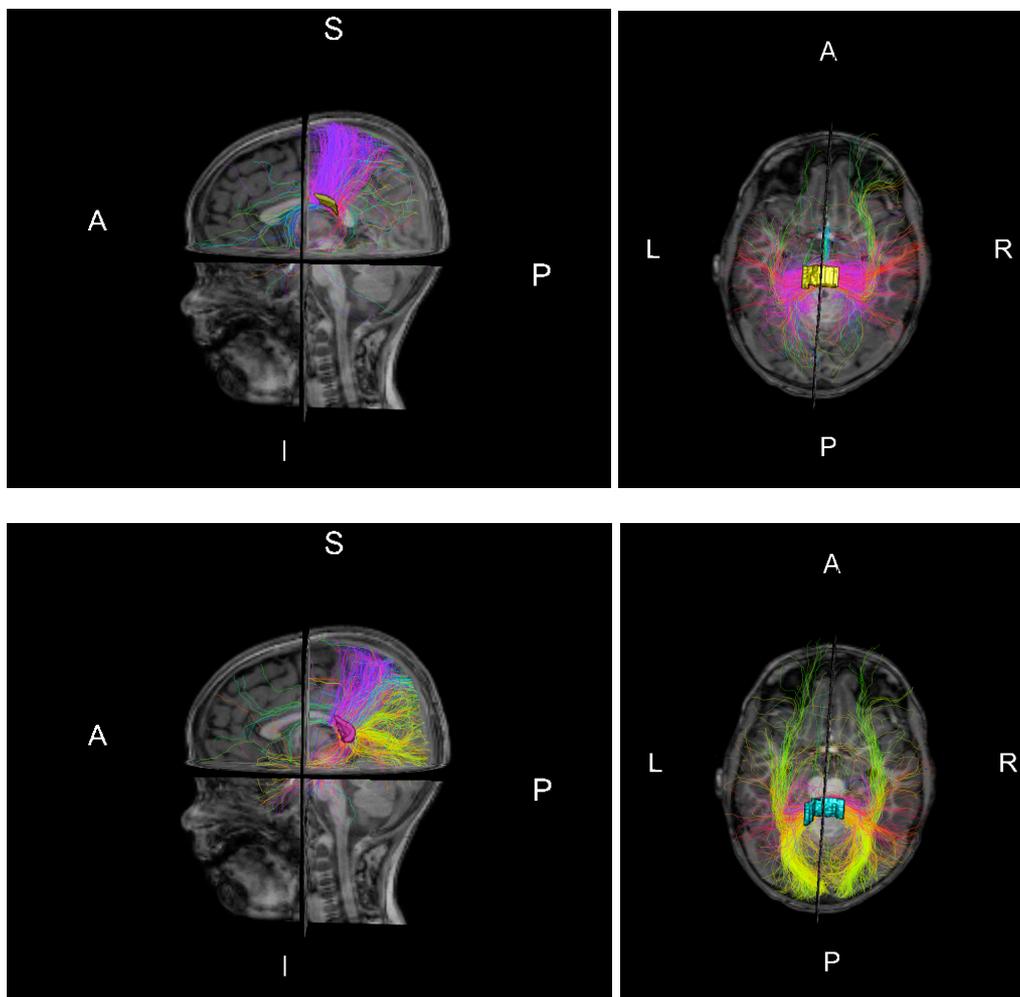


Fig. 13-19. Ricostruzione traggografica delle fibre del corpo calloso di un pazinete (ID 1) in proiezione sagittale e trasversale, delle 7 aree in cui è stato diviso il corpo calloso secondo la classificazione di Witelson.

#### 4.4 Analisi dei dati

Nel capitolo 3 abbiamo definito i parametri che si misurano nell'analisi quantitativa della sostanza bianca. Riassumendo brevemente: l'anisotropia frazionaria (FA) rappresenta un indicatore complessivo dell'organizzazione, della densità e dello sviluppo delle fibre nervose ed è in relazione ad altri due parametri, la diffusività assiale (AD, longitudinale) e la diffusività radiale (RD, trasversale), che invece sono inversamente correlati rispettivamente alla densità (calibro) assonale e al grado di mielinizzazione delle fibre. In opposizione al valore di FA si pone il valore della diffusività media (MD o coefficiente apparente di diffusione) che descrive il

fenomeno di diffusione isotropa delle molecole d'acqua. In tabella 4 sono riportati i parametri relativi alle 7 parti in cui è stato suddiviso il corpo calloso secondo la classificazione di Witelson, misurati nei 5 pazienti.

FA							
	Rostrum	Genu	Rostral body	Anterior mid-body	Posterior mid-body	Isthmus	Splenium
1	0,295708	0,420458	0,546664	0,387556	0,594511	0,474212	0,51364
2	0,237026	0,48794	0,56283	0,42459	0,611383	0,47784	0,69672
3	0,22891	0,46729	0,34519	0,30342	0,58844	0,42358	0,468772
4	0,291267	0,472345	0,493674	0,389587	0,594321	0,450234	0,61364
5	0,419625	0,543144	0,590865	0,443019	0,610162	0,490064	0,632197
AD							
	Rostrum	Genu	Rostral body	Anterior mid-body	Posterior mid-body	Isthmus	Splenium
1	1,05168	1,278264	1,169784	1,091192	1,192039	1,141192	1,132441
2	1,06268	1,23478	1,1349	1,02372	1,000775	1,0117	1,18735
3	1,05095	1,18987	1,09632	0,98654	1,14786	0,89675	1,15018
4	1,11097	1,27438	1,12064	1,21934	1,02054	1,13526	1,23765
5	1,185220	1,348720	1,232560	1,186380	1,286640	1,139860	1,276310
RD							
	Rostrum	Genu	Rostral body	Anterior mid-body	Posterior mid-body	Isthmus	Splenium
1	0,774057	0,794955	0,757907	0,80592	0,9465	0,79809	0,840064
2	0,72134	0,825161	0,78543	0,77998	0,782114	0,79654	0,796142
3	0,794543	0,84563	0,83452	0,80345	1,03176	0,83987	1,15085
4	0,80121	0,85636	0,85821	0,85891	0,92551	0,83942	0,83211
5	0,939410	0,864790	0,905280	1,061350	0,924060	0,940430	1,149010

Tab. 4. Valori di anisotropia frazionaria (AF), diffusività assiale (AD) e radiale (RD) delle 7 parti in cui è stato suddiviso il corpo calloso secondo la classificazione di Witelson, in 5 pazienti con esiti di shaken baby syndrome (SBS).

Prendendo in considerazione i valori di FA delle singole parti del corpo calloso segmentate, le figure 20-21 mostrano come i valori di FA si distribuiscano, confermando una maturazione in direzione caudo-rostrale del corpo calloso. I casi con maggior compromissione sullo sviluppo, presentano valori nettamente al di sotto degli altri nel caso 3, e leggermente al di sopra nel caso 5, ma non secondo quanto atteso per età.

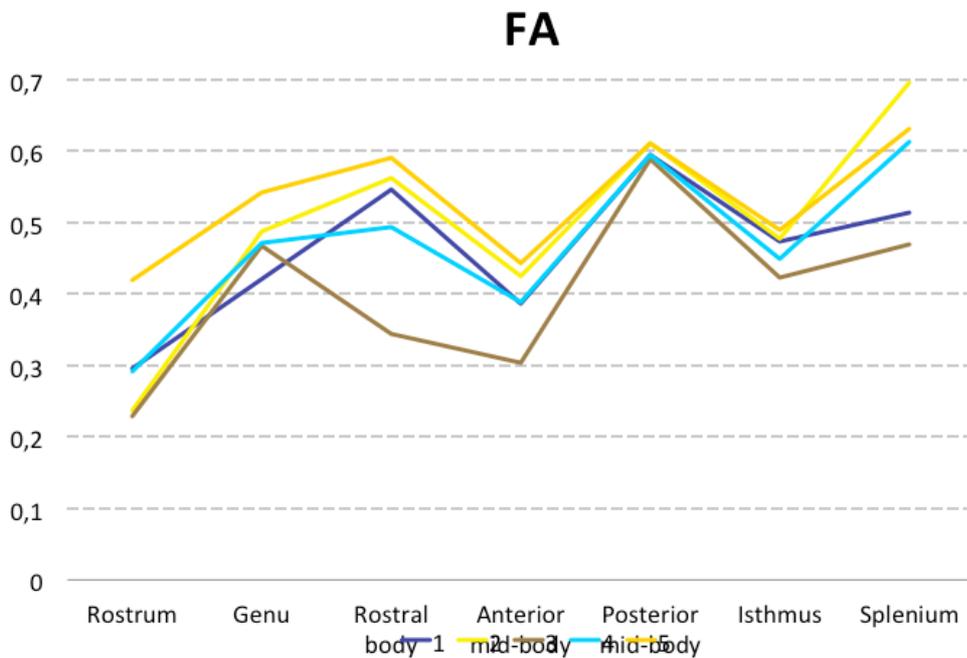
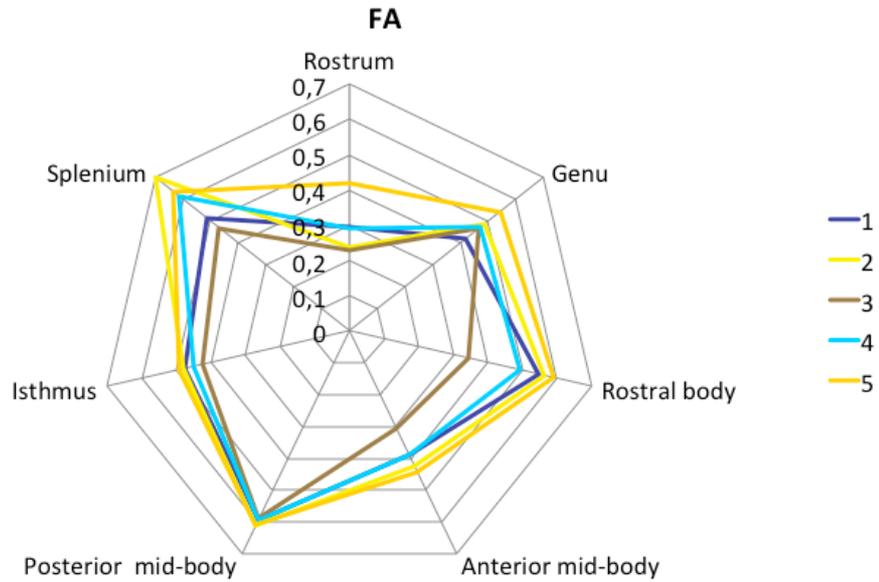
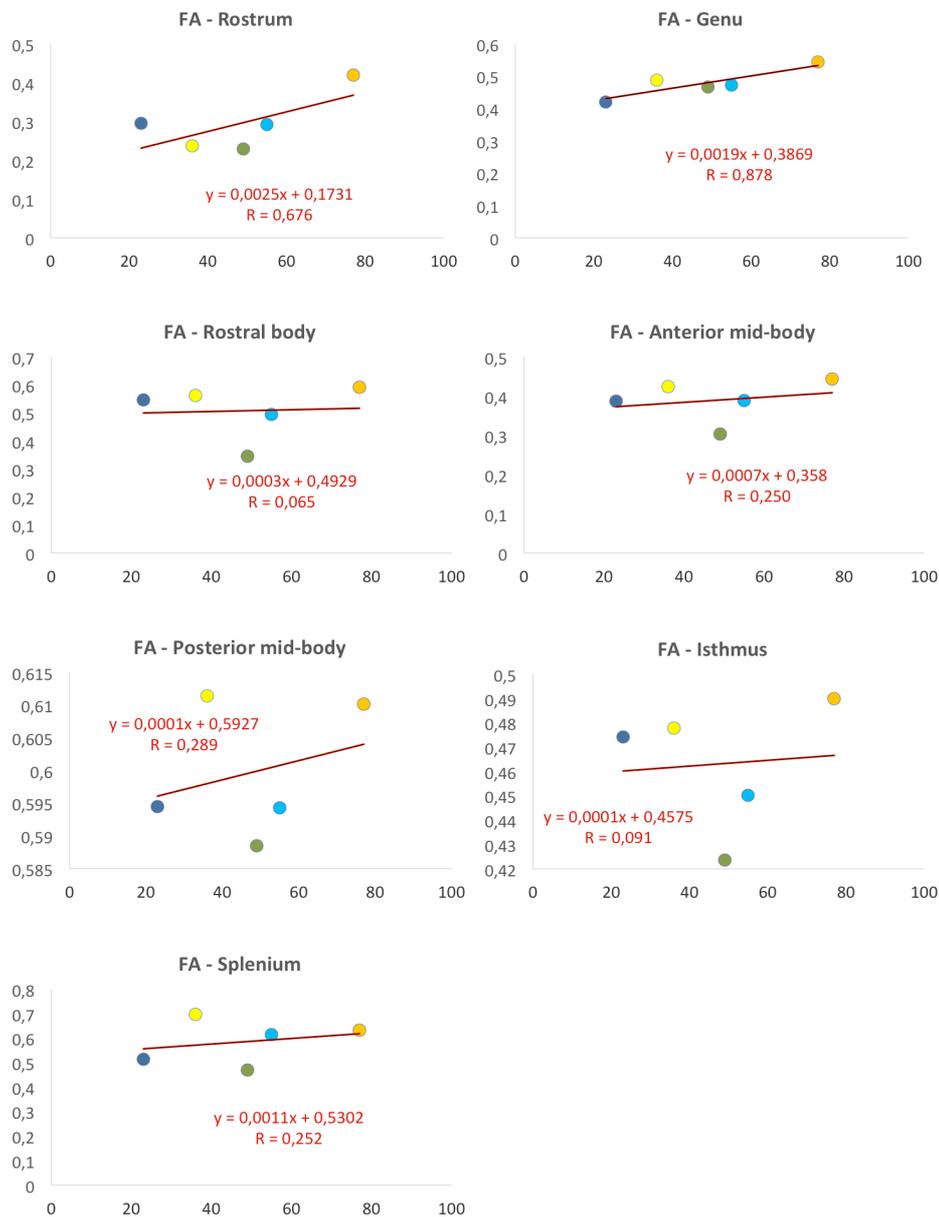


Fig. 20-21. Distribuzione dei valori di anisotropia frazionaria (FA) nei 7 volumi in cui il corpo calloso è stato suddiviso secondo la classificazione di Witelson, in pazienti con esiti di shaken baby syndrome (SBS). I pazienti 3 e 5 presentano deviazione patologica del neurosviluppo.

Esaminando la correlazione tra FA dei singoli volumi segmentati ed età dei pazienti, vediamo nelle figure 22-28 come i valori di FA tendano ad aumentare con l'età del

bambino in ciascuna parte del corpo calloso. Appare qui evidente come la paziente con maggiore compromissione dello sviluppo (3) presenti un FA più basso rispetto all'atteso; nel caso 5, invece, a fronte di un livello di sviluppo che si colloca nella disabilità intellettiva lieve, i valori di FA si mantengono maggiori rispetto agli altri pazienti: tale dato è compatibile con la maggiore età del paziente 5 e quindi il maggior grado di mielinizzazione delle fibre.



**Fig. 22-28.** Correlazione FA delle 7 diverse parti in cui è suddiviso il corpo calloso secondo la classificazione di Witelson e l'età.

Di seguito vengono riportati in forma grafica i valori di AD (Figure 29-30) e RD (Figure 31-32), che misurano rispettivamente la diffusività delle molecole d'acqua rispettivamente in direzione parallela e perpendicolare rispetto alle fibre assionali.

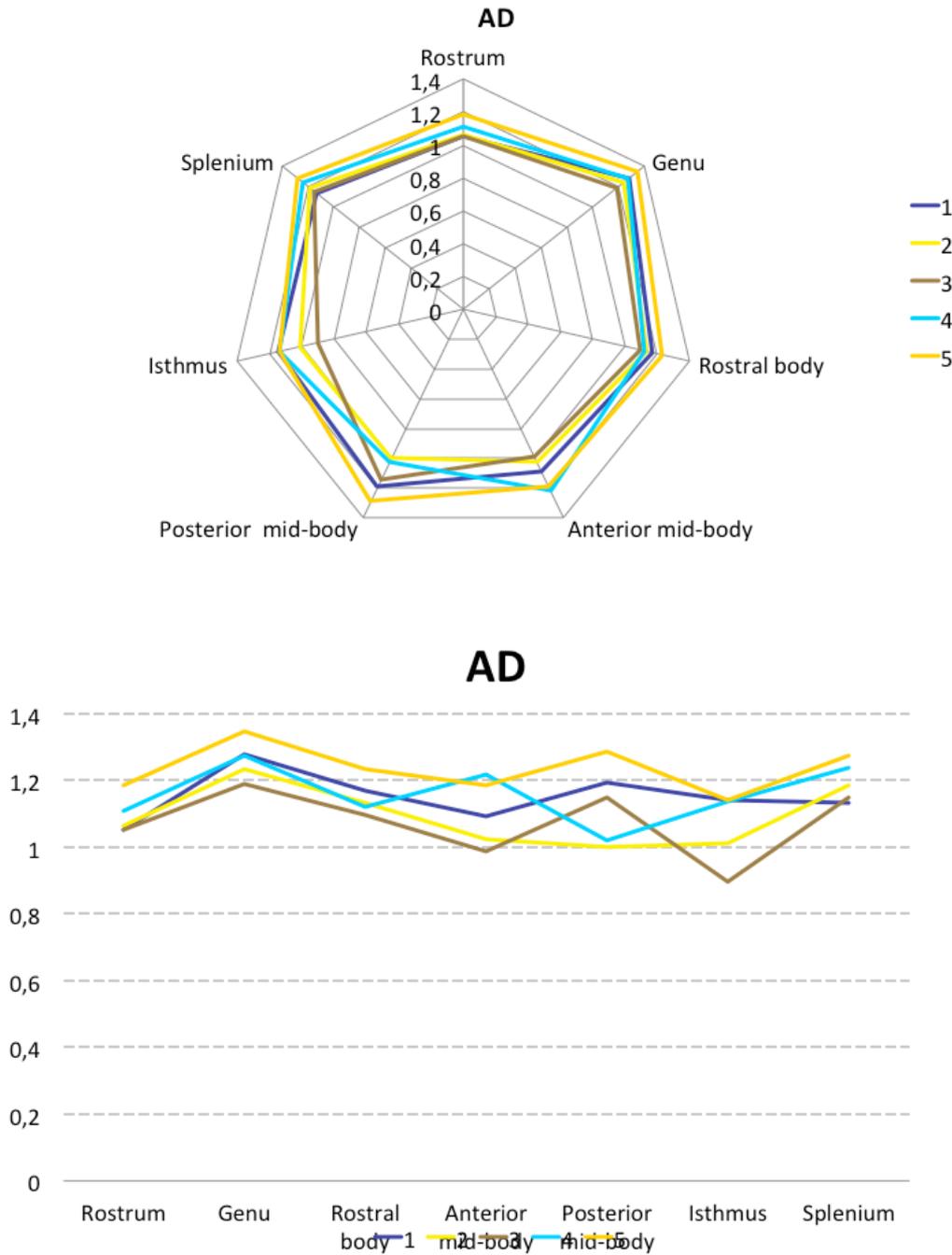


Fig. 29-30. Valori di AD nelle 7 parti in cui è suddiviso il corpo calloso secondo la classificazione di Witelson in 5 pazienti con esiti di shaken baby syndrome (SBS).

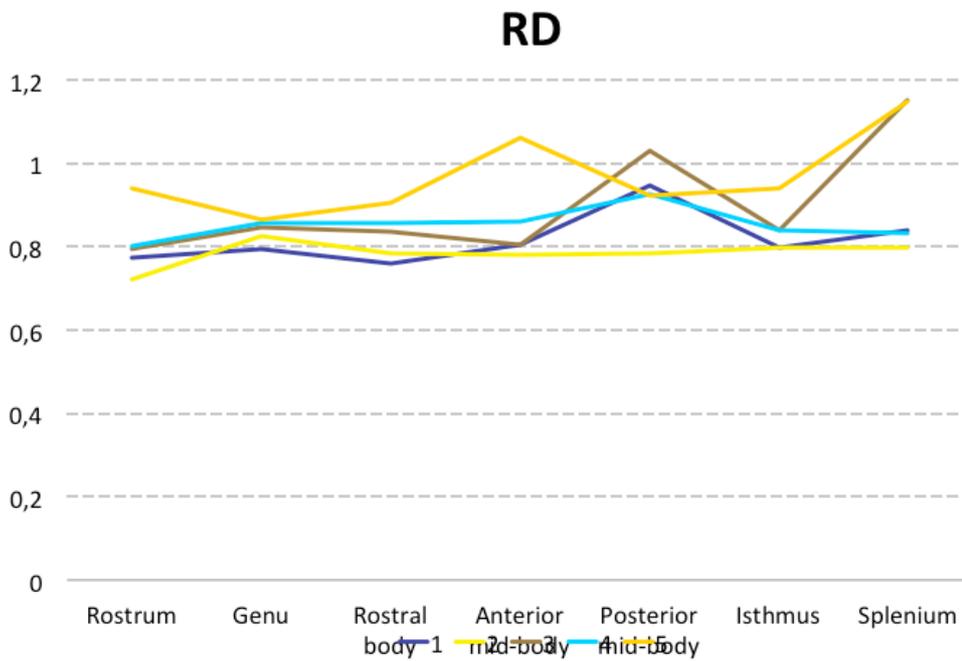
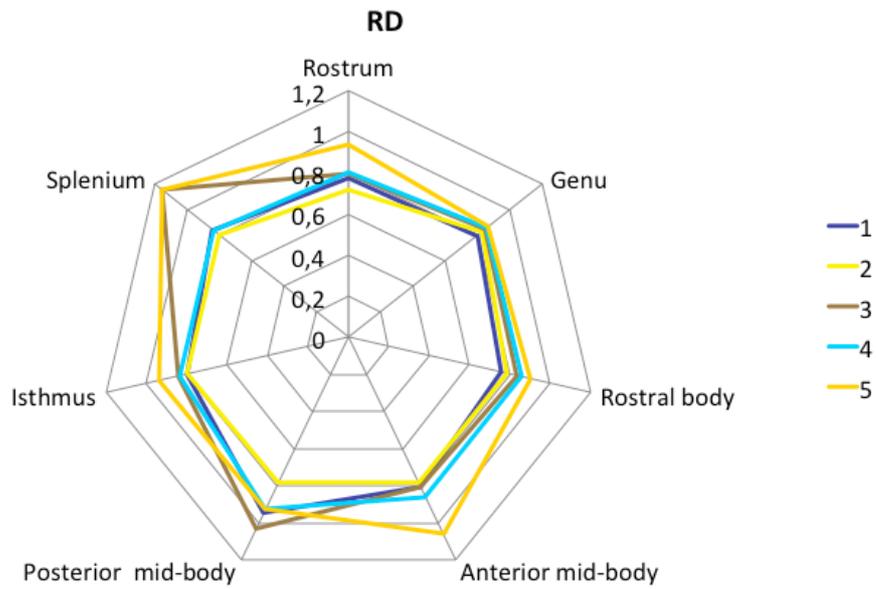
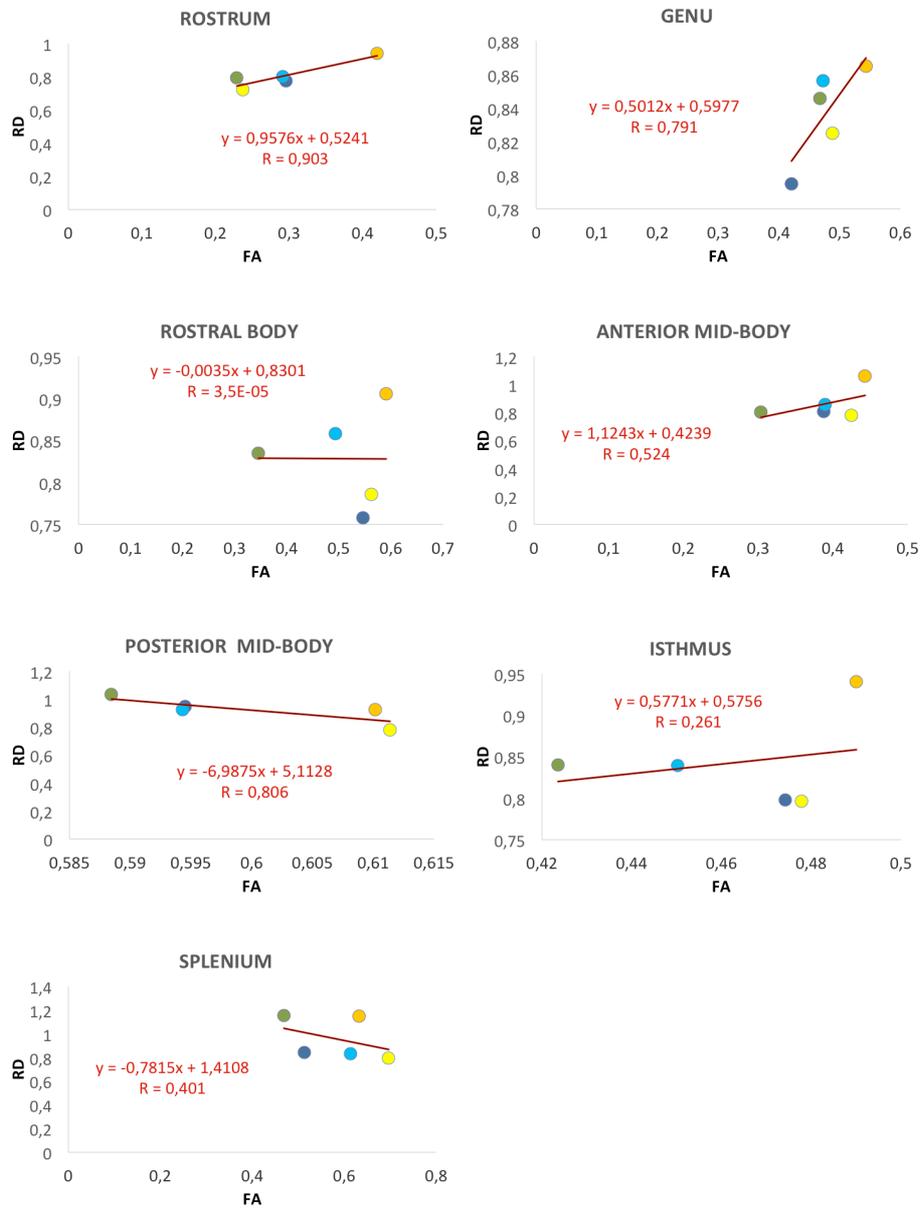


Fig. 31-32. Valori di RD nelle 7 parti in cui è suddiviso il corpo calloso secondo la classificazione di Witelson in 5 pazienti con esiti di shaken baby syndrome (SBS)

Infine, abbiamo indagato la relazione tra i valori di FA e RD, con l'obiettivo di comprendere se vi fosse un rapporto coerente fra la struttura delle fibre e il grado di mielinizzazione. Di seguito i risultati ottenuti (Fig. 33-39).



Figg. 33-39. Relazione tra FA ed RD nelle 7 aree in cui è stato suddiviso il corpo calloso secondo la classificazione di Witelson in 5 pazienti affetti da shaken baby syndrome (SBS).

Si noti come solamente a livello del rostro vi sia una buona correlazione tra valori di FA ed RD del corpo calloso. Tali risultati, sovrapponibili, a quanto si osserva nella correlazione tra FA ed AD, presentano probabilmente limiti legati alla scarsa numerosità del campione e necessitano di adeguato confronto con i controlli sani.

Si noti tuttavia, il peso che in ciascun calcolo posseggono la paziente 3 e il paziente 5, entrambi caratterizzati da compromissione patologica del neurosviluppo.



## CONCLUSIONI E DISCUSSIONE

Il nostro studio sulle caratteristiche microstrutturali della sostanza bianca del corpo calloso in relazione al livello di sviluppo nei bambini con esiti di Shaken Baby Syndrome, ha permesso da un lato di confermare quanto noto in letteratura sullo sviluppo cerebrale in età evolutiva, e dall'altro di acquisire importanti informazioni sull'evoluzione del danno nei bambini affetti da SBS.

Come spiegato nel Capitolo I lo scuotimento causa un danno sia di tipo meccanico che metabolico, determinando nel medio-lungo termine alterazioni dello sviluppo sia della sostanza grigia che della sostanza bianca. Pregressi studi di studi di DTI su pazienti vittima di trauma cranico accidentale hanno dimostrato come il danno assonale sia un importante predittore di outcome nel medio e lungo termine (Niogi & Mukherjee, 2010).

Nel capitolo 2 abbiamo visto come la diffusività assiale AD rifletta l'integrità assonale (Niogi & Mukherjee, 2010), mentre RD quantifichi la diffusività radiale (trasversa) e descriva l'integrità della mielina (Wheeler-Kingshott & Cercignani, 2009). Il grado di anisotropia ovvero il grado di orientamento preferenziale di diffusione all'interno del voxel delle molecole d'acqua, è tipicamente misurato come anisotropia frazionaria (FA), e compreso tra i valori 0 e 1, con valori che nel corpo calloso del soggetto sano adulto, dove le fibre assonali sono organizzate in fasci regolari e paralleli, presenta un valore intorno a 0.8-0.9 (Chanraud et al., 2010).

Nel nostro studio, i parametri analizzati applicando lo studio DTI nei pazienti con esiti di shaken baby syndrome a distanza di oltre 18 mesi dal trauma, descrivono un quadro anatomo-funzionale in evoluzione, con una correlazione diretta tra i valori di FA osservati e l'età dei pazienti. Questo conferma quanto noto sullo sviluppo del corpo calloso in età evolutiva: l'aumento di spessore e la mielinizzazione dapprima lo splenio e quindi le porzioni anteriori, secondo la tipica progressione dorso-ventrale della mielinizzazione che prosegue fino ed oltre l'adolescenza (Hofer & Frahm, 2006; Huang et al., 2005; Park et al., 2006; Zarei et al., 2006).

La misurazione di valori di FA inferiori alla norma riscontrata nei nostri pazienti, sappiamo che può essere un indice di compromissione dell'integrità della stessa, ma anche espressione della disomogeneità del tessuto derivante dagli incroci di fibre all'interno dei voxel e da fenomeni di volume parziale. Pertanto, dobbiamo anche prendere in considerazione l'ipotesi che vi possa essere non solo una ridotta mielinizzazione ma anche probabilmente una alterazione dell'orientamento predominante delle fibre stesse.

La nostra ricerca dimostra inoltre quanto ipotizzato a partire dalle conoscenze disponibili sulla fisiopatologia dello scuotimento: l'alterazione dei parametri del tensore di diffusione nei bambini con esiti di SBS rispetto ai valori di normalità noti dalla letteratura, conferma la presenza di esiti a lungo termine dello scuotimento sulla maturazione della sostanza bianca. Il grado di depauperazione delle fibre assiali e lo stato di alterata mielinizzazione, descritti dai valori di anisotropia frazionaria (FA), correlano con la gravità del quadro clinico, risultando maggiori per i pazienti con maggior compromissione dello sviluppo. Ciò che sorprende, è che tali valori risultino comunque al di sotto della norma in tutti i casi studiati, anche nei pazienti che dimostrano al momento attuale un adeguato sviluppo psico-fisico. Tale osservazione

conferma che il danno assonale è presente in tutti i pazienti con pregressa SBS: sarà utile proseguire tale ricerca con studi longitudinali al fine di comprendere se la plasticità cerebrale caratteristica dell'età pediatrica possa permettere comunque un adeguato sviluppo cognitivo, emotivo e comportamentale; o al contrario, se il danno assonale diffuso da scuotimento in età precoci dello sviluppo, si associ nelle età successive a deviazioni dalla norma dello sviluppo neuropsicologico, comportamentale od emotivo.

### **Limiti della ricerca ed obiettivi futuri**

Il limite principale della nostra ricerca risiede sicuramente nella numerosità ristretta del campione esaminato. A questo si aggiunge inoltre la mancanza di controlli sani correttamente appaiabili per sesso ed età.

In uno studio preliminare da noi condotto, sull'analisi delle vie ottiche in 6 pazienti vittime di SBS, avevamo confrontato i dati relativi ai nostri casi con quelli di 6 controlli sani, appaiati per sesso ed età, selezionati dal NIH Pediatric MRI Data Repository; tale archivio raccoglie dati di neuroimaging (MRI, Spettroscopia, DTI) e relativi dati clinici di oltre 500 soggetti sani in età pediatrica inclusi in una ricerca longitudinale statunitense. L'accesso ai dati è stato possibile previa richiesta di autorizzazione da parte del nostro Centro. Purtroppo in tale studio le immagini cerebrali sono acquisite usando una RMN 1,5 T. Nel precedente studio avevamo scelto di confrontare i dati ottenuti dalla nostra ricerca (FA, AD e RD delle vie ottiche e volume totale del corpo calloso) al fine di verificare se le analisi di DTI potessero essere applicate a tali pazienti e se i risultati da noi ottenuti fossero verosimili, consapevoli che confrontavamo risultati ottenuti con diverse modalità di acquisizione. Tale studio preliminare aveva dimostrato che l'alterazione dei parametri

del tensore di diffusione (FA, RD, MD) nei bambini con esiti di SBS rispetto ai valori dei controlli, confermava la presenza di esiti a lungo termine dello scuotimento sulla maturazione della sostanza bianca (dati non pubblicati). Il grado di depauperazione delle fibre assonali e lo stato di alterata mielinizzazione delle vie ottiche, descritti dai valori di FA, correlavano con la gravità della funzionalità visiva. Tali valori risultavano particolarmente compromessi in un paziente maschio di 53 mesi, affetto da Sindrome di Di George, sindrome genetica di per sé responsabile di un alterato processo di maturazione cerebrale. Per quanto riguarda i valori della diffusività assiale (AD) e radiale (RD) si era invece osservata, una correlazione inversa rispetto all'età dei pazienti. La correlazione inversa esistente fra i valori di FA e quelli di AD ed RD permaneva conservata nei casi clinici, dimostrando un'elevata omogeneità dei valori rispetto alla linea di tendenza; inoltre, il peso del valore di FA nel rapporto diretto FA/AD e FA/RD, sia nelle vie ottiche che nel corpo calloso, riproduceva il medesimo schema di relazione tra questi parametri e le variabili età/clinica, precedentemente osservato per la FA.

In questa parte della nostra ricerca, la segmentazione del corpo calloso in 7 aree secondo il modello di Witelson (Witelson, 1989) eseguita sulle RMN 1,5 T dell'NHI Pediatric MRI Data Repository, ha fornito valori non affidabili che non abbiamo pertanto ritenuto di usare per il confronto con i nostri 5 casi.

Data la recente maggior disponibilità di apparecchiature di RMN 3 T, riteniamo che a breve saranno disponibili in tale archivio dati di controlli sani in età pediatrica che potremmo usare per le nostre ricerche future.

Nonostante i limiti sopra descritti, tale studio pilota da un lato ha permesso di esplorare l'utilizzo di tecniche di analisi di post processing delle RMN cerebrali nei pazienti con esiti di SBS, dall'altro ha fornito elementi indicativi importanti che

permetteranno la pianificazione di una ricerca futura di maggiori dimensioni, longitudinale e comprensiva di un approfondimento sia degli aspetti neuropsicologici che emotivi e comportamentali dei pazienti con esiti di Shaken Baby Syndrome in follow up clinico presso il Centro Regionale per la Diagnostica del Bambino Maltrattato dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

Le ricerche in atto a livello internazionale, e l'acquisizione di maggiori informazioni sul normale sviluppo cerebrale permetterà di superare anche gli errori attualmente legati all'assunzione che topografia e funzione siano correlate alla macrostruttura del corpo calloso, senza considerare le varianti morfologiche individuali che evidentemente non sono correlate direttamente alla funzione (Doron et al., 2008).

In conclusione, questa parte della ricerca può essere considerata uno studio preliminare di raccolta e di analisi dei dati, che saranno approfonditi in un successivo studio longitudinale, su un più vasto campione finalizzato a valutare se e come il danno assonale possa costituire nei pazienti con esiti di SBS un predittore di outcome nel medio e lungo termine, date le importanti implicazioni prognostiche che tale conoscenza può avere.



## BIBLIOGRAFIA

Aboitiz F, Scheibel A, Fisher R, Zaidel E. Fiber composition of the human corpus callosum. Brain research. 1992a; 598: 143-153.

Aboitiz F, Scheibel A, Fisher R, Zaidel E. individual differences in brain asymmetries and fiber composition in the human corpus callosum. Brain research. 1992b; 598: 154-161.

Akpınar E, Koroglu M, Ptak T. Diffusion tensor MR imaging in pediatric head trauma. J Comput Assist Tomogr. 2007; 31: 657-661.

Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Boudos R, Dubray MB, Oakes TR, Miller JN, Lu J, Jeong EK, McMahon WM, et al. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. Neuroimage 2007;34:61-73.

Aoki Y, Inokuchi R, Gunshin M, Yahagi N, Suwa H. Diffusion tensor imaging studies of mild traumatic brain injury: a meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012; 83: 870-876.

Aryan HE, Ghosheh FR, Jandial R, Levy ML. Retinal hemorrhage and pediatric brain injury: etiology and review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2005; 12(6): 624-31.

Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)- based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci.* 2008; 34 (1): 51-61.

Banich MT. Interhemispheric interaction: mechanisms of unified processing. In F.L. Kitterle (Ed.), *Hemispheric communication: models and mechanism.* Hillsdale, NJ: Erlbaum. 1995; pp. 271-300.

Barlow KM, Thomson E, Johnson D, Minns RA: Late Neurologic and Cognitive Sequelae of Inflicted Traumatic Brain Injury in Infancy. *Pediatrics,* 2005; 116: 174-185.

Bellani M, Brambilla P. Diffusion imaging studies of white matter integrity in bipolar disorder. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2011; 20(2): 137-40.

Bigler ED & Bazarian JJ. Diffusion tensor imaging: a biomarker for mild traumatic brain injury? *Neurology.* 2010; 74 (8): 626-627.

Bloom JS, Hynd GW. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? *Neuropsychology Review*, 2005; 15 (2): 59- 71.

Blumenthal I. Shaken Baby Syndrome. *Postgraduate Medical Journal*, 2002; 78: 732-735.

Boorman ED, O'Shea J, Sebastian C, Rushworth MF, Johansen-Berg H. Individual differences in white-matter microstructure reflect variation in functional connectivity during choice. *Curr Biol*. 2007; 17: 1426–1431.

Caffey J. Multiple fractures in the long bones of infants suffering from chronic subdural hematoma. *American Journal of Roentgenology*, 1946; 56: 163-173.

Caffey J. The whiplash shaken infant syndrome: manual shaking by the extremities with whiplash-induced intracranial and intraocular bleedings, linked with residual permanent brain damage and mental retardation. *Pediatrics*, 1974; 54 (4): 396-403.

Carbaugh SF: Understanding Shaken Baby Syndrome. *Advances in Neonatal Care*, 2004; 4: 105-116.

Case ME, Graham MA, Handy TC, et al: Position paper on fatal abusive head injuries in infants and young children. *Am J Forensic Med Pathol* 2001; cap 22: 112-122.

Castiglia PT: Shaken Baby Syndrome. *Journal of Pediatric Health Care*, 2001; 15: 78-80

Catani M, Mesulam M. The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *Cortex*. 2008 ; 44(8):953-61.

Catani M, Robert J Howard, S Pajevic S, Jones DK. Virtual in Vivo Interactive Dissection of White Matter Fasciculi in the Human Brain. *Neuroimage*. 2002; 17: 77-94.

Caeyenberghs K, Leemans A, Coxon J, et al. Bimanual coordination and corpus callosum microstructure in young adults with traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *J Neurotrauma*. 2011; 28: 897-913.

Chanraud S, Zahr N, Sullivan EV, Pfefferbaum A. MRI Diffusion Tensor Imaging: A Window into White Matter Integrity of the Working Brain. *Neuropsychol Rev*. 2010; 20(2): 209-225.

Ciccarelli O, G.J.M. Parker, A.T. Toosy, C.A.M. Wheeler-Kingshott, G.J. Barker, P.A. Boulby, D.H. Miller, A.J. Thompson. "From diffusion tractography to

quantitative white matter tract measures: a reproducibility study". *NeuroImage*. 2003; 18: 348–359.

David TJ: Shaken baby (shaken impact) syndrome: non-accidental head injury in infancy. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1999; 92: 556-561.

De Bellis, M.D. Developmental traumatology: The psychobiological development of maltreated children and its implications for research, treatment, and policy. *Development and psychopathology*. 2001; 13(3): 539-564.

De Bellis, M.D. Neurobiology of Posttraumatic Stress Disorder Across the Life Cycle. *Medical Psychiatry*. 2003; 20: 449-466.

Dick AS, Beharelle AR, Solodkin A, Small SL. Interhemispheric functional connectivity following prenatal or perinatal brain injury predicts receptive language outcome. *The journal of Neuroscience*, 2013; 33 (13): 5612-5625.

Ding XQ, Sun Y, Kruse B, Illies T, Zeumer H, Fiehler J, Lanfermann H. Microstructural callosal abnormalities in normal-appearing brain of children with developmental delay detected with diffusion tensor imaging. *Eur Radiol* 2009; 19: 1537-1543.

Djeddah C., Facchin P., Ranzato C., Romer C. Child abuse: current problems and key public health challenges. *Soc Sci Med*, 2000; 51(6): 905-15.

Doron KW, Gazzaniga MS. Neuroimaging techniques offer new perspectives on callosal transfer and interhemispheric communication. *Cortex* 2008; 44: 1023-1029.

Dougherty RF, Ben-Shachar M, Bammer R, Brewer AA, Wandell BA. Functional organization of human occipital-callosal fiber tracts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 7350–7355.

Douaud G, Jbabdi S, Behrens TE, Menke RA, Gass A, Monsch AU, Smith S. DTI measures in crossing-fibre areas: Increased diffusion anisotropy reveals early white matter alteration in MCI and mild Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2011; 55(3): 880- 890.

Duckworth JL, Stevens RD. Imaging brain trauma. *Current Opinion in Critical Care*. 2010; 16 (2): 92-97.

Egaas B, Courchesne E, Saitoh O. Reduced size of the corpus callosum in autism. *Arch Neurol*. 1995; 52 (8): 794-801.

Fabri M, Polonara G, Del Pesce M, Quattrini A, Salvolini U, Manzoni T. Posterior corpus callosum and interhemispheric transfer of somatosensory information: an fMRI and neuropsychological study of a partially callosotomized patient. *Journal of cognitive neuroscience*. 2001; 13: 1071-1079.

Filippi CG, Lin DD, Tsiouris AJ, Watts R, Packard AM, Heier LA, Ulug AM. Diffusion-tensor MR imaging in children with developmental delay: preliminary findings. *Radiology*, 2003; 229: 44-50.

Foong J, Maier M, Clark CA, Barker GJ, Miller DH, Ron MA. Neuropathological abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68(2): 242-244.

Fortin D, Aubin-Lemay C, Borè A, Girard G, Houde JC, Whittingstall K, Descoteaux M. Tractography in the study of the Human Brain: A Neurosurgical Perspective. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2012; 39: 747-756.

Gardner HB. Challenging the Pathophysiologic Connection between Subdural Hematoma, Retinal Hemorrhage, and Shaken Baby Syndrome. *Western Journal of Emergency Medicine* 2012; 13(6): 535-541.

Gardner A, Kay-Lambkin F, Stanwell P, Donnelly J, Williams WH, Hiles A, Schofield P, Levi C, Jones DK. A systematic review of diffusion tensor imaging

findings in sports-related concussion. *Journal of Neurotrauma*. 2012; 29 (16):2521-2538.

Gazzaniga M. Cerebral specialization and interhemispheric communication: does the corpus callosum enable the human condition? *Brain*. 2000; 129:1293-1326.

Gazzaniga M, Freedman H. Observations on visual processes after posterior callosal section. 1973; 23: 1126-1130.

Geddes JF, Vowles GH et al. Neuropathology of inflicted head injury in children. Microscopic brain injury in infants. *Brain*, 2001; 124: 1299-1036.

Gerber P, Coffman K. Nonaccidental head trauma in infants. *Child's Nervous System*, 2007; 23: 499-507.

Ghahreman A, Bhasin V, Chaseling R, Andrews B, Lang EW. Non accidental head injuries in children: a Sydney experience. *Journal of Neurosurgery* 2005; 103: 213-218.

Giedd JN, Blumenthal, Jeffries NO, Rajapakse JC, Vaituzis AC, Liu H, Berry YC, Tobin M, Nelson J, Castellanos FX. Development of the human corpus callosum during childhood and adolescence: A longitudinal MRI study. *Progress in Neuro-*

Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 1991; 23 (4): 571–588.

Giedd JN, Rumsey JM, Blumenthal, Castellanos FX, Rajapakse JC, Kaysen D, Vaituzis AC, Vauss CV, Hamburger SD, Rapaportt JL. A quantitative MRI study of the corpus callosum in children and adolescents. *Developmental Brain Research*, 1996; 91: 274-280.

Gilles FH, Leviton A, Dooling EC. *The developing human brain: growth and epidemiologic neuropathology*, Great Road, Littleton, MA: John Wright & Sons, 1983.

Gough, D. Defining the problem. *Child abuse & neglect*. 1996; 20(11): 993-1002.

Hessen E. Very long-term neuropsychological and behavioral consequences of mild and complicated mild TBI: Increased impact of pediatric versus adult TBI. In: Anderson V., editor; Yeates K. O., editor. *Pediatric traumatic brain injury: New frontiers in clinical and translational research*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2010. pp. 118–144.

Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited – comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2005; 26: 195-205.

Huang H, Zhang J, Jiang H, Wakana S, Poetcher L, Miller M, Van Zijl p, Hillis A, Wytik R, Mori S. DTI tractography based parcellation of white matter: application to the mid-sagittal morphology of corpus callosum. *Neuroimage*. 2005; 26: 195-205.

Hulkower MB, Poliak DB, Rosenbaum SB, Zimmerman, Lipton ML. A Decade of DTI in traumatic brain injury: 10 years and 100 articles later. *The American journal of neuroradiology* 2013. 34: 2064 -74.

Hynd GW, Hall J, Novey ES, Eliopoulos D, Black K, Gonzales JJ, Edmonds JE, Riccio C, Cohen M. Dyslexia and corpus callosum morphology. *Arch Neurol*. 1995; 52: 32-38.

Imagawa KK, Hamilton A, Ceschin R, Tokar E, Pham P, Bluml S, Wisnowski J, Panigrahy A. Characterization of Microstructural Injury: A Novel Approach in Infant Abusive Head Trauma-Initial Experience. *Journal of Neurotrauma*, 2014; 31(19): 1632-1638.

Jackowski AP, Douglas-Palumberi H, Jackowski M, Win L, Schultz RT, Staib LW, Krystal JH, Kaufman J. Corpus callosum in maltreated children with posttraumatic stress disorder: A diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Research*, 2008; 162 (3): 256-261.

Jenny C, Hymel KP, Ritzen A, Reinert SE. Analysis of missed cases of abusive head trauma. *Journal of the American Medical Association* 1999; 281 (7): 621-626

Johansen-Berg H, Della-Maggiore V, Behrens TE, Smith SM, Paus T. Integrity of white matter in the corpus callosum correlates with bimanual co-ordination skills. *NeuroImage*. 2007; 36:T16–T21.

Jones DK, Cercignani M. Twenty-five Pitfalls in the Analysis of Diffusion MRI Data. *NMR in Biomedicine*. 2010; 23: 803-820.

Karandikar S, Coles L, Jayawant S, Kemp AM. The Neurodevelopmental Outcome in Infants who have Sustained a Subdural Haemorrhage from Non-Accidental Head Injury. *Child Abuse Review*, 2004; 13: 178-187.

Keenan HT, Runyan DK, Marshall SW, Nocera MA, Merten DF, Sinal SH. A population-based comparison of clinical and outcome characteristics of young children with serious inflicted and non inflicted traumatic brain injury. *Pediatrics*, 2004; 114: 633-639.

Keller TA, Kana RK, Just MA. A developmental study of the structural integrity of white matter in autism. *Neuroreport* 2007;18:23-27.

Kempe H, Denver M. D, Silverman F C, Cincinnati M. D. The battered Child Syndrome. *Journal of American Medical Association*. 1962; 17-24.

Kolb, B, Muhammad A, Gibb, R. Searching for factors underlying cerebral plasticity in the normal and injured brain. *Journal of Communication Disorders*. 2010.

Kumar R, Nguyen HD, Macey PM, Woo MA, Harper RM. Regional brain axial and radial diffusivity changes during development. *Journal of neuroscience research*, 2012; 90(2): 346-355.

Lancon JA, Haines DE, Parent AD: Anatomy of the Shaken Baby Syndrome. *The New Anatomist* 1998; 253: 13-18.

Langevin LM, MacMaster FP, Crawford S, Lebel C, Dewey D. Common White Matter Microstructure Alterations in Pediatric Motor and Attention Disorders. *J Pediatr*. 2014; 164: 1157-64.

Le Bihan D, Jean Francois Mangin, Cyril Poupon, Chris A. Clark, Sabina Pappata, Nicolas Molko, Hugh Chabriat. Diffusion Tensor Imaging: Concepts and Applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2001; 13: 534-546.

Lee AY, Shin DG, Park JS, Hong GR, Chang PH, Seo JP, Jang SH. Neural tracts injuries in patients with hypoxic ischemic brain injury: diffusion tensor imaging study. *Neuroscience* 2012; 528(1): 16-21.

Levin HS, Wilde E, Troyanskaya M, et al. Diffusion tensor imaging of mild to moderate blast-related traumatic brain injury and its sequelae. *J Neurotrauma* 2010; 27: 683-694.

Levin HS, Wilde EA, Hanten G, et al. Mental state attributions and diffusion tensor imaging after traumatic brain injury in children. *Dev Neuropsychol* 2011; 36: 273-287.

Lichtenberger EO, Kaufman AS. *Fondamenti per l'assessment della WPPSI-III*. 2010.

Lucy B, Rorke-Adams. *Neuropathology of abuse head trauma*. *Carole's Child Abuse and neglect: Diagnosis, Treatment and Evidence* 2010. Cap 45: 413-428.

Lyyo K, Noam GG, Lee CK, Lee HK, Kennedy BP, Renshaw PF. The corpus callosum and lateral ventricles in children with attention-deficit hyperactivity disorder. A brain magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatr.* 1996; 40: 1060-1063.

Mc Cauley SR, Wilde EA, Bigler ED, Chu Z, Yallampalli R, Oni MB, Wu TC, Ramos MA, Pedroza C, Vasquez AC, Hunter JV, Levin HS. Diffusion tensor imaging of incentive effects in prospective memory after pediatric traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma.* 2011; 28 (4): 503-516.

Mayer AR et al. A prospective diffusion tensor imaging study in mild traumatic brain injury. *Neurology.* 2010; 74: 643-650.

Maxeiner H. Lethal subdural bleedings of babies- accident or abuse? *Med Law,* 2001, cap 20, pp 463-482.

McCauley SR, Wilde EA, Bigler ED, et al. Diffusion tensor imaging of incentive effects in prospective memory after pediatric traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2011; 28:503-516.

Milardi D, Bramanti P, Milazzo C, Finocchio G, Arrigo A, Santoro G, Gaeta M. Cortical and subcortical connections of the human claustrum revealed in vivo by

constrained spherical deconvolution tractography. *Cerebral Cortex*, 2015; 25 (2): 406-14.

Mills KL, Tamnes CK. Methods and considerations for longitudinal structural brain imaging analysis across development. *Dev Cogn Neurosci*. 2014; 9: 172-90.

Minns RA, Brown JK: Neurological perspectives of non-accidental head injury and whiplash/shaken baby syndrome: an overview. In: Minns RA, Brown JK (eds): *Shaking and Other Non-Accidental Head Injuries in Children*. MacKeith Press, London, 2005, pp 1-105.

Moeller FG, Hasan KM, Steinberg JL, Kramer LA, Dougherty DM, Santos RM, Valdes I, Swann AC, Barratt ES, Narayana PA. Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30(3): 610-7.

Mori S. Introduction to diffusion tensor imaging.  
<http://site.ebrary.com/id/10180837>

Mountcastle VB, Atluri PP, Romo R. Selective output-discriminative signals in the motor cortex of waking monkeys. *Cereb Cortex*. 1992; 2: 277–294.

Myers R. function of corpus callosum in interocular transfer. *Brain*, 1956. 79; 358-363.

Myers CA, Vandermosten M, Farris EA, Hancock R, Gimenez P, Black JM, Casto B, Hoeft F. White Matter Morphometric Changes Uniquely Predict Children's Reading Acquisition *Psychological Science*, 2014. 25 (10): 1870-1883.

Nakagawa TA, Skrinska R: Improved documentation of retinal hemorrhages using a wide-field digital ophthalmic camera in patients who experienced abusive head trauma. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001; 155: 1149-1152.

Neill JJ. Diffusion Imaging Concepts for Clinicians. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2008; 27: 1-7.

Niogi SN, Mukherjee P. Diffusion tensor imaging of mild traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2010; 25:241-255.

Oishi K, Faria AV, Yoshida S, Chang L, Mori S. Reprint of Quantitative evaluation of brain development using anatomical MRI and diffusion tensor imaging. *Int. J. Devl Neuroscience*. 2014; 32: 28–40.

Park H, Kim J, Lee S, Seok J, Chun J, Kim D, Lee J. Corpus callosam connection mapping using cortical gray matter parcellation and DT-MRI. *Human Brain Imaging*, 2006.

Perez-Arjona E, Dujovny M, DelProposto Z, Vinas F, Park H, Lizarraga S, Park T, Diaz FG. Late outcome following central nervous system injury in child abuse. *Childs Nerv Syst*, 2003; 19: 69-81

Preis S, Steinmetz H, Knorr U, Jancke L. Corpus callosum size in children with development language disorder. *Cogn Brain Res*. 2000; 10: 37-44.

Rajapakse JC, Giedd JN, Rumsey JM, Vaituzis AC, Hamburger SD, Rapaport JL. Regional MRI measurement of the corpus callosum: a methodological and developmental study. *Brain & Development*, 1996; 18: 379-388.

Richards T, Stevenson J, Crouch J, Johnson LC, Maravilla K, Stock P, Abbott R, V. Berninger. Tract-Based Spatial Statistics of Diffusion Tensor Imaging in Adults with Dyslexia. Richards. *AJNR* 29 . 2008.

Roberts RM, Mathias JL, Rose SE. Diffusion Tensor Imaging (DTI) findings following pediatric non-penetrating TBI: a meta-analysis. *Developmental neuropsychology* 2014; 39 (8): 600-637

Rose J, Vassar R, Cahill-Rowley K, Guzman XS, Stevenson DK, Barnea-Goraly N. Brain microstructural development at near-term age in very-low-birth-weight preterm infants: an atlas-based diffusion imaging study. *Neuroimage* 2014; 86: 244-256.

Risse G, Gates J, Lund G, Maxwell R, Rubens A. Interhemispheric transfer in patients with incomplete section of the corpus callosum. Anatomic verification with magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology*, 1989; 46: 437-443.

Salmond CH, Menon DK, Chatfield DA, Williams GB, Pena A, Sahakian BJ, Pickard JD. Diffusion tensor imaging in chronic head injury survivors: correlations with learning and memory indices. *Neuroimage*. 2006; 29(1): 117-124.

Saygin ZM, Norton ES, Osher DE, Beach SD, Cyr AB, Ozernov-Palchik O, Yendiki A, Fischl B, Gaab N, Gabrieli JDE. Tracking the Roots of Reading Ability: White Matter Volume and Integrity Correlate with Phonological Awareness in Prereading and Early-Reading Kindergarten Children. *The Journal of Neuroscience*. 2013; 33(33): 13251-13258

Sbardella E, Tona F, Petsas N, Pantano P. DTI Measurements in Multiple Sclerosis: Evaluation of Brain Damage and Clinical Implications. Hindawi Publishing Corporation Multiple Sclerosis International, Volume 2013

Schaefer GB, Bodensteiner JB. Developmental anomalies of the brain in mental retardation. *Int Rev Psychiatr.* 1999; 11: 47-55.

Seymour SE, Reuter-Lorenz PA, Gazzaniga MS. The disconnection syndrome. Basic findings reaffirmed. *Brain.* 1994; 117 :105–115.

Squier W. The “Shaken Baby” syndrome: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathologica*, 2011; 122:519–542

Stipanovic A, Nolin P, Fortin G, Gobeil MF: Comparative study of the cognitive sequelae of school-aged victims of Shaken Baby Syndrome. *Child Abuse & Neglect*, 2008; 32: 415-428

Styner MA, Oguz I, Smith RG, Cascio C, Jomier M. Corpus callosum subdivision based on a probabilistic model of inter-hemispheric connectivity. [Med Image Comput Comput Assist Interv.](#) 2005;8(Pt 2):765-72.

Sugiyama K, Kondo T, Suzukamo Y, Oouchida Y, Sato M, Watanabe H, Izumi SI. Clinical Utility of Diffusion Tensor Imaging and Fibre Tractography for Evaluating Diffuse Axonal Injury with Hemiparesis. Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Medicine. 2013; pp 1-5.

Tasker RC, Westland AG, White DK, Williams GB. Corpus callosum and inferior forebrain white matter microstructure are related to functional outcome from raised intracranial pressure in child traumatic brain injury. *Developmental Neuroscience*. 2010; 32 (5-6): 374-384.

Teicher MH, Ito Y, Glod CA, Schiffer F, Gelbard HA. Neurophysiological mechanisms of stress response in children. Severe stress and mental disturbance in children. 1996.

Teicher MH, Dumont NL, Ito Y, Vaituzis C, Giedd JN, Andersen SL. Childhood neglect is associated with reduced corpus callosum area. *Biological psychiatry*, 2004; 56(2): 80-85.

Thompson DK, Lee KJ, Egan GF, Warfield SK, Doyle LW, Anderson PJ, Inder TE. Regional White Matter Microstructure in Very Preterm Infants: Predictors and 7 Year Outcomes. *Cortex*. 2014; 52: 60 -74.

Treit S, Chen Z, Rasmussen C, Beaulieu C. White matter correlates of cognitive inhibition during development: A diffusion tensor imaging study. *Neuroscience*,

2014; 12 (276): 87-97.

Yazgan MY, Wexler BE, Kinsbourne M, Peterson B, Leckman JF. Functional significance of individual variations in callosal area. *Neuropsychologia*. 1995; 33: 769–779.

Wang PP, Doherty S, Hesselink JR, Bellugi U. Callosal morphology concurs with neurobehavioral and neuropathological findings in two neurodevelopmental disorders. *Arch Neurol*, 1992. 49: 407-411.

Wechsler, D. (1949). *Wechsler intelligence scale for children*. New York: The Psychological Corporation.

Wheeler-Kingshott C, Cercignani M. About “Axial” and “Radial” Diffusivities. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2009; 61: 1255-1260.

Wilde EA, Newsome MR, Bigler ED, et al. Brain imaging correlates of verbal working memory in children following traumatic brain injury. *Int J Psychophysiol*, 2011; 82: 86-96.

Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A post-mortem morphological study. *Brain*, 1989; 112: 799-835.

World Health Organisation (WHO), Report of the Consultation on Child Abuse Prevention, Geneva, 29-31 March 1999. World Health Organization, Social Change and Mental Health, Violence and Injury Prevention pp. 13-17.

World Health Organisation (WHO), International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM). Salt Lake City, Utah: Medicode, 1996.

Wozniak JR, Krach L, Ward E, et al. Neurocognitive and neuroimaging correlates of pediatric traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging (DTI) study. *Arch Clin Neuropsychol.* 2007; 22: 555-568.

Wu TC, Wilde EA, Bigler ED, Yallampalli R, McCauley SR, Troyanskaya M, Chu Z, Li X, Hanten G, Hunter JV, Levin HS. Evaluating the relationship between memory functioning and cingulum bundles in acute mild traumatic brain injury using diffusion tensor imaging. *Journal of Neurotrauma.* 2010; 27 (2): 303-307.

Wuerfel nee Tysiak E, Petersen D, Gottschalk S, Gerling I, Gliemroth J, Thyen U. Progression of chronic subdural haematomas in an infant boy after abusive head trauma. *European Journal of Paediatric Neurology* 2012. 16(6): 736-739.

D, Mukherjee P, Barkovich AJ. Pediatric brain injury: can DTI scalars predict functional outcome? *Pediatr Radiol*. 2013; 43 (1): 55-59.

Zaidel E, Iacoboni M. *The parallel brain: The cognitive neuroscience of the corpus callosum*. The MIT Press; 2003.

Zarei M, Johansen-Berg H, Smith S, Ciccarelli O, Thompson A, Matthews P. Functional anatomy of interhemispheric cortical connection in the human brain. *Journal of anatomy*. 2006; 209: 311-320.

Zenel J, Goldstein B. Child abuse in the pediatric intensive care unit. *Critical Care Med* 2002. 30(11): 515-23.



## RINGRAZIAMENTI

Un sentito grazie alla Professoressa Paola Facchin, maestra di scienza e umanità.

Alla Dott.ssa Sgaravatti e alla Dott.ssa Bogana, preziose compagne in questa avventura.

Alla Dott.ssa Rosa-Rizzotto, alla Dott.ssa Bua, alla Dott.ssa Meneghel e all'infermiera Tono, le eterne *“ragazze dell'Unità di Crisi”*.

Un grazie al Dott. Causin, per aver creduto in noi e nei nostri bambini  
al Dott. Milazzo per non essersi arreso di fronte alle difficoltà d'apprendimento  
alla Dott.ssa Maria Giulia Anglani, per la paziente, instancabile collaborazione  
alla Dott.ssa Crema per l'entusiasmo e la leggerezza con cui ci ha sempre accompagnato.

Un grazie smisurato a Davide, per la sua supervisione informatica, e per aver trasformato in semplice realtà una vita a lungo sognata.

Alla mia famiglia, unita e forte, oltre ogni imprevisto.

Alle amiche, per le risate e le lacrime in compagnia...Silvia, Arune, Laura, Paola, Silvia, Elena, Sara, Irene...

A mio padre, certamente orgoglioso

A chi mi è accanto in questo nuovo traguardo,

Di cuore, grazie

Lara

