



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione (DPSS)

Corso di Laurea Magistrale in Psicologia dello Sviluppo e dell'Educazione

Tesi di Laurea Magistrale

**INFLUENZA DELLE IPOGLICEMIE E IPERGLICEMIE NEONATALI SULLO
SVILUPPO NEUROPSICOLOGICO A 12 MESI DI ETÀ CORRETTA IN BAMBINI
NATI PRETERMINE.**

**INFLUENCE OF NEONATAL HYPOGLYCEMIA AND HYPERGLYCEMIA ON
NEUROPSYCHOLOGICAL DEVELOPMENT AT 12 MONTHS OF CORRECTED AGE IN
PREMATURELY BORN INFANTS.**

Relatrice

Prof.ssa Sabrina Brigadoi

Laureanda

Tania Preite

Matricola 10083636

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

Introduzione.....	1
CAPITOLO 1: Sviluppo neuropsicologico tipico e atipico: la nascita a termine e la nascita pretermine.....	5
1.1 La nascita pretermine: definizione dell'OMS e principali classificazioni.....	7
1.2 Epidemiologia e fattori di rischio.....	9
1.3 Sviluppo delle strutture cerebrali nei bambini nati a termine e nei bambini nati pretermine.....	12
1.4 Sviluppo delle abilità cognitive, linguistiche, motorie, socio-emotive e comportamentali nei bambini nati a termine e in quelli nati pretermine.....	17
1.4.1. Abilità cognitive.....	19
1.4.2. Abilità linguistiche.....	26
1.4.3. Abilità motorie.....	30
1.4.4. Abilità socio-emotive.....	33
1.4.5. Abilità comportamentali.....	35
1.5 Le Scale Bayley III: utilizzo nella pratica clinica e valutazione dello sviluppo di neonati e bambini.....	37
CAPITOLO 2: Glicemia neonatale ed esiti sullo sviluppo neuropsicologico dei bambini nati prematuri.....	41
2.1 Influenza delle variazioni glicemiche sullo sviluppo neuropsicologico nei bambini nati a termine e nati pretermine.....	42
2.2 Ipoglicemia nei bambini prematuri.....	46
2.3 Iperglicemia nei bambini prematuri.....	50
2.4 Monitoraggio della glicemia, dolore procedurale ed effetti a lungo termine ad esso associati nei bambini prematuri.....	55
CAPITOLO 3: La ricerca.....	61
3.1 Introduzione alla ricerca: cenni delle funzioni attentive e mnestiche.....	61
3.2 Scopo della ricerca.....	62
3.3 Ipotesi di ricerca.....	64

3.4 Partecipanti.....	65
3.5 Materiali e procedure.....	66
3.5.1 Scale Bayley.....	67
3.5.2 Paradigma del <i>Gap-Overlap</i>	71
3.5.3 <i>Simultaneous Stream Change Detection Task</i>	74
3.5.4 Codifica delle saccadi.....	75
3.6 Analisi dei dati.....	79
3.6.1 Analisi correlazionale con la glicemia.....	80
CAPITOLO 4.....	81
4.1 Indici descrittivi.....	81
4.2 Correlazioni.....	86
CAPITOLO 5.....	89
5.1 Discussione.....	89
5.2 Conclusioni.....	96
5.3 Limiti della ricerca e sviluppi futuri.....	99
Bibliografia.....	100

INTRODUZIONE

La prematurità rappresenta un fenomeno estremamente complesso dall'eziologia multifattoriale. Tra le numerose condizioni di rischio ad essa associate figurano fattori fetali, genetici e socio-ambientali; i meccanismi delle loro interazioni, tuttavia, risultano meno chiari (Murphy, 2007). Il parto pretermine viene definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come un parto che avviene prima delle 37 settimane di età gestazionale (259 giorni) e ogni anno si stima che 15 milioni di bambini nascano pretermine, con numeri destinati ad aumentare, data la crescente incidenza negli ultimi vent'anni, in quasi tutti i paesi (Gasparini et al., 2017; WHO, 2019). Inoltre, si tratta della seconda causa di morte più frequente in bambini di età inferiore ai 5 anni (WHO, 2018). Tra i fattori di rischio più frequentemente associati ad esiti negativi sul neurosviluppo nei bambini nati pretermine configurano problemi di natura metabolica: in particolare l'ipoglicemia (< 47 mg/dL) e l'iperglicemia (>180 mg/dL) neonatale sembra abbiano un impatto negativo sullo sviluppo di questi bambini, soprattutto se tali episodi ipoglicemici ed iperglicemici si manifestano con ricorrenza durante la prima settimana di vita (Hawdon, 1992; Kohl, et al., 1988), anche se i risultati in letteratura sono discordanti. Al fine di evitare questi picchi ipo- ed iperglicemici, e ciò che essi comportano, sarebbe importante che la glicemia venga monitorata il più accuratamente possibile e questa esigenza spesso non si coniuga col monitoraggio standard della glicemia (con controllo della glicemia solo due volte al giorno). Quest'ultimo, infatti, è associato a dei trattamenti rapidi di correzione di picchi ipo- ed iperglicemici, che potrebbero risultare deleteri per lo sviluppo di questi bambini (a causa della rapidità di correzione del tasso glicemico). Da alcune ricerche è emerso, altresì, che il monitoraggio continuo del glucosio rispetto a quello standard, non solo rilevi quasi tre volte più episodi di ipoglicemia, ma che essi si

riducano fino al 50%; anche in termini di dolore percepito e delle conseguenze sull'alterata percezione del dolore da parte dei neonati prematuri, il primo sembra preferibile al secondo.

Lo scopo di questo studio è, dunque, quello di capire se episodi di ipo- ed iperglicemia, durante la prima settimana di vita, misurati accuratamente con un sensore sperimentale che permette la misurazione in continua della glicemia, abbiano un'influenza sugli esiti del neurosviluppo nei bambini nati prematuri. Il nostro campione è composto da 14 bambini nati molto prematuri, che sono stati trattati e monitorati presso la Terapia Intensiva Neonatale dell'Azienda Ospedaliera di Padova, durante la loro prima settimana di vita. Il primo follow-up è avvenuto a 12 mesi di età corretta.

Nel primo capitolo viene descritta la prematurità nella sua complessità, per poi disaminare il suo impatto sullo sviluppo delle strutture cerebrali, nonché delle abilità cognitive, linguistiche, motorie, socio-emotive e comportamentali; infine vengono descritte le *Scale Bayley III*, strumento di cui ci siamo avvalsi per valutare tali abilità.

Nel secondo capitolo vengono descritte l'ipoglicemia e l'iperglicemia, come fenomeni complessi che, come dimostrano diversi studi, sembrano impattare sul neurosviluppo dei bambini nati prematuri. Vengono disaminati, inoltre, i metodi possibili di rilevazione della glicemia: quello standard e quello di monitoraggio continuo, ancora sperimentale, dolore procedurale associato ed effetti a lungo termine sui bambini prematuri.

Il terzo capitolo si apre con una breve introduzione contenente alcuni cenni delle funzioni attentive e mnestiche, che secondo quanto riportato da alcune revisioni sistematiche in letteratura, sembrano essere particolarmente deficitarie nei bambini nati pretermine (e che abbiamo valutato attraverso la somministrazione dei due paradigmi sperimentali del *Gap-Overlap* e *Simultaneous Stream Change Detection Task*); si introducono, quindi, lo scopo

e le ipotesi della ricerca e vengono descritti dettagliatamente il campione, i metodi e le procedure utilizzate nel presente studio.

Nel quarto capitolo vengono illustrati i risultati delle *Scale Bayley*, dei due paradigmi sperimentali e delle correlazioni rilevate, i quali vengono discussi nel quinto ed ultimo capitolo; si riportano, infine, conclusioni, limiti e sviluppi futuri del presente studio.

È bene precisare che i risultati sono stati riportati e discussi secondo un punto di vista meramente descrittivo e sono privi di inferenze statistiche, poiché basati solo su quattordici partecipanti. Ciononostante, dai risultati delle *scale Bayley* è emerso che, contrariamente a quanto ipotizzato, i punteggi medi di tutti i domini rientrano in un range di normalità. Sembra, inoltre, che il sistema attentivo sia benfunzionante nei bambini pretermine, ma che esso sia meno efficiente di quello di bambini nati a termine di 12 mesi, in accordo con le nostre ipotesi e con quanto riportato in letteratura. Per ciò che concerne il sistema di memoria di riconoscimento visivo possiamo affermare che, in media, il nostro campione sembra avere una capacità di 2 oggetti, ma all'interno del gruppo si osserva un'elevata variabilità individuale. Infine, i risultati delle correlazioni hanno evidenziato che sembra esistere un legame tra alcune fasce di indice glicemico ed il peso alla nascita, l'età gestazionale, l'effetto *Gap* e la variabilità glicemica, confermando quanto già emerso dalla letteratura e/o quanto da noi ipotizzato.

CAPITOLO 1

Sviluppo neuropsicologico tipico e atipico: la nascita a termine e la nascita pretermine

Il periodo gestazionale è uno dei più importanti predittori dello stato di salute e di sopravvivenza di un bambino. Si definisce nascita a termine quella in cui l'età gestazionale è di almeno 37 settimane, periodo durante il quale il feto ha raggiunto una maturazione bio-fisiologica adeguata alla vita fuori dal grembo materno. Nello sviluppo tipico, il feto sperimenta stimolazioni multisensoriali che contribuiscono alla crescita degli organi del corpo e del sistema neurale portando alla migrazione e alla maturazione neuronale, alla crescita dei dendriti, alla formazione di sinapsi e alla creazione di reti neurali, che contribuiscono quindi all'organizzazione del ciclo sonno-veglia e allo sviluppo dei sistemi motori e sensoriali, attraverso un processo di epigenesi probabilistica (Gottlieb, 2007).

Un parto prematuro interrompe questi processi fisiologici, costringendo cervello e corpo ad adattarsi ad un ambiente artificiale (cioè l'unità di terapia intensiva neonatale), dove il neonato pretermine è da un lato ipo-stimolato (poiché mancano le stimolazioni ritmiche e cinestesiche prenatali e il contatto materno continuo), e dall'altro è iper-stimolato (a causa della luce, del rumore continuo e delle procedure mediche spesso dolorose e invasive, che influenzano la produzione di cortisolo e alterano lo sviluppo e il comportamento del cervello) (Sansavini et al., 1996; Anand & Scalzo, 2000; Als et al., 2004; Guarini & Sansavini, 2011). Rispetto ai bambini nati a termine i neonati pretermine hanno, quindi, un rischio molto maggiore di morte e sviluppo di disabilità.

Il rischio di morbilità nei neonati pretermine è influenzato dalle complicanze mediche spesso associate alla nascita pretermine nel periodo pre-, peri- e post-natale, come

complicanze respiratorie, cardiovascolari, ematologiche, gastrointestinali, endocrino-metaboliche, diversi tipi di infezioni e basso peso alla nascita rispetto all'età gestazionale (< 10° percentile) (Aylward, 2009).

La prematurità, quindi, è un fenomeno molto complesso formato dall'interazione tra maturazione neurobiologica ed esperienza e stimolazioni ambientali, che può portare a traiettorie di sviluppo molto eterogenee per i bambini nati prematuri.

Le ricerche in questo ambito si sono mosse in due direzioni principali: una è quella di meglio comprendere i fattori di rischio associati alla nascita pretermine, in modo da cercare di ridurne l'incidenza, attraverso interventi mirati. Gli studi a riguardo sono in continuo aumento e questo potrebbe essere legato all'aumento delle nascite pretermine e al tasso di sopravvivenza sempre più alto di questa popolazione clinica. L'altro filone di ricerca, invece, si è concentrato sugli esiti sul neuro-sviluppo della nascita pretermine. Negli ultimi 10 anni, si è verificato uno spostamento in letteratura dallo studio principalmente di ampi domini di esito, come l'intelligenza generale e i risultati dell'istruzione, a domini neuropsicologici più specifici, come quelli visuo-motori, comunicativo-linguistico, delle funzioni esecutive, alfabetizzazione, memoria e attenzione, al fine di descrivere le costellazioni di deficit che possono caratterizzare i bambini prematuri (Aylward, 2002; Anderson & Dewey, 2011).

Parte della ricerca si è focalizzata sullo studio dello sviluppo cognitivo nei bambini nati pretermine e, attraverso ricerche di follow-up, i ricercatori si sono posti l'obiettivo di monitorare gli esiti a breve, medio e lungo termine, indagando l'efficacia, nel sostenere tali esiti evolutivi, degli interventi precoci a cui sono sottoposti i bambini durante il ricovero in terapia intensiva neonatale (TIN) e post-dimissioni ospedaliere (Sansavini &

Guarini, 2017). Questi studi possono svolgere un ruolo importante nel migliorare la qualità della vita di questi bambini.

1.1 La nascita pretermine: definizione dell'OMS e principali classificazioni

Il parto pretermine viene definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come un parto che avviene prima delle 37 settimane di età gestazionale (259 giorni); per età gestazionale si intende genericamente il numero di settimane tra il primo giorno dell'ultimo ciclo mestruale normale della madre e il giorno del parto. Più precisamente, l'età gestazionale è la differenza di 14 giorni prima della data del concepimento e il giorno del parto. Un bambino nato a termine ha un'età gestazionale che si attesta tra le 38 e le 42 settimane, con una permanenza media nell'utero di 280 giorni (40 settimane).

Fino agli anni '90, la distinzione tra i neonati prematuri era basata sul peso alla nascita (BW), indicato come di basso peso alla nascita (LBW, < 2.500 g), peso alla nascita molto basso (VLBW, < 1.500 g) e peso alla nascita estremamente basso (neonati ELBW, < 1.000 g). Negli ultimi 15 anni, è stata data maggiore attenzione all'età gestazionale (GA) che è fortemente correlata al livello di maturazione fisica e neurologica: così si distingue tra lievemente pretermine (~80%, cioè 60% tra 34 e 37 settimane GA e 20% tra 32 e 33 settimane), molto pretermine (cioè 15%, tra 28 e 32 settimane GA) e neonati estremamente prematuri (cioè 5%, <28 settimane GA) (Goldenberg et al., 2008).

Dunque, esistono due principali classificazioni per la prematurità: quella legata all'età gestazionale e quella legata al peso alla nascita (Tabella 1).

Età gestazionale	Classificazione	Peso alla nascita	Classificazione
32-37 settimane	<i>Low Gestational Age</i>	< 2500 g e \geq 1500 g	<i>Low Birth Weight (LBW)</i>
28-32 settimane	<i>Very Low Gestational Age (VLGA)</i>	< 1500 g e \geq 1000 g	<i>Very Low Birth Weight (VLBW)</i>
< 28 settimane	<i>Extremely Low Gestational Age (ELGA)</i>	< 1000 g	<i>Extremely Low Birth Weight (ELBW)</i>

Tabella 1. Classificazioni sulla base dell'età gestazionale e del peso alla nascita

Inoltre, disquisendo sul tema della prematurità, oltre all'età gestazionale bisogna tenere presenti i concetti di età cronologica ed età corretta. L'età cronologica è il periodo di tempo trascorso dopo la nascita del bambino ed è indipendente dal grado di immaturità del neonato, mentre l'età corretta è una misura che tiene conto del grado di prematurità, consente di fare confronti rispetto all'effettivo sviluppo del bambino e si calcola sottraendo all'età cronologica l'età aggiustata, ossia la differenza tra l'età gestazionale e la data di nascita prevista (Bayley, 2006). L'età corretta tiene conto, quindi, del livello di maturazione neurobiologica del sistema nervoso centrale, mentre l'età cronologica dà risalto alla durata dell'esposizione all'esperienza ambientale dopo la nascita (Guarini et al., 2009; Guarini & Sansavini, 2011; Sansavini et al., 2011b).

Al fine di identificare i bambini con disabilità dello sviluppo, alcuni autori hanno proposto di utilizzare entrambi i criteri e verificare il loro valore predittivo, poiché l'età corretta potrebbe sottovalutare i bambini a rischio mentre l'età cronologica potrebbe sopravvalutarli (Cattani et al., 2010).

1.2 Epidemiologia e fattori di rischio della nascita pretermine

Ogni anno, si stima che 15 milioni di bambini nascano pretermine (prima delle 37 settimane di gestazione). La prematurità è la principale causa di morte tra i bambini e la seconda causa di morte tra i bambini nati prematuri sotto i 5 anni di età, responsabile di circa 1 milione di decessi nel 2015 (WHO, 2018).

Le nascite premature negli ultimi vent'anni sono aumentate progressivamente in quasi tutti i paesi (Gasparini et al., 2017; WHO, 2019). Più del 60% delle nascite pretermine si verificano nell'Africa sub-sahariana e nell'Asia meridionale (l'elevato numero assoluto di nascite pretermine in Africa e in Asia è legato, in parte, all'elevata fertilità e al gran numero di nascite in queste due regioni rispetto ad altre parti del mondo), ma la nascita pretermine è davvero un problema globale: degli 1,2 milioni di nascite pretermine stimate nelle regioni ad alto reddito, più di 0,5 milioni (42%) si verificano negli Stati Uniti mentre nei paesi a basso reddito, in media, il 12% dei bambini nasce troppo presto rispetto al 9% dei paesi a più alto reddito (WHO, 2018).

Le mappe in Figura 1 rappresentano i tassi di natalità pretermine e i numeri assoluti di nascite pretermine nel 2010 per paese. I tassi stimati variano da circa 5% in diversi paesi del Nord Europa al 18,1% in Malawi. I 10 paesi con il maggior numero di nascite pretermine stimate sono India, Cina, Nigeria, Pakistan, Indonesia, Stati Uniti, Bangladesh, Filippine, Repubblica Democratica del Congo e Brasile. Questi 10 paesi rappresentano il 60% di tutte le nascite pretermine in tutto il mondo.

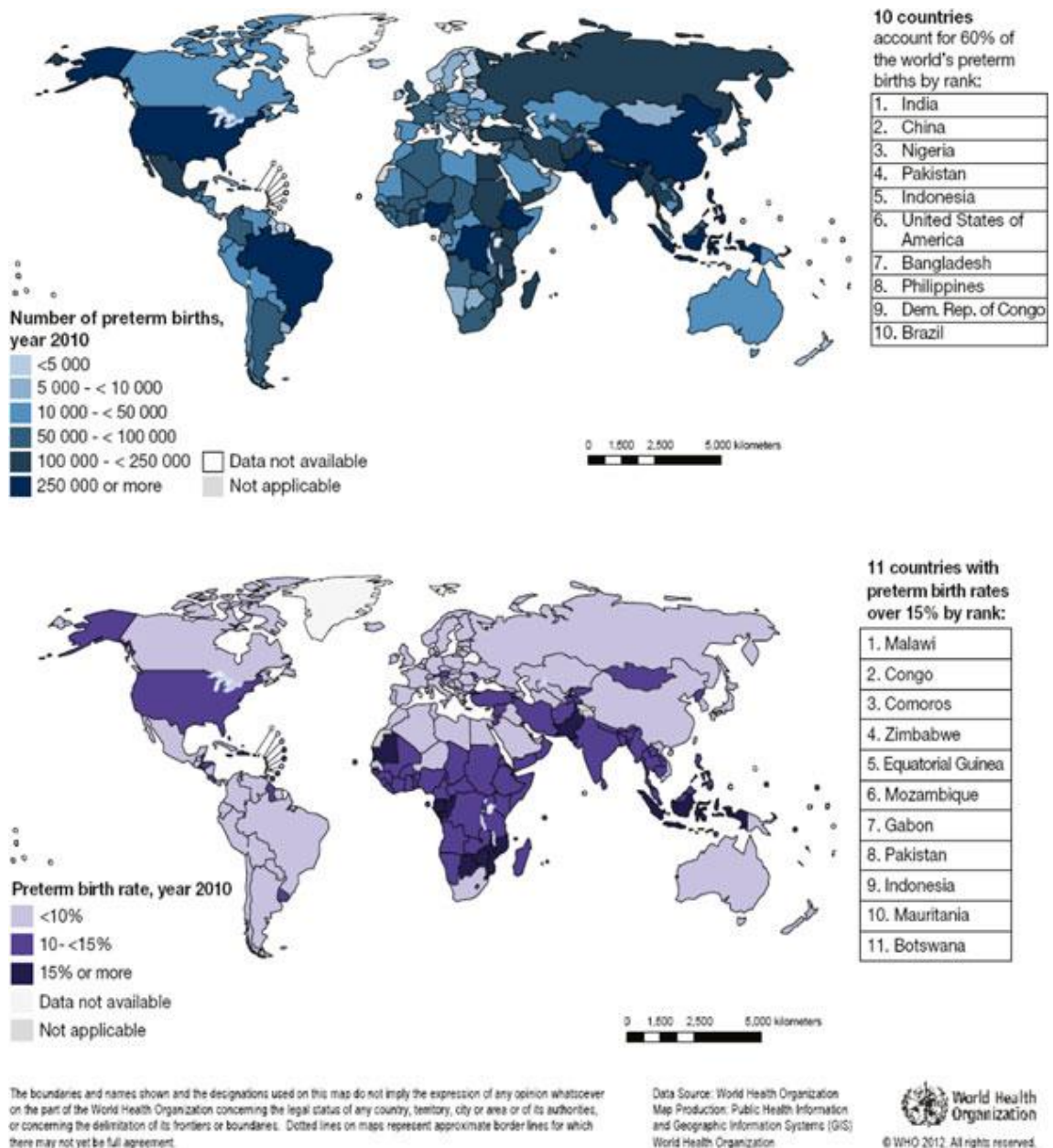


Figura 1. Nascite pretermine nel 2010. Fonte: Blencowe, H., et al. (2012) Capitolo 2: 15 milioni di nascite pretermine: priorità d'azione basate su stime nazionali, regionali e globali. In Born Too Soon: il Global Action Report on Preterm Birth.

Le disuguaglianze nei tassi di sopravvivenza in tutto il mondo sono nette: in contesti a basso reddito, la metà dei bambini nati a 32 settimane o al di sotto delle 32 settimane muore a causa della mancanza di cure attuabili, come il calore, il supporto all'allattamento al seno e le cure di base per infezioni e difficoltà respiratorie; nei paesi

ad alto reddito, invece, quasi tutti questi bambini sopravvivono (WHO, 2018) e la metà dei bambini nati a 24 settimane possono sopravvivere. Questo divario è spiegato dalla minore o maggiore possibilità di un dato paese di investire in cure neonatali (Blencowe et al., 2013).

Grazie ai progressi della medicina, il tasso di sopravvivenza nella popolazione pretermine è aumentato, ma le gravi disabilità sono rimaste stabili: ad esempio, nello studio EPIPAGE (Larroque et al., 2008), che comprendeva una coorte di bambini estremamente e molto prematuri (GA < 33 settimane), a 5 anni è stata diagnosticata paralisi cerebrale nel 9% del campione, disabilità da moderate a gravi sono state riportate nel 14% del campione, disabilità minori nel 25%. Le disabilità erano più frequenti nei bambini estremamente prematuri (49%) rispetto ai bambini molto prematuri (36%) e richiedevano risorse sanitarie speciali (Sansavini et al., 2011).

Prima di capire quali sono i fattori di rischio che concorrono alla possibilità di una nascita pretermine bisogna innanzitutto distinguere tra parto pretermine spontaneo (insorgenza spontanea del travaglio) e parto pretermine indotto (definito come induzione del travaglio o parto cesareo elettivo prima di 37 settimane completate di gestazione, per indicazioni materne o fetali) (Goldenberg et al., 2012).

La nascita pretermine spontanea è un processo multifattoriale risultante dall'interazione di fattori di rischio genetici, epigenetici e ambientali (Plunkett & Muglia, 2008), la cui causa rimane non identificata nella metà dei casi (Menon, 2008).

Tra i principali fattori di rischio figurano: gravidanze multiple (le quali comportano un rischio di parto pretermine 10 volte maggiore rispetto ad una gravidanza singola) (Blondel et al., 2006), età materna giovane o avanzata, brevi intervalli inter-gravidanza (Goldenberg et al., 2008), rottura prematura delle membrane (nel 30% dei casi), disturbi

ipertensivi della madre, distacco della placenta, sofferenza fetale, malformazioni fetali congenite, patologie croniche materne e infezioni (Sansavini & Guarini, 2017).

Anche fattori socio-ambientali influirebbero in questo senso: una recente revisione della letteratura (Batra et al., 2020) ha identificato fattori di stress come la discriminazione razziale, le variazioni del corso della vita (cioè lo stato civile, il supporto sociale e l'intenzione di gravidanza) e il maltrattamento infantile, come agenti direttamente o indirettamente in grado di causare un parto pretermine (Copper et al., 1996; Dole et al., 2004; Dunkel-Schetter & Tanner, 2012; Messer et al., 2005). Questi dati sottolineano l'importanza di controllare i potenziali fattori di rischio dello stress materno migliorando l'assistenza prenatale, stabilendo ambienti sociali favorevoli per le donne in gravidanza (in particolare per le madri appartenenti a gruppi minoritari) e di un ampio monitoraggio della salute materna durante la gravidanza.

1.3 Sviluppo delle strutture cerebrali nei bambini nati a termine e nei bambini nati pretermine

Il cervello del bambino estremamente pretermine cresce e si sviluppa in un modo completamente diverso da quello che farebbe in ambiente uterino. Questi bambini sono esposti a stimoli extrauterini, che possono influenzare i processi di maturazione del cervello e, di conseguenza, il modo in cui il cervello viene cablato (Lubsen et al. 2011). Questa popolazione clinica nasce durante il terzo trimestre di gestazione, un periodo di crescita cerebrale accelerata che coincide con un periodo critico: sono in atto l'arborizzazione dendritica e assonale, la sinaptogenesi e la mielinizzazione (Lenroot & Giedd, 2006), si consolidano le reti talamocorticali fondamentali, le quali stabiliscono ulteriormente la connettività dei gangli corticali e basali con reti cerebrali diffuse

(Kostović & Jovanov-Milosević, 2006). Componenti neurali chiave per queste reti, come i neuroni di proiezione corticali e della materia grigia profonda, neuroni della sottoplastra e precursori degli oligodendrociti, sono potenzialmente i più vulnerabili durante questo periodo, soprattutto se la nascita molto pretermine è associata a danno della sostanza bianca (Back et al., 2001; Ferriero & Miller, 2010; McQuillen et al., 2003). L'alterata connettività del cervello in via di sviluppo, quindi, può provocare compromissione cognitiva e neuropsichiatrica (Skiold et al., 2012; Marret et al., 2013; Serenius et al., 2013). È quindi molto importante sviluppare una maggiore comprensione dei meccanismi strutturali responsabili dei problemi di sviluppo neurologico, in modo da poter ideare efficaci programmi di intervento precoce.

La maggior parte degli studi si sono concentrati su bambini nati dopo 27 settimane di gestazione e le informazioni circa le conseguenze della nascita estremamente pretermine sulle strutture cerebrali ed il loro sviluppo sono scarse.

Nel complesso, la letteratura suggerisce diversi modelli di sviluppo precoce dell'anatomia e della funzione del cervello nel bambino estremamente pretermine. Tuttavia, lesioni cerebrali come l'emorragia intraventricolare di alto grado (IVH) e le lesioni periventricolari della sostanza bianca sono molto comuni in questi bambini e il contributo relativo della prematurità stessa non è chiaro (Padilla et al., 2015).

Poiché le strutture della materia grigia profonda sono implicate in un'ampia gamma di funzioni cognitive (Arsalidou et al., 2013), il loro sviluppo è fondamentale per la normale cognizione.

In uno studio del 2015 di Padilla e colleghi sono state studiate le differenze morfologiche cerebrali di un gruppo di bambini estremamente pretermine (< 27 settimane di gestazione) rispetto al gruppo di controllo a termine. Il campione iniziale comprendeva

177 bambini estremamente pretermine e 21 neonati nati a termine, dei quali sono state acquisite le immagini di risonanza magnetica (MRI), ma per varie ragioni non tutte le immagini avevano una qualità tale da poter essere analizzate; quindi, il campione finale comprendeva 47 neonati estremamente pretermine su 177 (26,55%), insieme a 15 neonati nati a termine di 21 (71,4%). I bambini di entrambi i gruppi sono stati sottoposti a risonanza magnetica pesata T₂ a 40 settimane di età corretta con i seguenti risultati: i bambini estremamente pretermine confrontati con quelli a termine hanno mostrato significative riduzioni globali del tessuto cerebrale, accompagnate da un significativo aumento del volume del liquido cerebrospinale. A livello regionale, i neonati prematuri hanno mostrato una diminuzione dei volumi di tutti i tessuti cerebrali, in particolare della materia grigia corticale: queste riduzioni si sono verificate prevalentemente nel lobo corticale temporale estendendosi superiormente alla corteccia perirolandica, inferiormente alle regioni orbito-frontali e medialmente alla corteccia entorinale; anche regioni nell'insula sinistra hanno mostrato un volume minore. Aree di minore diminuzione di sostanza bianca sono state osservate in aree adiacenti di diminuzione della sostanza grigia: principalmente nella corteccia temporale e in misura minore il giro angolare e l'area perirolandica bilateralmente (Figura 2B). In particolare, volumi maggiori di materia grigia e bianca sono stati rilevati bilateralmente a livello delle cortecce occipitale, parietale e frontale (Figura 2 C, D).

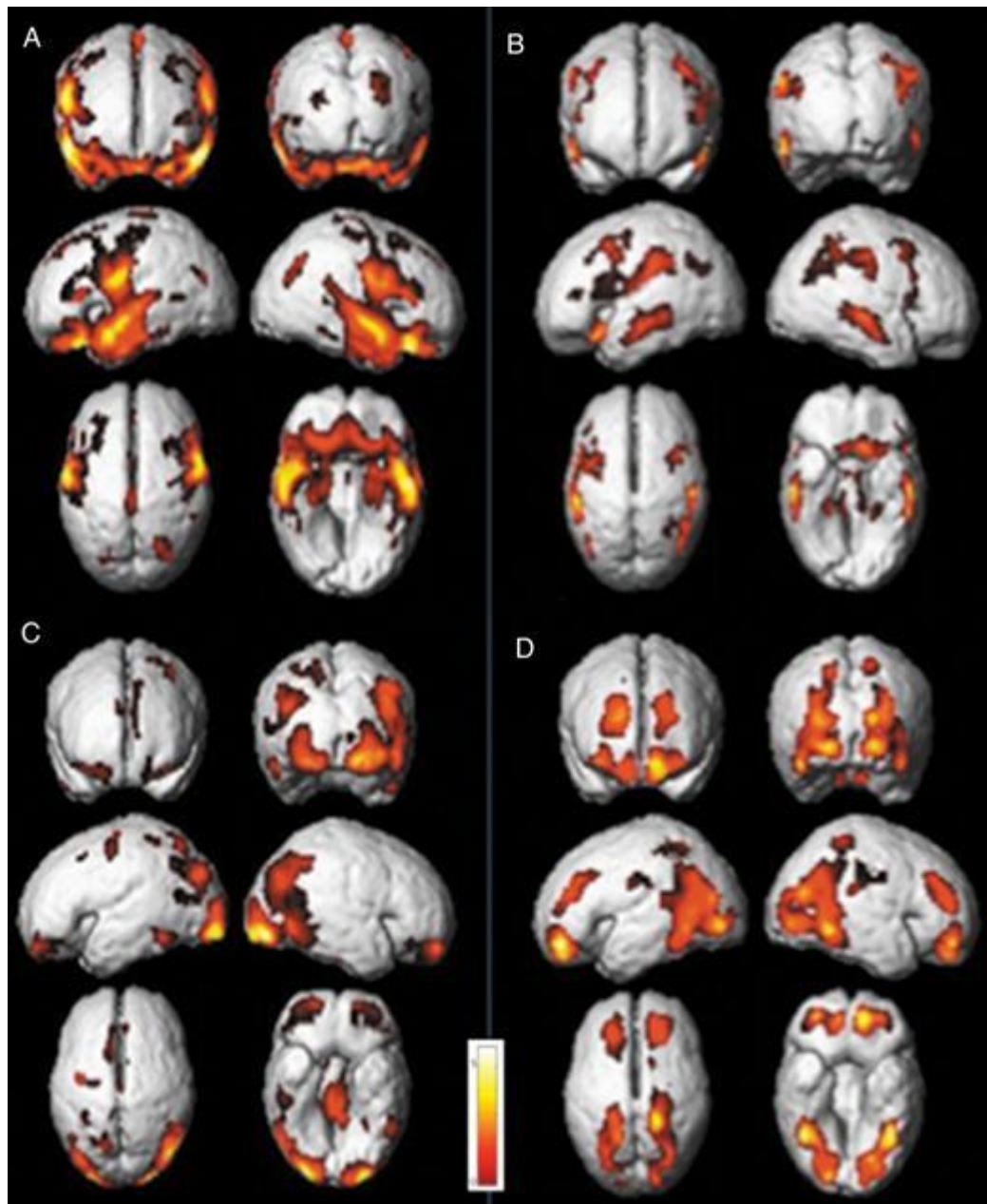


Figura 2. Differenze volumetriche regionali (colori caldi) nei neonati estremamente pretermine rispetto ai neonati a termine (Padilla et al., 2015).

Una scoperta inaspettata dello studio è che i bambini estremamente pretermine hanno mostrato un aumento della materia grigia corticale e della materia bianca che coinvolge aree cerebrali legate alla visione.

I risultati di questo studio confermano i risultati di studi precedenti secondo i quali la materia grigia profonda sarebbe specificamente vulnerabile dopo la nascita pretermine ed è particolarmente colpita nei bambini più immaturi (Inder et al., 2005). In un altro studio, i neonati estremamente pretermine hanno evidenziato riduzioni significative del volume dell'intero tronco cerebrale: quest'ultimo fa parte di un sistema gerarchico verticale-integrativo, insieme ai sistemi limbico e corticale, ed è coinvolto nel processo di funzioni regolatorie, come l'eccitazione, l'attenzione e l'emozione (Geva & Feldman, 2008).

È più che probabile che questi risultati possano essere spiegati dal fatto che i neonati estremamente prematuri nascono durante un periodo critico di sviluppo cerebrale, quando il cablaggio neuronale a densità sinaptica è in aumento in tutte le regioni corticali (Zecevic, 1998), e le proiezioni talamo-corticali sono in attesa all'interno della zona della sottoplastra per raggiungere la piastra corticale (Kostovic & Giuda, 2010). Inoltre, al momento della nascita estremamente pretermine, i numerosi interneuroni corticali nel feto umano sono stati generati nelle zone proliferative e stanno ancora migrando verso la corteccia cerebrale (Letinic & Rakic, 2001).

Per quanto riguarda le specifiche aree del cervello, confrontando i bambini estremamente prematuri con i neonati a termine del gruppo di controllo, questi hanno mostrato ampie regioni di materia grigia ridotta in diverse aree che sono state precedentemente descritte in bambini più maturi studiati nell'infanzia e nell'adolescenza. Queste aree includevano: il lobo temporale corticale bilateralmente (Kesler et al., 2008; Nosarti et al., 2008; Nagy et al., 2009), giro centrale e postcentrale (Peterson et al., 2003; Allin et al., 2004; Kesler et al., 2008); corteccia orbito-frontale (Thompson et al., 2007; Nagy et al., 2009; Ball et al., 2012); amigdala (Peterson et al., 2000; Kesler et al., 2008); giro paraippocampale

(Kesler et al., 2008); ippocampo (Peterson et al., 2000; Kesler et al., 2008; Nagy et al., 2009), e insula sinistra (Nosarti et al., 2008). Riassumendo, la nascita estremamente pretermine di per sé porta probabilmente a connessioni alterate a più livelli anatomici, dalla corteccia alla materia grigia profonda al tronco cerebrale, con conseguenti disturbi dello sviluppo e conseguenze trofiche riflesse da alterazioni del volume (Volpe 2009a, 2009b; Kostovic & Giuda, 2010; Ball et al., 2012).

1.4 Sviluppo delle abilità cognitive, linguistiche, motorie, socio-emotive e comportamentali nei bambini nati a termine e in quelli nati pretermine

Grazie ai progressi della medicina, il tasso di sopravvivenza nella popolazione pretermine è aumentato, ma le gravi disabilità sono rimaste stabili, essendo tra il 15 e il 20% nei neonati ELBW e meno del 10% nei neonati VLBW rispetto a meno dello 0,5% nei neonati a termine (Msall, 2009). Rispetto ai loro coetanei nati a termine (FT), i bambini nati VPT ottengono risultati meno buoni in entrambi i test standardizzati del funzionamento cognitivo come la Bayley Scales of Infant Development (Vohr et al., 2000; Woodward, Anderson, Austin, Howard e Inder, 2006) e test di intelligenza generale (Anderson & Doyle, 2008; Bhutta, Cleves, Casey, Craddock e Anand, 2002; Johnson, 2007; Kerr-Wilson, Mackay, Smith e Pell, 2012; Marlow, 2004; Woodward, Clark, Bora e Inder, 2012). Nello studio EPIPAGE (Larroque et al., 2008) che comprendeva una coorte di bambini estremamente e molto prematuri (età gestazionale < 33 settimane), a 5 anni è stata diagnosticata paralisi cerebrale nel 9% del campione, disabilità da moderate a gravi nel 14% del campione, disabilità minori nel 25%, con disabilità più frequenti nei bambini estremamente prematuri (49%) rispetto ai bambini molto prematuri (36%), che richiedevano risorse sanitarie speciali.

La prevalenza della paralisi cerebrale è inversamente correlata all'età gestazionale. Circa il 50%-70% dei bambini nati a meno di 28 settimane di gestazione presenta lesioni della sostanza bianca che alterano la connettività neurale (Geldof, van Wassenaer, de Kieviet, Kok et Oosterlaan, 2012), circa il 10%–15% svilupperà gravi menomazioni neurosensoriali, tra cui cecità e sordità, e un ulteriore 30%–60% sperimenterà difficoltà cognitive, linguistiche, esecutive, attentive ed emotive clinicamente significative (Woodward et al., 2009). I bambini nati pretermine soffrono maggiormente di condizioni infantili comuni come deficit di attenzione e/o disturbo da iperattività, asma, ansia, difficoltà di apprendimento e problemi di linguaggio (Kelly, 2018; Synnes & Hicks, 2018).

Il più diffuso di questi esiti negativi è il ritardo cognitivo, che è fonte di notevole ansia per i genitori, in particolare durante gli anni dell'età scolare (Mangin et al., 2017). Difatti, la maggior parte degli studi sui bambini VLBW evidenzia esiti a lungo termine quali scarsi risultati scolastici, bocciature e la necessità di una maggiore assistenza correttiva durante la metà dell'infanzia e l'adolescenza (Saigal & Doyle, 2008).

Risulta pertanto necessario comprendere gli esiti a lungo termine per bambini nati estremamente pretermine; ciò è importante non solo per il processo decisionale clinico, la consulenza alle famiglie e per i responsabili politici, dato i costi elevati associati al trattamento di questi bambini, ma lo è anche per l'identificazione precoce dei bambini ad alto rischio che necessitano di una stretta sorveglianza e di un intervento tempestivo (Anderson & Doyle, 2008). Difatti, la diagnosi precoce, il rinvio a servizi di supporto, interventi e trattamenti possono modificare l'impatto di queste condizioni (Boone, Nelin, Chisolm e Keim, 2019; Kelly, 2018). L'American Academy of Pediatrics Committee on

Fetus and Newborn (2008) raccomanda l'iscrizione dei bambini ad alto rischio a programmi di follow-up dello sviluppo.

1.4.1 Abilità cognitive

La nascita pretermine predispone i bambini a prestazioni più scarse nei test cognitivi generali e nei test linguistici a scuola (Barre, Morgan, Doyle e Anderson, 2011; Moreira et al., 2014); hanno più alti tassi di bisogni educativi speciali (Allotey et al., 2018; Chan, Leong, Malouf e Quigley, 2016; Moreira et al., 2014) comprese specifiche difficoltà di lettura (Kovachy, Adams, Tamareisis, & Feldman, 2015), matematica e ortografia (Aarnoudse-Moens et al., 2009).

Gli studi sullo sviluppo neuropsicologico nei bambini pretermine non sono sempre facilmente comparabili a causa di problemi metodologici quali differenze di coorte, area geografica, caratteristiche delle unità neonatali, criteri di selezione del campione (ad esempio, range di età gestazionale e peso alla nascita, tipi di complicanze mediche e/o danni neurologici inclusi), tipi di strumenti impiegati e tasso di abbandono al follow-up (Mulder et al., 2009; Barre et al., 2011).

La relazione tra età gestazionale e capacità cognitive (Chan et al., 2016) e capacità di decodifica (Kovachy et al., 2015) suggerisce che i nati in età gestazionale inferiori sperimentino capacità cognitive e di decodifica inferiori. Nei bambini nati pretermine le funzioni esecutive, in particolare la memoria di lavoro e la velocità di elaborazione, sembrano essere compromesse (Allotey et al., 2018).

La metanalisi di Bhutta e colleghi (2002) di 15 casi-studio ha mostrato che i bambini in età scolare nati VPT hanno ottenuto punteggi medi del QI di 10,9 punti al di sotto dei loro coetanei nati FT. Questa differenza di QI è molto simile alla stima di 11,9 punti

ottenuta in una metanalisi più recente di Kerr Wilson et al. (2012), che includeva altri 12 studi, suggerendo che questo divario non si stia riducendo. Non sorprende che i tassi di ritardo sia lieve che grave per i bambini VPT siano alti, rispettivamente del 49% e del 16%, rispetto al 17% e al 4% nella popolazione generale (Woodward et al., 2012). Lieve e grave ritardo sono stati definiti come un punteggio > 1 DS al di sotto della media e più di 2 DS al di sotto della media di un gruppo di confronto normativo di nati a termine.

Inoltre, queste difficoltà cognitive non sono limitate all'infanzia: gli adolescenti nati VPT richiedono un maggiore supporto educativo e hanno meno probabilità di diplomarsi al liceo (Aylward, 2002; Hack et al., 2002; Litt et al., 2012; O'Brien et al., 2004).

Nonostante l'ampio corpus di ricerche relative agli esiti cognitivi dei bambini nati VPT, le analisi longitudinali che descrivono il loro sviluppo cognitivo nel tempo sono estremamente rare (Aylward, 2003, 2010). La maggior parte degli studi fino ad oggi sono stati trasversali, descrivendo la natura e l'entità dei disturbi cognitivi in un unico momento. Tuttavia, non è chiaro se i deficit cognitivi migliorino, restino stabili o peggiorino nel tempo, con studi a riguardo che mostrano risultati contrastanti, riportati di seguito.

Miglioramento del funzionamento cognitivo nel tempo

Tre studi, basati sulla stessa coorte, suggeriscono che i risultati cognitivi dei bambini nati VPT migliorano con l'età. Il primo di Ment e colleghi (2003) ha valutato 296 neonati con peso alla nascita molto basso (VLBW) all'età corretta di 3, 4, 5, 6 e 8 anni mostrando che le prestazioni dei bambini VPT sono migliorate nel tempo:

sia i punteggi medi del QI generale che quelli del QI verbale e di performance sono aumentati. Di questo studio, tuttavia, bisogna considerare che la maggior parte dei bambini VLBW era nella fascia medio-bassa e quelli soggetti a emorragia

intraventricolare, seguita da un significativo danno al sistema nervoso centrale neonatale, hanno mostrato un declino nel funzionamento cognitivo nel tempo. Questi risultati suggeriscono che per i bambini nati molto pretermine privi di anomalie neurologiche le prospettive sono promettenti, mentre per i bambini con una lesione cerebrale precoce il risultato potrebbe essere meno incoraggiante.

Un successivo follow-up di questa coorte all'età di 12 anni ha suggerito ulteriori margini di recupero, con l'analisi della curva di crescita che indica un aumento di 1,2 punti all'anno tra 3 e 12 anni (Luu et al., 2009).

Una successiva analisi della stessa coorte ha esaminato le traiettorie cognitive e linguistiche dei bambini VLBW durante gli anni scolastici a 8, 12 e 16 anni (Luu, Vohr, Allan, Schneider e Ment, 2011). In accordo con i risultati in età più precoce, gli adolescenti VLBW all'età di 16 anni hanno dimostrato significative menomazioni nella cognizione generale e nelle abilità linguistiche di ordine superiore rispetto ai loro coetanei nati a termine.

Problemi cognitivi stabili nel tempo

Uno studio di Saigal, Hoult, Streiner, Stoskopf e Rosenbaum (2000) ha valutato le capacità cognitive di 150 bambini con peso alla nascita estremamente basso insieme a 124 bambini nati a termine e ha scoperto che la media dei punteggi del QI dei bambini del primo gruppo erano di 15 e 12 punti inferiori rispetto ai bambini nati a termine all'età di 8 anni e durante l'adolescenza (12-16 anni). Tuttavia, poiché anche i bambini nati a termine hanno dimostrato un leggero ma significativo calo delle prestazioni nella WISC-R dall'infanzia all'adolescenza, questo risultato è difficile da interpretare e a questo proposito è importante tenere conto che le coorti descritte da Saigal e colleghi (2000)

sono nate all'inizio degli anni '80, prima dei significativi miglioramenti nell'assistenza neonatale, limitando così la generalizzabilità dei risultati a coorti più recenti.

Declino del funzionamento cognitivo nel tempo

Lo studio longitudinale prospettico di Koller e colleghi (1997) su una coorte di 203 bambini VLBW è stato uno dei primi a valutare le traiettorie cognitive nei bambini VLBW, attraverso la Bayley Scales of Infant Development all'età di 1 e 2 anni, la Stanford–Binet Intelligence scale all'età di 4 anni e la WISC–R all'età di 6 anni. L'analisi ha rivelato cinque diverse traiettorie cognitive: la maggior parte dei bambini (67%) ha mostrato un certo grado di declino della funzione, altre traiettorie hanno mostrato prove sia di stabilità che di miglioramento, mentre i livelli di funzionamento sembravano stabilizzarsi per la maggior parte dei bambini dopo 3-4 anni, dimostrando così la scarsa validità predittiva delle valutazioni cognitive nella prima infanzia; in uno studio di analisi dei cluster più recente, Stalnacke e colleghi (2015) hanno scoperto che le traiettorie cognitive si consolidano ragionevolmente in tarda età prescolare.

Alcuni bambini, quindi, hanno mostrato miglioramenti nelle prestazioni relative nel tempo, mentre altri sono peggiorati, dimostrando la natura eterogenea degli esiti cognitivi e sottolineando l'importanza del follow-up a lungo termine e del monitoraggio dei bambini nati VPT.

In uno studio neozelandese di Mangin e colleghi del 2017 sullo sviluppo cognitivo di bambini nati molto pretermine e a termine, sono stati esaminati 110 bambini VPT e 113 bambini FT di età compresa tra 4 e 12 anni, valutati a 4, 6, 9 e 12 anni: i bambini VPT hanno ottenuto punteggi QI significativamente più bassi rispetto ai bambini FT e le differenze di gruppo nel QI sono rimaste significative a 4, 6, 9 e 12 anni.

Sebbene le prestazioni di alcuni bambini VPT fossero paragonabili a quelle dei loro coetanei nati FT, le traiettorie cognitive dei bambini VPT erano generalmente caratterizzate da prestazioni medie inferiori e una maggiore variabilità intra e interindividuale.

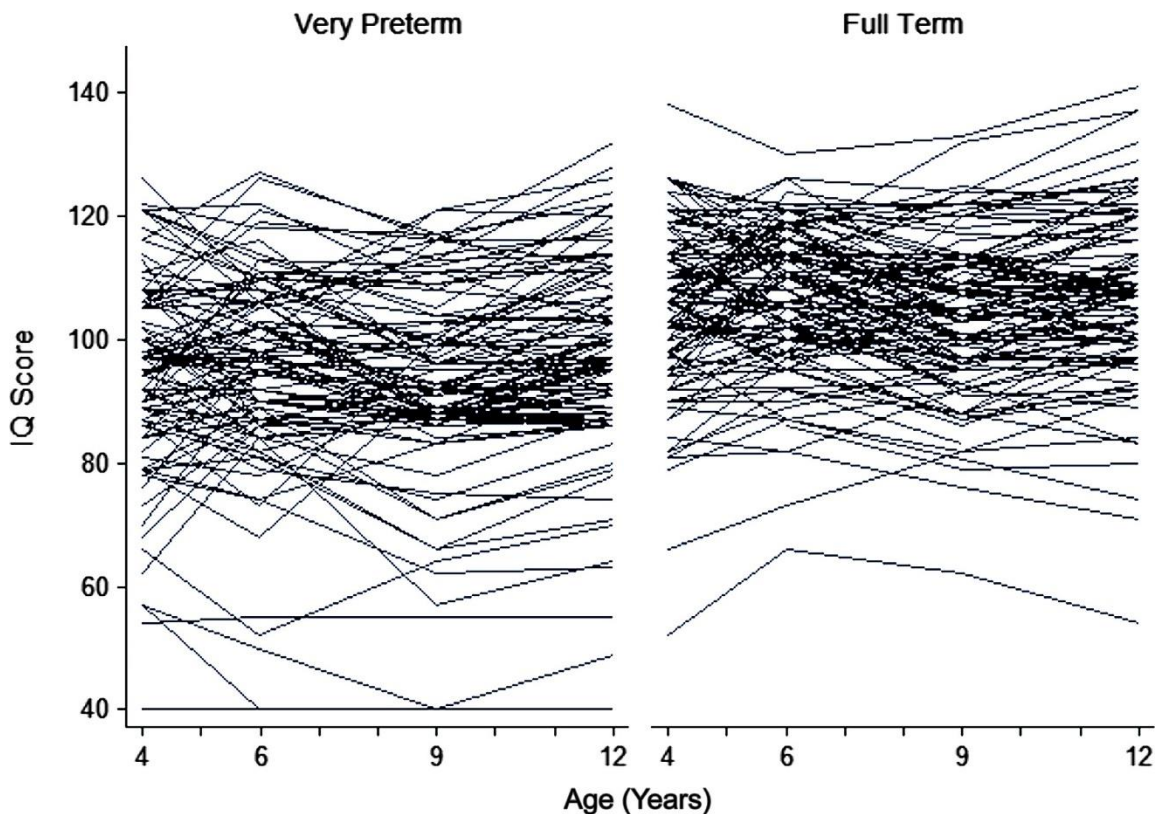


Figura 3. Traiettorie del QI osservate per bambini molto prematuri (< 32 settimane di gestazione) e nati a termine dall'età di 4 a 12 anni (Mangin et al., 2017).

Per quanto riguarda i bambini nati estremamente pretermine (EP) lo studio EPICure ha tentato di seguire tutti i bambini sopravvissuti nati a < 26 settimane di gestazione nel Regno Unito e in Irlanda durante un periodo di 10 mesi nel 1995. A un'età media corretta di 30 mesi, sono stati valutati 283 (92%) bambini, utilizzando la Bayley Scales of Infant Development: questa coorte aveva un indice di sviluppo mentale medio di 84, che è più di 1 deviazione standard (DS) al di sotto della media normativa e riflette chiaramente un ritardo cognitivo significativo. In totale, il 30% della coorte ha mostrato un ritardo

moderato-grave nello sviluppo cognitivo o motorio e solo il 36% si stava sviluppando in modo appropriato all'età. La paralisi cerebrale è stata diagnosticata nel 18% dei bambini EP e la disabilità neuromotoria è stata identificata nel 24% della coorte, pochissimi bambini erano ciechi (2%) o sordi (2%), ma erano più comuni disabilità visive e uditive meno gravi.

Tuttavia, i risultati della prima infanzia non sono particolarmente predittivi delle conseguenze a lungo termine poiché molti processi cognitivi devono ancora emergere e altri sono solo nelle prime fasi dello sviluppo. Difatti, i risultati del follow-up a 6 anni di età della coorte EPICure lo dimostrano: il 21% dei bambini presentava una grave compromissione intellettiva (QI <70), un ulteriore 25% aveva una lieve compromissione intellettiva (QI <85) ed il tasso di disabilità intellettiva era ancora più alto (72%) se calcolato confrontandoli con il gruppo di controllo dei compagni di classe.

In un altro studio neuropsicologico longitudinale Hack e colleghi (1994) hanno studiato lo sviluppo cognitivo, educativo e comportamentale in 3 popolazioni cliniche diverse: un campione di bambini nati <750 g (n = 68), uno di bambini nati di peso da 750 a 1499 g (n = 65) e uno di bambini a termine di peso 3300 g ± 600 g (n = 61). È emerso che il primo gruppo aveva un QI stimato di circa -1 DS rispetto ai bambini nati a termine, la metà del gruppo presentava una disabilità intellettiva solo al 28% e al 16% rispettivamente rispetto ai due gruppi rimanenti. Quando questi bambini sono stati rivalutati all'età di 11 anni il QI medio per il primo gruppo era 78, mentre le medie per gli altri due gruppi erano rispettivamente 89 e 99: il QI stimato per il gruppo <750 g all'età della scuola media era di circa -1,5 DS dei coetanei a termine; al follow-up a 16 anni, il QI medio per i <750 g era leggermente aumentato a 83, mentre il QI medio per i due gruppi restanti era rimasto stabile.

Bisogna precisare che le menomazioni sono più frequenti nei bambini neurologicamente danneggiati e nei bambini estremamente prematuri, ma sono presenti anche in bambini prematuri sani meno immaturi (Bhutta et al., 2002; Aarnoudse-Moens et al., 2009). Va sottolineato, inoltre, che tra i bambini molto prematuri, molti hanno punteggi che si trovano all'interno di un intervallo normale, anche se in media inferiori a quelli del gruppo di controllo (Ortiz-Mantilla et al., 2008; Guarini et al., 2009, 2010; Dall'Oglio et al., 2010; Sansavini et al., 2010, 2011b, 2011).

Per quanto riguarda lo sviluppo visivo, la maturazione nel 1° anno di vita della maggior parte degli aspetti della funzione visiva (fix and follow, campi visivi, acuità, attenzione a distanza) non è stata significativamente influenzata da un parto molto prematuro (età gestazionale 25-31 settimane) non associato a danni neurologici. Tuttavia, oltre il 25% dei neonati prematuri a 3, 5 e 12 mesi ha fallito il test del turno di fissazione, che valuta specificamente l'attenzione visiva e potrebbe essere un indice dei deficit di attenzione precoci (Ricci et al., 2010). La percezione del movimento e la forma degli stimoli visivi nei bambini prematuri è stata valutata in età scolare dimostrando, attraverso un compito comportamentale, sensibilità inferiori per il movimento e stimoli di forma in bambini pretermine con danni cerebrali e deficit rispetto agli stimoli di movimento puro in quelli non danneggiati (Guttazze et al., 2009).

Una metanalisi di Kavšek e Bornstein del 2010 ha rivelato che nei neonati prematuri sani l'assuefazione visiva, cioè la capacità di codificare le informazioni di stimolo, e la disassuefazione, cioè la capacità di estrarre la differenza tra la traccia di memoria dello stimolo di assuefazione e le nuove informazioni visive, erano compromesse durante il periodo neonatale. Queste competenze sono recuperate la prima dopo il 2° mese di vita e la seconda dopo il 6° mese. Nei neonati VLBW la preferenza di novità e la velocità di

elaborazione, valutate attraverso l'assuefazione uditivo-visiva e i compiti di memoria, nel 1° anno di vita sono state correlate con le successive capacità cognitive dei bambini all'età di 2, 3, 4, 5 e 7 anni, suggerendo un modello di deficit di elaborazione globale, con associazioni più rigorose nel pretermine rispetto al campione a termine (Ortiz-Mantilla et al., 2008).

1.4.2 Abilità linguistiche

Il linguaggio è un dominio dello sviluppo che può essere particolarmente influenzato dalla nascita pretermine, anche tra i bambini prematuri senza gravi danni cerebrali (Barre et al., 2011; Guarini e Sansavini, 2011; van Noort-van der Spek et al., 2012). Mentre i risultati riportati in questi studi non sono sempre coerenti, in parte a causa di differenze metodologiche, i risultati relativi al lessico, alla semantica e alla grammatica mostrano modelli coerenti.

Per quanto riguarda la percezione del linguaggio, la semplice discriminazione tra due vocali è stata trovata in neonati prematuri sani a circa 35 settimane di età gestazionale (Cheour-Luhtanen et al., 1996). Tuttavia, mentre i neonati a termine tra i 6 e i 12 mesi continuano a discriminare i fonemi nativi, ma perdono la capacità di discriminare i fonemi non nativi, mostrando un restringimento percettivo, i bambini prematuri mantengono questa capacità. Questo è risultato essere collegato a difficoltà linguistiche a 2 anni (Jansson-Verkasalo et al., 2010) e difficoltà nella discriminazione uditiva legate alle difficoltà di denominazione, sono state riscontrate anche a 4 anni (Jansson-Verkasalo et al., 2004).

Difficoltà nel discriminare i modelli di accenti delle parole sono state riscontrate nei pretermine rispetto ai neonati a termine a 4-6 mesi (Herold et al., 2008), mentre la

capacità di discriminare il ritmo della lingua madre da una lingua ritmicamente simile è evidente nei neonati prematuri a 6 mesi di età corretta (Peña et al., 2010; Bosch 2011). Tuttavia, i neonati prematuri non sono in grado di segmentare le parole dal discorso fluente a 8 mesi (Bosch, 2011) dimostrando che, quando viene presa in considerazione la maturazione neurobiologica (cioè l'età corretta), le differenze tra neonati pretermine e a termine diventano evidenti, quando vengono presentate richieste di compiti complessi, che richiedono attenzione selettiva e carico di memoria (Bosch, 2011).

Per quanto riguarda la comunicazione precoce e il linguaggio, sottili differenze emergono durante il 1° anno di vita con meno vocalizzazioni, meno sincronizzazione e più iniziative materne nello scambio comunicativo (Bozzette, 2007; Salerni et al., 2007). Anche il dominio fonologico sembra essere interessato: infatti, una minore complessità balbettante a 12 e 18 mesi (D'Odorico et al., 2011) e una minore complessità fonologica nelle prime produzioni verbali sono state riscontrate in neonati molto prematuri rispetto ai neonati a termine (Van Noort-van der Spek et al., 2010). Le competenze gestuali e lessicali sono state indagate a partire dalla fine del 1° anno di vita: alcuni studi longitudinali hanno trovato un lessico ricettivo più ristretto nei neonati molto prematuri tra i 9 e i 18 mesi quando si considera l'età corretta (Stolt et al., 2009; Sansavini et al., 2011) o età cronologica (Cattani et al., 2010). Inoltre, abilità gestuali meno avanzate e un lessico espressivo inferiore sono stati trovati in neonati molto prematuri da 12 a 24 mesi di età corretta (Ortiz-Mantilla et al., 2008; Sansavini et al., 2011b).

Il lessico ricettivo ed espressivo a 12 mesi ha anche predetto la comprensione lessicale e la fluidità verbale a 3 anni sia in campioni pretermine che a termine (Rose et al., 2009).

La comprensione e la produzione lessicale e grammaticale hanno continuato ad essere influenzate dal parto pretermine durante l'età prescolare e scolare (Crunelle et al., 2003;

Jansson-Verkasalo et al., 2004; Caravale et al., 2005; Sansavini et al., 2007; Wolke et al., 2008; Guarini et al., 2009, 2010; Van Lierde et al., 2009; Woodward et al., 2009; Dall'Oglio et al., 2010).

Una metanalisi di Barre e colleghi del 2011 ha mostrato che i punteggi dei bambini estremamente e molto prematuri si trovano tra 0,38 e 0,77 DS al di sotto di quelli dei campioni a termine nel lessico ricettivo ed espressivo e nella grammatica ricettiva.

Pochi studi su bambini prematuri si sono concentrati sulla consapevolezza fonologica, che è un precursore critico della lettura, mostrando risultati contrastanti: Wolke e colleghi hanno trovato deficit nei bambini estremamente e molto pretermine sia a livello sillabico che fonemico a 6 anni di età (Wolke et al., 2008; Wolke e Meyer, 1999), mentre Ortiz-Mantilla e colleghi (2008) non hanno trovato differenze tra bambini pretermine e a termine di età simile.

Sebbene il parto prematuro sia associato a ritardi nell'acquisizione del linguaggio, gli studi longitudinali che indagano se il rischio di compromissione del linguaggio (LI) aumenta, rimane stabile o diminuisce nel tempo sono rari. Uno studio longitudinale del 2010 di Sansavini e colleghi ha dimostrato che i bambini prematuri presentano un rischio elevato e crescente di compromissione del linguaggio negli anni prescolastici. Un altro studio longitudinale ha confermato che le differenze nella produzione di vocabolario tra bambini pretermine e a termine sono diventate più evidenti dal 2° al 3° anno (Fasolo et al., 2010) e altri studi hanno trovato circa il 30% del loro campione in ritardo nel linguaggio a 3 e 4 anni (Briscoe et al., 1998; Woodward et al., 2009).

Tuttavia, in studi longitudinali e trasversali, a 16 anni sono stati osservati guadagni di recupero delle funzioni linguistiche semplici nei bambini pretermine (Luu et al., 2011; Myers et al., 2010), suggerendo che le funzioni semplici possono essere recuperate con

successo dai bambini prematuri nell'adolescenza. Contrariamente, secondo la metanalisi di Van Noort-van der Spek e colleghi del 2012, le funzioni linguistiche complesse (ad esempio, lessico, conoscenza semantica, grammatica e memoria di lavoro fonologica) erano costantemente inferiori nei pretermine rispetto ai bambini a termine, anche in assenza di gravi disabilità. Le crescenti differenze tra bambini pretermine e a termine da 3 a 12 anni nelle funzioni linguistiche complesse sono state documentate anche in studi trasversali. Si è ipotizzato che il cofunzionamento di diverse aree corticali, richieste da funzioni linguistiche complesse, possa essere stato parzialmente compromesso dal parto pretermine.

Difficoltà linguistiche e ritardi a 2 e 3 anni potrebbero essere in parte spiegati da una diminuzione del funzionamento mentale generale (Van Lierde et al., 2009). A 2 anni di età, in un ampio campione molto pretermine senza gravi danni cerebrali, sono stati trovati profili eterogenei: tra i bambini linguisticamente compromessi (circa un terzo del campione), più della metà erano in ritardo anche nelle capacità cognitive (Sansavini et al., 2011a).

I bambini molto prematuri, rispetto ai loro coetanei a termine, hanno un maggiore bisogno di supporto educativo e sperimentano un più alto tasso di bocciature (Aarnoudse-Moens et al., 2011). Difficoltà diffuse sono state riscontrate in bambini estremamente prematuri, che coinvolgono sia processi di lettura che di scrittura, e persistono anche quando i bambini con danni cerebrali e sensoriali sono stati esclusi dal campione (Anderson et al., 2003). Queste difficoltà emergono già all'asilo e persistono nel tempo (Litt et al., 2005; Johnson et al., 2011b; Taylor et al., 2011), con disparità tra bambini estremamente prematuri e a termine che aumentano con l'età, quando sono richieste competenze più complesse e sorgono problemi motivazionali (Taylor et al., 2000).

Viene descritta una più ampia compromissione dell'ortografia rispetto alla lettura, anche se a questo proposito ci sono risultati contrastanti. Infatti, diversi studi, condotti in diverse lingue e paesi, hanno evidenziato che i bambini molto prematuri avevano punteggi più bassi nei test di ortografia dal 1° anno di scuola fino alla giovane età adulta, mentre le difficoltà di lettura erano meno evidenti (Chaudhari et al., 2004; Pritchard et al., 2009; Guarini et al., 2010). Tuttavia, Aarnoudse-Moens e colleghi (2011) hanno descritto una tendenza diversa, suggerendo che i bambini molto prematuri, nella scuola primaria, si comportano in modo comparabile ai coetanei nell'ortografia e peggio nella lettura di parole complesse.

In ultima analisi, per quanto concerne i bambini estremamente pretermine all'inizio dell'età scolare, Taylor e colleghi hanno riscontrato che i bambini con peso alla nascita <750 g avevano un punteggio significativamente inferiore (di circa 0,4 SD) ai coetanei a termine su un punteggio linguistico composito. Pertanto, sembra che le difficoltà linguistiche mostrate dai bambini nati estremamente pretermine siano sostanziali e persistano per tutta l'infanzia.

1.4.3 Abilità motorie

Il dominio motorio appare particolarmente vulnerabile per i bambini pretermine. La paralisi cerebrale è associata a lesioni cerebrali dovute a lesioni ischemiche o emorragiche; è l'esito motorio più grave che compromette la postura e il movimento con diversi livelli di gravità e può essere associato a disturbi sensoriali e difficoltà di apprendimento (Bracewell & Marlow, 2002). Secondo la Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE), una rete tra 16 centri europei, la prevalenza della paralisi cerebrale tra i neonati VLBW era di circa il 7% dei sopravvissuti neonatali rispetto all'1-2% tra i

bambini con un BW > 2.500 g (Platt et al., 2007). Sono stati osservati movimenti generali predominanti ristretti dalla nascita pretermine all'età di 5 mesi in bambini che hanno sviluppato paralisi cerebrale (Ferrari et al., 2002). Anomalie neuromotorie meno gravi sono frequenti tra i bambini prematuri e spesso associate a capacità cognitive più povere e disturbi da deficit di attenzione (Bracewell & Marlow, 2002). Una recente metanalisi di studi sullo sviluppo motorio in bambini molto prematuri e VLBW dall'infanzia all'adolescenza ha suggerito che erano in media da -0,57 a -0,88 SD dietro i loro coetanei a termine (De-Kieviet et al., 2009).

Mentre il raggiungimento delle tappe evolutive motorie (misurate dalla Bayley Scales-BSID-II) è stato osservato tra il 2° e il 3° anno in bambini molto prematuri, i problemi motori nelle capacità motorie avanzate, come le capacità di equilibrio, le abilità con la palla, la destrezza manuale e lo sviluppo motorio fine e grossolano erano evidenti dall'età prescolare all'adolescenza. Questi risultati suggeriscono che le abilità motorie complesse mettono un carico elevato sul cervello e sul corpo dei bambini molto prematuri, evidenziando la necessità di interventi mirati. Le età gestazionali più basse e il peso alla nascita apparivano fortemente correlate a esiti motori più poveri in particolare nei primi anni di vita (De-Kieviet et al., 2009). Infatti, uno studio longitudinale sui neonati pretermine senza danni neurologici ha rilevato punteggi più bassi e traiettorie divergenti sia nello sviluppo motorio grossolano che fine, in bambini estremamente prematuri rispetto ai neonati molto prematuri e a termine, con differenze che diventano più evidenti da 6 a 24 mesi (Sansavini et al., 2011). Le menomazioni della funzione motoria, visuospatiale e sensomotoria, compresa la pianificazione, l'autoregolazione, l'inibizione e la persistenza motoria, sono comuni tra i bambini estremamente prematuri senza paralisi cerebrale a 6 anni e le differenze rispetto ai compagni di classe rimangono dopo

aver controllato i punteggi cognitivi complessivi, dimostrando che alcuni deficit motori specifici persistono e diventano più evidenti con le crescenti richieste ambientali (Marlow et al., 2007).

Infatti, le differenze negli esiti motori di neonati molto pretermine e/o di peso alla nascita molto basso, rispetto ai gruppi di controllo nati a termine, sembrano diminuire nei primi anni di sviluppo, consentendo ai bambini di recuperare il ritardo rispetto ai coetanei a termine. Sfortunatamente, man mano che i bambini crescono e aumentano le aspettative adeguate allo sviluppo, quelli pretermine sembrano rimanere indietro rispetto ai loro coetanei a termine. Cinque anni di età sembra essere un periodo critico per lo sviluppo motorio, tanto che i ritardi sperimentati dai bambini nati pretermine a questa età possono essere accentuati dalle crescenti richieste della scuola elementare (de Kieviet et al., 2009). Inoltre, i bambini nati molto pretermine hanno mostrato una coordinazione più scarsa rispetto ai coetanei a termine (FitzGerald et al., 2018).

Deficit visivi, percettivi e motori sono stati segnalati anche nei bambini nati estremamente pretermine: il 17% dei bambini nati <750 g ha mostrato gravi difficoltà visuomotorie in età scolare rispetto al 5% del gruppo di bambini nati con peso da 750 a 1499 g e nessuno del gruppo a termine; deficit simili nella coorte <750 g sono stati riportati anche in età scolare e nell'adolescenza. Il follow-up di 6 anni della coorte EPICure includeva i domini visuospatiale e sensomotorio della NEPSY, che include una serie di attività che valutano la percezione visuo-spaziale, la destrezza delle dita, l'integrazione visivo-motoria e la discriminazione sensoriale: in questi domini, il gruppo <26 settimane ha ottenuto risultati tra 1,1 e 1,6 deviazioni standard al di sotto dei compagni di classe del gruppo di controllo. Deficit fino e grosso-motori stati segnalati

durante l'infanzia nel campione di Cleveland <750 g, che è coerente con i deficit motori riportati nella coorte EPICure all'età di 6 anni.

1.4.4 Abilità socio-emotive

La nascita pretermine altera la regolazione dello sviluppo dei processi fisiologici, emotivi e comportamentali (Feldman, 2009). Nello sviluppo successivo, una maggiore esposizione al dolore neonatale è associata ad un'alterata regolazione comportamentale e biologica dello stress durante i primi mesi di vita (Grunau, 2013; Provenzi et al., 2016) e un numero più elevato di problemi comportamentali totali (Chau et al., 2014).

Tuttavia, le caratteristiche genitoriali potrebbero moderare l'impatto dello stress correlato al dolore neonatale sullo sviluppo del bambino. È stato riscontrato che un basso stress genitoriale attenua l'impatto negativo del disagio neonatale sul temperamento caratterizzato da affettività negativa nei bambini nati pretermine (Voigt et al., 2013). Inoltre, il comportamento genitoriale sensibile e non ostile delle madri ha attenuato l'effetto dello stress correlato al dolore neonatale e dei problemi comportamentali interiorizzanti a 18 mesi di età (Vinall et al., 2013).

Il temperamento dei bambini pretermine è meno regolato e presenta più tratti di livello di attività o surgency rispetto ai bambini nati a termine (Klein, Cosentino-Rocha, Martinez, Putnam e Linhares, 2013; Langerock et al., 2013; Montirosso et al., 2016). Il livello di attività è definito come un alto livello di attività motoria grossolana, inclusa la velocità e l'estensione della locomozione (Rothbart, 1981). Oltre al parto prematuro, altre caratteristiche biologiche del parto, come l'età gestazionale più bassa (Cassiano et al., 2019) e il basso peso alla nascita (Pesonen et al., 2009) sono state associate a un temperamento meno regolato e livelli elevati di affettività negativa.

La metanalisi di Cassiano e colleghi del 2020 ha mostrato che la dimensione del livello di attività era maggiore nei bambini nati pretermine rispetto a quelli nati a termine. I bambini nati estremamente pretermine hanno presentato punteggi più elevati di livello di attività rispetto ai bambini nati molto, moderatamente o lievemente pretermine. Allo stesso modo, studi precedenti hanno associato un'età gestazionale inferiore a un rischio più elevato di problemi di sviluppo, dimostrando l'impatto dell'immatunità dell'organismo nella fase neonatale sugli esiti dello sviluppo successivo (Hornman et al., 2016; Mansson et al., 2014). La suddetta metanalisi ha mostrato che i bambini nati pretermine hanno bisogno del supporto dei caregiver attraverso strategie di interazione efficaci come co-regolatori per migliorare la regolazione dell'attenzione, la focalizzazione dell'attenzione e la regolazione del comportamento, riducendo il livello di attività. Questi risultati sottolineano l'importanza dei programmi di intervento volti ad aiutare i genitori nella gestione del temperamento difficile di un bambino, soprattutto nei bambini nati pretermine, che mostravano un rischio maggiore per un temperamento meno regolato.

In un altro studio, Martins e colleghi (2021) mostrano l'interazione tra affettività negativa e gruppi pretermine rispetto ai gruppi a termine, al fine di prevedere i problemi comportamentali dei bambini piccoli: i bambini nati pretermine presentavano più affettività negativa e problemi comportamentali (totali, esternalizzanti e interiorizzanti), rispetto ai bambini nati a termine. Da una prospettiva biologica, una spiegazione del perché la nascita pretermine influenzi l'affettività negativa potrebbe essere correlata a deficit a più livelli dell'asse HPA (Finken et al., 2017): durante lo sviluppo della prima infanzia, l'asse HPA dei neonati molto pretermine è caratterizzato dall'incapacità di secernere glucocorticoidi (ad esempio cortisolo) sufficienti per il grado di stress o

malattia (Finken et al., 2016, 2017). Di conseguenza, i neonati pretermine presentano difficoltà nell'esprimere lo stress correlato a procedure invasive e dolorose nell'ambiente della terapia intensiva neonatale. Inoltre, nel percorso di sviluppo, l'asse HPA nei neonati pretermine diventa iperattivo, mostrando un aumento del tasso di secrezione di cortisolo (Finken et al., 2011; van der Voorn et al., 2015), che potrebbe spiegare l'aumento dell'affettività negativa in questi bambini. Concentrandosi sulla prospettiva psicosociale, un'altra spiegazione potrebbe essere correlata alle interazioni genitore-figlio. I bambini pretermine soffrono di una privazione del contatto materno all'inizio del loro sviluppo a causa della necessità di ricovero in terapia intensiva (Mooney-Leber & Brummelte, 2017).

Le difficoltà di adattamento sociale emergono precocemente e persistono nell'adolescenza e si manifestano con ritiro sociale, in opposizione a comportamenti aggressivi e/o antisociali. È stata riscontrata una maggiore incidenza di problemi di adattamento sociale in ragazzi con basse capacità intellettive e sesso maschile (Ritchie et al., 2015). I nati pretermine in età gestazionale successiva, che avevano ridotto il carico di cura dei genitori, uno stato di salute mentale positivo dei genitori e avevano fratelli hanno riportato punteggi di qualità della vita più elevati (Vieira & Linhares, 2016).

1.4.5 Abilità comportamentali

Per quanto concerne gli aspetti comportamentali, i bambini nati pretermine hanno un rischio significativamente maggiore di disturbo da deficit di attenzione e iperattività (Cassiano et al., 2016; Mathewson et al., 2017). La metanalisi di Allotey e colleghi (2018) ha determinato che i bambini nati pretermine hanno un rischio 3 volte maggiore di ADHD (Disturbo da deficit di attenzione e iperattività). Problemi comportamentali,

indipendenti dalle diagnosi di ASD o ADHD, sono stati identificati in diverse revisioni. I bambini nati a meno di 32 settimane di gestazione sono a maggior rischio di difficoltà comportamentali generali e specifiche (Cassiano et al., 2016; Moreira et al., 2014) e presentano un rischio maggiore di problemi di attenzione o iperattività, problemi emotivi, problemi di relazione con i coetanei, comportamento disadattivo, ansia, depressione, disturbo dello spettro autistico (Cassiano et al., 2016) e difficoltà sociali (Mathewson et al., 2017; Moreira et al., 2014).

I bambini estremamente prematuri (<28 settimane GA e / o BW < 1.000 g) hanno mostrato significativamente più sintomi di ADHD rispetto ai bambini a termine, secondo i resoconti dei genitori (Anderson et al., 2011). Il rischio di ADHD era particolarmente evidente nei bambini di 11 anni con un'età gestazionale <26 settimane (11,5% vs 2,9%) (Johnson et al., 2010). La prevalenza dei sintomi dell'ADHD era più alta (8,9%) nei bambini molto prematuri (GA < 32 settimane) rispetto ai coetanei a termine (2,1%), anche quando i bambini prematuri che presentavano disabilità intellettive (QI < 70) erano esclusi dal campione (Foulder-Hughes et al., 2003). Un rischio crescente di ADHD alla diminuzione dell'età gestazionale è stato trovato fino all'età adulta, come rivelato da un'indagine basata sulla popolazione (Halmøy et al., 2012), con un rischio che aumenta da 1,3 volte negli adulti nati tra 33 e 36 settimane di età gestazionale a cinque volte in quelli nati sotto le 28 settimane di gestazione.

Mentre l'associazione tra parto pretermine e sintomi di ADHD è stata ben documentata, quella con disturbi dello spettro autistico (ASD) è stata studiata da pochi studi clinici (Johnson e Marlow, 2011) e sono stati riportati risultati incoerenti (de Jong et al., 2012). La prevalenza del disturbo dello spettro autistico (ASD) nei bambini pretermine è del 7%, rispetto al rischio complessivo della popolazione dello 0,76% -1,46% (Agrawal,

Rao, Bulsara e Patole, 2018). Il più alto rischio di disturbi autistici tra i bambini prematuri è stato principalmente spiegato dai loro più alti tassi di complicanze ostetriche e neonatali. Il rischio di un punteggio anomalo di screening dell'autismo nei neonati molto prematuri ($BW \leq 1.500$ g) a 21 mesi è stato associato a diversi fattori neonatali, come un'età gestazionale inferiore e il peso alla nascita, sesso maschile, infezione prenatale, emorragia intrapartum acuta, gravità della malattia al momento del ricovero e risonanza magnetica anormale (Limperopoulos et al., 2008). È stata descritta una stretta associazione tra danno emorragico cerebellare rivelato dalla risonanza magnetica e punteggio positivo di screening dell'autismo (Limperopoulos et al., 2007). A 11 anni di età l'ASD è stata diagnosticata nell'8% dei bambini estremamente prematuri nati prima delle 26 settimane, con un'incidenza del 6,5% di disturbo autistico e dell'1,5% di disturbo pervasivo dello sviluppo (Johnson et al., 2010).

1.5 Le scale Bayley III: utilizzo nella pratica clinica e valutazione dello sviluppo di neonati e bambini

Per molti decenni, le scale Bayley sono state la misura standardizzata più utilizzata del ritardo dello sviluppo precoce, sia in ambito clinico che di ricerca (Anderson & Burnett, 2017). Attualmente alla sua terza edizione (Bayley, 2006), l'obiettivo primario della Bayley Scales è identificare i bambini con ritardo dello sviluppo e fornire informazioni per la pianificazione dell'intervento (Bayley, 2006), attraverso la valutazione di bambini di età compresa tra 1 e 42 mesi. Questa edizione ha visto la creazione di cinque scale distinte per allinearsi meglio con le linee guida governative in materia di valutazione della prima infanzia, con le scale Bayley-III che valutano cinque domini distinti: 1) il dominio cognitivo, 2) il linguaggio recettivo ed espressivo, 3) la motricità fine e le abilità

grosso-motorie, e, infine, 4) il livello socio-emotivo e 5) adattivo del bambino (Weiss, Oakland, Aylward, 2010).

Più nello specifico:

- 1) La scala cognitiva è stata progettata in modo tale da minimizzare il ruolo del linguaggio, nelle richieste che lo sperimentatore fa al bambino. La scala è composta da 91 item e valuta lo sviluppo senso motorio, l'esplorazione, la manipolazione, la memoria, la relazione tra oggetti e la formazione dei concetti del bambino a cui è somministrata. Gli item sono presentati in ordine crescente di difficoltà e valutano il raggiungimento di specifiche tappe evolutive, attese ad una data età.
- 2) La scala del linguaggio è suddivisa in due sottoscale:
 1. Comunicazione recettiva (RC), composta da 49 item, che prende in esame comportamenti preverbali, lo sviluppo del vocabolario e la comprensione verbale del bambino;
 2. Comunicazione espressiva (EC), formata da 48 item, che valuta altri aspetti della comunicazione preverbale, in particolare vocalizzazioni, gesti, attenzione condivisa e turnazione, inoltre si osserva l'uso del vocabolario da parte del bambino, attraverso la denominazione di oggetti e delle loro caratteristiche, come il colore e la dimensione, mentre per lo sviluppo morfo-sintattico si valuta la capacità di combinare due parole, l'uso dei tempi verbali, ecc. (Weiss, et al., 2010).
- 3) La scala motoria valuta separatamente le capacità motorie fini e grossolane. La sottoscala fine-motoria è formata da 66 item, che valutano l'uso dello sguardo da

parte del bambino mentre interagisce con l'ambiente, la prensione, l'integrazione visuo-motoria, la pianificazione motoria, le abilità manuali e la sua risposta tattile.

Il sub-test che valuta le abilità grosso-motorie è composto da 72 item, che valutano la postura (per esempio se il bambino riesce ad assumere la posizione eretta o controllare il capo), il movimento dinamico (il controllo dei passi, alzarsi da terra da solo con l'aiuto di un supporto), l'equilibrio e la pianificazione grosso-motoria.

- 4) Per quanto riguarda la scala socio-emotiva, essa è composta da 35 item e viene somministrata sotto forma di questionario al caregiver del bambino. La scala socio-emotiva misura le abilità emotive e sociali dei bambini, tra cui l'autoregolazione, l'interesse per l'ambiente esterno, la capacità di comunicare bisogni, di stabilire relazioni, di coinvolgere gli altri, di usare le emozioni in una maniera orientata a risolvere dei problemi (Weiss, et al., 2010).
- 5) La scala adattiva misura le capacità funzionali del bambino nei suoi contesti di vita quotidiana e consta di 241 item, somministrati sotto forma di questionario al caregiver del bambino.

Un cambiamento cruciale dalla BSID-II alla Bayley-III è stata la separazione della valutazione delle abilità cognitive, del linguaggio espressivo e del linguaggio ricettivo, nonché la separazione dei compiti motori fini e grossolani, in sottotest con dati normativi espliciti. Si ritiene che questo cambiamento strutturale migliori l'utilità clinica delle scale Bayley, poiché è possibile una valutazione più dettagliata dei punti di forza e di debolezza, consentendo di prescrivere interventi più mirati (Anderson & Burnett, 2017). A differenza delle versioni precedenti delle Bayley Scales, la terza edizione è stata normata utilizzando una procedura di campionamento misto: ciò ha coinvolto un campione di bambini a sviluppo tipico ($n = 1700$), al quale si sono aggiunti bambini tratti

da studi speciali di gruppo, tra cui quelli prematuri. Il manuale tecnico Bayley-III riporta una buona coerenza interna, con alti coefficienti di affidabilità per le scale cognitive (0.91), del linguaggio (0.93) e motoria (0.92). La stabilità del test-retest è stata esaminata mediante valutazione ripetuta su un gruppo di bambini con un intervallo medio tra i test di 6 giorni ed ha dimostrato coefficienti di stabilità medi accettabili (Bayley, 2006).

Nel 2010 Anderson e colleghi segnalano per la prima volta le preoccupazioni riguardanti la sotto-segnalazione del ritardo dello sviluppo della Bayley III (Anderson et al., 2010): questo studio australiano su bambini di 2 anni estremamente pretermine e a termine ha riferito che i punteggi della Bayley-III erano maggiori di oltre 0,5 SD sulle scale composite cognitive e linguistiche e più di 1 SD sul composito motorio, in bambini sani a termine rispetto alla media normativa. Da questa ricerca, ci sono stati numerosi contributi a sostegno di questa preoccupazione con la Bayley-III: ad esempio, alcuni studi hanno riportato marcate differenze tra i punteggi BSID-II e Bayley-III (Moore et al., 2012; Silveira, Filipouski, Goldstein, O'Shea, & Procianoy, 2012; Vohr et al., 2012), con un tasso significativamente più basso di ritardo dello sviluppo nell'edizione più recente.

Questi dati ci suggeriscono che potrebbe essere utile abbinare a questo tipo di valutazione globale dello sviluppo, anche valutazioni più specifiche, sia dirette che indirette.

CAPITOLO 2

Glicemia neonatale ed esiti sullo sviluppo neuropsicologico dei bambini nati prematuri

Come già visto nel dettaglio nel primo capitolo, i neonati molto prematuri e con peso alla nascita molto basso sono a rischio di esiti avversi per lo sviluppo neuropsicologico e la salute. Alcuni di questi esiti sono stati collegati alla vulnerabilità metabolica associata alla nascita pretermine: il glucosio, infatti, è un substrato energetico indispensabile al funzionamento del cervello e del sistema nervoso centrale, specialmente nelle prime fasi di vita, in quanto protegge lo sviluppo neurale (Boluyt, et al., 2006). I bambini prematuri sono sprovvisti del sistema di controllo della glicemia, che si forma nel terzo trimestre di gravidanza; quindi, hanno difficoltà a gestire sia livelli troppo alti che troppo bassi di glucosio nel sangue e per questo motivo sono a rischio sia di ipoglicemia che di iperglicemia.

L'ipoglicemia neonatale è stata associata a lesione cerebrale (Burns et al., 2008), disabilità visiva (Tam et al., 2008) e compromissione delle abilità cognitive nell'infanzia (Lucas et al., 1988). Nei neonati molto prematuri l'iperglicemia è stata associata ad un aumento dei tassi di sepsi (Kao et al., 2006), retinopatia della prematurità (Blanco et al., 2006), emorragia intraventricolare (Hays et al., 2006) ed esame neurologico anormale a 2 anni di età (Van der Lugt et al., 2010). I neonati con iperglicemia sono comunemente trattati con insulina (Alsweiler et al., 2007), che aumenta sostanzialmente il rischio di ipoglicemia (Alsweiler et al., 2012, Beardsall et al., 2008) ed è probabile che aumenti la variabilità dei livelli di glucosio (Van der Lugt et al., 2010).

2.1 Influenza delle variazioni glicemiche sullo sviluppo neuropsicologico nei bambini nati a termine e nati pretermine

Le concentrazioni di glucosio cambiano rapidamente dopo la nascita e le evidenze rispetto ai pattern di cambiamento nei neonati sani sono scarse. Ciò è in parte dovuto alla difficoltà di ottenere il consenso da parte dei genitori per l'analisi del sangue nei neonati sani in quanto invasiva e in parte a questioni etiche sul potenziale rischio di danno.

Non esiste un livello di glucosio nel sangue universalmente accettato e considerato "sicuro" per i neonati. Generalmente, l'ipoglicemia neonatale severa nei bambini prematuri viene definita come una concentrazione di glucosio nel sangue inferiore a 47 mg per decilitro (2,6 mmol/L) (Hawdon, 1992; Kohl, et al., 1988), mentre l'iperglicemia neonatale severa è definita come una concentrazione di glucosio nel sangue superiore a 180 mg per decilitro (≥ 10 mmol /L). Bassi livelli di glucosio nel sangue o plasma sono fenomeni transitori comuni durante il periodo di transizione metabolica all'ambiente extrauterino nei neonati nati a termine (Srinivasan et al., 1986; Hawdon et al., 1992). Rassegne precedenti hanno dimostrato che la concentrazione di glucosio diminuisce immediatamente dopo la nascita, raggiungendo un nadir (cioè il punto più basso dei valori di cellule ematiche nel tempo) tra 30 e 90 minuti (Cornblath et al., 1965, Hawdon et al., 1992, Srinivasan et al., 1986). Concentrazioni di glucosio nel sangue fino a 30 mg/ dL sono comuni in neonati nati a termine da 1 a 2 ore dopo la nascita (Srinivasan et al., 1986, Heck et al., 1987, Hoseth et al., 2000). La maggior parte dei neonati compensa l'ipoglicemia "fisiologica" producendo fonti energetiche alternative, tra cui corpi chetonici, che vengono rilasciati dai lipidi (Adamkin et al., 2011). Dopo il nadir, indipendentemente dall'alimentazione, la concentrazione di glucosio aumenta e si stabilizza entro le 12 - 48 ore, raggiungendo concentrazioni coerenti con le concentrazioni

di glucosio nell'adulto entro il quarto giorno postnatale; questi dati ci suggeriscono che un bambino sano, quindi, completa la sua transizione metabolica entro il quarto giorno di vita.

I dati di uno studio neozelandese di Harris e colleghi (2020) confermano questo andamento: 67 bambini sani nati a termine (età gestazionale 40.1 ± 1.2 settimane) sono stati sottoposti ad un monitoraggio continuo del glucosio e ripetute misurazioni del glucosio plasmatico tramite puntura del tallone, dalla nascita alle 120 ore di vita (quattro nelle prime 24 ore, poi due volte al giorno, con il metodo della glucosio-ossidasi): i livelli medi di glucosio sono aumentati durante le prime 18 ore, rimanendo stabili fino alle 48 ore e raggiungendo un nuovo plateau intorno al quarto giorno. Dallo studio è emerso altresì, che i bambini nati in età gestazionale precedente avevano concentrazioni medie di glucosio inferiori rispetto a quelli nati in età gestazionale successiva ed avevano maggiori probabilità di avere episodi di glucosio <47 mg/dL. Inoltre, il monitoraggio continuo del glucosio ha mostrato episodi più gravi e frequenti di bassa concentrazione di glucosio rispetto alle misurazioni intermittenti.

Basse concentrazioni di glucosio transitorie sono comuni durante il periodo di transizione metabolica verso l'ambiente extrauterino tra i bambini nati a termine (Srinivasan et al., 1986; Hawdon et al., 1992). In una minoranza significativa di questi bambini, l'ipoglicemia è associata ad una disfunzione neurologica acuta ed alla compromissione dello sviluppo neurologico a lungo termine (Cornblath et al., 1965; Rozance et al., 2006). È ciò che emerge dallo studio di Burns e colleghi (2007), i quali hanno analizzato le immagini di risonanza magnetica (MRI) di 35 bambini nati a termine, acquisite ad un'età postnatale media di 9 giorni, dopo episodi di ipoglicemia neonatale sintomatica, valutando eventuali conseguenze a lungo termine ad un'età minima di 18 mesi, attraverso

strumenti standardizzati per la valutazione neurologica e le scale Griffiths: il 94% del campione presentava anomalie della sostanza bianca, il 51% anomalie corticali ed il 65% dei bambini mostrava esiti negativi sul neurosviluppo, che erano correlati con i risultati della MRI; danni asimmetrici erano associati a conseguenze meno gravi rispetto a danni cerebrali simmetrici. La severità del danno della materia bianca si è dimostrato essere un buon predittore delle conseguenze all'età minima di 18 mesi, ma non vi era alcuna relazione tra la gravità o durata dell'ipoglicemia e gli esiti sul neurosviluppo. Vi erano più probabilità di danni gravi a livello cognitivo anziché motorio poiché la maggior parte dei bambini camminava entro i 2 anni di età. Deficit visivi ed epilessia erano comuni ed entrambi sono riportati come esiti associati ad ipoglicemia neonatale (Caraballo et al., 2004; Traill et al., 1998).

Le variazioni glicemiche, inoltre, sono frequenti in bambini a termine che presentano dei fattori di rischio: neonati piccoli o grandi per età gestazionale o figli di madri diabetiche. L'incidenza stimata dell'ipoglicemia nei neonati piccoli per età gestazionale è di circa il 70% (Duvanel et al., 1999).

Tuttavia, i bambini nati pretermine sono quelli maggiormente colpiti poiché sprovvisti di meccanismi per regolare il sistema metabolico e, per questo motivo, più a rischio di conseguenze a lungo termine sul neurosviluppo. In uno studio retrospettivo di Tottman e colleghi (2017) sono state studiate le relazioni tra la glicemia neonatale, lo stato di salute e gli esiti del neurosviluppo a 2 anni di età in bambini molto pretermine. Il campione era composto da 443 bambini con peso alla nascita <1500 g o di età gestazionale di <30 settimane e, in base ai livelli di glucosio durante la loro prima settimana di vita, sono stati suddivisi in 4 gruppi: normoglicemici (65% del campione), ipoglicemici (9%), iperglicemici (16%) e una categoria con livelli instabili con 9% del totale. I bambini

normoglicemici ed ipoglicemici presentavano età gestazionali simili mentre il gruppo iperglicemico aveva un'età gestazionale e un peso alla nascita più bassi; inoltre, i bambini normo- ed ipoglicemici avevano permanenze in terapia intensiva neonatale più brevi, meno probabilità di morte o retinopatia severa della prematurità, infezioni, malattie polmonari croniche o bisogno di ossigeno rispetto ai bambini iperglicemici o con profili glicemici instabili. L'85% dei bambini normoglicemici e l'84% di quelli ipoglicemici sono sopravvissuti senza complicazioni neonatali, contro solo il 60% dei bambini con iperglicemia e il 51% di bambini con profilo glicemico variabile. Dell'intero campione il 16% presentava conseguenze sul neurosviluppo a 2 anni di età: quelle severe non erano comuni, le conseguenze moderate erano le più frequenti e più comuni tra i bambini iperglicemici e di categoria instabile rispetto agli altri due gruppi. Il 79% dell'intero campione è sopravvissuto senza conseguenze sul neurosviluppo: ben l'84% dei bambini normoglicemici e il 91% di quelli ipoglicemici, con percentuali sensibilmente più basse per gli altri due gruppi, con il 68% del gruppo con iperglicemia e il 62% dei bambini con profilo glicemico instabile.

In ultima analisi, in questa coorte di bambini molto pretermine e con basso peso alla nascita, le variazioni glicemiche sembrano fortemente associate col peso alla nascita, l'età gestazionale, la crescita intrauterina e la gravità delle malattie neonatali associate.

Nello studio sopracitato la glicemia è stata misurata col metodo tradizionale e non tramite monitoraggio continuo: la misurazione intermittente è la pratica più utilizzata nella pratica neonatale ma potrebbe non identificare fino al 25% degli episodi ipoglicemici nei bambini a rischio. Prenderò in esame questo aspetto più nel dettaglio nel corso di questo elaborato. È altresì possibile che la valutazione a 2 anni di età sia troppo precoce per predire delle associazioni tra glicemia neonatale ed esiti neuropsicologici a lungo termine.

Vi è, infatti, una crescente evidenza che anche brevi episodi di ipoglicemia nel periodo neonatale possono influire sulla capacità di apprendimento successivo (Kerstjens et al., 2012; Kaiser et al., 2015) e disturbi motori diversi dalla paralisi cerebrale grave possono rimanere silenti a 2 anni di età, soprattutto se la valutazione viene eseguita utilizzando la scala Bayley III (Burakevych et al., 2016). Per questo motivo è auspicabile che i bambini molto prematuri vengano valutati anche in età scolare, al fine di fare luce su tali associazioni.

2.2 Ipoglicemia nei bambini prematuri

L'associazione di ipoglicemia e anomalie dello sviluppo neurologico nei neonati prematuri è stato definito per la prima volta già nel 1937. Ciò ha portato ad una iniziale categorizzazione delle ipoglicemie come lievi tra 40 e 50 mg / dL, moderate tra 20 e 40 mg/dL e gravi se inferiori a 20 mg/dL (Hartmann, 1998). Come già accennato nel paragrafo precedente non esiste un livello di glucosio nel sangue universalmente accettato e sicuro per i neonati e questo ha portato all'avvicinarsi di numerosi valori soglia per definire l'ipoglicemia. È stato accertato che i valori di glucosio plasmatico scendano a 30 mg / dL nelle prime 2 ore di vita e successivamente salgano ad un valore di almeno 45 mg/dL prima di stabilizzarsi intorno alle 12–24 ore (Heck et al., 1987). Questo ha portato l'American Academy of Pediatrics ad adottare il valore numerico della glicemia di 47 mg/dL per definire l'ipoglicemia grave nei neonati (Adamkin, 2011). Le soglie attuali per definire l'ipoglicemia sono <47 mg/dL per l'ipoglicemia grave e tra 47 - 71 mg/dL per l'ipoglicemia moderata.

Un livello di glucosio stabile nel neonato sano è mantenuto da vari processi di gluconeogenesi, processi metabolici, secrezione di insulina e ormoni controregolatori.

Quando l'apporto placentare di glucosio cessa, i valori di glucosio plasmatico raggiungono un nadir nelle prime 2 ore successive alla nascita innescando il rilascio di ormoni controregolatori, importanti per la gluconeogenesi entro le prime 6-24 ore di vita del bambino (Srinivasan et al., 1986): vi è un'impennata di catecolamine (epinefrina e norepinefrina), che svolgono un ruolo cruciale nell'adattamento a vari fattori di stress al di fuori dell'utero (Hillman et al., 2012; Hume et al., 2005). Parallelamente, si assiste ad un aumento del cortisolo, il quale stimola la gluconeogenesi e fa ulteriormente alzare i livelli di glucosio (Hillman et al., 2012; Midgley et al., 1996). I neonati prematuri (33-36 settimane di età gestazionale) hanno mostrato livelli ematici di cortisolo più elevati rispetto ai neonati a termine (Doerr et al., 1988), e i livelli nei neonati prematuri di 24-36 settimane di gestazione sono inversamente proporzionali all'età gestazionale e tendono a rimanere elevati dal 2° al 6° giorno di vita. Tuttavia, i neonati di < 28 settimane di età gestazionale e i neonati estremamente malati non dimostrano la stessa risposta adattiva, rendendoli così più vulnerabili all'ipoglicemia (Scott et al., 1995). Quindi, è molto probabile che i bambini estremamente pretermine diventino ipoglicemici nell'immediato periodo postnatale (Collins et al., 1984).

Il punto focale nella diagnosi è determinare prima di tutto se l'episodio ipoglicemico sia transitorio o permanente: i sintomi sono tachicardia, vomito, sudorazione, tremori, ipotonia, apnea e coma nel peggiore dei casi (Sprague et al., 2011). L'ipoglicemia persistente è un'emergenza medica e chiede un'azione rapida per mantenere i livelli glicemici >70 mg/dL, poiché un ritardo nella compensazione potrebbe portare a complicazioni a lungo termine (Thornton et al., 2015); si dovrebbe continuare a misurare la glicemia prima e dopo i pasti per almeno 12-24 ore e se la normoglicemia non viene raggiunta, il passo successivo è la somministrazione di destrosio per via parenterale

(Thompson-Branch et al., 2017). Il monitoraggio continuo del glucosio (CGM), anche se ancora sperimentale, sta emergendo come il nuovo standard di cura per il monitoraggio della glicemia nei bambini piccoli, poiché misura e aggiorna i valori di glucosio nel sangue ogni 5 minuti, fornendo dati in tempo reale (Wackernagel et al., 2016; Beardsall et al., 2013). Con una terapia efficace, la maggior parte dei bambini raggiunge l'euglicemia in 2-4 giorni. Un periodo di 5-7 giorni di ipoglicemia tende verso una diagnosi di ipoglicemia neonatale persistente e necessita di terapie alternative (Marles et al., 1998).

Gli esiti dell'ipoglicemia sul neurosviluppo nei neonati pretermine sono stati ampiamente studiati. In uno studio di Duvanel e colleghi del 1999, si è cercato di comprendere gli effetti dell'ipoglicemia sulla crescita cerebrale e sullo sviluppo psicomotorio in un campione di 85 bambini prematuri piccoli per età gestazionale, con un peso medio di 1160g ed età gestazionale media di 31,9 settimane, alla nascita, a 6, 12 e 18 mesi, a 3,5 e 5 anni di età corretta. Alla nascita il 73% del campione presentava ipoglicemia mentre il restante 27% è stato considerato euglicemico, rappresentando così il gruppo di controllo. La circonferenza della testa alla nascita era normale nei neonati ipoglicemici; contrariamente, a 12 e 18 mesi e 5 anni di età questa era significativamente ridotta dopo 6 o più episodi di ipoglicemia. La circonferenza della testa è importante poiché è correlata con il peso del cervello, il volume del cervello, i livelli di mielina e i marcati cambiamenti istologici, soprattutto durante l'infanzia (Cooke et al., 1977; Wiggins, 1982). I bambini ipoglicemici, inoltre, a 3,5 anni di età totalizzavano punteggi più bassi nella prestazione percettiva e nella scala motoria rispetto al gruppo di controllo, ma con una differenza sostanziale: l'indice di prestazione percettiva risultava essere più sensibile all'ipoglicemia e decresceva con anche un solo episodio di ipoglicemia. Questo effetto, invece, non è

stato osservato per quanto riguarda l'indice della scala di motricità, che è diminuito significativamente rispetto al gruppo di controllo solo dopo 7 o più episodi ipoglicemici. L'indice di prestazione percettiva valuta la capacità del bambino di ragionare attraverso la manipolazione di oggetti diversi, mentre la scala di motricità valuta la coordinazione del bambino nell'esecuzione di vari compiti di motricità fine e globale. Da questo studio emerge altresì un dato importante: i neonati con ipoglicemia lieve ricorrente avevano punteggi di sviluppo neurologico più bassi rispetto al gruppo con un unico episodio grave di ipoglicemia; quindi, ricorrenti episodi di ipoglicemia moderata sembrerebbero essere un predittore più affidabile degli effetti a lungo termine sul neurosviluppo rispetto alla gravità di un unico episodio ipoglicemico.

McKinlay e colleghi (2015 e 2017) sono gli autori di uno dei più grandi studi prospettici di coorte sull'argomento, il quale comprendeva 404 bambini late preterm e neonati a termine a rischio di ipoglicemia, che sono stati trattati per mantenere una concentrazione di glucosio nel sangue di almeno 47 mg/dl: il 53% del campione era ipoglicemico. Il campione è stato valutato la prima volta a 2 anni con follow-up a 4,5 anni di età corretta. Nello studio del 2015 i bambini sono stati valutati con la Bayley III e con test delle funzioni esecutive e visive: dallo studio è emerso che i bambini con ipoglicemia trattata non presentavano un aumento del rischio di compromissione neurosensoriale o difficoltà di elaborazione; inoltre, non è stata trovata alcuna correlazione tra la più bassa concentrazione di glucosio, il numero di episodi ipoglicemici, o episodi di ipoglicemia non riconosciuta ed esiti sul neurosviluppo.

Nello studio follow-up del 2017 sono state valutate le abilità cognitive, le funzioni esecutive che includevano la memoria di lavoro, la flessibilità e l'attenzione, il controllo inibitorio, le abilità motorie e di coordinazione; inoltre, ai genitori sono stati

somministrati dei questionari per valutare difficoltà emotive e comportamentali ed eventuali tratti autistici. Dallo studio è emerso che a 4,5 anni di età corretta l'ipoglicemia non è associata a danni neurologici gravi, bensì ad un aumentato rischio di compromissione della funzione esecutiva e visiva: in particolare i bambini che presentavano i punteggi più bassi sia nelle funzioni esecutive che nell'integrazione visuo-motoria sarebbero quelli esposti ad episodi ipoglicemici gravi, mentre le sole funzioni esecutive sarebbero più compromesse in bambini con episodi ipoglicemici non identificati. Lo sviluppo alterato di queste facoltà è associato, per quanto riguarda le funzioni esecutive, ad un aumento del rischio di disturbo da deficit di attenzione / iperattività, disturbo della condotta e problemi di apprendimento (Bull et al., 2008), mentre le difficoltà visuo-motorie sono associate a scarse prestazioni in lettura, matematica e scrittura, che sono abilità con una forte base visuospatiale (Sortor et al., 2003). In questo studio longitudinale sono stati dimostrati i potenziali esiti avversi del sottotrattamento dell'ipoglicemia neonatale, in particolare tra i neonati con concentrazione di glucosio meno stabile ed emerge altresì l'importanza di un monitoraggio più attento e continuativo del glucosio, al fine di scongiurare eventuali episodi ipoglicemici rimasti silenti.

2.3 Iperglicemia nei bambini prematuri

L'iperglicemia è comune nei neonati nati molto prematuri o con peso alla nascita molto basso (Beardsall et al., 2010) ed è associata ad un aumentato rischio di mortalità e morbilità neonatale (Chavez-Valdez et al., 2011; Hirshberg et al., 2008; Auerbach et al., 2013; Alexandrou et al., 2010). Sebbene la definizione di iperglicemia vari, generalmente l'iperglicemia neonatale severa è definita come una concentrazione di glucosio nel sangue

superiore a 180 mg / dL (≥ 10 mmol /L). Si verifica frequentemente in neonati con peso alla nascita molto basso, a causa di alti tassi di infusione di glucosio esterno durante i primi giorni di vita (Hays et al., 2006). Il rischio di iperglicemia è inversamente correlato all'età gestazionale e al peso alla nascita e aumenta con la gravità delle malattie che l'accompagnano (van der Lugt et al., 2010; Blanco et al., 2006). Tra i neonati con peso alla nascita estremamente basso l'incidenza dell'iperglicemia neonatale è stimata tra il 45% e l'80% (Dweck & Cassady, 1974; Ng et al., 2005; Binder et al., 1989): questa è probabilmente una sottostima in quanto il 50% delle anomalie nei livelli di glucosio non vengono rilevati mediante campionamento intermittente standard e l'incidenza è influenzata anche dall'uso di diverse definizioni (Iglesias et al., 2009; Alsweiler et al., 2007).

Si ritiene che i meccanismi dell'iperglicemia neonatale siano multifattoriali e che la prematurità rappresenti un importante fattore di rischio nella patogenesi complessa dell'iperglicemia. La risposta all'insulina è inappropriata in neonati con peso alla nascita estremamente basso; l'aumento della secrezione di ormoni controregolatori associati allo stress (in particolare epinefrina e cortisolo) e l'insulino-resistenza si sviluppano a causa dell'elevata circolazione di marcatori infiammatori, come le citochine e catecolamine, e ciò riduce la capacità di inibire la produzione endogena di glucosio (Sunehag et al., 2001; Mitanchez-Mokhtari et al., 2004; Mitanchez, 2007).

Negli adulti gravemente malati l'iperglicemia è comunemente controllata o limitando l'assunzione di glucosio oppure attraverso la somministrazione di insulina (van Hooijdonk et al., 2016). Per quanto riguarda il trattamento dei neonati, il confronto di questi due interventi ha dimostrato l'efficacia dell'infusione continua di insulina: i neonati trattati con insulina, infatti, avevano un apporto maggiore di glucosio, un aumento di peso

più importante, meno sepsi e un aumento di produzione endogena di insulina (Meetze et al., 1998; Collins et al., 1991).

Il trattamento insulinico è un trattamento per l'iperglicemia neonatale impiegato anche con i neonati pretermine, con l'obiettivo di migliorare l'utilizzo del glucosio (Heald et al., 2012) ed è tutt'oggi molto dibattuto. Studi retrospettivi hanno riportato risultati contrastanti: dall'aumento della sopravvivenza dal 28esimo al 70esimo giorno postnatale nei neonati estremamente pretermine (Zamir et al., 2018), a risultati senza alcun effetto, fino a risultati che mostravano un aumento della mortalità e disabilità dello sviluppo neurologico a 2 anni di età nei bambini nati molto pretermine (Morgan et al., 2015; van der Lugt et al., 2010). Inoltre, nei neonati prematuri, la restrizione dell'apporto calorico può provocare una crescita discontinua e l'infusione di insulina aumenta il rischio di ipoglicemia (Beardsall et al., 2008). Studi randomizzati controllati non hanno mostrato alcun effetto benefico del trattamento insulinico sulla mortalità e gli esiti sullo sviluppo neurologico in diversi gruppi di pazienti pediatrici, tra cui neonati pretermine (Srinivasan et al., 2014; Beardsall et al., 2008; Sadhwani et al., 2016; Tottman et al., 2018).

Per quanto riguarda gli esiti sullo sviluppo cerebrale, Tayman e colleghi (2014) hanno condotto uno studio con ratti, che rappresentano degli ottimi modelli per i neonati pretermine, al fine di valutare gli effetti dell'iperglicemia moderata e grave sullo sviluppo cerebrale: i 30 cuccioli di ratto sono stati suddivisi a caso in 3 gruppi: quello di controllo, quello sottoposto a iperglicemia moderata (30% di destrosio) e quello sottoposto a iperglicemia grave (50% di destrosio). Ai ratti appartenenti ai gruppi con iperglicemia è stata somministrata una soluzione di destrosio sterile sottocutaneo alla dose di 4 ml/kg al giorno, dal secondo giorno all'undicesimo giorno di vita. I livelli di glucosio nel sangue sono stati misurati ogni giorno in tutti i gruppi di studio e alla fine dello studio i tessuti

cerebrali dei ratti sono stati rimossi ed analizzati. Dai risultati di questa ricerca è emerso che il peso dei tessuti cerebrali dei ratti nei gruppi iperglicemici era significativamente più basso rispetto al gruppo di controllo, che il peso dei tessuti cerebrali nel gruppo con iperglicemia moderata era minore rispetto al gruppo con iperglicemia grave; inoltre, la gravità del danno cerebrale e l'apoptosi (morte cerebrale programmata) erano significativamente più alti nel gruppo di iperglicemia grave, in particolare a livello dell'ippocampo. Quindi, sono stati osservati effetti dannosi causati dall'iperglicemia sul cervello in via di sviluppo dei ratti e questo porterebbe a pensare che l'iperglicemia grave possa danneggiare il cervello umano in via di sviluppo, soprattutto nei neonati pretermine. Un altro studio sembra confermare questi risultati: Alexandrou e colleghi (2009) hanno preso in esame un campione di 94 neonati estremamente pretermine (età gestazionale <27 settimane), acquisendo le immagini di risonanza magnetica della sostanza bianca e grigia ad età a termine, al fine di stabilire se l'iperglicemia durante la prima settimana di vita fosse associata con un aumento dei tassi di mortalità e con lesione cerebrale in questi bambini. È emerso quanto segue: l'iperglicemia verificatasi il primo giorno di vita è stata valutata come un fattore di rischio indipendente per la morte e rappresenta un fattore di rischio per la riduzione della sostanza bianca.

Al fine di comprendere gli esiti a lungo termine che l'iperglicemia neonatale può avere sul neurosviluppo dei bambini molto prematuri, Van der Lugt e colleghi (2010) hanno svolto uno studio follow-up retrospettivo su un campione di 859 bambini molto prematuri (età gestazionale di ≤ 32 settimane e peso alla nascita medio di 1323 gr): 66/859 bambini hanno sviluppato iperglicemia e 27 di questi bambini sono deceduti durante il ricovero, contro i 62 bambini deceduti senza iperglicemia; inoltre, la mortalità era più alta tra i bambini iperglicemici con peso alla nascita di ≤ 1000 gr e/o di età gestazionale di 24-28

settimane, rispetto al gruppo di controllo senza iperglicemia. Il tasso di sepsi è risultato essere più elevato in bambini con iperglicemia, peso alla nascita >1000 gr e/o età gestazionale di 29-32 settimane. Il campione del follow-up consisteva in un totale di 96 bambini, 33 dei quali trattati con insulina per iperglicemia e 63 senza iperglicemia (gruppo di controllo), valutati ad un'età corretta di 2 anni. I risultati consistevano in misurazioni della crescita (peso, lunghezza e circonferenza della testa), sviluppo neurologico e comportamentale: la crescita risulta essere simile, mentre l'incidenza di esiti anomali sullo sviluppo neuropsicologico e comportamentale risulta maggiore nel gruppo dei bambini esposti ad iperglicemia. Le analisi sull'iperglicemia, infine, hanno mostrato delle relazioni significative: i valori medi e massimi del glucosio del terzo e quarto giorno correlano con la mortalità. Riassumendo, i risultati di questo studio retrospettivo suggeriscono che l'iperglicemia non solo è collegata con un aumento della mortalità e con esiti negativi sullo sviluppo neuropsicologico a breve termine, ma anche ad esiti avversi a lungo termine.

Al fine di valutare ulteriormente le associazioni tra iperglicemia neonatale, trattamento insulinico ed effetti a lungo termine sul neurosviluppo, Zamir e colleghi (2020) hanno preso in esame un campione di 436 bambini di età gestazionale <27 settimane, valutando il loro sviluppo a 6,5 anni di età. Dallo studio è emerso quanto segue: la durata dell'iperglicemia neonatale è stata associata con risultati peggiori nella WISC-IV, con un decremento di 0,33 punti sul QI generale per ogni giorno di iperglicemia; inoltre, per ogni giorno di iperglicemia >8mmol/L si assiste ad una diminuzione di 0,55 punti sul punteggio totale della MABC-2 (Movement Assessment Battery for Children 2) a 6,5 anni di età. Per quanto riguarda il trattamento insulinico, questo non è stato associato né ad un peggioramento né ad un miglioramento degli esiti dello sviluppo neurologico: sono

necessari studi di controllo randomizzato per chiarire il ruolo dell'insulina nel trattamento iperglicemico nei neonati estremamente pretermine. Ciò che però appare chiaro è l'importanza di monitorare in modo costante e continuativo la glicemia di questi bambini, al fine di ridurre al minimo episodi di squilibri glicemici rimasti silenti e tutte le conseguenze a breve e lungo termine che essi comportano.

2.4 Monitoraggio della glicemia, dolore procedurale ed effetti a lungo termine ad esso associati nei bambini prematuri

Come già visto nei paragrafi precedenti l'instabilità neonatale del glucosio, tra cui ipoglicemia e iperglicemia, è stata associata ad esiti negativi del neurosviluppo, soprattutto in bambini molto pretermine. Il monitoraggio tradizionale della glicemia prevede ripetute punture del tallone del neonato, tendenzialmente due volte al giorno, e può essere considerato una pratica invasiva e dolorosa, con potenziali effetti avversi aggiuntivi sul neurosviluppo (Ranger et al., 2013). A questo proposito, uno studio di Carbajal e colleghi (2008) ha mostrato che il dolore derivato dalla puntura del tallone rappresenta il 20% del totale delle procedure dolorose in terapia intensiva neonatale.

In studi precedenti, sono state valutate la sicurezza e l'efficacia dell'infusione di insulina per ridurre l'iperglicemia (Beardsall et al., 2008; Beardsall et al., 2013), ma questo approccio ha portato ad un aumento degli eventi ipoglicemici senza alcun miglioramento degli esiti predefiniti (Beardsall et al., 2008; Agus et al., 2012), o ad un aumento della mortalità prima dei 28 giorni di vita in ampi studi randomizzati (Beardsall et al., 2008). Tuttavia, nuove tecnologie come i sistemi di monitoraggio continuo del glucosio (CGM) e gli algoritmi di controllo avanzato per la gestione dell'apporto del glucosio o dell'insulina in tempo reale (Agus et al., 2012) possono descrivere meglio il cambiamento

del glucosio nel tempo e consentire il raggiungimento di uno stretto controllo glicemico in modo sicuro. Il monitoraggio continuo del glucosio è una pratica ben consolidata nella gestione del diabete mellito, ma il suo ruolo nel controllo glicemico neonatale sembra meno chiaro (McKinlay et al, 2017).

Studi recenti sembrano però dimostrare che i sensori sottocutanei per il monitoraggio continuo del glucosio siano sicuri (Beardsall et al., 2013) ed efficaci nel migliorare il controllo glicemico nei neonati pretermine (Galderisi et al., 2017). Studi clinici su neonati (Beardsall et al., 2008; McKinlay et al., 2015) hanno dimostrato che i sensori CGM possono essere mantenuti fino a 7 giorni sia in neonati a termine che in neonati pretermine (Galderisi et al., 2017; Beardsall et al., 2008).

I dispositivi di monitoraggio continuo del glucosio misurano la concentrazione di glucosio del liquido interstiziale. I biosensori sottocutanei sono di due tipi: fibre di microdialisi ed elettrodi amperometrici ad ago, ma i primi hanno avuto un uso limitato nelle ricerche con neonati (Baumeister et al., 2001; Hildingsson et al., 1996). Per quanto riguarda i secondi, questi sono costituiti da un sensore ad ago sottile collegato ad un trasmettitore non impiantabile, che alimenta il sensore e invia dati grezzi su un monitor via cavo o via Bluetooth, dati che possono apparire in tempo reale sul monitor oppure vengono salvati per un download successivo (McGarraugh et al., 2009). Gli elettrodi ad ago e i trasmettitori sono generalmente posizionati lateralmente sulla coscia dei neonati e sono utilizzati per un massimo di 7 giorni (Harris et al., 2010; Beardsall et al., 2013). Alcuni dei neonati, ma non tutti, sembrano provare un breve dolore all'inserimento dell'elettrodo ad ago, ma i sensori sono successivamente ben tollerati nella maggior parte dei neonati e le complicazioni sono rare (Harris et al., 2010; Harris et al., 2014). I dati grezzi del segnale dell'elettrodo vengono generati approssimativamente ogni 10 secondi

e vengono elaborati per fornire una lettura del glucosio ogni 5 minuti, fornendo così un output quasi continuo. Ci sono tuttavia alcuni limiti da tenere presenti: questi dispositivi non visualizzano dati quando le concentrazioni di glucosio scendono al di sotto di 40 mg/dl, sebbene l'analisi retrospettiva e la calibrazione del segnale grezzo siano comunque possibili (Signal et al., 2012). I dispositivi sottocutanei possono anche non fornire letture in presenza di edema cutaneo significativo o disidratazione e con uso di vasopressori.

Lo studio NIRTURE di Beardsall e colleghi del 2007 sul trattamento insulinico precoce è stato il primo grande studio (N = 389) che ha utilizzato CGM senza visualizzazione in tempo reale per rilevare l'iperglicemia in bambini con peso alla nascita molto basso. Il monitoraggio continuo del glucosio è stato ben tollerato, anche in bambini di età compresa tra le 23 e le 24 settimane di gestazione, con un intervento minimo del personale infermieristico (Beardsall et al., 2005). Più recentemente, uno studio randomizzato controllato di neonati con basso peso alla nascita ha dimostrato che il CGM rileva quasi tre volte più episodi di ipoglicemia ($<2,8$ mmol/L [<50 mg/dl]) rispetto alla misurazione intermittente della glicemia, e la durata media di ogni episodio era di 95 minuti (Uettwiller et al., 2015). In un altro studio randomizzato (N = 43) si è confrontato il CGM in tempo reale con il monitoraggio intermittente della glicemia nei neonati con peso alla nascita molto basso, rilevando che il CGM ha ridotto la durata media degli episodi ipoglicemici $<2,8$ mmol / L (<50 mg / dl) del 50% ed il numero di prelievi di sangue capillare fino al 25% (Uettwiller et al., 2015).

Nella loro ricerca Galderisi e colleghi (2017) hanno cercato di valutare se la somministrazione di glucosio guidata dal monitoraggio continuo fosse più efficace del monitoraggio della glicemia standard, nel mantenimento dell'euglicemia. Il campione era rappresentato da 50 neonati molto prematuri di ≤ 32 settimane di gestazione o con peso

alla nascita ≤ 1500 g, assegnati in modo casuale ad uno dei due metodi, entro 48 ore dalla nascita: il gruppo sperimentale riceveva infusioni di glucosio con velocità guidata dal computer e basato su un algoritmo di controllo che sfruttava la misura della glicemia in continua (GIR) mentre il gruppo di controllo riceveva glucosio seguendo la terapia standard (due misurazioni al giorno e conseguente somministrazione di glucosio). I risultati di questo studio hanno mostrato quanto segue: i neonati nel gruppo di monitoraggio continuo del glucosio hanno avuto una maggiore percentuale di tempo trascorso nell'intervallo euglicemico (84% vs 68% dell'altro gruppo), una diminuzione del tempo trascorso in ipoglicemia lieve e grave e in iperglicemia grave, rispetto al gruppo con rilevazione con metodo tradizionale; inoltre, l'uso di CGM ha anche ridotto la variabilità glicemica.

Alcuni studiosi poi, si sono chiesti se vi fossero delle differenze in termini di dolore percepito tra il metodo tradizionale di rilevamento della glicemia e quello del monitoraggio continuo.

Galderisi e colleghi (2018) hanno condotto uno studio controllato in singolo cieco, al fine di confrontare il dolore procedurale associato all'inserimento del dispositivo CGM con la procedura standard di puntura del tallone, utilizzando la scala Premature Infant Pain Profile (PIPP). Il campione era formato da 50 bambini prematuri nati a ≤ 32 settimane di gestazione o con peso alla nascita ≤ 1500 g. Da questo studio è emerso che l'inserimento del dispositivo CGM è associato ad un punteggio PIPP medio inferiore rispetto alla procedura di puntura del tallone; inoltre, la frequenza cardiaca è aumentata maggiormente dopo la procedura standard rispetto all'inserimento del dispositivo CGM e la saturazione dell'ossigeno è diminuita di più. Questi risultati sembrano suggerire che il metodo del

CGM sia preferibile a quello tradizionale in termini di dolore percepito dai neonati prematuri.

Questa evidenza è importante poiché sono sempre più numerosi gli studi clinici sugli effetti a lungo termine dello stress procedurale ripetuto e del dolore ad esso associato, nell'unità di terapia intensiva neonatale, in relazione allo sviluppo del cervello, al neurosviluppo e alla programmazione dei sistemi di stress (Grunau, 2013). Alcuni studi hanno dimostrato come gli stimoli dolorosi influenzino sia le abilità sensoriali che cognitive (Vinall et al., 2014), così come la capacità di elaborazione del dolore in età successive (Cong et al., 2017; Hohmeister et al., 2010). In particolare, una maggiore esposizione al dolore è associata in modo indipendente con lo sviluppo motorio e cognitivo a 8 e 18 mesi di età corretta (Grunau et al., 2009), QI all'età di 7 anni (Vinall et al., 2013) e comportamenti internalizzanti (sintomi depressivi, ansiosi, somatici) a 18 mesi (Vinall et al., 2013) e in età scolare (Ranger et al., 2013). Quest'ultimi, tutti sensibili allo stress, sembrano essere maggiormente relati alla programmazione alterata dell'asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrenale (HPA). Inoltre, una maggiore esposizione a procedure dolorose in terapia intensiva neonatale sembra sia associata alla riprogrammazione del sistema dell'ormone dello stress: Grunau e colleghi (2005) hanno rilevato che una maggiore esposizione cumulativa al dolore procedurale neonatale sembra essere associata a risposte più basse di cortisolo allo stress a 32 settimane di età postmestruale. Al contrario, nei neonati nati ad età gestazionale estremamente bassa (24-28 settimane di gestazione) a 8 e 18 mesi di età corretta i livelli di cortisolo erano elevati e questo era associato all'esposizione a un numero maggiore di procedure invasive dalla nascita all'età equivalente a termine (Grunau et al., 2004). Tra i bambini nati ad età gestazionale estremamente bassa ci sono prove di un passaggio da bassi livelli di cortisolo basale a 3

mesi, a livelli relativamente alti a 8 e 18 mesi di età corretta, il che suggerisce una "riprogrammazione" dei sistemi endocrini dello stress (Grunau et al., 2007). Gli studi sopracitati porterebbero a pensare che ci sia un collegamento tra il dolore neonatale percepito durante le pratiche cliniche in terapia intensiva neonatale ed esiti a breve e lungo termine sullo sviluppo neuro-psicologico nella popolazione clinica dei bambini prematuri.

Tuttavia, bisogna tenere presente che il monitoraggio continuo del glucosio è un metodo ancora in fase di sperimentazione e la letteratura è ancora scarsa circa il suo reale impatto durante la prima settimana di vita sul neurosviluppo in neonati pretermine. Per portare questo approccio a diventare lo standard clinico nella popolazione dei bambini prematuri, sono necessari ulteriori studi che dimostrino il suo reale vantaggio, rispetto al metodo standard, sullo sviluppo neuro-cognitivo a breve e lungo termine.

CAPITOLO 3

La ricerca

3.1 Introduzione alla ricerca: cenni delle funzioni attentive e mnestiche

Prima di procedere alla descrizione della ricerca mi sembra doveroso introdurre brevemente i due costrutti di attenzione e memoria di riconoscimento visivo, due domini cognitivi potenzialmente influenzati nel loro sviluppo dalla nascita pretermine. Essi sono strettamente relati alla ricerca oggetto della presente tesi e qui valutati attraverso i due paradigmi sperimentali somministrati al nostro campione di bambini nati prematuri all'età corretta di 12 mesi.

L'attenzione può essere definita come un costrutto multidimensionale che include tre sistemi di attenzione: *orienting*, *alerting* ed *executive attention* (Posner et al., 1990). L'attenzione selettiva (*orienting*) rappresenta la capacità di ancoraggio, disimpegno e spostamento dell'attenzione; l'attenzione sostenuta (*alerting*) è la capacità di raggiungere e mantenere uno stato di vigilanza in risposta a stimoli provenienti dall'ambiente; infine, l'attenzione esecutiva è una forma di attenzione più autogenerata, che è pianificata e diretta all'obiettivo (Posner et al., 1990; Mezzacappa, 2004). Le funzioni esecutive, di cui attenzione e memoria sono dei precursori nelle popolazioni infantili, sono particolarmente influenzate dalla nascita pretermine (Aarnoudse-Moens et al., 2009; Mulder et al., 2009) e l'effetto dell'imaturità neonatale è evidente soprattutto nella pianificazione, poiché i bambini nati in età gestazionali successive mostrano punteggi simili ai bambini nati a termine, mentre le difficoltà sono più specifiche nei bambini estremamente prematuri (Mulder et al., 2009). È proprio sui sotto-processi di disimpegno e spostamento dell'attenzione che la presente ricerca si è soffermata, utilizzando il paradigma del *Gap-Overlap*, per valutarne gli effetti.

Per quanto concerne la memoria di riconoscimento visivo, questa è una forma di memoria fondamentale, che emerge molto precocemente e la sua caratteristica distintiva è la risposta alla novità, che riflette un adattamento biologico (Rose, 2004). Proprio in nome di questa preferenza per la novità, se ad un bambino a termine vengono presentati due stimoli (uno nuovo ed uno già noto), dopo un determinato periodo di tempo il bambino manifesterà una durata dello sguardo maggiore verso lo stimolo nuovo (Fagan, 1970), dimostrando di aver assimilato l'informazione a cui è stato familiarizzato (stimolo noto). Questo sembra però non accadere per i bambini nati prematuri, i quali non solo sarebbero più lenti nell'orientarsi verso gli stimoli e nel riconoscerli, ma anche nel processare le informazioni, rispetto ai bambini nati a termine, a 5, 7 e 12 mesi di vita (Rose et al., 2002). Questi deficit a carico delle funzioni mnestiche sarebbero da ascrivere ad un volume ridotto dell'ippocampo, struttura cruciale per il corretto funzionamento di questi processi, come emerge da alcune ricerche con MRI (Peterson et al., 2000; Beauchamp, 2008).

3.2 Scopo della ricerca

Lo scopo del presente studio è quello di verificare se esistano o meno delle differenze sugli esiti del neurosviluppo in un gruppo di bambini nati molto pretermine, valutati a 12 mesi di età corretta, rispetto ai risultati normativi (ottenuti in letteratura da studi con bambini nati a termine). In particolare, si vogliono valutare il funzionamento dell'attenzione e della memoria di riconoscimento visivo. Inoltre, si vuole valutare se esista o meno una correlazione tra gli esiti del neurosviluppo ai 12 mesi di età corretta e il tempo speso in ipo o iperglicemia durante la prima settimana di vita o la variabilità glicemica.

Bisogna sottolineare che non esistono ancora molti studi che monitorano le variazioni glicemiche dei bambini prematuri, nella prima settimana di vita, in modo continuo ed oggettivo. Col metodo di rilevazione tradizionale, difatti, è difficile associare in maniera univoca l'esito dei follow-up con le variazioni glicemiche alla nascita, poiché alcuni eventi glicemici non vengono rilevati, rimanendo silenti.

Data, quindi, l'importanza del monitoraggio continuo ed oggettivo della glicemia per poter rintracciare questi eventi glicemici neonatali in modo puntuale, il campione reclutato nella presente ricerca ha indossato, per circa una settimana dopo la nascita, un sensore che ha permesso di misurare in continua i valori di glicemia. Lo scopo più ampio della ricerca in cui si inserisce questa tesi, è quello di valutare se la terapia innovativa basata sull'uso del sensore di misura continuo e del controllore che predice gli andamenti glicemici fornendo informazioni a priori al personale sanitario circa la dieta da fornire ai neonati per evitare ipo e iperglicemie, ha o meno un impatto sul neurosviluppo. Per questo motivo, metà dei neonati sono stati sottoposti alla terapia innovativa (gruppo sperimentale) mentre l'altra metà al trattamento standard della glicemia (la dieta da fornire viene decisa in base alle misurazioni eseguite due volte al giorno – gruppo di controllo). In quest'ultimo campione, il sensore di misurazione della glicemia misurava e salvava i dati senza renderli visibili al personale sanitario. A tal proposito, pare che il monitoraggio della glicemia standard, associato a dei trattamenti rapidi di correzione di picchi ipo- ed iperglicemici, possa addirittura essere deleterio per lo sviluppo di questi bambini (a causa della rapidità di correzione del tasso glicemico). Tuttavia, non prenderò in considerazione questo aspetto, poiché è stato approfondito in un'altra tesi dalla mia collega Livia Avagliano.

È importante precisare che, per il momento la nostra è una descrizione puramente descrittiva e qualitativa dei dati, poiché una numerosità campionaria così esigua non ci permette di fare delle inferenze statistiche. Inoltre, riteniamo sia necessario che questi bambini vengano monitorati longitudinalmente, attraverso dei follow-up ad età successive, avvalendosi non solo di scale cliniche come le scale Bayley, ma anche di test sperimentali, per cercare di valutare precocemente deficit (nel nostro caso attentivi e mnemonici in particolare) e per una visione a tutto tondo sulle traiettorie evolutive di questa popolazione clinica.

3.3 Ipotesi di ricerca

Dalla letteratura è emerso che i bambini prematuri presentano, tra gli altri, problemi di natura metabolica, quali l'ipoglicemia e l'iperglicemia, e come questi eventi abbiano un impatto sul loro sviluppo neurologico e comportamentale. Considerando ciò, quindi, abbiamo formulato le seguenti ipotesi di ricerca:

- Ci aspettiamo che il nostro campione di bambini nati prematuri totalizzi punteggi inferiori sia nella valutazione delle scale Bayley III, sia per quanto riguarda la performance nei due paradigmi sperimentali somministrati loro, rispetto ai valori normativi dei bambini nati a termine.
- Ci aspettiamo altresì, una correlazione inversa tra il numero degli episodi ipo- ed iperglicemici verificatisi durante i primi 7 giorni di vita e gli esiti sul neurosviluppo.

3.4 Partecipanti

Questo elaborato, come già accennato precedentemente, si inserisce in un progetto di ricerca più ampio, iniziato dalla mia collega Livia Avagliano, con un campione di 9 pazienti e continuato dalla sottoscritta con altri 5 pazienti; il campione totale oggetto di analisi è composto, quindi, da 14 pazienti.

I partecipanti reclutati per questo progetto sono 14 bambini nati prematuri di 12 mesi di età corretta, i quali erano stati reclutati alla nascita e seguiti durante la loro prima settimana di vita presso la Terapia Intensiva Neonatale (TIN) dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Per essere arruolati, i neonati dovevano o essere nati entro 33 settimane di gestazione o avere peso inferiore a 1500 gr, avere peso alla nascita maggiore di 500 gr, non avere patologie note a carico del sistema nervoso e del cervello ed essere disponibili ad iniziare il monitoraggio glicemico entro 48 ore dalla nascita. I bambini alla nascita avevano un'età compresa tra le 24 e le 33 settimane (età media: 29,7 settimane) e un peso alla nascita compreso tra i 610 e i 2390 g (peso medio: 1308 g) e sono stati valutati in questo primo follow-up a 12 mesi di età corretta. Di questi 14 bambini, 6 sono di sesso femminile e 8 di sesso maschile e, di questi, 7 avevano genitori di origine straniera (3 maschi, con almeno un genitore di origine albanese, ghanese e romena, e 4 femmine, una la cui famiglia è di origine bengalese, un'altra, la cui mamma proviene dall'Est-Europa e altre due con entrambi i genitori dell'Est Europa). Questo campione di 14 bambini nati prematuri al momento della nascita è stato diviso in maniera randomizzata in due gruppi, che sono stati sottoposti a due trattamenti diversi, uno basato sul monitoraggio standard della glicemia ed uno basato sul monitoraggio continuo. È importante sottolineare che questa è una ricerca condotta in doppio cieco: né gli sperimentatori che somministravano il follow-up, né chi somministrava le *scale Bayley*, e neppure chi si occupava della

codifica dei video era a conoscenza a quale gruppo il bambino appartenesse; questo per evitare eventuali mancanze di oggettività nella valutazione ed essere il più imparziali possibile.

3.5 Materiali e procedure

I bambini arruolati nella presente ricerca sono stati valutati tra giugno 2021 e gennaio 2022 all'interno dei reparti di Diabetologia e di Pediatria dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Prima dell'arrivo del genitore e del bambino veniva allestito il *lab-mobile*, cioè tutta la strumentazione di cui avevamo bisogno per somministrare i due paradigmi sperimentali e le scale Bayley al bambino. Questa consisteva in: un monitor, sul quale venivano proiettati gli stimoli, un laptop sul quale attraverso il programma E-prime si avviava la presentazione degli stimoli di entrambe le condizioni sperimentali, una videocamera collegata ad un computer portatile, a sua volta collegato al monitor, dal quale si acquisivano i video che riprendevano i movimenti oculari del bambino, attraverso l'uso di un programma che consentiva la visualizzazione sia di ciò che appariva sul monitor che il bambino guardava, sia le immagini video del bambino durante la somministrazione dei paradigmi.

Il bambino ed il genitore (spesso era presente solo uno dei due caregiver) venivano accolti dalla dottoressa Maria Cusinato, responsabile del follow-up ed in particolare della somministrazione delle scale Bayley, e dalla sottoscritta, che la affiancava in questi compiti in qualità di tirocinante. Dopo una fase iniziale di conoscenza, in cui si cercava di mettere a proprio agio sia il bambino che il caregiver, venivano somministrati al bambino, uno dopo l'altro, i due paradigmi sperimentali al computer (*Gap-Overlap* e *Simultaneous Stream Change Detection Task*) in ordine controbilanciato tra i pazienti e

successivamente le scale Bayley. La durata media di somministrazione per ciascun paradigma è stata di circa 4 minuti per ciascuna condizione, mentre la codifica dei movimenti saccadici è stata effettuata a posteriori, attraverso il programma VirtualDub e descritta attraverso tabelle di codifica su Excel.

Per quanto riguarda la somministrazione delle Scale Bayley, abbiamo utilizzato il kit messo a disposizione dall'Azienda Ospedaliera di Padova, comprensivo di manuale di istruzioni per la somministrazione degli item, tabelle normative per la valutazione dei punteggi nelle diverse sotto-scale, materiali di gioco (campanella, tazza, cubi, pastelli, papera gommosa, libretti con figure, braccialetto brillante, orso, scatola trasparente, ecc.) utili a valutare lo sviluppo cognitivo, linguistico e motorio del bambino, e un questionario sullo sviluppo socio-emozionale del bambino, somministrato e compilato dal caregiver.

3.5.1 Scale Bayley

Le Scale Bayley III (2006) sono uno strumento di valutazione dello sviluppo globale, utilizzato nei primi anni di vita (da 1 mese fino 42 mesi di vita), adatto anche alla valutazione dei bambini nati pretermine.

Le scale Bayley venivano somministrate al bambino all'interno di stanze ambulatoriali, su di una scrivania bianca, dietro la quale abbiamo posizionato i bambini, seduti in braccio ai loro caregiver, di fronte a noi; sulla scrivania non vi erano oggetti di alcun tipo in modo da non distrarre il bambino dal compito richiesto. Appena prima della somministrazione venivano fatte alcune domande al genitore: il loro grado di istruzione, l'occupazione, in caso di genitori stranieri che lingua si parlasse prevalentemente a casa, se il bambino avesse fratelli e/o sorelle, quali fossero le sue attività preferite e se frequentasse il nido. Gli incontri avvenivano sempre tra le 14.30 e le 18.30, in varie fasce orarie, con una durata

complessiva di circa 1h30, tempo in cui venivano somministrate le scale Bayley e i due paradigmi sperimentali. La valigia contenente il materiale per lo svolgimento delle attività era stata posizionata in modo che non fosse accessibile, né visibile ai bambini, per evitare distrazioni.

Prima di iniziare la somministrazione delle scale Bayley, bisognava individuare il livello di base del bambino e, trattandosi di bambini prematuri bisognava applicare una correzione all'età che avevano al momento della valutazione e calcolare la loro età corretta: si sottraeva all'età cronologica del bambino la differenza tra la data presunta del parto e la sua età alla nascita (ad esempio, un bambino che ha un'età cronologica di 14 mesi, se è nato a 32 settimane, sarà nato 8 settimane prima della data presunta del parto, per cui la sua età corretta sarà di 12 mesi). I bambini del nostro campione avevano tutti un'età corretta di 12 mesi al momento della valutazione; quindi, il loro gruppo di partenza erano gli item del gruppo I (figura 4).

Tabella 2-1
Punti di partenza delle Bayley-III determinati dall'età in mesi e giorni

Età	Punto di partenza	
Da 16 giorni	a 1 mese e 15 giorni	A
Da 1 mese e 16 giorni	a 2 mesi e 15 giorni	B
Da 2 mesi e 16 giorni	a 3 mesi e 15 giorni	C
Da 3 mesi e 16 giorni	a 4 mesi e 15 giorni	D
Da 4 mesi e 16 giorni	a 5 mesi e 15 giorni	E
Da 5 mesi e 16 giorni	a 6 mesi e 15 giorni	F
Da 6 mesi e 16 giorni	a 8 mesi e 30 giorni	G
Da 9 mesi e 0 giorni	a 10 mesi e 30 giorni	H
Da 11 mesi e 0 giorni	a 13 mesi e 15 giorni	I
Da 13 mesi e 16 giorni	a 16 mesi e 15 giorni	J
Da 16 mesi e 16 giorni	a 19 mesi e 15 giorni	K
Da 19 mesi e 16 giorni	a 22 mesi e 15 giorni	L
Da 22 mesi e 16 giorni	a 25 mesi e 15 giorni	M
Da 25 mesi e 16 giorni	a 28 mesi e 15 giorni	N
Da 28 mesi e 16 giorni	a 32 mesi e 30 giorni	O
Da 33 mesi e 0 giorni	a 38 mesi e 30 giorni	P
Da 39 mesi e 0 giorni	a 42 mesi e 15 giorni	Q

Figura 4. Tabella atta a stabilire gli item di partenza da somministrare al bambino (Bayley, 2006).

Per ogni sottoscala si partiva dalla lettera I e la scelta della scala (cognitiva, linguistica, o motoria) dipendeva dall'osservazione qualitativa del clinico: lo scopo era quello di creare alleanza terapeutica affinché il bambino si sentisse a suo agio e fosse collaborativo; quindi, attraverso l'osservazione del bambino nel momento in cui entrava nella stanza, stava a noi capire se mostrasse preferenza, per esempio, più verso il movimento o più verso la manipolazione degli oggetti e scegliere di conseguenza la scala da somministrargli per prima. Generalmente siamo sempre partiti dalla scala cognitiva, per poi passare a quella linguistica ed infine alle scale fino e grosso-motorie.

Le scale Bayley presentano un manuale delle indicazioni, che spiega come deve essere somministrata ciascuna scala, quando dare il punto al bambino e poi come calcolare i punteggi. In ogni scala, per ciascun item viene descritto il comportamento che si deve osservare affinché si possa considerare superato il compito, per assegnare, o meno, il punteggio; è indicato inoltre il tipo di stimolo e di materiale da utilizzare per valutare quella specifica attività. Qui alcuni esempi di item e le abilità che valutano: nella figura 5 troviamo l'item 34 della scala fino-motoria, che valuta la presa del bambino, mentre la figura 6 rappresenta l'item 54, sempre della scala della motricità fine, che valuta la capacità del bambino di impilare i cubi e la sua coordinazione oculo-manuale.



Figure 5 e 6. Bambino afferra un pastello (item 34, scala fino-motoria) ed impila dei cubi (item 54, scala fino-motoria), (Weiss, Oakland, Aylward, 2010).

Durante la somministrazione delle prove si segnava sui protocolli le prove superate dal bambino (assegnandogli un punto per ogni prova superata) e quelle non superate; tuttavia, se in un secondo momento si fosse osservato un comportamento che non si era manifestato durante la somministrazione degli item precedenti, si poteva correggere la scheda, assegnando il punteggio al bambino. La base-line si riteneva superata dopo la risoluzione positiva dei primi 3 item consecutivi, i quali, se non fossero stati superati dal bambino, avrebbero comportato la retrocessione al gruppo di item precedenti. Il test si riteneva concluso dopo che il bambino, per 5 item consecutivi, non aveva risposto correttamente alle richieste dello sperimentatore (Bayley, 2006).

Infine, si passava all'assegnazione dei punteggi: i punteggi grezzi si ottenevano sommando tutti gli item precedenti al livello base individuato e tutti gli item superati dal bambino durante la valutazione, si consultavano le tabelle normative contenute nel manuale e, incrociando i punteggi calcolati con l'età corretta del bambino al momento della valutazione, si individuavano i punteggi scalati e quelli compositi, il rango percentile e l'intervallo di confidenza per ciascuna scala somministrata.

3.5.2 Paradigma del *Gap-Overlap*

Il paradigma del *Gap-Overlap* viene usato nella ricerca in psicologia come indicatore dei processi di orientamento e di disimpegno dell'attenzione.

La saccade è un movimento dell'occhio del tipo più frequente e consiste in rapidi movimenti degli occhi eseguiti per portare la zona di interesse a coincidere con la fovea.

Per programmare una saccade successiva bisogna prima disancorare l'attenzione dalla posizione in cui si trova lo stimolo di fissazione centrale ed i bambini prematuri hanno dimostrato delle difficoltà in questa capacità, come visto all'inizio di questo capitolo.

L'efficienza di questo disimpegno può essere misurata nella condizione del *Gap* (traducibile con buco, spazio vuoto, Figura 7) in questo paradigma: in questa condizione, infatti, lo stimolo centrale sparisce lasciando un 'vuoto' centrale prima che appaia lo stimolo periferico e permetterebbe, quindi, al bambino di disancorare l'attenzione dallo stimolo centrale più velocemente. Questo disimpegno precoce è noto come "*effetto gap*" (Saslow, 1967) e si traduce in una riduzione della latenza saccadica rispetto a quella che si osserva nella condizione di *Overlap* (sovrapposizione, Figura 8), in cui lo stimolo periferico appare, mentre quello centrale rimane al centro dello schermo.

Tendenzialmente, sia nei bambini che negli adulti, l'orientamento allo stimolo periferico è più veloce nella condizione di *Gap*, rispetto a quella di *Overlap* (Fischer & Weber 1993). Nei bambini pretermine si dovrebbe riscontrare un "*effetto Gap*" maggiore, considerata la tendenza di questi bambini a fissare per più tempo lo stimolo di fissazione centrale, prima di spostare l'attenzione verso lo stimolo periferico, che in questa condizione appunto scompare.

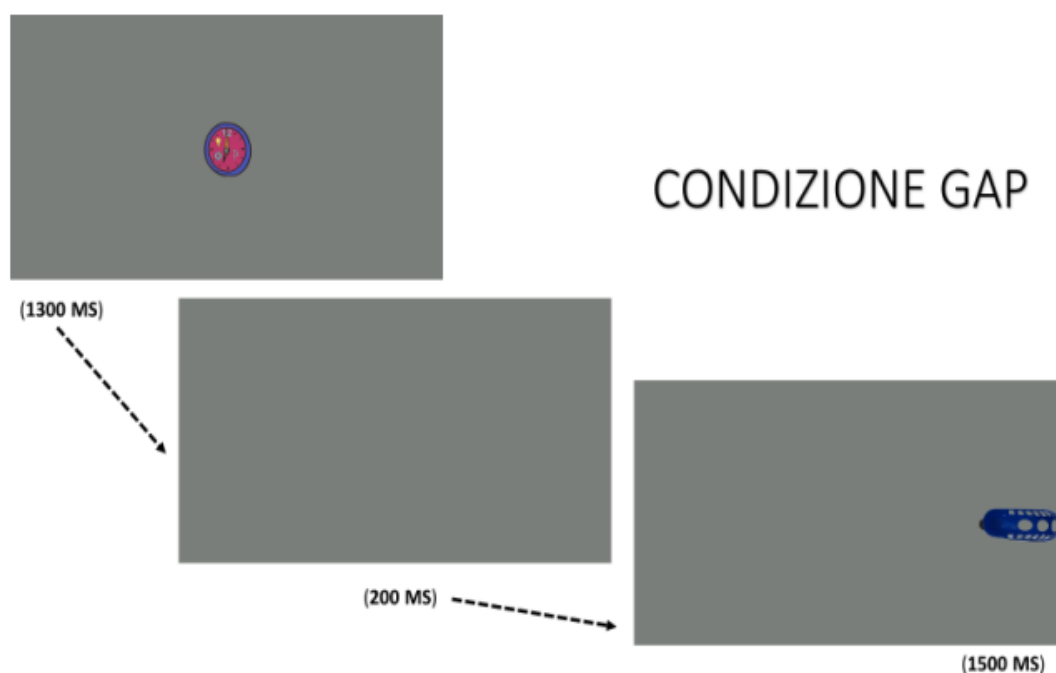


Figura 7. Lo stimolo di fissazione centrale resta per circa 1300 ms, dopodiché scompare e appare la schermata vuota. Dopo 200 ms, compare lo stimolo periferico (a destra o sinistra, secondo una modalità randomizzata), il quale resta per 1500 ms, per poi scomparire.

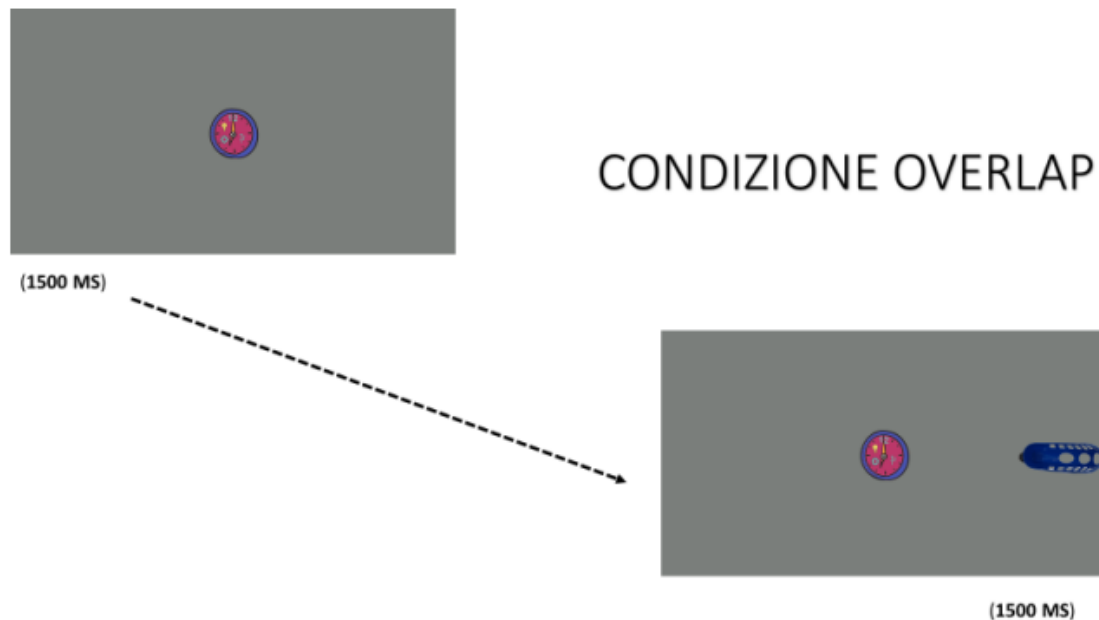


Figura 8. Lo stimolo centrale resta per circa 1500 ms, successivamente lateralmente (a destra, o a sinistra, in maniera randomizzata) compare lo stimolo periferico ed entrambi restano sullo schermo per circa 1500 ms.

Per la somministrazione di entrambi i paradigmi sperimentali si chiedeva al genitore di tenere il bambino seduto sulle ginocchia, in modo che fosse posizionato al centro dello

schermo. Si chiedeva poi loro di non interferire con il compito e di provare a trasmettere tranquillità al bambino affinché fosse a suo agio, cercando di calmarlo se eventualmente avesse mostrato segni di distress.

Una telecamera era posizionata dietro al monitor dal quale il bambino avrebbe guardato gli stimoli ed era collegata ad un pc portatile, sul quale veniva registrato attraverso un programma sia ciò che il bambino guardava dal monitor, sia il bambino stesso durante tutto l'esperimento. Quindi si avviava il programma di presentazione degli stimoli (E-prime) da un altro laptop, collegato al monitor su cui venivano proiettati gli stimoli, si registrava il nome del soggetto e si cominciava con la presentazione. Prima che apparissero i trial, una papera gialla animata appariva al centro del monitor, accompagnata da un suono, con lo scopo di attirare l'attenzione del bambino verso lo schermo e assicurarci che guardasse al centro prima di cominciare; successivamente si dava il via ai trial veri e propri.

Ciascun blocco era costituito da 30 trial, 15 in condizione di Gap e 15 in condizione di *Overlap*, che venivano presentati al bambino in modo randomizzato; allo stesso modo, gli stimoli potevano apparire alla periferia destra o sinistra rispetto allo stimolo centrale, sempre in maniera randomizzata e bilanciata. Dopo che il primo blocco era stato guardato dal bambino si faceva partire il blocco di trial successivo, che partiva ancora con la papera gialla animata al centro dello schermo (questo accadeva ad ogni interruzione tra un blocco e un altro di trial). Una volta che il bambino non mostrava più interesse, oppure segni di distress o aveva completato 4 blocchi di trial, si interrompeva l'esperimento e si passava all'altro compito, o alle scale Bayley, se l'altro paradigma era stato precedentemente somministrato.

3.5.3 Simultaneous Stream Change Detection Task

L'altro paradigma che abbiamo usato è quello del *Simultaneous Stream Change Detection Task*. Nel nostro esperimento, sullo schermo è stato utilizzato uno sfondo nero, al cui centro abbiamo collocato una papera animata associata ad un suono, per catturare l'attenzione del bambino. Ai lati sono stati posti due riquadri bianchi (uno a destra e uno a sinistra), nei quali sono stati proiettati gli stimoli. Anche questo paradigma era diviso in blocchi di stimoli della durata di 20 secondi: a destra o a sinistra, per tutta la durata di ciascun blocco, sono stati proiettati uno o due stimoli identici (che non variavano, né per la posizione, né per la forma, né per il colore; “*no changing*” *stimulus*), mentre al lato opposto, venivano proiettati simultaneamente stimoli nuovi, che, da trial a trial, variavano, per tutta la durata del singolo blocco (“*changing*” *stimulus*). Come per l'altro paradigma, anche in questo, una volta che il bambino aveva guardato tutto il primo blocco di stimoli, si passava a quello successivo, e così via, finché il bambino non mostrava più interesse, oppure manifestava segni di distress. In maniera randomizzata, sono state alternate sia le posizioni in cui le condizioni di novità e di familiarità venivano presentate (lato destro o sinistro della fissazione) sia la numerosità degli stimoli, per cui poteva capitare che al primo blocco di stimoli il bambino si trovasse a dover discriminare un solo oggetto per coppia, oppure due oggetti per coppia di stimoli. Di seguito un esempio di come il paradigma si presentava al bambino nella condizione di numerosità minore (Figura 9) e maggiore (Figura 10).

SET SIZE 1

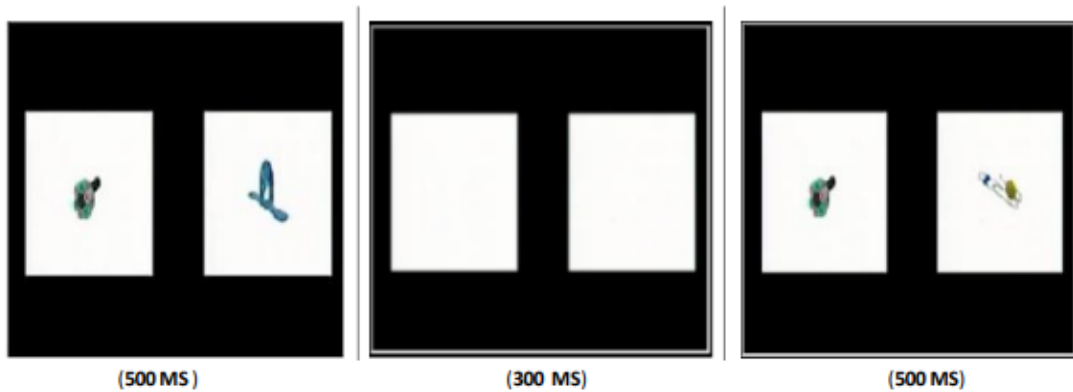


Figura 9. In questa condizione, denominata SET SIZE 1, si può osservare come, in questo caso, a sinistra compaia uno stimolo che resta invariato per tutta la durata del blocco di stimoli, mentre a destra compare lo stimolo nuovo, per un tempo pari a 500 ms; quindi, segue una diapositiva priva di stimoli che dura per 300 ms. In seguito, compare il trial successivo, nel quale, a sinistra, lo stimolo resta invariato, mentre a destra appare quello nuovo per altri 500 ms, e così via fino alla fine del gruppo di trials.

SET SIZE 2

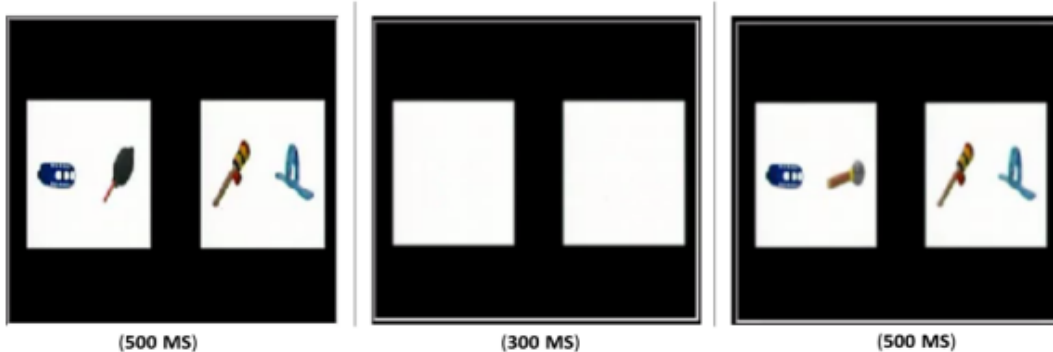


Figura 10. In questa condizione, denominata *Set Size 2*, a destra lo stimolo non cambia, mentre a sinistra cambia uno dei due stimoli. I tempi di presentazione degli stimoli sono analoghi a quelli della condizione *Set Size 1*.

3.5.4 Codifica delle saccadi

La codifica dei movimenti saccadici è stata effettuata utilizzando VirtualDub, programma usato per la codifica dei movimenti oculari. Ecco come si presentava la schermata del programma (Figura 11).

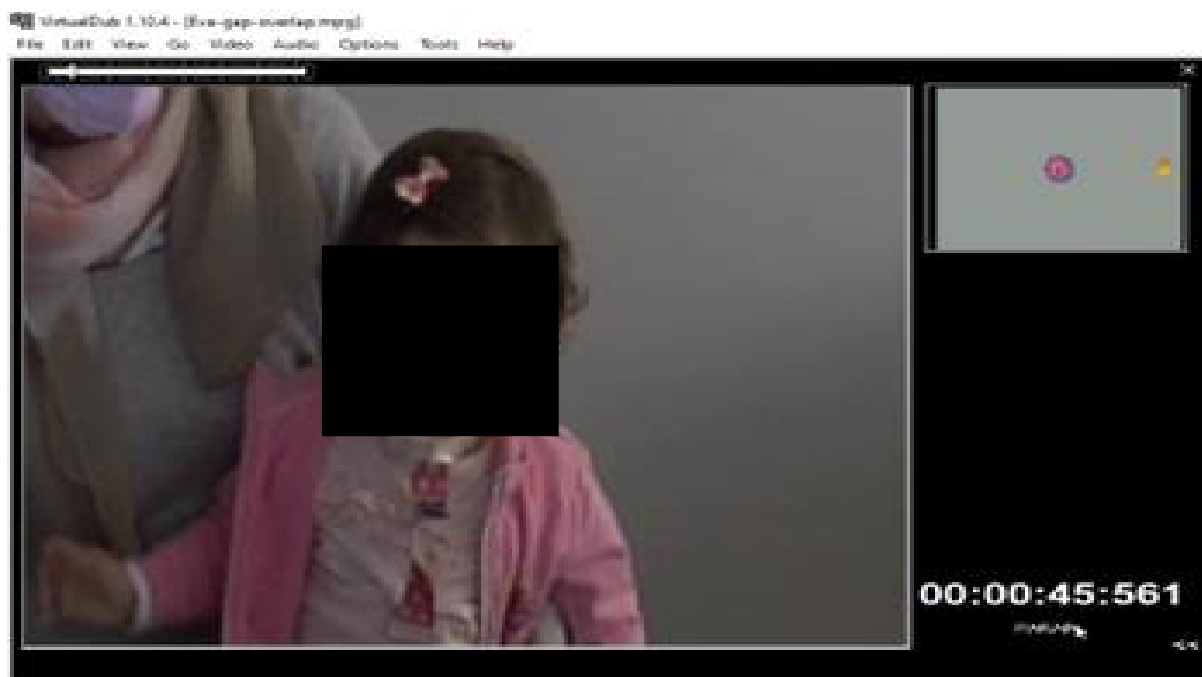


Figura 11. Bambina intenta ad osservare il paradigma sperimentale del *Gap-Overlap*.

Il programma VirtualDub divide il video fotogramma per fotogramma, ciascuno dei quali ha una durata di 40 ms; questo ci consente di osservare ogni singolo movimento oculare del bambino e di registrarlo su un'apposita tabella di decodifica, costruita con Excel; sulla scheda di codifica delle saccadi in alto venivano annotati i dati anagrafici del bambino e il giorno in cui era stato sottoposto al paradigma sperimentale.

Di seguito descrivo la codifica delle saccadi nel paradigma *Gap-Overlap*.

Sulla prima colonna a sinistra veniva segnato il numero del trial (1, 2, 3, ecc.) e la tipologia (*Gap* o *Overlap*), nella seconda colonna il momento esatto in cui lo stimolo periferico era comparso (in millisecondi) e la posizione dello stimolo (a sinistra o a destra) nella terza colonna. Nella quarta colonna (saccade ON), poi, veniva registrato il momento esatto in cui il bambino compiva la saccade verso lo stimolo periferico (in millisecondi) e nella quinta colonna, si registrava la posizione della saccade compiuta dal bambino (a sinistra, o a destra), affinché si potesse determinare l'accuratezza del movimento oculare

(segnata nella sesta colonna) e infine la latenza saccadica (ovvero la differenza tra il momento in cui il bambino aveva compiuto la saccade e la comparsa dello stimolo) (Figura 12).

TRIAL 1 OVERLAP	TARGET ON 21080	POSITION SX	SACCADE ON 21360	POSITION SX	ACCURACY 1	LATENCY 280
TRIAL 2 GAP	TARGET ON 25800	POSITION SX	SACCADE ON 25920	POSITION SX	1	120
TRIAL 3 OVERLAP	TARGET ON 30520	POSITION DX	SACCADE ON 30760	POSITION DX	1	240
TRIAL 4 OVERLAP	TARGET ON 35200	POSITION SX	SACCADE ON 35400	POSITION SX	1	200

Figura 12. Tabella di decodifica di Excel.

È bene precisare che il riquadro in alto a destra, dove sono presenti gli stimoli che vedeva il bambino, mostra il monitor esattamente per come lo ha visto il bambino, mentre il riquadro nel quale si vede il bambino, è speculare al monitor, per cui se il bambino guarda a destra, in realtà sta guardando a sinistra, e viceversa. Quindi, se l'orientamento dello sguardo del bambino coincideva con la direzione in cui compariva lo stimolo, nella colonna di accuratezza si segnava 1, mentre se non c'era congruenza si segnava 0 e questi trial non venivano considerati validi. Altri trial non considerati validi erano quelli la cui latenza saccadica era inferiore ad 80 ms, o superiore a 1000 ms; inoltre, una condizione necessaria affinché il trial fosse considerato valido era lo sguardo del bambino verso lo stimolo di fissazione centrale prima della comparsa dello stimolo bersaglio; quindi, se il bambino non aveva guardato lo stimolo centrale all'inizio del trial, quest'ultimo veniva escluso. Una volta conclusa la decodifica si segnano i trial validi in ciascuna condizione e la media delle latenze saccadiche nella condizione *Gap* e in quella *Overlap* e

successivamente si sottraggono le medie delle latenze saccadiche e si osserva se vi sia o meno un *effetto gap*. Il cut-off minimo, ossia la soglia minima decisa per considerare la tabella di codifica valida, è di almeno 7 trial validi per ciascuna condizione (Cousijn et al., 2017).

Per quanto riguarda la codifica del paradigma *Simultaneous Stream Change Detection Task*, nella prima colonna a sinistra si inserisce il numero della fase sperimentale (1, 2, 3, ecc.), mentre nella seconda colonna si inserisce sotto la voce “ON”, il tempo in cui è iniziata la fase. La colonna successiva, denominata “Engage”, è quella in cui si inserisce il tempo di inizio della fissazione, mentre nella colonna accanto si inserisce la direzione della fissazione del bambino. Nella sesta colonna, chiamata “Disengage”, si scrive il momento esatto in cui il bambino ha disancorato lo stimolo, in modo tale da poter successivamente sottrarre i valori inseriti nella colonna di disancoraggio e i valori inseriti in quella di ancoraggio dello stimolo, per ottenere i tempi di detezione dello stimolo, da inserire nella quinta colonna denominata “Detection”. Nell’ultima colonna ‘OFF’ si segna invece il momento in cui la fase termina, con la scomparsa degli ultimi stimoli (in millisecondi).

Successivamente si costruiscono delle mini-tabelle nelle quali si inseriscono i tempi totali di fissazione a destra o a sinistra per ciascuna fase, i quali vengono sommati e divisi per il numero di fasi, così da ottenere le percentuali dei tempi di fissazione per ciascuna direzione. Si crea una tabella, poi, basata sul tipo di stimolo somministrato. Nel nostro esperimento di confronto di coppia di stimoli in una delle due posizioni dello spazio c’era sempre almeno uno stimolo fisso e la numerosità variava, mentre nell’altra posizione gli stimoli variavano da trial a trial. Quindi, abbiamo costruito una mini-tabella nella quale abbiamo inserito i tempi di fissazione (*detection*) degli stimoli fissi in una colonna e i

tempi di fissazione degli stimoli variabili nell'altra. Successivamente seguiva la somma di queste fissazioni, divise per il numero di fasi, così da ottenere le percentuali dei tempi di fissazione per ciascuna condizione. Venivano inoltre inseriti il numero di orientamenti per ciascuna condizione, sommati per tutte le fasi e divisi per quest'ultime, in modo da ottenere anche la percentuale degli orientamenti e nell'ultima mini-tabella, venivano segnate le durate delle prime fissazioni per ciascuna condizione. Infine, abbiamo suddiviso i dati tenendo conto, oltre che dei tempi di preferenza visiva complessivi, anche dei tempi di preferenza visiva suddivisi per le due condizioni (*Set Size 1 e Set Size 2*).

3.6 Analisi dei dati

Statistica descrittiva

L'indice di tendenza centrale (media) e la deviazione standard (SD) stimata dell'intero campione sono state calcolate per: il peso, l'età gestazionale, i punteggi compositi dei 4 domini Bayley (cognitivo, comunicativo, motorio e socio-emozionale), i tempi *Gap*, i tempi *Overlap* ed i tempi dell'*effetto Gap*. Abbiamo calcolato, altresì, gli stessi indici di tendenza centrale per le percentuali di fissazioni e orientamenti per gli stimoli di *changing* e *no changing* per entrambi i set size del paradigma *Simultaneous Stream Change Detection*. Per quanto riguarda gli indici glicemici abbiamo calcolato media e deviazione standard per le percentuali di tempo trascorso in ipoglicemia severa (<47 mg/dL), in ipoglicemia moderata (47-71 mg/dL), in euglicemia (72-144 mg/dL), in iperglicemia moderata (145-188 mg/dL) ed in iperglicemia severa (>188 mg/dL), la glicemia media ed il coefficiente di variazione dell'intero campione. Successivamente abbiamo confrontato i risultati ottenuti con i punteggi normativi della popolazione (indicati di seguito tra parentesi con μ e σ , per indicare media e deviazione standard rispettivamente)

per quanto riguarda le scale Bayley, e con quanto si trova in letteratura per quanto concerne i due paradigmi del *Gap-Overlap* e del *Simultaneous Stream Change Detection*.

3.6.1 Analisi correlazionale con la glicemia

È stata aggiunta, inoltre, l'analisi correlazionale con ognuno dei 5 diversi indici glicemici del campione esaminato (specificati nel paragrafo precedente), con ognuna delle variabili di seguito elencate, di cui abbiamo calcolato il coefficiente di correlazione di Pearson r ed il p -value: età e peso alla nascita, punteggi compositi delle scale Bayley, effetto gap, % di fissazioni degli stimoli *no changing* e % di fissazioni degli stimoli *changing* in entrambe le condizioni di Set Size 1 e 2 e coefficiente di variazione della variabilità glicemica. Le suddette analisi sono state effettuate con il software per analisi statistiche JASP, al fine di rintracciare eventuali correlazioni.

Sono stati costruiti dei grafici e delle tabelle che riportano sinteticamente i risultati.

Non è stata effettuata alcuna statistica inferenziale, dato il numero esiguo dei partecipanti, insufficiente per ottenere risultati statisticamente significativi; tuttavia, la ricerca non è ancora conclusa, per cui vi saranno degli sviluppi futuri.

CAPITOLO 4

Risultati della ricerca

4.1 Indici descrittivi

Il campione oggetto di questo studio consta di 14 neonati prematuri (8 maschi e 6 femmine) di età gestazionale media di 29,71 settimane \pm 2,33 SD (età media in giorni di $M=210,57 \pm 16,74$ SD) e peso medio alla nascita di $1,309 \text{ kg} \pm 0,47$ SD.

Indici glicemici

Abbiamo calcolato il tempo medio (espresso in percentuale) e la deviazione standard che i bambini del nostro campione hanno trascorso all'interno delle varie fasce glicemiche relativamente al tempo totale di monitoraggio, diverso per ogni bambino, e riportiamo di seguito i risultati: in media, il campione ha trascorso il 2% ($0,02 \pm 5,37$ SD) del tempo totale in ipoglicemia severa ($<47 \text{ mg/dL}$), il 7% ($0,07 \pm 9,03$ SD) in ipoglicemia moderata ($47-71 \text{ mg/dL}$), il 75% ($0,75 \pm 19,46$ SD) in euglicemia ($72-144 \text{ mg/dL}$), l'11% ($0,11 \pm 13,10$ SD) in iperglicemia moderata ($145-188 \text{ mg/dL}$) ed il 5% ($0,05 \pm 11,00$ SD) in iperglicemia severa ($>188 \text{ mg/dL}$). Infine, la glicemia media era di $112 \text{ mg/dL} \pm 25,35$ SD ed il coefficiente di variazione medio di 0,22.

Scale Bayley III

La media dei punteggi compositi del campione nel dominio cognitivo è stata di $M=100,71 \pm 13,56$ SD, ed è interessante notare come due pazienti abbiano totalizzato un punteggio composito di 125 e 120, rispettivamente 1,6 SD e 1,3 SD sopra la media normativa, mentre altri due pazienti abbiano totalizzato un punteggio composito di 80, quindi 1,3 SD sotto la media normativa; quella nel dominio linguistico è stata di $M=95,57 \pm 8,29$ SD, con punteggi massimi di 106 e minimi di 89. Nel dominio motorio il valore

composito medio è stato di $M=96,21 \pm 8,69$ SD ed in generale i punteggi si aggirano tutti intorno alla media, a parte un paziente che totalizza un punteggio di 112 (0,8 SD sopra la media normativa) ed un altro con punteggio composito di 79 (1,4 SD sotto la media normativa) ed infine, nel dominio socio-emotivo la media dei punteggi compositi è stata di $M=98,57 \pm 11,99$ SD, con soli due pazienti che si discostano dalla media del campione, con punteggi pari a 70 (2 SD sotto la media normativa) e 120 (1,3 SD oltre la media della popolazione generale). Il nostro campione di neonati prematuri nell'area cognitiva ha totalizzato un punteggio medio simile ai valori normativi, mentre per quanto riguarda il dominio linguistico, la media del campione si colloca leggermente al di sotto della media normativa; analogamente, anche le medie composite dei domini motorio e socio-emozionale si collocano poco al di sotto della media normativa. Nella tabella che segue una panoramica dei punteggi compositi medi e delle deviazioni standard, per ogni dominio, confrontati con i valori normativi della popolazione generale.

	Cognitivo	Linguaggio	Motorio	Socio-emotivo
Medie punteggi compositi	100,71	95,57	96,21	98,57
Deviazione standard (DS)	13,56	8,29	8,69	11,99
Media popolazione generale (μ)	100	100	100	100
Deviazione Standard (σ)	15	15	15	15

Gap-Overlap

Il cut-off fissato per il compito del *Gap-Overlap* per considerare la prova valida era di almeno 7 trial validi per ciascuna condizione; in ragione di ciò 5 pazienti sono stati esclusi, in quanto non hanno raggiunto il criterio minimo per entrambe le condizioni. Un paziente è stato inoltre escluso per un errore nel salvataggio del video. In tutto quindi il campione per questo paradigma era di 8 pazienti. Abbiamo confrontato la media delle

latenze saccadiche del nostro gruppo con la media delle latenze saccadiche, trovate in letteratura, di bambini nati a termine e a sviluppo tipico di 10 e 12 mesi (Cousijn, et al., 2017; Matsuzawa & Shimojo, 1997). Per il nostro campione la media delle latenze saccadiche era di $M=315,84 \text{ ms} \pm 141,38 \text{ SD}$ nella condizione *Gap* e di $M=430,23 \text{ ms} \pm 142,54 \text{ SD}$ nella condizione *Overlap* (Figura 13). Dal confronto con le latenze normative, emerge un tempo saccadico medio più elevato (quindi maggior lentezza) nei bambini nati prematuri.

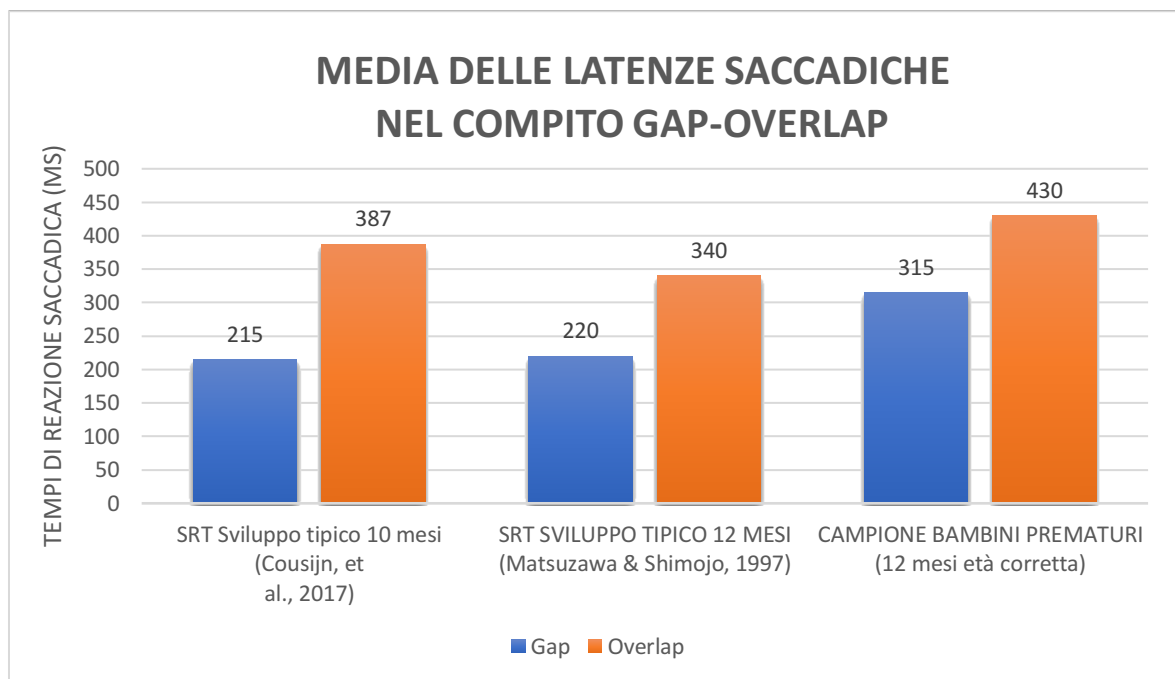


Figura 13. In questo grafico viene rappresentato un confronto tra i tempi medi di reazione saccadica nelle condizioni *Gap* e *Overlap* in bambini di 10 mesi e 12 mesi nati a termine e a sviluppo tipico (Cousijn, et al., 2017; Matsuzawa & Shimojo, 1997) e nei bambini prematuri di 12 mesi di età corretta del nostro studio.

Calcolando la media dei singoli effetti *Gap* questa è pari a $M= -114,39 \text{ ms} \pm 40,20 \text{ SD}$.

Nella figura 15 si assiste al confronto di tale effetto con quello di bambini di 10 e 12 mesi a sviluppo tipico. Dal confronto emerge che la grandezza dell'effetto *gap* nel nostro gruppo di pazienti è simile a quello normativo.

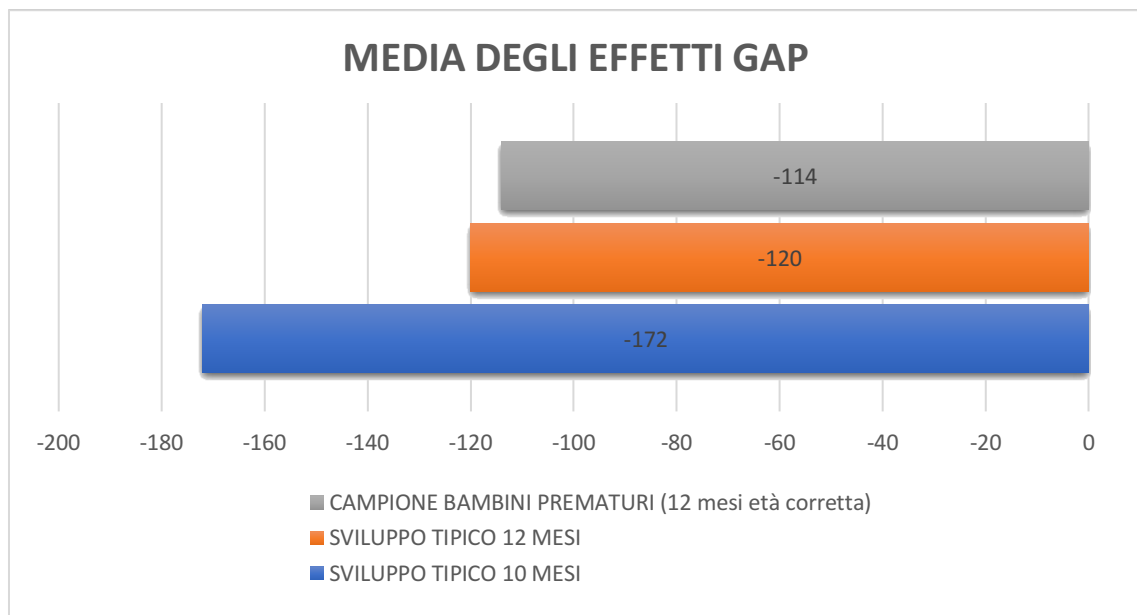


Figura 14. Confronto della media degli effetti Gap tra il nostro campione di bambini prematuri di 12 mesi di età corretta e i gruppi di soggetti di 10 e 12 mesi nati a termine e a sviluppo tipico.

Simultaneous Stream Change Detection Task

Due pazienti sono stati esclusi, in quanto hanno mostrato un *bias* di orientamento (a destra o a sinistra) \geq al 90% del tempo di fissazione, fissato come criterio di esclusione.

Il campione per questo paradigma è, quindi, di 12 pazienti.

Nel nostro campione, nella condizione di *Set Size 1*, la media, espressa in percentuale, delle fissazioni complessive verso gli stimoli che non variavano (“*no-changing*”) risulta essere di $M=0,45 \pm 0,19$ SD (ossia il 45% di preferenza visiva), mentre per gli stimoli che cambiavano (“*changing*”) è di $M=0,55 \pm 0,19$ SD (ossia il 55% di preferenza visiva).

Per quanto riguarda la condizione di *Set Size 2*, la media delle fissazioni complessive verso gli stimoli fissi (“*no-changing*”) risulta essere di $M=0,40 \pm 0,21$ SD (ovvero il 40% della preferenza visiva), mentre per gli stimoli variabili (“*changing*”) è di $M=0,60 \pm 0,21$ SD (ovvero il 60% della preferenza visiva) (Figura 15). Questi risultati sembrerebbero indicare una preferenza per entrambi i set size verso lo stimolo

“*changing*”, suggerendo che, in media, il gruppo di neonati prematuri ha una capacità di memoria di 2 oggetti, in linea con i risultati del campione normativo.

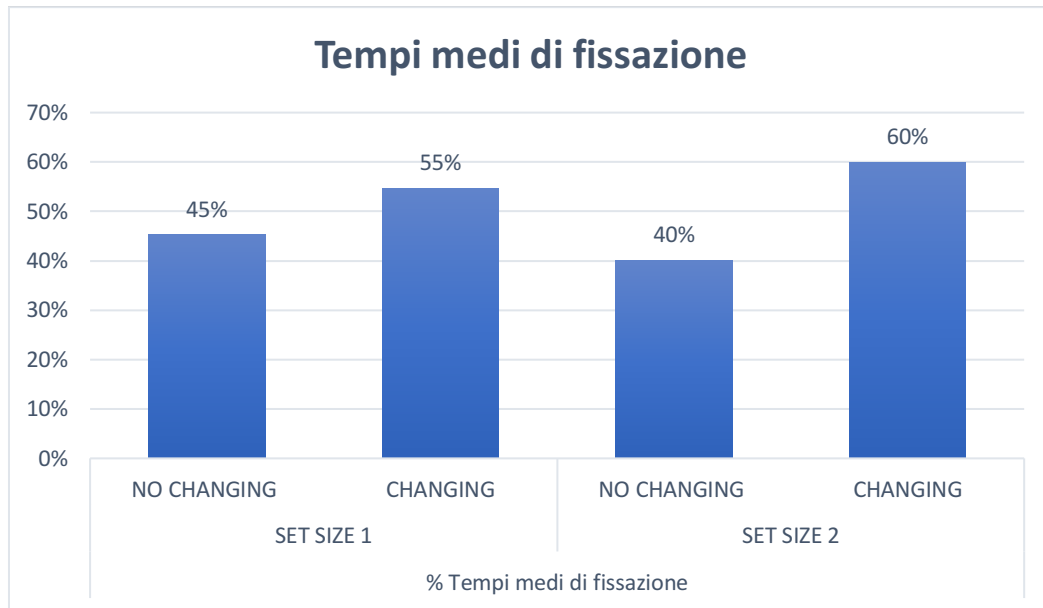


Figura 15. Tempi medi delle fissazioni complessive verso gli stimoli ‘*no changing*’ e ‘*changing*’ nelle condizioni di *Set Size 1* e *Set Size 2*, espresse in percentuale.

Per quanto riguarda l’indice degli orientamenti visivi, abbiamo calcolato per entrambe le condizioni di *Set Size 1* e *Set Size 2*, la media, espressa in percentuale, del numero di orientamenti visivi: nella condizione di *Set Size 1* il nostro campione ha mostrato un numero di orientamenti verso lo stimolo familiare pari a $M=0,49 \pm 0,13$ SD (49% degli orientamenti) e $M=0,51 \pm 0,13$ SD (51% degli orientamenti) verso gli stimoli nuovi. Per ciò che concerne la condizione di *Set Size 2*, la media del numero di orientamenti verso lo stimolo fisso risulta essere di $M=0,51 \pm 0,17$ SD (51% degli orientamenti) e quella verso lo stimolo variabile di $M=0,49 \pm 0,17$ SD (49% degli orientamenti). Non sembrano quindi esserci preferenze per uno dei due stimoli in termini di numero di orientamento in nessuno dei due set size.

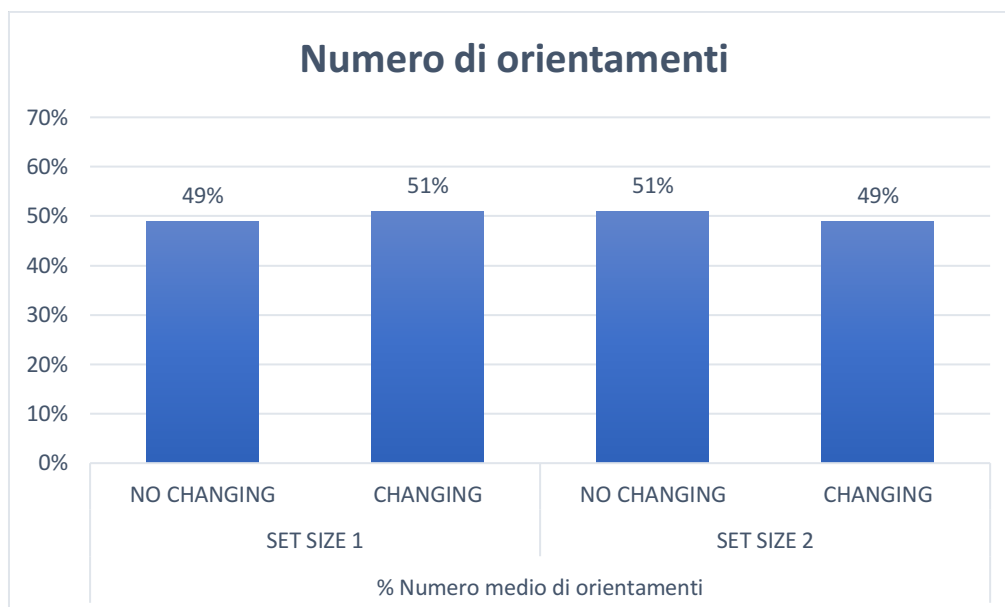


Figura 16. Media del numero di orientamenti visivi, espressa in percentuale, verso gli stimoli 'no changing' e 'changing' nelle condizioni di *Set Size 1* e *Set Size 2*.

4.2 Correlazioni

Abbiamo effettuato l'analisi correlazionale calcolando il coefficiente di correlazione di Pearson r ed il p -value tra ognuno dei 5 diversi indici glicemici del campione esaminato (specificati sotto *Indici glicemici* all'inizio di questo capitolo) e ognuna delle variabili di seguito elencate: età e peso alla nascita, punteggi compositi delle scale Bayley, effetto *gap*, % di fissazioni degli stimoli *no changing* e % di fissazioni degli stimoli *changing* in entrambe le condizioni di *Set Size 1* e *Set Size 2* e coefficiente di variazione della variabilità glicemica. Non riteniamo opportuno riportare tutti i risultati delle correlazioni: per la maggior parte si sono dimostrate non-significative (ossia con un p -value $> 0,05$). Riportiamo, invece, di seguito, le correlazioni significative (p -value $\leq 0,05$).

Dai risultati è emerso che l'indice glicemico di ipoglicemia severa (<47 mg/dL) correla positivamente sia con la media dell'effetto *Gap* ($r=0,80$; p -value=0,016), che con il coefficiente di variazione della variabilità glicemica ($r=0,62$; p -value=0,018). Inoltre,

l'indice glicemico dell'ipoglicemia moderata (47-71 mg/dL) correla positivamente col peso alla nascita ($r=0,70$; $p\text{-value}=0,005$); l'indice di euglicemia (72-144 mg/dL) correla negativamente con il coefficiente di variazione della variabilità glicemica ($r= -0,62$; $p\text{-value}=0,016$); ed infine l'indice glicemico di iperglicemia moderata (145-188 mg/dL) correla inversamente sia col peso alla nascita ($r= -0,62$; $p\text{-value}=0,017$), che con l'età gestazionale ($r= -0,57$; $p\text{-value}=0,031$). Di seguito riportiamo gli *scatter plot* delle correlazioni significative sopra descritte, nello stesso ordine di cui sopra (Figure dalla 17 alla 22).

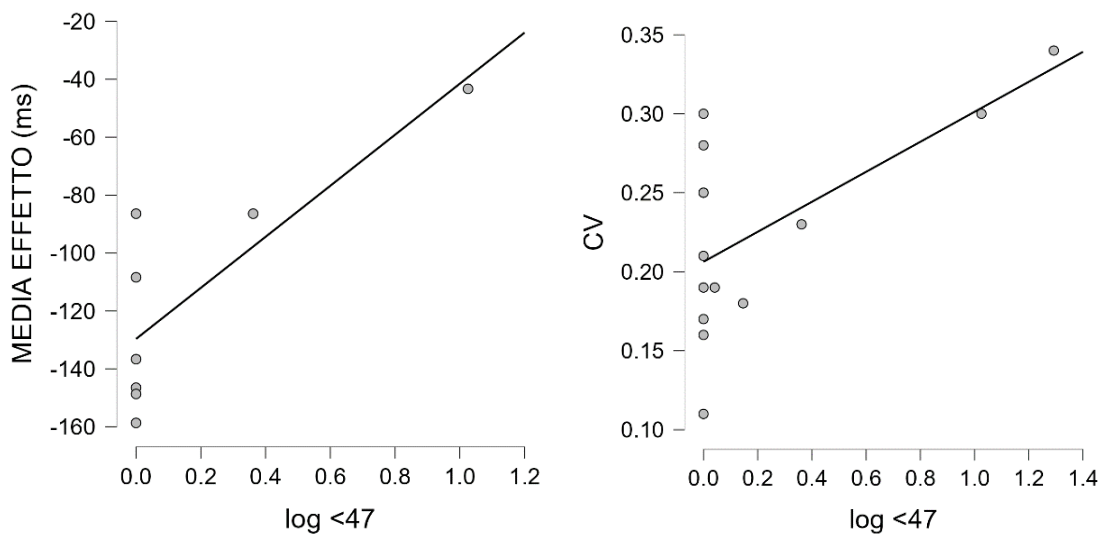


Figura 17 e 18. Correlazione tra l'indice glicemico <47 e la media dell'effetto Gap; correlazione tra l'indice glicemico <47 ed il coefficiente di variazione della variabilità glicemica.

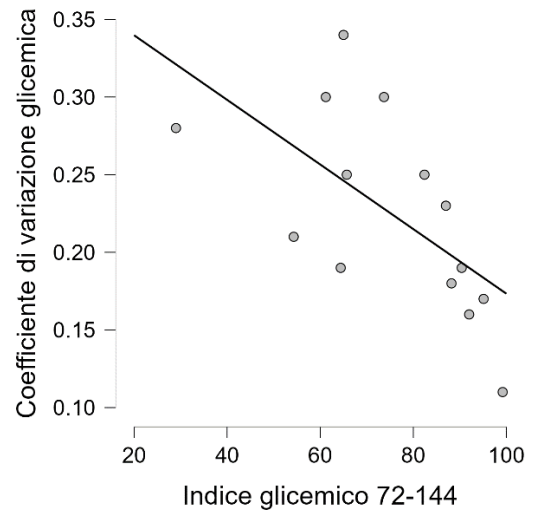
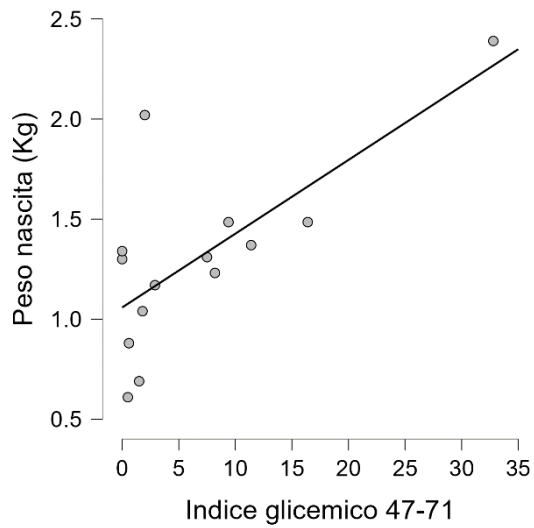


Figure 19 e 20. Correlazione tra l'indice glicemico 47-71 (ipoglicemia moderata) ed il peso alla nascita (kg); correlazione tra l'indice glicemico 72-144 (euglicemia) ed il CV della variabilità glicemica.

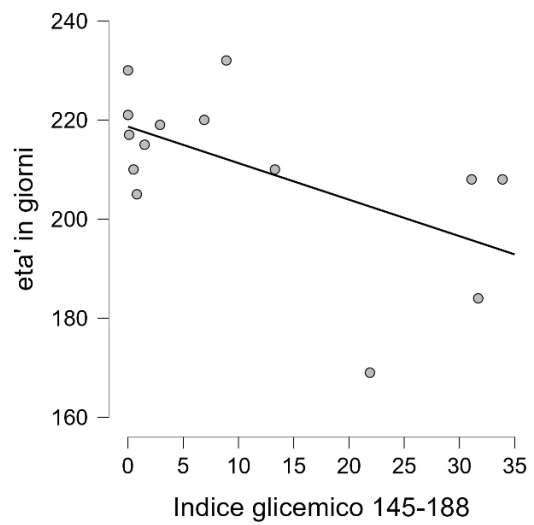
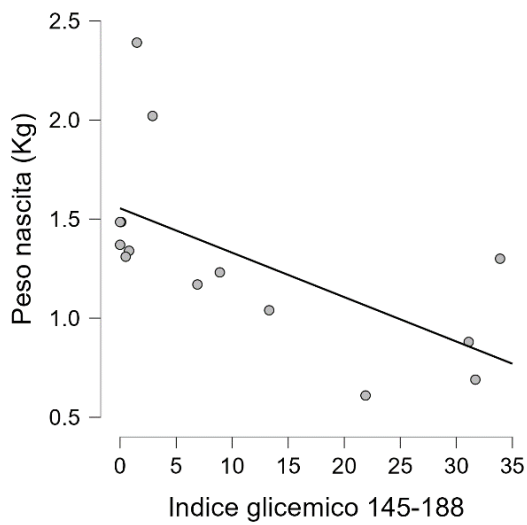


Figure 21 e 22. Correlazione tra l'indice glicemico 145-188 (iperglicemia moderata) ed il peso alla nascita (kg); correlazione tra l'indice glicemico 145-188 (iperglicemia moderata) e l'età gestazionale (in giorni).

CAPITOLO 5

Conclusioni della ricerca

5.1 Discussione

Indici glicemici

Dall'analisi dei tempi di permanenza medi nelle varie fasce che caratterizzano ipo, iper o euglicemia, risulta che il nostro campione di bambini prematuri, nella prima settimana di vita, abbia trascorso la maggior parte del tempo in euglicemia e più tempo in iperglicemia (16% in totale) che in ipoglicemia (9% in totale). La glicemia media rientra nel range dell'euglicemia, mentre la deviazione standard media di 25,35 mg/dl ed il CV medio di variabilità della glicemia di 0,22, suggeriscono che all'interno del nostro campione esiste una certa variabilità: osservando i singoli indici glicemici, infatti, si può notare come due soggetti passino ben il 90% ed il 99% del tempo totale in euglicemia, contro solo il 29% di un altro partecipante nella stessa fascia euglicemica. In circa il 50% dei casi, la glicemia dei neonati ha attraversato tutte e 5 le fasce glicemiche, mentre per altri è rimasta relativamente stabile, oscillando tra tre indici glicemici. Questo dato sottolinea l'importanza di un monitoraggio del glucosio continuativo e puntuale, per evitare episodi ipo- e iperglicemici che rimangano silenti e variazioni glicemiche troppo frequenti con conseguenti correzioni troppo repentine del tasso glicemico, che si sono dimostrate essere deleterie, da quanto emerso in letteratura.

Scale Bayley

Il nostro campione di neonati prematuri nell'area cognitiva ha totalizzato un punteggio medio simile ai valori normativi ($M=100,71 \pm 13,56$ SD) ed è interessante notare come due pazienti abbiano totalizzato un punteggio composto di 125 e 120, rispettivamente

1,6 SD e 1,3 SD sopra la media normativa, mentre altri due pazienti abbiano totalizzato un punteggio composto di 80, quindi 1,3 SD sotto la media normativa. Per quanto riguarda il dominio linguistico, al contrario, la media del campione si colloca leggermente al di sotto della media normativa ($M=95,57 \pm 8,29$ SD), con punteggi massimi di 106 e minimi di 89. Tutti i bambini quindi si collocano all'interno del range normativo per questo dominio. Analogamente, anche le medie composite dei domini motorio e socio-emozionale si collocano poco al di sotto della media normativa: per il primo dominio, in generale, i singoli indici si aggirano intorno alla media ($M=96,21 \pm 8,69$ SD), a parte un paziente che totalizza un punteggio di 112 (0,8 SD sopra la media normativa) ed un altro con punteggio composto di 79 (1,4 SD sotto la media normativa); per il secondo, in generale vale il discorso analogo, con soli due pazienti che si discostano dalla media del campione ($M=98,57 \pm 11,99$ SD) con punteggi pari a 70 (2 SD sotto la media normativa) e 120 (1,3 SD oltre la media della popolazione generale).¹

Questi risultati sono migliori di quanto ci saremmo aspettati: il nostro campione di bambini prematuri ha totalizzato punteggi medi simili a quelli normativi, rientrando in media in un range di normalità. Nessun bambino ha mostrato deficit in tutti i domini; alcuni bambini, tuttavia, hanno ottenuto punteggi inferiori a quelli normativi in alcuni domini specifici. Questi dati sembrano quindi indicare una certa variabilità intragruppo, che riflette le diverse traiettorie di sviluppo possibili per questi bambini. Inoltre, sottolineano l'importanza di seguire il loro sviluppo attraverso follow-up, sia mediante strumenti standardizzati, che attraverso test sperimentali ad età successive, al fine di

¹ Ricordiamo che il punteggio socio-emozionale deriva da un questionario compilato dal caregiver e quindi potrebbe essere soggetto a *bias* o sovrastima delle reali capacità del bambino.

rintracciare eventuali deficit ed intervenire tempestivamente sulle loro traiettorie evolutive.

Gap-Overlap

Dai risultati emersi in questo compito, quello che si evince è che, in linea con quanto riportato in letteratura, nei bambini nati pretermine è presente un sistema attentivo funzionale, con caratteristiche analoghe a quello di bambini nati a termine di pari età post-concezionale (dunque che tiene conto dell'età corretta); tuttavia, pare che esso sia meno efficiente in questa popolazione clinica rispetto ai bambini nati a termine. Infatti, confrontando le latenze saccadiche del nostro campione di bambini prematuri all'età corretta di 12 mesi nella condizione *Gap* ($M=315,84 \text{ ms} \pm 141,38 \text{ SD}$) e nella condizione *Overlap* ($M=430,23 \text{ ms} \pm 142,54 \text{ SD}$), con quelle di bambini di 10 mesi (*Gap* $M= 215 \text{ ms}$ e *Overlap* $M=287 \text{ ms}$) e di 12 mesi riportate in letteratura (*Gap* $M= 220 \text{ ms}$ e *Overlap* $M= 340 \text{ ms}$) (Cousijn, et al., 2017; Matsuzawa & Shimojo, 1997), si possono osservare latenze molto più lunghe nel compito di disimpegno e spostamento dei movimenti oculari in entrambe le condizioni rispetto ai bambini a sviluppo tipico. Anche qui, come per le scale Bayley, osservando i punteggi singoli, si nota variabilità all'interno del gruppo, con una latenza massima di 508 ms e minima di 128 ms per la condizione *Gap*. Bisogna anche considerare il fatto che 5 bambini sono stati esclusi perché non hanno raggiunto il *cut-off* di almeno 7 trial validi per condizione: sarebbe interessante approfondire le ragioni per le quali si sono mostrati disinteressati al compito, per comprendere se sia un comportamento casuale legato a fattori situazionali (ad esempio, si erano svegliati da poco o al contrario avevano sonno), oppure se possa trattarsi di un indice precoce di problematiche future legate all'attenzione, come l'ADHD (evidenza che emerge anche dalla letteratura) o un insieme delle due ipotesi.

Per quanto riguarda l'effetto *Gap* la sua media risulta essere pari a $M = -114,39$ ms \pm 40,20 SD ed è stato riscontrato in tutti i bambini del campione. Questo è coerente con quanto emerso in letteratura: il disimpegno e lo spostamento dell'attenzione dallo stimolo centrale verso uno stimolo periferico nella condizione *Overlap* necessitano di una latenza saccadica maggiore rispetto a quella necessaria nella condizione *Gap*, dove invece lo stimolo centrale scompare, lasciando un 'vuoto'; questo effetto sembra sia presente nei bambini prematuri di 12 mesi di età corretta. Inoltre, questi dati, seppur esigui, suggeriscono che per il disancoraggio e per lo spostamento dell'attenzione si manifesta lo stesso pattern comportamentale che si riscontra nei bambini nati a termine di 12 mesi di vita. Confrontando la media degli effetti *Gap* del nostro campione ($M = -114,39$) con quella dei bambini di 10 mesi ($M = -172$) e di 12 mesi ($M = -120$), trovate in letteratura, notiamo che il nostro gruppo di controllo mostra un effetto *Gap* simile a quello che mostrano bambini di 12 mesi di vita. Questo dato è interessante poiché ci aspettavamo un effetto maggiore, considerando che, da quanto emerso in letteratura, i bambini pretermine mostrerebbero una difficoltà maggiore rispetto ai loro pari, nati a termine, nel disancorare l'attenzione dagli stimoli che sono in competizione tra loro (condizione *Overlap*).

Simultaneous Stream Change Detection Task

Dai risultati emerge che nella condizione di *Set Size 1*, la media delle fissazioni complessive verso gli stimoli che non variavano ("*no-changing*") risulta essere il 45% di preferenza visiva, mentre per gli stimoli che cambiavano ("*changing*") è il 55% di preferenza visiva. Nella condizione di *Set Size 2*, la media delle fissazioni complessive verso gli stimoli fissi ("*no-changing*") risulta essere il 40% della preferenza visiva,

mentre per gli stimoli variabili (“*changing*”) è il 60% della preferenza visiva. Questi risultati sembrerebbero indicare una preferenza per entrambi i *Set Size* verso lo stimolo “*changing*”, suggerendo che, in media, il gruppo di neonati prematuri ha una capacità di memoria di 2 oggetti, in linea con i risultati del campione normativo.

Per quanto concerne gli indici medi di orientamento visivo sia nella condizione di *Set Size 1* che in quella di *Set Size 2*, gli orientamenti verso lo stimolo familiare e non familiare risultano molto simili in numero (49% vs. 51%). Non sembrano quindi esserci preferenze per uno dei due stimoli in termini di numero di orientamenti in nessuno dei due *Set Size*. Sarebbe interessante approfondire questo risultato, che risulta apparentemente in contrasto con il risultato delle preferenze visive verso lo stimolo *changing* in entrambi i *Set Size*, anche se bisogna sottolineare che le due metriche misurano due parametri diversi. Il nostro campione, quindi, in media, mostra latenze maggiori per lo stimolo nuovo; quindi, quando lo riconosce come tale lo fissa per un periodo di tempo più lungo (preferenza per la novità); tuttavia, in media, non si gira a guardarlo un numero maggiore di volte rispetto allo stimolo fisso. Osservando i punteggi singoli dei partecipanti, invece, la situazione appare diversa, mostrando risultati contrastanti: un partecipante, nella condizione di *Set Size 1*, indirizza il 67% degli orientamenti verso lo stimolo ‘*changing*’, per poi non mostrare alcuna preferenza nella condizione di *Set Size 2* (50% ‘*no changing*’ vs. 50% ‘*changing*’). Si potrebbe ipotizzare che questo fenomeno sia legato alla maggiore complessità del compito nella condizione di *Set Size 2*, se non fosse che un altro partecipante mostra esattamente la tendenza contraria: nella condizione di *Set Size 1* (meno complessa poiché vi sono due stimoli in tutto) indirizza solo il 22% degli orientamenti verso lo stimolo variabile e ben il 67% nella condizione di *Set Size 2* (in cui il bambino è chiamato a discriminare tra 4 stimoli).

Dato il numero esiguo di partecipanti alla ricerca e l'elevata variabilità all'interno del gruppo, risulta difficile capire quali dati rappresentino più fedelmente il funzionamento mnemonico ed attentivo di questi bambini. Sarebbe interessante vedere quale di queste tendenze venga confermata da follow-up futuri, con un numero campionario più importante, che permetta la generalizzabilità dei risultati.

Correlazioni

Dai risultati sono emerse 6 correlazioni significative: la prima è tra l'indice glicemico di ipoglicemia severa (<47 mg/dL) e la media dell'effetto *Gap* ($r=0,76$; $p\text{-value}=0,029$). Sembra quindi, che all'aumentare del tempo trascorso in ipoglicemia severa aumenti l'effetto *gap*: questo riflette una difficoltà ancora maggiore nel disancoraggio dell'attenzione quando ci sono due stimoli concorrenti (come nella condizione *Overlap*), da parte dei bambini prematuri, che trascorrono più tempo in questa fascia glicemica. Questo dato ci porta ad ipotizzare un eventuale legame tra l'ipoglicemia severa e gli esiti negativi sulle loro capacità attentive, che sappiamo essere un punto debole di questa popolazione clinica. La seconda correlazione risulta essere tra l'indice glicemico di ipoglicemia severa e il coefficiente di variazione della variabilità glicemica ($r=0,62$; $p\text{-value}=0,016$): sembra quindi che, maggiore sia il tempo trascorso in questa fascia di indice glicemico, maggiore sia la variabilità del tasso glicemico stesso, con un maggiore rischio di picchi ipo- e iperglicemici, che sappiamo essere deleteri per lo sviluppo neurocognitivo dei bambini nati prematuri. Si potrebbe ipotizzare che ciò sia dovuto alla somministrazione di glucosio, per correggere il tasso glicemico, che delle volte può portare a picchi di iperglicemia.

Un'ulteriore correlazione rintracciata è quella tra la % di tempo trascorso in ipoglicemia moderata (47-71 mg/dL) e il peso alla nascita ($r=0,70$; $p\text{-value}=0,005$). I dati sembrano indicare che maggiore sia il peso alla nascita, maggiore sia il tempo trascorso in questa fascia glicemica.

L'indice di euglicemia (72-144 mg/dL) correla negativamente con il coefficiente di variazione della variabilità glicemica ($r= -0,62$; $p\text{-value}=0,016$): questo sta ad indicare che maggiore è il tempo che i neonati trascorrono in euglicemia, meno variabile (dunque più stabile) è il loro tasso glicemico. Ancora una volta i dati sottolineano l'importanza, per questi neonati, di un monitoraggio puntuale della glicemia, affinché possa aumentare il tempo da loro trascorso in euglicemia ed evitare le conseguenze sul neurosviluppo, che sia l'iperglicemia che l'ipoglicemia hanno dimostrato comportare.

Infine, l'ultima correlazione misurata è quella tra l'indice glicemico di iperglicemia moderata (145-188 mg/dL), che correla inversamente sia col peso alla nascita ($r= -0,62$; $p\text{-value}=0,017$), che con l'età gestazionale ($r= -0,57$; $p\text{-value}=0,031$). Questo sta ad indicare che i neonati con basso peso alla nascita e di età gestazionale più bassa trascorrono più tempo in questa fascia glicemica. Quest'evidenza trova riscontro in letteratura: l'iperglicemia è comune nei neonati nati molto prematuri o con peso alla nascita molto basso (Beardsall et al., 2010). Tra i neonati con peso alla nascita estremamente basso l'incidenza dell'iperglicemia neonatale è stimata tra il 45% e l'80% (Dweck & Cassady, 1974; Ng et al., 2005; Binder et al., 1989).

5.2 Conclusioni

La ricerca condotta e presentata in questa tesi al momento è ancora in corso, per cui nel presente elaborato abbiamo descritto solo i risultati preliminari, facendo alcune considerazioni ed osservazioni sui primi dati raccolti. Difatti, il nostro gruppo di bambini nati prematuri, valutati a 12 mesi di età corretta e presi in esame nel presente studio, hanno una numerosità campionaria troppo esigua per poter ottenere dei risultati statisticamente significativi. I nostri risultati, tuttavia, seppure al momento siano meramente descrittivi e si basino su pochi dati, ci consentono di individuare già alcune tendenze, che sembrano in qualche misura confermare quanto riportato in letteratura.

Lo sviluppo neuro-cognitivo dei bambini nati pretermine è associato, tra le numerose condizioni di rischio, a problematiche metaboliche, che possono manifestarsi sin dalla nascita. I bambini prematuri, infatti, sono sprovvisti del sistema di controllo della glicemia, che si forma nel terzo trimestre di gravidanza, e questo li espone maggiormente al rischio sia di ipoglicemia che di iperglicemia, con importanti ricadute sul loro sviluppo neuro-cognitivo. Diversi studi, infatti, riportano esiti sfavorevoli sullo sviluppo neuro-cognitivo in bambini pretermine, sia a breve che a lungo termine.

Al fine di evitare questi picchi ipo- ed iperglicemici, e ciò che essi comportano, è importante che la glicemia venga monitorata il più accuratamente possibile e questa esigenza spesso non si coniuga col monitoraggio standard della glicemia (con controllo della glicemia solo due volte al giorno). Quest'ultimo, infatti, è associato a dei trattamenti rapidi di correzione di picchi ipo- ed iperglicemici, risultando deleterio per lo sviluppo di questi bambini (a causa della rapidità di correzione del tasso glicemico). Da alcune ricerche è emerso, altresì, che il monitoraggio continuo del glucosio rispetto a quello standard, non solo rilevi quasi tre volte più episodi di ipoglicemia, ma che essi si riducano

fino al 50%; anche in termini di dolore percepito e delle conseguenze sull'alterata percezione del dolore da parte dei neonati prematuri, il primo sembra preferibile al secondo. Lo scopo del presente studio è stato quello di verificare se esistano o meno delle differenze sugli esiti del neurosviluppo in un gruppo di bambini nato molto pretermine, valutati a 12 mesi di età corretta, rispetto ai risultati normativi della popolazione generale. In particolare, si è voluto valutare il funzionamento dell'attenzione e della memoria di riconoscimento visivo. Inoltre, si è voluto valutare se esista o meno una correlazione tra gli esiti del neurosviluppo ai 12 mesi di età corretta e il tempo speso in ipo- o iperglicemia durante la prima settimana di vita o la variabilità glicemica.

Il primo follow-up è avvenuto a 12 mesi di età corretta.

Dai risultati delle *scale Bayley* è emerso che, contrariamente a quanto ipotizzato, i punteggi medi di tutti i domini rientrano in un range di normalità. In particolare, il punteggio cognitivo medio è simile al valore normativo, mentre per quanto riguarda il dominio linguistico, la media del campione si colloca leggermente al di sotto della media normativa; e così anche per le medie composite dei domini motorio e socio-emozionale. Vi è la presenza di qualche dato outlier da parte di alcuni partecipanti, che hanno totalizzato un punteggio composito di 125 e 120 (rispettivamente 1,6 SD e 1,3 SD sopra la media generale), mentre altri due pazienti abbiano totalizzato un punteggio composito di 80, quindi 1,3 SD sotto la media normativa nel dominio cognitivo, di 112 (0,8 SD sopra la media normativa) e 79 (1,4 SD sotto la media normativa) nel dominio motorio e di 70 (2 SD sotto la media normativa) e 120 (1,3 SD oltre la media della popolazione generale) in quello socio-emotivo.

Alla somministrazione delle Scale Bayley, sono stati affiancati due paradigmi sperimentali (*Gap-Overlap* e *Simultaneous Stream Change Detection Task*) per indagare

il funzionamento dell'attenzione e della memoria di riconoscimento visivo, descritte in letteratura come aree deficitarie nei bambini nati pretermine. Dai nostri risultati sembra che il sistema attentivo sia presente nei bambini pretermine, ma che esso sia meno efficiente di quello di bambini nati a termine di 12 mesi, in accordo con le nostre ipotesi e con quanto riportato in letteratura. Abbiamo infatti riscontrato tempi medi di latenza saccadica maggiori rispetto a quelli dei bambini a termine, i quali indicano tempi di disimpegno e spostamento dell'attenzione più lunghi. Per ciò che concerne il sistema di memoria di riconoscimento visivo possiamo affermare che, in media, il nostro campione sembra avere una capacità di 2 oggetti, ma all'interno del gruppo si osserva un'elevata variabilità individuale.

I risultati delle correlazioni hanno evidenziato che sembra esistere un legame tra alcune fasce di indice glicemico ed il peso alla nascita, l'età gestazionale, l'effetto *Gap* e la variabilità glicemica, confermando quanto già emerso dalla letteratura e/o quanto da noi ipotizzato. Questi risultati sottolineano l'importanza di un monitoraggio puntuale e continuativo della glicemia, al fine di aumentare il tempo che questi bambini trascorrono in euglicemia ed evitare il più possibile le variazioni glicemiche e le conseguenze negative che esse, oppure la loro correzione troppo repentina, comportano sul loro neurosviluppo. Emerge, altresì, l'importanza di seguire questi bambini longitudinalmente attraverso follow-up ad età successive, al fine di poter valutare abilità che a 12 mesi sono difficilmente valutabili (ad esempio le funzioni esecutive), in modo da poter rintracciare tempestivamente eventuali deficit e riportare lo sviluppo delle loro abilità su traiettorie evolutive auspicabili.

5.3 Limiti della ricerca e sviluppi futuri

Questo studio, tuttavia, non è esente da limiti. Infatti, una prima difficoltà si incontra nel reclutare un numero consistente di pazienti che siano idonei alla ricerca, ovvero che non abbiano avuto complicazioni associate alla prematurità dopo il parto (ad esempio episodi ipossico-ischemici) e che siano disponibili a ricevere il trattamento nella prima settimana di vita. Bisogna poi tenere in considerazione tutte le altre variabili cliniche che hanno potuto verificarsi una volta dimessi i bambini dall'ospedale e di cui non siamo a conoscenza, come eventi neurologici sfavorevoli per il loro sviluppo neuro-cognitivo. Altre migliorie da poter apportare alla ricerca potrebbero essere: includere nella ricerca un gruppo di bambini nati a termine per avere un confronto diretto, il proseguimento del follow-up ad età successive per valutare abilità che a 12 mesi sono difficilmente valutabili (ad esempio le funzioni esecutive), l'utilizzo di tecniche di neuroimmagine come l'elettroencefalogramma o la spettroscopia nel vicino infrarosso durante la somministrazione dei paradigmi sperimentali, poiché potrebbero portare ulteriori informazioni individuali circa lo sviluppo tipico/atipico dei pazienti.

Per quanto riguarda gli sviluppi futuri della ricerca, il follow-up a 24 mesi è già in programma. È bene sottolineare che non è stato possibile gestire l'errore sperimentale in maniera ottimale, dato che la stanza in cui venivano somministrati i test e i paradigmi non era sempre la stessa ed anche tutta la strumentazione veniva allestita ogni volta. Inoltre, questo cambiava anche le condizioni di illuminazione, rumori di distrazione ed altri fattori situazionali, non sotto il nostro controllo e non sempre uguali. Per questi motivi, idealmente, si potrebbe pensare ad un ambiente adibito a questo tipo di ricerche all'interno dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

Bibliografia

- Alexandrou, G., Skiöld, B., Karlén, J., Tessma, M. K., Norman, M., Ådén, U., & Vanpée, M. (2010). Early Hyperglycemia Is a Risk Factor for Death and White Matter Reduction in Preterm Infants. *Pediatrics*, *125*(3).
- Allen, M. C. (2008). Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Current Opinion in Neurology*, *21*(2), 123–128.
- Anderson, P. J., & Burnett, A. (2017). Assessing developmental delay in early childhood—Concerns with the Bayley-III scales. *The Clinical Neuropsychologist*, *31*(2), 371–381.
- Anderson, P. J., & Doyle, L. W. (2008). Cognitive and Educational Deficits in Children Born Extremely Preterm. *Seminars in Perinatology*, *32*(1), 51–58.
- Atkinson, J., & Braddick, O. (2012). Visual attention in the first years: Typical development and developmental disorders: Review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *54*(7), 589–595.
- Bartocci, M., Bergqvist, L. L., Lagercrantz, H., & Anand, K. J. S. (2006). Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain*, *122*(1), 109–117.
- Batra, K., Pharr, J., Olawepo, J. O., & Cruz, P. (2020). Understanding the multidimensional trajectory of psychosocial maternal risk factors causing preterm birth: A systematic review. *Asian Journal of Psychiatry*, *54*.
- Beardsall, K., Vanhaesebrouck, S., Ogilvy-Stuart, A. L., Vanhole, C., vanWeissenbruch, M., Midgley, P., Thio, M., Cornette, L., Ossueta, I., Palmer, C. R., Iglesias, I., de Jong, M., Gill, B., de Zegher, F., & Dunger, D. B. (2013). Validation of the

- continuous glucose monitoring sensor in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 98(2), F136–F140.
- Blencowe, H., Cousens, S., Chou, D., Oestergaard, M., Say, L., Moller, A.-B., Kinney, M., Lawn, J., & the Born Too Soon Preterm Birth Action Group. (2013). Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health*, 10(S1), S2.
- Boyd, L. A. C., Msall, M. E., O’Shea, T. M., Allred, E. N., Hounshell, G., & Leviton, A. (2013). Social–emotional delays at 2 years in extremely low gestational age survivors: Correlates of impaired orientation/engagement and emotional regulation. *Early Human Development*, 89(12), 925–930.
- De Jong, M., Verhoeven, M., & van Baar, A. L. (2012). School outcome, cognitive functioning, and behaviour problems in moderate and late preterm children and adults: A review. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 17(3), 163–169.
- De Jong, M., Verhoeven, M., & van Baar, A. L. (2015). Attention capacities of preterm and term born toddlers: A multi-method approach. *Early Human Development*, 91(12), 761–768.
- Eckstein Grunau, R. (2013). Neonatal Pain in Very Preterm Infants : Long-Term Effects on Brain, Neurodevelopment and Pain Reactivity. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 4(4).
- Galderisi, A., Facchinetti, A., Steil, G. M., Ortiz-Rubio, P., Cavallin, F., Tamborlane, W. V., Baraldi, E., Cobelli, C., & Trevisanuto, D. (2017). Continuous Glucose Monitoring in Very Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*, 140(4).
- Galderisi, A., Lago, P., Steil, G. M., Ghirardo, M., Cobelli, C., Baraldi, E., & Trevisanuto, D. (2018). Procedural Pain during Insertion of a Continuous Glucose Monitoring Device in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, 200, 261-264.

- Gasparini, C., Caravale, B., Rea, M., Coletti, M. F., Tonchei, V., Bucci, S., Dotta, A., De Curtis, M., Gentile, S., & Ferri, R. (2017). Neurodevelopmental outcome of Italian preterm children at 1 year of corrected age by Bayley-III scales: An assessment using local norms. *Early Human Development, 113*, 1–6.
- Gray, P. H., Edwards, D. M., Hughes, I. P., & Pritchard, M. (2018). Social-emotional development in very preterm infants during early infancy. *Early Human Development, 121*, 44–48.
- Gulland, A. (2012). Fifteen million and rising—The number of premature births every year. *BMJ, 344*.
- He, L., & Parikh, N. A. (2016). Brain functional network connectivity development in very preterm infants : The first six months. *Early Human Development, 98*, 29–35.
- Hendry, A., Johnson, M. H., & Holmboe, K. (2019). Early Development of Visual Attention : Change, Stability, and Longitudinal Associations. *Annual Review of Developmental Psychology, 1*(1), 251–275.
- Hornman, J., de Winter, A. F., Kerstjens, J. M., Bos, A. F., & Reijneveld, S. A. (2017). Stability of Developmental Problems after School Entry of Moderately-Late Preterm and Early Preterm-Born Children. *The Journal of Pediatrics, 187*, 73–79.
- Kelly, M. M., & Griffith, P. B. (2020). Umbrella Review of School Age Health Outcomes of Preterm Birth Survivors. *Journal of Pediatric Health Care, 34*(5), e59–e76.
- Kwon, M. K., Luck, S. J., & Oakes, L. M. (2014). Visual short-term memory for complex objects in 6-and 8-month-old infants. *Child development, 85*(2), 564-577.
- Lago, P., Garetti, E., Merazzi, D., Pieragostini, L., Ancora, G., Pirelli, A., Bellieni, C. V., & on behalf of the Pain Study Group of the Italian Society of Neonatology. (2009).

- Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatrica*, 98(6), 932–939.
- López-Hernández, Á. M., Padilla-Muñoz, E. M., Duque-Sánchez, C., & Lanzarote-Fernández, M. D. (2021). Influence of perinatal complications on the development of a sample of 36-month-old premature infants. *Infant Behavior and Development*, 62.
- Mangin, K. S., Horwood, L. J., & Woodward, L. J. (2017). Cognitive Development Trajectories of Very Preterm and Typically Developing Children. *Child Development*, 88(1), 282–298.
- McKinlay, C. J. D., Chase, J. G., Dickson, J., Harris, D. L., Alsweiler, J. M., & Harding, J. E. (2017). Continuous glucose monitoring in neonates: A review. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*, 3(1), 18.
- Milligan, D. W. A. (2010). Outcomes of children born very preterm in Europe. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 95(4), F234–F240.
- Monson, B. B., Anderson, P. J., Matthews, L. G., Neil, J. J., Kapur, K., Cheong, J. L. Y., Doyle, L. W., Thompson, D. K., & Inder, T. E. (2016). Examination of the Pattern of Growth of Cerebral Tissue Volumes From Hospital Discharge to Early Childhood in Very Preterm Infants. *JAMA Pediatrics*, 170(8), 772.
- Nunes, C. R. N., Azevedo, V. M. G. O., Freitas, N. F., Rodrigues, T. M., Costa, P. R., Alves, F. L., Rabello, M. O., Salgado, I. B. V. B., & Bouzada, M. C. F. (2021). Factors associated with the socioemotional development of preterm infants. *Infant Behavior and Development*, 64.
- Padilla, N., Alexandrou, G., Blennow, M., Lagercrantz, H., & Ådén, U. (2015). Brain Growth Gains and Losses in Extremely Preterm Infants at Term. *Cerebral Cortex*, 25(7), 1897–1905.
- Palomo-Osuna, J., Lanzarote-Fernández, M. D., Salazar, A., & Padilla-Muñoz, E. M.

- (2022). Sociodemographic impact of variables on cognitive, language and motor development in very preterm infants. *Journal of Pediatric Nursing*, 62, e125–e130.
- Pannek, K., George, J. M., Boyd, R. N., Colditz, P. B., Rose, S. E., & Fripp, J. (2020). Brain microstructure and morphology of very preterm-born infants at term equivalent age : Associations with motor and cognitive outcomes at 1 and 2 years. *NeuroImage*, 221.
- Rose, S. A., Feldman, J. F., & Jankowski, J. J. (2004). Infant visual recognition memory. *Developmental Review*, 24(1), 74–100.
- Saigal, S., & Doyle, L. W. (2008). *An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood*. 371, 9.
- Salavati, S., Berghuis, S. A., Bosch, T., Hitzert, M. M., Baptist, D. H., Mebius, M. J., & Bos, A. F. (2021). A comparison of the early motor repertoire of very preterm infants and term infants. *European Journal of Paediatric Neurology*, 32, 73–79.
- Sansavini, A., Guarini, A., & Caselli, M. C. (2011). Preterm Birth : Neuropsychological Profiles and Atypical Developmental Pathways: Atypical Developmental Pathways in Preterm Children. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 17(2), 102–113.
- Sansavini, A., Zavagli, V., Guarini, A., Savini, S., Alessandrini, R., & Faldella, G. (2015). Dyadic co-regulation, affective intensity and infant's development at 12 months: A comparison among extremely preterm and full-term dyads. *Infant Behavior and Development*, 40, 29–40.
- Tayman, C., Yis, U., Hirfanoglu, I., Oztekin, O., Göktaş, G., & Bilgin, B. C. (2014). Effects of Hyperglycemia on the Developing Brain in Newborns. *Pediatric Neurology*, 51(2), 239–245.

- Tottman, A. C., Alsweiler, J. M., Bloomfield, F. H., Gamble, G., Jiang, Y., Leung, M., Poppe, T., Thompson, B., Wouldes, T. A., Harding, J. E., Alsweiler, J. M., Biggs, J. B., Bevan, C., Black, J. M., Bloomfield, F. H., Fredell, K., Gamble, G. D., Harding, J. E., Huth, S., Wouldes, T. A. (2018). Long-Term Outcomes of Hyperglycemic Preterm Infants Randomized to Tight Glycemic Control. *The Journal of Pediatrics*, *193*, 68-75.
- Twilhaar, E. S., Pierrat, V., Marchand-Martin, L., Benhammou, V., Kaminski, M., & Ancel, P.-Y. (2021). Profiles of Functioning in 5.5-Year-Old Very Preterm Born Children in France : The EPIPAGE-2 Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*.
- Van der Lugt, N. M., Smits-Wintjens, V. E., van Zwieten, P. H., & Walther, F. J. (2010). Short and long term outcome of neonatal hyperglycemia in very preterm infants : A retrospective follow-up study. *BMC Pediatrics*, *10*(1), 52.
- Vinall, J., & Grunau, R. E. (2014). Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatric Research*, *75*(5), 584–587.
- Witt, A., Theurel, A., Tolsa, C. B., Lejeune, F., Fernandes, L., de Jonge, L. van H., Monnier, M., Graz, M. B., Barisnikov, K., Gentaz, E., & Hüppi, P. S. (2014). Emotional and effortful control abilities in 42-month-old very preterm and full-term children. *Early Human Development*, *90* (10), 565–569.
- World Health Organization & United Nations Children’s Fund (UNICEF). (2017). *Reaching the every newborn national 2020 milestones: Country progress, plans and moving forward*. World Health Organization.
- Young, J. M., Morgan, B. R., Whyte, H. E. A., Lee, W., Smith, M. L., Raybaud, C., Shroff, M. M., Sled, J. G., & Taylor, M. J. (2016). Longitudinal Study of White Matter Development and Outcomes in Children Born Very Preterm. *Cerebral Cortex*.

Young, J. M., Powell, T. L., Morgan, B. R., Card, D., Lee, W., Smith, M. L., Sled, J. G., & Taylor, M. J. (2015). Deep grey matter growth predicts neurodevelopmental outcomes in very preterm children. *NeuroImage*, *111*, 360–368.

Young, J. M., Vandewouw, M. M., Whyte, H. E. A., Leijser, L. M., & Taylor, M. J. (2020). Resilience and Vulnerability : Neurodevelopment of Very Preterm Children at Four Years of Age. *Frontiers in Human Neuroscience*, *14*, 219.