UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo
e della Socializzazione

Corso di laurea magistrale in Psicologia Clinica dello Sviluppo

Tesi di laurea magistrale

Nascita pretermine e sviluppo motorio: fattori di rischio e prevenzione

Preterm birth, and motor development: risk factors and prevention

Relatrice
Prof.ssa Stefania Zoia

Correlatrice
Prof.ssa Irene Leo

Laureanda: Elisa Stradotto

Matricola: 2055692

Anno accademico 2023/2024

A me, alla mia testardaggine e alla mia voglia di farcela sempre.

Alle professoresse Irene Leo e Stefania Zoia, per la loro disponibilità, i preziosi consigli e l'incoraggiamento che mi hanno offerto durante tutto il processo di ricerca e scrittura di questa tesi.

Alla mia famiglia e ai miei nonni che mi hanno permesso di diventare la persona che sono.

Ad Amedeo che mi ha sempre affiancata in qualsiasi avventura io abbia deciso di intraprendere. Ad Amedeo che ad ogni mio "non ce la faccio" è sempre riuscito a mostrarmi una via alternativa sostenendomi e spronandomi.

A Chiara, Asia e Lisa e a tutti coloro che mi hanno accompagnato in questo ultimo periodo, tanto bello quanto impegnativo.

A tutti voi un immenso grazie, vi voglio bene!

Indice

Introduzione…… 7

PRIMA PARTE - Premessa

1.1 Nascita pretermine: definizione e classificazione……. 9

1.2 Epidemiologia……11

1.3 Fattori di rischio……..…….. 12

1.4 Fattori di protezione…….. 14

1.5 Approccio multidisciplinare alla prematurità……15

1.6 L'importanza dello sviluppo motorio nella nascita pretermine e a termine ……. 19

1.7 Strumenti per la valutazione…… 22

SECONDA PARTE - Metodologia per la ricerca

2.1 Metodologia……. 31

2.2 Suddivisione degli studi in quattro aree……. 34

2.2.1 Fattori prognostici legati a deficit motori…….. 34

2.2.2 Predittività delle misure neurologiche e psicomotorie per gli outcome di sviluppo motorio e cognitivo…….. 35

2.2.3 Interventi attuati in TIN ed effetti sullo sviluppo del prematuro……36

2.2.4 Interventi e accorgimenti atti alla prevenzione o alla riduzione dell'impatto della nascita pretermine……. 37

TERZA PARTE - Nascita pretermine: dai fattori prognostici all'intervento precoce

3.1 Fattori prognostici legati a deficit motori…… 45

3.2 Predittività delle misure neurologiche e psicomotorie per gli outcome di sviluppo motorio e cognitivo…… 52

3.3 Interventi attuati in TIN ed effetti sullo sviluppo del prematuro…….. 67

3.4 Interventi e accorgimenti atti alla prevenzione o alla riduzione dell'impatto della nascita pretermine……. 71

3.5 Discussione e analisi critica……. 75

QUARTA PARTE - Conclusioni…… 85
BIBLIOGRAFIA

Introduzione

I temi della gravidanza e della prima infanzia sono al centro dei miei interessi da tempo rappresentando il motivo per cui, la mia scelta universitaria, è ricaduta sul corso di studio di "Psicologia clinica dello sviluppo".
Tale percorso mi ha permesso di pormi sempre più domande e di accrescere il mio interesse verso gli argomenti dell'infanzia e dello sviluppo in questa fascia d'età critica per l'apprendimento e lo sviluppo delle funzioni più importanti (periodo critico che comprende la fascia d'età 0-3 anni).
Grazie ai miei studi ho potuto approfondire anche il tema riguardante la gravidanza e l'importanza che tale momento riveste sulla possibilità di un futuro sviluppo tipico o atipico del bambino.
La motivazione di dedicare tale lavoro allo sviluppo motorio nei casi di nascita prematura è stata suscitata da diversi fattori tra cui un'esperienza personale come insegnante di sostegno, un'approfondimento personale circa la relazione tra sviluppo motorio e sviluppo cognitivo e il fatto che la funzione motoria sia sottovalutata, rispetto alle altre funzioni cognitive, quando si parla di prematurità.
Il mio breve percorso come insegnante di sostengo con bambini con diagnosi di Disturbo Oppositivo Provocatorio (DOP) mi ha permesso di capire l'importanza del movimento e della fisicità negli aspetti sociali e di comunicazione e come tramite questi si possa arrivare ad ottenere risultati non altrettanto possibili con il solo utilizzo della comunicazione verbale.
Il movimento e lo sviluppo motorio sono influenzati e influenzano il Sistema Nervoso Centrale, l'ambiente esterno e il modo di percepirlo. È proprio attraverso il movimento che il pensiero umano si struttura.
A partire dall'elaborazione di stimoli tattili, propriocettivi, visivi, uditivi, cominciano a costruirsi il pensiero e l'organizzazione di tutte le funzioni mentali.
Constatata l'importanza della funzione motoria sullo sviluppo del neonato, ho deciso di porre come obiettivo del mio lavoro quello di andare a sottolineare l'importanza di un corretto progresso della funzione motoria per migliorare gli outcome relativi alla nascita prematura. Il seguente elaborato andrà ad approfondire l'importanza dell'individuazione dei possibili fattori di rischio legati ad outcome sfavorevoli in ambito motorio, nella

nascita prematura, per poter disporre interventi precoci che permettano di minimizzare i rischi e di massimizzare le possibilità di uno sviluppo della funzione cognitiva ottimale.
Come si può evincere dall'indice, il lavoro proporrà un'introduzione al fenomeno della nascita prematura presentando una panoramica circa la definizione, la prevalenza, i diversi modelli teorici presenti in letteratura e l'approfondimento di alcuni strumenti utilizzati per la valutazione.
In una seconda parte l'elaborato si propone di spiegare la metodologia utilizzata per la selezione della bibliografia e di suddividere gli articoli in 4 macroaree.
Tali aree saranno poi approfondite (terza parte) attraverso una sintesi dei dati e dei risultati ricavati. Successivamente vi sarà uno spazio dedicato ad un'analisi critica e dettagliata degli ultimi seguita da una conclusione contenente possibili linee future per la ricerca.

Premessa

1.1 Nascita pretermine: definizione e classificazione

Con il progresso in campo neonatologico, si sono delineati in modo sempre più chiaro i criteri per la definizione della categoria della nascita pretermine che inizialmente non erano chiaramente identificati né condivisi.

Nel 1935 l'American Academy of Pediatrics e nel 1949 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), utilizzarono come unico criterio, per la definizione della condizione di prematurità, il peso alla nascita del neonato (Birth Weight - BW).
Veniva definito prematuro un neonato con peso inferiore o uguale a 2.500g (criterio facile ed economico).

Le categorie utilizzate per definire il nato prematuro in base al BW erano:

- Low Birth Weight (LBW): peso alla nascita compreso tra i 2.500g e i 1.500g
- Very Low Birth Weight (VLBW): peso alla nascita compreso tra i 1.500g e i 1.000g
- Extremely Low Birth Weight (ELBW): peso alla nascita inferiore ai 1.000g

Nel corso degli anni, però, è stato possibile dimostrare come, i neonati inclusi in tali categorie, rappresentassero delle condizioni disomogenee (condizioni cliniche e necessità di trattamento) le quali rendevano difficile la definizione di linee guida, per il trattamento, che fossero generalizzabili.
Si è presenta quindi la necessità di inserire un ulteriore criterio, il criterio dell'età gestazionale (EG).

L'OMS definisce la nascita pretermine come un evento che si verifica prima delle 37 settimane di età gestazionale a partire dal primo giorno dell'ultima mestruazione, ovvero, prima del 259º giorno di gravidanza, anticipando così l'età attesa del parto che solitamente si colloca tra le 38 e le 42 settimane di gestazione (SG).
I neonati prematuri, utilizzando il criterio dell'EG, si distinguono, quindi, nelle seguenti categorie (Figura 1):

- Late preterm: nascita tra la 32º e la 37º settimana

- Very preterm: nascita tra la 29º e la 32º settimana
- Extremely Preterm: nascita prima della 28º settimana

La maggior parte dei nati pretermine ricade nella prima categoria (80-85%).

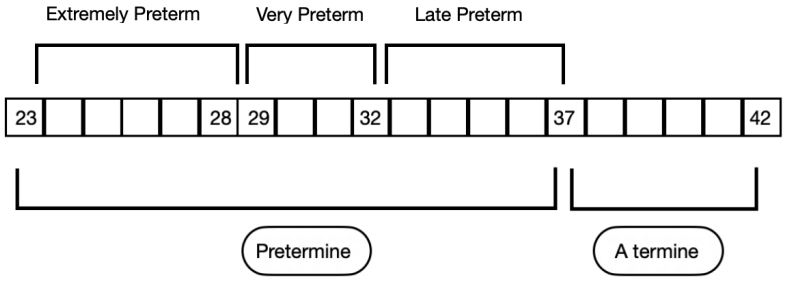

Figura 1. Classificazione dei neonati in base all'età gestazione (AG)

Tale definizione è molto ampia ed è per questo motivo che sono state create delle sottoclassificazioni che ci permettono di avere informazioni ancora più specifiche sulle differenze tra i nati prematuri per poter "personalizzare", il più possibile, le modalità di intervento.

In molti testi il termine "di basso peso", riferito al neonato, e il termine "nato prematuro" vengono usati in modo interscambiabile poiché, nella maggior parte dei casi, colui che nasce con tre/quattro settimane di anticipo (periodo in cui il feto acquista circa 700/800 grammi) non supera i 2.500g di peso.

Il peso alla nascita è considerato proporzionato all'età gestazionale quando si colloca tra il 10º e il 90º percentile, questo ci permette di definire i neonati come (Tabella 1):

- Small for Gestational Age : peso alla nascita inferiore al 10º percentile per l'età gestazionale e il sesso del bambino (peso inferiore rispetto al 90% dei bambini della stessa età)

- Adequate for Gestational Age (AGA): peso alla nascita compreso tra il 10º e il 90º percentile per l'età gestazionale e il sesso del bambino

- Large for Gestational Age (LGA): peso alla nascita >90º percentile

EG	**<10º percentile**	**10º-90º**	**>90º**
≤37	Pretermine piccolo	Pretermine appropriato	Pretermine grosso
37-41	A termine piccolo	A termine appropriato	A termine grosso
≥42	Post-termine piccolo	Post-termine appropriato	Post-termine grosso

Tabella 1. Classificazione dei neonati in base al rapporto tra BW e EG

1.2 Epidemiologia

I dati fornitici dall'OMS affermano che ogni anno nel mondo nascono circa 15 milioni di bambini prematuri (in Italia le nascite pretermine rappresentato il 6.9% della natalità totale). Inoltre, evidenziano come tale fenomeno costituisca ancora oggi una patologia della gravidanza molto importante rappresentando la principale causa di morte nel periodo neonatale e la seconda (dopo le pneumopatie) nei bambini di età inferiore a 5 anni. Oltre all'elevata mortalità è un problema che presenta anche un'elevata morbilità con importanti conseguenze patologiche nel corso degli anni.

Il 50% della mortalità neonatale e perinatale e il 40% di quella nel primo anno di vita, appartiene alla categoria dei VLBW che rappresenta l'1% delle nascite totali.
Le possibilità di sopravvivere aumentano all'aumentare del grado di maturità del neonato, del peso alla nascita e all'aumentare della qualità e della quantità delle cure fra la 28esima settimana di gestazione e le prime 4 settimane neonatali (periodo perinatale).

Vi sono disparità di incidenza del fenomeno tra le diverse aree geografiche e i diversi Paesi infatti, più del 60% delle nascite premature avviene in Africa e in Asia del Sud. La variabilità colpisce anche i dati di sopravvivenza, nei paesi ad alto reddito abbiamo un tasso di mortalità del 10% che diventa del 90% nei paesi con reddito basso.

Negli ultimi 20 anni (in paesi con dati di tendenza affidabili) i tassi di natalità pretermine sono aumentati e, nonostante molte nascite pretermine non trovino spiegazione, nei paesi ad alto reddito la causa di questo incremento può essere

individuata nel miglioramento delle tecniche di misurazione del fenomeno, nell'aumento dell'età materna al momento della gravidanza, nel maggiore utilizzo di trattamenti per l'infertilità con un aumento di gravidanze multiple e nei cambiamenti riguardanti le pratiche ostetriche (uso di parti cesareo prima della 39º settimana di gestazione).

Nei paesi a basso reddito, invece, le cause più frequenti sono associate a malaria, HIV, deprivazione sociale e scarsa assistenza in gravidanza e durante il parto.

1.3 Fattori di rischio

Nei paesi a reddito più elevato, sono stati compiuti dei passi avanti nella prevenzione e nella riduzione delle nascite pretermine ma a livello globale gli sforzi non sono sufficienti. Identificare i possibili fattori di rischio, ovvero quelle variabili che aumentano statisticamente la probabilità di insorgenza della patologia, è un'operazione tanto difficile quanto indispensabile.

Prima questi fattori si identificano, maggiori saranno le possibilità di intervento.

Tale obiettivo può essere parzialmente ostacolato in quanto la nascita pretermine viene definita come un evento eziologicamente eterogeneo e multifattoriale.

Tra le cause, più comuni, di nascita pretermine spontanea vengono citati dall'OMS fattori comportamentali modificabili e fattori biologici i quali possono essere organizzati in tre macrocategorie:

<u>Fattori di rischio materni</u>

- Età della madre al momento del parto la quale può essere eccessivamente giovane, presentando un'età inferiore ai 16 anni, fenomeno diffuso soprattutto nei paesi a basso reddito, oppure in età avanzata, presentando un'età superiore ai 35 anni, fenomeno che caratterizza le gravidanze dei paesi a reddito alto;
- Condizioni mediche croniche come il diabete il quale causa la nascita prematura di circa il 17% dei figli di donne con questa patologia, cardiopatie, ipertensione e alterazioni tiroidee;
- Stili di vita poco sani che possono portare a malnutrizione, carenze nutrizionali, fumo di tabacco e/o uso o abuso di sostanze e di alcool che possono provocare ipossia fetale e alterazioni della placenta;
- Infezioni del tratto urinario, malaria (il 40% delle donne gravide nel mondo è esposto a questa infezione), HIV (problema significativo soprattutto in Africa) e vaginosi;

- Salute psicologica materna alterata e/o disturbi depressivi.

Fattori legati alla gravidanza

- Primiparità o gravidanza multipla la quale può essere conseguenza diretta di una fecondazione assistita;
- Malformazioni dell'utero, anomalie dell'impianto della placenta o patologie del liquido amniotico il quale può essere presente in modo scarso o in maniera eccessiva;

Fattori riguardanti il feto

- Sofferenza fetale;
- Ritardo di accrescimento il quale può essere causato o comunque influenzato da fattori materni e legati alla gravidanza;
- Presenza di malformazioni.

L'OMS cita inoltre le cause di parto prematuro non spontaneo prendendo in considerazione i casi di parto indotto e quindi dovuto a induzione o a parto cesareo.
Come sostenuto all'inizio di questo paragrafo, l'identificazione dei fattori di rischio ci permette di andare a delineare dei possibili interventi educativi nel periodo antecedente alla gravidanza e dei possibili interventi correttivi o preventivi nel periodo successivo al concepimento.
Rientra nel primo gruppo l'assistenza preconcezionale la quale è stata, e continua in un qualche modo ad essere, un anello debole della catena assistenziale. Fornire assistenza alle coppie (o alle donne) prima di una gravidanza può fungere da fattore di protezione permettendo di migliorare le possibilità della madre di aumentare la propria consapevolezza e conoscenza riguardanti la gravidanza, il parto e i possibili rischi e le possibilità del feto di crescere sano. Si definisce assistenza preconcezionale, ogni intervento fornito in età fertile prima della gravidanza per migliorare i risultati di salute di donne, neonati e bambini attraverso l'identificazione e successiva modifica dei fattori di rischio. All'interno di questa area di prevenzione, rientrano iniziative, come l'educazione delle donne, in cui si porta alla consapevolezza delle future madri come la loro salute, prima del concepimento, possa andare ad influenzare il rischio di un esito negativo della gravidanza, come un'età giovane o avanzata possano andare a ostacolare esiti favorevoli della gravidanza e portando alla loro conoscenza la disponibilità di cure preconcezionali le quali costituiscono la prima opportunità di riduzione del rischio consentendo un inizio di gravidanza nelle migliori condizioni possibili.

Seguono interventi sanitari mirati come le vaccinazioni, per ovviare a problemi come la malaria, e l'integrazione di macronutrienti, per ovviare a problemi come la malnutrizione.
Perché questo abbia effetto e agisca effettivamente sulla riduzione dei tassi di prematurità è necessario che l'azione di sensibilizzazione e di consapevolezza inizino sin dall'adolescenza con interventi basati sull'evidenza.
Anche la gravidanza e il parto rappresentano un momento fondamentale per un intervento efficace per prevenire la nascita prematura o ridurne gli effetti indesiderati. Parliamo di interventi volti a fornire servizi durante l'epoca prenatale alle donne incinte e, più nello specifico, alle donne a rischio di parto pretermine promuovendo il miglioramento dei comportamenti sanitari e una maggiore conoscenza dei fattori di rischio e dei fattori prognostici delle complicanze della gravidanza. Forniscono inoltre sostegno sociale ed economico per le madri che lo necessitano promuovendo la maternità sicura e l'accesso universale alle cure.
I servizi di base che vengono forniti includono l'identificazione delle donne ad alto rischio tramite screening e anamnesi ostetrica, trattamento delle malattie sessualmente trasmissibili e altre infezioni come la malaria, consulenze sulla preparazione alla nascita e sulle possibili complicazioni legate al parto pretermine e interventi di supporto comportamentale.
A livello medico, una volta individuate le donne a rischio di parto pretermine, l'intervento può basarsi sulla somministrazione di progesterone, utile per prolungare la gravidanza, e sulla somministrazione di corticosteroidi prenatali, già a partire dalla 23a settimana, per ridurre il rischio di morte, distress respiratorio e problemi di sviluppo del bambino. È necessario evidenziare però come questi interventi siano applicabili solo ad una piccola parte di questa popolazione andando a ridurre in modo irrisorio i tassi di parto pretermine nella popolazione generale.
Dobbiamo quindi constatare le enormi discrepanze esistenti nell'erogazione di tali servizi tra i paesi ad alto reddito e quelli a basso reddito in cui l'accesso alle cure è largamente ostacolato.

1.4 Fattori di Protezione

Possiamo definire fattore protettivo quella risorsa o condizione specifica (individuale, familiare, sociale, ambientale ed economia) la quale conferisce la capacità di andare a

contrastare o di ridurre l'impatto di eventuali fattori di rischio promuovendo e sostenendo l'adattamento funzionale dell'individuo all'ambiente.
Nel caso del parto pretermine possiamo individuare come fattori di protezione alcuni aspetti riguardanti la gravidanza come: il mantenimento di un peso corporeo materno sano aumentando la giusta quantità di peso durante la gravidanza; sottoporsi a tutti i controlli prenatali, permettendo l'identificazione precoce di possibili fattori di rischio; sottoporsi alle cure per condizioni croniche (ipertensione, diabete), infezioni o per condizioni psicologiche come depressione o stress materno.
Ridurre le condizioni di stress materno e intervenire su quadri di depressione e ansia risulta fondamentale poiché possono causare nel feto un aumento di ormoni, che normalmente vengono rilasciati in situazioni di stress, che provocano, nella maggior parte dei casi, un parto anticipato.
Oltre ai fattori riguardanti la gravidanza, è possibile intervenire favorendo lo sviluppo di caratteristiche con ruolo protettivo anche nel periodo successivo alla nascita potenziando comportamenti utili a favorire lo sviluppo cerebrale e l'adattamento del neonato.
Tra questi troviamo per esempio l'allattamento al seno, fortemente incoraggiato poiché fornisce fattori nutrizionali e immunologici assenti nelle preparazioni artificiali, che rappresenta un momento fondamentale per riuscire ad ottenere un contatto pelle a pelle continuo e prolungato favorendo l'attivazione di vie neuro-psico-biologiche le quali permettono un potenziamento del comportamento materno incrementando la possibilità di risposte contingenti; e la creazione di un ambiente arricchito attraverso tecniche come il massaggio infantile le quali permettono di potenziare lo sviluppo cerebrale e in particolare lo sviluppo del sistema visivo.
Rientrano tra i fattori di protezione anche la situazione socio-economica familiare, il livello di istruzione materno e la disponibilità di cure e di possibilità di interventi tempestivi.

1.5 Approccio multidisciplinare alla prematurità

Il fenomeno della nascita pretermine, come abbiamo già potuto in parte capire, coinvolge un team multidisciplinare il quale comprende: ostetriche, psicologi e medici neurologi impegnati nella prevenzione e nel trattamento di eventuali outcome negativi (Tabella 2). La figura dell'ostetrica risulta fondamentale già nei momenti antecedenti al

parto grazie al servizio fornito che prende il nome di “corso preparto”. Questo viene fortemente consigliato soprattutto alle donne e alle coppie alla prese con la prima gravidanza e rientra negli interventi riguardanti i servizi di base forniti prima del parto per preparare e informare i genitori, ma in particolar modo la madre, circa quanto

Effetti a lungo termine		**Principali problemi legati alla maturità**
Specifici aspetti fisici	Deficit visivi	- Cecità o miopia elevata dopo retinopatia del prematuro - Aumento dell’ipermetropia e della miopia
	Problemi uditivi	
	Malattie polmonari croniche	- Dalla ridotta tolleranza all’esercizio fisico alla necessità di ossigeno domiciliare -
	Malattie cardiovascolari a lungo termine e malattie non trasmissibili	- Aumento della pressione sanguigna - Ridotta funzionalità polmonare - Aumento dei tassi di asma - Mancata crescita nell’infanzia, aumento di peso accelerato nell’adolescenza
Effetti sul neurosviluppo e sul comportamento	Disturbo delle funzioni esecutive	- Disturbi specifici dell’apprendimento, dislessia, ridotto rendimento scolastico
	Ritardo globale dello sviluppo	- Deterioramento cognitivo - Deterioramento motorio - Paralisi cerebrale
	Conseguenze psichiatriche e comportamentali	- Disturbo da deficit di attenzione e iperattività - Aumento di ansia e depressione
Effetti sociali, economici e familiari	Impatto sulla famiglia, sul servizio sanitario e impatto intergenerazionale	- Psicosociale, emotivo ed economico - Costo dell’assistenza - Rischio di parto pretermine

Tabella 2. Effetti a lungo termine della nascita pretermine e alcune sue conseguenze

accadrà dagli ultimi giorni di gestazione fino al rientro a casa con il figlio. Il corso di accompagnamento alla nascita prevede una serie di incontri con lo scopo di affrontare temi quali l’ultimo mese di gestazione, il travaglio e la gestione delle contrazioni, le tecniche di respirazione e i primi giorni successivi, compreso il rientro a casa.
Molti studi, negli ultimi anni, hanno dimostrato come le donne che frequentano tali corsi presentino maggiori benefici in diversi ambiti. L’indagine condotta tra il 2008 e il

2011 dall'Istituto Superiore di Sanità ha elencato alcuni di questi benefici tra cui un minor rischio di vivere disagi emotivi dopo la nascita del bambino e una percentuale maggiore di allattamento al seno già in sala parto.
Oltre a tale servizio, l'intervento ostetrico-ginecologico si occupa di effettuare screening, esami e diagnosi prenatali per verificare la corretta crescita e il corretto sviluppo del feto.
Per quanto riguarda il periodo postnatale la figura dell'ostetrica assume importanza per quanto riguarda la presa in carico del neonato dal momento della nascita al momento della dimissione. Tale figura si occuperà di definire e applicare gli strumenti di valutazione, compilando le opportune schede di valutazione, e di fornire interventi di supporto alla relazione madre-bambino tra cui la promozione e il sostegno all'allattamento al seno.
Sappiamo che, a livello psicologico, la nascita prematura rappresenta per i genitori un evento traumatico che impedisce di restare in contatto con il piccolo e di sperimentare un rapporto che faciliti la costruzione del bonding (legame) che rassicura e contiene sia il bambino che la madre attraverso la riduzione della concentrazione degli ormoni dello stress. Tale esperienza espone i genitori a sentimenti di paura, tristezza, insicurezza e rabbia oltre che ad un forte senso di impotenza e colpa. È proprio in questi casi che risulta fondamentale l'ingresso nell'equipe di uno psicologo per permettere alla famiglia di elaborare l'evento e la costellazione traumatica dell'ospedalizzazione, supportandoli affinché possano sentirsi parte integrante della cura del figlio già all'interno della TIN.
Possiamo affermare che non è possibile pensare ad una presa in carico che non coinvolga l'intera famiglia dal momento che i caregivers rappresentano i principali promotori dello sviluppo del piccolo. Alcuni interventi utili possono essere una riorganizzazione delle terapie intensive neonatali per salvaguardare la dimensione relazionale e psicoaffettiva (apertura 24/7), l'incentivazione della Kangaroo Mother Care e il coinvolgimento attivo del genitore nelle scelte riguardanti le cure del figlio.
Lo psicologo neonatale accompagna i genitori anche dopo il ricovero sostenendoli nel coltivare la sintonizzazione e la relazione di attaccamento con il figlio attraverso modalità di accudimento incentrate sulle cure prossimali, sulla valorizzazione del contatto e della vicinanza.
Il piccolo appena appena nato viene inserito in un'incubatrice o in un lettino riscaldato che garantiscono il controllo della temperatura ricostruendo artificialmente l'utero

materno. I macchinari presenti in questi ambienti, i sondini utilizzati per la nutrizione e altri strumenti atti a facilitare le funzioni vitali, però, sono spesso fonte di stress e di iperstimolazione per il neonato.

Il modello medico-neurologico ci spiega come la nascita pretermine rappresenti un evento critico sia dal punto di vista socioambientale che dal punto di vista neurobiologico poiché, intervenendo in un periodo sensibile, di rapido sviluppo del sistema nervoso, determina vincoli, e quindi predisposizioni innate che vincolano lo sviluppo (A. Karmiloff-Smith,1992), diversi (minore superficie corticale, ridotto volume del cervelletto, alterazioni della connettività) da quelli che caratterizzano lo sviluppo tipico. In tale periodo sensibile (ultimo trimestre di gravidanza) avviene la maturazione del Sistema Nervoso Centrale (SNC) permettendo eventi quali migrazione neuronale, proliferazione delle cellule gliali, elaborazione degli assoni, formazione di sinapsi, mielinizzazione, apoptosi e stabilizzazione della connettività corticale (Kandel et al., 2014) che per il neonato, a differenza del feto, avvengono in TIN.

Come abbiamo accennato poc'anzi, in questo reparto, il nato prematuro viene esposto a iperstimolazioni causate da luci, rumori, mancanza di un contatto continuativo con la madre e invasività delle cure che provocano un aumentato stress e ad ipostimolazioni come mancanza del contenimento dell'utero e del calore materno e limitazioni posturali che limitano in parte lo sviluppo motorio. L'interruzione di tale processo può portare ad uno sviluppo deficitario con conseguenti disabilità di entità grave o più lievi.

Solitamente l'approccio medico pone tutto il suo impegno nell'evitare l'instaurarsi di condizioni patologiche quali complicazioni respiratorie, cardiovascolari, ematologiche, gastrointestinali, metaboliche ed endocrine, paralisi cerebrale, cecità e ritardi gravi dello sviluppo selezionando gli interventi più efficaci per ridurne i rischi.

Si occuperà di osservare, prevenire e intervenire nelle disarmonie psicomotorie lo psicologo, coadiuvato dal terapista della psiconeuromotricità o dal fisioterapista o ancora dal terapista occupazionale. Allo psicologo viene attribuito il ruolo di sostenere la famiglia e la relazione genitore-bambino mentre ai terapisti quello di sostenere attività volte a contenere o risolvere le alterazioni psicomotorie.

Assumono qui maggiore importanza alterazioni legate alla prima infanzia come quelle riguardanti la coordinazione visuo-motoria (disfunzioni nella manualità fine, nell'abilità di sedersi e di controllare i movimenti della testa), la performance comportamentale (con tratti di disattenzione, iperattività e nervosismo, si possono notare anche scarso

controllo emotivo e scarse capacità prattognosiche) e la performance uditiva-visiva; e alterazioni legate al periodo compreso tra la seconda infanzia e l'età scolare come la performance scolastica (specialmente gli aspetti legati all'apprendimento della matematica e nell'analisi logica), le performance linguistiche (difficoltà nell'articolazione e nell'uso appropriato delle parole) e la performance intellettiva (QI minore di 0,8 DS rispetto a quello dei nati a termine).

In ultima, tra gli interessi del modello psicologico, troviamo la valutazione della qualità della vita, un aspetto importante nella valutazione del funzionamento del soggetto nato pretermine e nei follow-up.

La qualità della vita legata alla salute (HRQoL) è un concetto complesso che va a misurare gli aspetti fisici, sociali ed emozionali rilevanti ai fini del benessere dell'individuo e di un suo corretto sviluppo.

Tale aspetto valutato nei soggetti nati pretermine con difficoltà motorie, risulta avere punteggi significativamente minori rispetto ai controlli.

Dati a favore di questa affermazione sono presenti nello studio di Aubert et al. del 2013. Tale studio si è occupato di indagare la relazione tra CP e difficoltà di movimento non correlate a CP con l'HRQoL in bambini di 5 anni nati estremamente pretermine (<28 settimane di età gestazionale).

I punteggi riguardanti la qualità della vita sono stati misurati utilizzando il PedsQL, un questionario compilato dai genitori il quale ha dimostrato affidabilità e validità nelle popolazioni scolastiche e nelle popolazioni pediatriche.

I risultati di tale studio riportano come, rispetto ai bambini senza difficoltà di movimento, i bambini a rischio o con difficoltà di movimento significative e/o CP avessero punteggi totali HRQoL aggiustati più bassi.

Tali problemi, come affermato in precedenza, vanno a creare una crisi psicologica anche all'interno del nucleo familiare sottolineando nuovamente l'importanza di un lavoro d'equipe con la collaborazione di specialisti con l'obiettivo di attuare programmi di prevenzione e intervento che coinvolgano sia il bambino che tutta l'intera famiglia.

1.6 L'importanza dello sviluppo motorio nella nascita a termine e pretermine

Lo sviluppo psicomotorio è un processo maturativo dipendente dal funzionamento del sistema nervoso centrale (SNC), che nei primi anni di vita permette al bambino di acquisire competenze e abilità posturali, motorie, cognitive e relazionali fondamentali

per la comprensione del mondo fisico e sociale. È proprio attraverso l'interazione con questi due mondi e attraverso i movimenti degli occhi, delle braccia e delle gambe che avviene l'apprendimento e quindi la formazione, il mantenimento e il rafforzamento di determinate connessioni neurali. L'apprendimento inizia con l'acquisizione di competenze basiche e poco sviluppate, grazie all'esposizione del neonato a esperienze percettive attraverso i 5 sensi (vista, udito, tatto, gusto e olfatto) a cui vanno ad aggiungersi la percezione vestibolare (recettori presenti nell'orecchio, organo dell'equilibrio) e la propriocezione (percezione della posizione e del movimento del corpo), le quali vanno evolvendosi sempre di più fino ad arrivare all'acquisizione della capacità di camminare in autonomia. Il bambino diventa capace di esplorare lo spazio e di interagire con questo, diventa quindi parte attiva nell'ambiente che lo circonda.
Lo sviluppo e il riconoscimento di sé e degli altri, che stanno alla base di queste nuove abilità, vengono facilitati da capacità quali la deambulazione e la manipolazione (abilità che sussegue la capacità di prensione).
Tale processo avviene secondo delle tappe sequenziali (scandite dal SNC) le quali aprono nuove possibilità di esplorazione e, in caso di ritardo o di mancato raggiungimento, permettono di scovare precocemente i segni di una possibile estorsione nello sviluppo. È possibile quindi affermare che lo sviluppo infantile nell'ambito cognitivo, sociale e percettivo sia influenzato dall'esperienza motoria e che la struttura del SNC, le sue funzioni e l'ambiente siano quindi fattori reciprocamente influenzati, lo sviluppo motorio deve essere considerato un fenomeno olistico (non scindibile nei suoi vari aspetti).
A sostegno di tale tesi Libertus e Hauf hanno dimostrato come le abilità posturali possano andare ad alterare la percezione visiva e l'apprendimento del linguaggio nel bambino e come l'acquisizione della capacità di camminare permetta al bambino di consolidare il rapporto con il genitore e, al genitore, di percepirlo come individuo (Libertus e Hauf, 2017). Lo sviluppo delle attività posturali influisce anche sulla percezione visiva e sull'apprendimento del linguaggio, in particolare sulla mappatura delle parole sugli oggetti (Morse et al., 2015), i bambini con più esperienze locomotorie sono più abili nell'utilizzare le informazioni sociali per guidare le loro azioni (Karasik et al., 2014).
Questi esempi forniscono la prova degli effetti che le esperienze motorie possono avere sullo sviluppo e sul comportamento sia del bambino che delle persone che gli stanno

attorno. È necessario evidenziare però come, questa relazione chiara presente nei primi tre anni di vita, scemi con l'ingresso del piccolo nella scuola materna in cui, l'influenza delle esperienze motorie sullo sviluppo cognitivo, sono limitate esclusivamente a determinati domini.

Alcuni studi affermano l'esistenza di una relazione tra sviluppo motorio e cognizione matematica che tende a permanere almeno fino all'età di 6 anni e una tra sviluppo motorio e linguistico che tende a permanere seppur in modo debole. Svanisce, invece, all'inizio dell'età scolare, la relazione esistente tra sviluppo motorio e processi sociali.

Date tali premesse possiamo affermare che lo sviluppo motorio è psicologico, è un aspetto molto importante per la psicologia dal momento che questa studia la mente e il comportamento e dal momento che oggi comportamento è un comportamento motorio.

Karen Adolph afferma che i movimenti sono incarnati, radicati, inculturati e abilitanti sono quindi vincolati dallo stato del corpo, situato in un determinato ambiente e modellato dallo influenze sociali e dalle pratiche educative specifiche per cultura. Le abilità motorie acquisite creano opportunità innescando sviluppi lontani dal punto di partenza.

Affermato tutto ciò, è legittimo aspettarsi che eventuali ritardi nelle abilità motorie, portino a conseguenti compromissioni nello sviluppo cognitivo, sociale, percettivo e/o nello stato psicologico. Concentrandoci sul caso della nascita pretermine, troviamo evidenze a sostegno di questa tesi le quali vanno a dimostrare la relazione tra il livello di sviluppo motorio iniziale e le successive abilità cognitive e tra la qualità del controllo posturale, i GMs e le successive abilità cognitive.

Durante la prima infanzia, nei neonati pretermine, si possono identificare anomalie neurologiche transitorie (GMs anomali, distonia, instabilità posturale e ritardo motorio) le quali condividono delle caratteristiche ovvero, il fatto di emergere verso l'età a termine per poi iniziare a diminuire dopo i 5 mesi di età corretta e il fatto di essere predittori di disfunzioni cerebrali e problemi di sviluppo futuri.

Spittle et al in uno studio del 2013 dimostrano un'associazione tra GMs atipici a 3 mesi ed esiti dello sviluppo neurologico moderati o gravi a 2 e 4 anni; risultati simili, ma più generali, vengono ottenuti anche da Tavasoli et al in uno studio del 2014 in cui viene messo in evidenza come i neonati pretermine con capacità motorie compromesse riportino anche punteggi bassi nel linguaggio e nella coordinazione occhio-mano andando ad affermare come deficit nella sfera motoria siano associati a successivi

deficit dello sviluppo. Questo avviene anche in assenza di danni neurologici già a partire dai primi 18 mesi di vita del piccolo.

Possiamo affermare quindi una vulnerabilità a lungo termine dei neonati pretermine a livello di motricità, comportamento e rendimento scolastico. È proprio per questo motivo che risultano fondamentali i follow-up. Morerira et al. in uno studio del 2013 hanno messo in evidenza come i follow-up fino a 2 anni di età siano insufficienti per l'individuazione di problemi nello sviluppo di attività più complesse come quelle bimanuali e quelle dell'integrazione visuo-motoria oltre ai problemi riguardanti il comportamento. Infatti sappiamo che l'evidenza di deterioramento cognitivo può rimanere latente durante il corso dell'infanzia per poi diventare evidente con l'aumentare dell'età e delle richieste (Luciana, 2003) . Per questo motivo viene fortemente consigliato di proseguire con i follow-up almeno fino alla fase scolastica, momento fondamentale per lo sviluppo di nuove competenze. Affinché la valutazione longitudinale sia funzionale ed ottimale sono consigliati: l'avvio di indagini multicentriche per poter reclutare e valutare un gran numero di soggetti, l'inclusione di metodi valutativi che includano anche la famiglia, la valutazione di una possibile influenza ambientale e l'utilizzo di un approccio prospettico con la consapevolezza che i risultati vanno valutati con una prospettiva volta a tutto il corso della vita.

1.7 Strumenti per la valutazione

La sorveglianza dello sviluppo motorio precoce è parte fondamentale per l'identificazione di ritardi o disturbi motori in modo tempestivo permettendo la messa in atto di interventi precoci finalizzati alla prevenzione di disturbi strutturali o funzionali, in collaborazione con la figura del pediatra, e per pianificare un sostegno rivolto ai famigliari. Secondo le raccomandazioni dell'AAP (American Association of Pediatrics), i pediatri dovrebbero monitorare lo sviluppo iniziale e condurre screening standardizzati a 9, 18 e 30 mesi di età.

Sappiamo che già a pochi secondi dalla nascita il neonato viene già sottoposto a degli esami tra cui l'indice di Apgar il quale si basa sulla valutazione dello stato di benessere del neonato. Attraverso tale procedura viene assegnato un punteggio all'attività respiratoria, alla frequenza del battito cardiaco, al tono muscolare, al colorito e ai riflessi. Oltre a tale controllo, vengono registrati anche il peso, la lunghezza e la circonferenza cranica, il tutto eseguito da un'ostetrica o, in alcuni casi, dal pediatra se

presente nel reparto. È competenza di un medico quella di rilevarne, entro le 8 ore di vita extrauterina, le competenze motorie, sensoriali e comportamentali.
Eventuali anomalie evidenziate nelle prime ore/giorni avvieranno un'iter di approfondimento e controllo mirato, per la prevenzione, attraverso l'utilizzo di specifici strumenti.
Tra gli strumenti utilizzati per le prime valutazioni e per i successivi follow-up troviamo l'esame neurologico. Negli anni ne sono stati sviluppati di diverse tipologie, ognuna delle quali va ad indagare aspetti neurologici differenti e in diversi momenti dell'evoluzione, per questo motivo è necessario individuare test che utilizzino item idonei all'obiettivo di ricerca e alla fascia d'età del bambino preso in esame.
Il riferimento alla fascia d'età è fondamentale considerando il fatto che il repertorio delle funzioni tipiche del SNC cambia rapidamente, come affermato in precedenza, tra il periodo post-natale e pre-natale e continua a cambiare in modo altrettanto rapido nei primi mesi dello sviluppo.
La valutazione clinica dovrà essere inoltre poco invasiva, di veloce applicazione e dovrà permettere un controllo longitudinale.
Prechtl ha proposto un approccio innovativo alla valutazione dello sviluppo motorio del neonato e del feto attraverso l'osservazione delle risposte spontanee e delle risposte indotte applicabile a partire dalla nona settimana di gestazione. Stiamo parlando del Prechtl Screening Neurological Examination il quale va a valutare la postura e i General Movements (GMs) in relazione ai diversi stati comportamentali. Lo "stato comportamentale" definisce un insieme di variabili organizzate secondo le caratteristiche di stabilità temporale, complessità ed organizzazione ciclica, le quali riflettono una serie di cambiamenti ricorrenti che avvengono a livello del sistema nervoso centrale (Wolff, 1987). Riflessi e risposte indotte cambiano a seconda di questi. I GMs compaiono tra la nona e la dodicesima settimana di gestazione in cui il feto produce movimenti in assenza di stimolazioni e quindi in modo endogeno riflettendo l'attività spontanea del SNC e, di conseguenza, le disfunzioni cerebrali. La valutazione della qualità dei GMs dovrebbe essere parte integrante degli altri metodi di valutazione neurologica oggi utilizzati (ad esempio ecografia cerebrale, risonanza magnetica, monitoraggio della funzione cerebrale), al fine di fornire ai genitori un quadro quanto più completo e corretto possibile riguardo all'esito neurologico del loro bambino. I General Movements si dividono in movimenti di tipo "writhing" rigidi e contorsioni che

iniziano a scomparire con la comparsa dei movimenti “fidgety” (movimenti piccoli di velocità moderata e ampiezza variabile) i quali compaiono dalla sesta settimana post-termine. Nei pretermine notiamo maggiormente i primi, molto simili a quelli presenti in un feto. Lo studio di P. Seme-Ciglenecki del 2003 ha dimostrato come la valutazione di tali aspetti permetta di fare una previsione sull’esito neurologico nei neonati prematuri già all’età corretta di 3 mesi. Viene dimostrato come la presenza di General Movements anormali possa predire lo sviluppo di CP e/o di ritardo mentale con un’affidabilità del 93-96%. Possiamo affermare quindi che la valutazione di tali aspetti, tramite l’esame di Prechtl, permetta l’identificazione di segni predittivi verso disfunzioni motorie e/o cerebrali predicendone la gravità e la tipologia.

Tra i limiti presenti in tale tecnica diagnostica sottolineiamo la durata e la complessità elevata data da un grande numero di item ognuno dei quali osservato nel suo stato ottimale.

Dal Prechtl Screening Neurological Examination prende spunto anche il Neonatal Behavioural Assessment Scale (NBAS) di Brazelton utilizzabile dalla 37esima settimana di età gestazione fino ai 2 mesi. Tale esame comprende 20 item derivanti dall’esame sopracitato e 27 item di tipo comportamentale. L’esame si presenta come un Assessment interattivo che ha come obiettivo principale quello di raccogliere un profilo completo del funzionamento neonatale del bambino descrivendo l’intera gamma dei comportamenti neonatali.

Oltre ad essere uno strumento clinico interessante per rilevare i bambini a rischio di problemi di sviluppo, viene utilizzato anche come strumento di intervento per migliorare il legame madre-bambino nei campioni a rischio, come i nati pretermine. Infatti, le valutazioni, effettuate in presenza della madre, consentono il raggiungimento della consapevolezza circa le capacità del figlio permettendo di riconoscerlo come individuo. Tale esame ha aiutato a considerare il neonato come un essere sociale il quale può interagire attivamente con la madre e con i caregivers riuscendo a evocare l’accudimento necessario per la sopravvivenza. L’esame Brazelton è uno strumento adatto al lavoro transdisciplinare, permette la condivisione degli stessi contenuti tra professionisti diversi (pediatri, infermieri, fisioterapisti, psicologi,…) aspetto molto importante soprattutto nei primi giorni di vita del neonato, periodo in cui è necessaria la collaborazione di molte figure.

Tale strumento viene applicato ed è valido per il neonato a termine ma l'introduzione di 7 item consente l'applicazione anche ai neonati pretermine e/o ad alto rischio. L'analisi dei dati ottenuti può essere difficile a causa del grande numero di elementi comportamentali correlati, per questo motivo si rende necessaria l'organizzazione in gruppi degli item. Il Sistema più utilizzato a tale scopo è stato sviluppato da Lester, Ale e Brazelton (1982) i quali hanno ideato un punteggio a 7 fattori:

1) assuefazione, capacità di rispondere e inibire stimoli distinti durante il sonno;
2) orientamento, capacità di prestare attenzione agli stimoli visivi e uditivi e qualità della vigilanza generale;
3) capacità motoria, prestazioni motorie e qualità del movimento e del tono;
4) intervallo di stato, misura dell'eccitazione infantile e della labilità dello stato;
5) regolazione dello stato, capacità di regolare il proprio stato di fronte a livelli crescenti di stimolazione;
6) stabilità autonomica, segni di stress legati agli aggiustamenti omeopatici del SNC;
7) riflessi, numero di riflessi anormali.

Viene concepito come un esame interattivo in cui l'esaminatore gioca un ruolo fondamentale nel facilitare le prestazioni fornendo al bambino le condizioni ottimali per esprimere le proprie competenze. La valutazione fornisce una descrizione comportamentale del bambino evidenziando punti di forza, risposte adattive, vulnerabilità e le facilitazioni utili per far emergere le competenze raggiunte.
È utile sin dalla nascita per cogliere le differenze rispetto ad altri neonati.
Viene messa in evidenza da Brazelton l'importanza della partecipazione dei genitori durante l'esame a cui devono essere descritti dettagliatamente, da parte dell'esaminatore, gli obiettivi e ciò che si può osservare attraverso l'applicazione dello strumento. In alcuni casi è possibile richiedere un ruolo attivo del caregiver nella somministrazione.
Un altro strumento neurologico molto utilizzato nella valutazione neonatale è l'Hammersmith Neonatal Neurological Examination (HNNE) il quale valuta sia aspetti di tipo neurologico che comportamentale in neonati fino a 3 mesi di età. Comprende 34 item che vanno ad indagare aspetti specifici come: tono muscolare, modelli motori, riflessi, attenzione visiva e uditiva, comportamento e segni anormali (la sottoscala più forte nella valutazione precoce è quella dei riflessi) prevedendo in modo accurato gli outcome motori a 12 mesi di età corretta in neonati pretermine. È un esame veloce che

può essere somministrato anche da operatori che non hanno una particolare esperienza in neurologia neonatale grazie alla presenza di griglie di registrazione basate su disegni e schemi facili da spuntare. Essendo adatto alla ripetizione permette la documentazione dello sviluppo tipico o atipico del neonato pretermine anche attraverso la comparazione con altri soggetti di età postconcezionale corrispondente. Nello studio di Howard et al. del 2023 è stato dimostrato come la valutazione precoce dell'HNNE nel periodo neonatale, nei neonati prematuri, possa consentire l'implementazione precoce di strategie riabilitative per migliorare eventuali outcome di una popolazione vulnerabile come quella da noi considerata. Attraverso l'utilizzo di tale strumento è stato dimostrato come i neonati pretermine abbiano punteggi neurologici inferiori rispetto ai nati a termine, risultato che permane anche dopo aver effettuato il confronto utilizzando l'età corretta. Esiti simili sono stati trovati anche per quanto riguarda il tono muscolare e i riflessi, i punteggi anomali persistono anche dopo i 12 mesi (Chin et al., 2019).
È necessario sottolineare il fatto che l'HNNE non può essere considerato come strumento diagnostico bensì come uno strumento volto a identificare le popolazioni di neonati a rischio di sviluppare deficit motori più o meno gravi.
Anche la valutazione NFA (Neurofunctional Assessment), uno strumento globale che si concentra sullo sviluppo delle normali funzioni nei neonati prematuri e che si basa sull'approccio della Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute (ICF), risulta essere uno strumento utile per la programmazione di interventi nelle diverse aree dello sviluppo andando ad indagare, oltre all'area motoria, anche le aree della regolazione, le aree sensoriali e quelle comportamentali frequentemente deficitarie nei prematuri. È utile quindi per l'identificazione precoce di neonati pretermine a rischio di sviluppare disordini neuroevolutivi dal momento che le prime esperienze hanno un'importanza cruciale nello stabilire successivi processi di sviluppo neurologico. Possiamo affermare che a differenza della NBAS, che fornisce una valutazione completa evidenziando la progressione delle prestazioni neurocomportamentali e l'adattamento del bambino (costituendo un buon predatore di successivi problemi comportamentali), l'NFA fornisce una panoramica riguardante lo sviluppo neurologico migliorando la comprensione di caratteristiche funzionali e dello sviluppo. Mostra una buona correlazione con la scala Griffith, la quale rappresenta un approfondimento prescritto e consigliato (0-6 anni) successivamente ad una visita neuropsichiatrica infantile, si tratta di uno strumento di screening, di tipo psicologico,

indicato per il primo livello di valutazione dello sviluppo globale. La scala Griffith è a misura di bambino poiché enfatizza l'importanza dell'osservazione e si basa sul gioco andando a "rimpiazzare" test formali e di struttura rigida. Tale strumento valuta lo sviluppo attraverso 5 sottoscale (basi dell'apprendimento, linguaggio e comunicazione, coordinazione oculo-manuale, personale-socio-emotiva e grosso-motoria) le quali vanno somministrate in ordine (dalla scala "A" alla scala E") fornendo un punteggio riguardante lo sviluppo generale. I dati sullo sviluppo del bambino vengono ottenuti tramite osservazione diretta, tramite la somministrazione di prove da eseguire con specifici materiali ed infine ascoltando i report dei genitori. Rimanendo nell'ambito delle scale di valutazione di tipo psicologico, citiamo la scala Bayley-III utilizzata a partire dai 16 giorni di età postconcezionale fino ai 42 mesi. Anch'essa permette una valutazione globale dello sviluppo utile per evidenziare la presenza di eventuali ritardi per fornire consigli per la messa in atto di interventi. Stiamo parlando di test di sviluppo, e non di intelligenza, poiché si pone l'obiettivo di individuare lo stato di sviluppo, attraverso la verifica del raggiungimento di alcune tappe fondamentali, senza assumere che la misura delle abilità in un certo momento predicano quelle successive, con la consapevolezza che le strutture sottostanti cambiano continuamente a livello qualitativo. La scala Bayley-III è uno strumento composto da 5 scale: 3 a somministrazione diretta (Cognitiva, Motoria e Linguaggio) e 2 rivolte ai genitori (Socioemozionale e Comportamento adattivo). Vi è la possibilità di somministrare le prime tra scale indipendentemente una dall'altra. Lo studio di Picciolini et al. Del 2015 ci permette di operare un confronto tra la scala Griffith e Bayley evidenziando, innanzitutto, come le due abbiano regole simili nella somministrazione poiché entrambe, partendo da dei test base, prevedono una continuazione nella somministrazione degli item fino a che il bambino non riceve un punteggio pari a 0 per un numero stabilito di volte. La coerenza tra la progettazione del test e tra le regole di somministrazione spiegano la somiglianza tra i risultati ottenuti dalle due scale.
È necessario sottolineare però come il Bayley-III tenda a sottovalutare il danno lieve e quello grave dello sviluppo neurologico, rilevando il 5% in meno di bambini con gravi menomazioni linguistiche e il 13% in meno di bambini con capacità cognitive lievi e gravi. É possibile che questi risultati siano causati dal fatto che la Bayley-III separa le sottoscale ricettive ed espressive permettendo di raggiungere un punteggio alto nella parte recettiva pure avendo una compromissione in quella produttiva. Dati simili

valgono anche per le sottoscale riguardanti lo sviluppo motorio in cui vi è un'incapacità nell'identificazione del 10% dei gravi deficit motori grossolani. È sulla base di tali osservazioni che si rende necessario l'utilizzo di diverse misure e di diversi strumenti per la valutazione dello sviluppo nei bambini pretermine.

Volendo addentrarsi più nello specifico e ricercando strumenti atti alla valutazione dello sviluppo motorio, nei primi mesi di vita, è necessario citare l'Alberta Infant Motor Scale (AIMS), il Peabody Developmental Motor Scales (PDMS-2) e il Test of Infant Motor Performance.

L'AIMS è uno strumento di valutazione e osservazione standardizzato utilizzato per la valutazione della maturazione delle capacità motorie grossolane dalla nascita fino ai 18 mesi di età corretta. È uno strumento nato per essere utile agli specialisti pediatrici includendo teorie neuromaturazionali e aspetti dinamici dello sviluppo motorio.

Si basa sull'osservazione del bambino per individuare ritardi nelle prime fasi dello sviluppo attraverso il confronto con parametri rilevati nella popolazione di riferimento circa quattro categorie: prono, seduto, supino e in piedi. Il modo in cui tale strumento è stato ideato e strutturato permette di quantificare in modo graduale lo sviluppo poiché la scala aumenta la difficoltà delle risposte attese con l'aumentare dell'età del bambino.

L'AIMS non può essere utilizzato con bambini i quali presentano schemi di movimento atipici con il fine di compensare limitazioni di tipo funzionale come paralisi, spina bifida o ipotonia poiché, in questi casi, eventuali miglioramenti potrebbero non essere rilevati. È di facile applicazione poiché non richiede setting o strumentazioni specifiche.

Tale strumento ha permesso di dimostrare come, i neonati pretermine, presentino traiettorie di sviluppo grosso-motorio anomale, se confrontati con la popolazione di riferimento dei nati a termine, almeno fino ai 18 mesi di vita. Tali risultati permangono anche dopo aver effettuato una correzione dell'età per il grado di maturità (Van Haastert et al. 2006). Per quanto riguarda la valutazione delle competenze fino-motorie possiamo citare il Peabody Developmental Motor Scales il quale consente una valutazione multidimensionale delle capacità motorie dalla nascita fino ai 5 anni andando ad indagare tre indici globali (attraverso 6 subtest) quali: il quoziente grosso-motorio, quello fino-motorio e il quoziente motorio totale. Tali scale vengono utilizzate sia con bambini a sviluppo tipico sia con bambini che dimostrano difficoltà nel movimento come nel caso delle anomalie dello sviluppo motorio legate alla nascita prematura. Le PDMS-2 includono anche una guida per l'intervento, chiamata "Programma delle

attività motorie" che può essere utilizzata da numerose figure tra cui: infermieri, genitori ed educatori favorendo un intervento multidisciplinare per la prevenzione/ trattamento delle difficoltà. Tale strumento aggiuntivo facilita la programmazione dell'intervento, dopo la somministrazione del test, attraverso attività organizzate in 6 unità corrispondenti ai 6 subtest delle scale. Ogni attività ha degli obiettivi specifici i quali facilitano la misurazione della prestazione motoria con il fine di poter verificare nel tempo l'efficacia dell'intervento.

Infine citiamo il Test of Infant Motor Performance (TIMP), un test del comportamento motorio utilizzabile da fisioterapisti o altri professionisti per programmare interventi precoci o follow-up diagnostici. Un punto di forza di questo test è il fatto che si possa utilizzare a partire dalle 34 settimane di età post-concezionale fino ai 4 mesi post-termine. Il TIMP va a valutare la postura e il controllo selettivo del movimento nelle attività riguardanti la vita quotidiana e permette di prevedere deficit motori a 12 mesi con una sensibilità del 92% e nell'età prescolare con una sensibilità del 72%. Si è rivelato molto efficace anche nell'educazione dei genitori circa lo sviluppo motorio dei bambini nati pretermine soprattutto nel periodo di permanenza del neonato nelle unità di terapia intensiva neonatale. I genitori che hanno seguito tali metodi di insegnamento erano più capaci di descrivere i modi in cui avrebbero potuto giocare con i propri figli una volta arrivati a casa (Campbell, 2021). È molto utile, per il clinico, poiché permette di spiegare alle famiglie l'importanza nella vita quotidiana delle attività valutate e di insegnare ai genitori programmi di esercizi da continuare a svolgere una volta a casa.

In caso di paralisi cerebrale, uno degli esiti più gravi della nascita pretermine, le linee guida dell'American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine raccomandando l'uso del TIMP (in assenza di tecniche di imaging cerebrale) per la sua previsione e per prevedere una traiettoria di sviluppo migliorando l'accuratezza della diagnosi precoce del danno neurologico.

Volendo rimanere nell'ambito dell'educazione genitoriale e volendo evidenziare l'importanza del rapporto genitore-bambino nella promozione dello sviluppo fisico, emotivo-comportamentale e socio-relazionale del bambino (soprattutto nel caso di bambini con problematiche del neurowsviluppo), citiamo il Parenting Interactions with Children: Check-list of Observation Linked Outcomes chiamato anche "Piccolo". Tale strumento permette di delineare il profilo di funzionamento genitoriale, attraverso l'osservazione di 10 minuti di interazione di gioco libero genitore-figlio, in un periodo

compreso tra i 10 e i 47 mesi del bambino. Individua 4 dimensioni riguardanti la genitorialità: il coinvolgimento emotivo (affection), la responsività (responsiveness), l'incoraggiamento (encouragement) e l'insegnamento (teaching) risultate predittive delle competenze future del bambino anche in bambini con sviluppo atipico. Il fondamento teorico del Piccolo si basa sul Developmental Parenting il quale considera i comportamenti genitoriali come fondamentale sostegno e forma di promozione dello sviluppo delle competenze del bambino. Per la versione italiana dello strumento sono state seguite le linee guida dell'International Test Commission (ITC).

Metodologia per la ricerca

2.1 Metodologia

La ricerca bibliografica è stata compiuta nei database PubMed, Eric, Psycinfo e Cochrane central register of controlled trials utilizzando le seguenti parole chiave:

- Premature infants;
- Motor delays prematurity;
- Motor delays;
- Prematurity and risk of developmental coordination.

Da tale ricerca sono stati identificati 13.074 record.

Lo screening iniziale di titoli e abstract è stato condotto utilizzando come criteri di esclusione: studi con data antecedente al 2013, presenza di campioni piccoli (inferiori ai 50 individui), mancanza di effetti o di menzioni riguardanti lo sviluppo motorio e/o con risultati poco significativi o non validati. Gli studi inclusi dovevano essere articoli con testo completo disponibile in lingua inglese. Inoltre, sono stati esclusi studi che si occupavano di trattamento (per esempio articoli riguardanti gli effetti del massaggio sugli outcome motori) favorendo l'inclusione di studi inerenti i fattori di rischio e di prevenzione riguardanti la nascita pretermine e lo sviluppo motorio.

Da questa iniziale scrematura sono stati esclusi 12.842 record sulla base del titolo, 156 sono stati esclusi sulla base dell'abstract ed infine 43 record sono stati eliminati poiché riportavano gli stessi risultati riguardanti la stessa popolazione.

Il passo successivo è stato leggere i testi integrali analizzando in modo più approfondito e dettagliato i dati, le procedure e i risultati.

Dopo questa seconda analisi, sono stati esclusi 5 articoli poiché due presentavano dei casi troppo specifici e quindi poco utili per l'obiettivo della ricerca, un'altro studio si è rivelato non specifico per lo sviluppo motorio e due articoli non erano accessibili.

I record selezionati comprendono 3 meta-analisi, 13 revisioni sistematiche, 1 scoping review, 6 studi osservazionali (di cui 3 di coorte), 1 studio randomizzato e 4 rassegne della letteratura (Figura 2) (Tabella 3).

I 28 studi prendono in esame i neonati pretermine con sviluppo atipico di alcune funzioni cognitive concentrandosi principalmente sullo sviluppo motorio.

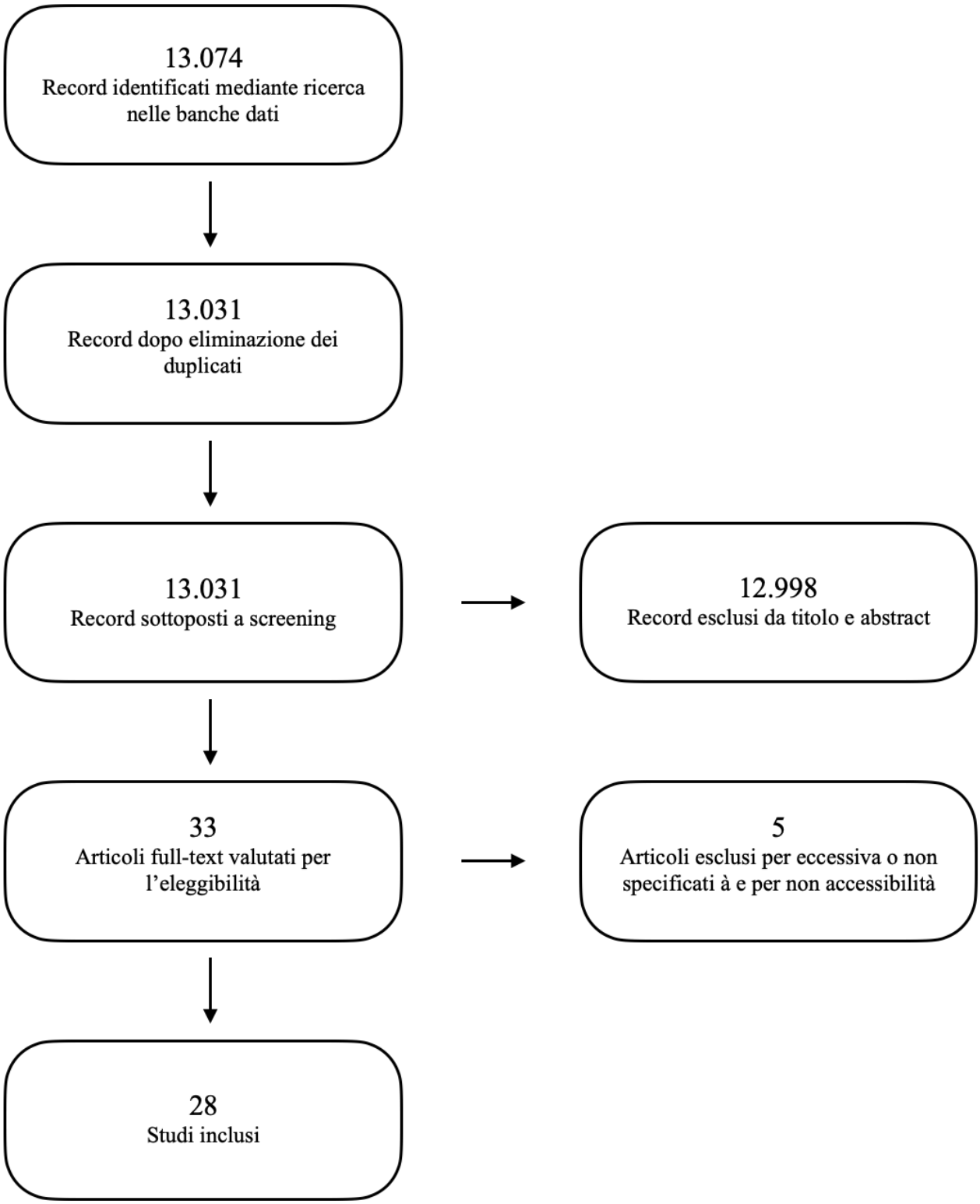

Figura 2. Processo di identificazione degli studi inclusi

Tali studi possono essere così raggruppati:

- 11 studi indagano l'accuratezza degli strumenti clinici di valutazione e le prevalenze dei disturbi motori nella popolazione (sono presenti anche dati riguardanti l'infanzia e l'adolescenza dati da studi di follow-up);
- 3 studi indagano l'efficacia della terapia intensiva neonatale sugli esiti motori, cognitivi e comportamentali e l'associazione tra le prime esperienze di dolore e i successivi esiti di sviluppo;
- 7 studi si occupano di approfondire le tecniche di prevenzione, applicabili nel periodo perinatale e neonatale, con efficacia nello sviluppo motorio;
- 7 studi si occupano di delineare i fattori prognostici di uno sviluppo atipico;

Articolo	**Motivo dell'esclusione**
Madelaine, Charline, Nicolas Benguigui, e Michèle Molina. «What Do We Know About Motor Development of Preterm Children Without Major Neurological Damage and Disorder? A Narrative Review». Journal of Motor Learning and Development 9, fasc. 3 (1 dicembre 2021): 533–58. https://doi.org/10.1123/jmld.2020-0059.	Articolo a pagamento, non accessibile attraverso le credenziali fornite dall'Università degli Studi di Padova.
Nagy, Beáta Erika, Flóra Kenyhercz, e Anna Szabina Szele. «Developmental Characteristics and Mental Health of Low Birth Weight Children at 2 Years in Relation to Sociodemographic Risk Factors». Early Child Development and Care 192, fasc. 16 (10 dicembre 2022): 2586–99. https://doi.org/10.1080/03004430.2022.2030732.	Articolo a pagamento, non accessibile attraverso le credenziali fornite dall'Università degli Studi di Padova.
Sansavini, Alessandra, Mariagrazia Zuccarini, Dino Gibertoni, Arianna Bello, Maria Cristina Caselli, Luigi Corvaglia, e Annalisa Guarini. «Language Profiles and Their Relation to Cognitive and Motor Skills at 30 Months of Age: An Online Investigation of Low-Risk Preterm and Full-Term Children». Journal of Speech, Language, and Hearing Research 64, fasc. 7 (16 luglio 2021): 2715–33. https://doi.org/10.1044/2021_JSLHR-20-00636.	Articolo il quale non approfondisce in modo specifico lo sviluppo motorio, risultati generali che non soddisfano i criteri della ricerca.
Spittle, Alicia Jane, e Jane Orton. «Cerebral Palsy and Developmental Coordination Disorder in Children Born Preterm». Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 19, fasc. 2 (aprile 2014): 84–89. https://doi.org/10.1016/j.siny.2013.11.005.	I dati riportati in questo articolo sono già inclusi in una review inclusa nella ricerca.
Vohr, Betty R. «Neurodevelopmental Outcomes of Premature Infants with Intraventricular Hemorrhage across a Lifespan». Seminars in Perinatology 46, fasc. 5 (agosto 2022): 151594. https://doi.org/10.1016/j.semperi.2022.151594.	I dati sono ricavati da un campione troppo specifico, si focalizzano su neonati con emorragia intraventricolare.

Tabella 3. Articoli esclusi dalla revisione e motivazione

Il tutto coinvolge un totale di 430.225 soggetti (range 60-301.495) con un'età dei partecipanti che va dagli ultimi 3 mesi di gestazione ai 18 anni.
Le meta-analisi, le revisioni sistematiche e gli studi selezionati riportano dati provenienti da diversi paesi, appartenenti alla fascia dei paesi ad alto reddito, come Stati Uniti, Norvegia, Polonia, Australia, Francia, Canada, Germania, Danimarca e Italia.

2.2 Suddivisione degli studi in quattro aree

1. Fattori prognostici legati a deficit motori.
2. Predittività delle misure neurologiche e psicomotorie per gli outcome di sviluppo motorio e cognitivo
3. Terapia intensiva neonatale ed effetti sullo sviluppo del prematuro;
4. Intervenenti e accorgimenti atti alla prevenzione o alla riduzione dell'impatto della nascita pretermine;

Segue una breve introduzione per ciascun gruppo.

2.2.1 Fattori prognostici legati a deficit motori

A partire dal periodo gestazionale possiamo già iniziare a scovare dei possibili fattori predittivi di una futura distorsione del neurosviluppo. Infatti sappiamo che la placenta, tessuto chiave che va a regolare l'ambiente fetale, e i cambiamenti placentari, possono fungere da predittori biologici, attraverso il loro esame possiamo ricevere informazioni sulla salute del neurosviluppo a lungo termine. Lo stato di funzionamento della placenta gioca inoltre il ruolo di barriera dalle sostanze bioattive di derivazione materna, critiche per il normale sviluppo del cervello fetale, come il cortisolo, e il ruolo di fonte di steroidi neuroattivi e neurotrofine note per avere funzioni critiche nella proliferazione neuronale, crescita assonale, mielinizzazione e nella regolazione dell'apoptosi (mort cellulare geneticamente programmata).
Anche il sesso funge da fattore prognostico poiché numerosi studi hanno evidenziato come le abilità visive e visuomotorie siano peggiori nei bambini di genere maschile. I neonati prematuri maschi hanno maggiore probabilità di presentare una crescita inadeguata e un esito neurologico peggiore all'età di 2 anni, esiti che possono portare ad un'alterata organizzazione cerebrale. Inoltre, a differenza del genere femminile, tendono ad avere livelli perinatali più elevati di testosterone e di cortisone i quali limitano la

capacità di rispondere in modo adattivo allo stress con un anomalo sviluppo strutturale del cervello.
Alla nascita, i neonati prematuri, vanno sottoposti a ecografia cranica precoce e a risonanza magnetica. Tali strumenti ci permettono di identificare l'eventuale presenza di lesioni cerebrali, le quali vanno valutate nel tempo per poter comprenderne l'evoluzione e per poterne prevedere gli esiti, e di ottenere misure volumetriche cerebrali e biomarcatori di deterioramento neuromotorio e cognitivo. I dati clinici riportano un elevato rischio di disfunzioni motorie e CP, verso l'età equivalente al termine, in presenza di anomalie nella sostanza bianca, evidenziate dalla risonanza magnetica.
Un altro fattore prognostico è quello relativo alla forza della presa la quale permette di misurare la forza muscolare del neonato. Sappiamo infatti che maggiore risulta essere la forza, maggiori saranno i risultati riguardanti le abilità motorie grossolane, fondamentali poi per lo sviluppo di abilità alla base dello sviluppo cognitivo.

2.2.2 Predittività delle misure neurologiche e psicomotorie per gli outcome di sviluppo motorio e cognitivo

Nella valutazione dello sviluppo cognitivo dei neonati pretermine risulta fondamentale utilizzare la correzione dell'età del prematuro, anziché l'età effettiva cronologica, poiché questa permette di tenere conto del bias relativo alla nascita pretermine.
Per calcolare l'età corretta occorre sottrarre alle 40 settimane di una normale gravidanza la settimana gestazionale in cui è nato il bambino. Il risultato ottenuto da tale calcolo è il valore che dobbiamo andare a togliere all'età anagrafica del bambino, in settimane, per ottenere l'età corretta.
Pensiamo di dover calcolare l'età corretta di un bambino di 20 settimane (5 mesi) nato a 32 settimane di gestazione: 40-32=8 20-8=12 (3 mesi).
Il livello di immaturità del cervello pretermine lo rende vulnerabile alle lesioni in modo proporzionale alla gravità della prematurità, contribuendo allo sviluppo di deficit neurologici a lungo termine. Nei sopravvissuti pretermine esiste quindi una forte relazione tra l'età gestazionale al momento del parto e le capacità cognitive in neonati molto, moderatamente e tardivamente prematuri.
Buone capacità motorie sono importanti nel corso degli anni scolastici e competenze inadeguate in quest'area possono influenzare negativamente l'apprendimento e la progressione all'interno del sistema educativo, lo sviluppo cognitivo, sociale e la salute

mentale. Sappiamo esistere poche prove riguardanti la persistenza di deficit motori anche in età adulta al contrario di quelli riguardanti lo sviluppo neurologico che persistono oltre l'età della scuola primaria in tutti gli ambiti.
La poca conoscenza circa le disfunzioni motorie in età adulta è causata dall'esistenza di un numero limitato di valutazioni cliniche a disposizione dei medici per la previsione precoce di eventuali ritardi ma anche di valutazioni utili per uno studio long-life o comunque per follow-up ad età successive ai 2 anni.
Tra le valutazioni che si possono compiere di fronte ad una nascita pretermine, troviamo anche la valutazione della qualità della vita legata alla salute la quale risulta scarsa in bambini nati estremamente prematuri e con deficit motori.

2.2.3 Interventi attuati in TIN ed effetti sullo sviluppo del prematuro

Il neonato, pretermine e nato a termine, è molto sensibile allo stimolo nocicettivo, dolore che deriva da un danno reale o di minaccia al tessuto non neurale ed è dovuto dall'attivazione dei nocicettori. Sappiamo che i neonati ricoverati presso le Terapie Intensive Neonatali sono quotidianamente sottoposti a procedure diagnostiche e terapeutiche invasive e dolorose. Gli studi effettuati negli ultimi anni ci hanno permesso di comprendere come tali esperienze dolorose precoci abbiano un impatto negativo sull'attivazione neurale, sullo sviluppo neurocomportamentale, motorio e sullo sviluppo cognitivo. Il dolore neonatale porta inoltre ad uno sviluppo strutturale del cervello anomalo, con un aumento dello spessore corticale, ad alterazioni dell'asse HPA, le quali comportano una sensibilizzazione allo stress, e ad alterazioni genetiche. Questi esiti risultano massimizzati, nei pretermine, a causa dell'ipersensibilità del cervello, esposto precocemente all'ambiente extrauterino, agli stimoli ambientali.
Per questo motivo sono necessari e fondamentali accorgimenti da parte del personale medico, sin dal momento dell'ammissione in TIN, come il fatto di prestare attenzione a eventuali segni di stress da dolore, per poter attivare interventi precoci e non farmacologici possibilmente individualizzati, e come gli sforzi volti a minimizzare l'esposizione agli stimoli nocicettivi. Perché questo avvenga è necessaria una gestione ambientale per proteggere il neonato da stress non necessario. L'inserimento del genitore è fondamentale in quanto funge dai regolatore esterno nella risposta comportamentale, emotiva, neuroendocrina e parasimpatica del piccolo.

2.2.4 Intervenenti e accorgimenti atti alla prevenzione o alla riduzione dell'impatto della nascita pretermine

Le attuali linee guida del National Institute for Health and Care Excellence del Regno Unito raccomandano di seguire i bambini nati pretermine fino all'età di 4 anni mentre, le indicazioni della Società Italiana di Neonatologia, uscite nell'Ottobre 2022, promuovono un Follow-up multidisciplinare che arrivi almeno ai sei anni di vita, al fine di identificare tempestivamente tutte quelle problematiche che si manifestano più tardivamente nell'infanzia, come i disturbi del neurosviluppo. Un'attenzione speciale va dedicata ai bambini con deficit motori meno gravi o meno evidenti poiché rappresentano una categoria con meno possibilità di ricevere supporto e servizi sanitari. Nel caso dei neonati prematuri si parla dell'importanza di un intervento precoce il quale può essere inteso in due modi: precoce nell'arco vitale oppure precoce nell'espressione della condizione patologica o deficitaria. Nel nostro caso andremo a considerare la prima situazione sottolineandone la rilevanza dal momento in cui il cervello, soprattutto nei primi mesi di vita, è molto plastico e presenta quindi una capacità elevata di cambiare, in particolare attraverso l'apprendimento e la compensazione avviati dall'influenza ambientale.
L'intervento precoce inizia già nel periodo prenatale in cui è possibile somministrare, alla madre, a rischio di parto pretermine, corticosteroidi (desametasone e betametasone) i quali contribuiscono alla riduzione dei tassi di disabilità grave aumentano i tassi di sopravvivenza intatta. Successivamente, il neonato prematuro, nella maggior parte dei casi, viene ricoverato in TIN, ambiente in cui vanno già attivati programmi di prevenzione. Tra questi troviamo il metodo NIDCAP (newborn individualized developmental care and assessment program) il quale consiste in un programma ospedaliero con buoni risultati per quanto riguarda gli esiti motori in bambini prematuri ad alto rischio; la somministrazione di una terapia occupazione in associazione a quella fisioterapica; l'ascolto della voce dei genitori contribuendo alla creazione di un ambiente arricchito (AA) ed infine la terapia tattile e l'allenamento della funzione orale. In tutto ciò è di fondamentale importanza il coinvolgimento dei genitori, gli interventi forniti dai caregivers risultano essere più efficaci per il miglioramento di risultati motori e cognitivi. Inoltre, il coinvolgimento genitoriale alle cure permette ai medici e agli psicologi di potersi assicurare anche il funzionamento della triade e il benessere del resto della famiglia, importantissimi per evitare il rischio di un peggioramento degli

esiti nel bambino. In ultimo, citiamo la terapia adiuvante alla fisioterapia con Cerebrolysin per l'intervento motorio. La somministrazione permette un'inibizione dell'apoptosi delle cellule cerebrali, un miglioramento della plasticità sinaptica e l'induzione di neurogenesi. Sono stati documentati effetti sul ritardo motorio fine, sul ritardo del linguaggio e sulle abilità linguistiche e sociali.

	Tipologia di studio	**Popolazione**	**Obiettivo**	**Esiti**
Allotey, J, J Zamora, F Cheong-See, M Kalidindi, D Arroyo-Manzano, E Asztalos, Jam Van Der Post, et al. «Cognitive, Motor, Behavioural and Academic Performances of Children Born Preterm: A Meta-analysis and Systematic Review Involving 64 061 Children». *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 125, fasc. 1 (gennaio 2018): 16–25. https://doi.org/10.1111/1471-0528.14832.	Metanalisi	64.061 bambini nati pretermine e nati a termine	Quantificare le prestazioni cognitive, motorie, comportamentali e accademiche a lungo termine dei bambini nati con diversi gradi di prematurità rispetto ai bambini nati a termine.	La prematurità di qualsiasi grado influisce sulle prestazioni cognitive dei bambini nati prematuri. Lo scarso sviluppo neurologico persiste a varie età di follow-up. Esiste una forte relazione tra l'età gestazionale al momento del parto e le capacità cognitive, che colpisce i neonati molto, moderatamente e tardivamente prematuri. I deficit dello sviluppo neurologico nei bambini pretermine persistono oltre l'età della scuola primaria in tutti gli
Bosserman, Jennifer, Sonia Kelkar, Kristen D. LeBlond, Jessica Cassidy, e Dana B. McCarty. «Postural Control Measurements to Predict Future Motor Impairment in Preterm Infants: A Systematic Review». *Diagnostics* 13, fasc. 22 (18 novembre 2023): 3473. https://doi.org/10.3390/diagnostics13223473.	Revisione sistematica	Neonati nati prima delle 37 settimane di gestazione	Valutare l'efficacia di tappetini pressione e di piastre di forza nella misurazione del COP e dell'asimmetria nei prematuri. Osservare come le misurazioni variano rispetto ala popolazione a termine. Verificare il valore predittivo delle misurazioni per quanto riguarda lo sviluppo. Di futuro deficit motori	Tutti gli strumenti sono efficaci nella misurazione dei parametri posti sotto esame. Emerge l'evidenza di un'associazione tra l'osservazione di ridotta complessità posturale (prima della capacità di controllo della testa) e un futuro ritardo motorio. Questi strumenti possono essere una valida alternativa alle valutazioni
Caesar, Rebecca, Paul B Colditz, Giovanni Cioni, e Roslyn N Boyd. «Clinical Tools Used in Young Infants Born Very Preterm to Predict Motor and Cognitive Delay (Not Cerebral Palsy): A Systematic Review». *Developmental Medicine & Child Neurology* 63, fasc. 4 (aprile 2021): 387–95. https://doi.org/10.1111/dmcn.14730 https://doi.org/10.1111/	Revisione sistematica	992 neonati nati a 32 settimane o prima e/o di peso pari o inferiore a 1500g	Valutare l'accuratezza degli strumenti cinici utilizzati ad un'età corretta di 6 mesi (o prima) nel prevedere ritardi a livello motorio e/o cognitivo (escludendo CP) all'età corretta di 24 mesi.	GMA e HINE hanno dimostrato maggiore validità predittiva con un'accuratezza minore, però, per gli esiti motori lievi

	Tipologia di studio	Popolazione	Obiettivo	Esiti
De Bruijn, Clara Adriana Maria, Stefano Di Michele, Maria Luisa Tataranno, Luca Antonio Ramenghi, Andrea Rossi, Mariya Malova, Manon Benders, Agnes Van Den Hoogen, e Jeroen Dudink. «Neurodevelopmental Consequences of Preterm Punctate White Matter Lesions: A Systematic Review». *Pediatric Research* 93, fasc. 6 (maggio 2023): 1480–90. https://doi.org/10.1038/	Revisione sistematica	1655 pazienti nati pretermine con diagnosi di PWML	Valutare l'influenza delle PWML nei prematuri sullo sviluppo neurologico a lungo termine	Tutti gli studi hanno evidenziato una relazione tra PWML e futuro ritardo motorio. La gravità del deficit è influenzata dal numero di lesioni e dalla posizione di queste
Khurana, Sonia, Audrey E Kane, Shaaron E Brown, Talicia Tarver, e Stacey C Dusing. «Effect of Neonatal Therapy on the Motor, Cognitive, and Behavioral Development of Infants Born Preterm: A Systematic Review». *Developmental Medicine & Child Neurology* 62, fasc. 6	Revisione sistematica	Neonati pretermine	Determinare l'efficacia della terapia neonatale iniziata in TIN sugli esiti motori, cognitivi e comportamentali	L'intervento erogato dal genitore migliora i risultati motori a lungo termine mentre quelli erogati da un terapista hanno effetti a breve termine a livello comportamentale e nessun effetto sullo sviluppo motorio.
Linsell, Louise, Reem Malouf, Joan Morris, Jennifer J Kurinczuk, e Neil Marlow. «Prognostic Factors for Cerebral Palsy and Motor Impairment in Children Born Very Preterm or Very Low Birthweight: A Systematic Review». *Developmental Medicine & Child Neurology* 58, fasc. 6 (giugno 2016): 554–69.	Revisione sistematica	Bambini nati a ≤32 settimane di gestazione	Delineare possibili fattori di rischio per la CP e per futuri deficit motori in una popolazione di VP/VLBW	IVH e PVL sono fattori prognostici per CP. La somministrazione di steroidi postnatale aumenta il rischio di CP. Il sesso maschile risulta come prognostico di deficit motorio in età scolare.
Madelaine, Charline, Nicolas Benguigui, e Michèle Molina. «What Do We Know About Motor Development of Preterm Children Without Major Neurological Damage and Disorder? A Narrative Review». *Journal of Motor Learning and Development* 9, fasc. 3 (1 dicembre 2021): 533–58. https://doi.org/10.1123/jmld.2020-0059.	Metanalisi	10.293 partecipanti nati nel 2006 (o dopo) prima delle 32 settimane di gestazione o che avevano un peso alla nascita molto basso (VLBW)	Fornire una panoramica delle prevalenze separate di ritardi motori e cognitivi e CP nei VPT e/o VLBW	1 su 6 aveva un ritardo cognitivo. 1 su 5 aveva un ritardo motorio. 1 su 15 sviluppava CP. Dati raccolti a circa 2 anni.

	Tipologia di studio	Popolazione	Obiettivo	Esiti
Romeo, Domenico M., Martina Ricci, Maria Picilli, Benedetta Foti, Giorgia Cordaro, e Eugenio Mercuri. «Early Neurological Assessment and Long-Term Neuromotor Outcomes in Late Preterm Infants: A Critical Review». *Medicina* 56, fasc. 9 (15 settembre 2020): 475. https://doi.org/10.3390/	Revisione sistematica	301.495 neonati LP	Delineare gli aspetti della funzione neurologica nel periodo neonatale e e nei follow-up dei LP	Si nota un maggiore rischio di disturbi neurologici rispetto al gruppo a termine a causa di un'immaturità cerebrale e di una maggiore vulnerabilità alle lesioni. I neonati LP mostrano uno sviluppo motorio immaturo rispetto ai nati a termine, soprattutto in età precoce.
Sotiriadis, Alexandros, Alexandra Tsiami, Stefania Papatheodorou, Ahmet A. Baschat, Kosmas Sarafidis, e George Makrydimas. «Neurodevelopmental Outcome After a Single Course of Antenatal Steroids in Children Born Preterm: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Obstetrics & Gynecology* 125, fasc. 6 (giugno 2015): 1385–96. https://doi.org/10.1097/	Revisione sistematica e metanalisi	Bambini di 1 anno (nati da una gravidanza a rischio di parto pretermine) alle cui madri è stata somministrata una dose singola di corticosteroidi	Riportare dati sugli esiti di sviluppo neurologico del bambino dopo la somministrazione di un singolo ciclo di corticosteroidi prenatali	La somministrazione ha aumentato i tassi di sopravvivenza intatta e ridotto i tassi di disabilità grave e CP. Nessuna differenza per la disabilità minore o per il QI completo.
Spittle, Alicia, Jane Orton, Peter J Anderson, Roslyn Boyd, e Lex W Doyle. «Early Developmental Intervention Programmes Provided Post Hospital Discharge to Prevent Motor and Cognitive Impairment in Preterm Infants». A cura di Cochrane Neonatal Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, fasc. 11 (24 novembre 2015). https://doi.org/ 10.1002/14651858.CD0	Revisione sistematica	3615 bambini nati prima delle 37 settimane di età gestazionale	Confrontare l'efficacia di programmi di intervento precoci sullo sviluppo motorio e cognitivo rispetto al follow-up medico standard	L'intervento ha permesso un miglioramento dei risultati cognitivi e motori nell'infanzia e nell'età prescolare ma non in età scolare
Tuñón-Domínguez, Isabel, Alicia Cuesta-Gómez, Francisco Molina-Rueda, Raúl Juárez-Vela, Regina Ruiz De Viñaspre-Hernández, Iván Santolalla-Arnedo, Juan Luis Sánchez-González, e María Carratalá-Tejada. «The influence between gestational age and postural control, a systematic review». *Frontiers in Pediatrics* 10 (15 novembre 2022): 883218. https://doi.org/ 10.3389/ fped.2022.883218.	Revisione sistematica	3460 partecipanti minorenni senza patologie e sequele neurologiche pretermine e a termine	Comprendere se lo sviluppo del controllo posturale nei pretermine sia diverso da quello dei nati a termine e se esiste una relazione tra alterazioni del controllo posturale e nascita pretermine	I prematuri avevano un controllo posturale peggiore rispetto al gruppo dei nati a termine

	Tipologia di studio	Popolazione	Obiettivo	Esiti
Valeri, Beatriz O., Liisa Holsti, e Maria B.M. Linhares. «Neonatal Pain and Developmental Outcomes in Children Born Preterm: A Systematic Review». *The Clinical Journal of Pain* 31, fasc. 4 (aprile 2015): 355–62. https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000114	Revisione sistematica	Neonati nati pretermine	Dimostrare l'associazione presente tra le prime esperienze di dolore neonatale e gli esiti di sviluppo	Lo stress correlato al dolore in TIN è associato ad alterazioni dello sviluppo precoce e successivo
Van Dokkum, Nienke H., Marlou L.A. De Kroon, Sijmen A. Reijneveld, e Arend F. Bos. «Neonatal Stress, Health, and Development in Preterms: A Systematic Review». *Pediatrics* 148, fasc. 4 (1 ottobre 2021): e2021050414. https://doi.org/10.1542/peds.2021-050414	Revisione sistematica	Bambini nati prima delle 32 settimane di gestazione	Verificare se esiste un'associazione tra i fattori di stress neonatali e la salute e lo sviluppo dei prematuri	Lo stress neonatale ha un impatto profondo sulla salute e sullo sviluppo dei neonati nati prematuri
Evensen, Kari Anne I., Tordis Ustad, Marjaana Tikanmäki, Peija Haaramo, e Eero Kajantie. «Long-Term Motor Outcomes of Very Preterm and/or Very Low Birth Weight Individuals without Cerebral Palsy: A Review of the Current Evidence». *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 25, fasc. 3 (giugno 2020): 101116. https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101116	Revisione sistematica	Soggetti di età pari o superiore a 5 anni VP o VLBW senza CP	Rivedere i risultati motori a lungo termine rispetto ai controlli nati termine e esaminare fattori di rischio	Gli individui VP e VLBW hanno abilità motorie inferiori in termini di punteggi totali a test standardizzati
Fuentefria, Rubia Do N., Rita C. Silveira, e Renato S. Procianoy. «Motor Development of Preterm Infants Assessed by the Alberta Infant Motor Scale: Systematic Review Article». *Jornal de Pediatria* 93, fasc. 4 (luglio 2017): 328–42. https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.03.003	Revisione sistematica	Bambini di età compresa tra i 6 e i 18 mesi nati prematuramente	Valutare lo sviluppo motorio generale dei neonati prematuri attraverso l'AIMS	Vi sono differenze significative tra lo sviluppo motorio dei neonati pretermine e quello dei neonati a termine. Punteggi AIMS lordi erano più bassi per il primo gruppo.
Harjpal, Pallavi, Rakesh K Kovela, e Moh'd Irshad Qureshi. «Promoting Survival and Primitive Reflexes to Prevent Brain Imbalance in Premature Infants: A Scoping Review of New Insights by Physiotherapists on Developmental Disorders». *Cureus*, 19 agosto 2023. https://doi.org/10.7759/cureus.43757	Scoping review	Bambini nati pretermine	Identificare e comprendere il ruolo dei riflessi di sopravvivenza e di quelli primitivi nei neonati prematuri	Questi rilessi migliorano le possibilità di sopravvivenza riducendo la degenza ospedaliera. La loro valutazione aiuta a identificare precocemente gli individui a rischio di ritardo dello sviluppo.

	Tipologia di studio	Popolazione	Obiettivo	Esiti
Hodyl, Nicolette A., Natalie Aboustate, Tina Bianco-Miotto, Claire T. Roberts, Vicki L. Clifton, e Michael J. Stark. «Child Neurodevelopmental Outcomes Following Preterm and Term Birth: What Can the Placenta Tell Us?» *Placenta* 57 (settembre 2017): 79–86. https://doi.org/10.1016/	Rassegna della letteratura	Bambini nati a termine e pretermine	Individuare possibili biomarcatori placentari che aiutino nella previsione di scarsi risultati neurologici nei neonati nati a termine e in quelli pretermine.	L'esame dei biomarcatori placentari fornisce informazioni sula salute e sul neurosviluppo a lungo termine
Research to Clinical Benefits». *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 26, fasc. 3 (giugno 2021): 101203. https://doi.org/10.1016/j.siny.2021.101203.	Rassegna della letteratura	Neonati pretermine ad alto rischio	Valutare l'efficacia di programmi di screening e di intervento precoce	L'assistenza deve continuare anche dopo le dimissioni dalla TIN per questo è necessario migliorare l'accesso ai servizi di follow-up e di intervento precoce rafforzando la collaborazione con la famiglia del piccolo
Aoyama, Tomoko, Tanith Alexander, Sharin Asadi, Jane E. Harding, Michael P. Meyer, Yannan Jiang, e Frank H. Bloomfield. «Determinants of Handgrip Strength at Age 2 Years in Children Born Moderate and Late Preterm and Associations with Neurodevelopmental Outcomes». *Early Human Development* 180 (maggio 2023): 105750. https://doi.org/	Studio di coorte	Neonati pretermine (da moderato a tardivo) valutati all'età corretta di 2 anni	Determinare la relazione tra l'HGS e gli esiti di sviluppo neurologico	L'HGS a 2 anni nei bambini nati con una prematurità da moderata a tardiva è associato allo sviluppo linguistico e motorio in modo più specifico alla comunicazione ricettiva e alla motricità grossolana
Aubert, Adrien M., Raquel Costa, Samantha Johnson, Ulrika Ådén, Véronique Pierrat, Marina Cuttini, Mairi Männamaa, et al. «Developmental Motor Problems and Health-related Quality of Life in 5-year-old Children Born Extremely Preterm: A European Cohort Study». *Developmental Medicine & Child Neurology* 65, fasc. 12 (dicembre 2023): 1617–28. https://doi.org/	Studio di coorte	Bambini EP di 5 anni	Verificare l'associazione esistente tra CP e difficoltà motorie non correlate a CP e la HRQoL	I problemi motori sono associati a una HQRoL più scarsa tra i bambini nati estremamente pretermine di 5 anni. Livelli ancora più bassi sono associati a CP e a difficoltà di movimento.
Cameron, Kate L., Tara L. FitzGerald, Jennifer L. McGinley, Kim Allison, Jeanie L.Y. Cheong, e Alicia J. Spittle. «Motor Outcomes of Children Born Extremely Preterm; from Early Childhood to Adolescence». *Seminars in Perinatology* 45, fasc. 8 (dicembre 2021): 151481. https://doi.org/	Revisione sistematica	Bambini ed adolescenti nati estremamente pretermine	Riassumere quanto conosciuto circa la partecipazione all'AP durante i periodi dell'infanzia e dell'adolescenza dei bambini nati EP e a termine.	I bambini VP completavano 26 minuti in meno di PA giornaliera (riferita dai genitori) rispetto ai nati a termine

	Tipologia di studio	Popolazione	Obiettivo	Esiti
Di Rosa, Gabriella, Erica Pironti, Francesca Cucinotta, Angela Alibrandi, e Antonella Gagliano. «Gender Affects Early Psychomotor Milestones and Long-term Neurodevelopment of Preterm Infants». *Infant and Child Development* 28, fasc. 1 (gennaio 2019): e2110. https://doi.org/10.1002/	Studio osservazionale	227 neonati nati pretermine (moderato o tardivo) e nati a termine, senza danni alla sostanza bianca	Valutare l'effetto del genere sullo sviluppo neurologico a lungo termine	Il genere esercita un'influenza sul raggiungimento delle abilità visive e visuomotorie. L'influenza viene esercitata anche sulle capacità di coordinazione mano-occhi, sulle abilità sociali e su quelle motorie fini
Duncan, Andrea F., e Melissa A. Matthews. «Neurodevelopmental Outcomes in Early Childhood». *Clinics in Perinatology* 45, fasc. 3 (settembre 2018): 377–92. https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.05.001.	Rassegna della letteratura	Bambini nati pretermine	Sistemi diagnostici e interventi precoci per CP	La valutazione e l'intervento precoce migliorano i risultati dello sviluppo neurologico.
Evensen, Kari Anne I. «Does Movement Matter? Consequences of Motor Problems for Everyday Life in Children Born Preterm». *Developmental Medicine & Child Neurology* 65, fasc. 12 (dicembre 2023): 1546–47. https://doi.org/	Rassegna della letteratura	Bambini nati pretermine	Evidenziare l'importanza del supporto e dell'intervento precoce	Un'attenzione particolare dovrebbe essere posta sui bambini con difficoltà motorie meno evidenti poiché hanno meno probabilità di ricevere supporto e servizi sanitari
Gould, Jacqueline F., Belinda G. Fuss, Rachel M. Roberts, Carmel T. Collins, e Maria Makrides. «Consequences of Using Chronological Age versus Corrected Age When Testing Cognitive and Motor Development in Infancy and Intelligence Quotient at School Age for Children Born Preterm». A cura di Emma Duerden. *PLOS ONE* 16, fasc. 9 (2 settembre 2021): e0256824. https://	Studio osservazionale	554 bambini nati prima delle 33 settimane di gestazione valutati a 18 mesi e a 7 anni di età	Esplorare le differenze presenti nei punteggi psicometrici riguardanti le capacità cognitive e motorie quando vengono standardizzati in base all'età cronologica anziché all'età corretta	L'utilizzo dell'età corretta permette una valutazione più coerente. La correzione non è più necessaria dopo i 3 anni di età
Hintz, Susan R., Patrick D. Barnes, Dorothy Bulas, Thomas L. Slovis, Neil N. Finer, Lisa A. Wrage, Abhik Das, et al. «Neuroimaging and Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Infants». *Pediatrics* 135, fasc. 1 (1 gennaio 2015): e32–42. https://doi.org/	Studio di coorte	Neonati nati a 28 settimane di gestazione	Mettere in relazione i risultati della MRI e della CUS sia precoce che tardiva e valutarne l'efficacia nell'identificazione di lesioni cerebellari e della sostanza bianca	Sia la CUS tardiva che la MRI risultano buoni strumenti nell'identificazione delle lesioni.

	Tipologia di studio	Popolazione	Obiettivo	Esiti
Mirzakhani, Hooman, Rachel S. Kelly, Aishwarya P. Yadama, Su H. Chu, Jessica A. Lasky-Su, Augusto A. Litonjua, e Scott T. Weiss. «Stability of Developmental Status and Risk of Impairment at 24 and 36 Months in Late Preterm Infants». *Infant Behavior and Development* 60 (agosto 2020): 101462. https://doi.org/10.1016/	Studi osservazionali	Bambini nati tardivamente pretermine	Esaminare la stabilità dei potenziali fattori di rischio per uno sviluppo anomalo a 24 e a 36 mesi nei pretermine tardivi e nei nati a termine.	La nascita pretermine tardiva è associata a esiti di sviluppo non ottimali a 24 e a 36 mesi richiedendo un maggiore monitoraggio precoce.
Samir, A., N. Nasef, K. Fathy, A-H. El-Gilany, e S. Yahia. «Effect of cerebrolysin oneurodevelopmental outcome of high risk preterm infants: A randomized controlled trial». *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* 15, fasc. 1 (27 gennaio 2022): 37–45. https://doi.org/10.3233/NPM-200659.	Studio randomizzato	Neonati pretermine ad alto rischio di un ritardo dello sviluppo neurologico nati prima delle 32 settimane	Confrontare l'effetto del programma di intervento Cerebrolysin plus rispetto all'intervento di routine, a 12 mesi	Il gruppo Cerebrolysin ha avuto un numero inferiore di bambini con diagnosi di mancato sviluppo motorio generale e fine

Tabella 4. Schematizzazione degli obiettivi e dei principali risultati inclusi negli studi selezionati ed inclusi in questa revisione

Nascita pretermine: dai fattori prognostici all'intervento precoce

3.1 Fattori Prognostici legati a deficit motori

Sin dalla gravidanza sembra essere possibile l'identificazione di alcuni marker biologici predittivi di deficit motori e, più in generale, neurologici, in età successive al parto.
È stato dimostrato infatti che, in molte condizioni prenatali a rischio per parto pretermine o per uno scarso sviluppo neurologico, vi sono cambiamenti nella funzione placentare. Questo ha portato gli studiosi a pensare che la placenta sia un organo di interesse per comprendere i meccanismi alla base dello scarso sviluppo neurologico e un biomarcatore per l'identificazione di parti a rischio.
Hodyl et al. (2017) riassumono i risultati di alcuni studi osservazionali i quali collegano l'infezione prenatale ad un aumentato rischio di CP (risultati confermati da studi sui ratti). L'esposizione a infezioni comporta: un aumento di citochine nella placenta, un aumento dell'attivazione di microglia e di astrociti, disturbi nei processi assonali e infiltrazione di macrofagi nel cervello del feto.
L'aumento delle citochine proinfiammatorie esercita effetti diretti a livello cerebrale e aumenta la permeabilità della barriera ematoencefalica consentendo l'ingresso di leucociti a livello neurale. Questo va a causare: una differente espressione genica, danni strutturali nel cervello fetale, danni riguardanti la neurogenesi, la migrazione neuronale e la crescita dei neuriti, prima della nascita; e danni alle guaine mieliniche dopo la nascita (dati ricavati da studi con i ratti). Inoltre, sempre attraverso studi sui roditori, è possibile notare come le placente dei pretermine siano più sensibili ad agenti infiammatori, il che viene dimostrato da un aumento di TNFα (tumor necrosis factor, una citochina coinvolta nell'infiammazione sistemica e membro di un gruppo di citochine che stimolano la reazione della fase acuta) successivamente all'esposizione ad LPS (lipopolisaccarida, mimetico batterico utilizzato per provocare un'infiammazione placentare). Va infine sottolineato come la gravità degli esiti dipenda dal momento gestazionale in cui avviene l'esposizione ad agenti infiammatori, la placenta è più sensibile all'infiammazione nel periodo pretermine.
Deficit motori e cognitivi possono essere causati, inoltre, da un'eccessiva esposizione del feto al cortisolo, solitamente regolata dalla barriera glucocorticoide placentare

tramite l'enzima 11βHSD2. Attraverso studi in vitro è stata dimostrata una diminuzione dell'espressione e dell'attività di tale enzima successivamente all'esposizione a TNFα portando gli studiosi ad ipotizzare il fatto che l'infezione intrauterina aumenti l'esposizione del feto alle citochine proinfiammatorie e all'eccesso di cortisolo, i quali incidono sullo sviluppo del cervello.

Anche gli steroidi neuroattivi sono coinvolti nello sviluppo cerebrale (proliferazione, crescita assonale, mielinizzzazione, regolazione dell'apoptosi).

La placenta funge da regolatore dell'esposizione fetale a tali agenti attraverso l'enzima 5α reduttasi placentare il quale converte il progesterone in allopregnanolone (steroide neuroprotettivo). Tale enzima aumenta durante la gravidanza e si riduce in conseguenza a eventi avversi in utero portando quindi ad una possibile riduzione di neuroprotezione steroidea con effetti sullo sviluppo neurologico.

Andando ad osservare il trascrittoma placentare e, in particolare, le alterazioni, valutando le sequenze di RNA, si nota, inoltre, che l'espressione genica placentare è specifica per il sesso. I neonati di sesso maschile presentano un numero di geni sovraregolati maggiore e presentano una risposta immunitaria maggiore rispetto al sesso femminile, dati che sembrano dimostrare una maggiore predisposizione allo sviluppo di deficit neurologici e motori.

A conferma di quanto appena detto riportiamo i risultati presentati nello revisione sistematica di Linsell et al. del 2016 i quali dimostrano come il sesso maschile risulti un fattore di rischio associato a disabilità motoria in bambini privi di disabilità maggiori ($p<0.05$).

Lo studio di Di Rosa et al. (2019) comprendente 227 bambini di età compresa tra i 24 e i 36 mesi, con un'età gestazionale superiore alle 32 settimane, dimostra come tra i bambini e le bambine non vi siano differenze significative riguardanti le variabili perinatali quali: peso alla nascita ($p = 0,578$), punteggio Apgar a 1 minuto ($p = 0,761$) e punteggio Apgar a 5 minuti ($p = 0,864$).

I partecipanti vengono suddivisi in 3 gruppi in base all'età gestazionale: gruppo 1 con GA compresa tra le 32 e le 33 settimane; gruppo 2 con GA compresa tra le 34 e le 36 settimane e il gruppo 3 con GA superiore alle 36 settimane.

Sempre nello stesso studio, però, viene evidenziato come i maschi raggiungano il controllo della testa più tardivamente rispetto alle femmine ($p=0.045$ nel gruppo 1 e $p=0.048$ nel gruppo 2) effetto che viene riscontrato anche nel tempo impiegato per

raggiungere l'abilità di puntamento, significativamente precoce nelle donne in tutti i gruppi valutati con CA (p=0.010 nel primo gruppo, p=0.037 nel secondo gruppo e p=0.016 nel terzo gruppo).

Nel primo gruppo e nel terzo gruppo le bambine ottengono risultati migliori nella valutazione della coordinazione oculo-manuale (p=0.048 e p=0.002) e nel gruppo 2 nella scala locomotoria (p=0.015). Il fatto che le capacità di coordinazione degli occhi e delle mani dipendessero in modo significativo dal sesso fanno pensare ad un legame con le differenze strutturali del cervello, in particolar modo nella struttura della sostanza bianca, legate alla condizione di prematurità e al genere. È noto infatti come livelli perinatali elevati di testosterone e cortisolo nei maschi siano correlati ad uno sviluppo anomalo cerebrale, potendo essere alla base di una diversa maturazione del cervello nei soggetti di sesso maschile. De Bruijn et al. (2023), nella loro revisione indagano l'effetto della lesione puntata della sostanza bianca (PWML) nello sviluppo a lungo termine dei neonati pretermine concentrandosi principalmente sugli esiti di ritardo motorio, deficit più frequentemente descritto nella PWML. Individuano le lesioni nel tratto corticospinale come maggiormente collegate a disturbi motori e affermano la relazione direttamente proporzionale tra il numero di lesioni e la gravità dei disturbi. Due studi (Arberet et al., 2017 e Martinez-Biarge et al., 2019) hanno mostrato un'età significativamente più elevata nel raggiungimento della capacità di camminare (p=0.004 e p=0.036 in presenza di almeno 6 lesioni), uno dei quali (Martinez-Biarge et al., 2019) ha evidenziato anche una significativa compromissione della mobilità e della destrezza (p<0.001 e p=0.02) e disprassia (p<0.001). Un'incidenza significativamente più elevata di CP è stata dimostrata sia in presenza di più di sei lesioni (p=0.01) sia quando la PWML è bilaterale nel tratto corticospinale.

L'incidenza del ritardo motorio variava tra l'11 e il 35.7% e l'incidenza della CP variava tra il 2.4 e il 25%. Questi range ampi sono causati da fattori come la posizione della lesione, il numero di lesioni presenti e dalla distribuzione della PWML, la quale può apparire in cluster oppure lineare, spesso adiacente ai ventricoli. La prima è correlata a CP mentre la seconda no.

Oltre alla PWML è possibile individuare altri fattori prognostici legati a paralisi cerebrale e a compromissioni grosso-motorie e fini.

Linsell et al (2016) analizzano 12 dodici studi con un range di età compreso tra 1 anno e 6 mesi e gli 8 anni identificando 3 fattori di rischio significativi per CP. In 9 studi (Vohr

et al., 2005; Schlapbach et al. 2011; Vincer et al., 2006; Toome et al., 2012; Wood et al., 2005; Hansen et al. 2007; Beaino et al., 2010; Franz et al., 2009; Andrews et al., 2008) viene considerata la lesione cerebrale, emorragia intraventricolare (IVH) da terzo a quarto grado da sola o in combinazione con leucomalacia periventricolare (PVL) come predittiva di paralisi cerebrale con un odds ratio (OR) compreso tra 2,3 e 43, range ampio a causa delle forti tendenze lineari degli outcome con il grado di lesione. Successivamente viene affermata un'associazione esistente tra CP, diagnosticata a 2 anni, e la somministrazione di steroidi postnatali precoce (prima degli 8 giorni) per più di 8 settimane (OR 2-5).

Infine, è stato riscontrato che il sesso maschile ha un ruolo come fattore prognostico con una significatività borderline (OR compreso tra 1.4 e 2.3) ma esistono prove le quali ci permettono di considerarlo come predittivo di successive compromissioni motorie. I maschi continuano, durante l'infanzia, a mostrare uno sviluppo cerebrale anormale in assenza di lesioni cerebrali nel periodo neonatale.

Attualmente, lo strumento di neuro-imaging di routine più utilizzato con i neonati prematuri, per rilevare tali anomalie, è l'ecografia cranica (CUS) che ha permesso di dimostrare come esiti avversi dello sviluppo neurologico siano associati ad anomalie da essa rilevate. La risonanza magnetica cerebrale (MRI), però, sembra essere più sensibile nel rilevare anomalie della sostanza bianca (WM) rispetto alla CUS.

Uno studio condotto da Hinz et al., si pone come obiettivo quello di mettere in relazione gli esiti della MRI riguardanti le anomalie della WM e le lesioni cerebrali con i risultati della CUS precoce (tra i 4 e i 14 giorni di età post parto) e della CUS tardiva (tra le 35 e le 42 settimane di età post mestruale) con gli esiti dello sviluppo neurologico a 18 e a 22 mesi; e quello di valutare il valore di questi strumenti di imaging considerandoli in associazione a fattori di rischio peri/neonatali per effettuare delle previsioni.

Sottoponendo i partecipanti a neuro-imaging è stato possibile osservare che, anche in modelli in cui non era incluso l'esame tramite CUS tardiva, i risultati della MRI, riguardanti anomalie della WM da moderate a gravi ($p=0.024$ associazione con lo sviluppo neurologico, $p=0.04$ associazione con deficit grosso-motori) e lesioni cerebellari ($p=0.01$ associazione con lo sviluppo neurologico, $p=0.0017$ associazione con deficit grosso-motori), erano indipendentemente associati ad esiti avversi nello sviluppo neurologico e/o nello sviluppo grosso-motorio. Inoltre dai dati emerge come i risultati della CUS precoce non siano associati a esiti avversi quando sono stati

effettuati neuroimaging tardivi (pvalue compreso tra 0.19 e 0.96), sottolineando l'importanza di comprendere le lesioni considerandole nella loro evoluzione.
La CUS tardiva inserita nel modello completo (fattori perinatali e neonatali, CUS precoce, CUS tardiva e MRI) è affidabile nella previsione di deficit del neurosviluppo ($p=0.0005$) e nella previsione di compromissioni grosso-motorie ($p=0.0014$) a 18-22 mesi di età corretta; inserita invece nel modello comprendente fattori neonatali e perinatali e CUS precoce, mostra un'associazione indipendente con il neurosviluppo ($p<0.0001$) e con lo sviluppo grosso motorio ($p=0.0002$) tra i 18 e i 22 mesi di età corretta. Per quanto riguarda le lesioni cerebellari, molto importanti nei neonati prematuri e nella comprensione della connettività cerebrale, gli autori affermano che il cervelletto (e di conseguenza le sue lesioni) possa essere visualizzato in modo più completo e preciso dalla risonanza magnetica rispetto a quanto possa identificare l'ecografia cranica. Hinz et al. (2015) affermano però come i risultati cerebellari di CUS o MRI, nella coorte da loro valutata, non mostrassero esiti avversi gravi a 18-22 mesi (come è stato al contrario riscontrato in altri studi), motivo per cui affermano l'importanza di un utilizzo del neuroimaging non isolato per poter avere una previsione più accurata dei possibili outcome.
Il penultimo studio analizzato (Aoyama et al., 2023), riguardante la categoria dei fattori prognostici, evidenzia l'importanza della forza muscolare nel predire i risultati di salute futuri. I dati si concentrano su una forza specifica, la forza della presa della mano (HGS) o meglio, la forza generata dalla contrazione isometrica dei muscoli della mano e dell'avambraccio la quale riflette la forza muscolare complessiva riuscendo a prevedere un'ampia gamma di esiti negativi. Questo porta a considerarla un biomarcatore di rilevanza clinica utile per l'identificazione di individui con bisogno di interventi.
Lo studio prospettico di coorte di Aoyama et al. (2023) include bambini nati tra la 32+0 e la 35+6 settimana di gestazione valutati a 2 anni utilizzando un accessorio HGS infantile e un amplificatore di deformazione TSA-110 dotato di due barre di presa che il bambino doveva afferrare applicandoci forza. L'HGS è stato associato positivamente con l'età corretta alla valutazione ($p=0.002$) ma non con le misure antropometriche dopo l'aggiustamento per l'età alla valutazione. Sono state notate differenze significative in base all'etnia materna (bambini con madri europee tendevano a mostrare una forza maggiore) e in base al livello di istruzione materna ($p<0.01$), nessuna correlazione è stata riscontrata per quanto riguarda il genere ($p=0.59$). I punteggi

compositi linguistici e motori della Bayley III erano associati positivamente all'HGS, più nello specifico si parla della scala della comunicazione ricettiva (p=0.04) e dei punteggi della motricità grossolana (p=0.04) ma non dei punteggi riguardanti la comunicazione espressiva (p=0.06) e la motricità fine (p=0.13). Bosserman et al. (2023) vanno invece ad indagare un altro parametro di tipo fisico, il centro di pressione (COP) valutando le prove esistenti circa l'uso di tappetini a pressione o di piastre di forza per misurare la COP e l'asimmetria nei neonati prematuri confrontando tali misure con quelle riguardanti i bambini nati a termine e cercando relazioni con futuri deficit motori. All'interno di tale revisione vengono analizzati diversi strumenti per il controllo posturale:

- il tappetino per sedile FSA UltraThin per valutare il valore massimo della pressione, il rapporto tra pressione della testa e dal bacino al tronco e COP (Dusing et al., 2009 e Dusing et al., 2005);
- il tappetino sensibile alla pressione Conformat per misurare COP, complessità del movimento, controllo della testa e capacità di raggiungere (Dusing et al., 2014; Dusing, 2016; Dusing et al., 2014);
- la palestra PANDA per misurare la cinetica degli arti e del tronco e le misurazioni del COP (Prosser et al., 2022);
- piastre di forza standard di AMTI per misurare gli aggiustamenti posturali, il raggiungimento e il COP (Fallang et al., 2003; Fallang et al., 2005; Kniaziew-Gomoluch et al., 2023).

Utilizzando il primo strumento di controllo posturale citato è stato dimostrato come i neonati a termine trascorrano significativamente l'81% del tempo di veglia in flessione o in posizione neutra (p=0.027), percentuale che nei neonati pretermine risulta del 79.91% (p=1.52). In una coorte d 32 neonati valutati alla CA di 41-43 settimane, i pretermine mostravano valori quadratici medi più grandi (p=0.01) e valori approssimativi di entropia più piccoli (p=0.02) nella direzione caudale-cefalica rispetto ai nati a termine. Utilizzando questi dati è possibile concludere che entropia più piccola e valori quadratici medi più grandi suggeriscono movimenti meno complessi e una postura meno stabile nella direzione caudale-cefalica.

Anche il tappetino Conformat è stato utilizzato per valutare il valore quadratico medio e i valori approssimativi di entropia, dimostrando un'interazione tra l'età e la condizione, nella direzione caudale-cefalica, nel determinare la variabilità posturale (p=0.03) con

conseguente complessità diminuita nei movimenti dei bambini nati pretermine. Questo permette di affermare che la diminuzione della complessità posturale prima dello sviluppo del controllo della testa possa essere un indicatore di futuro ritardo motorio. La palestra PANDA, comprendente giocattoli con sensori e una telecamera, ha misurato 7 variabili (lunghezza del percorso, distanza totale di spostamento di un oggetto, distanza più lontana raggiunta nella direzione mediale-laterale e in quella caudale-cefalica e la dispersione del COP nelle due direzioni) permettendo di dimostrare che lo spostamento verticale era significativamente più basso nel gruppo pretermine ($p=0.043$) come anche la variabilità COP ($p=0.038$) indicando una minore variabilità del movimento nel prematuro, in modo specifico nella direzione caudo-cefalica. Inoltre, la distanza totale percorsa era più alta in questo gruppo, rispetto ai nati a termine, dimostrando un aumento del movimento dalla partenza alla posizione finale. In una valutazione a 2 anni in caso di controllo motorio compromesso, la lunghezza del percorso è sempre risultata maggiore.

Utilizzando la piastra di forza multiasse, sono state misurate le sequenze di movimento dinamico per analizzare il COP corporeo totale utilizzando parametri come la lunghezza del percorso, la lunghezza e la durata del percorso, il numero di cambiamenti direzionali nello spostamento del COP e la velocità massima con cui il bambino si muove nelle direzioni cranio-caudale e mediale-laterale. Infine, la revisione, dati che vanno a dimostrare una correlazione tra problemi di coordinazione a 6 anni di età, velocità massima e spostamento del COP nella direzione mediale-laterale ($p=0.04$). Il COP corporeo totale nei pretermine differisce a causa di una minore distanza percorsa per raggiungere sia in direzione cranio-caudale che mediale-laterale, indicando un comportamento posturale immobile. Differenze significative sono state dimostrate in tutti i parametri dello spostamento spontaneo del COP.

Aspetto Generale	Fattore di Rischio	Outcome
Biologico	Esposizione placentare a infezioni	Differente espressione genica, danni strutturali nel cervello fetale, danni riguardanti la neurogenesi, la migrazione neuronale e la crescita dei
	Eccessiva esposizione del feto al cortisolo	Deficit motori e cognitivi.
	Genere	Espressione placentare differente, sviluppo cerebrale anomalo (CP) con una diversa struttura della sostanza bianca (deficit neurologici e motori) e
	Somministrazione postnatale di steroidi	CP precoce, prima dei 2 anni.
Cerebrale	IVH da terzo a quarto grado	CP
	IVH+PVL	CP
	PWML nel tratto corticospinale	Disturbi motori.
	PWML bilaterale e/o presenza di >6 lesioni	CP
	PWML organizzata in cluster	CP
Fisico	HGS	Anomalie nello sviluppo grosso-motorio
	COP	Controllo motorio compromesso, problemi di coordinazione, postura meno stabile e minore complessità

Tabella 5. Riassunto dei fattori di rischio e degli outcome ad essi collegati

3.2 Predittività delle misure neurologiche e psicomotorie per gli outcome di sviluppo motorio e cognitivo

Una funzione motoria compromessa può limitare le attività quotidiane e la vita sociale dell'individuo ma le conseguenze di queste disfunzioni sulla vita e sul benessere non sono ben descritte. Per misurare l'impatto è possibile valutare la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) la quale va a considerare il livello di interferenza delle limitazioni, nel funzionamento generale, considerando dimensioni fisiche, emotive e sociali della salute e del benessere. Lo studio di Aubert et al. (2023) indaga tale aspetto basandosi su una popolazione di bambini molto pretermine (età gestazionale compresa tra le 22+0 e le 31+6 settimane) valutati a 5 anni. I ricercatori erano in possesso dei dati contenuti nelle cartelle cliniche (compilate durante il ricovero neonatale) e dei questionari compilati dai genitori a 2 e a 5 anni di età. A 5 anni sono state compiute

valutazioni cognitive e motorie (tramite il Movement ABC-2) dividendo i bambini con CP, creando un gruppo sperimentale a parte, ed escludendo bambini con compromissione dello sviluppo neurologico da moderato a grave e bambini che non stavano ricevendo servizi sanitari legati alla funzione motoria. L'HRQoL è stato misurato utilizzando il Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) tramite intervista ai genitori per l'età compresa tra i 5 e i 7 anni. Gli autori hanno notato come i bambini a rischio di difficoltà di movimento (intervallo di confidenza da -8.2 a -2.7) e con significative difficoltà di movimento (intervallo di confidenza da -12.8 a -6.8) e PC (intervallo di confidenza da -31.6 a -21.8) avessero punteggi totali PedsQL inferiori e, di conseguenza, anche una minore qualità della vita correlata alla salute. Punteggi più bassi nella qualità della vita erano maggiori per gli aspetti fisici rispetto a quelli psicosociali, dati che rimangono invariati anche dopo l'esclusione di bambini con NDI (neurodevelopmental impairment) moderati e di coloro che nell'ultimo anno non avevano ricevuto servizi sanitari legati alle capacità motorie.

Per la valutazione di punteggi fisici, cognitivi e psicosociali esistono diversi strumenti ognuno specifico per funzioni e/o per fascia d'età.

Con lo scopo di valutare l'accuratezza degli strumenti clinici usati a 6 mesi di età corretta, o inferiore, nel predire esiti cognitivi e motori (CP esclusa) a 24 mesi di età corretta nei neonati molto pretermine (VP), Caesar et al. (2021), nella loro revisione sistematica, includono studi comprendenti una popolazione di nati prematuri a meno di 32 settimane e/o di peso inferiore a 1500g, al momento della nascita, valutati tra il secondo giorno di vita e i 6 mesi di CA con i test indice per poi completare i test di riferimento a 24 mesi di età corretta. Sono stati identificati, come test indice, sei strumenti: General Movement Assessment (GMA), Bayley III, Prechtl Neurological Examination, NBAS, Neurobehavioural Assessment of the Preterm Infant (NAPI) e l'Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE).

Per quanto riguarda il GMA, uno studio (De Vries et al., 2010) ha descritto l'accuratezza predittiva nel periodo pretermine per la previsione di esiti motori dimostrando una sensibilità dell'80%, una specificità del 50%, un valore predittivo positivo (PPV) del 21% e un valore predittivo negativo (NPV) del 94%, con un intervallo di confidenza per la sensibilità molto ampio (0.28-0,99) e 4 studi (Beccaria et al., 2012; Maas et al., 2000; Peyton et al., 2017; Spittle et al., 2013) hanno valutato l'accuratezza diagnostica dello strumento per la previsione dell'esito motorio a 24 mesi.

È stata osservata una somiglianza tra le curve riassuntive per la previsione di ritardi motori e cognitivi, a partire dall'età a termine fino ai 3 mesi di età corretta (Writhing e Fidgety age), suggerendo una validità predittiva equiparabile. È stato dimostrato come l'accuratezza per la previsione di ritardi motori, rispetto a quelli cognitivi, fosse da non discriminante a sufficiente all'età Writhing (AUC motoria = 0.48, AUC cognitiva = 0.62) e da buona a molto buona all'età Fidgety (AUC cognitiva = 0.78, AUC motoria = 0.88). La sensibilità e la specificità per gli esiti cognitivi e motori sono state raggruppate per determinare il DOR (diagnostic odds ratio) complessivo del GMA per la previsione degli esiti a 24 mesi con una valutazione effettuata nel periodo Writhing. Sono stati ottenuti un log(DOR) inferiore a 1 (0.42) e un AUC non discriminatoria (0.51) suggerendo che tale strumento, a questa età, è utile per prevedere assenza di ritardo o per escludere il rischio di esiti negativi. Valori misurati in età Fidgety producono un DOR di 12.3 con un log(DOR) corrispondente a 2.51e un'AUC di 0.733 indicando buona accuratezza predittiva per l'identificazione di disfunzioni motorie e cognitive all'età corretta di 24 mesi.

Uno studio su 189 neonati (Romeo et al., 2009) nati molto pretermine valuta l'HINE come predittore di esiti motori e cognitivi all'età di 24 mesi. Tale test somministrato a 3 e 6 mesi mostra una forte correlazione con con la sottoscala visivo-motoria del Cognitive Adaptive Test/ Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale misurata a 2 anni ($p<0.001$). L'HINE ha un'elevata sensibilità anche nella previsione della camminata indipendente (sempre all'età corretta di 2 anni) a 3 e a 6 mesi (sensibilità 93%, specificità 100%) e un'AUC che indica accuratezza predittiva molto buona per la deambulazione (0.980 a 3 mesi 0.983 a 6 mesi).

Un'altro studio (Lobo et al., 2014) si è concentrato sulla valutazione dell'efficacia delle scale Bayley III nel periodo di tempo indicato nei precedenti studi. Sono state somministrate tre sottoscale (cognitiva, motoria fine e motoria grossolana) all'età di 3,4,6 e 24 mesi. Tutte le sottoscale si sono dimostrare instabili nella classificazione del ritardo con una bassa sensibilità (22% con un'intervallo di confidenza ampio 0.03-0.60) e un PPV scarsi (33% con un intervallo di confidenza da 0.08 a 0.70). Le sottoscale erano efficaci nell'identificare lo sviluppo tipico (specificità elevata e NPV) ma scarse nell'identificare lo sviluppo atipico (sensibilità bassa e PPV scarso). L'AUC per la sottoscala per gli esiti fino-motori suggerisce buona capacità predittiva, dato che va interpretato con cautela a causa dell'ampio intervallo di confidenza.

L’esame neurologico di Prechtl somministrato all’età corretta a termine e confrontato con due standard di riferimento a 2 mesi di età corretta (Touwen Infant Neurological Examination e le Bayley Scales of Infant Development, Second Edition) dimostra una bassa sensibilità e alta specificità per la previsione di entrambi i domini presi in considerazione. Confrontato con i risultati delle scale Bayley seconda edizione a 24 mesi di età corretta, otteniamo un AUC discreta per il ritardo motori e non discriminati per quello cognitivo. Lo studio riguardante la validità predittiva della NAPI (Harijan et al., 2012) e quello riguardante l’NBAS (Feldman et al., 2006) sono stati criticati per i metodi di selezione dei partecipanti e per la loro applicabilità non riuscendo a trovare prove della validità predittiva per gli esiti a 24 mesi.

I punteggi dei test sullo sviluppo sono standardizzati per età, basandosi sull’età cronologica (calcolata dal momento della nascita) del bambino al momento della valutazione ma il quesito è se per i bambini nati pretermine non sia più corretto usare l’eta corretta e, in caso di risposta affermativa, fino a quale età sia necessaria.

L’uso dell’età cronologica nel pretermine può andare a sottostimare le abilità andando a confrontarlo con riferimenti più grandi e più sviluppati?

Gould et al (2021) vanno a approfondire questo aspetto in una coorte di 657 neonati nati a meno di 33 settimane di gestazione valutati all’età corretta di 18 mesi e di 7 anni tramite le scale Bayley (seconda edizione) ricavando un indice di sviluppo mentale (MDI) e un indice di sviluppo motorio (PDI), nella prima valutazione; e tramite la Weschler, per la valutazione cognitiva, a 7 anni.

Come ci si poteva già aspettare, i bambini sottoposti al primo test hanno ottenuto punteggi non corretti inferiori ai punteggi successivi alla correzione (tutti i valori $p<0.001$) con una differenza media di 17.3 punti, per i punteggi MDI, e di 11.8, per i punteggi PDI. La differenza tra la condizione “corretto” e “non corretto” era inferiore per il PDI rispetto al MDI i quali punteggi erano influenzati in modo più significativo. Quando i punteggi MDI venivano corretti, l’86.6% dei bambini che prima avevano probabilità di avere un disturbo mentale (119 bambini, 21.6% del campione), non erano più classificati come soggetti a rischio, quando venivano corretti i punteggi PDI (52 bambini, 9.4% del campione), invece, l’80.8% passava alla categoria senza probabile disabilità ($p<0.001$). C’era una percentuale maggiore di bambini che cambiavano categoria dopo la correzione per l’MDI ($p<0.001$).

In media, i punteggi cognitivi a 18 mesi differivano più di una deviazione standard (ma potevano differire fino a 2), a 7 anni la differenza era molto più piccola (meno di 2 punti) ma rimaneva un punteggio non corretto più basso. I punteggi motori a 18 mesi erano in media più alti di 0.7 DS se corretti ma potevano differire fino a 2 DS.
Tuttavia, in questo periodo, la correzione riporta un gran numero di bambini ad essere riclassificati sia sul dominio cognitivo che su quello motorio, effetto che non si nota più, in modo significativo, oltre i 3 anni di età.
Tale studio evidenzia l'importanza di una correzione per l'età in studi con campioni comprendenti bambini a termine e bambini pretermine.
Fuentefria et al. (2017) effettuano una revisione sistematica degli articoli pubblicati negli ultimi 10 anni i quali concentravano l'attenzione sullo sviluppo motorio (MD) in neonati pretermine di età corretta compresa tra gli 0 e i 18 mesi utilizzando l'Alberta Infant Motor Scale (AIMS) come strumento di valutazione. I dati ottenuti presentato eterogeneità nella descrizione degli esiti motori. All'interno di tale revisione, due studi (Cabral et al., 2014 e Restiffe et al., 2006) non sono riusciti ad osservare differenze significative nello sviluppo motorio tra il gruppo di neonati a termine e quello dei neonati pretermine, quando veniva considerata l'età corretta riportando punteggi AIMS simili. In questi due studi (Cabral et al., 2014 e Restiffe et al., 2006), però, le caratteristiche metodologiche, come la piccola numerosità del campione e l'esclusione di neonati pretermine con alto rischio di lesioni e di disturbi neurologici, potrebbero aver influenzato i risultati.
Al contrario, i restanti studi, hanno osservato differenze significative nelle prestazioni motorie tra i due gruppi, tuttavia, identificandole in età differenti.
Tra questi studi è stata effettuata un'analisi critica basata sull'età al momento delle valutazioni.
Tre studi (Pin et al., 2009; Pin et al., 2010; Kayenne et al., 2011) hanno mostrato differenze a 4 mesi di età corretta, di cui, solo due (Pin et al., 2009; Pin et al., 2010), hanno coinvolto neonati estremamente prematuri notando che i neonati pretermine con età gestazionale minore a 29 settimane progredivano, nello sviluppo delle abilità motorie, in modo differente rispetto al gruppo di controllo nelle 4 sottoscale (prono, supino, seduto, in piedi) e che i neonati pretermine, più in generale, dimostravano punteggi più bassi nelle sottoscale supino, prono e seduto.

Cinque studi (Formiga et al., 2011; Van Haastert et al., 2006; Wang et al., 2010; Wang et al., 2013; Maia et al., 2011) hanno dimostrato differenze all'età corretta di 6 mesi con punteggi AIMS inferiori per il gruppo sperimentale.

Tali differenze, evidenziate in queste due fasce di età, supportano l'idea che l'identificazione precoce sia fondamentale e che il follow-up sia necessario già a partire dai 6 mesi di età corretta soprattutto nei neonati ad alto rischio.

Quattro studi (Formiga et al., 2011; Pin et al., 2009; Pin et al., 2010; Restiffe et al., 2012) hanno riscontrato differenze nel punteggio totale AIMS a 8 mesi, due dei quali (Pin et al., 2009; Pin et al., 2010) hanno considerato neonati estremamente prematuri, dimostrando punteggi totali significativamente più bassi nelle sottoscale seduto e in piedi e quindi un ritardo nelle posture verticali in questa specifica fascia di età.

Cinque studi (Formiga et al., 2011; Pin et al., 2010; Van Haastert et al., 2006; Wang et al., 2010; Wang et al., 2013) hanno identificato differenze nello sviluppo motorio a 12 mesi nei punteggi totali. Tre di questi (Pin et al., 2010; Van Haastert et al., 2006; Wang et al., 2013) valutavano un gruppo estremamente pretermine indicando una traiettoria di sviluppo a sé, con punteggi bassi nelle sottoscale prono, seduto e in piedi.

Tre studi (Pin et al., 2010; Van Haastert et al., 2006; Souza et al., 2012) hanno descritto differenze nelle prestazioni motorie a 18 mesi indicando punteggi significativamente più bassi nelle condizioni prono, seduto e in piedi riflettendo la mancanza di controllo del tronco la quale va ad influenzare lo sviluppo delle abilità motorie più complesse.

Anche nell'acquisizione dell'andatura indipendente, tale gruppo, presenta delle peculiarità, tre studi (Restiffe et al., 2012; Nuysink et al., 2013; Souza et al., 2012) dimostrano come i pretermine acquisiscano tale capacità con un ritardo di un mese, ad una media di 13.8 mesi a differenza del gruppo di controllo che acquisisce tale abilità ad una media di 12.3 mesi. Tale situazione peggiora con il diminuire dell'età alla nascita, infatti, uno studio (Nuysink et al., 2013) evidenzia come i bambini, nati a meno di 30 settimane, inizino camminare con 3 mesi di ritardo, anche dopo aver corretto l'età (età media di 15.7 mesi).

Infine, viene riportata una percentuale di ritardo motorio che variava tra il 4% e il 53% a seconda dell'età di valutazione e a seconda del grado di prematurità.

I neonati estremamente prematuri presentavano un ritardo del 22-37% all'età corretta di 3/4 mesi e del 26/36% all'età di 8/12 mesi.

I neonati moderatamente pretermine presentano un ritardo del 12% a 3 mesi, dato che

non viene confermato con una valutazione a 9 mesi in cui la percentuale sale al 32%. Anche il peso alla nascita va ad influenzare il ritardo motorio e il punteggio AIMS.
Volendo ora presentare gli altri studi selezionati per esser inseriti in questo paragrafo, ordinandoli sulla base del grado di prematurità considerato per la valutazione dei possibili outcome di sviluppo, presentiamo lo studio di Mirzakhani et al. (2020)
In questo studio vengono inclusi bambini nati a termine e bambini nati pretermine, dalla 34esima settimana in poi (pretermine tardivi), valutati tramite il questionario ASQ-3 (Ages & Stages Questionnaire), utilizzato per determinare il livello di sviluppo dei bambini attraverso il rapporto dei genitori, a 24 e a 36 mesi.
Sono state poi esaminate le differenze dello stato di sviluppo, di ciascun dominio valutato dal questionario, a 24 mesi e a 36 mesi, sia per il gruppo pretermine che per il gruppo a termine. Tra i bambini del primo gruppo le proporzioni di stato di sviluppo subottimale a 3 anni non differivano in modo significativo da quelle rilevate a 24 mesi:

- motricità grossolana: 28.6% contro 23.8% a 24 mesi (p=0.77)
- motricità fine: 28.6% contro 19.0% a 24 mesi (p=0.39)
- comunicazione: 14.30% contro 21.43% a 24 mesi (p=0.39)
- abilità personali e sociali: 9.50% contro 14.2% a 24 mesi (p=0.63)
- capacità di problem solving: 26.2% contro 12% a 24 mesi (p=0.11)

I bambini nati a termine invece presentavano i seguenti dati:

- motricità grossolana: 9.78% contro 8.94% a 24 mesi (p=0.66)
- motricità fine: 21.08% contro 11.30% a 24 mesi (p<0.001)
- comunicazione: 6.60% contro 6.90% a 24 mesi (p=0.89)
- abilità personali e sociali: 8.80% contro 7.80% a 24 mesi (p=0.54)
- capacità di problem solving: 12.70% contro 10.12% a 24 mesi (p=0.14)

A 24 mesi mesi, la nascita pretermine tardiva, era associata ad un aumento della probabilità di uno sviluppo atipico o di un potenziale ritardo di sviluppo delle capacità motorie grossolane (aOR = 2.89, IC al 95%: 1’08–6.96) e fini (aOR = 2.69, IC 95%: 0.92-6.94), comunicative (aOR = 4.98, IC 95%: 1.44-15.49) e delle abilità personali e sociali (aOR = 3.10, IC 95%: 1.25-7.76); ugualmente, a 36 mesi, vi erano maggiori probabilità di sviluppare un ritardo nelle abilità grosso-motorie (aOR = 4.54, 95% CI: 1.81-10.79), comunicative (aOR = 8.60, 95% CI: 3.10-23.28) e di risoluzione dei problemi (aOR = 3.80, 95%CI: 1.58-8.73) rispetto al gruppo a termine.

In questo studio è stata dimostrata inoltre una differenza legata al genere, infatti, è possibile notare come i bambini di 24 mesi avessero più probabilità di mostrare uno sviluppo atipico nelle abilità personali-sociali rispetto alle bambine (aOR = 2.33, 95% CI: 1.43-3.89) ma probabilità inferiori per quanto riguardava la capacità di problem-solving (aOR = 0.52, 95% CI: 0.29-0.92), risultati che rimanevano invariati a 36 mesi.
Anche la revisione di Romeo et al. (2020) si concentra sullo studio dei neonati pretermine tardivi con lo scopo di delinearne i diversi aspetti riguardanti la funzione neurologica sia nel periodo neonatale che nel successivo follow-up.
Dieci studi (Romeo et al., 2013; Romeo et al., 2011; Chin et al., 2019; Spittle et al., 2016; Spittle at al., 2017; Cheong et al., 2019; Eeles et al., 2017; Ince et al., 2019; Romeo et al., 2012; Mercuri et al., 2012) sono stati inclusi nella sezione riguardante la valutazione neurologica neonatale, 8 dei quali (Romeo et al., 2013; Romeo et al., 2011; Chin et al., 2019; Spittle et al., 2016; Spittle at al., 2017; Cheong et al., 2019; Eeles et al., 2017; Mercuri et al., 2012) hanno riportato valutazioni neurologiche strutturate e 2 (Ince et al., 2019; Romeo et al., 2012) hanno utilizzato strumenti diversi per misurare aspetti più specifici della funzione neurologica. I primi hanno utilizzato come strumento l'Hammersmith Neonatal Neurological Examination (HNNE). Due studi (Romeo et al., 2013; Romeo et al., 2011) comprendono una popolazione di bambini LP, suddivisa in 2 gruppi: bambini nati a 34 settimane e bambini nati tra la 35esima e la 36esima settimana, valutandoli all'età a termine (39-41 settimane) e nei primi tre giorni di vita.
Il primo gruppo, valutato all'età equivalente al termine, mostrava un profilo più immaturo (tono, orientamento visavo e riflesso di Moro) rispetto ai nati a 35-36 settimane. Nel secondo studio (Romeo et al., 2013), i neonati, vengono valutati a 3 giorni dalla nascita riportando punteggi neurologici simili per la maggior parte degli item tranne in due elementi (rinculo delle gambe e pianto). Quattro studi (Spittle et al., 2016; Spittle at al., 2017; Cheong et al., 2019; Eeles et al., 2017) combinano la valutazione neurologica con valutazioni di altro tipo.
Il primo (Spittle et al., 2016) ha utilizzato l'HNNE in combinazione con il GMA e la Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale (NNNS). Applicando l'HNNE ha riscontrato punteggi simili tra i LP (34-36 settimane) e i moderatamente pretermine (MP, 32-33 settimane) ma inferiori rispetto ai nati a termine, fatta eccezione per i punteggi riguardanti la postura dei flessori. Con il GMA nota un tasso inferiore di GM normale di LP e MP rispetto ai nati a termine (25-30% contro 90%), risultati simili

sono stati ottenuti utilizzando la NNNS.

Un altro studio (Spittle et al., 2017) ha esaminato l'associazione tra HNNE e NNNS precoci e lo sviluppo neurologico a 2 anni (utilizzando le scale Bayley) trovando come punteggi migliori nel primo test, in particolare nei movimenti spontanei, nei segni anomali e nel comportamento; e punteggi migliori nella NNNS (attenzione e regolazione) fossero associati a punteggi cognitivi migliori a 2 anni (dati confermati nello studio di Cheong et al. del 2019)

Uno studio (Eeles et al., 2017) ha indagato la relazione tra lesioni cerebrali e punteggi subottimali sulla NNNS e sull'HNNE.

I restanti due studi (Ince et al., 2019; Romeo et al., 2012) hanno valutato aspetti specifici della prestazione neurologica: il riflesso di Moro, valutato a 48 ore dalla nascita, riportando una differenza significativa per l'intervallo di latenza nella risposta del gruppo LP (rispetto sl gruppo di noi a termine), un minore tono di flessione degli arti e minor tono di estensione del collo; e le funzioni neurovisive, valutate 48-72 ore dopo la nascita e all'età equivalente al termine, permettendo di notare risposte simili al TEA, nei due momenti valutati, per la maggior parte degli item fatta ad eccezione per quattro (tracciamento verticale e ad arco, capacità di discriminare bersagli a strisce bianche/nere e attenzione a distanza) in cui le risposte miglioravano.

Sette articoli (Romeo et al., 2018; Romeo et al., 2007; Romeo et al., 2016; Chatziioannidis età al., 2018; Brogna et al., 2013; Bultmann et al., 2019; Romeo et al., 2009) sono stati inclusi nella sezione riportante i risultati relativi ai primi 2 anni di vita dopo la nascita.

Uno studio (Romeo et al., 2007) ha utilizzato l'HINE valutando due gruppi LP, uno di bambini nati a 35 settimane e uno di nati a 36 settimane, a 6, 9 e 12 mesi di età corretta notando una maturazione progressiva negli item riguardanti il tono, la postura e i riflessi e non notando alcuna differenza tra i punteggi ottenuti nei due diversi gruppi. Il decimo percentile e il punteggio globale erano inferiori rispetto a quelli del FT (soprattutto in tono e riflessi). Un altro studio (Romeo et al., 2016), valuta l'HINE anche a 3 mesi coinvolgendo anche un gruppo di bambini molto pretermine (VP) e bambini nati a termine. I gruppi VP e LP hanno punteggi di tono e punteggi globali significativamente inferiori rispetto al gruppo nato a termine in ogni valutazione ad ogni età.

Valutando un gruppo di LP ad alto rischio all'età corretto di 6 e 12 mesi sono state trovate differenze a 12 mesi nel punteggio globale e nella postura, nei bambini nati a 34

e a 36 settimane; nel punteggio globale, nella postura e nei riflessi, nei bambini nati a 34 e a 35 settimane, e nella postura e nei riflessi, nei bambini nati a 35 e a 36 settimane, con risultati maggiori nei bambini con età gestazionale maggiore.

Infine si evince come il gruppo LP abbia avuto uno sviluppo diverso durante i primi 12 mesi di vita rispetto al gruppo a termine.

Due studi (Brogna et al., 2013; Bultmann et al., 2019) hanno utilizzato la GMA, uno (Brogna et al., 2013) osservando i movimenti Writhing e Fidgety, negli LP, per valutarne il valore predittivo per gli esiti dello sviluppo motorio e trovando una relazione significativa tra GMA ed esiti neuromotori a 1 mese (sensibilità=100% e specificità=86%) e a 3 mesi (sensibilità=100% e specificità=97%); e l'altro (Bultmann et al., 2019) analizzando il GMA in soggetti LP e MP all'età a termine e all'età corretta di 3 mesi dimostrando cambiamenti nella maggior parte dei parametri tra la prima e la seconda misurazione, indicando che i bambini acquisiscono un repertorio maggiore di schemi di movimento in età più avanzata. Infine, uno studio (Romeo et al., 2009) ha valutato la Forward Parachute Reaction (FPR) durante il primo anno di vita per descriverne lo sviluppo in una coorte di bambini nati tra le 35 e le 36.9 settimane di gestazione a basso rischio correlandone poi l'età di acquisizione della deambulazione indipendente. Gli autori notano una FPR completa a partire dai 9 mesi con uno sviluppo della deambulazione paragonabile al gruppo a termine, nella maggior parte dei neonati, fatta eccezione per un 21% che ha sviluppato una FPR incompleta con un'acquisizione della capacità di deambulazione in età più avanzata.

Infine, nella terza sezione dedicata agli studi che riportano l'incidenza della CP e dei disturbi motori durante l'infanzia, sono stati inseriti 18 studi (Palumbi et al., 2018; Petrini et al., 2009; Teune et al., 2011; You et al., 2019; Hirvonen et al., 2014; Zhao et al., 2016; Favrais et al., 2019; Moster et al., 2008; Thygesen et al., 2016; Odd et al., 2013; Ramdin et al. 2018; Morag et al., 2013; Johnson et al., 2015; Potijk et al. 2015; Hornman et al. 2017; Benzies et al., 2017; Ballantyne et al., 2016; Schonhaut et al., 2015) i quali hanno riportato l'associazione tra nascita pretermine tardiva e paralisi cerebrale, ritardo motorio e disturbo della coordinazione.

Tra i risultati notiamo come la popolazione LP avesse un rischio tre volte maggiore (rapporto di rischio tra 2.7 e 3.68) di sviluppare CP rispetto al gruppo a termine (OR=2.35) , con un'anamnesi entro i 2 anni di vita confermata all'età di 3-4 anni.

Un aumento del rischio di paralisi cerebrale era presente nei neonati con sindrome da distress respiratorio.

Quattro studi (Odd et al., 2013; Palumbi et al., 2018; You et al., 2019; Ramdin et al., 2018) si sono concentrati su CP, ritardo motorio e sul disturbo della coordinazione riportando i seguenti dati: i bambini nati prematuri da moderati a tardivi, valutati all'età di 7-8 anni, riportavano maggiore incidenza di problemi di coordinazione ($p=0.017$), differenza che diventava quasi nulla quando l'analisi veniva ristretta ai soli soggetti a basso rischio; valutando solo una popolazione di LP, all'età media di 7.5 anni, si trovava un'incidenza del 19.1% del disturbo della coordinazione con un'associazione con altri disturbi dello sviluppo neurologico (ritardo del linguaggio, disturbo da deficit di attenzione e iperattività). Uno studio (You et al., 2019) condotto su un campione di neonati cinesi (112 LP) mostra un'incidenza di disturbo motorio nel 9.82% dei casi valutati tra i due e i due anni e mezzo. Lo sviluppo motorio è stato valutato anche ad un'età media di 16.5 mesi utilizzando le scale Bayley III versione in 56 neonati LP. Sebbene il 7.1% della popolazione valutata mostrasse ritardi di sviluppo, non sono state riscontrate differenze significative rispetto ai punteggi ottenuti dai bambini con sviluppo tipico. Al contrario, applicando l'AIMS (a 6 mesi) e la scala Griffiths (a 12 mesi) i pretermine hanno riportato punteggi significativamente più bassi in tutte le sottoscale tranne dopo averli corretti per la prematurità, in questo caso i punteggi erano simili nei due gruppi.

La presente revisione sottolinea quindi il rischio di disturbi neurologici nei LP più elevato rispetto alla popolazione nata a termine, soprattutto nei primi due anni di vita, dati che valgono sia per i soggetti ad alto che per quelli a basso rischio (differenze rilevate principalmente nelle valutazioni neurologiche più comunemente utilizzate GMA e HNNE).

Con la revisione di Pascal et al. (2018), passiamo ai risultati riguardanti la categoria dei very preterm (VP) e dei neonati VLBW e, più nello specifico, alla prevalenza di ritardi cognitivi, motori e di paralisi cerebrale in questa popolazione (non verranno riportati i dati riguardanti la parte cognitiva poiché non sono un argomento di interesse di questa tesi). La maggior parte degli studi riporta dati sullo sviluppo motorio a circa 2 anni di età corretta con una variabilità ampia. In 4 studi (Kono et al., 2016; Nasef et al., 2012; Rose et al., 2015; Verhagen et al., 2015) i ritardi da moderati a gravi erano inferiori al 5% arrivando al 34% in uno studio (Rogers et al., 2016) dove sono stati applicati valori

di cut-off più elevati per la scala Bayley-III. Utilizzando il Movement Assessment Battery for Children (MABC) la prevalenza è aumentata fino al 33%-40% all'età compresa tra i 5 anni e i 5 anni e 6 mesi. Un ritardo motorio complessivo, basato su scale di sviluppo, è stato documentato al 20.6% (IC 95% 13.9-29.4, p<0.001) tra tutti i neonati VP e VLBW con ritardi lievi (18%, IC 95% 11.1-27-8, p<0.001) più comuni rispetto a quelli da moderati a gravi (8.6%, IC 95% 6.0-12.1, p<0.001). In età prescolare è stata stimata una prevalenza aggregata del 36.0% per il ritardo motorio utilizzando il M-ABC.

La prevalenza era decisamente maggiore nei neonati extremely preterm (EP) rispetto al gruppo considerato in questo studio (44.5% contro 16.4%), nonostante questo non fosse statisticamente significativo (p=0.093). I ritardi motori erano anche più presenti nei neonati ELBW rispetto ai VLBW (34.4% contro 13.3%, p=0.021).

La stratificazione per misura ha permesso di evidenziare come gli studi che applicavano le scale Bayley-II avessero tassi di prevalenza più elevati (p=0.010) rispetto a quelli che utilizzavano la terza edizione della medesima scala, utilizzando gli stessi valori di cut-off.

Per quanto riguarda le prevalenze di CP, la valutazione neurologica è stata effettuata tra i 18 mesi e i 3 anni. Tre studi hanno rilevato una prevalenza inferiore al 1% mentre 5 indagini hanno rilevato una prevalenza superiore al 10%. La prevalenza complessiva negli studi considerati (25) era del 6.8% (IC 95% 5.5-8.4, p<0.001).

Differenze significative (p<0.001) sono state documentate considerano l'età gestazionale media, sono più elevate per gli EP rispetto ai VP (10% contro 4.5%), e il peso medio alla nascita, sono più elevate per gli ELBW rispetto ai VLBW (8.4% contro 4.2%). In questo studio, è stato stimato che il 20,6% (IC 95% 13,9-29,4) e il 16,9% (IC 95% 10,4-26,3) rispettivamente dei neonati VP o VLBW, hanno sviluppato ritardo motorio o cognitivo, a circa 2 anni di età corretta. I ritardi motori o cognitivi lievi erano più frequenti rispetto ai ritardi da moderati a gravi (rispettivamente 18,0% contro 8,6% e 14,3% contro 8,2%). Altro dato importante rilevato da questa revisione è il fatto che con l'invecchiare di questa popolazione, i ritardi diventano più evidenti come risultati delle maggiori richieste scolastiche ma anche riguardanti la vita quotidiana.

Evensen et al. (2023) vanno a considerare una popolazione di bambini VP e VLBW, che non presentano CP, per valutare gli esiti motori a lungo termine di individui di età pari o superiore a 5 anni (5-22.5 anni). Nella revisione vengono riportati punteggi totali ai test

con punteggi medi al Movement ABC inferiori da 4 a 8.5 punti rispetto ai controlli, ad un'età di 5-6 anni (0.93-1.84 DS) e punteggi medi valutati con il Movement ABC-2 inferiori da 6.1 a 13.3 punti (0.7 DS) nei giovani adulti. In individui con età compresa tra i 6 e i 14 anni la differenza nei punteggi medi (TOMI - Test of Motor Impairment, Movement ABC e Movement ABC-2) variava da 1.5 a 7.5.

Valutate dal BOTMP (Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency), le differenze medie, erano di 4.9 e 10.7 punti all'età di 8 anni e valutate dal KTK (Körperkoordinationstest für Kinder) le differenze variavano da 3 a 7 punti rispetto ai controlli a 6 anni.

Vengono riportati inoltre risultati dei test per i sottodomini di destrezza manuale, funzione motoria fine, abilità con la palla ed equilibrio.

Per quanto riguarda la destrezza manuale, i punteggi medi, nel Movement ABC, erano inferiori di 1.9 punti (0.39 DS) rispetto ai controlli e inferiori di 7.7 punti (0.91 DS) applicando il Movement ABC-2. I bambini VLBW avevano punteggi, in compiti motori fini e in compiti degli arti superiori, inferiori da 1.3 a 5.2 (0.34-0.63 DS).

Per le abilità con la palla, misurate con il Movement ABC e con il Movement ABC-2, si ottenevano punteggi inferiori rispettivamente di 1.8 punti e di 2.5-5.1 punti.

Le differenze nei punteggi di equilibrio, lateralità e salto variavano da 0.13 a 0.62 DS.

La prevalenza dei problemi motori variava dal 7.9% al 37.1% (0%-8% nei controlli), negli studi con cut-off al quinto percentile. Negli studi con cut-off al quindicesimo percentile la prevalenza variava da 12.2% al 70.6% (0%-14% nei controlli), problemi in più della metà dei bambini di età compresa tra 4.9 e 13 anni di età.

Problemi di destrezza manuale erano presenti nel 3% dei bambini VP di 5 anni (cut-off di -2DS) e nel 16% degli adolescenti VLBW (cut-off al quinto percentile). La prevalenza variava dal 21.4% (cut-off di -1DS) al 49% nei VLBW di 9 anni (cut-off del quindicesimo percentile).

La prevalenza dei problemi nelle abilità con la palla variava dal 2.5% (-1DS) al 26% (quindicesimo percentile). Negli adolescenti, a differenza dei punteggi relativi alla destrezza manuale, le probabilità non aumentavano in modo significativo.

La prevalenza dei punteggi motori puri era simile a 6 e a 10 anni, scarsi punteggi fini nel 38% a 6 anni e nel 17% a 10 anni mentre scarsi punteggi grosso-motori si sono verificati nel 26% a 6 anni e nel 34% a 10 anni.

I bambini nati estremamente prematuri (EP) corrono un rischio maggiore di esiti motori inferiori. La revisione di Cameron et al. (2021) si concentrerà sul deficit motorio (sia con che senza CP) e sulla partecipazione all'attività fisica (PA) degli EP rispetto ai nati a termine.

La CP è presente con una prevalenza del 7-20% nella popolazione EP (0.1-0.2% nei controlli) con una diminuzione dei tassi di prevalenza di CP spastica bilaterale e un aumento dei tassi di CP unilaterale (meno grave) la quale permette un aumento dei tassi di EP capaci di camminare (>70%).

In età prescolare e scolare i tassi di DCD (disturbo della coordinazione e dello sviluppo), o di disturbi motori non-CP, sono compresi tra il 20% e il 37% (0-7% nei controlli). Esiste una relazione bidirezionale tra la disabilità e l'AP ma la ricerca che confronta la partecipazione all'AP tra i bambini nati pretermine e quelli nati a termine è molto scarsa, soprattutto per quanto riguarda gli EP. Per questo motivo, tale revisione decide di reperire tali dati da studi i quali indagano popolazioni VP.

I bambini VP completavano 26 minuti in meno di PA giornaliera (riferita dai genitori) rispetto ai nati a termine (IC 95%, -50, -1, p=0.04). Il coinvolgimento di metodi di valutazione autoprodotti e in alcuni casi poco oggettivi (racconti dei genitori) portano ad avere una grande varietà di dati distinti.

Lo studio di Allotey et al. (2018) si concentra invece, anziché sulla valutazione degli outcome selezionando una fascia di prematurità precisa, sul confronto tra i punteggi cognitivi, motori e comportamentali nelle diverse fasce di prematurità. Vengono confrontati i punteggi di bambini VP (molto pretermine), MP (moderatamente pretermine), LT (pretermine tardivo) in varie fasi della vita classificate in base all'età scolastica.

Per motivi, già spiegati in precedenza, non riporteremo i dati riguardanti le performance cognitive, scolastiche e comportamentali. Per quanto riguarda le capacità motorie, i dati presenti sono pochi e portano in risalto il fatto che i punteggi standardizzati fossero più bassi nei bambini pretermine in età prescolare (SMD: -0.44; CI 95%: -0.50, -0.37), differenza che persiste negli anni di scuola primaria (SMD: -0.59; CI 95%: -0.89, -0.28).

Infine, lo studio di Tuñón-Domínguez et al. (2022), l'ultimo incluso in questo paragrafo, va ad indagare il controllo posturale considerando i neonati pretermine come categoria comprendente tutti i nati prima delle 37 settimane di gestazione. Tale revisione sistematica include studi che confermano una possibile relazione tra prematurità e

controllo posturale includendo soggetti minorenni senza patologie e sequele neurologiche. Per quanto riguarda il controllo segmentale del tronco, hanno dimostrato come questo sia peggiore durante il primo anno di vita rispetto al gruppo di controllo (nati a termine). Vi è una correlazione significativa tra questa abilità e le capacità motorie generali come la qualità del movimento (tra gli 8 e i 12 mesi ma non a 4) e le posizioni supina e seduta.

Per quanto riguarda la qualità del movimento in diverse posizioni (valutata con AIMS) hanno riscontrato risultati inferiori nel punteggio totale (tra i 6 e i 12 mesi), nelle posizioni seduta e in piedi (a 4 mesi), in posizione supina (a 9 mesi), in posizione seduta (tra i 2 e i 4 mesi) e bipede e in posizione prona (tra i 9 e i 10 mesi).

L'equilibrio è stato valutato all'età di tre anni. Tre studi (Dziuba et al., 2017; Rodríguez Fernández et al., 2016; Silva et al., 2016) non hanno riscontrato differenze significative tra i due gruppi, se non per la condizione "occhi chiusi" e quella in cui i bambini venivano posti su di una superficie di schiuma viscoelastica (Rodríguez Fernández et

Esame neurologico	Questionari	Valutazioni comportamentali e di sviluppo, test cognitivi e motori
GMA	ASQ-3	MABC e MABC-2
Prechtl Neurological Examination	PedsQL	NBAS
HINE		Bayley II-III
HNNE		Cognitive Adaptive Test
NAPI		CLiinical Linguistic and Auditory Milestone Scale
NNNS		Weschler
Touwen Infant Neurological examination		AIMS
		TOMI
		Griffiths
		KTK
		BOTMP

Tabella 6. Strumenti di valutazione utilizzati dagli studi selezionati e analizzati in questa tesi

al., 2016); differenze significative sono emerse però per i punteggi Movement ABC-2. Lo studio che ha considerato la superficie e la velocità media del centro di pressione (Bucci et al., 2017) ha ottenuto risultati peggiori per il gruppo pretermine mentre, lo studio che ha utilizzato la posturografia (Petersen et al., 2015), ha mostrato risultati peggiori nella stabilità posturale attiva e reattiva del gruppo pretermine con occhi chiusi e aperti in direzione laterale. I pretermine, in un altro studio (Lorefice et al., 2015), avevano un equilibrio statico e dinamico danneggiato. Infine, la destrezza manuale è stata valutata in 4 studi (Sato et al., 2018; Rodríguez Fernández et al., 2016; Bucci et al., 2015; Dusing et al., 2014). A un anno sono stati osservati maggiori tentativi di distanza, una traiettoria diritta inferiore e strategie di controllo più ripetitive e meno adattive. Ad un'età compresa tra i 13 e i 17 anni rimangono prestazioni peggiori, per il gruppo pretermine, nella destrezza ma non nel mirare e nel prendere la palla.

3.3 Interventi attuati in TIN ed effetti sullo sviluppo del prematuro

La scienza supporta la necessità di interventi il più precoci possibili, di fronte ai casi di nascita prematura, per sfruttare i benefici della neuroplasticità. Tali interventi vengono forniti nell'unità di terapia intensiva neonatale (TIN) da un fisioterapista occupazionale, da un logopedista o da un genitore guidato da un terapista.

La revisione di Khurana et al. (2020) va ad indagare gli effetti della terapia neonatale, e degli interventi in essa svolti, sullo sviluppo motorio, cognitivo e comportamentale dei neonati pretermine.

Due studi (Dusing et al., 2018; Fucile et al., 2010) sono stati inclusi nella categoria riguardante gli interventi motori forniti dai genitori, in collaborazione con un terapeuta. Gli interventi forniti si basavano sul supporto all'esplorazione del gioco e sull'intervento precoce sullo sviluppo ed erano avviati in TIN con 5 sessioni nei primi 21 giorni e successivamente proseguiti dai genitori per 20 minuti al giorno, 5 giorni alla settimana per 3 mesi.

L'intervento si è concentrato sulla promozione del controllo motorio attraverso la pratica di comportamenti esplorativi diretti dal bambino. Effetti positivi sono stati riscontrati a 6 e a 12 mesi di età corretta con dimensioni dell'effetto comprese tra 0.40 e 1.04 (interventi erogati all'età equivalente al termine).

Uno, dei due studi appartenenti a questa prima categoria, ha riportato l'effetto positivo, di un intervento sul comportamento di problem-solving, con una dimensione dell'effetto da moderato a grande a 6 e a 12 mesi.

Quattro studi (Cameron et al., 2005; Weindling et al., 1996; Girolami et al., 1994; Lee et al., 2017) indagavano l'efficacia degli interventi sul controllo posturale forniti da un terapista. Uno di questi (Girolami et al., 1994), utilizzando la Neonatal Behavioral Assessment Scale, non ha riportato alcun effetto sulle prestazioni comportamentali; due, che hanno svolto gli interventi solo in TIN (Girolami et al., 1994; Lee et al., 2017), hanno riscontrato differenze significative sui punteggi motori all'età equivalente al termine (dimensioni dell'effetto che variano tra 1.4 e 2.4); nessuno degli studi con intervento e valutazioni dopo la dimissione (Cameron et al., 2005; Weindling et al., 1996) ha rilevato differenze significative nello sviluppo motorio a 4, 12 e 30 mesi di età corretta.

Infine, cinque studi (Chen et al. 2013; Yu et al., 2017; Koldewijn et al. 2009; Ohgi et al., 2004; Dolby et al. 2014), sono stati inclusi nella categoria di cura dello sviluppo e di cura centrata sulla famiglia. In questo caso vengono esplorati i punti di forza del bambino e dei genitori per incoraggiare il comportamento ottimale, la modificazione ambientale, il controllo posturale, le attività di orientamento della linea mediana e l'interazione diadica genitore-bambino. Di questi, 3 studi (Yu et al., 2017; Koldewijn et al. 2009; Ohgi et al., 2004), hanno riportato differenze significative negli esiti comportamentali dall'età equivalente al termine termine ai 6 mesi di età corretta (dimensioni dell'effetto 0.30-0.72). Effetti positivi sullo sviluppo mentale e sui punteggi dello sviluppo psicomotorio sono stati riportati a 6 e 12 mesi con dimensioni dell'effetto comprese tra 0.35 e 0.70 (in uno studio non è stato riscontrato effetto a 6 mesi). A 24 mesi gli effetti erano incoerenti e a 44 mesi non è stato riscontrato alcun effetto.

Un solo studio (Fucile et al., 2010) ha riportato l'effetto dell'intervento oromotorio sullo sviluppo motorio il quale non ha mostrato alcun effetto sulle prestazioni.

Da questa revisione possiamo concludere che gli interventi attivati dai genitori possono migliorare i risultati motori e cognitivi e che l'intervento di controllo posturale fornito dal terapista ha un effetto a breve termine sullo sviluppo motorio. Anche la cura dello sviluppo ha mostrato un effetto positivo sui risultati comportamentali a breve termine ma non per lo sviluppo cognitivo e motorio.

Durante la permanenza in TIN i neonati prematuri sono esposti a molti potenziali fattori di stress che possono disturbare il normale funzionamento fisiologico e/o psicologico dell'individuo portando a potenziali risultati clinici peggiori sullo sviluppo cognitivo, psicomotorio, emotivo e comportamentale. Dokkum et al. (2021) hanno effettuato una revisione della letteratura circa le tipologie di stress neonatale e gli eventuali risultati clinici, di laboratorio e di imaging. In 2 studi (Van Dokkum et al., 2021; Mello et al., 2011) sono stati valutati lo sviluppo cognitivo e lo sviluppo motorio, come misure di esito nella prima infanzia e nell'infanzia, utilizzando la scala Bayley (II edizione). Per quanto riguarda l'evento traumatico caratterizzato dalla separazione madre-bambino non è stata scovata alcuna differenza nei punteggi mentre nella situazione "elevato numero di procedure di rottura delle pelle" vi era un'associazione significativa con punteggi inferiori nelle sottoscale mentali e motorie a 8 e a 18 mesi.

Cinque studi (Chau et al., 2014; Ranger et al., 2014; Montirosso et al., 2016; Dimitrova et al., 2018; Gaspardo et al., 2018) hanno valutato i risultati emotivi e comportamentali utilizzando la Child Behavior Check-list che non riporteremo poiché non sono di interesse in questo studio. Risultati contraddittori sono stati ottenuti per quanto riguarda l'associazione tra stress neonatale e livelli di cortisone. A livello di imaging, a seguito di procedure dolorose, è stata riferita una maggiore connettività cerebrale, specialmente nel lobo frontale, associata ad una diminuzione delle capacità visuo-percettive (specialmente nei bambini nati prima delle 28 settimane di gestazione); un aumentato spessore corticale, maggiori emorragie cerebellari, riduzione dei volumi in diverse aree e lesioni diffuse.

Tale revisione sistematica dimostra che lo stress neonatale sia associato a molti risultati clinici, di laboratorio e di imaging subito dopo la degenza del bambino in TIN. Un livello più elevato di stress neonatale è associato a uno sviluppo cognitivo, motorio, emotivo e comportamentale più scarso ed a cambiamenti nello sviluppo strutturale del cervello.

Nello specifico, gli eventi dolorosi acuti hanno un impatto negativo immediato sulla regolazione dello sviluppo dei neonati prematuri, sull'elaborazione somatosensoriale del dolore e sulle risposte neurocomportamentali che lo seguono.

Nella revisione di Valeri et al. (2015) si afferma che il dolore legato alle procedure mediche neonatali sia stato associato a un ritardo della crescita del corpo e della testa a

32 settimane di età post-concezionale e a meno attivazione, più letargia e riflessi subottimali a 2 mesi dopo il parto.

Un maggior numero di procedure dolorose, come possono essere quelle che vanno a procurare ferite sulla pelle, durante il ricovare in TIN è stato significativamente associato ad una ridotta maturazione della materia bianca e di quella grigia all'età equivalente al termine. Maggiore è l'età postnatale, maggiore è l'attivazione corticale dopo la procedura dolorosa.

Cinque studi (Grunau et al., 2009; Tu et al., 2007; Voigt et al., 2013; Doesburg et al., 2013; Ranger et al., 2013) nella revisione hanno valutato l'effetto dell'esposizione cumulativa al dolore neonatale sullo sviluppo successivo e due (Grunau et al., 2006; Klein et al., 2009) hanno analizzato i punteggi biocomportamentali di reattività e di recupero durante la degenza in TIN e come questa regolazione predice lo sviluppo. I risultati indicavano come un numero maggiore di procedure dolorose (dalla nascita al termine), in neonati molto prematuri, predicessero uno sviluppo cognitivo e motorio più scarso a 9 e 18 mesi di età corretta. Al contrario, un minor stress genitoriale, veniva associato a un migliore sviluppo mentale a 18 mesi di età corretta. Sorprendentemente, nei neonati estremamente prematuri, una maggiore reattività comportamentale al dolore, a 32 settimane di età postconcezionale, prevedeva una migliore qualità dello sviluppo neuromotorio, valutato tramite la Movement Assessment of Infant Scale, a 8 mesi di età corretta. Indicando come, una risposta sana agli eventi avversi, agisse da fattore protettivo per lo sviluppo neuromotorio. Nessuna correlazione significativa è stata trovata tra le risposte al dolore e lo sviluppo motorio e mentale a 8 mesi (valutazione effettuata con Bayley-II). Infine, più recentemente, è stata trovata un'associazione tra dolore neonatale cumulativo e spessore corticale nei bambini nati prematuri a 7 anni di età. Lo stress correlato al dolore neonatale aggiustato per i confondenti clinici neonatali ha predetto una riduzione dello spessore corticale in 21/66 regioni cerebrali. (Tutti i risultati presenti in questo studio riguardanti lo sviluppo comportamentale e i fattori temperamentali non sono stati riportati).

Aspetti Positivi	**Aspetti Negativi**
Miglioramento delle capacità di problem-solving (interventi motori forniti dai genitori)	Esposizione a numerosi fattori di stress che interferiscono con il normale sviluppo fisiologico e/o psicofisiologico

Aspetti Positivi	Aspetti Negativi
Miglioramento dei punteggi motori (interventi forniti da un terapista, iniziati in TIN)	Potenziali risultati clinici sullo sviluppo cognitivo, psicomotorio, emotivo e comportamentale
Esiti comportamentali positivi, miglioramenti nello sviluppo mentale e migliore sviluppo motorio (interventi incentrati sulla famiglia)	Elevate procedure dolorose che impattano negativamente sulla capacità di elaborazione sensoriale del dolore e sulle risposte neurocomportamentali che lo seguono. Le procedure dolorose causano inoltre una ridotta maturazione cerebrale con conseguente riduzione dello spessore.
	Separazione madre-bambino

Tabella 6. Riassunto dei principali effetti positivi e negativi del ricovero in TIN.

3.4 Intervenenti e accorgimenti atti alla prevenzione o alla riduzione dell'impatto della nascita pretermine

La sorveglianza consente a diverse unità di terapia intensiva neonatale di verificare gli interventi, monitorare gli indicatori di qualità delle cure, confrontare i risultati per i settori dello sviluppo e sostenere modifiche ai servizi e alle politiche di cura.
È fondamentale che, una volta dimessi, i neonati, abbiano accesso ad un follow-up completo a lungo termine e ad interventi di sviluppo mirati e tempestivi.
Gli interventi precoci sullo sviluppo sono implementati nella pratica clinica in modo variabile e molti neonati non ne hanno addirittura mai ricevuto uno. L'intervento precoce può iniziare direttamente in TIN anche se viene raccomandato l'inizio entro due mesi dall'identificazione di un ritardo nello sviluppo.
Nell'articolo di Spittle et al. (2021) viene riportato come gli interventi iniziati in TIN e forniti dai genitori fossero più efficaci nel migliorare risultati motori e cognitivi a breve termine. Ad oggi, però, le evidenze della ricerca sul miglioramento dei risultati dello sviluppo, in particolare quelli motori, sono limitate dalla qualità degli studi e dai follow-up non sufficientemente a lungo termine. Per un intervento efficace è necessario iniziare presto, coinvolgere i genitori (andando a migliorare la relazione genitore-bambino), ricreare un ambiente arricchito e personalizzare l'intervento a seconda dei bisogni individuali.
Un altro punto importante è quello riguardante il benessere dei genitori in quanto, anch'essi, soggetti a rischio di esiti psicologici negativi. Una peggiore salute mentale

genitoriale è associata a esiti peggiori nei bambini. Infatti, è stato dimostrato come gli interventi iniziati in TIN che hanno coinvolto un psicologo siano stati più efficaci. Resta però l'alto tasso di abbandono del follow-up come ostacolo significativo. È stata riscontrata una differenza nei tassi di follow-up tra neonati arruolati in un programma di ricerca (98%) rispetto a quelli ritornati per un follow-up clinico standard (32%). La maggior parte delle iniziative di miglioramento della qualità, solitamente, si fermano alla dimissione e i bambini che non partecipano al follow-up hanno maggiori probabilità di avere disabilità dello sviluppo neurologico (aumento dell'1% per ogni diminuzione dell'1% nel tasso di follow-up nei sopravvissuti nati a <28 settimane o <1000g).
La percezione dei genitori sull'importanza degli interventi può risultare un fattore influenzante la partecipazione in ambito clinico. Una percezione negativa può essere influenzata dallo stress della TIN il quale può portare ad una percezione distorta delle informazioni da parte dei caregivers. Per questo motivo i genitori andrebbero coinvolti nel momento più opportuno, sarà compito dell'equipe quello di individuarlo, poiché questo può variare da individuo a individuo. L'identificazione precoce dei disturbi dello sviluppo è necessaria affinché l'intervento possa iniziare precocemente ma al momento rimane uno dei principali ostacoli.
I deficit motori nei pretermine vengono solitamente riconosciuti prima rispetto ad altri (prima delle 40 settimane di età postmestruale). In caso di sospetta paralisi cerebrale è importante formulare una diagnosi transitoria (in attesa della diagnosi) poiché questo permetterà di avviare interventi specifici e con risultati funzionali migliori. Il ricorso tempestivo a questi interventi permette un'assistenza continua e coordinata (monitoraggio medico, neuromotorio e dello sviluppo) considerando anche possibili comorbilità. Una HRQoL inferiore è stata riscontrata tra i bambini che non ricevono assistenza sanitaria per le difficoltà di movimento. Particolare attenzione dovrebbe essere prestata ai bambini con difficoltà motorie meno gravi poiché hanno minori probabilità di essere inseriti in servizi di supporto sanitari (Evensen et al., 2023). I professionisti dovrebbero essere consapevoli del fatto che i problemi motori possano manifestarsi quando i bambini non seguono più programmi di follow-up specifici per la nascita pretermine e per questo sarebbe necessario l'inserimento di interventi adeguati per ridurre l'impatto fino alla fine dell'adolescenza.

Spittle al. (2011) hanno valutato l'effetto degli interventi precoci sullo sviluppo rispetto alle cure standard nella prevenzione del deterioramento cognitivo e motorio per i neonati pretermine dall'infanzia all'età scolare.
La meta-analisi ha dimostrato come l'intervento precoce sullo sviluppo possa migliorare i risultati motori nell'infanzia (IC 95% da 0.04 a 0.19, p=0.003) ma in età prescolare (IC 95% da -0.16 a 0.32, p=0.53) e scolare no.
La revisione di Harjpal et al. (2023) afferma come il sistema nervoso, avendo un alto grado di plasticità, soprattutto nei primi 6 mesi di vita, sia molto responsivo a eventuali interventi iniziati in questa finestra temporale (intervento precoce). Durante tale periodo vanno attuate terapie preventive per la regolazione delle traiettorie di sviluppo come la terapia occupazionale e la fisioterapia. A causa dei riflessi sottosviluppati, del ridotto tono muscolare della bocca e a causa della ridotta sensibilità e forza della lingua, i pretermine hanno spesso un controllo motorio orale compromesso. La terapia tattile e l'allenamento della funzione orale possono promuovere la crescita corporea, lo sviluppo della funzione gastrointestinale e della funzione neuromotoria, la coordinazione della funzione neuromotoria e un aumento della frequenza dei movimenti intestinali per migliorare la prognosi.
La valutazione dei riflessi primitivi in TIN può aiutare nell'identificare precocemente eventuali ritardi promuovendo risultati positivi in termini di sviluppo. Questi riflessi migliorano le possibilità di sopravvivenza e quindi riducono la degenza ospedaliera, aprendo la porta ad una migliore qualità di vita per il bambino in crescita.
Sotiriadis et al. (2015) nella loro revisione si pongono l'obiettivo di revisionare e integrare i dati riguardanti gli esiti di sviluppo neurologico di bambini nati pretermine dopo la somministrazione di un ciclo di corticosteroidi prenatali per minaccia di travaglio pretermine. I risultati ottenuti permettono agli autori di affermare che la somministrazione di corticosteroidi alle madri riduce in modo significativo il rischio di CP (IC 95% da 0.56 a 0.82), di disabilità grave (IC 95% da 0.73 a 0.85) e di un indice di sviluppo psicomotorio inferiore a 70 (IC 95% da 0.737 a 0.933). Il trattamento con steroidi ha aumentato i tassi di sopravvivenza intatta (IC 95% da 1.06 a 1.33) mentre, nessun cambiamento significativo è stato notato per l'indice di sviluppo mentale e per la disabilità minore. La somministrazione di betametasone riduce in modo significativo il rischio di disabilità grave (IC 95% da 0.64 a 0.94), di un indice di sviluppo mentale

inferiore a 70 (IC 95% da 0.603 a 0.963) e aumenta il tasso di sopravvivenza intatta (IC 95% da 1.05 a 1.69).

Un singolo ciclo di corticosteroidi perinatali ha ridotto il rischio di paralisi cerebrale (IC 95% da 0.498 a 0.895) e di disabilità grave (IC 95% da 0.726 a 0.848) nei bambini nati prima delle 28 settimane di gestazione.

Infine, lo studio di Samir et al. (2022) si pone come obiettivo quello di comparare gli effetti del programma di intervento Cerebrolysin, rispetto a quelli ottenuti con il programma di intervento di routine, sugli esiti di neonati prematuri ad alto rischio di ritardo dello sviluppo neurologico. Sono stati coinvolti neonati prematuri a cui era stato diagnosticato un deficit nello sviluppo motorio all'età corretta di 2 mesi i quali sono stati inclusi in un programma di intervento precoce. I neonati frequentavano la clinica ogni 2 mesi fino ad un'età corretta di 6 e ogni 3 mesi fino ai 12 mesi di età corretta. Un gruppo è stato incluso nel programma di intervento il quale includeva un miglioramento nutrizionale precoce e sessioni di fisioterapia attraverso tecniche di supporto posturale e facilitazione del movimento in posizione supina, prona distesa, seduta e in piedi; l'altro gruppo, invece, oltre al programma soprammenzionato, era sottoposto anche ad una singola iniezione settimanale intramuscolare di Cerebrolysin di 0.1 ml/kg di peso corporeo per 3 mesi (dai 6 ai 9 mesi di età corretta).

L'implemento del programma di intervento precoce ha ridotto significativamente il numero iniziale di neonati (30 neonati a 2 mesi di età corretta) a 20, nel gruppo che riceverà Cerebrolysin, e, a 19, nel gruppo che continuerà a ricevere il programma di routine, a 6 mesi di età corretta (p=0.0008 in entrambi i gruppi).

A 9 mesi di età corretta, il gruppo che subiva le iniezioni non presentava differenze in nessuno degli ambiti motorio generale, motorio fine, linguistico e/o personale-sociale rispetto ai neonati nel programma interventistico di routine.

A 12 mesi il gruppo Cerebrolysin ha avuto un numero significativamente inferiore di neonati con diagnosi di mancato sviluppo motorio generale e un numero significativamente più elevato di neonati con diagnosi di sviluppo motorio generale normale rispetto ai neonati del programma d'intervento di routine (33% contro 70% e 37% contro 2%, p=0.01 rispettivamente). Il gruppo Cerebrolysin ha avuto un numero significativamente inferiore di bambini con diagnosi di mancato sviluppo motorio fine rispetto all'altro gruppo (26% contro 67%, p=0.004).

La terapia con iniezione del peptide soprammenzionato, ha ridotto significativamente il numero di neonati con diagnosi di mancato sviluppo grosso-motorio dal 67% (a 6 mesi di età corretta) al 33% (a 12 mesi di età corretta) (p=0.02) senza alcun effetto all'età c corretta di 9 mesi.

3.5 Discussione e analisi critica

L'analisi condotta in questa tesi si è focalizzata sulla nascita pretermine, definita come nascita avvenuta prima delle 37 settimane di gestazione, esplorandone i vari aspetti, con lo scopo di fornire una panoramica circa fattori prognostici, strategie di intervento e di valutazione. È stato incluso inoltre un approfondimento riguardante gli effetti a lungo e a breve termine del ricovero in TIN.

L'evento della nascita pretermine è associato ad elevata morbilità e mortalità neonatale, oltre ad essere causa di conseguenze patologiche a lungo termine come deficit a livello motorio, cognitivo, comportamentale e scolastico.

Le compromissioni e la loro gravità sono correlate in modo negativo con l'epoca gestazionale e il peso alla nascita con influenze più o meno gravi sulla qualità della vita e sullo sviluppo globale del bambino.

Molta attenzione va posta sulle disparità presenti a livello mondiale per quanto riguarda l'incidenza del fenomeno e le possibilità di accesso alle cure e agli interventi di prevenzione.

Infatti, è possibile notare come nei paesi a reddito più elevato siano stati compiuti molti passi avanti in termini di cura e prevenzione cosa non avvenuta a livello globale, dove il progresso non ha ancora raggiunto livelli sufficienti nei paesi a basso reddito.

Riconoscere i fattori di rischio (o fattori prognostici) è d'importanza cruciale per poter migliorare la prognosi del neonato prematuro, a breve e a lungo termine. In questa revisione della letteratura abbiamo trovato diversi fattori di rischio coinvolti nel fenomeno della nascita pretermine e tra i più comuni è necessario citare i fattori di rischio materni come l'età al momento del parto, eventuali condizioni mediche croniche, infezioni, uno stile di vita poco sano e/o un'alterata salute psicologica; fattori legati alla gravidanza come malformazioni dell'utero e casi di gravidanza multipla; ed infine, fattori riguardanti il feto come sofferenza fetale, ritardi di accrescimento e presenza di malformazioni.

Un ruolo altrettanto importante è quello svolto dai fattori di protezione, o meglio, quelle risorse o condizioni specifiche utili a contrastare o a ridurre l'impatto dei fattori di rischio sostenendo l'adattamento all'ambiente da parte dell'individuo.
Una volta individuati e riconosciuti i fattori di rischio e i fattori di protezione è possibile avviare interventi preventivi, educativi e correttivi, sia nel periodo prenatale che in quello postnatale.
Affinché il tutto sia possibile è necessario un lavoro interdisciplinare poiché la nascita pretermine rappresenta un fenomeno eterogeneo e multicausale.
Le figure principalmente coinvolte sono l'ostetrica, lo psicologo neonatale, il medico, il pediatra, il fisioterapista e il terapista occupazionale.
L'obiettivo principale di questo lavoro era quello di approfondire gli effetti della nascita pretermine sullo sviluppo motorio in quanto un outcome molto poco analizzato in letteratura anche se di enorme importanza. È noto infatti come lo sviluppo motorio stia alla base di molti apprendimenti e, di conseguenza, dello sviluppo cognitivo, ma non solo.
Per la valutazione dello sviluppo motorio possono essere utilizzati diversi strumenti a seconda dell'obiettivo della ricerca e in base all'età del soggetto in questione.
Alcuni strumenti di valutazione sono applicabili già nel periodo perinatale (indice Apgar, GMs, NBAS, AIMS), altri, sono adatti ad età più avanzate (HNNE, NFA, Bayley, TIMP).
Gli studi analizzati sono stati suddivisi in 4 categorie, più precisamente in studi riguardanti i fattori prognostici legati a deficit motori; studi riguardanti la valutazione degli outcome, in particolare dei deficit motori negli individui nati pretermine; studi riguardanti la terapia intensiva neonatale e gli effetti di questa sullo sviluppo del prematuro; ed infine, studi riportanti dati circa gli interventi e gli accorgimenti atti alla prevenzione o alla riduzione dell'impatto della nascita pretermine.
Dal primo gruppo di articoli si evince come sin dai primi mesi di gestazione sia possibile l'identificazione di alcuni marker biologici predittivi di deficit motori in età successive al parto. In questo giocano un ruolo importante i cambiamenti nella funzione placentare, i quali avvengono in seguito ad esposizione a infezioni, con conseguenti espressioni geniche anomale, danni strutturali nel cervello fetale e danni nella neurogenesi. Anche un'eccessiva esposizione del feto al cortisolo può causare danni a livello motorio (Hodyl et al., 2017). Un'altra variabile molto importante è quella

relativa al sesso, infatti, andando ad osservare il trascrittoma placentare si nota come l'espressione genica placentare vari tra sesso maschile e sesso femminile con una maggiore predisposizione allo sviluppo di deficit per il primo ($p<0.05$). Questo può essere causato da livelli perinatali elevati nei bambini di testosterone e cortisolo. (Di Rosa et al., 2019). Un altro fattore collegato a deficit nello sviluppo motorio e a CP è individuato nelle lesioni puntate della sostanza bianca con una relazione direttamente proporzionale tra il numero di lesioni e la gravità dei disturbi emersi (De Bruijn et al., 2023). Predittive di paralisi cerebrale sono anche IVH e PVL, da sole o in associazione, e la somministrazione postnatale precoce (prima degli 8 giorni) di steroidi per più di 8 settimane (Linsell et al. del 2016). Per l'individuazione di lesioni nella WM, lesioni cerebellari e per la previsione di deficit del neurosviluppo, vanno utilizzati la CUS precoce e tardiva e la MRI in associazione allo studio dei fattori neonatali e perinatali, per una previsione il più accurata possibile degli eventuali outcome (Hintz et al., 20015). Anche lo studio della forza muscolare, in particolare dell'HGS (Aoyama et al., 2023), e lo studio del centro di pressione (Bosserman et al., 2023) ci permettono di prevedere un'ampia gamma di esiti negativi. Il COP viene misurato attraverso tappetini di pressione o piastre di forza.

Nel secondo gruppo i risultati ci permettono di affermare come una funzione motoria compromessa possa limitare le attività quotidiane dell'individuo. Un modo per misurarne l'impatto è valutare la HRQoL la quale va a identificare il livello di interferenza globale nelle dimensioni fisiche, emotive e sociali della salute e del benessere. I risultati hanno mostrato come bambini a rischio o con difficoltà di movimento e/o con PC avessero punteggi inferiori rispetto alla norma (Aubert et al., 2023).

Per valutare invece, i punteggi fisici si possono utilizzare il GMA (sensibilità 80%, specificità 50%, PPV 21% e NPV 94%), l'HINE (sensibilità 93%, specificità 100%), la Bayley III (sensibilità 22%, PPV 33%, specificità e NPV elevate) e l'esame neurologico di Prechtl (bassa sensibilità, alta specificità). Nella valutazione del neonato pretermine è risultato fondamentale l'utilizzo della correzione dell'età, almeno fino ai 3 anni (Caesar et al., 2021).

Le differenze nello sviluppo motorio tra i neonati pretermine e quelli nati a termine sono visibili già a partire dai 4 mesi di età corretta misurata con l'AIMS (Fuentefria et al., 2017), dato che evidenzia l'importanza di interventi estremamente precoci (già a partire

dal ricovero in TIN) necessari per riuscire ad intervenire prima o nell'immediata insorgenza dei deficit. Portiamo ad esempio il ritardo nell'acquisizione dell'andatura indipendente che nei nati pretermine ammonta ad un mese, situazione che si aggrava con la diminuzione dell'età alla nascita arrivando a 3 mesi nei nati prima delle 30 settimane di gestazione. Il ritardo motorio varia infatti tra il 4% e il 53% a seconda del grado di prematurità, del peso alla nascita e dello strumento di valutazione utilizzato. Sappiamo infatti come la Bayley III tenda a sottostimare i ritardi rispetto ad altre scale come l'AIMS e la Griffiths. Possiamo comunque affermare come la popolazione LP corra un rischio più elevato di sviluppare disturbi neurologici rispetto ad una popolazione a termine (rischio tre volte maggiore di sviluppare CP). Nella popolazione VP le percentuali riguardanti la prevalenza di ritardi motori variano tra il 5 e il 40% mentre quelle riguardanti la CP variano tra l'1 e il 10% (prevalenza complessiva del 6.8%). Nella popolazione EP, invece, la prevalenza di CP presenta un range compreso tra il 7 e il 20% con tassi di disturbi motori non correlati a CP compresi tra il 20 e il 37%. Anche la partecipazione all'attività motoria risulta inferiore nella popolazione dei nati pretermine.

Per quanto riguarda la terapia intensiva neoantale, la nostra ricerca, ha prodotto pochi risultati e tutti riguardanti aspetti diversi, non permettendoci di effettuare confronti critici. Per sfruttare al meglio i benefici della neuroplasticità, di fronte ad un caso di nascita prematura, è bene attivare interventi precoci che avvengano già all'interno della TIN. I dati presenti in uno dei nostri articoli (Khurana et al., 2020) evidenziano l'efficacia elevata (a 6 e a 12 mesi) degli interventi erogati dai genitori (a differenza di quelli erogati da un terapeuta i quali portano risultati positivi ma a breve termine) e degli interventi avviati all'interno del reparto. Durante la permanenza in TIN i neonati sono sottoposti a molti potenziali fattori di stress che possono interferire con il normale funzionamento psicofisiologico portando a potenziali risultati clinici sullo sviluppo. Tra questi menzioniamo le procedure dolorose associate in modo significativo con punteggi più bassi nelle sottoscale motorie della Bayley II (Dokkum et al., 2021) . A seguito di procedure dolorose, a livello di imaging, è stata riferita una maggiore connettività cerebrale associata ad una diminuzione delle capacità visuo-percettive, un aumento dello spessore corticale, un aumento delle emorragie cerebellari e una riduzione dei volumi in diverse aree (Valeri et al., 2015) . Gli eventi dolorosi acuti hanno un impatto negativo immediato sulla regolazione dello sviluppo e delle risposte

neurocomportamentali in seguito a dolore. L'attivazione corticale, successiva alla procedura dolorosa, aumenta con l'aumentare dell'età postnatale. Un fattore di protezione in questi casi è giocato dalla figura genitoriale, minore è lo stress genitoriale, migliori saranno gli esiti sullo sviluppo motorio.

Infine vengono riassunti i risultati riguardanti gli interventi precoci e di prevenzione. Come abbiamo più volte affermato, la partecipazione a programmi di intervento è più efficace quanto più è tempestiva e precoce. Di altrettanta importanza sono i follow-up che devono essere completi e a lungo termine (almeno fino al periodo dell'adolescenza). Gli outcome sono migliorati dalla presenza e dal coinvolgimento dei caregivers in quanto genitori di un bambino nato pretermine ma anche in veste di soggetti a rischio di esiti psicologici negativi. Una peggiore salute mentale genitoriale è associata ad esiti peggiori nei figli. La percezione del genitore circa l'importanza dei percorsi d'intervento è uno dei fattori che portano all'alto tasso di abbandono, per questo è necessario trovare il momento più opportuno per comunicare al genitore gli obiettivi e il valore dei programmi di intervento e dei successivi follow-up.

Particolare attenzione andrebbe prestata ai bambini con difficoltà motorie meno gravi, e quindi meno evidenti, poiché hanno minori possibilità di essere individuati e di essere inseriti in servizi di supporto (Evensen et al., 2023).

Un intervento attuabile sin dai primi giorni del bambino, ed efficace, è quello focalizzato sui riflessi di sopravvivenza i quali costituiscono la base per lo sviluppo delle future capacità motorie e della capacità di nutrizione la quale, se ben sviluppata, può fungere da fattore di miglioramento della prognosi con conseguente diminuzione del ricovero in TIN (Harjpal et al., 2023). Anche la somministrazione di corticosteroidi (Sotiriadis et al., 2015) e le iniezioni di Cerebrolysin (Samir et al., 2022) sembrano essere terapie promettenti per il miglioramento degli outcome del neonato pretermine, specialmente per quanto riguarda gli outcome motori.

La ricerca, come già approfondito nel capitolo dedicato, è stata effettuata attraverso l'inserimento, in diversi database, di parole chiave riguardanti l'aspetto motorio nei nati pretermine. È possibile notare come di 13074 record totali ottenuti, appena 31 articoli considerassero lo sviluppo motorio (28 dei quali sono stati analizzati).

Questa scarsità va a rappresentare una lacuna nella letteratura scientifica la quale può avere diversi risvolti negativi.

Tra questi abbiamo una scarsa capacità di individuare fattori di rischio e fattori di protezione legati alla condizione specifica limitando anche eventuali possibilità di intervento con programmi individualizzati, mirati e precoci, volti a prevenire o a ridurre l'entità degli outcome negativi. L'assenza (o la presenza molto scarsa) di dati è la peggior nemica della prevenzione, poiché porta a programmare interventi basati su evidenze incomplete o non aggiornate, compromettendone l'efficacia; ma è anche nemica della generalizzazione. Le ricerche riguardanti lo sviluppo motorio, oltre ad essere poche, sono anche poco rappresentative poiché, a differenza degli studi sullo sviluppo cognitivo, si basano su piccoli campioni e per lo più selezionati tra individui appartenenti a paesi ad alto reddito (non rappresentativi se si considera la popolazione mondiale). Un altro aspetto che va posto in risalto è il fatto che mancano dati longitudinali, dati che ci permettano di valutare lo sviluppo delle abilità nell'arco della vita consentendoci di considerarne eventuali miglioramenti e/o peggioramenti legati alla maturazione dell'individuo. Questo fattore può essere causato, però, dal fatto che tale argomento sia entrato da poco tra gli interessi della comunità scientifica.
Come possiamo notare nella sezione dedicata ai fattori prognostici, oltre alla scarsità di fattori considerati, vi è mancanza di studi comparativi, studi che mettano a confronto, o che considerino, più di un fattore prognostico. Questo sarebbe utile sia a livello statistico, per capire quali abbiano più impatto e quindi quali soggetti siano più a rischio, ma anche a livello biopsicosociale per capire come i vari aspetti possano interagire tra loro e con l'ambiente in cui l'individuo cresce.
Lacune simili sono presenti anche nella letteratura riguardante la TIN.
Questa mancanza di dati limita la capacità di comprendere l'impatto positivo e l'impatto negativo che le procedure mediche possono avere sullo sviluppo a breve e a lungo termine dell'individuo. Inoltre, studi più approfonditi, potrebbero aiutare i clinici e l'equipe, coinvolta nella cura del prematuro, a capire quali tecniche possano essere più efficaci rispetto ad altre permettendo la programmazione di interventi mirati e minimizzando i tentativi e le procedure dolorose e stressogene non necessarie.
In TIN sono presenti specifici fattori di rischio come la contrazione di infezioni nosocomiali, complicazioni respiratorie, distacco materno, stress genitoriale, iperattivazione e molte altre che, se approfondite, permetterebbero l'implementazione di politiche sanitarie efficaci e il miglioramento delle cure attraverso la formazione del personale e l'aggiornamento delle pratiche e delle strumentazioni cliniche.

L’assenza di dati riguardanti i fattori psicosociali, coinvolti nella nascita pretermine, rappresenta un’altra lacuna della ricerca sulla nascita pretermine. Questo è molto grave dal momento che la prematurità, come abbiamo già detto numerose volte all’interno di questa tesi, è un fenomeno multicausale e multifattoriale. Non comprendere la parte psicologica e mentale è come approfondire un argomento solo a metà, senza coglierne la complessità.

Per capire l’influenza della prematurità sul neonato e sul bambino, ragazzo e adulto che diventerà, è necessario valutare anche l’aspetto individuale, l’aspetto familiare, ambientale e sociale in cui questo andrà a crescere. Solo in questo modo possiamo intervenire in modo olistico e mirato (personalizzato). Un esempio dell’importanza di tutto ciò lo abbiamo visto nel paragrafo riguardante l’intervento, in cui viene affermato come, la comunicazione dell’importanza del follow-up e la spiegazione delle varie procedure di intervento, vadano fatte ai genitori al momento giusto, affinché questi le possano comprendere in modo adeguato e sufficiente. Perché questo avvenga è necessario capire quando il genitore possa apprendere le informazioni al meglio, il momento varia da individuo ad individuo (fattore individuale e psicologico).

La nascita pretermine è infatti un evento traumatico che può avere effetti a lungo termine sulla salute mentale dei genitori influenzando, di conseguenza, quella del figlio. Emerge la necessità di una figura psicologica che prenda in carico l’intera famiglia.

Il fatto di non considerare le variabili sociali come il reddito familiare, il livello di istruzione dei genitori, la stabilità abitativa, l’accesso ai servizi di cura, non ci permette di cogliere possibili cause alla base della nascita prematura o di eventuali disfunzioni future. Questo, limita inoltre la possibilità di far emergere disparità, a livello di possibilità di intervento e di miglioramento, esistenti tra gli individui nati in contesti svantaggiosi e non. I primi sono, solitamente, esposti a rischi di entità maggiore con esiti di salute peggiore. Il tutto porta ad una incapacità di ridurre le disparità e quindi di garantire ad ogni bambino pari opportunità di sviluppo.

L’embodied cognition (cognizione incorporata) è un approccio che include queste variabili ponendosi come obiettivo la comprensione della mente e del comportamento in relazione al ruolo del corpo e dell’interazione di questo con l’ambiente. Le azioni fisiche, le percezioni e le esperienze motorie fanno parte del pensiero e della comprensione del mondo circostante. Come noi ci muoviamo e interagiamo fisicamente sul mondo influenza la nostra mente.

In nessuno dei 28 studi inclusi in questa revisione, purtroppo, vengono approfonditi questi aspetti, nessuno considera in modo dettagliato il rapporto corpo-ambiente, nessuno studio avanza l'ipotesi di una relazione tra l'aspetto cognitivo, motorio e/o comportamentale e il contesto di nascita e crescita del prematuro.
In nessuno studio viene accennato il rapporto esistente tra tappe fondamentali, come il gattonamento o la camminata autonoma, e lo sviluppo successivo, in special modo quello cognitivo. In modo analogo, con la stessa superficialità, è stato approfondito il valore della relazione genitore-bambino.
In letteratura non sono presenti confronti tra esiti motori in contesti svantaggiosi rispetto a contesti più evoluti che spieghino l'impatto delle variabili ambientali sullo sviluppo.
Tutte queste deficienze sono collegate tra loro da un aspetto: l'ignorare l'embodied cognition. Fare ciò vuol dire ignorare anche il ruolo dell'esperienza sensomotoria e delle interazioni fisiche con l'ambiente nello sviluppo delle capacità cognitive. Aspetto molto grave soprattutto se si parla di neonati pretermine i quali trascorrono il primo periodo della loro vita in contesti in cui l'esperienza corporea e sensoriale è completamente diversa rispetto a quella vissuta dai bambini nati a termine. Considerarli vuol dire, invece, arrivare a proporre interventi come la kangaroo care, lo skin to skin, la promozione di esperienze tattili e corporee (massaggio infantile) le quali possono accelerare lo sviluppo cerebrale del piccolo, spesso sottovalutati.
In alcuni casi, può capitare che la gravidanza non sia voluta o comunque che non sia stata cercata, quali variabili entrano in gioco? Quali risvolti positivi e/o negativi possono presentarsi? Possono avere un ruolo nella nascita prematura?
Nessuno degli studi esaminati ci permette di dare una risposta a queste domande nonostante questo non sia assolutamente un aspetto da trascurare.
Le gravidanze non pianificate sono un fenomeno piuttosto diffuso e la prevalenza varia a seconda della regione geografica, dell'accesso ai servizi sanitari e della diffusione dell'educazione sessuale. Il fenomeno, a livello globale, rappresenta il 45% delle gravidanze, nei paesi in via di sviluppo la percentuale ammonta al 50% mentre, nei paesi sviluppati, la prevalenza si aggira intorno al 20/30%. Tra le cause possiamo menzionare un accesso limitato alla contraccezione, a causa di barriere economiche, culturali e/o geografiche; un'educazione sessuale insufficiente e casi di violenza sessuale e di coercizione.

Le gravidanze non desiderate possono portare diversi risvolti negativi sulla donna (complicazioni fisiche e stress psicologico) ma anche sulla famiglia, come conseguenze economiche, che vanno a minare le risorse familiari disponibili, e un ribaltamento delle dinamiche familiari.

Tutto questo è associato a complicazioni legate alla gravidanza, tra cui anche la nascita pretermine. La futura madre potrebbe non ricorrere a cure prenatali necessarie per garantire la salute del feto. Spesso la gravidanza non voluta o non pianificata è associata a comportamenti poco salutari come l'uso di alcol, fumo e droghe che sappiamo essere agenti che favoriscono il parto prima delle 37 settimane, evento favorito, inoltre, da stress psicologico e dall'ansia, causati da un avvenimento che non previsto. In ultima, l'arrivo di un neonato implica un aumento dei costi e, in situazioni economiche svantaggiate (comuni tra le donne le quali si trovano in questa condizione), può causare un minore accesso ai supporti sociali. Tale connessione tra la gravidanza non desiderata e la nascita pretermine evidenziano l'importanza di assumere un approccio olistico che consideri la salute fetale ma anche quella materna. Questo è possibile rafforzando l'accesso alla contraccezione, garantendo cure prenatali adeguate e fornendo supporto psicosociale.

Per quanto riguarda il supporto psicosociale, si parla spesso e volentieri di corsi di accompagnamento alla nascita, essenziali per l'educazione della famiglia a quello che sarà il momento del parto, ma si sente parlare molto poco di interventi post-parto e di supporti volti a sostenere le madre una volta tornata a casa.

Come abbiamo già più volte accennato, il parto pretermine può portare sentimenti negativi e di colpa, nei genitori, i quali possono sfociare in depressione post-partum, in sentimenti di stress e ansia e in problemi fisici causati da una difficoltà di recupero fisico dopo il parto. Questi risvolti vanno a minare il rapporto madre-bambino poiché la neomamma potrebbe avere difficoltà nel gestire le esigenze fisiche ed emotive del piccolo. In questi casi possono insinuarsi sentimenti di rifiuto, nocivi per lo sviluppo emotivo e psicologico del bambino. Senza supporto, anche l'allattamento al seno, importante per la nutrizione, per la protezione immunitaria del neonato e per l'instaurarsi di un legame, può diventare un problema. Negli studi esaminati in questa tesi si è parlato di interventi sul bambino ma non di strategie di supporto alla madre. Potrebbe essere utile creare delle reti di supporto tra mamme o comunque tra mamme e gruppi comunitari per evitare situazioni di solitudine e per incentivare il confronto.

L’ostetrica è una figura fondamentale che, assieme a consulenti per l’allattamento, psicologi e professionisti della salute, dovrebbe essere accessibile con facilità per tutte le donne, in seguito al parto, per un’aiuto nell’affrontare tutte le nuove sfide. Congedi parentali concessi alla figura paterna sono un’altra alternativa per favorire un supporto alla donna che spesso si trova sola alle prese con il figlio.

Conclusioni

Alla luce delle critiche sollevate, appare evidente la necessità di un incremento dei dati a disposizione e quindi di un maggior numero di studi che approfondiscano lo sviluppo motorio in correlazione con la nascita pretermine. Gli studi di cui abbiamo bisogno si dividono in due categorie: studi riguardanti l'identificazione di indicatori di rischio precoci, associati al rischio di prematurità e di deficit motori, e studi longitudinali.
Il primo gruppo si dovrebbe occupare dell'approfondimento accurato dei fattori genetici ed epigenetici collegati al fenomeno, possibilmente mettendoli a confronto.
Con fattori genetici ed epigenetici includiamo anche i fattori psicologici e psicosociali come per esempio la considerazione dell'embodied cognition e la salute psicologica materna e genitoriale.
In questo modo sarà possibile comprendere meglio le interazioni che intercorrono tra i diversi fattori (biologici, genetici, ambientali e sociali) mettendo in risalto pattern complessi e aiutando, quindi, i ricercatori a sviluppare modelli predittivi per la personalizzazione degli interventi, sulla base del profilo di rischio individuale.
Uno studio combinato dei fattori di rischio permette inoltre programmi di intervento multidisciplinari e multidimensionali che affrontino contemporaneamente i diversi fattori di rischio. Infine, identificare quali fattori siano più influenti e quali meno permetterà di concentrare gli sforzi su quelli con impatto maggiore.
Il secondo gruppo di studi ci permetterà invece di avere una visione long-life dello sviluppo globale del prematuro. Come abbiamo già detto, alcuni deficit emergono più tardi, con l'aumento del carico di richiesta, e solo attraverso i follow-up è possibile identificarli. Uno studio longitudinale risulterà utile anche per verificare l'efficacia a lungo termine di eventuali programmi di intervento permettendone modifiche o adattamenti.
Gli studi futuri dovranno inoltre, includere campioni più rappresentativi che forniscano una panoramica a livello mondiale della nascita pretermine. Affinché questo avvenga sarà necessario includere anche i paesi a basso reddito per poter sviluppare strategie di intervento specifiche con lo scopo di ridurre le disparità esistenti tra i diversi contesti economici e sociali.

Per quanto riguarda gli interventi sarà necessario privilegiare un approccio olistico, che comprenda aspetti familiari, ambientali, sociali ed economici e personalizzato, che consideri gli aspetti unici ed individuali del soggetto preso in esame.
Fondamentale, affinché questi possano essere applicati, sarà, però, la comunicazione con la famiglia circa l'importanza del follow-up e dei programmi di intervento. Questa dovrà essere fatta nel momento più opportuno cercando di massimizzare le possibilità di comprensione attraverso un'esposizione dei dati e delle informazioni il più chiara e adatta possibile a chi ascolta. Un approccio multidisciplinare dovrà includere anche la figura dello psicologo che accompagni la famiglia nell'elaborazione dell'evento traumatico e delle emozioni che ne derivano.
Infine, è necessaria un'implementazione di politiche sanitarie efficaci anche per quanto riguarda il ricovero in TIN promuovendo esperienze tattili e corporee che favoriscano la vicinanza del piccolo con i genitori, specialmente con la madre, per un'accelerazione dello sviluppo cognitivo e cerebrale del piccolo.

Bibliografia

1. Adolph, K. E., & Hoch, J. E. (2019). Motor Development: Embodied, Embedded, Enculturated, and Enabling. *Annual Review of Psychology*, *70*(1), 141–164. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-102836
2. Allotey, J., Zamora, J., Cheong-See, F., Kalidindi, M., Arroyo-Manzano, D., Asztalos, E., Van Der Post, J., Mol, B., Moore, D., Birtles, D., Khan, K., & Thangaratinam, S. (2018). Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: A meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *125*(1), 16–25. https://doi.org/10.1111/1471-0528.14832
3. Als, H., Tronick, E., Lester, B. M., & Brazelton, T. B. (1977). The Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale (BNBAS). *Journal of Abnormal Child Psychology*, *5*(3), 215–229. https://doi.org/10.1007/BF00913693
4. Andrews, W. W., Cliver, S. P., Biasini, F., Peralta-Carcelen, A. M., Rector, R., Alriksson-Schmidt, A. I., Faye-Petersen, O., Carlo, W., Goldenberg, R., & Hauth, J. C. (2008). Early preterm birth: Association between in utero exposure to acute inflammation and severe neurodevelopmental disability at 6 years of age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *198*(4), 466.e1-466.e11. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.12.031
5. Aoyama, T., Alexander, T., Asadi, S., Harding, J. E., Meyer, M. P., Jiang, Y., & Bloomfield, F. H. (2023). Determinants of handgrip strength at age 2 years in children born moderate and late preterm and associations with neurodevelopmental outcomes. *Early Human Development*, *180*, 105750. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2023.105750
6. Arberet, C., Proisy, M., Fausser, J. L., Curt, M., Bétrémieux, P., Tréguier, C., Rozel, C., & Pladys, P. (2017). Isolated neonatal MRI punctate white matter lesions in very preterm neonates and quality of life at school age. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, *10*(3), 257–266. https://doi.org/10.3233/NPM-1691
7. Aubert, A. M., Costa, R., Ådén, U., Cuttini, M., Männamaa, M., Pierrat, V., Sarrechia, I., Van Heijst, A. F., Zemlin, M., Johnson, S., Zeitlin, J., & the SHIPS Research group. (2022). Movement Difficulties at Age Five Among Extremely Preterm Infants. *Pediatrics*, *149*(6), e2021054920. https://doi.org/10.1542/peds.2021-054920
8. Aubert, A. M., Costa, R., Johnson, S., Ådén, U., Pierrat, V., Cuttini, M., Männamaa, M., Sarrechia, I., Lebeer, J., Van Heijst, A. F., Maier, R. F., Sentenac, M., Zeitlin, J., & The SHIPS research group. (2023). Developmental motor problems and health-related quality of life in 5-year-old children born extremely preterm: A European cohort study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *65*(12), 1617–1628. https://doi.org/10.1111/dmcn.15632
9. Ballantyne, M., Benzies, K. M., McDonald, S., Magill-Evans, J., & Tough, S. (2016). Risk of developmental delay: Comparison of late preterm and full term Canadian infants at age 12 months. *Early Human Development*, *101*, 27–32. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.04.004
10. Beaino, G., Khoshnood, B., Kaminski, M., Pierrat, V., Marret, S., Matis, J., Ledésert, B., Thiriez, G., Fresson, J., Rozé, J., Zupan-Simunek, V., Arnaud, C., Burguet, A., Larroque, B., Bréart, G., Ancel, P., & for the EPIPAGE Study Group. (2010). Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: The EPIPAGE prospective population-based cohort study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *52*(6). https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2010.03612.x
11. Beccaria, E., Martino, M., Briatore, E., Podestà, B., Pomero, G., Micciolo, R., Espa, G., & Calzolari, S. (2012). Poor repertoire General Movements predict some aspects of development

outcome at 2years in very preterm infants. *Early Human Development*, *88*(6), 393–396. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.10.002
12. Benzies, K. M., Magill-Evans, J., Ballantyne, M., & Kurilova, J. (2017). Longitudinal patterns of early development in Canadian late preterm infants: A prospective cohort study. *Journal of Child Health Care*, *21*(1), 85–93. https://doi.org/10.1177/1367493516689167
13. Bosserman, J., Kelkar, S., LeBlond, K. D., Cassidy, J., & McCarty, D. B. (2023). Postural Control Measurements to Predict Future Motor Impairment in Preterm Infants: A Systematic Review. *Diagnostics*, *13*(22), 3473. https://doi.org/10.3390/diagnostics13223473
14. Brogna, C., Romeo, D. M., Cervesi, C., Scrofani, L., Romeo, M. G., Mercuri, E., & Guzzetta, A. (2013). Prognostic value of the qualitative assessments of general movements in late-preterm infants. *Early Human Development*, *89*(12), 1063–1066. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.08.008
15. Bucci, M. P., Tringali, M., Trousson, C., Husson, I., Baud, O., & Biran, V. (2017). Spatial and temporal postural analysis in children born prematurely. *Gait & Posture*, *57*, 230–235. https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2017.06.023
16. Bucci, M. P., Wiener-Vacher, S., Trousson, C., Baud, O., & Biran, V. (2015). Subjective Visual Vertical and Postural Capability in Children Born Prematurely. *PLOS ONE*, *10*(3), e0121616. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121616
17. Bultmann, C.-S., Orlikowsky, T., Häusler, M., Trepels-Kottek, S., Disselhorst-Klug, C., & Schoberer, M. (2019). Spontaneous movements in the first four months of life: An accelerometric study in moderate and late preterm infants. *Early Human Development*, *130*, 1–9. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.01.002
18. Cabral, J., Kringelbach, M. L., & Deco, G. (2014). Exploring the network dynamics underlying brain activity during rest. *Progress in Neurobiology*, *114*, 102–131. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.12.005
19. Caesar, R., Colditz, P. B., Cioni, G., & Boyd, R. N. (2021). Clinical tools used in young infants born very preterm to predict motor and cognitive delay (not cerebral palsy): A systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *63*(4), 387–395. https://doi.org/10.1111/dmcn.14730
20. Cameron, E. C., Maehle, V., & Reid, J. (2005). The Effects of an Early Physical Therapy Intervention for Very Preterm, Very Low Birth Weight Infants: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Pediatric Physical Therapy*, *17*(2), 107–119. https://doi.org/10.1097/01.PEP.0000163073.50852.58
21. Cameron, K. L., FitzGerald, T. L., McGinley, J. L., Allison, K., Cheong, J. L. Y., & Spittle, A. J. (2021). Motor outcomes of children born extremely preterm; from early childhood to adolescence. *Seminars in Perinatology*, *45*(8), 151481. https://doi.org/10.1016/j.semperi.2021.151481
22. Campbell, S. K. (2021). Functional movement assessment with the Test of Infant Motor Performance. *Journal of Perinatology*, *41*(10), 2385–2394. https://doi.org/10.1038/s41372-021-01060-3
23. Chatziioannidis, I., Kyriakidou, M., Exadaktylou, S., Antoniou, E., Zafeiriou, D., & Nikolaidis, N. (2018). Neurological outcome at 6 and 12 months corrected age in hospitalised late preterm infants -a prospective study. *European Journal of Paediatric Neurology*, *22*(4), 602–609. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.02.013
24. Chau, C. M. Y., Ranger, M., Sulistyoningrum, D., Devlin, A. M., Oberlander, T. F., & Grunau, R. E. (2014). Neonatal pain and COMT Val158Met genotype in relation to serotonin transporter (SLC6A4) promoter methylation in very preterm children at school age. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00409

25. Chen, L.-C., Wu, Y.-C., Hsieh, W.-S., Hsu, C.-H., Leng, C.-H., Chen, W. J., Chiu, N.-C., Lee, W.-T., Yang, M. C., Fang, L.-J., Hsu, H.-C., & Jeng, S.-F. (2013). The effect of in-hospital developmental care on neonatal morbidity, growth and development of preterm Taiwanese infants: A randomized controlled trial. *Early Human Development*, *89*(5), 301–306. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2012.10.008
26. Cheong, J. L. Y., Thompson, D. K., Olsen, J. E., & Spittle, A. J. (2019). Late preterm births: New insights from neonatal neuroimaging and neurobehaviour. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, *24*(1), 60–65. https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.10.003
27. Chin, E. Y. J., Baral, V. R., Ereno, I. L., Allen, J. C., Low, K., & Yeo, C. L. (2019a). Evaluation of neurological behaviour in late-preterm newborn infants using the Hammersmith Neonatal Neurological Examination. *Journal of Paediatrics and Child Health*, *55*(3), 349–357. https://doi.org/10.1111/jpc.14205
28. Chin, E. Y. J., Baral, V. R., Ereno, I. L., Allen, J. C., Low, K., & Yeo, C. L. (2019b). Evaluation of neurological behaviour in late-preterm newborn infants using the Hammersmith Neonatal Neurological Examination. *Journal of Paediatrics and Child Health*, *55*(3), 349–357. https://doi.org/10.1111/jpc.14205
29. Costa, R., Figueiredo, B., Tendais, I., Conde, A., Pacheco, A., & Teixeira, C. (2010). Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale: A psychometric study in a Portuguese sample. *Infant Behavior and Development*, *33*(4), 510–517. https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2010.07.003
30. De Bruijn, C. A. M., Di Michele, S., Tataranno, M. L., Ramenghi, L. A., Rossi, A., Malova, M., Benders, M., Van Den Hoogen, A., & Dudink, J. (2023). Neurodevelopmental consequences of preterm punctate white matter lesions: A systematic review. *Pediatric Research*, *93*(6), 1480–1490. https://doi.org/10.1038/s41390-022-02232-3
31. De Vries, N. K. S., & Bos, A. F. (2010a). The quality of general movements in the first ten days of life in preterm infants. *Early Human Development*, *86*(4), 225–229. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.03.004
32. De Vries, N. K. S., & Bos, A. F. (2010b). The quality of general movements in the first ten days of life in preterm infants. *Early Human Development*, *86*(4), 225–229. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.03.004
33. Di Rosa, G., Pironti, E., Cucinotta, F., Alibrandi, A., & Gagliano, A. (2019). Gender affects early psychomotor milestones and long-term neurodevelopment of preterm infants. *Infant and Child Development*, *28*(1), e2110. https://doi.org/10.1002/icd.2110
34. Dimitrova, N., Turpin, H., Borghini, A., Morisod Harari, M., Urben, S., & Müller-Nix, C. (2018). Perinatal stress moderates the link between early and later emotional skills in very preterm-born children: An 11-year-long longitudinal study. *Early Human Development*, *121*, 8–14. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.04.015
35. Doesburg, S. M., Chau, C. M., Cheung, T. P. L., Moiseev, A., Ribary, U., Herdman, A. T., Miller, S. P., Cepeda, I. L., Synnes, A., & Grunau, R. E. (2013). Neonatal pain-related stress, functional cortical activity and visual-perceptual abilities in school-age children born at extremely low gestational age. *Pain*, *154*(10), 1946–1952. https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.04.009
36. Dolby, R., Meade, V., Warren, B., Osborne, J. H., & Cooney, G. (2014). Assisting the development of infants born prematurely using a self-regulation framework and relationship-based intervention process. *Journal of Nursing Education and Practice*, *4*(4), p134. https://doi.org/10.5430/jnep.v4n4p134
37. Duncan, A. F., & Matthews, M. A. (2018). Neurodevelopmental Outcomes in Early Childhood. *Clinics in Perinatology*, *45*(3), 377–392. https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.05.001

38. Dusing, S. C. (2016). Postural variability and sensorimotor development in infancy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *58*(S4), 17–21. https://doi.org/10.1111/dmcn.13045
39. Dusing, S. C., Izzo, T. A., Thacker, L. R., & Galloway, J. C. (2014a). Postural complexity differs between infant born full term and preterm during the development of early behaviors. *Early Human Development*, *90*(3), 149–156. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.01.006
40. Dusing, S. C., Izzo, T. A., Thacker, L. R., & Galloway, J. C. (2014b). Postural complexity differs between infant born full term and preterm during the development of early behaviors. *Early Human Development*, *90*(3), 149–156. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.01.006
41. Dusing, S. C., Izzo, T., Thacker, L. R., & Galloway, J. C. (2014c). Postural Complexity Influences Development in Infants Born Preterm With Brain Injury: Relating Perception-Action Theory to 3 Cases. *Physical Therapy*, *94*(10), 1508–1516. https://doi.org/10.2522/ptj.20140023
42. Dusing, S. C., Kyvelidou, A., Mercer, V. S., & Stergiou, N. (2009). Infants Born Preterm Exhibit Different Patterns of Center-of-Pressure Movement Than Infants Born at Full Term. *Physical Therapy*, *89*(12), 1354–1362. https://doi.org/10.2522/ptj.20080361
43. Dusing, S. C., Tripathi, T., Marcinowski, E. C., Thacker, L. R., Brown, L. F., & Hendricks-Muñoz, K. D. (2018). Supporting play exploration and early developmental intervention versus usual care to enhance development outcomes during the transition from the neonatal intensive care unit to home: A pilot randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*, *18*(1), 46. https://doi.org/10.1186/s12887-018-1011-4
44. Dusing, S., Mercer, V., Yu, B., Reilly, M., & Thorpe, D. (2005). Trunk Position in Supine of Infants Born Preterm And At Term: An Assessment Using A Computerized Pressure Mat. *Pediatric Physical Therapy*, *17*(1), 2–10. https://doi.org/10.1097/01.PEP.0000154106.52134.80
45. Dziuba, E., Drzał-Grabiec, J., Truszczyńska-Baszak, A., Guzek, K., & Zajkiewicz, K. (2017). Balance in children born prematurely currently aged 6–7. *Biomedical Human Kinetics*, *9*(1), 181–186. https://doi.org/10.1515/bhk-2017-0025
46. Eeles, A. L., Walsh, J. M., Olsen, J. E., Cuzzilla, R., Thompson, D. K., Anderson, P. J., Doyle, L. W., Cheong, J. L. Y., & Spittle, A. J. (2017). Continuum of neurobehaviour and its associations with brain MRI in infants born preterm. *BMJ Paediatrics Open*, *1*(1), e000136. https://doi.org/10.1136/bmjpo-2017-000136
47. Einspieler, C., Bos, A. F., Libertus, M. E., & Marschik, P. B. (2016). The General Movement Assessment Helps Us to Identify Preterm Infants at Risk for Cognitive Dysfunction. *Frontiers in Psychology*, *7*. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00406
48. Embarek-Hernández, M., Güeita-Rodríguez, J., & Molina-Rueda, F. (2022). Multisensory stimulation to promote feeding and psychomotor development in preterm infants: A systematic review. *Pediatrics & Neonatology*, *63*(5), 452–461. https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2022.07.001
49. Evensen, K. A. I. (2023). Does movement matter? Consequences of motor problems for everyday life in children born preterm. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *65*(12), 1546–1547. https://doi.org/10.1111/dmcn.15669
50. Evensen, K. A. I., Ustad, T., Tikanmäki, M., Haaramo, P., & Kajantie, E. (2020). Long-term motor outcomes of very preterm and/or very low birth weight individuals without cerebral palsy: A review of the current evidence. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, *25*(3), 101116. https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101116
51. Fallang, B., Øien, I., Hellem, E., Saugstad, O. D., & Hadders-Algra, M. (2005). Quality of Reaching and Postural Control in Young Preterm Infants Is Related to Neuromotor Outcome at 6 Years. *Pediatric Research*, *58*(2), 347–353. https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000170898.60160.09

52. Fallang, B., Saugstad, O. D., Grøgaard, J., & Hadders-Algra, M. (2003). Kinematic Quality of Reaching Movements in Preterm Infants. *Pediatric Research*, *53*(5), 836–842. https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000058925.94994.BC
53. Favrais, G., & Saliba, E. (2019). Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants: Literature review. *Archives de Pédiatrie*, *26*(8), 492–496. https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.10.005
54. Feldman, R., & Eidelman, A. I. (2006). Neonatal State Organization, Neuromaturation, Mother-Infant Interaction, and Cognitive Development in Small-for-Gestational-Age Premature Infants. *Pediatrics*, *118*(3), e869–e878. https://doi.org/10.1542/peds.2005-2040
55. Franz, A. R., Pohlandt, F., Bode, H., Mihatsch, W. A., Sander, S., Kron, M., & Steinmacher, J. (2009). Intrauterine, Early Neonatal, and Postdischarge Growth and Neurodevelopmental Outcome at 5.4 Years in Extremely Preterm Infants After Intensive Neonatal Nutritional Support. *Pediatrics*, *123*(1), e101–e109. https://doi.org/10.1542/peds.2008-1352
56. Fucile, S., & Gisel, E. (2010). Sensorimotor Interventions Improve Growth and Motor Function in Preterm Infants. *Neonatal Network*, *29*(6), 359–366. https://doi.org/10.1891/0730-0832.29.6.359
57. Fuentefria, R. D. N., Silveira, R. C., & Procianoy, R. S. (2017). Motor development of preterm infants assessed by the Alberta Infant Motor Scale: Systematic review article. *Jornal de Pediatria*, *93*(4), 328–342. https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.03.003
58. Gaspardo, C. M., Cassiano, R. G. M., Gracioli, S. M. A., Furini, G. C. B., & Linhares, M. B. M. (2018). Effects of Neonatal Pain and Temperament on Attention Problems in Toddlers Born Preterm. *Journal of Pediatric Psychology*, *43*(3), 342–351. https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsx140
59. Geerdink, J. J., & Hopkins, B. (1993). Qualitative changes in general movements and their prognostic value in preterm infants. *European Journal of Pediatrics*, *152*(4), 362–367. https://doi.org/10.1007/BF01956755
60. German, K. R., & Juul, S. E. (2021). Iron and Neurodevelopment in Preterm Infants: A Narrative Review. *Nutrients*, *13*(11), 3737. https://doi.org/10.3390/nu13113737
61. Girolami, G., & Campbell, S. (1994). *Efficacy of a Neuro-Developmental Treatment Program to Improve Motor Control in Infants Born Prematurely*. https://journals.lww.com/pedpt/abstract/1994/00640/efficacy_of_a_neuro_developmental_treatment.2.aspx
62. Gould, J. F., Fuss, B. G., Roberts, R. M., Collins, C. T., & Makrides, M. (2021). Consequences of using chronological age versus corrected age when testing cognitive and motor development in infancy and intelligence quotient at school age for children born preterm. *PLOS ONE*, *16*(9), e0256824. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256824
63. Grunau, R. E., Whitfield, M. F., Fay, T., Holsti, L., Oberlander, T., & Rogers, M. L. (2006). Biobehavioural reactivity to pain in preterm infants: A marker of neuromotor development. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *48*(06), 471. https://doi.org/10.1017/S0012162206001010
64. Grunau, R. E., Whitfield, M. F., Petrie-Thomas, J., Synnes, A. R., Cepeda, I. L., Keidar, A., Rogers, M., MacKay, M., Hubber-Richard, P., & Johannesen, D. (2009). Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain*, *143*(1), 138–146. https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.02.014
65. Hansen, B. M., Hoff, B., Uldall, P., Greisen, G., & the Danish ETFOL group. (2004). Perinatal risk factors of adverse outcome in very preterm children: A role of initial treatment of respiratory insufficiency? *Acta Paediatrica*, *93*(2), 185–189. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2004.tb00703.x

66. Harijan, P., Beer, C., Glazebrook, C., Israel, C., Marlow, N., Whitelaw, A., & Johnson, S. (2012). Predicting developmental outcomes in very preterm infants: Validity of a neonatal neurobehavioral assessment. *Acta Paediatrica*, *101*(7). https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02663.x
67. Harjpal, P., Kovela, R. K., & Qureshi, M. I. (2023). Promoting Survival and Primitive Reflexes to Prevent Brain Imbalance in Premature Infants: A Scoping Review of New Insights by Physiotherapists on Developmental Disorders. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.43757
68. Hintz, S. R., Barnes, P. D., Bulas, D., Slovis, T. L., Finer, N. N., Wrage, L. A., Das, A., Tyson, J. E., Stevenson, D. K., Carlo, W. A., Walsh, M. C., Laptook, A. R., Yoder, B. A., Van Meurs, K. P., Faix, R. G., Rich, W., Newman, N. S., Cheng, H., Heyne, R. J., … for the SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2015). Neuroimaging and Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Infants. *Pediatrics*, *135*(1), e32–e42. https://doi.org/10.1542/peds.2014-0898
69. Hirvonen, M., Ojala, R., Korhonen, P., Haataja, P., Eriksson, K., Gissler, M., Luukkaala, T., & Tammela, O. (2014). Cerebral Palsy Among Children Born Moderately and Late Preterm. *Pediatrics*, *134*(6), e1584–e1593. https://doi.org/10.1542/peds.2014-0945
70. Hodyl, N. A., Aboustate, N., Bianco-Miotto, T., Roberts, C. T., Clifton, V. L., & Stark, M. J. (2017). Child neurodevelopmental outcomes following preterm and term birth: What can the placenta tell us? *Placenta*, *57*, 79–86. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.06.009
71. 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. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.022
72. Howard, G. T., Baque, E., Colditz, P. B., Chatfield, M. D., Ware, R. S., Boyd, R. N., & George, J. M. (2023). Diagnostic accuracy of the Hammersmith Neonatal Neurological Examination in predicting motor outcome at 12 months for infants born very preterm. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *65*(8), 1061–1072. https://doi.org/10.1111/dmcn.15512
73. https://doi.org/10.1186/1471-2431-9-13, D. M., Cioni, M., Scoto, M., Palermo, F., Pizzardi, A., Sorge, A., & Romeo, M. G. (2009). Development of the forward parachute reaction and the age of walking in near term infants: A longitudinal observational study. *BMC Pediatrics*, *9*(1), 13. https://doi.org/10.1186/1471-2431-9-13
74. Ince, D. A., Ecevit, A., Yıldız, M., Tugcu, A. U., Ceran, B., Tekindal, M. A., Turan, O., & Tarcan, A. (2019). Evaluation of Moro reflex with an objective method in late preterm and term infants. *Early Human Development*, *129*, 60–64. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.01.009
75. Ivens, J. (2002). A common metric for the Griffiths Scales. *Archives of Disease in Childhood*, *87*(2), 109–110. https://doi.org/10.1136/adc.87.2.109
76. Johnson, S., Evans, T. A., Draper, E. S., Field, D. J., Manktelow, B. N., Marlow, N., Matthews, R., Petrou, S., Seaton, S. E., Smith, L. K., & Boyle, E. M. (2015). Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: A population-based cohort study. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, *100*(4), F301. https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307684
77. Kandel, E. R., Perri, V., & Spidalieri, G. (2015). *Principi di neuroscienze* (4. ed. italiana sulla 5. ed. inglese.). CEA.
78. Karasik, L. B., Tamis-LeMonda, C. S., & Adolph, K. E. (2014). Crawling and walking infants elicit different verbal responses from mothers. *Developmental Science*, *17*(3), 388–395. https://doi.org/10.1111/desc.12129

79. Kayenne Martins Roberto Formiga, C., & Linhares, M. B. M. (2011). Motor development curve from 0 to 12 months in infants born preterm. *Acta Paediatrica*, *100*(3), 379–384. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.02002.x
80. Khurana, S., Kane, A. E., Brown, S. E., Tarver, T., & Dusing, S. C. (2020). Effect of neonatal therapy on the motor, cognitive, and behavioral development of infants born preterm: A systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *62*(6), 684–692. https://doi.org/10.1111/dmcn.14485
81. Klein, V. C., Gaspardo, C. M., Martinez, F. E., Grunau, R. E., & Linhares, M. B. M. (2009). Pain and distress reactivity and recovery as early predictors of temperament in toddlers born preterm. *Early Human Development*, *85*(9), 569–576. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.06.001
82. Kniaziew-Gomoluch, K., Szopa, A., Łosień, T., Siwiec, J., Kidoń, Z., & Domagalska-Szopa, M. (2023). Reliability and Repeatability of a Postural Control Test for Preterm Infants. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *20*(3), 1868. https://doi.org/10.3390/ijerph20031868
83. Koldewijn, K., Wolf, M.-J., Van Wassenaer, A., Meijssen, D., Van Sonderen, L., Van Baar, A., Beelen, A., Nollet, F., & Kok, J. (2009). The Infant Behavioral Assessment and Intervention Program for Very Low Birth Weight Infants at 6 Months Corrected Age. *The Journal of Pediatrics*, *154*(1), 33-38.e2. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.07.039
84. Kono, Y., Yonemoto, N., Kusuda, S., Hirano, S., Iwata, O., Tanaka, K., & Nakazawa, J. (2016). Developmental assessment of VLBW infants at 18months of age: A comparison study between KSPD and Bayley III. *Brain and Development*, *38*(4), 377–385. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.10.010
85. Lee, E.-J. (2017). Effect of Neuro-Development Treatment on motor development in preterm infants. *Journal of Physical Therapy Science*, *29*(6), 1095–1097. https://doi.org/10.1589/jpts.29.1095
86. Li, S.-J., Tsao, P.-N., Tu, Y.-K., Hsieh, W.-S., Yao, N.-J., Wu, Y.-T., & Jeng, S.-F. (2022). Cognitive and motor development in preterm children from 6 to 36 months of age: Trajectories, risk factors and predictability. *Early Human Development*, *172*, 105634. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2022.105634
87. Libertus, K., & Hauf, P. (2017). Editorial: Motor Skills and Their Foundational Role for Perceptual, Social, and Cognitive Development. *Frontiers in Psychology*, *8*. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00301
88. Linsell, L., Malouf, R., Morris, J., Kurinczuk, J. J., & Marlow, N. (2016). Prognostic factors for cerebral palsy and motor impairment in children born very preterm or very low birthweight: A systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *58*(6), 554–569. https://doi.org/10.1111/dmcn.12972
89. Lobo, M. A., Paul, D. A., Mackley, A., Maher, J., & Galloway, J. C. (2014). Instability of delay classification and determination of early intervention eligibility in the first two years of life. *Research in Developmental Disabilities*, *35*(1), 117–126. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.10.017
90. Lorefice, L. E., Galea, M. P., Clark, R. A., Doyle, L. W., Anderson, P. J., & Spittle, A. J. (2015). Postural control at 4 years in very preterm children compared with term-born peers. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *57*(2), 175–180. https://doi.org/10.1111/dmcn.12550
91. Luciana, M. (2003). Cognitive development in children born preterm: Implications for theories of brain plasticity following early injury. *Development and Psychopathology*, *15*(4), 1017–1047. https://doi.org/10.1017/S095457940300049X

92. Maas, Y. G. H., Mirmiran, M., Hart, A. A. M., Koppe, J. G., Ariagno, R. L., & Spekreijse, H. (2000). Predictive value of neonatal neurological tests for developmental outcome of preterm infants. *The Journal of Pediatrics*, *137*(1), 100–106. https://doi.org/10.1067/mpd.2000.106901
93. Madelaine, C., Benguigui, N., & Molina, M. (2021). What Do We Know About Motor Development of Preterm Children Without Major Neurological Damage and Disorder? A Narrative Review. *Journal of Motor Learning and Development*, *9*(3), 533–558. https://doi.org/10.1123/jmld.2020-0059
94. Maia, P. C., Silva, L. P., Oliveira, M. M. C., & Cardoso, M. V. L. M. L. (2011). Desenvolvimento motor de crianças prematuras e a termo: Uso da Alberta Infant Motor Scale. *Acta Paulista de Enfermagem*, *24*(5), 670–675. https://doi.org/10.1590/S0103-21002011000500012
95. Maitra, K., Park, H. Y., Eggenberger, J., Matthiessen, A., Knight, E., & Ng, B. (2014). Difficulty in Mental, Neuromusculoskeletal, and Movement-Related School Functions Associated With Low Birthweight or Preterm Birth: A Meta-Analysis. *The American Journal of Occupational Therapy*, *68*(2), 140–148. https://doi.org/10.5014/ajot.2014.009985
96. Martinez-Biarge, M., Groenendaal, F., Kersbergen, K. J., Benders, M. J. N. L., Foti, F., van Haastert, I. C., Cowan, F. M., & de Vries, L. S. (2019). Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants with White Matter Injury Using a New MRI Classification. *Neonatology*, *116*(3), 227–235. https://doi.org/10.1159/000499346
97. Mello, M. F., Serafim, P. M., Moraes, M. L., Miranda, A. M., Soussumi, Y., & Mello, A. F. (2011). The Impact of Early Maternal Presence on Child Development and the Stress Response System. *Neuropsychoanalysis*, *13*(2), 177–185. https://doi.org/10.1080/15294145.2011.10773673
98. Mercuri, E., Ricci, D., & Romeo, D. M. (2012). Neurological and visual assessments in very and late low-risk preterm infants. *Early Human Development*, *88*, S31–S33. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.12.025
99. Mirzakhani, H., Kelly, R. S., Yadama, A. P., Chu, S. H., Lasky-Su, J. A., Litonjua, A. A., & Weiss, S. T. (2020). Stability of developmental status and risk of impairment at 24 and 36 months in late preterm infants. *Infant Behavior and Development*, *60*, 101462. https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2020.101462
100. Mokaberian, M., Noripour, S., Sheikh, M., & Mills, P. J. (2022). Examining the effectiveness of body massage on physical status of premature neonates and their mothers' psychological status. *Early Child Development and Care*, *192*(14), 2311–2325. https://doi.org/10.1080/03004430.2021.2006194
101. Montirosso, R., Casini, E., Del Prete, A., Zanini, R., Bellù, R., Borgatti, R., & NEO-ACQUA Study Group. (2016). Neonatal developmental care in infant pain management and internalizing behaviours at 18 months in prematurely born children. *European Journal of Pain*, *20*(6), 1010–1021. https://doi.org/10.1002/ejp.826
102. Morag, I., Bart, O., Raz, R., Shayevitz, S., Simchen, M. J., Strauss, T., Zangen, S., Kuint, J., & Gabis, L. (2013). Developmental characteristics of late preterm infants at six and twelve months: A prospective study. *Infant Behavior and Development*, *36*(3), 451–456. https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2013.03.010
103. Moreira, R. S., Magalhães, L. C., & Alves, C. R. L. (2014). Effect of preterm birth on motor development, behavior, and school performance of school-age children: A systematic review. *Jornal de Pediatria*, *90*(2), 119–134. https://doi.org/10.1016/j.jped.2013.05.010
104. Morse, A. F., Benitez, V. L., Belpaeme, T., Cangelosi, A., & Smith, L. B. (2015). Posture Affects How Robots and Infants Map Words to Objects. *PLOS ONE*, *10*(3), e0116012. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116012

105. Moster, D., Lie, R. T., & Markestad, T. (2008). Long-Term Medical and Social Consequences of Preterm Birth. *New England Journal of Medicine*, *359*(3), 262–273. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706475
106. Nagy, B. E., Kenyhercz, F., & Szele, A. S. (2022). Developmental characteristics and mental health of low birth weight children at 2 years in relation to sociodemographic risk factors. *Early Child Development and Care*, *192*(16), 2586–2599. https://doi.org/10.1080/03004430.2022.2030732
107. Nasef, N., Shabaan, A., Schurr, P., Iaboni, D., Choudhury, J., Church, P., & Dunn, M. (2012). Effect of Clinical and Histological Chorioamnionitis on the Outcome of Preterm Infants. *American Journal of Perinatology*, *30*(01), 059–068. https://doi.org/10.1055/s-0032-1321501
108. Nuysink, J., Van Haastert, I. C., Eijsermans, M. J. C., Koopman-Esseboom, C., Helders, P. J. M., De Vries, L. S., & Van Der Net, J. (2013). Prediction of gross motor development and independent walking in infants born very preterm using the Test of Infant Motor Performance and the Alberta Infant Motor Scale. *Early Human Development*, *89*(9), 693–697. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.04.016
109. Odd, D. E., Lingam, R., Emond, A., & Whitelaw, A. (2013). Movement outcomes of infants born moderate and late preterm. *Acta Paediatrica*, *102*(9), 876–882. https://doi.org/10.1111/apa.12320
110. Ohgi, S., Fukuda, M., Akiyama, T., & Gima, H. (2004). Effect of an early intervention programme on low birthweight infants with cerebral injuries. *Journal of Paediatrics and Child Health*, *40*(12), 689–695. https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2004.00512.x
111. Palumbi, R., Peschechera, A., Margari, M., Craig, F., Cristella, A., Petruzzelli, M. G., & Margari, L. (2018). Neurodevelopmental and emotional-behavioral outcomes in late-preterm infants: An observational descriptive case study. *BMC Pediatrics*, *18*(1), 318. https://doi.org/10.1186/s12887-018-1293-6
112. Pascal, A., Govaert, P., Oostra, A., Naulaers, G., Ortibus, E., & Van Den Broeck, C. (2018). Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: A meta-analytic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *60*(4), 342–355. https://doi.org/10.1111/dmcn.13675
113. Peinado Gorlat, P., Gómez De Valcárcel Sabater, M., & Gorlat Sánchez, B. (2020). Valoración de movimientos generales como herramienta pronóstica de parálisis cerebral infantil en prematuros: Revisión sistemática. *Revista de Neurología*, *71*(04), 134. https://doi.org/10.33588/rn.7104.2019460
114. Petersen, H., Tulinius, A.-T., Georgsdóttir, I., Einarsson, E.-J., Patel, M., Haraldsson, Á., & Fransson, P.-A. (2015). Decreased postural control in adolescents born with extremely low birth weight. *Experimental Brain Research*, *233*(5), 1651–1662. https://doi.org/10.1007/s00221-015-4239-3
115. Petrini, J. R., Dias, T., McCormick, M. C., Massolo, M. L., Green, N. S., & Escobar, G. J. (2009). Increased Risk of Adverse Neurological Development for Late Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, *154*(2), 169-176.e3. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.08.020
116. Peyton, C., Yang, E., Msall, M. E., Adde, L., Støen, R., Fjørtoft, T., Bos, A. F., Einspieler, C., Zhou, Y., Schreiber, M. D., Marks, J. D., & Drobyshevsky, A. (2017). White Matter Injury and General Movements in High-Risk Preterm Infants. *American Journal of Neuroradiology*, *38*(1), 162–169. https://doi.org/10.3174/ajnr.A4955
117. Picciolini, O., Squarza, C., Fontana, C., Giannì, M. L., Cortinovis, I., Gangi, S., Gardon, L., Presezzi, G., Fumagalli, M., & Mosca, F. (2015). Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants at 24 months corrected age: A comparison between Griffiths and Bayley Scales. *BMC Pediatrics*, *15*(1), 139. https://doi.org/10.1186/s12887-015-0457-x

118. Pin, T. W., Darrer, T., Eldridge, B., & Galea, M. P. (2009). Motor development from 4 to 8 months corrected age in infants born at or less than 29 weeks' gestation. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *51*(9), 739–745. https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03265.x
119. Pin, T. W., Eldridge, B., & Galea, M. P. (2010). Motor trajectories from 4 to 18months corrected age in infants born at less than 30weeks of gestation. *Early Human Development*, *86*(9), 573–580. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.07.008
120. Potijk, M. R., Kerstjens, J. M., Bos, A. F., Reijneveld, S. A., & De Winter, A. F. (2013). Developmental Delay in Moderately Preterm-Born Children with Low Socioeconomic Status: Risks Multiply. *The Journal of Pediatrics*, *163*(5), 1289–1295. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.07.001
121. Prosser, L. A., Aguirre, M. O., Zhao, S., Bogen, D. K., Pierce, S. R., Nilan, K. A., Zhang, H., Shofer, F. S., & Johnson, M. J. (2022). Infants at risk for physical disability may be identified by measures of postural control in supine. *Pediatric Research*, *91*(5), 1215–1221. https://doi.org/10.1038/s41390-021-01617-0
122. Ramdin, T., Ballot, D., Rakotsoane, D., Madzudzo, L., Brown, N., Chirwa, T., Cooper, P., & Davies, V. (2018). Neurodevelopmental outcome of late preterm infants in Johannesburg, South Africa. *BMC Pediatrics*, *18*(1), 326. https://doi.org/10.1186/s12887-018-1296-3
123. Ranger, M., Chau, C. M. Y., Garg, A., Woodward, T. S., Beg, M. F., Bjornson, B., Poskitt, K., Fitzpatrick, K., Synnes, A. R., Miller, S. P., & Grunau, R. E. (2013). Neonatal Pain-Related Stress Predicts Cortical Thickness at Age 7 Years in Children Born Very Preterm. *PLoS ONE*, *8*(10), e76702. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076702
124. Ranger, M., Synnes, A. R., Vinall, J., & Grunau, R. E. (2014). Internalizing behaviours in school-age children born very preterm are predicted by neonatal pain and morphine exposure. *European Journal of Pain*, *18*(6), 844–852. https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00431.x
125. Rees, P., Callan, C., Chadda, K. R., Vaal, M., Diviney, J., Sabti, S., Harnden, F., Gardiner, J., Battersby, C., Gale, C., & Sutcliffe, A. (2022). Preterm Brain Injury and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics*, *150*(6), e2022057442. https://doi.org/10.1542/peds.2022-057442
126. Restiffe, A. P., & Gherpelli, J. L. D. (2006). Comparison of chronological and corrected ages in the gross motor assessment of low-risk preterm infants during the first year of life. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *64*(2b), 418–425. https://doi.org/10.1590/S0004-282X2006000300013
127. Restiffe, A. P., & Gherpelli, J. L. D. (2012). Differences in walking attainment ages between low-risk preterm and healthy full-term infants. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *70*(8), 593–598. https://doi.org/10.1590/S0004-282X2012000800007
128. Rodríguez Fernández, C., Mata Zubillaga, D., Rodríguez Fernández, L. M., Regueras Santos, L., Reguera García, M. M., De Paz Fernández, J. A., & Lapeña López De Armentia, S. (2016). Evaluation of coordination and balance in preterm children. *Anales de Pediatría (English Edition)*, *85*(2), 86–94. https://doi.org/10.1016/j.anpede.2015.10.023
129. Rogers, C. E., Smyser, T., Smyser, C. D., Shimony, J., Inder, T. E., & Neil, J. J. (2016). Regional white matter development in very preterm infants: Perinatal predictors and early developmental outcomes. *Pediatric Research*, *79*(1), 87–95. https://doi.org/10.1038/pr.2015.172
130. Romeo, D., Cioni, M., Guzzetta, A., Scoto, M., Conversano, M., Palermo, F., Romeo, M., & Mercuri, E. (2007). Application of a Scorable Neurological Examination to Near-Term Infants: Longitudinal Data. *Neuropediatrics*, *38*(5), 233–238. https://doi.org/10.1055/s-2007-1004520
131. Romeo, D. M., Brogna, C., & Mercuri, E. (2018). Neurological assessment of late-preterm infants during the first year of age. *European Journal of Paediatric Neurology*, *22*(4), 579–580. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.05.011

132. Romeo, D. M., Brogna, C., Sini, F., Romeo, M. G., Cota, F., & Ricci, D. (2016). Early psychomotor development of low-risk preterm infants: Influence of gestational age and gender. *European Journal of Paediatric Neurology*, *20*(4), 518–523. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.04.011
133. Romeo, D. M., Luciano, R., Corsello, M., Ricci, D., Brogna, C., Zuppa, A., Romagnoli, C., & Mercuri, E. (2013). Neonatal neurological examination of late preterm babies. *Early Human Development*, *89*(8), 537–545. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.01.002
134. Romeo, D. M. M., Cioni, M., Scoto, M., Pizzardi, A., Romeo, M. G., & Guzzetta, A. (2009). Prognostic value of a scorable neurological examination from 3 to 12 months post-term age in very preterm infants: A longitudinal study. *Early Human Development*, *85*(6), 405–408. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.01.004
135. Romeo, D. M., Ricci, D., Brogna, C., Cilauro, S., Lombardo, M. E., Romeo, M. G., & Mercuri, E. (2011). Neurological examination of late-preterm infants at term age. *European Journal of Paediatric Neurology*, *15*(4), 353–360. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.03.009
136. Romeo, D. M., Ricci, D., Serrao, F., Gallini, F., Olivieri, G., Cota, F., Romagnoli, C., & Mercuri, E. (2012). Visual function assessment in late-preterm newborns. *Early Human Development*, *88*(5), 301–305. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.08.024
137. Romeo, D. M., Ricci, M., Picilli, M., Foti, B., Cordaro, G., & Mercuri, E. (2020). Early Neurological Assessment and Long-Term Neuromotor Outcomes in Late Preterm Infants: A Critical Review. *Medicina*, *56*(9), 475. https://doi.org/10.3390/medicina56090475
138. Rose, J., Cahill-Rowley, K., Vassar, R., Yeom, K. W., Stecher, X., Stevenson, D. K., Hintz, S. R., & Barnea-Goraly, N. (2015). Neonatal brain microstructure correlates of neurodevelopment and gait in preterm children 18–22 mo of age: An MRI and DTI study. *Pediatric Research*, *78*(6), 700–708. https://doi.org/10.1038/pr.2015.157
139. Samir, A., Nasef, N., Fathy, K., El-Gilany, A.-H., & Yahia, S. (2022). Effect of cerebrolysin on neurodevelopmental outcome of high risk preterm infants: A randomized controlled trial. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, *15*(1), 37–45. https://doi.org/10.3233/NPM-200659
140. Sansavini, A., Zuccarini, M., Gibertoni, D., Bello, A., Caselli, M. C., Corvaglia, L., & Guarini, A. (2021). Language Profiles and Their Relation to Cognitive and Motor Skills at 30 Months of Age: An Online Investigation of Low-Risk Preterm and Full-Term Children. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *64*(7), 2715–2733. https://doi.org/10.1044/2021_JSLHR-20-00636
141. Santos, R. S., Araújo, A. P. Q. C., & Porto, M. A. S. (2008). Diagnóstico precoce de anormalidades no desenvolvimento em prematuros: Instrumentos de avaliação. *Jornal de Pediatria*, *84*(4), 289–299. https://doi.org/10.1590/S0021-75572008000400003
142. Sato, N. T. D. S., & Tudella, E. (2018). Influence of Sitting Positions and Level of Trunk Control During Reaching Movements in Late Preterm and Full-Term Infants. *Frontiers in Pediatrics*, *6*, 185. https://doi.org/10.3389/fped.2018.00185
143. Schlapbach, L. J., Aebischer, M., Adams, M., Natalucci, G., Bonhoeffer, J., Latzin, P., Nelle, M., Bucher, H. U., Latal, B., & the Swiss Neonatal Network and Follow-Up Group. (2011). Impact of Sepsis on Neurodevelopmental Outcome in a Swiss National Cohort of Extremely Premature Infants. *Pediatrics*, *128*(2), e348–e357. https://doi.org/10.1542/peds.2010-3338
144. Schonhaut, L., Armijo, I., & Pérez, M. (2015). Gestational Age and Developmental Risk in Moderately and Late Preterm and Early Term Infants. *Pediatrics*, *135*(4), e835–e841. https://doi.org/10.1542/peds.2014-1957
145. Seme-Ciglenecki, P. (2003). Predictive value of assessment of general movements for neurological development of high-risk preterm infants: Comparative study. *Croatian Medical Journal*, *44*(6), 721–727.

146. Silva, J. K. M. D., Sargi, A. M., Andrade, I. C. D. O., Araújo, C. C. D., & Antonio, T. D. (2016). Motor development of preterm and term infants in the fundamental movement phase: A cross-sectional study. *Fisioterapia em Movimento*, *29*(3), 581–588. https://doi.org/10.1590/1980-5918.029.003.AO16
147. Sotiriadis, A., Tsiami, A., Papatheodorou, S., Baschat, A. A., Sarafidis, K., & Makrydimas, G. (2015). Neurodevelopmental Outcome After a Single Course of Antenatal Steroids in Children Born Preterm: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, *125*(6), 1385–1396. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000748
148. Souza, E. S. D., & Magalhães, L. D. C. (2012). Desenvolvimento motor e funcional em crianças nascidas pré-termo e a termo: Influência de fatores de risco biológico e ambiental. *Revista Paulista de Pediatria*, *30*(4), 462–470. https://doi.org/10.1590/S0103-05822012000400002
149. Spittle, A. J., Anderson, P. J., Tapawan, S. J., Doyle, L. W., & Cheong, J. L. Y. (2021). Early developmental screening and intervention for high-risk neonates—From research to clinical benefits. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, *26*(3), 101203. https://doi.org/10.1016/j.siny.2021.101203
150. Spittle, A. J., & Orton, J. (2014). Cerebral palsy and developmental coordination disorder in children born preterm. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, *19*(2), 84–89. https://doi.org/10.1016/j.siny.2013.11.005
151. Spittle, A. J., Spencer-Smith, M. M., Cheong, J. L. Y., Eeles, A. L., Lee, K. J., Anderson, P. J., & Doyle, L. W. (2013a). General Movements in Very Preterm Children and Neurodevelopment at 2 and 4 Years. *Pediatrics*, *132*(2), e452–e458. https://doi.org/10.1542/peds.2013-0177
152. Spittle, A. J., Spencer-Smith, M. M., Cheong, J. L. Y., Eeles, A. L., Lee, K. J., Anderson, P. J., & Doyle, L. W. (2013b). General Movements in Very Preterm Children and Neurodevelopment at 2 and 4 Years. *Pediatrics*, *132*(2), e452–e458. https://doi.org/10.1542/peds.2013-0177
153. Spittle, A. J., Walsh, J. M., Potter, C., Mcinnes, E., Olsen, J. E., Lee, K. J., Anderson, P. J., Doyle, L. W., & Cheong, J. L. Y. (2017). Neurobehaviour at term-equivalent age and neurodevelopmental outcomes at 2 years in infants born moderate-to-late preterm. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *59*(2), 207–215. https://doi.org/10.1111/dmcn.13297
154. Spittle, A. J., Walsh, J., Olsen, J. E., McInnes, E., Eeles, A. L., Brown, N. C., Anderson, P. J., Doyle, L. W., & Cheong, J. L. Y. (2016). Neurobehaviour and neurological development in the first month after birth for infants born between 32–42 weeks' gestation. *Early Human Development*, *96*, 7–14. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.02.006
155. Spittle, A., Orton, J., Anderson, P. J., Boyd, R., & Doyle, L. W. (2015). Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2015*(11). https://doi.org/10.1002/14651858.CD005495.pub4
156. Synnes, A. R., Petrie, J., Grunau, R. E., Church, P., Kelly, E., Moddemann, D., Ye, X., Lee, S. K., O'Brien, K., & Canadian Neonatal Network Investigators. (2022). Family integrated care: Very preterm neurodevelopmental outcomes at 18 months. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, *107*(1), 76–81. https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321055
157. Tavasoli, A., Azimi, P., & Montazari, A. (2014). Reliability and Validity of the Peabody Developmental Motor Scales-Second Edition for Assessing Motor Development of Low Birth Weight Preterm Infants. *Pediatric Neurology*, *51*(4), 522–526. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.06.010
158. Teune, M. J., Bakhuizen, S., Gyamfi Bannerman, C., Opmeer, B. C., Van Kaam, A. H., Van Wassenaer, A. G., Morris, J. M., & Mol, B. W. J. (2011). A systematic review of severe

morbidity in infants born late preterm. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *205*(4), 374.e1-374.e9. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.015
159. Thygesen, S. K., Olsen, M., Østergaard, J. R., & Sørensen, H. T. (2016). Respiratory distress syndrome in moderately late and late preterm infants and risk of cerebral palsy: A population-based cohort study. *BMJ Open*, *6*(10), e011643. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011643
160. Toome, L., Varendi, H., Männamaa, M., Vals, M., Tänavsuu, T., & Kolk, A. (2013). Follow-up study of 2-year-olds born at very low gestational age in E stonia. *Acta Paediatrica*, *102*(3), 300–307. https://doi.org/10.1111/apa.12091
161. Tu, M. T., Grunau, R. E., Petrie-Thomas, J., Haley, D. W., Weinberg, J., & Whitfield, M. F. (2007). Maternal stress and behavior modulate relationships between neonatal stress, attention, and basal cortisol at 8 months in preterm infants. *Developmental Psychobiology*, *49*(2), 150–164. https://doi.org/10.1002/dev.20204
162. Tuñón-Domínguez, I., Cuesta-Gómez, A., Molina-Rueda, F., Juárez-Vela, R., Ruiz De Viñaspre-Hernández, R., Santolalla-Arnedo, I., Sánchez-González, J. L., & Carratalá-Tejada, M. (2022). The influence between gestational age and postural control, a systematic review. *Frontiers in Pediatrics*, *10*, 883218. https://doi.org/10.3389/fped.2022.883218
163. Valeri, B. O., Holsti, L., & Linhares, M. B. M. (2015). Neonatal Pain and Developmental Outcomes in Children Born Preterm: A Systematic Review. *The Clinical Journal of Pain*, *31*(4), 355–362. https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000114
164. Van Dokkum, N. H., De Kroon, M. L. A., Reijneveld, S. A., & Bos, A. F. (2021a). Neonatal Stress, Health, and Development in Preterms: A Systematic Review. *Pediatrics*, *148*(4), e2021050414. https://doi.org/10.1542/peds.2021-050414
165. Van Dokkum, N. H., De Kroon, M. L. A., Reijneveld, S. A., & Bos, A. F. (2021b). Neonatal Stress, Health, and Development in Preterms: A Systematic Review. *Pediatrics*, *148*(4), e2021050414. https://doi.org/10.1542/peds.2021-050414
166. Van Haastert, I. C., De Vries, L. S., Helders, P. J. M., & Jongmans, M. J. (2006a). Early gross motor development of preterm infants according to the Alberta Infant Motor Scale. *The Journal of Pediatrics*, *149*(5), 617–622. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.07.025
167. Van Haastert, I. C., De Vries, L. S., Helders, P. J. M., & Jongmans, M. J. (2006b). Early gross motor development of preterm infants according to the Alberta Infant Motor Scale. *The Journal of Pediatrics*, *149*(5), 617–622. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.07.025
168. Verhagen, E. A., Van Braeckel, K. N. J. A., Van Der Veere, C. N., Groen, H., Dijk, P. H., Hulzebos, C. V., & Bos, A. F. (2015). Cerebral oxygenation is associated with neurodevelopmental outcome of preterm children at age 2 to 3 years. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *57*(5), 449–455. https://doi.org/10.1111/dmcn.12622
169. Vicari, S., & Caselli, M. C. (A c. Di). (2017). *Neuropsicologia dell'età evolutiva: Prospettive teoriche e cliniche*. Il mulino.
170. Vincer, M. J., Allen, A. C., Joseph, K. S., Stinson, D. A., Scott, H., & Wood, E. (2006). Increasing Prevalence of Cerebral Palsy Among Very Preterm Infants: A Population-Based Study. *Pediatrics*, *118*(6), e1621–e1626. https://doi.org/10.1542/peds.2006-1522
171. Vohr, B. R. (2022). Neurodevelopmental outcomes of premature infants with intraventricular hemorrhage across a lifespan. *Seminars in Perinatology*, *46*(5), 151594. https://doi.org/10.1016/j.semperi.2022.151594
172. Vohr, B. R., Wright, L. L., Poole, W. K., McDonald, S. A., & for the NICHD Neonatal Research Network Follow-up Study. (2005). Neurodevelopmental Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants <32 Weeks' Gestation Between 1993 and 1998. *Pediatrics*, *116*(3), 635–643. https://doi.org/10.1542/peds.2004-2247

173. Voigt, B., Brandl, A., Pietz, J., Pauen, S., Kliegel, M., & Reuner, G. (2013). Negative reactivity in toddlers born prematurely: Indirect and moderated pathways considering self-regulation, neonatal distress and parenting stress. *Infant Behavior and Development*, *36*(1), 124–138. https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2012.11.002
174. Wang, L.-Y., Wang, Y.-L., Wang, S.-T., & Huang, C.-C. (2013). Using the Alberta Infant Motor Scale to early identify very low-birth-weight infants with cystic periventricular leukomalacia. *Brain and Development*, *35*(1), 32–37. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.08.012
175. Wang, T.-N., Howe, T.-H., Hinojosa, J., & Hsu, Y.-W. (2010). Postural control of pre-term infants at 6 and 12months corrected age. *Early Human Development*, *86*(7), 433–437. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.05.022
176. Weindling, A., Hallam, P., Gregg, J., Klenka, H., Rosenbloom, L., & Hutton, J. (1996). A randomized controlled trial of early physiotherapy for high-risk infants. *Acta Paediatrica*, *85*(9), 1107–1111. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14226.x
177. Welch, M. G., Firestein, M. R., Austin, J., Hane, A. A., Stark, R. I., Hofer, M. A., Garland, M., Glickstein, S. B., Brunelli, S. A., Ludwig, R. J., & Myers, M. M. (2015). Family Nurture Intervention in the Neonatal Intensive Care Unit improves social-relatedness, attention, and neurodevelopment of preterm infants at 18 months in a randomized controlled trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *56*(11), 1202–1211. https://doi.org/10.1111/jcpp.12405
178. Wood, N. S., Costeloe, K., Gibson, A. T., Hennessy, E. M., Marlow, N., & Wilkinson, A. R. (2005). The EPICure study: Associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, *90*(2), F134. https://doi.org/10.1136/adc.2004.052407
179. World Health Organization. (2012). *Born too soon: The global action report on preterm birth*. 112.
180. You, J., Yang, H., Hao, M., & Zheng, J. (2019). Late Preterm Infants' Social Competence, Motor Development, and Cognition. *Frontiers in Psychiatry*, *10*, 69. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00069
181. Yu, Y.-T., Hsieh, W.-S., Hsu, C.-H., Lin, Y.-J., Lin, C.-H., Hsieh, S., Lu, L., Cherng, R.-J., Chang, Y.-J., Fan, P.-C., Yao, N.-J., Chen, W. J., & Jeng, S.-F. (2017). Family-centered Care Improved Neonatal Medical and Neurobehavioral Outcomes in Preterm Infants: Randomized Controlled Trial. *Physical Therapy*, *97*(12), 1158–1168. https://doi.org/10.1093/ptj/pzx089
182. Zhao, M., Dai, H., Deng, Y., & Zhao, L. (2016). SGA as a Risk Factor for Cerebral Palsy in Moderate to Late Preterm Infants: A System Review and Meta-analysis. *Scientific Reports*, *6*(1), 38853. https://doi.org/10.1038/srep38853