



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale in Psicologia Clinica

PS1089 DM270 Classe LM-51

Tesi di Laurea Magistrale

**Alterazioni psicofisiologiche e percezione del dolore in  
bambini con storia di asfissia perinatale**

**Psychophysiological alterations and pain perception in children with a history of  
perinatal asphyxia**

Relatrice:

*Prof.ssa Elisa Cainelli*

Laureanda: *Martina Stagnotti*

Matricola: 2081997

Anno Accademico 2023-2024

# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b> .....	1
<b>CAPITOLO 1</b> .....	6
1.1 Lo sviluppo cerebrale .....	6
1.2 L'ultimo trimestre di gestazione.....	8
1.3 Il periodo neonatale .....	9
1.4 Il parto.....	11
1.5 L'asfissia da parto.....	12
1.6 Procedura di assistenza neonatale per il neonato asfittico: le Unità di Terapia Intensiva Neonatale e l'Ipotermia Terapeutica. ....	17
1.6.1 Le unità di Terapia Intensiva Neonatale .....	17
1.6.2 L'Ipotermia Terapeutica.....	20
1.7 Il dolore durante l'assistenza neonatale.....	23
<b>CAPITOLO 2</b> .....	<b>25</b>
2.1 Lo sviluppo del sistema nervoso.....	25
2.2 Il sistema nervoso autonomo .....	25
2.2.1 L'Heart Rate Variability.....	30
2.3.1 Neuroanatomia del dolore .....	32
2.3.2 Le teorie del dolore .....	35
2.3.3 Lo sviluppo dei circuiti del dolore .....	36
2.4 Il dolore e i sintomi somatici .....	38
2.5 Dolore, SNA e EII, la letteratura attuale.....	39
<b>CAPITOLO 3</b> .....	<b>42</b>
3.1 Obiettivi .....	42
3.2 Disegno dello studio e partecipanti.....	42
3.3 Procedure .....	43
3.4 La valutazione del dolore: il Children's Somatization Inventory.....	44
3.5 Metodi.....	45
3.5.1 Misure psicofisiologiche: HRV e CC. ....	45
3.5.2 Misure neuropsicologiche: NEPSY-II, CGT e CPT .....	49

3.6 Elaborazione dei dati: HRV e CC.....	53
3.6.1 <i>Elaborazione dati HRV</i> .....	53
3.6.2 <i>Implementazione ed elaborazione dati SC</i> .....	54
3.7 Analisi statistiche.....	55
3.7.1 <i>Risultati</i> .....	56
3.7.2 <i>Correlazioni</i> .....	57
3.8 Discussione dei risultati.....	59
3.9 Limiti e auspici per il futuro.....	62
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>64</b>
<b>SITOGRAFIA</b> .....	<b>79</b>

## **ABSTRACT**

L'asfissia neonatale può essere definita come la prima difficoltà che il neonato si trova ad affrontare nel suo passaggio dalla vita fetale a quella post-natale. Tale condizione può influire sullo sviluppo del sistema nervoso autonomo (SNA). Il presente studio si propone l'obiettivo di osservare l'impatto dell'insulto ipossico-ischemico trattato con ipotermia terapeutica sullo sviluppo cerebrale, come evidenziabile da alterazioni delle funzioni cognitive superiori, e sullo sviluppo del SNA, come evidenziabile dalla possibile manifestazione di sintomi dolorosi e di alterazioni psicofisiologiche in condizioni di riposo e sotto stress.

La ricerca ha coinvolto bambini in età scolare reduci da asfissia perinatale, i quali sono stati sottoposti alla rilevazione degli indici fisiologici di variabilità della frequenza cardiaca (HRV) e conduttanza cutanea (CC) sia in condizioni di riposo che durante una situazione di stress, che includeva l'esecuzione di compiti impegnativi volti a testare le funzioni esecutive.

Nonostante i dati siano solo preliminari, i risultati hanno evidenziato che l'asfissia perinatale trattata con ipotermia terapeutica può influenzare sia lo sviluppo neuropsicologico, sia lo sviluppo del SNA, il quale appare essere alterato soprattutto nelle condizioni attivanti. Inoltre, i bambini hanno mostrato che la presenza di sintomi somatici correla con alcune componenti dell'HRV suggerendo che la funzionalità autonoma possa avere un ruolo nella percezione e presenza di sintomi dolorosi, come ipotizzato.

Dal presente studio emerge l'esistenza di un possibile legame tra l'asfissia neonatale e un'alterata risposta autonoma che si evidenzia soprattutto in condizioni attivanti.

## INTRODUZIONE

Secondo i dati ISTAT aggiornati nel 2023, si stima che i neonati nati in condizioni di asfissia perinatale siano tra 3% e il 9% delle nascite (Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), 2023).

L'asfissia da parto può essere definita come la prima difficoltà che il neonato si trova ad affrontare nel suo passaggio dalla vita fetale a quella post-natale. La condizione si caratterizza per un'estrema riduzione dell'apporto di ossigeno nel feto durante la nascita e il suo indice di APGAR a 1 minuto risulta inferiore a 7. Sono bambini che, tendenzialmente, una volta usciti dal grembo materno non piangono vigorosamente, l'assenza del pianto è indice di un respiro non autonomo; infatti, il primo pianto aiuta a liberare i polmoni del neonato dal liquido amniotico e permette l'espansione degli alveoli polmonari, essenziale per avviare una respirazione efficace e autonoma. Inoltre, il pianto provoca una risposta fisiologica che aumenta il battito cardiaco favorendo la circolazione sanguigna e l'adattamento del sistema cardiovascolare. Il pianto è segno di vita e reattività neurologica, è un parametro essenziale. La sua mancanza è indice di un non adeguato adattamento fisiologico alla vita extrauterina (ISTAT, 2023).

I piccoli che nascono in questa condizione di sofferenza fetale vengono sottoposti ad una serie di procedure, tra le quali si ha la ventilazione con mascherina, l'intubazione tracheale, il massaggio cardiaco e nei casi più estremi l'ipotermia terapeutica con l'aggiunta, talvolta, di farmaci coadiuvanti (Ranjan & Gulati, 2023). Questi interventi sono eseguiti all'interno delle unità di terapia intensiva neonatale che rappresentano ambienti molto stimolanti per i neonati e che possono avere un impatto significativo sulla loro maturazione biologica (Mento & Bisiacchi, 2013). Nelle condizioni più severe, i neonati reduci da questo tipo di complicanza pre/perinatale possono sviluppare una sindrome post-asfittica definita Encefalopatia Ipossico-Ischemica (EII) (Task Force on Neonatal Encephalopathy, 2014) e può essere associata a convulsioni che possono causare ulteriori danni cerebrali (Nelson, & Leviton, 1991, Suppiej et al., 2021).

L'EII può determinare una serie di conseguenze negative a breve e lungo termine nel bambino.

Ci possono essere infatti ripercussioni a livello internistico, come:

- Problemi respiratori: polmoniti o sepsi<sup>1</sup> a causa del liquido amniotico contaminato che viene aspirato dai polmoni; sindrome da distress respiratorio, per cui la mancanza di ossigeno può portare a difficoltà respiratorie.
- Problemi cardiaci: disfunzione miocardica causata dalla mancanza di ossigeno che va a danneggiare il cuore portando a problemi di circolazione e shock.

Oppure a livello cerebrale, aumentando il rischio di:

- Disabilità motorie, come ad esempio la paralisi cerebrale da lieve a grave, incide sulla mobilità e la coordinazione muscolare dell'individuo.
- Disabilità intellettiva, i ritardi nello sviluppo cognitivo con ripercussioni nell'apprendimento, deficit neuropsicologici isolati, e problemi comportamentali, come ad esempio disturbi da deficit di attenzione e iperattività e altre difficoltà comportamentali.
- Problemi sensoriali, cecità o perdita di udito.
- Epilessia, come esito di sofferenza cerebrale acuta.

Ad oggi, la terapia che risulta essere la più efficace in termini di riduzione del rischio di morte e/o di disabilità neurologica grave nelle condizioni di asfissia da parto è l'ipotermia terapeutica (Shankaran et. al., 2014). Attualmente tale procedura è lo standard di cura considerato per questo tipo di condizione ed è suggerito dalle linee guida neonatali. Sebbene in letteratura siano presenti alcuni trial clinici che ne hanno testato l'efficacia e la sicurezza (Shankaran et. al., 2005; Azzopardi et. al., 2009), le ricerche sono state condotte solo qualche anno fa e ancora non sono presenti studi a lungo termine che permettano di comprendere gli effetti che questo tipo di terapia può avere nell'adulto, soprattutto a livello cognitivo. Inoltre, l'ipotermia terapeutica prevede che il neonato venga posto in una condizione atipica per il corretto sviluppo delle sue funzioni autonome nei primi giorni postnatali poiché la sua temperatura corporea viene estremamente abbassata per limitare i danni dell'insulto ipossico-ischemico.

---

<sup>1</sup> Sindrome clinica caratterizzata da un'eccessiva risposta infiammatoria sistemica messa in atto dall'organismo in seguito al passaggio nel sangue di microrganismi patogeni provenienti da un focolaio sepsigeno

L'assistenza e il monitoraggio neonatale diventano fondamentali per farlo sopravvivere e per limitare i danni causati dall'insulto ipossico-ischemico, tuttavia, espongono il neonato ad uno stress prolungato in un periodo in cui la sua maturazione cerebrale è estremamente sensibile (Anand, 2000).

Sulla base di queste considerazioni sono stati condotti degli studi volti ad indagare se l'essere reduci da una storia di complicanze pre-perinatali potesse incidere sullo sviluppo cerebrale a lungo termine e quindi se i bambini potessero manifestare delle difficoltà nella maturazione delle aree cerebrali che si sviluppano più tardivamente e che nel periodo di assistenza neonatale possono essere particolarmente sensibili.

A tal proposito, studi in letteratura hanno evidenziato la presenza di problematiche cognitive e neuropsicologiche a partire dall'età scolare quando le richieste dell'ambiente iniziano ad aumentare (Suppiej, 2001). I deficit minori possono riguardare sia difficoltà cognitive (ad esempio disturbi specifici degli apprendimenti), sia difficoltà di tipo neuro-comportamentale, quali disturbi del comportamento, delle competenze sociali e regolazione emotiva e deficit di attenzione e funzioni esecutive (Suppiej, 2001).

Anche in assenza di danno strutturale, la EII può modificare lo sviluppo dei circuiti cerebrali e a seconda di quali funzioni cognitive questi sottendono, si ipotizza che nel corso di vita si possano sviluppare diversi disturbi cognitivi e/o comportamentali. Inoltre, i problemi comportamentali e le difficoltà nella regolazione delle emozioni potrebbero essere il risultato di un'alterazione nello sviluppo del sistema nervoso autonomo (SNA), il quale è in grado di influenzare gli stati emotivi in particolare attraverso il nervo vago. La maturazione e la mielinizzazione del nervo vago risultano essere cruciali per i neonati, prima di tutto perché supporta le funzioni indispensabili alla vita extrauterina e poi perché permette al bambino, crescendo, di interagire e distaccarsi dal caregiver e di esplorare le interazioni sociali come mezzo per regolare sia la fisiologia sia il comportamento (Porges & Furman, 2011).

Di conseguenza è possibile ipotizzare che la condizione di asfissia e le procedure di assistenza neonatale possano avere un impatto non indifferente sullo sviluppo del sistema nervoso autonomo.

Attualmente in letteratura le ricerche condotte hanno evidenziato una ridotta attività dell'*heart rate variability* (HRV), un indice fisiologico che fornisce informazioni in merito al controllo simpato-vagale del cuore e riflette la maturazione del sistema nervoso autonomo (Cainelli et. al., 2022). Inoltre, questo indice è stato associato anche a compromissioni nelle abilità sociali (Cainelli et. al., 2022). Altri studi hanno approfondito la relazione tra una condizione di prematurità alla nascita e lo sviluppo delle abilità cognitive superiori tramite lo studio delle onde cerebrali registrate mediante l'elettroencefalogramma (EEG). Dalla ricerca è emerso che i bambini reduci da una storia di prematurità, che erano stati sottoposti alle cure della terapia intensiva neonatale, avevano uno sviluppo non corretto di suddette abilità che risultano necessarie per l'individuo affinché ci si adatti all'ambiente esterno (Cainelli et. al., 2021).

### *Il presente studio*

L'obiettivo del presente studio è quello di indagare se bambini con storia di asfissia da parto e sottoposti a ipotermia terapeutica presentano una reattività psicofisiologica alterata che possa riflettere uno sviluppo del sistema nervoso atipico con effetti persistenti in epoca scolare, soprattutto quando sono posti di fronte a compiti complessi che richiedono il coinvolgimento delle funzioni esecutive. In particolare, si intende utilizzare test che valutano le cosiddette funzioni esecutive «calde», che riguardano il controllo impiegato in situazioni ad alto coinvolgimento emotivo e motivazionale, e si riferiscono ai processi coinvolti nella presa di decisioni in situazioni emotivamente rilevanti (Zelazo, Craik & Booth, 2004).

Le funzioni esecutive, sia fredde che calde, sono state indagate attraverso diverse prove, alcune appartenenti alla batteria NEPSY-II (Korkman, Kirk & Kemp, 2011), nello specifico si tratta del test di inibizione (A4) e della prova di riconoscimento di emozioni, il Children's Gambling Task (CGT) (Kerr & Zelazo, 2004) che permette di indagare il processo di presa di decisione ed infine il Continuous Performance Test terza edizione (CPT-3) (Conners, 2014), un compito di attenzione sostenuta visiva.

In sintesi, sono stati eseguiti quattro differenti tipologie di test che indagano quattro aspetti cognitivi importanti per lo sviluppo di una funzionalità cognitiva efficiente.

La reattività psicofisiologica è stata misurata attraverso due indici: l'HRV, descritta in precedenza e l'indice di conduttanza cutanea (*skin conductance*, SC) il quale permette di



misurare l'attività elettrodermica che fornisce informazioni in merito al funzionamento della divisione simpatica del sistema nervoso autonomo (Palomba & Stegagno, 2004).

Inoltre, si intende indagare se i bambini reduci da una condizione di EII, viste le invasive procedure che hanno dovuto subire in un periodo critico per lo sviluppo dei circuiti del dolore, abbiano una soglia per il dolore ridotta, intesa come mal di pancia, mal di testa e così via. Questo punto viene approfondito attraverso la somministrazione di un questionario il Children's Somatization Inventory nella sua forma ridotta (Walker et., al., 2009).

Gli studi presenti in letteratura evidenziano che i sintomi di dolore più frequentemente riportati in infanzia e adolescenza sono dolore agli arti, mal di testa e dolore addominale (Perquin et. al., 2000; King, 2011).

Pertanto, lo scopo di questa ricerca è quello di osservare il profilo psicofisiologico dei bambini reduci da asfissia da parto che sono stati sottoposti al protocollo di ipotermia terapeutica ed indagare se presentano una reattività psicofisiologica alterata sia a riposo sia quando vengono sottoposti a compiti che richiedono un coinvolgimento cognitivo significativo. Inoltre, ci si chiede se l'alterazione psicofisiologica e lo stress indotto dalle cure di assistenza neonatale possano incidere sulla loro soglia del dolore causando nei bambini in questione una maggiore propensione a manifestare sintomi somatici. L'ipotermia stessa, alterando in maniera significativa il metabolismo del neonato, potrebbe influenzare negativamente lo sviluppo di alcune funzioni autonome.

I risultati raccolti verranno descritti, analizzati e confrontati con le informazioni tratte dalla letteratura.

# CAPITOLO 1

## *1.1 Lo sviluppo cerebrale*

Lo sviluppo del cervello umano prevede una serie di meccanismi complessi e interconnessi come la maturazione e la specializzazione funzionale delle aree della materia grigia (corteccia cerebrale e nuclei grigi centrali) e la formazione e mielinizzazione delle connessioni della materia bianca tra le diverse regioni neuronali (Dubois et. al., 2014). La maggior parte di questi processi di sviluppo cerebrale inizia prima della nascita, e la maggior parte di questi si completa entro i due anni di vita, rendendo questa fase cruciale. In questo processo intervengono molti fattori genetici, epigenetici e ambientali (Desrosiers et. al., 2024), che possono influire sul periodo fetale e neonatale e su un'adeguata maturazione cerebrale (Wu, X. et al., 2021).

Durante il periodo fetale, che va dall'ottava-nona settimana di gravidanza fino alla nascita, il cervello ha una crescita molto rapida soprattutto nell'ultimo trimestre di gestazione durante il quale si ha un aumento quasi esponenziale del volume e della superficie cerebrale (Bouyssi-Kobar et. al., 2016).

Tale processo è asincrono, alcune strutture cerebrali raggiungono la loro maturazione prima di altre, come ad esempio le regioni sensoriali che si sviluppano precocemente (Dubois et. al., 2014), mentre le regioni associative maturano tardivamente intorno ai 20-25 anni (Cohen, A. O. et al., 2016).

Per meglio comprendere alcuni meccanismi si ritiene opportuno presentare a livello generale come avviene lo sviluppo cerebrale.

A partire dalla seconda settimana di gestazione, tramite il processo di neurogenesi, si inizia a formare il tubo neurale dal quale hanno origine tre vescicole: prosencefalo, mesencefalo e romboencefalo, le quali danno forma all'encefalo; mentre, dal restante materiale del tubo neurale, si realizza il midollo spinale.

Encefalo e midollo spinale costituiscono il sistema nervoso.

Quello che comunemente viene chiamato «cervello» rappresenta la parte più grande e specializzata dell'encefalo che si sviluppa a partire dalla differenziazione del prosencefalo tra la settima e l'ottava settimana di gestazione (Bear, Connors & Paradiso, 2016). Il prosencefalo si dividerà in due strutture: il telencefalo e il diencefalo.

Il telencefalo è costituito dagli emisferi cerebrali e dalla corteccia cerebrale, che è la porzione funzionale più estesa del sistema nervoso centrale, mentre il diencefalo comprende talamo e ipotalamo (Cortes-Albornoz et. al., 2024).

Per convenzione, la corteccia cerebrale è stata suddivisa in quattro lobi: frontale, parietale, occipitale e temporale; questi prendono il nome dalle ossa del cranio che li proteggono.

Inoltre, è possibile considerare un'ulteriore suddivisione della stessa in corteccia sensitiva coinvolta nelle funzioni sensoriali, la corteccia motoria nel controllo dei movimenti volontari e le corteccie associative che integrano le informazioni elaborate dalla corteccia sensitiva dando vita alle funzioni cognitive di ordine superiore.

La maturazione cerebrale avviene secondo un modello posteriore-anteriore, per cui la funzione percettiva matura prima, a seguire quella motoria ed infine le funzioni cognitive esecutive (Gerván et. al., 2017).

Le aree sensoriali si sviluppano precocemente e rapidamente, mentre le regioni associative, come ad esempio quelle frontali maturano più tardi e lentamente (Dubois et. al., 2014).

L'attività neuronale ha un ruolo essenziale nello sviluppo cerebrale e nel modellare i circuiti del sistema nervoso che, qualora non fossero accurati, potrebbero portare a disturbi dello sviluppo neurologico, difficoltà di apprendimento o ritardi dello sviluppo più impattanti (Penn & Shatz, 1999).

Anche l'ambiente esterno può influenzare significativamente lo sviluppo cerebrale. Il cervello possiede la capacità di modificare la propria struttura e funzione in risposta ai cambiamenti ambientali, un fenomeno noto come neuroplasticità (Anderson & Thomason, 2013). Questo processo è essenziale per lo sviluppo e l'adattamento del cervello e, di conseguenza, dell'individuo, poiché costituisce la base di molte funzioni cerebrali (Diniz & Crestani, 2023).

Rispetto alle fasi iniziali dello sviluppo cerebrale, dove si pongono le strutture di base del cervello e in cui le alterazioni possono portare a morte o disabilità severa, particolarmente interessante per chi si occupa di funzioni cognitive è il terzo trimestre di gravidanza ed il periodo neonatale. In questo periodo si consolidano i circuiti cerebrali che permettono lo sviluppo delle funzioni cognitive; si ritiene inoltre che vi siano proprio alterazioni dei circuiti cerebrali alla base di numerosi disturbi psicologici e cognitivi. In questo elaborato

ci si concentrerà quindi maggiormente su quello che accade a livello cerebrale nel periodo fetale e neonatale, più precisamente rispetto a quello che accade dalla 28esima settimana di gestazione fino a 28 giorni dopo la nascita.

### *1.2 L'ultimo trimestre di gestazione*

L'ultimo trimestre di gravidanza prevede una serie di rapidi cambiamenti nello sviluppo cerebrale e nella formazione dei suoi circuiti neurali, si ha il processo di mielinizzazione<sup>2</sup>, l'organizzazione neuronale e la sinaptogenesi<sup>3</sup> (Bouyssi-Kobar et. al., 2016).

Sono fenomeni essenziali per la maturazione cerebrale perché permettono la formazione di connessioni tra diverse aree cerebrali all'interno di reti funzionali che consentono di raggiungere una struttura cerebrale simile a quella di un cervello adulto (Dubois et. al., 2014).

Infatti, in quest'ultimo periodo di gestazione, il feto comincia a percepire e a rispondere agli stimoli esterni grazie alla maturazione delle regioni sensomotorie. Studi istologici hanno evidenziato una crescita delle fibre talamocorticali che proiettano alla corteccia sensoriale (Kostović, & Jovanov-Milošević, 2006). Questo punto è cruciale in quanto il talamo funge da «filtro» delle informazioni sensoriali che, da esso, vengono inviate ai centri di elaborazione (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

Il feto è in grado di sperimentare dolore e sentire il suono molto precocemente, già durante gli ultimi mesi di gravidanza può udire la voce della mamma (Vianello, Gini & Lanfranchi, 2019), tanto è vero che i neurorecettori cocleari sono funzionanti entro le 28 settimane di gestazione (Moore, Perazzo & Braun, 1995). Anche il sistema visivo comincia a svilupparsi all'interno del grembo, è stato possibile osservare che, già a partire dal settimo mese di gravidanza, se durante un'ecografia si proietta un intenso stimolo luminoso sull'addome della madre, il feto reagisce alla luce socchiudendo le palpebre, sebbene il suo apparato visivo sia ancora immaturo (Vianello, Gini & Lanfranchi, 2019). È risaputo che da circa il quarto mese di gravidanza la mamma può percepire i movimenti fetali; tuttavia, questa attività non è in risposta a stimoli esterni, bensì viene generata da processi interni al sistema nervoso del feto che contribuiscono alla specializzazione del

---

<sup>2</sup> Formazione della guaina mielinica, è il rivestimento degli assoni dei neuroni e funge da isolante elettrico.

<sup>3</sup> Processo che porta alla formazione delle sinapsi.

midollo spinale e dell'encefalo (Zoja, 2004). I pattern e gli schemi motori saranno essenziali per il momento del parto durante il quale è richiesto un ruolo attivo del feto (verrà approfondito successivamente), inoltre sono fondamentali per regolare i circuiti nervosi attraverso impulsi endogeni affinché siano funzionali alla nascita.

Lavori condotti con la fMRI (risonanza magnetica funzionale) hanno riscontrato un'asimmetria strutturale del cervello con una maggiore connettività nell'emisfero sinistro nel quale si trovano abilità linguistiche e motorie e connessioni più forti nelle reti linguistiche e uditive sinistre nei feti tra le 18 e le 37 settimane di gestazione (Kasprian et al., 2011). Tuttavia, da una recente revisione di Bisiacchi e Cainelli (2022) rispetto alla lateralizzazione emisferica alla nascita, emerge che a fronte di un lobo temporale sinistro più sviluppato il neonato è caratterizzato da una transitoria dominanza emisferica destra, poiché l'emisfero destro supporta tutte quelle funzioni che gli servono per adattarsi all'ambiente esterno, quali riconoscimento di volti, gestione dell'emozioni, attenzione visiva.

Nelle ultime settimane di gravidanza prosegue sia la maturazione della corteccia cerebrale, responsabile delle funzioni cognitive superiori, sia lo sviluppo del tronco encefalico. Questa porzione cerebrale ha un ruolo cruciale nella regolazione delle funzioni vitali come ad esempio la respirazione, la regolazione della temperatura e la digestione. Il tronco encefalico si realizza a partire dal romboencefalo e funge da "ponte" tra cervello e midollo spinale, è una parte fondamentale del sistema nervoso centrale (Bear, Connors & Paradiso, 2016). Questi aspetti sono importanti in quanto permettono al feto di iniziare a prepararsi alla sua vita extrauterina.

### *1.3 Il periodo neonatale*

Dopo il parto comincia per il neonato il processo di adattamento all'ambiente esterno. Con la recisione del cordone ombelicale inizierà a respirare autonomamente, a nutrirsi attraverso la suzione e a regolare la propria temperatura corporea (Vianello, Gini & Lanfranchi, 2019).

Alla nascita per valutare la condizione di salute del piccolo viene misurato l'indice di Apgar il quale permette di attribuire un punteggio da 0 a 2 per ogni parametro vitale considerato: attività cardiaca, attività respiratoria, tono muscolare, reattività agli stimoli

e colorito cutaneo. Qualora il punteggio fosse inferiore a 7 diventa necessario monitorare il neonato (Regan, 2005).

In questo periodo si ha il proseguimento dei meccanismi di sviluppo cerebrale iniziati in utero, come il processo di mielinizzazione che permette una trasmissione più rapida degli impulsi nervosi e la creazione di nuove sinapsi (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

Come accennato in precedenza, anche durante questa fase di sviluppo l'interazione con l'ambiente esterno attraverso i sensi riveste un ruolo fondamentale; infatti, diversi studi dimostrano come l'esperienza sensoriale dopo la nascita indirizza il rimodellamento sinaptico nel cervello (Fagiolini, 1994; Gordon, 1996; Rakic, 1976; Tagawa, 2005) con effetto diretto sul fenomeno della neuroplasticità cerebrale. Questi aspetti sono alla base dell'enorme capacità di apprendimento che caratterizza il neonato e i primi due anni di vita, i cambiamenti in questo periodo sono così importanti come in nessun altro momento.

A livello sensoriale gli studi condotti da Fantz nel 1963 attraverso il paradigma della «preferenza visiva» hanno dimostrato come fin dai primi giorni di vita il neonato è in grado di discriminare stimoli visivi che differiscono di almeno una caratteristica, questo aspetto è stato ulteriormente confermato dal fatto che sono altrettanto in grado di discriminare il volto della madre rispetto a quello di un'altra donna (Vianello, Gini & Lanfranchi, 2019). Tuttavia, la loro acuità visiva è ancora ridotta e solamente nei primi mesi di vita il sistema percettivo e il sistema nervoso maturano (Vianello, Gini & Lanfranchi, 2019).

Il precocissimo sviluppo del sistema uditivo permette al neonato di avere una buona percezione uditiva fin da subito, tanto è vero che è in grado di orientare gli occhi in direzione di una fonte sonora e discrimina e preferisce i suoni umani rispetto ad altri, ciononostante la sensibilità acustica non è ancora matura (Vianello, Gini & Lanfranchi, 2019).

È opportuno sottolineare che gli esperimenti svolti sui neonati per valutare il loro sviluppo percettivo non sono stati semplici da condurre per diversi fattori, tra cui l'ampia variabilità neurocomportamentale per cui passano dalla veglia, al sonno profondo al pianto molto rapidamente e i limitati tempi di attenzione (Macchi Cassia, Valenza & Simion, 2004), quest'ultimi sono in linea con una ancora immatura area frontale.

In questi primi giorni di vita assume un ruolo essenziale per lo sviluppo cerebrale il sonno. I neonati hanno un sonno polifasico che si divide in sonno attivo simile al sonno REM e sonno quieto simile alle fasi no-REM.

Nel periodo postnatale tendono a dormire dalle 16 alle 18 ore al giorno con cicli di 50-60 minuti che permettono al piccolo di soddisfare le necessità fisiologiche come alimentarsi (Lenehan, et. al., 2023). Il sonno diventa cruciale per lo sviluppo cognitivo, influisce positivamente sulle capacità di apprendimento e di memoria del neonato, la deprivazione e/o l'ambiente in cui il neonato è inserito mentre dorme può compromettere la sua qualità e può portare ad effetti negativi a livello neurologico e di benessere emotivo (Lenehan, et. al., 2023).

Sono stati evidenziati due momenti cruciali per lo sviluppo cerebrale, l'ultimo trimestre di gestazione e i primi giorni di vita del neonato. Tra questi due periodi avviene il parto, che costituisce per il bambino e per la madre un momento altrettanto delicato e sensibile per lo sviluppo. Questo è anche uno dei momenti più rischiosi per la salute di madre e bambino.

#### *1.4 Il parto*

Il parto si articola in tre fasi, la prima è quella del travaglio in cui si hanno le contrazioni uterine iniziali che portano alla dilatazione della cervice. Queste contrazioni sono favorite dal rilascio dell'ossitocina da parte della madre e a seguire anche da parte del feto, l'elevata concentrazione dell'ormone stimola contrazioni sempre più frequenti (Serrano & Ayres de Campos, 2021). Nella seconda fase le contrazioni uterine diventano sempre più regolari e forti, l'utero si contrae attivamente favorendo il completamento della dilatazione della cervice ed il passaggio effettivo del feto dal canale del parto (Li et. al., 2010). Si tratta di una fase delicata in quanto il neonato viene esposto alle contrazioni dei muscoli uterini e alla pressione intraddominale che favoriscono delle traslazioni e rotazioni interne, il cranio viene deformato a causa delle forze di compressione e di trazione alla testa e alle estremità (Li et. al., 2010). Per queste ragioni diventa fondamentale il monitoraggio dell'avanzamento del travaglio e dell'ossigenazione fetale (Serrano & Ayres de Campos, 2021), in quanto nel momento in cui si verificano le contrazioni si ha una riduzione dell'apporto di ossigeno e il bambino viene sottoposto ad uno stress intenso (Diezi et. al., 2023).

Ci sono delle condizioni in cui il parto può andare incontro a delle complicanze, la più frequente è quella della sofferenza fetale legata alla mancanza di ossigeno prolungata durante il parto che richiede un'adeguata assistenza neonatale.

### 1.5 L'asfissia da parto

L'asfissia da parto è una condizione che si manifesta nel momento in cui vi è un'estrema riduzione dell'apporto di ossigeno nel feto durante la nascita e il punteggio Apgar a 1 minuto è inferiore a 7. Tale indice permette di identificare la gravità della condizione, si tratta di un'asfissia lieve e moderata quando il valore è tra 4-7, oppure grave nei casi in cui il punteggio è tra 0-3 (Aslam, et. al., 2014).

L'asfissia da parto può provocare ipossia<sup>4</sup> e ischemia<sup>5</sup> con danni globali ai sistemi d'organo. Viene definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come una condizione caratterizzata dalla carenza di respirazione alla nascita e la causa più comune della mortalità neonatale.

L'asfissia perinatale prevede un'alterazione negli scambi gassosi polmonari (ossigeno e anidride carbonica) o placentari che possono condurre a condizioni di ipossiemia<sup>6</sup> e ipercapnia<sup>7</sup> (Ottaviano, De Marchis & Orzalesi, 2001).

Durante l'insulto si ha una redistribuzione del flusso sanguigno (gittata cardiaca) per mantenere la perfusione degli organi vitali, tra cui il cervello a scapito degli altri sistemi, ad esempio il sistema gastrointestinale, di conseguenza gli organi privati del flusso vanno incontro ad una vasocostrizione e una riduzione dell'apporto di ossigeno (Collins & Popek, 2018). Qualora la perfusione cerebrale non venisse mantenuta è possibile andare incontro a una necrosi neuronale selettiva con un danno irreversibile (Collins & Popek, 2018). La Task Force on Neonatal Encephalopathy nel 2014 ha definito questa condizione come *Encefalopatia Ipossico-Ischemica*.

Si tratta di una sindrome neurologica neonatale caratterizzata da depressione del sistema nervoso centrale, alterata funzione neurologica nei primi giorni di vita del neonato che comporta difficoltà nella respirazione spontanea, depressione del tono muscolare e dei

---

<sup>4</sup> L'ipossia è una condizione di carenza dell'ossigeno a livello dei tessuti dell'organismo

<sup>5</sup> L'ischemia è la totale o parziale assenza di afflusso di sangue in un organo.

<sup>6</sup> L'ipossiemia è una condizione in cui il sangue arterioso contiene una quantità di ossigeno più bassa rispetto al normale.

<sup>7</sup> L'ipercapnia è una condizione caratterizzata dall'accumulo eccessivo di anidride carbonica nel sangue.



riflessi, convulsioni e anomalie dell'elettroencefalogramma (Nelson, & Leviton, 1991, Suppiej. et al., 2021).

L'asfissia e l'encefalopatia ipossico-ischemica possono essere viste come lungo un continuum: la sindrome rappresenta la gravità dell'insulto ipossico-ischemico dovuto dalla condizione di asfissia (Syvälahti, et al., 2023).

Il quadro clinico del neonato asfittico e la gravità dell'impatto sul sistema nervoso centrale variano sulla base di diversi parametri, tra i quali la durata dell'insulto, il timing, la severità, l'intensità delle interruzioni dell'apporto di sangue, l'età del cervello del neonato e le regioni interessate (Ranjan & Gulati, 2023) e può essere molto variabile anche nella manifestazione.

È possibile che alcuni neonati appaiano normali nelle prime ore dopo il parto e che peggiorino con l'insorgenza delle crisi convulsive, le quali sono presenti nel 50-60% dei casi (Ottaviano, De Marchis & Orzalesi, 2001).

In questo contesto, infatti, la rilevazione del tracciato EEG è un utile strumento nell'identificazione dei neonati ad alto rischio neurologico e delle eventuali crisi epilettiche neonatali che determinerebbero una prognosi più infausta (Suppiej et al., 2021).

La fisiopatologia dell'encefalopatia ipossico-ischemica è complessa, inizia con un ridotto apporto di sangue nel cervello del feto o del neonato che ha come conseguenza condizioni di ischemia e ipossia con deprivazione nutrizionale (Riljak et. all., 2016). La riduzione dell'apporto di ossigeno e di sangue provoca una cascata di cambiamenti biochimici, tra cui l'accumulo di un'eccessiva quantità di glutammato extracellulare, la generazione di radicali liberi e la conseguente attivazione della cascata dei mediatori dell'infiammazione, ma anche molto altro (Shah, Ohlsson & Perlamn, 2007). Sono questi eventi che determinano gli effetti dannosi a livello neurologico.

In figura 1.1 sono rappresentate le diverse fasi della sindrome.

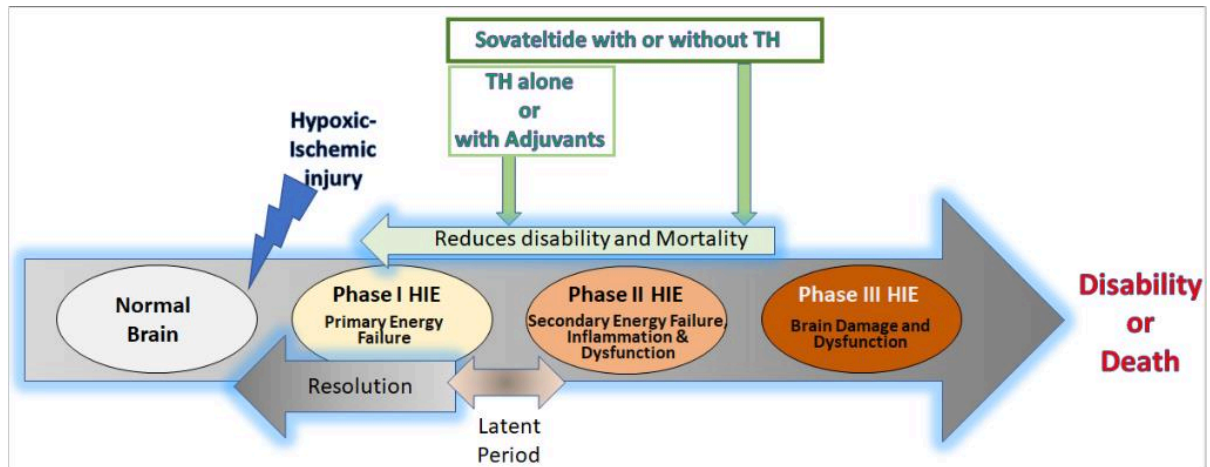


Figura 1.1 (Ranjan & Gulati, 2023).

La prima fase viene definita fase primaria acuta e ha inizio nel momento in cui l'apporto tra i nutrienti, come il glucosio e l'ossigeno diminuisce causando una riduzione del flusso sanguigno nel cervello, si ha un fallimento energetico primario nel tessuto neuronale. A questa fase segue un periodo latente che va dalle 6 alle 15 ore in cui è possibile agire per ripristinare il flusso sanguigno tramite operazioni di riperfusione e dunque risolvere l'insufficienza energetica primaria. È in questa fase in cui è possibile intervenire con i trattamenti quali l'ipotermia terapeutica e coadiuvanti (Ranjan & Gulati, 2023).

Qualora si verificasse un fallimento nella risoluzione, si entra nella seconda fase. L'insufficienza energetica secondaria si caratterizza per infiammazione eccessiva e disfunzione neuronale, la durata è variabile (da qualche ora a giorni); si verifica un aumento dell'eccitotossicità<sup>8</sup>, della citotossicità<sup>9</sup>, apoptosi<sup>10</sup>, attivazione microgliale e infiammazione (Allen & Brandon, 2011).

Questi eventi sono devastanti e molto impattanti a tal punto che possono portare alla terza fase della sindrome in cui il tessuto cerebrale è danneggiato, diminuisce la plasticità e il numero di neuroni e vi sono delle disfunzioni cerebrali che possono durare da giorni ad anni con cause importanti come disabilità neurologica e mortalità (Ranjan & Gulati, 2023).

<sup>8</sup> fenomeno di tossicità neuronale conseguente all'esposizione a concentrazioni relativamente alte di acido glutammico

<sup>9</sup> l'effetto di un agente di tipo chimico, fisico o biologico in grado di indurre danno ad una cellula.

<sup>10</sup> In biologia, il termine apoptosi indica una forma di morte cellulare programmata; è un processo che, in condizioni normali, contribuisce al mantenimento del numero di cellule di un sistema.

Sarnat e Sarnat nel 1976 classificarono la sintomatologia neurologica del neonato a termine asfittico in tre stadi progressivi di gravità:

- Stadio 1 – asfissia lieve, si caratterizza per ipereccitabilità, veglia protratta, riflessi vivaci, tono normale o aumentato, midriasi, tachicardia.
- Stadio 2 – asfissia moderata, si caratterizza per apatia, riflessi vivaci, ipotonia, convulsioni, miosi, bradicardia.
- Stadio 3 – asfissia grave, si caratterizza per coma, riduzione o assenza di riflessi, ipotonia, variabilità della dilatazione pupillare, variabilità della frequenza cardiaca.

La stadiazione clinica alla nascita o subito dopo è fondamentale per determinare la severità del danno ipossico-ischemico, per il trattamento e per la prognosi.

Sono diverse le cause che portano ad una condizione di asfissia da parto, possono essere presenti sia prima, sia durante che dopo la nascita (Millar et al., 2017).

Nel periodo *perinatale*, l'asfissia può essere causata da un alterato scambio materno-fetale dei gas sanguigni, oppure da incidenti del cordone ombelicale, emorragia placentare eccessiva o disturbi ipertensivi in gravidanza. Le cause che si possono osservare *nel momento del parto* sono una severa prematurità, restrizione della crescita fetale, diabete materno, posizione anomala del feto o infezione materna. Nel *periodo postnatale* l'asfissia può essere dovuta ad un trauma cranico/encefalico, severa prematurità o un difetto cardiaco congenito (Volpe, 2001, Martinez-Biarge *et al.* 2013, Millar *et al.* 2017, Murden *et al.* 2019).

Inoltre, è possibile identificare alcuni segni di sofferenza fetale prenatale, intrapartum e postpartum. Gli indicatori di una possibile asfissia prima della nascita sono un ritardo di crescita intrauterina, ridotti movimenti fetali, mancata risposta ai test da stimolo sullo stress indotto da ossitocina (Suppiej, 2001); quelli al momento del parto possono riguardare, ad esempio, la decelerazione del battito cardiaco del feto, il ritardo nell'inizio della respirazione spontanea e un indice di Apgar basso (Suppiej, 2001). Infine, tra i sintomi postpartum si può osservare una difficoltà nell'iniziare e mantenere il respiro spontaneo, la depressione del tono muscolare e dei riflessi, convulsioni e danni ai sistemi d'organo (Suppiej, 2001).

A livello neuropatologico, le conseguenze di un danno ipossico-ischemico sono diverse tra i neonati nati a termine e pretermine, in quanto in quest'ultima situazione si ha anche

un'interruzione nella continuità fisiologica di sviluppo. Ad esempio, tra gli effetti neurologici che colpiscono maggiormente i nati a termine si ha lo stato marmorato<sup>11</sup>, la lesione cerebrale parasagittale e la lesione cerebrale ischemica focale e multifocale (Suppiej, 2001). Nel primo caso si tratta di una lesione causata dall'eccesso di glutammato, infatti, affinché si verifichi, è necessario che ci sia un determinato sviluppo cerebrale (Rennie, 1997, Van de Ven et al., 2001); nel secondo caso ci si riferisce ad un danno che coinvolge la corteccia cerebrale e la sostanza bianca sottocorticale (Van de Ven et al., 2001) e, infine, il terzo caso riguarda un infarto cerebrale con localizzazione all'emisfero sinistro (Suppiej, 2001).

Al contrario, la leucomalacia periventricolare colpisce più frequentemente il nato pretermine (Suppiej, 2001). Si tratta di una lesione che prevede la necrosi della sostanza bianca intorno ai ventricoli (*Eubrain*, n.d.).

Per finire, si può osservare anche la necrosi neuronale selettiva che si manifesta sia nel neonato a termine che pretermine (Suppiej, 2001). Si tratta della morte dei neuroni a causa della carenza di ossigeno e, nel neonato a termine, tra le regioni cerebrali più colpite si ha l'ippocampo, gli strati profondi della corteccia, i nuclei della base e il talamo (Shah, Ohlsson & Perlman, 1997, Rennie, 1997, Pellicer et al., 1998). Tra le regioni bulbari si può trovare il trigemino (Volpe, 1995), che è un nervo che porta al cervello le informazioni percepite a livello del volto, qualora fosse danneggiato può provocare la nevralgia del trigemino una condizione dolorosa cronica (Busch et al., 2004).

Essere a conoscenza delle regioni che possono essere maggiormente impattate a livello cerebrale da un danno ipossico-ischemico è importante per comprendere le possibili conseguenze che i bambini possono manifestare. Seppure il risultato neurologico più severo sia la paralisi cerebrale infantile che può essere associata ad epilessia e/o ritardo cognitivo (Suppiej, 2001), ci possono essere anche i cosiddetti «minor impairment» che possono emergere a partire dall'età scolare quando le richieste dell'ambiente iniziano ad aumentare (Suppiej, 2001). I deficit minori possono riguardare sia difficoltà cognitive (ad esempio disturbi specifici degli apprendimenti), sia difficoltà di tipo neuro-comportamentale, quali disturbi del temperamento, delle competenze sociali e deficit di attenzione selettiva (Suppiej, 2001). Le criticità dipendono dal tipo di insulto cerebrale

---

<sup>11</sup> A livello microscopico si ha perdita neuronale, gliosi e ipermielinizzazione, da cui deriva il nome stesso «status marmorato»

associato alla condizione di encefalopatia, ad esempio possono coinvolgere l'ippocampo e lo striato che sono aree deputate a specifiche funzioni cognitive, quali memoria e attenzione. Di conseguenza è possibile ipotizzare che questo tipo di lesione possa avere un ruolo nella patogenesi di diversi disturbi, tra i quali il disturbo da deficit di attenzione e/o iperattività (ADHD) o il disturbo dello spettro dell'autismo (Suppiej, 2001). Così come, è possibile ipotizzare che un danno che coinvolge il nervo del trigemino possa essere l'origine di un dolore cronico.

Tuttavia, è fondamentale un lungo periodo di monitoraggio in quanto il cervello è in continua evoluzione e sottili deficit funzionali possono diventare evidenti anche in età più avanzate.

Diversi studi hanno evidenziato come, tendenzialmente, bambini con encefalopatia lieve – moderata hanno risultati a livello cognitivo e neuropsicologico che non differiscono in maniera rilevante rispetto ai gruppi di controllo (Suppiej, 2001). Per quanto concerne la correlazione tra i problemi comportamentali e la condizione di asfissia, la letteratura è ancora scarsa (Suppiej, 2001).

#### *1.6 Procedura di assistenza neonatale per il neonato asfittico: le Unità di Terapia Intensiva Neonatale e l'Ipotermia Terapeutica.*

Alla nascita i neonati che hanno riscontrato delle problematiche pre/perinatali vengono sottoposti a delle procedure di assistenza neonatale per incrementare le loro possibilità di sopravvivenza. Tali cure possono avvenire all'interno delle unità di Terapia Intensiva Neonatale (TIN) e, ad oggi, la terapia che risulta essere la più efficace in termini di riduzione del rischio di morte e/o di disabilità neurologica grave nelle condizioni di asfissia da parto è l'ipotermia terapeutica che permette anche di diminuire la probabilità di una paralisi cerebrale grave e di morte e disabilità del neurosviluppo da moderata a grave (Shah et al., 2007).

##### *1.6.1 Le unità di Terapia Intensiva Neonatale*

Alla nascita il neonato asfittico viene portato nelle unità di TIN che però sono ambienti altamente stimolanti per il neonato e che possono avere un impatto significativo sulla sua maturazione biologica (Mento & Bisiacchi, 2013). Al loro interno i neonati vengono esposti precocemente a una stimolazione intensa e inaspettata, come luci, suoni, odori e segnali di pressione (Cainelli, et. al., 2021), a differenza di quanto accade quando

il feto è all'interno dell'utero che funge da sistema di protezione fisica e biologica. Infatti, ad esempio, nel grembo il liquido amniotico permette di attenuare i movimenti fetali e gli stimoli visivi, come la luce, e uditivi vengono filtrati e ridotti con un effetto indiretto sul feto stesso (*Humana Italia*, n.d.).

L'impatto precoce all'esposizione sensoriale extrauterina potrebbe essere deleterio nel caso di un nato prematuro, in quanto l'ambiente in cui viene inserito è molto sollecitante e può essere percepito disturbante da un cervello ancora immaturo e ipersensibile i cui meccanismi neurobiologici, eccitati dalle cure della TIN, risultano essere ancora acerbi (Mento & Bisiacchi, 2013). Questo è vero tanto per un nato pretermine quanto per un neonato a termine. Studi presenti in letteratura si sono concentrati sulle possibili conseguenze legate all'esposizione alle cure in TIN nei bambini con storie di complicanze alla nascita. Alcune ricerche attraverso l'uso della risonanza magnetica (MRI) hanno dimostrato come le dimensioni e la struttura del cervello nei neonati ricoverati in questi ambienti possano essere alterati nella crescita e nei volumi di alcune regioni come ad esempio della corteccia cerebrale, cervelletto e ippocampo (Smyser, et. al., 2016; Asl, et. al., 2004); inoltre, le cure delle TIN, possono influenzare negativamente lo sviluppo delle connessioni neuronali (Smyser, et. al., 2016). È stato riscontrato che le procedure invasive durante il periodo di cura neonatale sono associate ad alterazioni nella microstruttura della sostanza bianca, cruciale per la trasmissione dei segnali tra diverse regioni cerebrali, con un impatto significativo sullo sviluppo cerebrale del neonato (Vinall, et. al., 2014). Il piccolo deve mettere in atto una serie di cambiamenti per adattarsi all'ambiente della TIN e, tendenzialmente, il neonato prematuro risulta essere più impattato da questo tipo di condizione a causa della sua immaturità biologica. Questa situazione può avere degli effetti persistenti sullo sviluppo del controllo autonomo dimostrato dall'alterata *heart rate variability* (HRV) (Yiallourou, et. al., 2013). L'HRV è una misura fisiologica ottenuta dagli intervalli interbattito cardiaci che riflette il controllo simpato-vagale. Si è visto che, ad esempio, nei bambini prematuri emerge una predominanza della modulazione simpatica della frequenza cardiaca con un ridotto contributo della divisione parasimpatica (Yiallourou et. al., 2013); inoltre la maturazione del sistema nervoso autonomo è accompagnata da un aumento dell'HRV con un incremento dell'attività parasimpatica che non viene registrato nei bambini che nascono pretermine (Longin, 2006).

Anche gli studi di Grunau e collaboratori (2004, 2005) hanno dimostrato che le cure offerte in TIN espongono i neonati ad uno stress continuo, in quanto vengono sottoposti a manipolazioni frequenti, rumore, e separazione dai genitori. La risposta allo stress è determinata dall'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) che mette in circolo il cortisolo e le catecolamine con effetti sul cervello stesso (Bear, Connors & Paradiso, 2016). Infatti, può portare a cambiamenti strutturali nelle regioni legate alla regolazione dello stress, come l'amigdala e l'ippocampo. Inoltre, i recettori del cortisolo, i glucocorticoidi, sono concentrati particolarmente nella corteccia prefrontale che è la sede delle funzioni esecutive (FE) quali memoria di lavoro, controllo inibitorio, pianificazione, organizzazione, ragionamento, flessibilità cognitiva e risoluzione dei problemi (Atkinson & Hilgard, 2017). Queste funzioni permettono di inibire una risposta o di procrastinarla in relazione al contesto, di pianificare in maniera strategica e flessibile i comportamenti, di avere una rappresentazione mentale del compito che include sia le informazioni rilevanti codificate nella memoria sia gli obiettivi futuri da raggiungere (Welsh, & Pennington, 1988). Lo sviluppo tipico delle funzioni esecutive sembra svolgere un ruolo cruciale nell'acquisizione delle competenze sociali dei bambini e nelle capacità cognitive necessarie per affrontare con successo le sfide ambientali tipiche della loro età (Blair, Zelazo & Greenberg, 2016). Mentre la loro compromissione può essere associata a difficoltà neurologiche, neuropsicologiche e psicopatologiche in età evolutiva (Valeri & Stievano, 2007).

Le FE nei bambini non sono completamente mature in quanto lo sviluppo della corteccia prefrontale avviene tardivamente. Tuttavia, diversi autori hanno cercato di delineare delle traiettorie di sviluppo delle stesse, ad esempio Blair, Zelazo, Greenberg (2016) hanno osservato come l'inibizione e la memoria di lavoro sembrano svilupparsi prima e possono essere alla base dello sviluppo adeguato delle altre FE. Mentre secondo Welsh, Groisser and Pennington (1988) a partire dai 6 anni si ha la semplice pianificazione e ricerca visiva, all'età di 10 anni matura la capacità di mantenere il giusto atteggiamento in relazione all'ambiente, la verifica delle ipotesi e il controllo degli impulsi ed infine nell'adolescenza si acquisisce una completa capacità di pianificazione, di sequenza motoria e di fluency verbale. Invece, secondo Levin e collaboratori (1991) tra i 7 e 12 anni circa si osserva un aumento della sensibilità ai feedback, delle capacità di problem solving, della formulazione di concetti e del controllo dell'impulsività, dai 12 ai 15 anni circa si registra

un miglioramento delle strategie e dell'efficienza della memoria, della pianificazione, del problem solving e nella capacità di formulare ipotesi. È possibile considerare lo sviluppo funzionale delle FE un processo caratterizzato da diverse tappe con tempi diversi che sono in linea con la maturazione biologica.

Studi condotti con bambini nati prematuri hanno evidenziato come la FE risultano essere deficitarie in età scolare e tale deficit può essere riconducibile ad un immaturo sviluppo del sistema nervoso centrale (Mento & Bisiacchi, 2013).

Ricerche più recenti di Suppiej e Cainelli (2017, 2021) hanno osservato i tracciati EEG nei bambini nati prematuri e hanno messo in evidenza la presenza di una maggiore attività lenta che potrebbe indicare un cervello acerbo e una vulnerabilità neurobiologica tale per cui le funzioni neuropsicologiche complesse non riuscirebbero ad emergere (Cainelli, et. al., 2021).

Di conseguenza, seppure l'assistenza neonatale risulti essere essenziale per i bambini che hanno incontrato problematiche durante il parto per poter incrementare le possibilità di sopravvivenza degli stessi (Vinall et al., 2014), questo tipo di esperienza precoce può avere un impatto negativo che può incidere sulle loro traiettorie di sviluppo che risultano essere già atipiche.

Conoscere questi aspetti dal punto di vista clinico permette di mettere in atto degli accorgimenti per rendere le TIN ambienti più ecologici possibili, andando a ridurre l'eccesso di stimolazione e rendendoli più accoglienti e familiari per il bambino. È proprio in relazione a questo aspetto che si sta sviluppando una nuova linea di ricerca che sostiene l'importanza di un ambiente sensoriale extrauterino adeguatamente strutturato per poter produrre degli effetti positivi sullo sviluppo cerebrale (Mento & Bisiacchi, 2013).

### *1.6.2 L'Ipotermia Terapeutica*

Il neonato asfittico viene sottoposto a numerose procedure invasive e non (Angeles et. al., 2005). Questo tipo di assistenza, seppure sia essenziale per i neonati che hanno avuto delle problematiche pre-perinatali, provoca dolore e stress prolungato in un periodo in cui lo sviluppo cerebrale è in rapida crescita (Anand, 2000) e, soprattutto nella prima settimana postnatale, il cervello è particolarmente vulnerabile agli effetti dell'insufficienza energetica dovuta dall'ipossia (Jensen et al., 1993).



Attualmente il protocollo di ipotermia terapeutica è considerato lo standard di cura per questo tipo di condizione. Diversi studi hanno dimostrato come il trattamento sia valido per i neonati che hanno subito insulti perinatali (Ranjan & Gulati, 2023). Le linee guida neonatali suggeriscono l'ipotermia terapeutica come procedura di elezione per l'encefalopatia neonatale. In letteratura sono presenti alcuni trial clinici che ne hanno testato l'efficacia e la sicurezza. Lo studio di Shankaran e collaboratori (2005) ha messo in evidenza come l'ipotermia corporea totale possa ridurre il rischio di morte o disabilità nei neonati affetti da encefalopatia ipossico-ischemica moderata o grave. Anche Azzopardi e collaboratori (2009) hanno dimostrato come tale procedura possa portare ad un miglioramento dei risultati neurologici nei sopravvissuti. Tuttavia, le ricerche sono state condotte solo pochi anni fa e ancora non sono presenti studi a lungo termine che permettano di comprendere gli effetti che tale procedura può avere nell'adulto.

Ad oggi, l'ipotermia terapeutica rappresenta il trattamento di scelta per il neonato asfittico a termine (età gestazionale  $\geq 35$  settimane) (Tagin et al., 2012).

Sebbene l'esatto meccanismo di azione della terapia non sia ancora conosciuto, sembrerebbe agire attraverso l'arresto della cascata degli eventi biologici sopradescritti. Per comprenderne l'efficacia è importante pensare alla fisiopatologia dell'insulto ipossico-ischemico (presentata precedentemente), per cui diventa essenziale intervenire tempestivamente nel periodo latente, tra le 6 e le 15 ore prima che i processi dannosi della fase secondaria possano iniziare e continuare per una durata sufficiente a consentire la risoluzione del deterioramento secondario (Wassink et al., 2014).

L'ipotermia terapeutica prevede l'abbassamento della temperatura (Peliowski-Davidovich, 2012), può essere sistemica quando riguarda l'intero corpo oppure selettiva quando prevede solo il raffreddamento della testa (Shah et al., 2007). La temperatura viene portata rispettivamente a circa 33,5°C e a 34,5°C (Shah et al., 2007) per una durata di circa 72 ore, affinché ci possa essere la riduzione del metabolismo cerebrale che è di circa il 5% per ogni calo di temperatura di 1 grado (Laptook et al., 1995). Successivamente si procede con un lento riscaldamento.

Grazie alla diminuzione della domanda metabolica cerebrale, si abbassa il tasso di consumo di ossigeno ed il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori, come ad esempio il glutammato (Wassink et al., 2014 & Kurisu et al., 2019). Infatti, a seguito di un insulto ipossico-ischemico si avviano spontaneamente una serie di processi biochimici adattivi il

cui ruolo è quello di ridurre la temperatura e aumentare il rilascio di neurotrasmettitori inibitori, come ad esempio l'acido gamma – aminobutirrico [GABA] nel cervello per ridurre la richiesta di ossigeno e contenere l'impatto dell'insulto (Dickey et al., 2011). Questa risoluzione naturale, che avviene a seguito della prima fase in circa 30-60 minuti (Tan et al., 1996; Fraser et al., 2008), sembra essere accelerata dal raffreddamento indotto dall'ipotermia (Wassink et al., 2014). Essa favorisce l'inibizione della cascata di eventi biochimici garantendo un effetto neuroprotettivo rispetto ai possibili danni cerebrali che tale condizione può causare (Thoresen & Whitelaw, 2005). Infatti, sono le possibili lesioni al cervello che si possono verificare a seguito dell'insulto e in modo particolare durante la seconda fase, ad essere l'obiettivo degli interventi preventivi (Inder & Volpe, 2000).

Il danno cerebrale determina una cascata infiammatoria che consiste nell'aumento del rilascio di citochine<sup>12</sup> e interleuchine<sup>13</sup> (IL) (Hagberg et al., 2012). Questi composti esacerberebbero il danno ritardato attraverso la neurotossicità diretta, l'induzione dell'apoptosi e promuovendo il passaggio dei leucociti nel cervello ischemico attraverso le pareti dei capillari senza che vi siano lesioni delle stesse (Wassink et al., 2014). A livello sperimentale il raffreddamento indotto dall'ipotermia sopprime questa reazione infiammatoria (Roelfsema et al., 2004).

Tuttavia, questa terapia presenta anche degli effetti collaterali, tra cui la bradicardia, l'ipotensione, la trombocitopenia e molto altro (Ranjan & Gulati, 2023).

Inoltre, il neonato è posto in una condizione inadeguata per il corretto sviluppo delle funzioni autonome nei primi giorni postnatali, poiché la sua temperatura corporea è estremamente bassa e potrebbe essere dolorosa. Inoltre, l'ambiente, come descritto precedentemente, è intensamente stimolante e potrebbe alterare ulteriormente lo sviluppo del neonato già impattato.

---

<sup>12</sup> Molecole di natura proteica che si legano a specifici recettori e forniscono istruzioni precise alle cellule

<sup>13</sup> Piccole molecole che appartengono alle citochine, prodotte principalmente dalle cellule *T-helper* del sistema immunitario

### *1.7 Il dolore durante l'assistenza neonatale*

Come accennato nel paragrafo 1.6 le cure offerte della terapia intensiva neonatale e il protocollo di ipotermia terapeutica si associano spesso a dolore e disagio che può portare a somministrare a circa il 33% dei neonati farmaci analgesici, tra cui gli oppioidi (Angeles et. al., 2005). Il trattamento del dolore è fondamentale in quanto alcuni studi condotti sugli animali hanno evidenziato come un'esposizione prolungata ad esso e allo stress ripetitivo possa provocare l'accensione delle fibre C del dolore causando il rilascio di glutammato (neurotrasmettitore eccitatorio) e l'attivazione dei suoi recettori NMDA (Bennett, 2000). La concentrazione di glutammato aumenta durante l'insulto ipossico-ischemico contribuendo ai danni cerebrali (Angeles et al., 2005). Per questi motivi, diventa essenziale l'inibizione del rilascio del suddetto neurotrasmettitore attraverso la somministrazione di farmaci analgesici oppioidi, come ad esempio la morfina e il fentanyl. Questi farmaci favoriscono il rilascio di oppioidi, neurotrasmettitori inibitori che contrastano la liberazione di glutammato (Julien, 2012). I neurotrasmettitori oppioidi sono ampiamente diffusi nel sistema nervoso centrale (Julien, 2012) e tra le loro funzioni rientra la modulazione del dolore e il controllo cardiorespiratorio (Pasternak, 1993). Gli oppioidi endogeni vengono rilasciati durante l'insulto ipossico-ischemico (Armstead, 1995) e congiuntamente a quelli esogeni hanno un effetto neuroprotettivo riducendo l'eccitotossicità (Angeles, et al., 2005).

Lo studio di Angeles e collaboratori (2005) ha dimostrato che l'uso di oppioidi in neonati con asfissia nella prima settimana dopo la nascita, nel breve termine può avere effetti benefici ed aumentare la tolleranza ipossico-ischemica e a lungo termine non ha effetti dannosi significativi.

Sulla base di queste informazioni si presenta, a titolo esemplificativo, il protocollo di ipotermia terapeutica applicato dalla TIN dell'ospedale universitario di Padova che è stato applicato ai partecipanti del presente studio. Erano previste 72 ore di raffreddamento della temperatura, seguite da un periodo di riscaldamento di circa 0,5°C/h; durante tutto il trattamento ai neonati poteva essere fatta un'infusione di fentanyl per prevenire il disagio ed il dolore.

In sintesi, lo sviluppo cerebrale durante la vita fetale e neonatale è un processo complesso e delicato, strettamente influenzato dall'ambiente intrauterino e dalle condizioni perinatali. L'asfissia, in particolare, rappresenta una delle principali minacce a questo

sviluppo, con potenziali conseguenze a lungo termine sulla funzionalità cerebrale e sulla qualità della vita. La comprensione dei meccanismi attraverso cui l'asfissia e la cura della stessa influiscono sul cervello in via di sviluppo è cruciale per identificare strategie terapeutiche efficaci e interventi precoci.

Questa prospettiva ci conduce naturalmente a un'altra dimensione critica del sistema nervoso: il suo sviluppo complessivo e la complessa esperienza del dolore. Nel prossimo capitolo verrà approfondito come il sistema nervoso si sviluppa e come la percezione del dolore, già presente nelle prime fasi della vita, si intreccia con il processo di maturazione neurologica, sottolineando l'importanza di riconoscere e gestire adeguatamente il dolore nel neonato.

## CAPITOLO 2

### *2.1 Lo sviluppo del sistema nervoso*

Lo sviluppo del sistema nervoso è noto come neurogenesi, un processo complesso che inizia in fase embrionale e continua dopo la nascita (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

Il sistema nervoso è così diviso: centrale (SNC) e periferico (SNP).

Come accennato nel capitolo precedente, il SNC è composto dal cervello che comprende encefalo, telencefalo, cervelletto e tronco encefalico e dal midollo spinale, quest'ultimo mette in comunicazione il cervello con il resto del corpo attraverso la trasmissione degli impulsi nervosi ed è coinvolto nei riflessi spinali (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

Il sistema nervoso periferico favorisce la comunicazione tra il SNC e il corpo ed è ulteriormente suddiviso in: sistema nervoso somatico (SNS) che controlla i movimenti volontari del corpo e le sensazioni cutanee coscienti, sistema nervoso autonomo o viscerale (SNA) che regola le funzioni corporee involontarie, come la digestione, la frequenza cardiaca e la respirazione.

All'interno di questo elaborato verrà approfondito il sistema nervoso autonomo in quanto si considera centrale il ruolo che riveste per il neonato durante il passaggio dall'ambiente prenatale a quello postnatale garantendo la sopravvivenza del piccolo (Porges & Furman, 2011). Tra l'ultimo trimestre di gravidanza e il primo anno postnatale avvengono una serie di rapidi cambiamenti che forniscono al neonato la capacità di regolare il proprio stato fisiologico in relazione all'ambiente, di respirare, procurarsi il cibo (riflesso di suzione) e di mantenere la corretta temperatura (Porges & Furman, 2011).

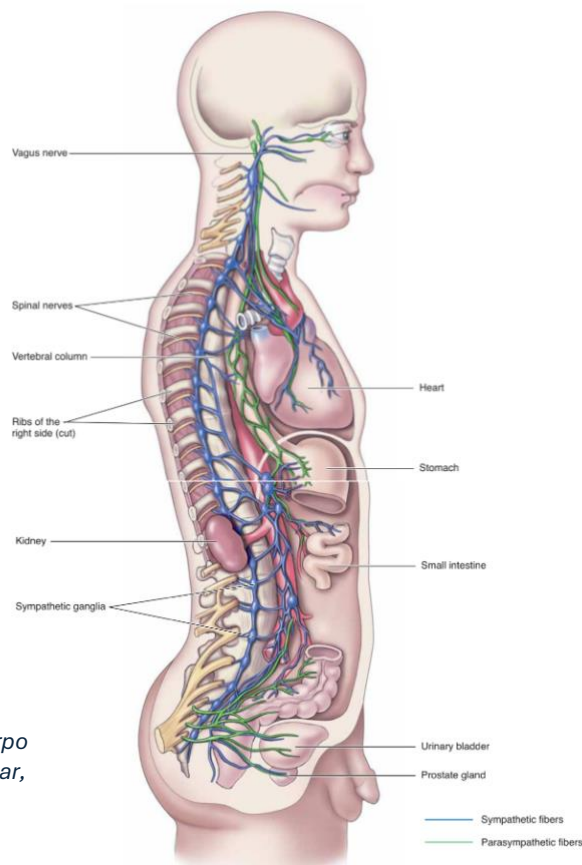
### *2.2 Il sistema nervoso autonomo*

Il sistema nervoso autonomo si sviluppa a partire dalla 4° settimana di gestazione; tuttavia, la sua maturazione completa avviene tra il secondo trimestre di gravidanza fino al termine della stessa e prosegue dopo la nascita (Porges & Furman, 2011). Il SNA continua a maturare e a stabilire connessioni funzionali, la completa maturazione può proseguire fino all'infanzia.

Esso ha il compito di comandare ogni tessuto ed organo del corpo che è innervato ad eccezione delle fibre muscolo-scheletriche che sono sotto il controllo del SNS (Bear, Connors & Paradiso, 2016). Inoltre, il SNA viene suddiviso in due componenti: simpatica

e parasimpatica. La prima si attiva per preparare il corpo a rispondere a situazioni di stress o emergenza, reale o percepita attivando la risposta di «lotta o fuga», la seconda promuove le funzioni di «riposo e digestione», riducendo la frequenza cardiaca, stimolando la digestione e conservando energia; essa opera con calma per il bene a lungo termine (Bear, Connors & Paradiso, 2016). L'innervazione di queste due divisioni e i percorsi sono distinti sebbene operino in parallelo, tuttavia non possono essere stimolate intensamente allo stesso tempo in quanto agiscono con obiettivi differenti, per questi motivi il SNC inibisce la funzione di una divisione quando l'altra è attiva (Bear, Connors & Paradiso, 2016), sebbene oggi si sappia che la loro attività reciproca sia più integrata e più complessa.

Le attività delle due divisioni sono in un perfetto equilibrio, ad esempio il cuore è innervato e modulato da entrambe, la componente simpatica è responsabile di un aumento della frequenza del battito cardiaco, mentre l'attività parasimpatica lo rallenta. Analogamente anche i muscoli lisci del tratto gastrointestinale sono innervati da entrambe le divisioni, in questo caso la componente parasimpatica stimola la digestione, mentre la parte opposta la inibisce (Bear, Connors & Paradiso, 2016).



*Figura 2. 1 Illustrazione della cavità del corpo sezionata sagittale a livello dell'occhio (Bear, Connors & Paradiso, 2016).*

Tuttavia, non tutti i tessuti e gli organi sono innervati da entrambe, in figura 2.1 viene mostrata l'innervazione specifica di ciascuna.

I gangli<sup>14</sup> paravertebrali e quindi tutte le stazioni lungo la colonna vertebrale sono innervati dalla divisione simpatica; mentre il parasimpatico innerva i visceri e i suoi gangli si trovano a livello sacrale e spinale ed innervano i vari organi, ma l'innervazione della divisione parasimpatica deriva in gran parte dal nervo vago, che è uno dei nervi cranici che emergono dal midollo (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

Il SNA innerva tre tipi di tessuto:

- ghiandole secrete (salivari, sudoripare, lacrimali e varie ghiandole che producono muco);
- muscolo cardiaco;
- muscolo liscio.

Più nello specifico i vasi sanguigni della pelle e le ghiandole sudoripare sono innervati ed eccitati dalla componente simpatica, mentre le ghiandole lacrimali si attivano grazie alla componente parasimpatica.

Come accennato in precedenza, il nervo vago assume un ruolo centrale per il SNA, è il principale rappresentante delle fibre nervose che costituiscono la divisione parasimpatica (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

Il nervo vago è il decimo nervo cranico e origina nel tronco encefalico. Esso presenta molteplici e fondamentali funzioni per il controllo delle attività parasimpatiche del sistema digerente, dei polmoni e del cuore; inoltre, trasmette al SNC le informazioni sensitive gustative e le informazioni sensitive dai visceri addominali e toracici (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

Rappresenta il nervo più lungo del SNA e si dirama in due parti: il ramo dorso-vagale e il ramo ventro-vagale. Quest'ultimo, a sua volta, è suddiviso in due componenti, una componente visceromotoria, che regola le viscere al di sopra del diaframma (cuore e respiro), e una componente somatomotoria, che regola i muscoli del collo, della faccia e della testa (il sorriso, il contatto oculare, la vocalizzazione, l'ascolto) (Porges & Furman, 2011).

---

<sup>14</sup> Nodulo di tessuto nervoso disposto lungo il decorso dei nervi encefalici, spinali e neurovegetativi.

Questi aspetti sono fondamentali per comprendere le teorie sviluppate negli ultimi anni, come quella Polivagale di Porges (2003) e la teoria Neuroviscerale di Julian Thayer (2009), secondo le quali il sistema nervoso influenza gli stati emotivi e viceversa e un ruolo centrale viene assunto proprio dal nervo vago. Tale nervo nei mammiferi quando è mielinizzato funziona come un freno vagale attivo il che significa che inibisce e favorisce il recupero del tono vagale al cuore e di conseguenza l'individuo si calma (Porges et. al., 1996). Tuttavia, alla nascita esso non è completamente mielinizzato, gli studi hanno evidenziato che è presente un aumento del numero totale di fibre vagali mielinizzate a partire dalla 24esima settimana di gestazione fino all'adolescenza con picchi di incremento tra la 30-32esima settimana fino a 6 mesi dopo il parto (Sachis et. al., 1982). Come presentato nel paragrafo precedente, le due divisioni (simpatica e parasimpatica) non sono da interpretare come antagoniste, ma funzionano insieme nella gestione delle situazioni di pericolo innescando due meccanismi di difesa. Tuttavia, secondo la teoria Polivagale si ha una terza modalità di risposta del SNA che viene definita come «sistema di impegno sociale», questa corrisponde ad un insieme di attivazione e calma che opera attraverso un'unica influenza nervosa in cui le due ramificazioni del nervo vago sono essenziali.

La Teoria Polivagale sostiene che i due rami del nervo vago hanno entrambi la funzione di calmare il corpo, ma lo fanno attraverso meccanismi differenti, uno favorisce l'interazione e la connessione sociale, mentre l'altro è responsabile del rilassamento e della disconnessione.

Il ramo dorso-vagale è il più antico in termini evolutivi, si sviluppa a partire dalla 9° settimana di gestazione ed è costituito da fibre vagali non mielinizzate e, per questo motivo, è associato alle risposte di sopravvivenza più primitive degli animali, come rettili e anfibi. Questo ramo è responsabile delle reazioni di immobilizzazione o "congelamento": quando viene attivato, può causare uno stato di blocco fisico o dissociazione. Oltre a influenzare il cuore e i polmoni, il ramo dorsale agisce anche sugli organi situati al di sotto del diaframma, contribuendo agli aspetti digestivi.

Il ramo ventro-vagale, invece, si sviluppa più tardivamente, a partire dalla 24esima settimana di gestazione e si protrae fino al primo anno di vita postnatale. È costituito da fibre vagali mielinizzate e permette strategie di risposta alle minacce più complesse.



Questo ramo regola le funzioni corporee al di sopra del diaframma e gioca un ruolo fondamentale nel sistema di coinvolgimento sociale. Il nervo ventro-vagale calma l'attività corporea in modo graduale, permettendo un'attivazione più sfumata rispetto a quella simpatica.

Mentre l'attivazione del ramo ventro-vagale dura solo pochi millisecondi, quella del sistema simpatico si protrae per alcuni secondi e avvia una serie di reazioni chimiche che possono richiedere da 10 a 20 minuti prima di riportare il corpo allo stato di quiete. Al contrario, l'attivazione del ramo ventrale-vagale non scatena tali reazioni chimiche, consentendo un rapido passaggio dallo stato di allerta a quello di calma.

Entrambi i circuiti vagali esercitano degli effetti cronotropi, ovvero rallentano la frequenza cardiaca (Porges & Furman, 2011).

Il sistema nervoso simpatico cardioeccitatorio si sviluppa successivamente al ramo dorso-vagale ma prima del ramo ventro-vagale, e la sua attività, caratterizzata da un rilascio di catecolamine, provoca effetti sia sulla frequenza cardiaca (cronotropici) sia sulla forza di contrazione del cuore (inotropici).

Il vago mielinizzato riveste un ruolo cruciale per i neonati, poiché consente loro di interagire e distaccarsi dal caregiver e di esplorare le interazioni sociali come mezzo per regolare sia la fisiologia sia il comportamento (Porges & Furman, 2011). La modulazione del freno vagale influisce su vari processi vitali, tra cui i riflessi vagali legati all'alimentazione, la capacità di autoregolazione e calma, e l'abilità di coinvolgere gli altri e ricevere conforto da loro (Porges & Furman, 2011).

Lo stato del freno vagale può essere misurato tramite l'aritmia sinusale respiratoria (RSA), un fenomeno fisiologico che riflette la sincronizzazione tra la frequenza cardiaca e la respirazione: all'aumentare della RSA, la frequenza cardiaca diminuisce. Questa misura è indicativa dell'equilibrio tra il sistema simpatico e vagale, evidenziando in particolare il controllo vagale sul cuore (Palomba & Stegagno, 2004).

Le ricerche disponibili in letteratura indicano che l'RSA durante la prima infanzia rappresenta il flusso funzionale del vago mielinizzato, e la sua reattività e capacità di recupero efficaci dipendono sia dalla quantità di fibre vagali mielinizzate sia dal rapporto tra fibre vagali mielinizzate e non mielinizzate (Porges & Furman, 2011).

La letteratura, inoltre, evidenzia un aumento della RSA durante l'ultimo trimestre e nei primi mesi dopo il parto (Porges & Furman, 2011).

Di conseguenza è plausibile sostenere che condizioni come la prematurità, EII, malattie o negligenza parentale possono interferire con lo sviluppo del circuito vagale, portando a una maturazione atipica che potrebbe influenzare la mielinizzazione del nervo vago, le connessioni interneurali nel tronco cerebrale (che collegano il viso al cuore), e altri aspetti neurofisiologici. Queste anomalie possono manifestarsi con una RSA ridotta, una reattività meno efficiente e difficoltà nella regolazione dello stato comportamentale. Poiché il vago non mielinizzato è filogeneticamente più antico rispetto al vago mielinizzato, in questi casi il neonato finisce per dipendere principalmente dal sistema nervoso simpatico e dal vago non mielinizzato (Porges & Furman, 2011).

Le limitazioni nello sviluppo del SNA, evidenziate da una bassa RSA e difficoltà nella sua regolazione, possono abbassare le soglie di sensibilità ai segnali ambientali negativi o ambigui, causando iperattività e gravi difficoltà nell'autoregolazione (Porges & Furman, 2011).

La teoria Neuroviscerale di Thayer (2009) non si discosta molto da quella appena descritta ma integra, in un modello più complesso ed esteso, il funzionamento del SNA e del SNC; infatti, l'autore descrive un modello di integrazione tra i sistemi autonomici (ad esempio il cuore), attentivi e affettivi che cooperano per supportare la regolazione emotiva e l'adattabilità dell'individuo. Tale regolazione emotiva avviene tramite processi inibitori di feedback negativi che limitano l'eccitazione e qualora ci fosse un fallimento si attiverebbero i meccanismi di feedback positivo tali per cui si avrebbero disinibizione e disfunzioni autonome ed emotive. Secondo Thayer le emozioni sono risposte autoregolatrici che sincronizzano i diversi sistemi fisiologici per affrontare le sfide dell'ambiente, guidano il comportamento e consentono all'organismo di adattarsi in modo flessibile alle situazioni. Nella teoria di Thayer assume un ruolo centrale, come stima del funzionamento del SNA, l'HRV descritta nel successivo paragrafo.

### *2.2.1 L'Heart Rate Variability*

Il funzionamento del SNA viene solitamente stimato usando l'HRV, che rappresenta la variabilità intrinseca del battito cardiaco e si ottiene dagli intervalli interbattito (IBI) (Palomba & Stegagno, 2004). Essa fornisce informazioni in merito al controllo simpato-vagale del cuore e riflette la maturazione del sistema nervoso autonomo (Cainelli et. al., 2022). Dall'HRV si può ottenere una stima dell'aritmia sinusale

respiratoria (RSA) che è la variazione del ritmo cardiaco che si verifica in relazione alla respirazione. La frequenza cardiaca aumenta durante l'inspirazione e diminuisce durante l'espirazione, questo fenomeno riflette una buona regolazione del sistema nervoso autonomo, in particolare dell'attività del nervo vago. La RSA permette di osservare delle componenti fondamentali dell'HRV, quelle a bassa frequenza, definite low frequency (LF) e quelle ad alta frequenza chiamate high frequency (HF). Il rapporto tra le LF e le HF indica l'equilibrio sul cuore tra la divisione simpatica e parasimpatica, un aumento di tale rapporto suggerisce un predominio del tono simpatico.

Per osservare quantitativamente questa capacità di adattamento dell'individuo, gli studiosi utilizzano la HRV come indice della regolazione autonoma e dell'efficienza sulla capacità di autoregolarsi. Pertanto, un alto tono vagale indica una maggiore flessibilità comportamentale e adattabilità (Thayer & Lane, 2000). Inoltre, la teoria Neuroviscerale collega l'HRV con la funzione prefrontale e le prestazioni cognitive, in particolare sostiene che diverse strutture neuronali sono coinvolte nella regolazione cognitiva, affettiva e autonoma e influenzano la HRV e le prestazioni cognitive (Thayer et. al., 2009). La HRV è legata alle funzioni esecutive, più nello specifico alla memoria di lavoro e al controllo inibitorio associate alla corteccia prefrontale; pertanto, individui che manifestano un'alta HRV tendono ad avere delle prestazioni cognitive migliori (Thayer et. al., 2009). Molti studi sul funzionamento cognitivo hanno dimostrato che l'HRV correla con la performance a compiti in cui il coinvolgimento prefrontale sembra preponderante, confermando le teorie di Thayer sul controllo prefrontale del vago.

In sintesi, le teorie di Porges (2003) e Thayer (2009) sottolineano il ruolo cruciale del SNA nello sviluppo delle capacità cognitive, di adattamento e di regolazione emozionale e l'HRV, ad oggi, può essere considerata una misura attendibile nella stima di queste capacità, oltre che essere un buon indicatore fisiologico che riflette lo stato di salute dell'individuo.

Le disregolazioni del sistema nervoso autonomo sono anche alla base dello sviluppo di diversi sintomi dolorosi (Ress, 2014), si è quindi ritenuto interessante approfondire se una storia di complicanze pre-perinatali possa essere associata ad una maggiore suscettibilità alla manifestazione di sintomi di dolore intensi come mal di pancia, mal di testa e così

via. Per una migliore comprensione nel successivo paragrafo verrà esaminata tale tematica.

### 2.3 Il dolore

Il concetto di dolore viene definito dall'International Association for the Study of Pain [IASP] (1986) come «un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata ad un effettivo o potenziale danno tissutale». Il dolore presenta due elementi fondamentali: la *percezione* e la *nocicezione*. Il primo si riferisce agli aspetti emotivi e cognitivi relativi al dolore, il secondo riguarda la rilevazione a livello corticale dello stimolo che determina la risposta di dolore, rappresenta il processo sensoriale (Bear, M. F., et. al., 2007).

Il dolore ha una natura soggettiva, pertanto la sua soglia è arbitraria e complessa, riflette l'interazione di molteplici fattori psicologici, genetici, variabilità individuale, esperienze passate, condizioni fisiche ed emotive e molto altro e varia da individuo a individuo (McGrath, 1994). I dati epidemiologici rispetto al dolore nei bambini non sono molti, sono stati condotti alcuni studi che hanno evidenziato che i sintomi di dolore più frequentemente riportati in infanzia e adolescenza riguardano il dolore agli arti, mal di testa e dolore addominale (Perquin et. al., 2000; King, 2011). Inoltre, i dati suggeriscono che le ragazze sono più suscettibili dei ragazzi e presentano un picco di incidenza tra i 14 e 15 anni (Standford, 2008).

#### 2.3.1 Neuroanatomia del dolore

I nocicettori sono i recettori del dolore che vengono stimolati in maniera meccanica, o termica, o chimica in risposta ad una sollecitazione dolorosa con un ruolo sensoriale adattivo (Bear et. al., 2007). Sono molto diffusi nei tessuti del corpo, nel cervello sono presenti solo a livello delle meningi (Bear et. al., 2007).

Quando si entra in contatto con uno stimolo doloroso a livello periferico l'impulso sollecita tre diversi tipi di fibre:

- Le fibre A – beta che sono ben mielinizzate e conducono rapidamente gli impulsi non dolorosi;
- Le fibre A – delta che sono meno mielinizzate e conducono abbastanza rapidamente gli impulsi dolorosi di breve durata, localizzati e acuti;

- Le fibre C che sono sottili e non mielinizzate per questo motivo sono più lente, conducono piccoli impulsi dolorosi, l'insorgenza è ritardata e diffusa.

Le fibre A-beta non trasmettono dolore ma servono a contrastare e/o bilanciare l'effetto delle fibre A-delta e C (Bear et. al., 2007). Tutte queste fibre entrano nella *substantia gelatinosa*, un'area che si trova nel corno dorsale del midollo spinale (Bear et. al., 2007). Il suo ruolo è quello di modulare l'attività delle fibre ascendenti, descritte in precedenza, e discendenti, che provengono dal sistema nervoso centrale e sono inibitorie (Bear et. al., 2007).

Le vie ascendenti del dolore sono due, la via spino-talamica che presenta delle fibre che proiettano dal midollo spinale fino al talamo e le vie trigeminali che partono dalla faccia e dal capo e giungono al talamo (Bear et. al., 2007). Infatti, a livello cerebrale è coinvolta una neuromatrice del dolore che rappresenta una rete di strutture neuronali centrali e periferiche ampiamente distribuite, le principali sono:

- Talamo, attraverso il quale passano gli impulsi dolorosi e vengono distribuiti nella corteccia.
- La corteccia sensorimotoria e la premotoria che permettono di percepire una soglia del dolore sufficiente per poter generare l'azione utile per reagire allo stimolo doloroso, come togliere la mano dal fuoco.
- Corteccia frontale.
- Corteccia cingolata anteriore (ACC), è un'area integrativa che stabilisce connessioni dirette con i centri sottocorticali coinvolti nell'elaborazione affettiva, come l'insula e l'amigdala e con la corteccia prefrontale. Infatti, funge da "ponte" tra emozioni e cognizione.
- Insula.
- Cervelletto, responsabile degli aggiustamenti comportamentali indispensabili nella risposta al dolore.

Per quanto riguarda la regolazione discendente del dolore, un ruolo cruciale viene rivestito dalla sostanza grigia periacqueduttale (PAG). Molte regioni encefaliche proiettano le loro fibre in essa, tra cui il sistema limbico, l'amigdala e l'ipotalamo, di conseguenza pensieri, emozioni e stress possono influenzare la sua attività (Bear et. al., 2007). A livello della PAG si trova una consistente concentrazione di recettori per gli oppioidi, i quali agiscono contrastando il rilascio di glutammato, neurotrasmettitore che aumenta la sensibilità dei nocicettori (Bear et. al., 2007). I recettori oppioidi sono diffusi nel sistema nervoso centrale, anche nelle corna posteriori del midollo spinale (Bear et. al., 2007).

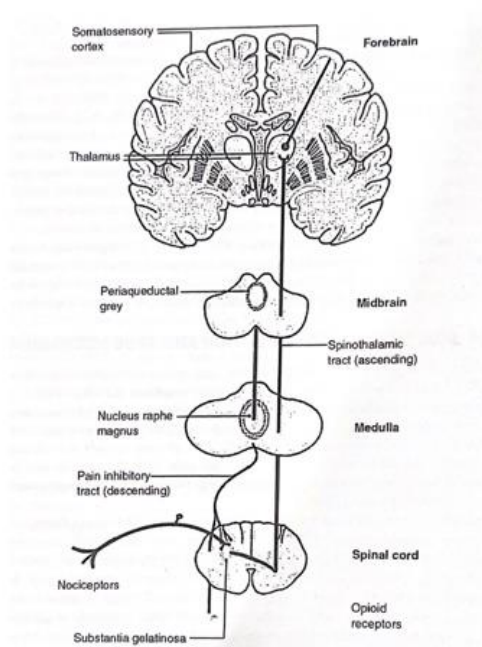


Figura 1.2 Neuromatrice del dolore (Hamilton-West, 2010)

Altre strutture importanti, che insieme alla PAG costituiscono il sistema discendente di modulazione del dolore (DPMS), sono il *locus coeruleus* e il *nucleo magno del rafe*. Queste aree rappresentano le principali sedi del rilascio rispettivo di noradrenalina e serotonina. È dunque possibile distinguere due vie discendenti modulatrici, la prima ha origine dal locus coeruleus e invia fino al corno dorsale dove si libera noradrenalina che va ad inibire la liberazione della sostanza P<sup>15</sup> riducendo la percezione del dolore; la seconda inizia dal mesencefalo, nel quale è presente la PAG e dal midollo allungato dove

<sup>15</sup> Peptide sintetizzato dai nocicettori che viene rilasciato quando essi vengono stimolati.

si trova il nucleo magno del rafe e proietta i suoi assoni al midollo spinale dove viene liberata serotonina (Bear, et. al., 2007).

È evidente come i nocicettori non agiscono da soli ma la loro eccitabilità viene modulata anche da diverse sostanze chimiche, tra le quali la bradichinina<sup>16</sup>, la prostaglandina<sup>17</sup> oltre agli altri elementi precedentemente elencati (Bear et. al., 2007).

Di seguito vengono presentate due teorie del dolore particolarmente interessanti.

### 2.3.2 Le teorie del dolore

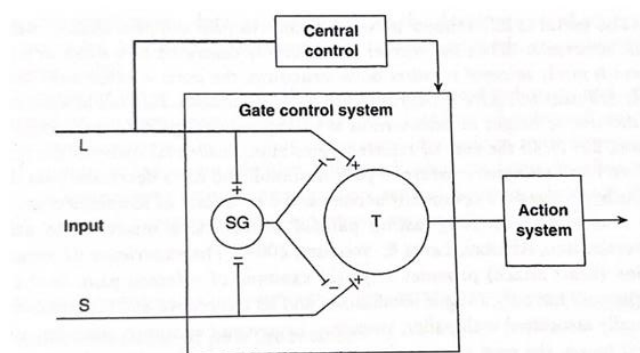


Figura 2.3 La teoria del gate control (GCT) del dolore (Melzack & Wall, 1965)

La prima è stata proposta da Melzack e Wall (1965): la teoria del gate control (GCT).

Secondo questa teoria la stimolazione della pelle evoca impulsi nervosi che, attraverso le vie afferenti (fibre A-delta e fibre C) sopraggiungono al corno dorsale del midollo spinale dove entrano nella sostanza gelatinosa. Essa, come detto in precedenza, funge da controllo centrale e attiva i processi cerebrali selettivi che aprono o chiudono il cancello per tutti gli input provenienti. Tale meccanismo è influenzato dall'attività evocata dallo stimolo, ma anche dall'attività in corso che ha preceduto l'impulso e dalla laboriosità delle fibre A. Le fibre A-beta, indicate in figura 2.3 con la lettera «L» di *large*, aprono il cancello, mentre le A-delta, indicate in figura (2.3) con la lettera «S» di *slow*, lo chiudono. È necessario che l'output della trasmissione del midollo spinale superi un certo livello critico preimpostato per determinare una sequenza di risposte. Nella figura (2.3) «T» sta

<sup>16</sup> Stimola i cambiamenti intracellulari a lungo termine

<sup>17</sup> Sostanza chimica che aumenta la sensibilità dei nocicettori ad altri stimoli

per talamo, indica la neuromatrice del dolore. In sintesi, l'impulso di dolore giunge dapprima a livello del midollo spinale per poi arrivare al talamo ed infine alla corteccia. Tuttavia, questa teoria non poteva spiegare alcuni fenomeni dolorosi, come ad esempio il dolore senza input dal corpo; dunque, Melzack (1999) ne definì una seconda la «teoria del dolore della neuromatrice». Secondo questa teoria esiste una matrice di neuroni nel sistema nervoso centrale che produce modelli di impulsi nervosi caratteristici per il corpo e determina le qualità somatosensoriali che tendenzialmente vengono percepite. Pertanto, gli impulsi nervosi sono il risultato di specifiche genetiche e di input sensoriali ed eventi cognitivi come, ad esempio, lo stress psicologico. Questo modello spiegherebbe una forma di dolore particolarmente invalidante: il dolore cronico. I fattori di stress, sia fisici che psicologici, vanno ad agire sui sistemi di regolazione dello stress producendo delle lesioni ai tessuti (muscolare, osseo, o nervoso) contribuendo allo sviluppo del dolore cronico. La genetica può predisporre allo sviluppo di sindromi dolorose croniche, ma aspetti sensoriali, affettivi, cognitivi e valutativi del dolore hanno un ruolo altrettanto importante.

### *2.3.3 Lo sviluppo dei circuiti del dolore*

Uno studio di Gursul e collaboratori (2019) ha evidenziato che i neonati presentano una risposta a livello cerebrale agli stimoli di dolore. Gli studiosi hanno analizzato l'attività cerebrale in risposta a stimoli nocivi attraverso strumenti non invasivi e hanno messo in luce come alcuni fattori quali ad esempio età gestazionale, sesso, dolore pregresso e condizioni di stress o malattia possono influenzare la risposta cerebrale al dolore suggerendo che tali circuiti sono presenti fin dalla nascita e che le esperienze nei primi giorni di vita possono essere impattanti. Infatti, alcune ricerche di Hohmeister J. e collaboratori (2009, 2010) hanno dimostrato che i bambini che avevano sperimentato dolore nei primi anni di vita mostravano un aumento delle risposte cerebrali al dolore e un dolore catastrofico.

I neuroni nocicettivi vengono specificati precocemente nello sviluppo e le vie nocicettive sono funzionanti già prima della nascita (Fitzgerald, 2005). I meccanismi di trasduzione sottostanti sono attivi fin dai primi giorni di vita postnatale (Fitzgerald, 1985; Koltzenburg & Lewin, 1997). Tuttavia, i circuiti nocicettivi nel neonato coinvolgono vie di segnalazione funzionali che non sono presenti nel sistema nervoso dell'adulto, ma



questo non significa che la risposta al dolore nel neonato sia debole rispetto a quella dell'adulto (Fitzgerald, M., 2005).

Le fibre A (sia beta che delta) richiedono il completamento del processo di mielinizzazione e l'innervazione di organi terminali specifici, come le cellule di Merkel<sup>18</sup>, per ottenere la piena sensibilità allo stimolo-risposta (Fitzgerald, 2005).

Sebbene il neonato presenti un'attività nocicettiva funzionante prima della nascita (i recettori del dolore sono in grado di segnalare eventi nocivi nella periferia), l'elaborazione centrale è immatura e l'attività delle fibre C si sviluppa progressivamente nel periodo postnatale (Fitzgerald, 2005).

Inoltre, lo sviluppo dei circuiti nocicettivi dipende dall'attività sensoriale nel neonato e un cambiamento in epoca perinatale come, ad esempio, un danno precoce può alterare in modo permanente l'elaborazione del dolore (Fitzgerald, 2005). I nocicettori delle fibre C possono essere sensibilizzati da sostanze chimiche infiammatorie prima della nascita o quando si verifica una lesione tissutale che ne determina la loro attivazione per un periodo di tempo che può essere più o meno prolungato (Koltzenburg, & Lewin, 1997).

Il danno della struttura periferica provoca risposte nocicettive immediate e può portare a una condizione in cui le risposte vengono potenziate, si tratta di stati di iperalgesia e allodinia (Fitzgerald, 2005). L'iperalgesia può essere dovuta da un abbassamento della soglia del dolore, o da un'augmentata intensità agli stimoli dolorosi o un dolore spontaneo (Bear et. al., 2007).

I progressi sulla plasticità cerebrale hanno evidenziato che il danno tissutale precoce può influenzare l'elaborazione futura del dolore attraverso le alterazioni dello sviluppo dei circuiti nocicettivi (Grunau, 2002).

Per queste ragioni uno sguardo particolare viene rivolto ai bambini che presentano delle deviazioni nelle loro traiettorie di sviluppo in epoca perinatale, in modo particolare i bambini reduci da asfissia da parto che vengono sottoposti a numerose procedure invasive e non nelle unità di terapia intensiva neonatale e per i quali non è sempre possibile raggiungere buoni livelli di analgesia (Fitzgerald, 2005).

Il neonato non sperimenta un'esperienza di dolore vera e propria dal momento che i suoi centri cerebrali superiori non sono ancora funzionanti, inoltre è necessario un periodo di

---

<sup>18</sup>Le cellule di Merkel sono i sensori di tatto e registrano la pressione esercitata sulla cute.

veglia sufficientemente lungo per poter percepire il dolore, ma ciò non accade né nel periodo perinatale né nel periodo postnatale in quanto il neonato presenta alti livelli di neuroinibitori endogeni che contribuiscono agli stati di sonno (Mellor, 2005).

A causa di questa immaturità cognitiva nel neonato, che non gli permette di percepire consapevolmente il dolore, fino agli anni 90 si riteneva che i piccoli posti in TIN non potessero provare dolore e di conseguenza l'uso di farmaci antidolorifici o analgesici era limitano se non nullo.

Si pensava che i neonati, soprattutto se prematuri, avessero una percezione del dolore limitata o non ricordassero il dolore a causa di un sistema nervoso ancora acerbo (Johnston et al., 1995); pertanto, venivano eseguite procedure invasive, come prelievi di sangue, inserimento di cateteri o persino interventi chirurgici, con poca o nessuna analgesia (Johnston et al., 1995). Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che i neonati percepiscono il dolore e hanno una risposta fisiologica che porta all'aumento di cortisolo e catecolamine con effetti negativi sulla stabilità fisiologica e sulla loro sensibilità al dolore a lungo termine (Anand & Hickey, 1987; Fitzgerald, 1993; Johnston et al., 1995; Taddio et al., 1997).

#### *2.4 Il dolore e i sintomi somatici*

Nella presente ricerca ci si è concentrati principalmente sui sintomi somatici, questi vengono intesi come manifestazioni fisiche che possono essere legate a condizioni mediche specifiche oppure possono avere una componente psicologica significativa (Pennebaker, 1982).

Tra i sintomi somatici si può osservare: stanchezza, mal di testa, dolori muscolari, disturbi gastrointestinali, vertigini, palpitazioni, che possono essere causati da condizioni mediche fisiche, come ad esempio infezioni o malattie croniche oppure legati a fattori psicologici come ansia, depressione e stress (Pennebaker, 1982).

Se il dolore è una sensazione specifica di disagio o sofferenza fisica, i sintomi somatici possono includere un'ampia gamma di sensazioni fisiche e/o disturbi (qualora tali sintomi fossero sproporzionati rispetto a eventuali patologie mediche identificate e causassero significativa sofferenza o interferenza con la vita quotidiana) (American Psychiatric Association [APA], 2013).

Il dolore tendenzialmente è causato da un danno tissutale o neurologico, i sintomi possono avere cause fisiche e/o psicologiche (APA, 2013).

Esso viene misurato secondo la localizzazione e l'intensità, mentre i sintomi somatici prevedono una valutazione degli aspetti fisici e mentali e quest'ultimi sono generalmente legati a condizioni psicologiche di eccessiva preoccupazione per la salute (APA, 2013).

Seppure questi due concetti siano in parte differenti, il dolore stesso può essere considerato un sintomo somatico, in quanto è una manifestazione fisica che segnala un problema nel corpo e può essere causato da una varietà di condizioni fisiche e psicologiche (Rief & Broadbent, 2007).

È possibile distinguere il dolore fisico, dovuto a lesioni, infiammazioni, malattie croniche e il dolore psicogeno legato ad aspetti emotivi e psicologici senza una causa fisica evidente (Covington, 2000).

Qualora il dolore si accompagnasse a sintomi somatici si potrebbe avere un quadro clinico complesso, come ad esempio la fibromialgia (condizione caratterizzata da dolore cronico diffuso associato a sintomi somatici come stanchezza, disturbi del sonno, e problemi cognitivi) o la sindrome dell'intestino irritabile (il dolore addominale è un sintomo comune, spesso accompagnato da gonfiore, diarrea o costipazione) (World Health Organization [WHO], 2019).

Ansia, depressione e stress sono fattori psicologici che hanno un ruolo cruciale nella manifestazione dei sintomi somatici, infatti lo stress cronico può abbassare la soglia del dolore, rendendo una persona più sensibile agli stimoli dolorosi (Gatchel et. al., 2007).

Per tali ragioni, è plausibile pensare che essere esposti ripetutamente a una condizione stressante durante la prima infanzia può modificare lo sviluppo del sistema di risposta allo stress dell'organismo (McEwen, Gray, & Nasca, 2015), influenzando la percezione del dolore e provocando una maggiore suscettibilità nella manifestazione di sintomi somatici.

### *2.5 Dolore, SNA e EII, la letteratura attuale.*

Il SNA ha un'estrema importanza per la regolazione, l'adattamento e il coordinamento dei sistemi corporei, è un elemento cruciale nelle manifestazioni della malattia in quanto una disfunzione dello stesso può spiegare alcuni sintomi sia fisici che psicologici (Rees, 2014). Un'alterazione nel funzionamento del SNA può fornire una spiegazione del meccanismo sottostante alle malattie funzionali ed evidenzia l'importanza

di riconoscere come lo stress possa manifestarsi in molteplici forme, siano esse fisiche, psicologiche o ambientali (Rees, 2014).

Il suo sviluppo può essere fortemente influenzato da stressor in gravidanza, ad esempio traumi o infezioni, e da quelli presenti nei primi giorni dopo il parto, tra cui luce, suono, tatto, calore e dolore e molto altro, che, come accennato nei paragrafi precedenti, sono aspetti da tenere in considerazione per tutti quei bambini che vengono inseriti nelle TIN e sottoposti a cure anche invasive nei primi giorni postnatali in cui la plasticità cerebrale è sensibile. Il SNA si modella sia sulla base degli input sensoriali che di condizioni ambientali (Rees, 2014). Esso è coinvolto anche nella regolazione emotiva degli stati di paura, ansia o eccitazioni, conferisce prontezza e sensibilità sensoriale in situazioni di pericolo consentendo la messa in atto di strategie comportamentali per farvi fronte, ottimizzando le risorse disponibili (Meissner & Wittmann, 2011).

Diversi studi hanno esaminato la relazione tra la percezione del dolore e le alterazioni del SNA, dimostrando come situazioni in cui la soglia del dolore è ridotta si associano a risposte aberranti del sistema stesso (Chalaye et. al., 2012). Ricerche più recenti condotte su bambini con una storia di asfissia perinatale e percezione del dolore hanno fornito risultati simili (Bersani et. al., 2021). È emerso che le disfunzioni del SNA, a seguito di asfissia perinatale, possono portare a una ridotta HRV che si associa a un minor benessere fisico e mentale, minore adattabilità all'ambiente e flessibilità comportamentale, ma anche a delle prestazioni cognitive carenti.

Le lesioni ipossico-ischemiche causate dall'asfissia influenzano sia il sistema cardiovascolare sia quello neurale, alterando la capacità del corpo di regolare il dolore (Hohenschurz-Schmidt et. al., 2020). In particolare, aree cerebrali come la corteccia cingolata anteriore e la sostanza grigia periacqueduttale, che come detto precedentemente partecipano sia alla modulazione del dolore che al controllo autonomo, mostrano una connettività alterata (Hohenschurz-Schmidt et. al., 2020).

Inoltre, le alterazioni nel SNA possono influire sulla risposta allo stress e sul recupero dal dolore (Hohenschurz-Schmidt et. al., 2020). La ricerca attuale in questo ambito è ancora in una fase iniziale e l'ambito di ricerca è relativamente nuovo, ancora non si sa molto rispetto agli effetti a lungo termine che una condizione di asfissia perinatale con conseguente terapia ipotermica possa portare sullo sviluppo dell'individuo. Infatti, per avere un quadro più esaustivo delle possibili alterazioni del SNA, nel presente studio si è

deciso di rilevare anche la conduttanza cutanea in quanto indice dell'attività simpatica del SNA, essa permette di rilevare i cambiamenti in relazione all'umore o a stimoli di stress (Palomba & Stegagno, 2004). Pertanto, si presume che un eccesso di attivazione alla nascita a causa di una condizione di asfissia perinatale, possa aver influenzato lo sviluppo del SNA con anomalie rilevabili mediante indici psicofisiologici e si possa associare ad alterazioni nella percezione del dolore.

## CAPITOLO 3

### *3.1 Obiettivi*

Il mio progetto di tesi rappresenta la parte preliminare di una ricerca più ampia che ha due obiettivi principali, il primo è quello di delineare il profilo neuropsicologico e comportamentale di bambini con storia di asfissia trattata con ipotermia terapeutica per osservare se tale condizione in un periodo sensibile dello sviluppo cerebrale possa aver alterato lo sviluppo delle funzioni cognitive superiori e determinato lo sviluppo di sintomi dolorosi; il secondo è quello di indagare se tale profilo neuropsicologico e la presenza di dolore siano correlati al funzionamento del SNA a riposo e sotto stress, e se lo siano specifiche variabili cliniche neonatali. Come parte iniziale della ricerca, gli obiettivi specifici della mia tesi sono stati quelli di: 1) implementare e testare il metodo di registrazione e analisi dei dati psicofisiologici in età evolutiva; 2) raccogliere un campione preliminare di 10 bambini con storia di EII.

### *3.2 Disegno dello studio e partecipanti*

I partecipanti della presente ricerca fanno infatti parte di uno studio più ampio longitudinale coordinato dalle dottoresse Suppiej e Cainelli iniziato a gennaio del 2009 presso l'Ospedale Pediatrico Universitario di Padova nell'ambito del progetto multicentrico "*Neonatal Brain Project*". In tale ricerca sono stati reclutati tutti i bambini nati con EII trattata con ipotermia terapeutica dal 2009 al 2016 e sono stati seguiti dalla nascita fino ai 6 anni. Nel presente progetto sono stati presi in considerazione i bambini di quelle famiglie che avevano accettato tramite consenso scritto di essere richiamati per ulteriore follow up. I criteri di inclusione prevedevano che l'età gestazionale fosse superiore alle 36 settimane e che fosse presente almeno uno dei seguenti parametri: cordone ombelicale arterioso o prima analisi dei gas nel sangue (entro 1 ora postnatale) con  $\text{pH} < 7,0$  ed eccesso di basi  $< 12$ , o punteggio di Apgar a 10 minuti  $< 5$ , o necessità di supporto respiratorio a 10 minuti di vita, encefalopatia da moderata a grave entro 6 ore dalla nascita.

Il comitato etico è stato ottenuto per lo studio originario (Azienda ospedaliera per la pratica clinica e dal dipartimento di Psicologia Generale per attuale follow up, n. di protocollo 311-, 03/05/2024). Le caratteristiche cliniche neonatali dei partecipanti che sono state considerate sono riassunte nella tabella 3.1.

Tabella 3.1

	Mediana (Q1; Q3)
Sarnat	1 (0,1; 1,2)
SG (giorni)	282,5 (274; 287)
Apgar a 1 minuto	5 (3; 6,75)
Apgar a 5 minuti	6 (4,25; 7)

*Mediana = il valore intermedio fra gli estremi di una serie finita di valori.*

*Q1 = valore che indica che il 25 % dei dati ordinati è minore o uguale a Q1.*

*Q3 = valore tale che il 75 % dei dati ordinati è minore o uguale a Q3*

*Sarnat = sistema di classificazione utilizzato per la sintomatologia Ell, si veda par. 1.5.*

*SG = settimane gestazionali in giorni*

*Apgar = indice dello stato di salute del neonato, si veda par. 1.5*

È stata data una retribuzione economica per tale partecipazione.

Nella presente ricerca viene mostrata la metodologia di ricerca a cui ho lavorato per la raccolta ed analisi dei dati psicofisiologici, ed in particolare della conduttanza cutanea, (nel paragrafo 3.6.2 verrà presentata l'implementazione del metodo) e i dati preliminari sui primi 10 partecipanti richiamati (età media = 10,4, range = 8-14 anni, di cui 5 maschi e 5 femmine).

### 3.3 Procedure

Sono state contattate telefonicamente le famiglie che avevano fornito il consenso di essere richiamati per ulteriore follow up. A seguire è stata mandata una e-mail con i dettagli della ricerca e veniva dato loro appuntamento.

I partecipanti, con l'adulto di riferimento, sono stati accolti dagli operatori e accompagnati nell'aula dove sarebbe avvenuta la registrazione. Dopo un primo momento volto a mettere a proprio agio i soggetti, in cui veniva spiegato che cosa sarebbe accaduto, si chiedeva all'adulto di attendere fuori. Al bambino veniva chiesto di lavare accuratamente le mani con acqua e sapone neutro per standardizzare la procedura, si pulivano con della carta assorbente le parti del corpo dove si sarebbero applicati gli elettrodi per farli aderire meglio.

La temperatura in sala registrazioni si aggirava tra i 23 – 28°C., prima di applicare i sensori si facevano scorrere dei minuti per permettere al partecipante di idratarsi e mettersi a proprio agio.

Inoltre, in una e-mail di promemoria dell'appuntamento, si ricordava alla famiglia di non fare assumere cibo nelle due ore precedenti all'incontro per ridurre l'influenza degli effetti fisiologici legati alla digestione (Draghici, & Taylor, 2016).

Una volta avvenuta l'applicazione dei sensori, il protocollo prevedeva 5 minuti di registrazione a livello base, a seguire si iniziava con la somministrazione del CGT della durata di circa 30-40minuti, dopodiché si proseguiva con la prova di riconoscimento di emozioni della batteria NEPSY-II, quest'ultima della durata di circa 10-15 minuti.

Terminata questa prima parte, venivano tolti gli elettrodi, al bambino si dava la possibilità di fare una pausa e di fare una merenda.

Successivamente si proseguiva con la somministrazione del CPT-3 e con la prova di inibizione della batteria NEPSY-II. Al termine, insieme con un operatore, si procedeva con la compilazione del questionario CSI-24.

### *3.4 La valutazione del dolore: il Children's Somatization Inventory*

Per quanto concerne la valutazione dei sintomi somatici, è stato utilizzato il questionario Children's Somatization Inventory nella sua forma ridotta (CSI-24) (Walker et. al., 2009). La versione ridotta presenta delle buone proprietà psicometriche, i 24 item proposti permettono di identificare il tratto sottostante della somatizzazione che presenta un forte fattore generale e rappresenta un continuum di sintomi riferiti che si riflettono nei diversi sistemi corporei, tra i quali quello nervoso, muscoloscheletrico, circolatorio e gastrointestinale (Walker et. al., 2009).

Le domande del questionario venivano lette dall'operatore al partecipante, il quale doveva segnare sul PC la risposta. Si chiedeva al soggetto di fare riferimento alle ultime due settimane. Il formato di risposta è una scala a 5 punti da 0 a 4, in cui 0 corrisponde a «per niente», 1 a «un po'», 2 a «qualche volta», 3 a «molto» e infine 4 a «moltissimo».

Il punteggio totale del CSI si ottiene sommando tutte le risposte, si può ottenere un valore in un range da 0 a 96. Questo è possibile solo se il partecipante ha risposto almeno a 20 item. Il presente questionario è stato somministrato esclusivamente ai bambini coinvolti nello studio.



### 3.5 Metodi

Sono stati registrati due indici fisiologici conduttanza cutanea e variabilità della frequenza cardiaca, sia a riposo sia sotto sforzo cognitivo. I due indici forniscono rispettivamente una stima del funzionamento simpatico e parasimpatico, come accennato nei capitoli precedenti, motivo per il quale sono stati scelti per la presente ricerca.

Per la rilevazione della conduttanza cutanea sono stati applicati due elettrodi sulla superficie volare delle falangi mediali del dito indice e medio della mano non dominante, poiché sono caratterizzate da maggiore attività delle ghiandole sudoripare (Palomba & Stegagno, 2004); mentre per l'HRV sono stati posti tre elettrodi, due attivi posizionati sulla clavicola destra e sull'intercostale sinistro e il terzo rappresentava il segnale di terra che viene posto sulla clavicola sinistra per mettere in risalto l'onda R attraverso la quale è possibile rilevare la variabilità cardiaca (Palomba & Stegagno, 2004).

Per rendere la condizione sfidante a livello cognitivo ed osservare la reattività psicofisiologica dei partecipanti sono stati somministrati dei test appartenenti alla batteria NEPSY-II (Korkman, Kirk & Kemp, 2011) e una prova di presa di decisione: Children's Gambling Task (Kerr & Zelazo, 2004) per valutare le FE calde. Inoltre, per avere un quadro neuropsicologico più esaustivo sono state svolte delle prove di attenzione sostenuta visiva e di inibizione.

#### 3.5.1 Misure psicofisiologiche: HRV e CC.

Per la presente ricerca sono stati rilevati e analizzati due indici fisiologici per indagare la reattività psicofisiologica dei partecipanti: l'heart rate variability e la conduttanza cutanea in quanto indicativi dell'attività del sistema nervoso autonomo.

Più nello specifico, l'HRV è una misura derivata della frequenza cardiaca e si calcola considerando gli intervalli RR (Palomba & Stegagno, 2004). Fornisce informazioni in merito al controllo simpato-vagale del cuore e riflette la maturazione del SNA (Cainelli et al., 2022). Infatti, un aumento dell'HRV si registra con una maturazione del SNA, tale incremento rispecchia la prevalenza dell'attività parasimpatica (Longin, 2006).

Tendenzialmente, maggiore è l'HRV e migliore è l'equilibrio simpato-vagale il che significa che l'individuo ha una buona capacità di rispondere alla stimolazione ambientale e di adattarsi, è in grado di regolare le emozioni, presenta un'adeguata efficienza cognitiva ed è in salute (Palomba & Stegagno, 2004).

Come accennato nei paragrafi precedenti, l'HRV nel suo spettro di potenza presenta due picchi: low frequency (LF) e high frequency (HF) ed il loro rapporto indica l'equilibrio sul cuore tra la divisione simpatica e parasimpatica.

LF era originariamente una frequenza che si riteneva principalmente riflettere l'attività del sistema nervoso simpatico, ma ad oggi sappiamo che è influenzata sia dal tono simpatico che parasimpatico a seconda delle condizioni di registrazione (Cainelli, et. al., 2022). L'HF rappresenta l'attività del sistema nervoso parasimpatico e coincide con la respirazione (RSA) (Cainelli, et. al., 2022). Il rapporto tra le componenti LF e HF indica il bilanciamento simpatico-parasimpatico e un aumento suggerisce un predominio del tono simpatico.

La componente very low frequency (VLF) riflette i meccanismi termoregolatori e si associa ad uno squilibrio tra attività simpatica e parasimpatica che predispone ad una maggiore vulnerabilità allo stress, tant'è vero che si collega al lamento somatico (Cainelli, et. al., 2022). Tale componente ha un valore fondamentale in ambito medico, purtroppo la sua affidabilità si riduce in maniera importante in registrazioni brevi.

Infine, un'ulteriore componente importante dell'HRV è la Sample Entropy (SampEn), una misura non lineare utilizzata per valutare la complessità e l'irregolarità di una serie temporale, come la variabilità della frequenza cardiaca. A differenza di altre misure di variabilità, la SampEn è meno influenzata da dati non stazionari e da rumori, rendendola utile per analizzare la dinamica dei battiti cardiaci. Essa sembra offrire un nuovo modo di mettere in relazione il funzionamento e il comportamento del cervello, andando a cogliere anche le differenze individuali più sottili, come ad esempio la differenza legata al sesso, infatti le misure non lineari correlano con il comportamento nelle femmine riflettendo delle differenze associate al sesso nella struttura e nel funzionamento cerebrale (Young & Benton, 2015). La SampEn permette di cogliere non solo la variabilità di una serie temporale, ma anche il modello sottostante diverso di tale variabilità (Young & Benton, 2015). Il battito cardiaco è influenzato dall'omeostasi fisiologica che include molti fattori e la SampEn è in grado di cogliere queste differenze sottili (Young & Benton, 2015).

In questa ricerca abbiamo concentrato la nostra attenzione sui parametri di HF%, LF% e Sample Entropy (Young & Benton, 2015) in quanto sono quelli che in letteratura si sono rivelati più associati a performance cognitiva ed emozionale e che sembrano riflettere l'attività del network autonomico descritto da Thayer (Thayer and Lane 2009).

La conduttanza cutanea (SC) è anche conosciuta come risposta elettrodermica (EDR), è una misura della conduttività elettrica della pelle che varia in risposta all'attività delle ghiandole sudoripare in relazione a cambiamenti di umore o stimoli di stress (Palomba & Stegagno, 2004). La sua rilevazione è ottimale per monitorare l'attività del SNA, in particolare del sistema nervoso simpatico che innerva le ghiandole sudoripare (Palomba & Stegagno, 2004). Sebbene tale indice possa essere influenzato dalla sudorazione, esso riflette lo stato di attivazione dell'individuo (Palomba & Stegagno, 2004).

La SC è costituita da due componenti, una tonica che rappresenta il livello di conduttanza cutanea (SCL, *skin conductance level*) ed una fasica definita risposta di conduttanza cutanea (SCR, *skin conductance response*).

La SCL registra il livello di baseline della conduttività della pelle nel tempo. Esso varia lentamente e riflette lo stato generale di attivazione dell'individuo, più è elevato e maggiore è l'attività della divisione simpatica. Può essere influenzata da alcune caratteristiche della pelle come secchezza e l'idratazione e di conseguenza può variare per ogni individuo.

La SCR rappresenta i cambiamenti rapidi e temporanei nella conduttività della pelle in risposta a stimoli specifici (Stegagno et. al., 2010). Le risposte, anche definite «galvaniche», si manifestano come dei picchi nella conduttività pochi secondi dopo lo stimolo target. Esse possono essere divise ulteriormente in SCR fase stimolo quando la risposta è immediata a uno stimolo preciso, SCR spontanea se le risposte si verificano in assenza di stimoli esterni evidenti e riflettono l'attività spontanea del sistema nervoso simpatico (Stegagno et. al., 2010).

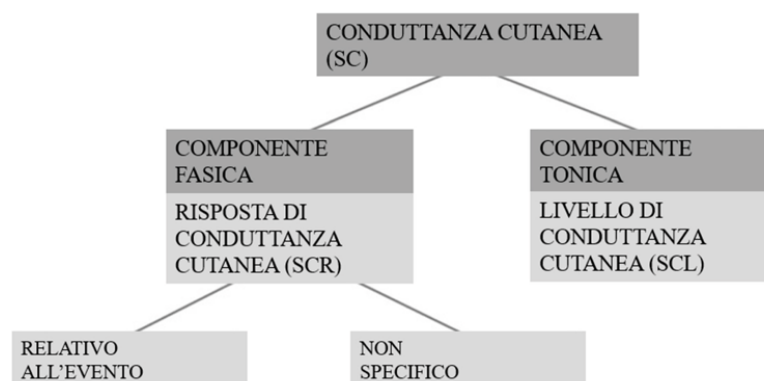


Figura 3.1 Rappresentazione schematica delle componenti della conduttanza cutanea

In questo studio non è stata osservata la SCR relativa ad un evento specifico, ma la componente fasica del soggetto durante lo svolgimento di attività ritenute stressanti dal punto di vista cognitivo. Per la stima della componente fasica abbiamo considerato il parametro CDA.Phasic il quale fornisce una misura dell'attività fasica media del soggetto in relazione a stimoli emotivi o stressanti (Marini, 2021).

La stessa casistica di bambini era già stata valutata negli anni precedenti per gli aspetti di neuropsicologia e HRV (Cainelli et. al., 2021). I risultati della precedente ricerca hanno suggerito l'importanza di fare uno studio più completo del funzionamento autonomico, aggiungendo anche il parametro di conduttanza cutanea e valutando i bambini in condizione di stress oltre che a riposo per avere maggiori informazioni sulla responsività di questi bambini allo stress. Come parte del mio lavoro di tesi quindi ho dovuto contribuire all'implementazione del metodo di registrazione ed analisi di EDR non ancora utilizzata nel nostro laboratorio. Ho quindi dovuto lavorare all'elaborazione degli script per l'analisi del segnale acquisito. Nel paragrafo 3.6.2 viene mostrata la metodica sviluppata seguendo le informazioni presenti in letteratura.

HRV e EDR sono state rilevate mediante il dispositivo *Biosignalsplux* (PLUX Wireless Biosignals, 2023), si tratta di un programma di acquisizione e analisi di segnali biofisiologici tra cui l'elettrocardiogramma e la conduttanza cutanea. Il dispositivo è stato collegato mediante Wireless al PC sul quale è stato installato il software che permette la visualizzazione e l'analisi dei dati in tempo reale. Il dispositivo è molto utilizzato nell'ambito della ricerca.

Il battito cardiaco e la risposta galvanica della pelle sono stati acquisiti in contemporanea grazie alla funzione di sincronizzazione del dispositivo in dotazione.

Per quanto concerne la frequenza di campionamento si è deciso di osservare il Teorema del campionamento di Nyquist-Shannon (Nyquist, 1928; Shannon, 1949) che postula che la frequenza minima di campionamento necessaria per ricostruire accuratamente un segnale analogico senza perdita di informazioni dovrebbe essere almeno il doppio rispetto alla massima frequenza nel segnale originale. Pertanto, essendo la conduttanza cutanea un indice fisiologico che varia lentamente (Novak, 2019) con componenti di frequenza tra 0 e 5Hz, la frequenza minima di campionamento per avere un buon segnale dovrebbe essere di 10 Hz. Nella pratica si tende ad utilizzare delle frequenze più elevate (20 – 50 –

100 Hz) per avere una migliore risoluzione temporale, per ridurre il rumore e gli artefatti e per una flessibilità analitica. Mentre, le linee guida più prudenti per la rilevazione del battito cardiaco suggeriscono una frequenza di campionamento tra 500 e 1000 Hz (Riniolo & Porges, 1997; Berntson et al., 2007). Di conseguenza si è deciso di rilevare i segnali ad una frequenza di registrazione di 1000 Hz.

HRV e SC sono state registrate durante lo svolgimento di compiti che richiedono il coinvolgimento delle funzioni esecutive sia fredde che calde, quest'ultime si riferiscono alle abilità di controllo e di autogestione impiegate in situazioni ad alto coinvolgimento emotivo e motivazionale, riguardano processi implicati nella presa di decisioni in situazioni emotivamente rilevanti (Zelazo, Craik & Booth, 2004).

### *3.5.2 Misure neuropsicologiche: NEPSY-II, CGT e CPT*

Per la valutazione delle funzioni esecutive sono state utilizzate delle prove appartenenti alla batteria NEPSY-II (Korkman, Kirk & Kemp, 2011). Tale strumento indaga lo sviluppo neuropsicologico in età evolutiva, prescolare e scolare, tra i 3 e i 16 anni, più nello specifico permette di indagare le competenze di base e complesse necessarie per avere successo in ambito scolastico. La versione italiana è composta da 33 test che permettono una valutazione neuropsicologica completa in quanto fanno riferimento a sei domini cognitivi: attenzione e funzioni esecutive, linguaggio, memoria e apprendimento, funzioni sensomotorie, percezione sociale ed infine elaborazione visuospatiale. La somministrazione dell'intera batteria dura circa 90 minuti per i bambini in età prescolare e dalle due alle tre ore per i bambini in età scolare, tuttavia lo strumento è flessibile per cui è possibile anche eseguire solo alcuni test. Le prove sono tarate secondo la fascia di età, ci sono punti di inizio differenti in modo da evitare eventuali frustrazioni dovute al fallimento di una prova per i più piccoli e la noia ed il calo di concentrazione per i più grandi.

All'interno della presente ricerca sono stati somministrati due subtest della batteria NEPSY-II che valutano rispettivamente le funzioni esecutive fredde e la percezione sociale.

La prova scelta per indagare le FE fredde è stata quella di inibizione (A4) all'interno del dominio «attenzione e funzioni esecutive». Il compito valuta la capacità di inibire delle risposte automatiche in favore di quelle nuove. Il compito prevedeva che il soggetto

guardasse una serie di forme o frecce bianche e nere e denominasse la forma o la direzione oppure desse una risposta alternata in base al colore della forma o della freccia. Infatti, il test prevede tre diverse condizioni: denominazione, inibizione e switching. Nella fase di denominazione il partecipante doveva dire il nome delle forme o delle frecce che vedeva il più rapidamente possibile, nella fase di inibizione il compito prevedeva che il bambino dicesse la forma o la freccia contraria rispetto a quella presente, ad esempio avrebbe dovuto dire «cerchio» in corrispondenza della forma quadrata; infine, nella fase di switching il bambino avrebbe dovuto nominare la forma o la freccia che vedeva qualora questa fosse stata nera, mentre nel caso in cui fosse stata bianca avrebbe dovuto dire il contrario, ad esempio di fronte ad un quadrato nero avrebbe dovuto dire «quadrato», mentre di fronte ad un quadrato bianco «cerchio». Dopo un primo item di prova, per ogni condizione per accertarsi che il bambino avesse compreso correttamente le istruzioni, venivano registrati i tempi di esecuzione, il numero di errori e di autocorrezioni.

L'altro test che è stato proposto rientra nel dominio «percezione sociale», si tratta della prova di «riconoscimento di emozioni» che valuta la capacità di riconoscere le espressioni emozionali nelle fotografie di facce di bambini. Prevede quattro condizioni, nella prima il bambino dichiara se due facce, in due foto differenti, rappresentano la stessa emozione; nella seconda prova, il bambino deve scegliere tra 3-4 foto due facce con la stessa emozione. La terza prova richiede di identificare l'emozione rappresentata in una faccia di riferimento tra altre quattro facce ed infine nell'ultima condizione si mostra al bambino una faccia per cinque secondi, la si nasconde e a memoria deve scegliere due foto che rappresentano la medesima emozione della fotografia vista precedentemente.

Per i bambini coinvolti nel presente studio la seconda condizione è stato l'inizio del test, in linea con le istruzioni riportate nel manuale.

Per valutare il processo di presa di decisione, importante per il funzionamento sociale adattivo (Garon & Moore, 2004), nella ricerca qui descritta è stata adottata la versione semplificata dell'Iowa Gambling Task (IGT) (Bechara et. al., 1994).

Il processo di presa di decisione rientra nelle funzioni esecutive (Samango-Sprouse, 1999) e permette all'individuo di muoversi nel contesto sociale considerando gli eventi del passato, monitorando l'ambiente presente e facendo previsioni sulle possibilità future.

L'Iowa Gambling Task è un test neuropsicologico progettato per simulare la presa di decisioni in condizioni di incertezza e rischio, rispecchia situazioni reali in cui le persone devono fare delle scelte che comportano rischi e ricompense a lungo termine.

Il test originale è stato sviluppato da Bechara e collaboratori (1994).

L'IGT è stato creato per studiare il processo decisionale, specialmente in persone con danni alla corteccia prefrontale ventromediale. L'ipotesi alla base è che le persone con lesioni a questa area possono avere difficoltà a prendere decisioni vantaggiose a lungo termine, nonostante la capacità di capire razionalmente le conseguenze delle loro scelte (Bechara, et. al., 1994). Diversi autori hanno cercato di indagare cosa potesse esserci alla base di questo deficit nella presa di decisione, poiché la difficoltà sembra trovarsi nella fase del processo di ragionamento in cui l'individuo deve considerare l'esperienza passata per agire sul futuro e sono emerse diverse ipotesi. Tra le quali difetti nei processi di base, come l'attenzione (Posner, 1986) o nell'integrazione temporale (Fuster, 1989) che potrebbero impedire la corretta elaborazione delle rappresentazioni cognitive necessarie per il ragionamento. Un'altra possibilità è che le rappresentazioni cognitive, in particolare quelle dei risultati futuri, possano essere evocate da questi pazienti ma potrebbero non essere mantenute nella memoria di lavoro abbastanza a lungo da permettere l'applicazione di strategie di ragionamento. Questo implicherebbe un difetto nel processo della memoria di lavoro, un meccanismo che sembra essere localizzabile nel dominio spaziale della corteccia prefrontale dorsolaterale (Goldman-Rakic, 1987, 1992), ma che si ipotizza possa comprendere altri domini e la corteccia prefrontale in generale. Un'ulteriore possibilità è che gli individui abbiano difficoltà ad evitare le scelte svantaggiose nell'IGT a causa di una ridotta sensibilità alle conseguenze negative future, un fenomeno che hanno associato ai "marcatori somatici", concetto sviluppato da Antonio Damasio. Infatti, Damasio e collaboratori (1994) hanno condotto degli studi in cui valutavano il processo decisionale in pazienti con danno alla corteccia prefrontale mediante l'utilizzo dell'Iowa Gambling Task, dal momento che esso permette di riprodurre una situazione di vita reale. Queste ricerche hanno evidenziato che, i pazienti con tale lesione non erano in grado di prendere delle decisioni per il futuro sulla base dell'esperienza passata; inoltre, hanno rilevato la presenza di un marcatore somatico. Secondo l'ipotesi di Damasio (1994), i marcatori somatici fungono da indicatori di valore durante la valutazione di uno scenario cognitivo, influenzando il processo decisionale sostenendo o respingendo un'opzione per

l'azione. Poiché questi segnali derivano dal processo bioregolatorio che mantiene l'omeostasi somatica, vengono definiti "marcatori somatici" (Damasio et al., 1991). Essi possono contribuire a guidare e mantenere l'attenzione e la memoria di lavoro, nonché a influenzare la rappresentazione di determinati risultati.

Sulla base di queste considerazioni, diversi studi hanno evidenziato come gli individui che non presentano lesioni della corteccia prefrontale ed eseguono l'Iowa Gambling Task, sviluppano delle associazioni affettive con i mazzi che influenzano le loro decisioni e presentano delle risposte di conduttanza cutanea anticipatoria prima della decisione, a differenza di coloro che hanno un danno in tale area per cui queste risposte non vengono registrate (Bechara, Damasio & Damasio, 2000; Bechara et. al., 1997).

Il cervello dei bambini, come detto in precedenza, è in continuo sviluppo e la corteccia prefrontale è una delle ultime aree a completare il processo di maturazione (Benes, 2001). Pertanto, è stata creata una versione adatta ai soggetti in età evolutiva il Children's Gambling Task (Kerr & Zelazo, 2004), in cui l'obiettivo del test è quello di guadagnare il maggior numero di caramelle avendone in partenza 10. Il bambino ha davanti due mazzi di 50 carte ciascuno, uno a pois e uno a strisce, rispettivamente svantaggioso e vantaggioso. Il mazzo svantaggioso permette di avere guadagni più elevati ma anche di perdite più alte e al netto dei guadagni si mostra sfavorevole, mentre il mazzo vantaggioso prevede una serie di carte che danno un minor guadagno ma anche meno perdite e di conseguenza alla fine è più favorevole. I guadagni e le perdite vengono comunicati attraverso la presenza di facce tristi o felici presenti sulle carte. Il bambino ha a disposizione 50 pescate per vincere le caramelle. Nel presente studio si è deciso di non utilizzare le caramelle come ricompensa, ai bambini venivano date 10 biglie per simulare il rumore delle caramelle che venivano depositate all'interno del bicchiere posto davanti a loro, 10 biglie erano nel bicchiere dello sperimentatore. Le biglie, in questo caso, guadagnate venivano poste nel bicchiere del bambino, mentre quelle perse venivano trasferite in quello dell'operatore. Come ricompensa al termine del compito si davano degli stickers e/o dei giochini gommosi sulla base delle biglie vinte. Questo compito permette di avere un indice delle FE calde in soggetti in età prescolare e scolare (Hongwanishkul et. al., 2005). Lo strumento consente di verificare la capacità del bambino di valutare guadagni e perdite, di effettuare delle scelte sulla base delle



conoscenze pregresse e compiere previsioni sugli esiti futuri delle proprie decisioni, ma anche di monitorare lo sviluppo delle aree cerebrali deputate a queste funzioni.

Infine, è stato somministrato il Continuous Performance Test terza edizione (CPT-3) (Conners, 2014) un compito di attenzione sostenuta visiva. È uno strumento computerizzato progettato per valutare problemi di attenzione, impulsività e vigilanza, utilizzato spesso nel processo di diagnosi di condizioni neurologiche legate all'attenzione. Questo test richiede ai partecipanti, a partire dagli 8 anni, di rispondere premendo la barra spaziatrice ogni volta che appare una lettera, tranne quando la lettera è una "X". Il test dura circa 14 minuti e prevede 360 prove. Questo compito permette di avere un quadro più esaustivo del profilo neuropsicologico dei bambini coinvolti nella ricerca.

### *3.6 Elaborazione dei dati: HRV e CC*

I dati sono stati analizzati con due programmi specifici per questi indici: Kubios HRV (Versione 3.3) e Ledalab un'estensione di Matlab (V3.4.9; <http://www.ledalab.de>).

#### *3.6.1 Elaborazione dati HRV*

L'analisi dell'HRV è avvenuta tramite l'uso del software Kubios HRV sul quale sono stati caricati i file in formato EDF (European Data Format). Kubios permette di eseguire analisi molto dettagliate dell'HRV, includendo sia misure nel dominio del tempo, che nel dominio della frequenza, oltre a misure non lineari.

Una volta caricato il file, sono stati rimossi gli artefatti attraverso un'analisi visiva, a seguire è stato generato un report completo dal quale è stato possibile osservare le variabili di nostro interesse.

Tra le misure appartenenti al dominio del tempo sono state estrapolate la SDNN – (Standard Deviation of NN intervals) e la RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences).

La SDNN rappresenta la deviazione standard degli intervalli R-R o NN (normal to normal), ed è un indicatore complessivo della variabilità della frequenza cardiaca. Un SDNN elevato indica una buona capacità di adattamento del SNA e uno stato di salute ottimale, mentre un SDNN basso può suggerire stress, fatica o rischio di malattie cardiovascolari (Lombardi, 2004).

La RMSSD è la radice quadrata della media dei quadrati delle differenze tra intervalli consecutivi e viene spesso utilizzata per valutare il tono vagale (l'attività del sistema nervoso parasimpatico). Valori più alti di RMSSD indicano un maggiore tono vagale e una migliore capacità di recupero (Lombardi, 2004).

All'interno del dominio frequenza sono stati analizzati i valori relativi ai due picchi dello spettro di potenza dell'HRV, low frequency (LF) e high frequency (HF), indicati dalla letteratura come i parametri più interessanti per lo studio delle funzioni cognitive e della regolazione emotiva (Thayer e Lane, 2009).

Per quanto riguarda il dominio dell'analisi non lineare si è deciso di far risaltare la componente dell'entropia campionaria (Sample Entropy), questa quantifica la complessità e la regolarità degli intervalli R-R. Una maggiore entropia suggerisce una maggiore complessità e adattabilità del sistema cardiaco (Lombardi, 2004).

### *3.6.2 Implementazione ed elaborazione dati SC*

L'analisi dei dati della SC è avvenuta mediante la piattaforma Ledalab, che è un'estensione di Matlab un software potente per l'analisi e la simulazione dei dati. Ledalab è uno strumento di analisi del segnale progettato specificamente per l'analisi della risposta elettrodermica (EDR). Tramite la funzione di decomposizione del segnale EDR è stato possibile separare le risposte fasi-toniche (tonic skin conductance level, SCL) e fasi-fasiche (phasic skin conductance responses, SCR) del segnale di conduttanza cutanea. I dati di SC relativi a ciascun soggetto sono stati isolati sul programma Matlab dal quale è stato possibile creare un vettore con i valori specifici per questo indice fisiologico. Dopodiché, i dati sono stati importati sulla directory Ledalab indicando come frequenza di campionamento 1000Hz, che corrisponde alla frequenza utilizzata per la registrazione. Successivamente è stata applicata una riduzione di campionamento a 10Hz e una levigatura gaussiana a 8 punti (Cellini et. al., 2023). È stata eseguita un'analisi di decomposizione continua (CDA) utilizzando la funzione «optimize» del programma. Tale funzione fornisce una rappresentazione più chiara e utile del segnale poiché migliora l'efficacia e l'accuratezza della decomposizione stessa, garantisce che la CDA estrapoli al meglio le caratteristiche del segnale originale e riduce il rumore. La CDA permette di scomporre i dati di SC in attività fasica e tonica continua e di estrarre le informazioni

fasiche alla base delle risposte di CC, inoltre risulta essere un metodo robusto nei confronti degli artefatti (Marini, 2021).

Al termine di questa analisi, i dati sono stati salvati come file di Matlab dal quale è stato possibile ottenere i seguenti valori medi:

- driver fasico (CDA.SCR) rappresenta una misura media delle variazioni rapide della SC associate all'attività autonoma fasica, fornisce informazioni importanti rispetto all'attivazione emotiva e alla reattività del sistema simpatico.
- l'attività fasica media (CDA.Phasic) fornisce una misura quantitativa della sensibilità e della reattività del sistema nervoso simpatico a stimoli emotivi o stressanti, concentrandosi sulle variazioni rapide e transitorie.
- l'attività tonica media (CDA.Tonic) rappresenta il livello di base della conduttanza cutanea, lento e stabile nel tempo, riflette il livello di attivazione generale dell'individuo.

### *3.7 Analisi statistiche*

I dati neuropsicologici sono stati convertiti in punteggi ponderati secondo i dati normativi per il campione italiano.

Sono stati considerati patologici i punteggi inferiori alle 2 deviazioni standard o al 5° percentile e borderline fra 1 e 2 deviazioni standard sotto la media e performance tra il 5°-15° percentile.

Visto i numeri molto bassi di questo campione preliminare, e l'assenza del gruppo di controllo, mi sono limitata a riportare i dati dei test neuropsicologici in percentuali di punteggi normali, borderline e patologici. Sono stati inoltre eseguite delle correlazioni non parametriche di Spearman fra alcuni parametri clinici neonatali (età gestazionale, Sarnat ed indice di Apgar al 1° e 5° minuto), il questionario CSI-24 e i parametri di HRV, HF% e LF% e la Sample Entropy e quelli di EDA fasica a riposo e sotto stimolo emozionale e stress. I dati sono stati analizzati usando SPSS (I.B.M. SPSS 29.01) e verranno presentati nel paragrafo successivo.

### 3.7.1 Risultati

I risultati dei test neuropsicologici tabella 3.1.

Tabella 3.1

Test		% normali	% borderline	% patologici
Inibizione errori	A	60	30	10
	B	50	20	30
	C	40	40	20
Inibizione tempo	A	40	20	40
	B	60	10	30
	C	40	20	40
Riconoscimento emozioni		40	30	30
CPT-3	Omissioni	8	0	2
	Commissioni	10	0	0
	Block	10	0	0
	Changes			

Per quanto concerne le prove di riconoscimento emozioni e di inibizione nella variabile tempo sono stati convertiti i punteggi grezzi in punteggi scalari considerando in norma i valori uguali o superiori a 8, borderline per i valori tra 6 -7 e patologici i punteggi inferiori a 6. Per la variabile errori del test di inibizione sono stati classificati come patologici punteggi tra il 6°-10°percentile o inferiori e borderline i valori tra 11°-25°percentile.

Rispetto alle variabili del CPT-3, i parametri che sono stati ritenuti più importanti per le ipotesi di ricerca e considerate nelle analisi sono omissioni, commissioni e block changes in quanto riflettono la capacità dell'individuo di adattare la propria performance nel tempo. I valori si ritengono in norma fino a un punteggio di 60, borderline tra 60-69 e patologici i punteggi superiori a 70.

I risultati del questionario CSI-24 hanno riportato i seguenti valori 8,5 (3; 14,25) che indicano mediana (primo quartile; terzo quartile).

Nella tabella 3.2 sono presentati la mediana e i quartili relativi ai parametri HRV e EDR considerati nelle tre condizioni.

Tabella 3.2

	A riposo	Emozionale	Stress
HF %	25,50 (16,75; 38,73)	26,95 (18,18; 45,93)	36,65 (21,65; 52,63)
LF %	41,90 (32,58; 52,13)	45,35 (36,10; 51,40)	44,15 (33,38; 50,95)
SampEn	1,39 (1,26; 1,51)	1,54 (1,24; 1,67)	1,66 (1,30; 1,77)
EDR fasica	0,55 (0,33; 0,72)	0,35 (0,30; 0,53)	0,32 (0,12; 0,44)

### 3.7.2 Correlazioni

Dai risultati emerge che l'età dei bambini non correla con i parametri psicofisiologici né con i test neuropsicologici, i quali sono stati corretti per età.

Nella condizione a riposo non si evidenziano correlazioni tra parametri psicofisiologici e parametri clinici (Sarnat, età gestazionale e Apgar). Al contrario, nelle fasi di emozioni e di stress si hanno correlazioni interessanti. In modo particolare l'indice di Sarnat (indicativo di una gravità più marcata di EII) correla negativamente con la SampEn nel compito emotivo ( $\rho = -.864$ ,  $p = .003$ ) e con HF% in fase di stress ( $\rho = -.906$ ,  $p < .001$ ). Questo significa che i bambini che hanno avuto un'encefalopatia più grave (Sarnat più elevato) hanno una ridotta SampEn durante i compiti emozionali e una ridotta percentuale di HF sotto stress.

La conduttanza cutanea non ha mostrato correlazioni con i parametri clinici e nelle diverse fasi analizzate.

I parametri clinici correlano con i test neuropsicologici, in particolare l'età gestazionale correla con il QI, rilevato in fasi precedenti rispetto al presente progetto ( $\rho = .841$ ,  $p = .002$ ), con la condizione di switching del test inibizione e più precisamente la variabile del tempo ( $\rho = .831$ ,  $p = .003$ ) e con il CPT-3 nella sua variabile di "block changes" ( $\rho = .766$ ,  $p = .006$ ).

Sono state trovate delle correlazioni con i parametri clinici e il questionario CSI-24, nello specifico è presente una correlazione forte con la componente LF dell'HRV nella fase emozioni ( $\rho = -.830$ ,  $p = .003$ ) e nella fase di stress ( $\rho = -.733$ ,  $p = .006$ ); mentre con la controparte HF è vicina alla significatività.

Nella tabella 3.3 vengono riassunte le correlazioni più significative.

Tabella 3.3

	Rho	p	IC inf-super
	Sarnat		
Rest HF	Ns		
SampEn Emotion	-.864	.003	-.996; -.497
HF% Stress	-0.906	<.001	-.996; -.415
	Età gestazionale		
QI	.841	.002	.289; .996
Inibizione condizione A Tempo	Ns		
Inibizione condizione A Errori	Ns		
Inibizione condizione B Tempo	Ns		
Inibizione condizione B Errori	Ns		
Inibizione condizione C_Tempo	.831	.003	.359; .990
Inibizione condizione C Errori			
CPT-3 block changes	.766	.006	.258; .968
CPT-3 omissioni	Ns		
CPT-3 commissioni	Ns		
	CSI-24		
LF% Emotion	-.830	.003	-1.00; -.439

### *3.8 Discussione dei risultati.*

Nel presente progetto è stato coinvolto un sottogruppo di bambini che non ha riportato sequele neurologiche dalla storia clinica e che ha riportato punteggi di QI nella norma. Nonostante ciò, dall'analisi dei dati emergono profili neuropsicologici borderline. A fronte di un QI buono, la maggior parte dei soggetti ha ottenuto punteggi ai test neuropsicologici che li collocano nella fascia tra normale e borderline, e sono presenti deficit neuropsicologici isolati. Inoltre, all'aumentare della difficoltà richiesta dal compito, aumentano i casi che rientrano nelle fasce borderline e patologici; questo potrebbe indicare che un aumento del carico cognitivo in risposta a richieste ambientali maggiori possa evidenziare vulnerabilità latenti in contesti più facilitanti e supportivi. Inoltre, si evidenziano delle fragilità nella prova di riconoscimento di emozioni, la maggior parte dei soggetti si è situata nelle fasce borderline e patologica, tale dato potrebbe indicare delle debolezze a carico della corteccia prefrontale coinvolta nella valutazione delle emozioni e nella regolazione delle risposte emotive. Come descritto nei capitoli precedenti, la corteccia prefrontale è l'area maggiormente coinvolta nello sviluppo delle funzioni esecutive e la sua maturazione avviene tardivamente rispetto alle altre aree cerebrali, pertanto subire delle procedure invasive che vanno a sollecitare l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nei primi giorni postnatali in cui la maturazione di quest'area risulta essere sensibile, potrebbe determinare delle fragilità a lungo termine nello sviluppo delle FE che emergerebbero soprattutto in quelle occasioni in cui il bambino deve fronteggiare richieste ambientali più impegnative e quindi viene posto di fronte alla sua difficoltà.

I risultati del CPT-3 hanno evidenziato che i bambini esaminati sono in grado di mantenere l'attenzione e il controllo durante il compito, suggerendo complessivamente buone capacità di attenzione e controllo.

Rispetto ai parametri psicofisiologici, il nostro interesse era vedere se erano presenti delle variazioni nelle diverse condizioni (a riposo, fase emozionale e sotto stress), tuttavia il numero dei soggetti era troppo basso per fare confronti di questo tipo, e ci siamo quindi limitati ad un'osservazione dei parametri nelle diverse condizioni.

Nonostante ciò, è possibile fare delle considerazioni rispetto ai risultati emersi.

La componente HF, che rappresenta prevalentemente attività parasimpatica, aumenta nella fase di stress, questo suggerisce una maggiore attivazione del sistema parasimpatico

in questa condizione, che può indicare una modalità di gestione dello stress. Associare la divisione parasimpatica alle situazioni di stress potrebbe sembrare controintuitivo; tuttavia, può rappresentare vari meccanismi di adattamento e coping, ad esempio può essere un tentativo dell'individuo di ripristinare l'equilibrio e gestire lo stress attraverso il rilassamento, oppure al contrario potrebbe segnalare la presenza di un adattamento ad uno stato di stress cronico dove il corpo fatica a mantenere una risposta equilibrata.

La componente LF è associata sia all'attività simpatica che a quella parasimpatica ed è relativamente stabile tra le diverse condizioni, è plausibile sostenere che i valori indicano una certa regolazione e bilanciamento del SNA durante le varie situazioni. Anche i valori della sample entropy suggeriscono una buona capacità di adattamento e risposta a diverse situazioni emotive e stressanti, infatti i dati mostrano un aumento di tale parametro con il passaggio dalla condizione di riposo a emozioni e stress. Valori più elevati di SampEn indicano una maggiore complessità e irregolarità della frequenza cardiaca.

A conferma, le correlazioni coi dati clinici vanno in questa direzione. Le correlazioni tra la variabile clinica Sarnat e gli indici psicofisiologici hanno evidenziato che solo alcune componenti dell'HRV sono risultate essere significative, in modo particolare la SampEn e la HF. La letteratura ci dice che tali parametri sono indicativi del funzionamento parasimpatico e della capacità di adattabilità dell'individuo e più sono alte e migliore è l'equilibrio simpato-vagale del cuore con una predominanza del controllo parasimpatico. Pertanto, quello che è stato osservato evidenzia come i soggetti con Sarnat più elevato e quindi più gravi alla nascita, hanno questi parametri più bassi nelle condizioni attivanti. Questo aspetto risulta essere particolarmente interessante in quanto, tendenzialmente i parametri HF e SampEn sono più elevati in condizioni di stress ed emozionali, ma in questo caso chi ha avuto una condizione più critica alla nascita sembra non sviluppare la risposta autonoma attesa nelle situazioni attivanti.

Dalle correlazioni è emerso che la variabile clinica età gestazionale considerata, correla con il QI, con la condizione di switching del test inibizione e con il CPT-3 nella sua variabile di "block changes". Questo dato è interessante in quanto, sebbene i partecipanti siano nati a termine, fra le 36 e le 41 settimane di gestazione, la maturazione di diverse aree cerebrali è particolarmente critica in questo periodo, tra cui quelle responsabili delle funzioni motorie e cognitive, si ha un aumento significativo delle sinapsi, fondamentali per lo sviluppo delle abilità cognitive e motorie, ma anche della sostanza bianca che



favorisce la comunicazione tra le diverse aree cerebrali (de Faria Jr. et. al., 2021). Inoltre, la maturazione del sistema nervoso autonomo e della HPA subiscono una transizione importante in questa fase, per facilitare il passaggio del feto dalla vita intrauterina a quella extrauterina. Di conseguenza è plausibile sostenere che subire procedure invasive a 36 settimane o a 41 settimane possa essere diverso e quindi possa impattare in modo differente sulla maturazione cerebrale.

In accordo con quanto ci si aspettava è emerso come una condizione grave di EII possa impattare in maniera significativa sullo sviluppo del SNA il cui funzionamento è stato stimato mediante HRV e tale influenza risulta essere evidente nelle condizioni in cui il soggetto viene attivato, tant'è vero che in fase di riposo non sono state registrate alterazioni significative dei parametri indagati. Questo potrebbe indicare che gli eventi neonatali interferiscono con la reattività autonoma e che questo fenomeno sia osservabile nelle condizioni stimolanti più che in una condizione di tranquillità. I valori emersi da EDR risultano essere variabili nelle tre diverse condizioni osservate, questo potrebbe indicare una risposta fisiologica volubile, dove il sistema potrebbe non reagire come ci si aspetterebbe a situazioni attivanti, forse suggerendo una fatica o un affaticamento del sistema stesso.

Disfunzioni autonome sono alla base di numerosi disordini neuropsichiatrici, e quindi potrebbero essere il meccanismo mediatore dei molteplici disturbi rilevati in queste casistiche (Kromm et. al., 2024).

Rispetto al dolore, è stata osservata una correlazione forte con la componente LF dell'HRV e alcuni fattori neonatali nella fase emozioni e nella fase di stress. La componente LF è una componente di non facile interpretazione in quanto racchiude tanti possibili significati. Essa è associata all'attività simpatica, ma riflette anche una certa interazione con la componente parasimpatica. Può essere influenzata da fattori come stress, attività fisica e stati emotivi. Quanto è emerso dai dati ci indica che la presenza di sintomi dolorosi si associa ad una riduzione di LF, il cui significato è poco chiaro, ma può riflettere delle modificazioni nella risposta allo stress e nella percezione del dolore come effetto di alterazioni precoci della funzionalità autonoma o di meccanismi compensatori.

In conclusione, nonostante i dati siano preliminari, ci suggeriscono che effettivamente l'insulto ipossico-ischemico trattato con ipotermia terapeutica possa influenzare lo

sviluppo del SNA e questo aspetto risulta essere più evidente in condizioni attivanti che in fase di riposo. Questo suggerisce che le condizioni attivanti sono particolarmente importanti per evidenziare le vulnerabilità presenti in questi bambini e associabili ad eventi pre/perinatali verificatosi in periodi sensibili per lo sviluppo cerebrale.

### *3.9 Limiti e auspici per il futuro*

Lo studio rappresenta soltanto i risultati preliminari di una ricerca più ampia. Vi sono quindi una serie di limiti, a partire dal numero del campione, ancora ridotto per poter condurre delle analisi statistiche solide.

Inoltre, non è presente un gruppo di controllo con il quale poter fare opportuni confronti, in particolare delle misure psicofisiologiche di cui mancano parametri normativi.

Il questionario sui sintomi somatici è stato somministrato solo ai bambini dello studio; tuttavia, sarebbe stato utile avere anche il punto di vista dei genitori riguardo ai sintomi somatici manifestati dai figli per poter avere un quadro più chiaro della loro presenza, si suggerisce per il futuro.

Uno dei test somministrati, il CGT non ha ancora i dati normativi standardizzati sulla popolazione di riferimento, pertanto, il suo utilizzo all'interno del progetto è avvenuto con il solo scopo di indurre una condizione di stress di tipo cognitivo che richiedesse in modo particolare il coinvolgimento delle FE calde.

Inoltre, essendo bambini, la collaborazione non è sempre stata ottimale, motivo per cui alcuni dati sono stati eliminati e sono disponibili solo per 10 soggetti.

Per il futuro l'obiettivo è proseguire la ricerca aumentando la numerosità dei partecipanti sia per poter delineare un profilo psicofisiologico adeguato di questo gruppo di bambini, che nonostante la condizione di asfissia alla nascita, non ha riportato deficit neurologici importanti, sia per poter condurre analisi statistiche più solide con i vari parametri considerati e soprattutto con la conduttanza cutanea. Inoltre, l'obiettivo è di reclutare un gruppo di controllo con il quale poter fare un confronto adeguato.

L'augurio è che questo progetto di ricerca possa proseguire sia per osservare quali possano essere le difficoltà e le fragilità a lungo termine dei bambini e delle bambine reduci da EII e trattati con ipotermia terapeutica, sia per delineare delle traiettorie evolutive tipiche per questo gruppo specifico di soggetti che non necessariamente risultano essere patologiche.

Le ricerche e le indagini relative ai bambini con storie di complicanze pre/perinatali potrebbero aiutare a migliorare l'assistenza neonatale rendendola più efficace e funzionale in relazione alla loro precipua condizione.

## BIBLIOGRAFIA

- Allen, K. A., & Brandon, D. H. (2011). Hypoxic ischemic encephalopathy: pathophysiology and experimental treatments. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 11(3), 125-133.
- Als, H., Duffy, F. H., McAnulty, G. B., Rivkin, M. J., Vajapeyam, S., Mulkern, R. V., ... & Eichenwald, E. C. (2004). Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics*, 113(4), 846-857.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Anand, K. J. (2000). Effects of perinatal pain and stress. *Progress in brain research*, 122, 117-129.
- Anand, K. J., & Hickey, P. R. (1987). Pain and its effects in the human neonate and fetus. *The New England journal of medicine*, 317(21), 1321–1329. <https://doi.org/10.1056/NEJM198711193172105>
- Ananth, C. V., Joseph, K. S., Oyelese, Y., Demissie, K., & Vintzileos, A. M. (2005). Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstetrics & Gynecology*, 105(5 Part 1), 1084-1091.
- Anderson, A. L., & Thomason, M. E. (2013). Functional plasticity before the cradle: a review of neural functional imaging in the human fetus. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(9), 2220-2232.
- Angeles, D. M., Wycliffe, N., Michelson, D., Holshouser, B. A., Deming, D. D., Pearce, W. J., ... & Ashwal, S. (2005). Use of opioids in asphyxiated term neonates: effects on neuroimaging and clinical outcome. *Pediatric research*, 57(6), 873-878.
- Armstead, W. M. (1995). The contribution of  $\delta$ 1-and  $\delta$ 2-opioid receptors to hypoxia-induced pial artery dilation in the newborn pig. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 15(3), 539-546.
- Aslam, H. M., Saleem, S., Afzal, R., Iqbal, U., Saleem, S. M., Shaikh, M. W. A., & Shahid, N. (2014). Risk factors of birth asphyxia. *Italian journal of pediatrics*, 40, 1-9.
- Aslam, H. M., Saleem, S., Afzal, R., Iqbal, U., Saleem, S. M., Shaikh, M. W. A., & Shahid, N. (2014). Risk factors of birth asphyxia. *Italian journal of pediatrics*, 40, 1-9.

- Atkinson, R. L., & Hilgard, E. R. (2017). *Introduzione alla psicologia* (16a edizione). Azzopardi, D. V., Strohm, B., Edwards, A. D., Dyet, L., Halliday, H. L., Juszcak, E., Kapellou, O., Levene, M., Marlow, N., Porter, E., Thoresen, M., Whitelaw, A., Brocklehurst, P., & TOBY Study Group (2009). Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *The New England journal of medicine*, *361*(14), 1349–1358. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900854>
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2007). *Neuroscienze. Esplorando il cervello. Con CD-ROM*. Elsevier srl.
- Bear, M., Connors, B., & Paradiso, M. (2016, June). *Neuroscienze: Esplorando il cervello-Quarta Edizione*. Edra.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, *50*(1-3), 7-15.
- Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral cortex*, *10*(3), 295-307.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science (New York, N.Y.)*, *275*(5304), 1293–1295. <https://doi.org/10.1126/science.275.5304.1293>
- Benes, F. (2001). The development of frontal cortex: The maturation of neurotransmitter systems and their interactions. In C. Nelson & M. Luciana (Eds.), *Handbook of developmental cognitive neuroscience* (pp. 79–92). Cambridge, MA: MIT Press.
- Bennett, G. J. (2000). Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor. *Journal of pain and symptom management*, *19*(1), 2-6.
- Berntson, G. G., Quigley, K. S., & Lozano, D. (2007). Cardiovascular psychophysiology. *Handbook of psychophysiology*, *3*, 182-210.
- Bersani, I., Piersigilli, F., Gazzolo, D., Campi, F., Savarese, I., Dotta, A., ... & Di Mambro, C. (2021). Heart rate variability as possible marker of brain damage in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a systematic review. *European Journal of Pediatrics*, *180*, 1335-1345.

- Bisiacchi, P., & Cainelli, E. (2022). Structural and functional brain asymmetries in the early phases of life: a scoping review. *Brain Structure and Function*, 227(2), 479-496.
- Blair, C., Zelazo, P. D., & Greenberg, M. T. (2016). Measurement of executive function in early childhood: A special issue of developmental neuropsychology. Psychology Press.
- Bouyssi-Kobar, M., du Plessis, A. J., McCarter, R., Brossard-Racine, M., Murnick, J., Tinkleman, L., ... & Limperopoulos, C. (2016). Third trimester brain growth in preterm infants compared with in utero healthy fetuses. *Pediatrics*, 138(5).
- Busch, V., Frese, A., & Bartsch, T. (2004). The trigemino-cervical complex: integration of peripheral and central pain mechanisms in primary headache syndromes. *Der Schmerz*, 18, 404-410.
- Cainelli, E., Vedovelli, L., Bottigliengo, D., Boschiero, D., & Suppiej, A. (2022). Social skills and psychopathology are associated with autonomic function in children: a cross-sectional observational study. *Neural Regeneration Research*, 17(4), 920-928.
- Cainelli, E., Vedovelli, L., Wigley, I. L. C. M., Bisiacchi, P. S., & Suppiej, A. (2021). Neonatal spectral EEG is prognostic of cognitive abilities at school age in premature infants without overt brain damage. *European journal of pediatrics*, 180, 909-918.
- Cellini, N., Grondin, S., Stablum, F., Sarlo, M., & Mioni, G. (2023). Psychophysiological stress influences temporal accuracy. *Experimental Brain Research*, 241(9), 2229-2240.
- Chalaye, P., Goffaux, P., Bourgault, P., Lafrenaye, S., Devroede, G., Watier, A., & Marchand, S. (2012). Comparing pain modulation and autonomic responses in fibromyalgia and irritable bowel syndrome patients. *The Clinical journal of pain*, 28(6), 519–526. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31823ae69e>
- Cohen, A. O., Breiner, K., Steinberg, L., Bonnie, R. J., Scott, E. S., Taylor-Thompson, K., ... & Casey, B. J. (2016). When is an adolescent an adult? Assessing cognitive control in emotional and nonemotional contexts. *Psychological Science*, 27(4), 549-562.
- Collins, K. A., & Popek, E. (2018). Birth injury: birth asphyxia and birth trauma. *Academic forensic pathology*, 8(4), 788-864

- Collins, K. A., & Popek, E. (2018). Birth injury: birth asphyxia and birth trauma. *Academic forensic pathology*, 8(4), 788-864
- Conners, C. K. (2014). *Conners continuous performance test 3rd edition manual*.
- Cortes-Albornoz, M. C., Bedoya, M. A., Choi, J. J., & Jaimes, C. (2024). MR insights into fetal brain development: what is normal and what is not. *Pediatric Radiology*, 54(4), 635-645.
- Damasio, A. R. (1994). Descartes' error and the future of human life. *Scientific American*, 271(4), 144-144.
- Damasio, A. R., Tranel, D., & Damasio, H. C. (1991). Somatic markers and the guidance of behavior: theory and preliminary testing.
- de Faria Jr, O., Pivonkova, H., Varga, B., Timmler, S., Evans, K. A., & Káradóttir, R. T. (2021). Periods of synchronized myelin changes shape brain function and plasticity. *Nature Neuroscience*, 24(11), 1508-1521.
- Desrosiers, J., Caron-Desrochers, L., René, A., Gaudet, I., Pincivy, A., Paquette, N., & Gallagher, A. (2024). Functional Connectivity Development in the Prenatal and Neonatal Stages Measured by functional magnetic resonance imaging: a Systematic Review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 105778.
- Dickey, E. J., Long, S. N., & Hunt, R. W. (2011). Hypoxic ischemic encephalopathy—what can we learn from humans?. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(6), 1231-1240.
- Diezi, A. S., Vanetti, M., Robert, M., Schaad, B., Baud, D., & Horsch, A. (2023). Informing about childbirth without increasing anxiety: a qualitative study of first-time pregnant women and partners' perceptions and needs. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 23(1), 797.
- Diniz, C. R. A. F., & Crestani, A. P. (2023). The times they are a-changin': a proposal on how brain flexibility goes beyond the obvious to include the concepts of "upward" and "downward" to neuroplasticity. *Molecular Psychiatry*, 28(3), 977-992.
- Draghici, A. E., & Taylor, J. A. (2016). The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. *Journal of physiological anthropology*, 35, 1-8.
- Dubois, J., Dehaene-Lambertz, G., Kulikova, S., Poupon, C., Hüppi, P. S., & Hertz-Pannier, L. (2014). The early development of brain white matter: a review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *neuroscience*, 276, 48-71.

- Dulay, A.T. (2024). MD, Main Line Health System. *Rottura pretravaglio delle membrane*.
- Fagiolini, M., Pizzorusso, T., Berardi, N., Domenici, L., & Maffei, L. (1994). Functional postnatal development of the rat primary visual cortex and the role of visual experience: dark rearing and monocular deprivation. *Vision research*, 34(6), 709-720.
- Fantz R.L., 1963, *Pattern vision in newborn infants*, «Science», 140, pp. 296-97.
- Fitzgerald, M. (1985). The post-natal development of cutaneous afferent fibre input and receptive field organization in the rat dorsal horn. *The Journal of physiology*, 364(1), 1-18.
- Fitzgerald, M. (1993). Development neuroanatomy and neurophysiology of pain. *Pain in infants, children and adolescents*.
- Fitzgerald, M. (2005). The development of nociceptive circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(7), 507-520.
- Fraser, M., Bennet, L., Van Zijl, P. L., Mocatta, T. J., Williams, C. E., Gluckman, P. D., et al. (2008). Extracellular amino acids and peroxidation products in the periventricular white matter during and after cerebral ischemia in preterm fetal sheep. *J. Neurochem.* 105, 2214–2223. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05313.
- Fuster JM (1989) *The prefrontal cortex*, 2d ed. New York: Raven. Gluck MA, Bower GH (1988) From conditioning to category learning: an adaptive network model. *J Exp Psychol* 117:227-247.
- Garon, N., & Moore, C. (2004). Complex decision-making in early childhood. *Brain and cognition*, 55(1), 158-170.
- Gatchel, R. J., Peng, Y. B., Peters, M. L., Fuchs, P. N., & Turk, D. C. (2007). The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychological bulletin*, 133(4), 581.
- Gerván, P., Soltész, P., Filep, O., Berencsi, A., & Kovács, I. (2017). Posterior–anterior brain maturation reflected in perceptual, motor and cognitive performance. *Frontiers in psychology*, 8, 674.
- Goldman-Rakic PS (1987) Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: *Handbook of physiology*, Vol 5, The



nervous system (Plum F, ed), pp 373- 401. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Goldman-Rakic PS (1992) Working memory and the mind. *Sci Am* 267:111-117.

Gordon, J.A., 1996. Experience-dependent plasticity of binocular responses in the primary visual cortex of the mouse. *J. Neurosci.* 16, 3274.

Grossman, P., van Beek, J., & Wientjes, C. (1990). A comparison of three quantification methods for estimation of respiratory sinus arrhythmia. *Psychophysiology*, 27(6), 702–714. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1990.tb03198.x>

Grunau RE, Holsti L, Haley DW, et al. Neo- natal procedural pain exposure predicts lower cortisol and behavioral reactivity in preterm infants in the NICU. *Pain.* 2005;113 (3):293–300

Grunau RE, Weinberg J, Whitfield MF. Neo- natal procedural pain and preterm infant cortisol response to novelty at 8 months. *Pediatrics.* 2004;114(1). Available at: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/114/1/e77](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/114/1/e77)

Grunau, R. E. (2002). Early pain in preterm infants: a model of long-term effects. *Clinics in perinatology*, 29(3), 373-394.

Gursul, D., Hartley, C., & Slater, R. (2019, August). Nociception and the neonatal brain. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 24, No. 4, p. 101016). WB Saunders.

Hagberg, H., Gressens, P., and Mallard, C. (2012). Inflammation during fetal and neonatal life: Implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Ann. Neurol.* 71, 444–457. doi: 10.1002/ana.22620

Hamilton-West, K. (2010). Psychobiological processes in health and illness.

Hohenschurz-Schmidt, D. J., Calcagnini, G., Dipasquale, O., Jackson, J. B., Medina, S., O’Daly, O., ... & Howard, M. A. (2020). Linking pain sensation to the autonomic nervous system: the role of the anterior cingulate and periaqueductal gray resting-state networks. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 147.

Hohmeister, J., Demirakça, S., Zohsel, K., Flor, H., & Hermann, C. (2009). Responses to pain in school-aged children with experience in a neonatal intensive care unit: cognitive aspects and maternal influences. *European Journal of Pain*, 13(1), 94-101.

- Hohmeister, J., Kroll, A., Wollgarten-Hadamek, I., Zohsel, K., Demirakça, S., Flor, H., & Hermann, C. (2010). Cerebral processing of pain in school-aged children with neonatal nociceptive input: an exploratory fMRI study. *Pain, 150*(2), 257-267.
- Hongwanishkul, D., Happaney, K. R., Lee, W. S., & Zelazo, P. D. (2005). Assessment of hot and cool executive function in young children: Age – related changes and individual differences. *Development Neuropsychology, 28*, 617-644.
- Inder, T. E., & Volpe, J. J. (2000, February). Mechanisms of perinatal brain injury. In *Seminars in neonatology* (Vol. 5, No. 1, pp. 3-16). WB Saunders.
- Jensen, F., Tsuji, M., Offutt, M., Firkusny, I., & Holtzman, D. (1993). Profound, reversible energy loss in the hypoxic immature rat brain. *Developmental brain research, 73*(1), 99-105.
- Johnston, C. C., Stevens, B. J., Yang, F., & Horton, L. (1995). Differential response to pain by very premature neonates. *Pain, 61*(3), 471-479.
- Julien, R. M. (2012). *Droghe e farmaci psicoattivi* (2. ed. italiana condotta sulla 12. ed. americana). Zanichelli.
- Kasprian, G., Langs, G., Brugger, P. C., Bittner, M., Weber, M., Arantes, M., & Prayer, D. (2011). The prenatal origin of hemispheric asymmetry: an in utero neuroimaging study. *Cerebral cortex, 21*(5), 1076-1083.
- Kerr, A., & Zelazo, P. D. (2004). Development of “hot” executive function: The children’s gambling task. *Brain and cognition, 55*(1), 148-157.
- King, S., Chambers, C. T., Huguet, A., MacNevin, R. C., McGrath, P. J., Parker, L., & MacDonald, A. J. (2011). The epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: a systematic review. *Pain, 152*(12), 2729–2738. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.07.016>
- Koltzenburg, M., Stucky, C. L., & Lewin, G. R. (1997). Receptive properties of mouse sensory neurons innervating hairy skin. *Journal of neurophysiology, 78*(4), 1841-1850.
- Korkman, M., Kirk, U., & Kemp, S. (2011). Nepsy-II-Second Edition, Manuale di somministrazione, Adattamento italiano a cura di C.Urgesi, F.Campanella, F. Fabbro, Firenze, Giunti OS, 2011

- Kostović, I., & Jovanov-Milošević, N. (2006, December). The development of cerebral connections during the first 20–45 weeks' gestation. In *seminars in fetal and neonatal medicine* (Vol. 11, No. 6, pp. 415-422). WB Saunders.
- Kromm, G. H., Patankar, H., Nagalotimath, S., Wong, H., & Austin, T. (2024). Socioemotional and Psychological Outcomes of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review. *Pediatrics*, *153*(4), e2023063399.
- Kubios HRV (Versione 3.3) [Software]. Recuperato da <https://www.kubios.com>
- Kurisu, K., Kim, J. Y., You, J., & Yenari, M. A. (2019). Therapeutic hypothermia and neuroprotection in acute neurological disease. *Current Medicinal Chemistry*, *26*(29), 5430-5455.
- Laptook, A. R., Corbett, R. J., Sterett, R., Garcia, D., & Tollefsbol, G. (1995). Quantitative relationship between brain temperature and energy utilization rate measured in vivo using <sup>31</sup>P and <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy. *Pediatric research*, *38*(6), 919-925.
- Ledalab (Versione 3.4.9) [Software]. Recuperato da <https://www.ledalab.de>
- Lenehan, S. M., Fogarty, L., O'Connor, C., Mathieson, S., & Boylan, G. B. (2023). The architecture of early childhood sleep over the first two years. *Maternal and Child Health Journal*, *27*(2), 226-250.
- Levin, H. S., Culhane, K. A., Hartmann, J., Evankovich, K., Mattson, A. J., Harward, H., ... Fletcher, J. M. (1991). Developmental changes in performance on tests of purported frontal lobe functioning. *Developmental Neuropsychology*, *7*(3), 377–395. <https://doi.org/10.1080/87565649109540499>
- Li, X., Kruger, J. A., Nash, M. P., & Nielsen, P. M. (2010). Modeling childbirth: elucidating the mechanisms of labor. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, *2*(4), 460-470.
- Lombardi, F. (2004). Physiological Understanding of HRV components. *Dynamic electrocardiography*, 40-47.
- Longin, E., Gerstner, T., Schaible, T., Lenz, T., & Koenig, S. (2006). Maturation of the autonomic nervous system: differences in heart rate variability in premature vs. term infants.
- Macchi Cassia, V., Valenza, E., Simion, E., 2004, *Lo sviluppo cognitivo*, Bologna, Il Mulino.

- Marini, M. (2021). Utilizzo della risposta galvanica della pelle per la misura dello stress emotivo.
- Martinez-Biarge, M., Diez-Sebastian, J., Wusthoff, C. J., Mercuri, E., & Cowan, F. M. (2013). Antepartum and intrapartum factors preceding neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, *132*(4), e952-e959.
- McEwen, B. S., Gray, J. D., & Nasca, C. (2015). 60 years of neuroendocrinology: redefining neuroendocrinology: stress, sex and cognitive and emotional regulation. *Journal of endocrinology*, *226*(2), T67-T83.
- Meissner, K., & Wittmann, M. (2011). Body signals, cardiac awareness, and the perception of time. *Biological psychology*, *86*(3), 289–297. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.01.001>
- Mellor, D. J., Diesch, T. J., Gunn, A. J., & Bennet, L. (2005). The importance of ‘awareness’ for understanding fetal pain. *Brain research reviews*, *49*(3), 455-471.
- Melzack, R. (1999). From the gate to the neuromatrix. *Pain*, *S6*, S121-S126.
- Melzack, R. & Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, *150*, 971-979.
- Mento, G., & Bisiacchi, P. S. (2013). Sviluppo neuro-cognitivo in nati pretermine: la prospettiva delle Neuroscienze cognitive dello sviluppo. *Psicologia clinica dello sviluppo*, *17*(1), 27-44.
- Millar, L. J., Shi, L., Hoerder-Suabedissen, A., & Molnár, Z. (2017). Neonatal hypoxia ischaemia: mechanisms, models, and therapeutic challenges. *Frontiers in cellular neuroscience*, *11*, 78.
- Moore, J. K., Perazzo, L. M., & Braun, A. (1995). Time course of axonal myelination in the human brainstem auditory pathway. *Hearing research*, *87*(1-2), 21-31.
- Murden, S., Borbélyová, V., Laštůvka, Z., Mysliveček, J., Otáhal, J., & Riljak, V. (2019). Gender differences involved in the pathophysiology of the perinatal hypoxic-ischemic damage. *Physiological research*, *68*, S207-S217.
- Nelson, K. B., & Leviton, A. (1991). How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia?. *American journal of diseases of children*, *145*(11), 1325-1331.
- Nelson, K. B., & Leviton, A. (1991). How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia?. *American journal of diseases of children*, *145*(11), 1325-1331.

- Novak, P. (2019). Electrochemical skin conductance: a systematic review. *Clinical Autonomic Research*, 29, 17-29.
- Nyquist, H. (1928). "Certain Topics in Telegraph Transmission Theory." *Bell System Technical Journal*, 5(1), 47-64.
- Ohuma, E. O., Moller, A. B., Bradley, E., Chakwera, S., Hussain-Alkhateeb, L., Lewin, A., ... & Moran, A. C. (2023). National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *The Lancet*, 402(10409), 1261-1271.
- Ottaviano, C., De Marchis, C., & Orzalesi, M. (2001). Encefalopatia ipossico-ischemica nel neonato. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 37(4), 473-482.
- Palomba, D. & Stegagno, L., (2004). *Psicofisiologia clinica*. Carocci.
- Pasternak, G. W. (1993). Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clinical neuropharmacology*, 16(1), 1-18.
- Peliowski-Davidovich, A., & Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee (2012). Hypothermia for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Paediatrics & child health*, 17(1), 41-46. <https://doi.org/10.1093/pch/17.1.41>
- Pellicer, A., Gayá, F., Stiris, T. A., Quero, J., & Cabañas, F. (1998). Cerebral haemodynamics in preterm infants after exposure to dexamethasone. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 79(2), F123-F128.
- Penn, A. A., & Shatz, C. J. (1999). Brain waves and brain wiring: the role of endogenous and sensory-driven neural activity in development. *Pediatric research*, 45(4), 447-458.
- Pennebaker, J. W. (1982). *The psychology of physical symptoms*. James Pennebaker.
- Perquin, C. W., Hazebroek-Kampschreur, A. A., Hunfeld, J. A., Bohnen, A. M., van Suijlekom-Smit, L. W., Passchier, J., & Van Der Wouden, J. C. (2000). Pain in children and adolescents: a common experience. *Pain*, 87(1), 51-58.
- Perquin, C. W., Hazebroek-Kampschreur, A. A., Hunfeld, J. A., van Suijlekom-Smit, L. W., Passchier, J., & van der Wouden, J. C. (2000). Chronic pain among children and adolescents: physician consultation and medication use. *The Clinical journal of pain*, 16(3), 229-235. <https://doi.org/10.1097/00002508-200009000-00008>

PLUX Wireless Biosignals. (2023). *Biosignalsplux: Wireless biosignal acquisition system* [Dispositivo]. Recuperato da <https://www.pluxbiosignals.com>

Porges S.W. (2003). *La Teoria Polivagale - Fondamenti neurofisiologici delle emozioni, dell'attaccamento, della comunicazione e dell'autoregolazione*. Roma:Fioriti Editore, 2014

Porges, S. W., Doussard-Roosevelt, J. A., Portales, A. L., & Greenspan, S. I. (1996). Infant regulation of the vagal “brake” predicts child behavior problems: A psychobiological model of social behavior. *Developmental psychobiology*, 29(8), 697-712.

Posner MI (1986) *Chronometric explorations of the mind*. New York: Oxford UP

Rakic, P., 1976. Prenatal genesis of connections subserving ocular dominance in the rhesus monkey. *Nature* 261, 467–471.

Ranjan, A. K., & Gulati, A. (2023). Advances in therapies to treat neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Clinical Medicine*, 12(20), 6653.

Rees, C. A. (2014). Lost among the trees? The autonomic nervous system and paediatrics. *Archives of disease in childhood*, 99(6), 552-562.

Regan, L., 2005, *La tua gravidanza di settimana in settimana*, Milano, Tecniche nuove.

Rennie, J. M. (1997). *Neonatal cerebral ultrasound*. CUP Archive.

Rief, W., & Broadbent, E. (2007). Explaining medically unexplained symptoms--models and mechanisms. *Clinical psychology review*, 27(7), 821-841.

Riljak, V., Kraf, J., Daryanani, A., Jiruška, P., & Otáhal, J. (2016). Pathophysiology of Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy--Biomarkers, Animal Models and Treatment Perspectives. *Physiological research*, 65.

Roelfsema, V., Bennet, L., George, S., Wu, D., Guan, J., Veerman, M., et al. (2004). The window of opportunity for cerebral hypothermia and white matter injury after cerebral ischemia in near-term fetal sheep. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 24, 877–886. doi: 10.1097/01.WCB.0000123904.17746.92

Sachis, P. N., Armstrong, D. L., Becker, L. E., & Bryan, A. C. (1982). Myelination of the human vagus nerve from 24 weeks postconceptional age to adolescence. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 41(4), 466-472.

- Samango-Sprouse, C. (1999). Frontal lobe development in childhood. In B. L. Miller & J. Cummings (Eds.), *The human frontal lobes: Functions and disorders* (pp. 584–603). New York: The Guilford Press.
- Sansavini, A., Guarini, A., Justice, L. M., Savini, S., Broccoli, S., Alessandroni, R., & Faldella, G. (2010). Does preterm birth increase a child's risk for language impairment?. *Early human development*, *86*(12), 765-772.
- Sarnat, H. B., & Sarnat, M. S. (1976). Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Archives of neurology*, *33*(10), 696-705.
- Serrano, S., & Ayres-de-Campos, D. (2021). Normal Labour. *The EBCOG Postgraduate Textbook of Obstetrics & Gynaecology: Obstetrics & Maternal-Fetal Medicine*, *1*, 359.
- Shah, P. S., Ohlsson, A., & Perlman, M. (2007). Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, *161*(10), 951-958.
- Shankaran, S., Laptook, A. R., Ehrenkranz, R. A., Tyson, J. E., McDonald, S. A., Donovan, E. F., Fanaroff, A. A., Poole, W. K., Wright, L. L., Higgins, R. D., Finer, N. N., Carlo, W. A., Duara, S., Oh, W., Cotten, C. M., Stevenson, D. K., Stoll, B. J., Lemons, J. A., Guillet, R., Jobe, A. H., ... National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2005). Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *The New England journal of medicine*, *353*(15), 1574–1584. <https://doi.org/10.1056/NEJMcps050929>
- Shankaran, S., Laptook, A. R., Pappas, A., McDonald, S. A., Das, A., Tyson, J. E., ... & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2014). Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *Jama*, *312*(24), 2629-2639.
- Shannon, C. E. (1949). Communication in the presence of noise. *Proceedings of the IRE*, *37*(1), 10-21.
- Smyser, C. D., Dosenbach, N. U., Smyser, T. A., Snyder, A. Z., Rogers, C. E., Inder, T. E., ... & Neil, J. J. (2016). Prediction of brain maturity in infants using machine-learning algorithms. *NeuroImage*, *136*, 1-9.

Stanford, E. A., Chambers, C. T., Biesanz, J. C., & Chen, E. (2008). The frequency, trajectories and predictors of adolescent recurrent pain: a population-based approach. *Pain, 138*(1), 11–21. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.10.032>

Stegagno, L., Palomba, D., Buodo, G., Angrilli, A., (2010). *Psicofisiologia : Dalla genetica comportamentale alle attività cognitive / a cura di Luciano Stegagno ; Con i contributi di Alessandro Angrilli, Giulia Buodo, Daniela Palomba (et al.)*. Zanichelli.

Suppiej, A. (2001). Ruolo dei potenziali evocati nell'encefalopatia ipossico-ischemica neonatale: revisione della letteratura. *Ann. Ist. Super. Sanità, 37*(4), 515-525.

Suppiej, A., Cainelli, E., Cappellari, A., Trevisanuto, D., Balao, L., Di Bono, M. G., & Bisiacchi, P. S. (2017). Spectral analysis highlight developmental EEG changes in preterm infants without overt brain damage. *Neuroscience Letters, 649*, 112-115.

Suppiej, A., Vitaliti, G., Talenti, G., Cuteri, V., Trevisanuto, D., Fanaro, S., & Cainelli, E. (2021). Prognostic risk factors for severe outcome in the acute phase of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a prospective cohort study. *Children, 8*(12), 1103.

Suppiej, A., Vitaliti, G., Talenti, G., Cuteri, V., Trevisanuto, D., Fanaro, S., & Cainelli, E. (2021). Prognostic risk factors for severe outcome in the acute phase of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a prospective cohort study. *Children, 8*(12), 1103.

Syvälähti, T., Tuiskula, A., Nevalainen, P., Metsäranta, M., Haataja, L., Vanhatalo, S., & Tokariev, A. (2023). Networks of cortical activity show graded responses to perinatal asphyxia. *Pediatric Research, 1-9*.

Syvälähti, T., Tuiskula, A., Nevalainen, P., Metsäranta, M., Haataja, L., Vanhatalo, S., & Tokariev, A. (2023). Networks of cortical activity show graded responses to perinatal asphyxia. *Pediatric Research, 1-9*.

Syvälähti, T., Tuiskula, A., Nevalainen, P., Metsäranta, M., Haataja, L., Vanhatalo, S., & Tokariev, A. (2023). Networks of cortical activity show graded responses to perinatal asphyxia. *Pediatric Research, 1-9*.

Taddio, A., Katz, J., Ilersich, A. L., & Koren, G. (1997). Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet*



(London, England), 349(9052), 599–603. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)10316-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)10316-0)

Tagawa, Y., 2005. Multiple periods of functional ocular dominance plasticity in mouse visual cortex. *Nat. Neurosci.* 8, 380–388.

Tagin, M. A., Woolcott, C. G., Vincer, M. J., Whyte, R. K., & Stinson, D. A. (2012). Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 166(6), 558-566.

Tan, W. K., Williams, C. E., During, M. J., Mallard, C. E., Gunning, M. I., Gunn, A. J., et al. (1996). Accumulation of cytotoxins during the development of seizures and edema after hypoxic-ischemic injury in late gestation fetal sheep. *Pediatr. Res.* 39, 791–797. doi: 10.1203/00006450-199605000-00008

Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of affective disorders*, 61(3), 201-216.

Thayer, J. F., Hansen, A. L., Saus-Rose, E., & Johnsen, B. H. (2009). Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. *Annals of behavioral medicine*, 37(2), 141-153.

Thoresen, M., & Whitelaw, A. (2005). Therapeutic hypothermia for hypoxic–ischaemic encephalopathy in the newborn infant. *Current opinion in neurology*, 18(2), 111-116.

Van de Ven, M. J., Colier, W. N., van der Sluijs, M. C., Walraven, D., Oeseburg, B., & Folgering, H. (2001). Can cerebral blood volume be measured reproducibly with an improved near infrared spectroscopy system?. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 21(2), 110-113.

Vianello, R., Gini, G., & Lanfranchi, S. (2019). *Psicologia dello sviluppo: Terza edizione*. UTET Università.

Vinall, J., Grunau, R. E., Brant, R., Chau, V., Poskitt, K. J., Synnes, A. R., & Miller, S. P. (2013). Slower postnatal growth is associated with delayed cerebral cortical maturation in preterm newborns. *Science translational medicine*, 5(168), 168ra8-168ra8

- Vinall, J., Miller, S. P., Bjornson, B. H., Fitzpatrick, K. P., Poskitt, K. J., Brant, R., ... & Grunau, R. E. (2014). Invasive procedures in preterm children: brain and cognitive development at school age. *Pediatrics*, 133(3), 412-421.
- Volpe, J. J. (2001). Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 7(1), 56-64.
- Volpe, J.J. (1995). Hypoxic-ischemic encephalopathy: neuropathology and pathogenesis. *Neurology of the newborn*, 279-313.
- Walker, L. S., Beck, J. E., Garber, J., & Lambert, W. (2009). Children's Somatization Inventory: psychometric properties of the revised form (CSI-24). *Journal of pediatric psychology*, 34(4), 430-440.
- Wassink, G., Gunn, E. R., Drury, P. P., Bennet, L., & Gunn, A. J. (2014). The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy. *Frontiers in neuroscience*, 8, 72580.
- Welsh, M. C., & Pennington, B. F. (1988). Assessing frontal lobe functioning in children: Views from developmental psychology. *Developmental neuropsychology*, 4(3), 199-230.
- World Health Organization. (2019). *International classification of diseases for mortality and morbidity statistics* (11th ed.). <https://icd.who.int/>
- Wu, X., Pan, P., Ying, M., & Luo, L. (2021). The relationship between negative emotion of pregnant women in the second and third trimester of pregnancy and neonatal neurodevelopment. *Minerva Medica*, 113(3), 584-586.
- Yiallourou, S. R., Witcombe, N. B., Sands, S. A., Walker, A. M., & Horne, R. S. (2013). The development of autonomic cardiovascular control is altered by preterm birth. *Early human development*, 89(3), 145-152.
- Zelazo, P. D., Craik, F. I., & Booth, L. (2004). Executive function across the life span. *Acta psychologica*, 115(2-3), 167-183.
- Zoia, S., (2004). *Lo sviluppo motorio del bambino*, Carocci, Roma.

## SITOGRAFIA

- Eubrain. (n.d.). Leucomalacia periventricolare (PVL). Eubrain. <https://www.eubrain.org/it/leucomalacia-periventricolare-pvl/>
- [https://www.who.int/health-topics/newborn-health#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/newborn-health#tab=tab_1)
- Humana Italia. (n.d.). Cos'è la terapia intensiva neonatale. Humana Italia. <https://www.humana.it/it/consigli-per-te/cos-e-la-terapia-intensiva-neonatale#:~:text=I%20neonati%20prematuro%20ricevono%20le,affettive%20peculiar%20della%20vita%20intrauterina.>
- International Association for the Study of Pain (IASP). (n.d.). Homepage. <https://www.iasp-pain.org/>
- Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). (2023). Nascite. <https://www.istat.it/tag/nascite/>
- Manuale MSD. (n.d.). Rottura pretravaglio delle membrane. Manuale MSD, versione per i professionisti. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/ginecologia-e-ostetricia/complicanze-prenatali/rottura-pretravaglio-delle-membrane>
- Young, H., & Benton, D. (2015). We should be using nonlinear indices when relating heart-rate dynamics to cognition and mood. *Scientific reports*, 5(1), 16619.