UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN MEDICINA E CHIRURGIA

TESI DI LAUREA

"Influenza dell'emorragia intraventricolare di basso grado isolata sull'outcome neuroevolutivo e sullo sviluppo emotivo-comportamentale a 5 anni nei neonati pretermine di peso molto basso alla nascita"

RELATORI:

Prof. Luca Antonio Ramenghi

CANDIDATA:

Arianna Scarone

CORRELATORI:

Dott. Samuele Caruggi

Anno accademico 2025-2026

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE 1
1.1 NASCITA PRETERMINE E VULNERABILITA' NEUROLOGICA 1
1.2 MECCANISMI DI DANNO CEREBRALE PRECOCE 2
1.3 LESIONI CEREBRALI ASSOCIATE ALLA PREMATURITA' 3
1.4 NEUROIMAGING 4
2 GMH-IVH 9
2.1 EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA 9
2.2 DIAGNOSI STRUMENTALE E CLASSIFICAZIONI 10
2.3 IMPATTO SULLO SVILUPPO CEREBRALE E NEUROEVOLUTIVO 14
3 FOLLOW UP DEL NEONATO PRETERMINE 15
3.1 PROGRAMMA OPERATIVO DEL FOLLOW UP 16
3.1.1 OBIETTIVI E POPOLAZIONE 16
3.1.2 STANDARD ORGANIZZATIVI 17
3.2 MONITORAGGIO CLINICO-DIAGNOSTICO 19
3.3 SVILUPPO NEUROEVOLUTIVO: STRUMENTI DI VALUTAZIONE 23
4 RAZIONALE DELLO STUDIO 28
5 OBIETTIVI 28
6 MATERIALI E METODI 29
6.1 DISEGNO DELLO STUDIO 29
6.2 POPOLAZIONE DELLO STUDIO: CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE 29
6.3 NEUROIMAGING E OUTCOME NEUROEVOLUTIVO 29
6.4 CLASSIFICAZIONE DEI GRUPPI DI STUDIO 31
6.5 ANALISI STATISTICA 32
7 RISULTATI 35
8 DISCUSSIONE 46
9 LIMITAZIONI DELLO STUDIO 49
10 CONCLUSIONI 50
11 BIBLIOGRAFIA 51
12 RINGRAZIAMENTI 58

1. INTRODUZIONE

1.1 NASCITA PRETERMINE E VULNERABILITA' NEUROLOGICA

La nascita pretermine, in quanto modulatore di un ambiente di sviluppo diverso da quello fisiologicamente previsto, comporta intrinsecamente una vulnerabilità neurologica che ha effetti importanti sull'intero sviluppo del sistema nervoso. [1]Si tratta di un insieme di processi maturativi estremamente complessi e delicati, previsti realizzarsi nell' ambiente contenitivo e protettivo dell'utero dove gli stimoli esterni sono adeguatamente filtrati; il completamento dello sviluppo in ambiente extrauterino dovuto alla prematurità rappresenta dunque un concreto rischio evolutivo. A differenza di altri organi il cervello si sviluppa procedendo per tappe sequenziali e seguendo un ordine temporale ben preciso: prima la moltiplicazione cellulare, poi la loro differenziazione morfologica e funzionale e infine la connettività, ovvero il contatto tra cellule diverse. Se una di queste fasi viene disturbata da eventi ambientali, quali la nascita pretermine, la sequenza programmata può essere distorta. Tra la 24-30esima settimana di gestazione il processo più importante è la moltiplicazione cellulare. In nessun'altra fase della vita come in questa seconda metà della gravidanza lo sviluppo del cervello è così tumultuoso e drammatico, il cervello va incontro al periodo di massima crescita (maximal gowth spurt) ed è anche il periodo di massima vulnerabilità del sistema nervoso centrale.[1] Nel terzo trimestre, dalla 28esima alla 40esima settimana, i processi predominanti sono invece l'arborizzazione dendritica e la formazione delle sinapsi, per mezzo delle quali le cellule si mettono in contatto tra di loro. La crescita dendritica e l'espansione delle connessioni determinano un aumento di circa quattro volte del volume corticale e la corteccia passa da una situazione di corteccia piatta e liscia a corteccia ricca di solchi primari e secondari. Questo processo prende il nome di girazione corticale, come mostra la figura 1.

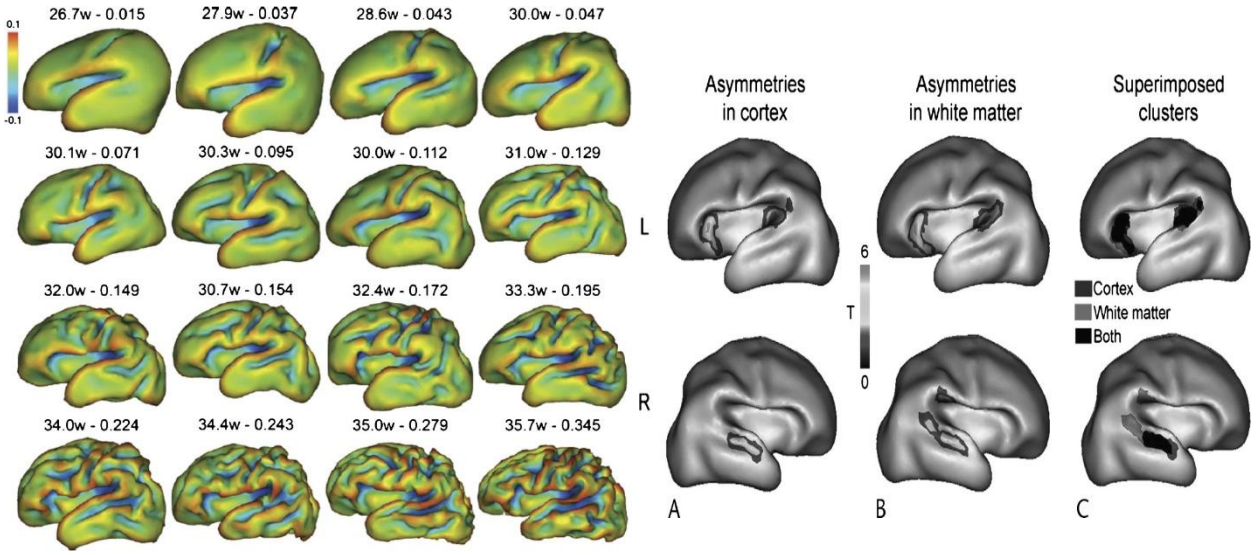


Figura 1-1 a sx esempi dell'interfaccia 3D tra la corteccia in via di sviluppo e la zona della sostanza bianca per neonati di diversa età gestazionale (in settimane, numeri a sinistra) e indice di solcazione (numeri a destra). I colori delineano la curvatura della superficie. Le superfici non sono mostrate con la stessa scala spaziale. Riproduzione da Dubois et al.. A dx Le asimmetrie sono illustrate in 3 aree: solco temporale superiore più profondo sul lato destro, regione posteriore della scissura silviana più grande sul lato sinistro (vicino al planum temporale) e regione anteriore della scissura silviana più grande sul lato sinistro (vicino all'area di Broca). Riproduzione da Dubois et al

La crescente esplosività del tessuto cerebrale e il nascere della connettività del cervello umano è alla base dello sviluppo e il neonato pretermine interrompe questo processo lasciando l'ambiente uterino per continuarlo nell'ambiente artificiale della Terapia Intensiva neonatale, che avrà un'influenza determinante sulla maturazione anatomica e funzionale del cervello. Un neonatologo americano, Rober White, scrive che "per i neonati questo è l'ambiente nel quale la crescita del cervello e lo sviluppo procedono a un ritmo mai più incontrato nelle fasi successive della vita, con milioni di neuroni che si accendono e si connettono tra loro minuto per minuto". Ne deriva che, in questo ambiente che non è quello fisiologicamente previsto, il completamento dello sviluppo è minacciato non solo dalle frequenti complicanze legate alla particolare fragilità e immaturità del neonato pretermine, ma anche dalle innaturali condizioni dell'ambiente extrauterino a cui è esposto che possono interferire con questi processi già estremamente delicati.

1.2 MECCANISMI DI DANNO CEREBRALE PRECOCE

Il danno cerebrale nel neonato pretermine correlato alla prematurità non è rappresentato esclusivamente da un evento lesivo distruttivo, ma piuttosto da una combinazione complessa di danno primario e alterazione dello sviluppo che coinvolge diverse strutture e linee cellulari distinte. [2], [3] Uno dei principali bersagli è rappresentato dai pre-oligodeindrociti (oligodeindrociti immaturi indicati come pre-Ols), che si trovano in una fase critica di maturazione tra la 24esima e la 30esima settimana di gestazione.[4][5]Queste cellule sono particolarmente suscettibili a ipossia, infiammazione, e presentano un'aumentata vulnerabilità all'eccitotossicità per elevata espressione di recettori del glutammato permeabili al calcio e del trasportatore del glutammato, insieme a un incremento della suscettibilità al danno mediato da citochine. Tali meccanismi determinano uno stress ossidativo e un danno cellulare che interferiscono con la mielinizzazione fisiologica.
La microglia rappresenta un importante mediatore del danno cerebrale in condizioni di ischemia e di infiammazione, producendo radicali liberi, secernendo citochine e amplificando l'eccitotossicità; essendo particolarmente abbondante nella sostanza bianca contribuisce al danno del pre-Ols, degli assoni e dei neuroni della subplate (ultima stazione prima della corteccia cerebrale).[4] Un ulteriore meccanismo coinvolge la zona subventricolare (SVZ), importante fonte di neurogenesi durante la vita fetale. In questa fase, la SVZ contribuisce alla generazione di interneuroni GABAergici destinati agli strati corticali superiori. Alterazioni di questo processo possono interferire con la corretta organizzazione della corteccia cerebrale, influenzando lo sviluppo delle funzioni cognitive superiori.[4] Parallelamente, il periodo della prematurità coincide con una fase di intensa crescita assonale e maturazione delle connessioni neuronali. Gli assoni in sviluppo risultano quindi altamente vulnerabili a insulti metabolici e infiammatori, con evidenze neuropatologiche e di neuroimaging (DTI) che mostrano alterazioni della microstruttura della sostanza bianca e ridotta integrità delle principali vie di connessione cerebrale. [6] [7]Infine anche la corteccia cerebrale e il cervelletto presentano una fase di rapida espansione tra la 28esima e la 40esima settimana, altamente suscettibili a insulti esterni. Tutte queste strutture sono raffigurate nell'immagine 1.2.

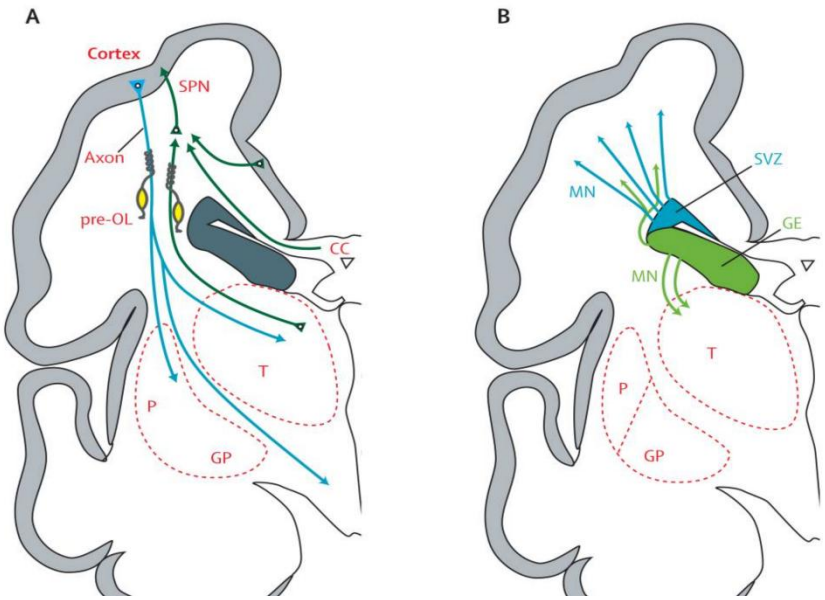


Figura 1-2 A Gli assoni (in verde) originano dal talamo (T; fibre di proiezione), dal corpo calloso (CC; fibre commissurali) e dalla corteccia (fibre associative), e formano inizialmente sinapsi con i neuroni della subplate (SPNs). I neuroni della subplate inviano assoni alla corteccia e promuovono lo sviluppo corticale prima che le fibre talamo-corticali e cortico-corticali penetrino nella corteccia.Dalla corteccia, gli assoni (in blu) discendono verso: il talamo,i gangli della base, i tratti corticospinali e corticopontini. Gli oligodendrociti premielinizzanti (premyelinating oligodendrocytes, pre-OLs; in giallo) avvolgono gli assoni prima della completa differenziazione in oligodendrociti maturi produttori di mielina. B. È illustrata la proliferazione e migrazione degli interneuroni GABAergici dalla zona subventricolare (SVZ) e dall'epitelio germinativo ventrale dell'eminenza gangliare (GE)

1.3 LESIONI CEREBRALI ASSOCIATE ALLA PREMATURITA'

La neuropatologia del danno cerebrale nei neonati pretermine comprende molteplici lesioni: la leucomalacia periventricolare (PVL) e le anomalie neuronali e assonali associate, l'emorragia della matrice germinativa–intraventricolare (GMH-IVH), che può essere complicata da infarto emorragico periventricolare, e l'idrocefalo post-emorragico, tra le altre; per questa costellazione di lesioni è stato utilizzato il termine "encefalopatia della prematurità".[2]

La leucomalacia periventricolare (PVL) si riferisce a una lesione della sostanza bianca cerebrale, generalmente più severa nella sostanza bianca profonda rispetto a quella superficiale, e comprende due componenti principali: una necrosi focale profonda con perdita di tutti gli elementi cellulari e una componente più diffusa nella sostanza bianca cerebrale centrale, caratterizzata da danno ai pre-oligodendrociti (pre-OLs) e da marcata astrogliosi e microgliosi[8]. Il danno ai pre-oligodendrociti (pre-OLs) nella componente diffusa della leucomalacia periventricolare (PVL) può consistere in morte cellulare, perdita dei prolungamenti cellulari in cellule ancora vitali, oppure in una combinazione di entrambi i meccanismi. La conseguenza prevedibile di entrambe le forme di PVL è una riduzione degli oligodendrociti completamente differenziati e una conseguente ipomielinizzazione associata a ventricolomegalia, facilmente identificabile mediante neuroimaging. [4]Studi precedenti hanno mostrato inoltre come forme severe di PVL cistica possono essere accompagnate da un danno neuronale corticale. [4], [9]. Esistono le lesioni puntate della sostanza bianca (PWML, punctate white matter lesions) che sono considerate la forma più lieve di leucomalacia, sono di solito visibili esclusivamente con risonanza magnetica[6] e determinano un ritardo di mielinizzazione e sviluppo corticale. [10] Il più delle volte non hanno un preciso esito neuroevolutivo a distanza, se non quelli più generici della prematurità, anche se studi hanno evidenziato una maggiore correlazione con deficit motori lievi, disturbi cognitivi e problemi comportamentali, ma hanno una prognosi molto variabile che dipende dal numero di lesioni, dalla tipologia e dalla sede. [11] Altre lesioni che coinvolgono la sostanza bianca sono l'infarto emorragico periventricolare (PHI), complicanza dell'emorragia intraventricolare che consiste nell'infarcimento

emorragico di una zona di sostanza bianca adiacente al ventricolo (quasi sempre solo da un lato) e le sue conseguenze dipendono sia dalle dimensioni che della posizione della lesione. [4], [12]. L'emorragia intracranica nel periodo neonatale rappresenta un importante problema clinico. La sua rilevanza è legata a una frequenza relativamente elevata di insorgenza, accompagnata talvolta da gravi sequele neurologiche. L'emorragia della matrice germinativa–emorragia intraventricolare (GMH-IVH) è la forma più comune di emorragia intracranica neonatale ed è caratteristica del neonato pretermine, ma un'altra sede frequente è il cervelletto. [3]

1.4 NEUROIMAGING

La particolare importanza del riconoscimento precoce delle lesioni cerebrali nel neonato pretermine è legata alle crescenti evidenze che indicano come interventi attuati nel periodo neonatale, nell'infanzia e oltre possano attenuare o forse prevenire alterazioni nello sviluppo persistenti. [13]. Secondo le più recenti linee guida internazionali sono due le metodiche di neuroimaging da poter utilizzare**: l'ecografia cerebrale transfontanellare (cUS)**, che rappresenta la metodica di screening di prima linea nel neonato pretermine, e la **risonanza magnetica (RM)** che costituisce una tecnica complementare, indicata principalmente nei neonati ad alto rischio o in presenza di anomalie alla cUS.

L'ecografia cranica (cUS) è uno strumento eccellente per rilevare le anomalie cerebrali più frequentemente riscontrate nei neonati pretermine e a termine, per studiare l'evoluzione delle lesioni e per monitorare la maturazione cerebrale.[14] Essa fornisce informazioni fondamentali sia sul danno cerebrale evidente sia sulla sua evoluzione nel tempo; è una metodica sicura, relativamente economica e facilmente disponibile al letto del paziente. E' estremamente importante l'imaging seriale per una corretta diagnosi del danno e inoltre permette una valutazione della crescita cerebrale, un importante predittore dello sviluppo neurocognitivo. Nella procedura standard di ecografia cranica neonatale la fontanella anteriore viene utilizzata tradizionalmente come finestra acustica, con scansioni acquisite sul piano coronale dall'anteriore al posteriore e sul piano sagittale con opportuna angolazione verso destra e verso sinistra. Si acquisiscono immagini di almeno sei piani coronali standard e cinque piani sagittali standrard. Vengono utilizzati due differenti tipi di trasduttori: phased array (PA) e convex (CV). [14] Il trasduttore PA possiede un'impronta molto piccola, generando un campo visivo a forma di settore (o cono), stretto vicino alla sonda; ha il vantaggio di avere un'elevata risoluzione temporale ma la risoluzione nelle aree profondo risulta limitata. Il trasduttore CV presenta un'impronta più amplia e consente di visualizzare meglio le aree in profondità. (Immagine 1.3) Utilizzando delle frequenze più elevate del trasduttore la risoluzione delle immagini migliora a discapito della profondità di penetrazione e viceversa; una frequenza standard del trasduttore impostata a 7,5 MHz consente una visualizzazione ottimale delle aree ventricolari e periventricolari nella maggior parte dei neonati.

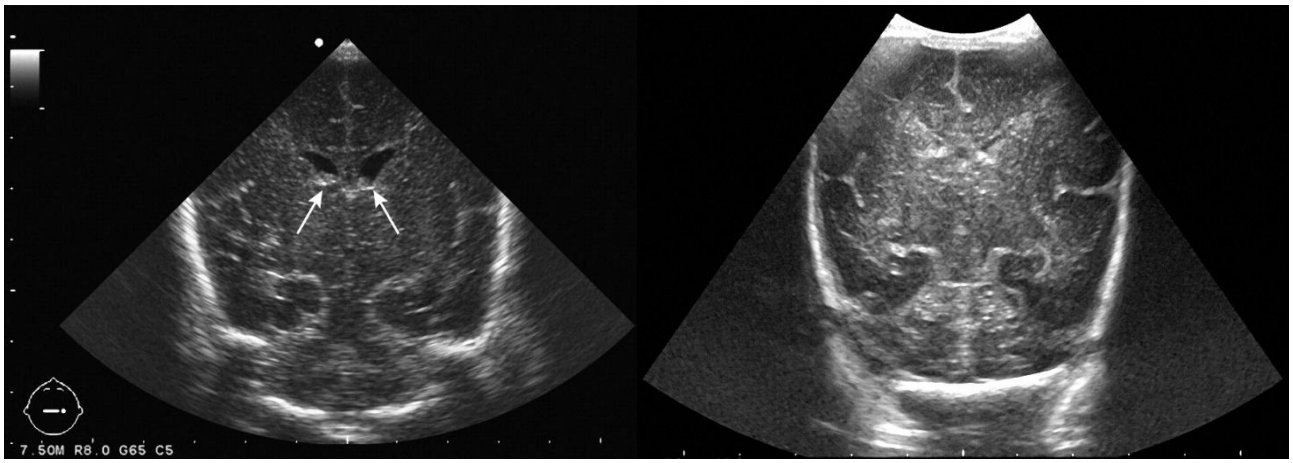


Figura 1-3 A sinistra Scansione ecografica coronale a livello dei corni frontali dei ventricoli laterali eseguita con trasduttore PA. Le frecce indicano emorragia intraventricolare bilaterale di grado I. A destra invece una scansione eseguita con trasduttore CV. [14]

Il protocollo per l'esecuzione dell'ecografia cerebrale dells Società Italiana di Neonatologia (Sin) raccomanda l'utilizzo della fontanella anteriore come finestra acustica, acquisendo immagini sia sul piano coronale che sigittale. Di seguito le indicazioni presenti nel protocollo SIN anno 2022:[15]

Fontanella anteriore: sezione coronale

C1 Sezione passante per i lobi frontali. La sezione coronale più anteriore visualizza principalmente i lobi frontali. La cresta orbitale del cranio forma il contorno di questa immagine.
C2 Sezione passante per i corni anteriori frontali dei ventricoli laterali. I corni frontali dei ventricoli laterali appaiono come sottili strutture, poste ai lati della linea mediana. Il cavo del setto pellucido può essere molto ampio nei neonati pretermine e si trova tra i ventricoli laterali. Si può vedere la sfumata diffusa ecogenicità dei gangli della base.
C3 Sezione passante per il terzo ventricolo. Questa sezione visualizza il terzo ventricolo e le connessioni tra i ventricoli laterali e il terzo ventricolo (i forami di Monro).
C4 Sezione del cervelletto. Il verme appare più ecogeno degli emisferi cerebellari, che sono delimitati dal tentorio.
C5 Sezione passante per il trigono dei ventricoli laterali. In questa proiezione, nei neonati prematuri, i plessi coroidei spesso riempiono la cavità dei ventricoli laterali.
C6 Sezione passante per i lobi occipitali. Posteriormente, oltre i corni posteriori dei ventricoli laterali, si visualizzano la corteccia occipitale e lobi occipitali.

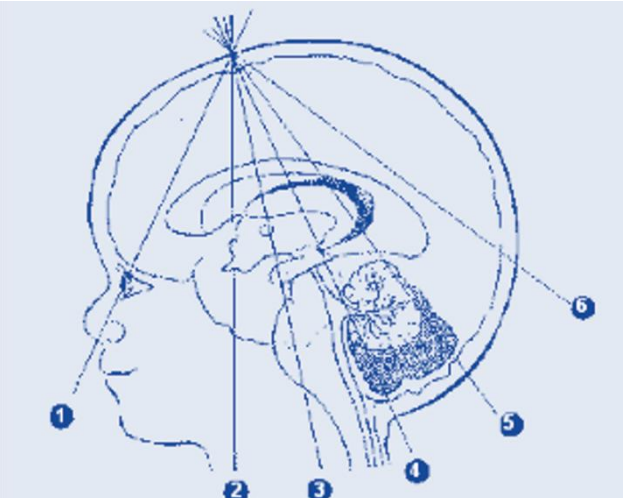
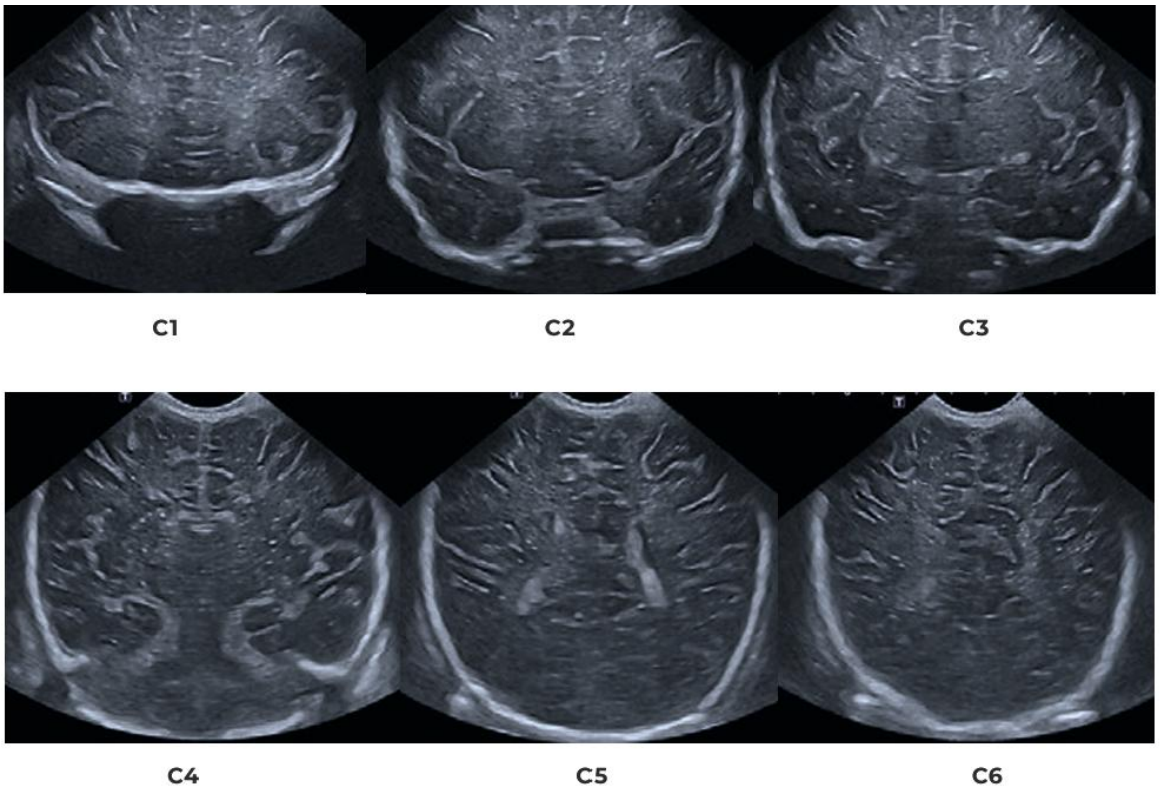


Figura 1-4

Nell'Immagine 1.4 si trova la schematizzazione di queste sezioni, mentre l'immagine 1.5 sono riportate le immagini ecografiche delle sezioni menzionate.

Figura 1-5



Fontanella anteriore: sezione sagittale

S1 Linea sagittale mediana. Questa sezione attraversa il terzo e quarto ventricolo. La linea mediana del verme del cervelletto costituisce un punto di riferimento nella fossa posteriore. Al di sotto del cervelletto si trova la cisterna magna. Il corpo calloso può essere visualizzato interamente.
S2 Parasagittale laterale passante per il ventricolo laterale, visualizzato con la caratteristica forma a C.
S3 Parasagittale esterna passante per la scissura Silviana e l'insula
Nelle immagini 1.6 e 1.7 sono rappresentate queste sezioni

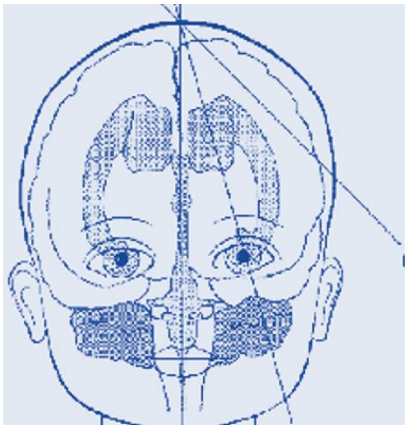


Figura 1-7

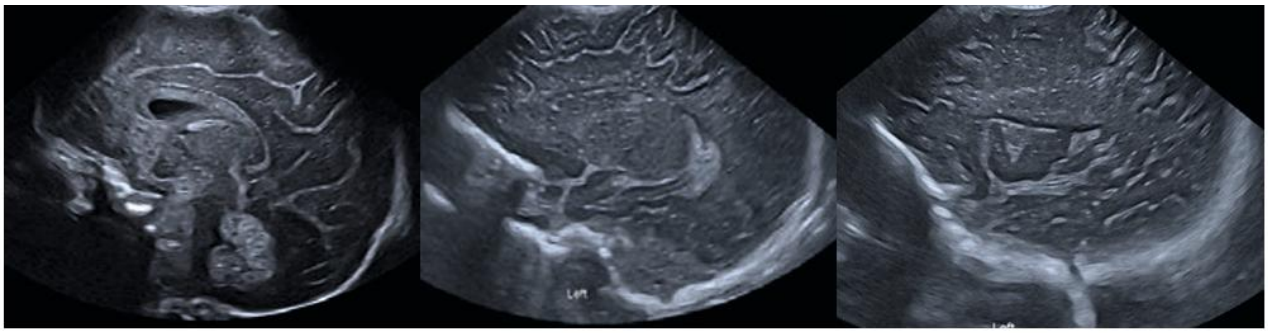


Figura 1-6

Esistono altre finestre acustiche supplementari che consentono di posizionare il trasduttore più vicino all'area di interesse, permettendo l'impiego di frequenze più elevate e l'ottenimento di immagini più dettagliate.[14] Le finestre temporali consentono di visualizzare il tronco encefalico, la parte superiore del cervelletto e il poligono di Willis, oltre a permettere di effettuare misurazioni Doppler del flusso ematico. La **fontanella posteriore** invece consente la visualizzazione dei corni occipitali dei ventricoli laterali, del parenchima occipitale e del cervelletto. Le **fontanelle mastoidee** infine consentono uno studio più dettagliato del cervelletto, del quarto ventricolo, dell'acquedotto cerebrale e della cisterna magna; risultano inoltre importanti per la diagnosi precoce dell'emorragie della fossa posteriore. Nei casi di emorragia cerebellare limitata, la sensibilità diagnostica risulta molto superiore quando vengono ottenute immagini dalla finestra mastoidea (86%) rispetto alla sola valutazione attraverso la fontanella anteriore (16%) [16]
In accordo la SIN son raccomandate sezioni attraverso la fontanella mastoidea, rappresentate nell'immagine 1.8; son indicate inoltre come facoltative sezioni attraverso la posteriore.

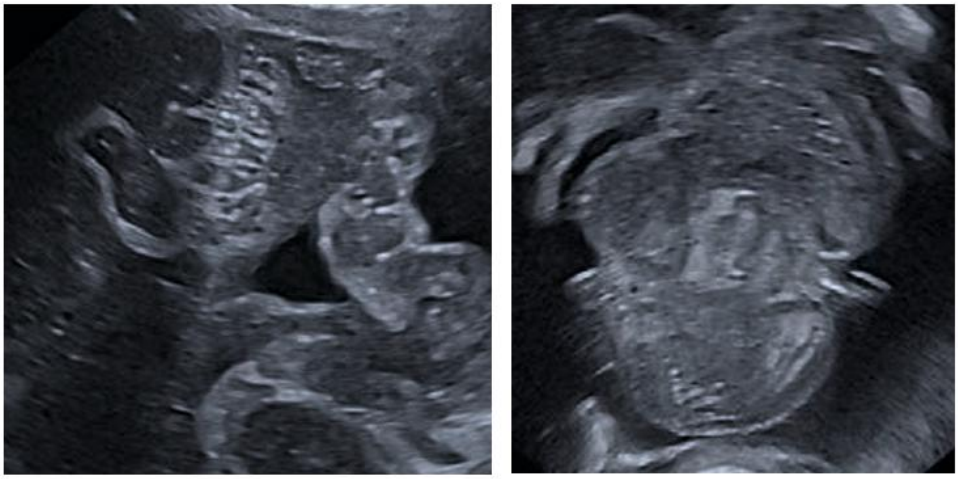


Figura 1-8

Le raccomandazioni dell'American Academy of Pediatrics (AAP) per il neuroimaging nel neonato pretermine la cUS (aap)prevedono un'esecuzione dell'esame nei neonati molto pretermine (con età gestazionale compresa tra la 28esima e la 31esima +6) poco dopo la nascita, al terzo e al settimo giorno di vita [13]; si raccomanda inoltre di ripetere la cUS a 4-6 settimane di vita e all'età equivalente al termine[16]. Indipendentemente dai protocolli standard la frequenza degli esami ecografici deve essere aumentata nei neonati con reperti ecografici patologici, i quali devono essere sottoposti a controlli seriali, e in concomitanza di eventuali complicanze quali la sepsi, l'enterocolite necrotizzante, la presenza di sintomi neurologici e di un improvviso peggioramento clinico. Non esiste un consenso universale sui protocolli ecografici da utilizzare nei nati pretermine in termini di popolazione da includere e timing; nel 2021 un gruppo di esperti in materia di neuroimaging del nato prematuro ha pubblicato le indicazioni all'ecografia cerebrale, in funzione dell'età gestazionale e del peso alla nascita.[13], [15]. L'ecografia cerebrale transfontanellare è ancora oggi la metodica d'elezione per lo screening delle lesioni cerebrali nel nato pretermine. Diversi fattori hanno contribuito ad aumentarne la valenza prognostica, tra i quali la disponibilità di apparecchi e trasduttori più performanti, ad alta risoluzione, l'utilizzo routinario di finestre acustiche alternative (per lo studio della fossa endocranica posteriore) e infine l'uso di protocolli ecografici che prevedano esami seriati non limitati alle quattro settimane dopo la nascita, ma estesi fino al termine di età corretta. In presenza di lesioni cerebrali maggiori (emorragia della matrice germinativa-intraventricolare (GMH-IVH) di alto grado e leucomalacia periventricolare con cavitazioni) la capacità predittiva dell'ecografia, in termini di outcome neuroevolutivo a distanza ed in particolare di paralisi cerebrale infantile (PCI), è stata ampiamente dimostrata [15]. Tuttavia, l'ecografia cerebrale risulta meno sensibile per la diagnosi delle lesioni non cistiche della sostanza bianca, delle lesioni emorragiche cerebellari di

dimensioni in feriori a 4 mm e nell'identificazione dell'emorragia intraventricolare di basso grado. Nonostante l'ecografia transfontanellare rimanga quindi una metodica difficilmente sostituibile soprattutto nella fase acuta della vita del neonato pretermine, la **risonanza magnetica** (**RM**) ha avuto negli ultimi decenni un'applicazione sempre maggiore.[13] La RM fornisce immagini estremamente dettagliate ed evita l'esposizione alle radiazioni associate alla tomografia computerizzata (TC). Gli studi RM possono essere eseguiti con successo nei neonati senza l'utilizzo di farmaci sedativi; il momento ideale per sottoporre un neonato a RM in sonno spontaneo è dopo un pasto. I protocolli prevedono l'alimentazione del neonato 30- 60 minuti prima dell'esame e il contenimento mediante fasciatura ("feed and wrap") [16]. L'esame dovrebbe essere eseguito con apparecchiature a campo magnetico di almeno 1.5 T. Da un punto di vista della risoluzione spaziale il gold standard clinico è oggi l'apparecchiatura a 3.0 T. Si raccomanda di utilizzare bobine dell'encefalo idonee a elevato rapporto segnale/rumore con elevato numero di elementi in ricezione e possibilmente bobine dedicate allo studio dell'encefalo del neonato. Inoltre le sezioni utilizzate nelle immagini 2D non dovrebbero superare i 3 mm e possibilmente avvicinarsi ai 2 mm [15]. Possono essere utilizzare sequenze pesate per la diffusione: la Diffusion Weighted Imaging (**DWI**) con mappa per l'ADC (Apparent Diffusion Coefficient), importanti per lo studio delle patologie cerebrali ischemiche. Infine esistono le immagini assiali pesate per la suscettibilità magnetica (Susceptibility Weighted Imaging -**SWI**) utili per l'identificazione di emorragie o di dilatazione delle vene midollari; se non disponibile eseguire immagini T2 ad eco di gradiente, anch'esse utili nella identificazione di emorragie[15]. La SWI è una sequenza molto sensibile al sangue e al ferro, e consente di identificare microemorragie pregresse rilevando depositi di emosiderina; questo permette di poter differenziare le lesioni di origine vascolare/emorragica da lesioni non emorragiche (da danno ischemico/infiammatorio, oppure legate da immaturità della sostanza bianca [10]. La RM ha un ruolo insostituibile nella accuratezza della diagnosi di emorragie intraventricolari e cerebellari di basso grado e delle lesioni minori della sostanza bianca (lesioni "puntate"), quest'ultime di più frequente riscontro nei neonati di non bassissima EG. Questa accuratezza è significativamente maggiore rispetto alla ecografia cerebrale transfontanellare [17][18][19] che presenta diversi limiti, ad esempio una non adeguata visualizzazione della fossa cranica posteriore seppur l'utilizzo di finestre acustiche supplementari, rendendo necessaria una conferma alla RM per confermare eventuali anomalie in questa regione [14].

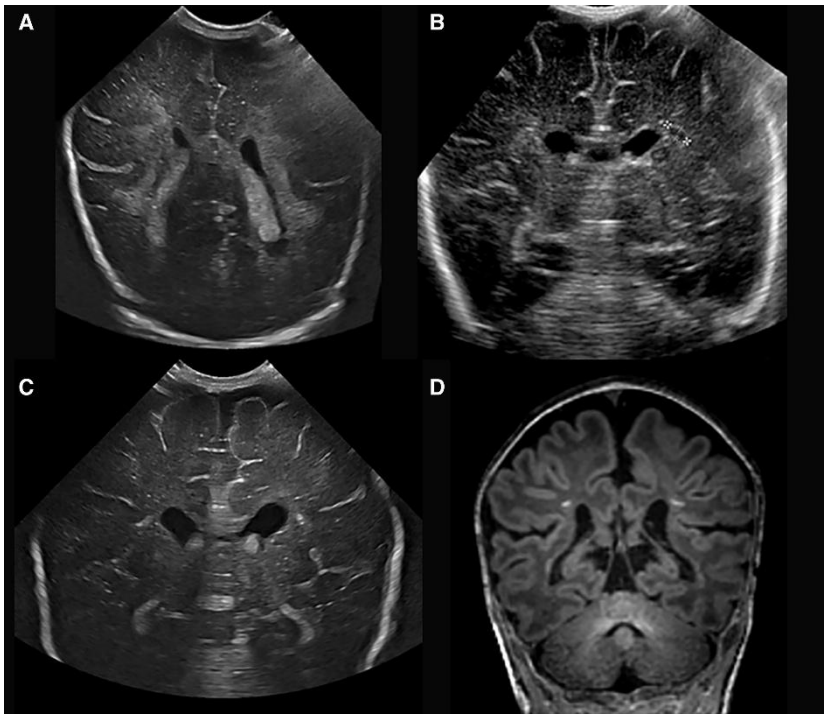


Figura 1-9

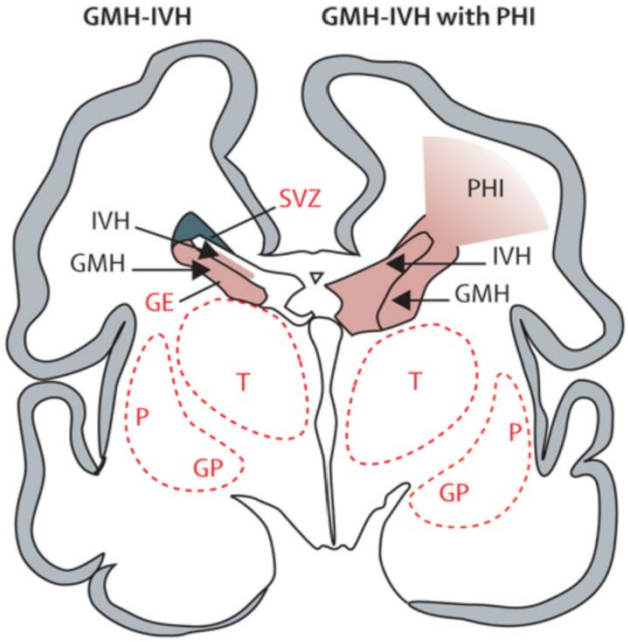
La risonanza magnetica (RM) consente di definire con maggiore precisione la sede e l'estensione delle anomalie e di mostrare in dettaglio i processi maturativi. La mielinizzazione non può essere valutata mediante cUS, mentre nei casi di nascita molto pretermine o di sospetto danno cerebrale, il monitoraggio della mielinizzazione è fondamentale ai fini prognostici, rendendo la RM uno strumento di grande valore. Anche il danno diffuso della sostanza bianca probabilmente non viene rilevato in modo adeguato dalla cUS, pur avendo una rilevanza prognostica significativa. [14][20]

Non vi è consenso unanime sull'indicazione ad eseguire un esame di RM encefalo nei nati pretermine e non è possibile al momento fornire raccomandazioni basate sull'evidenza per l'esecuzione di un esame RM nel periodo neonatale. Le linee guida dell'American Academy of Pediatrics non raccomandano l'esecuzione routinaria della RM in tutti i neonati pretermine, ma ne suggeriscono l'utilizzo selettivo a termine equivalente per una migliore caratterizzazione del danno. [16]

2 GMH-IVH

2.1 EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

La **Germinal Matrix–Intraventricular Haemorrhage (GMH-IVH)** rappresenta ancora oggi una comune morbilità nei neonati pretermine[21]; nonostante i miglioramenti nell'assistenza ai neonati prematuri, la GMH-IVH rimane infatti una complicanza temuta per questa popolazione, con una frequenza di circa il 20-25% dei neonati very low birthweight (VLBW) e fino al 30% per i neonati con età gestazionale inferiore alle 28 settimane [22]. E' un'emorragia che origina nella matrice germinativa e nei casi più gravi può estendersi nel sistema ventricolare, occupandone una porzione significativa, e può anche estendersi al parenchima cerebrale. L'eziologia predominante è rappresentata dalla fragilità dei vasi della matrice germinativa e dall'immaturità dell'autoregolazione cerebrale nei neonati pretermine [23]. La morfologia dei vasi sanguigni della matrice germinativa differisce da quella delle altre aree corticali, principalmente a causa dell'elevata richiesta metabolica necessaria al rapido turnover delle cellule precursori in questa regione: risultano più arrotondati rispetto ai vasi appiattiti delle altre aree corticali e presentano uno sviluppo incompleto della membrana basale, rendendoli particolarmente vulnerabili alla rottura durante le fluttuazioni del flusso ematico cerebrale [23]. L'origine venosa della GMH-IVH è stata dimostrata da studi autoptici [24], [25] e la fragilità intrinseca del microcircolo della matrice germinativa, dovuta all'immaturità della parete vascolare, le fluttuazioni del flusso ematico cerebrale (CBF, cerebral blood flow) e la mancanza di autoregolazione sembrano rappresentare importanti fattori contribuenti. Anche le variazioni della pressione venosa, le differenze anatomiche del sistema venoso e i fattori genetici fanno parte di questo complesso intreccio patogenetico.[21] Diverse condizioni cliniche sono state associate alla GMH-IVH [26]: ipossia-ischemia perinatale, infiammazione, instabilità cardiovascolare, grave patologia respiratoria, pneumotorace, utilizzo di farmaci inotropi e molte altre. Tutte queste condizioni determinano fluttuazioni del flusso ematico cerebrale, che a loro volta aumentano il rischio di sanguinamento delle fragili venule della matrice germinativa. L'unico fattore indipendente singolo che ha dimostrato di ridurre il rischio di GMH-IVH e migliorare l'outcome a lungo termine è la maturazione polmonare ottenuta mediante trattamento antenatale con glucocorticosteroidi. [27], [28].
Esistono altre due lesioni cerebrali che possono complicare il quadro della GMH-IVH: **l'infarto emorragico periventricolare (PHI/PVHI)** e la **dilatazione ventricolare post-emorragica (PHVD)**.
Il **PHI/PVHI** è meno frequente, ma associato a prognosi neurologica peggiore, e ha un'incidenza media di circa il 5-11% nei neonati pretermine estremi, raggiungendo quasi il 10-25% dei nati a 24 settimane [29]. Non è semplicemente una GMH-IVH più estesa ma è una lesione ischemico-emorragica della sostanza bianca periventricolare che può complicare la GMH-IVH in circa il 15% dei casi; erroneamente questa lesione emorragica parenchimale veniva precedentemente descritta come una estensione della GMH [30]. La GMH-IVH di qualsiasi grado può essere complicata da PHI, ma maggiore è il grado della GMH-IVH, maggiore è la probabilità che si sviluppi un PHI. [21] Nell'immagine 2.1 vi è una rappresentazione schematica della lesione.



Il PHI è un infarto venoso emorragico, dovuto a una compromissione del drenaggio venoso periventricolare e non da una estensione diretta del sangue, localizzato nella sostanza bianca attorno ai ventricoli. La congestione venosa determina ischemia e successivo infarto emorragico secondario. Un'elevata pressione intraventricolare dovuta a una emorragia estesa può inoltre compromettere il flusso nelle vene subependimali, aumentando l'estensione dell'infarto.

Figura 2-1 Sezioni coronali del cervello di un neonato prematuro di 28 settimane. Vengono mostrate la zona sottoventricolare dorsale (SVZ), l'epitelio germinativo ventrale dell'eminenza ganglionare (GE), il talamo (T) e il putamen (P)/globo pallido (GP).L'emorragia (in rosso) all'interno dell'eminenza ganglionare (GE) provoca un'emorragia della matrice germinale (GMH), che potrebbe rompersi attraverso l'ependima e causare un'emorragia intraventricolare (IVH) (a sinistra). Quando l'emorragia GMH-IVH è di ampie dimensioni, può derivarne un'infarcimento emorragico periventricolare (PHI) (a destra).

La **PVHD** (Post-Haemorrhagic Ventricular Dilatation) invece rappresenta la principale complicanza evolutiva della GMH-IVH severa, sviluppandosi in più del 50% dei neonati con IVH severa [31]. Si tratta di una progressiva dilatazione del sistema ventricolare secondaria ad alterazione del flusso ematico e del riassorbimento del liquor cerebrale, a causa della presenza di una GMH-IVH estesa [32]; questa dilatazione può portare a una compressione della sostanza periventricolare, a un aumento della pressione intracranica ed è associato a esiti neuroevolutivi peggiori soprattutto nei neonati con PHVD persistente che richiede intervento chirurgico e nei casi in cui la PHVD si associa a PHI.[33]

2.2 DIAGNOSI STRUMENTALE E CLASSIFICAZIONI

La maggior parte dei casi di Germinal Matrix–Intraventricular Hemorrhage (GMH-IVH) e di infarto emorragico periventricolare (PHI) è clinicamente silente e viene identificata durante l'ecografia cerebrale di routine (cUS). Alcuni neonati possono manifestare nelle ore o nei giorni successivi all'emorragia intraventricolare sottili alterazioni dello stato di coscienza, dei movimenti degli arti, del tono muscolare e dei movimenti oculari. La GMH-IVH e il PHI possono inoltre associarsi a vari gradi di instabilità cardiorespiratoria e anemia. Nei casi di emorragia estesa può verificarsi un deterioramento catastrofico caratterizzato da stupor, postura "decerebrata", crisi toniche generalizzate e ipotonia [3], [21].

Nel 2002, l'American Academy of Neurology pubblicò le prime linee guida sul neuroimaging neonatale, affermando che l'ecografia cerebrale (cUS) svolge un ruolo consolidato nella gestione dei neonati pretermine con età gestazionale inferiore a 30 settimane. Gli autori raccomandavano uno screening ecografico routinario per tutti i neonati pretermine nati prima delle 30 settimane di gestazione, da eseguire una volta tra i 7 e i 14 giorni di vita e nuovamente tra le 36 e le 40 settimane di età postmestruale. Tali linee guida sono rimaste in uso per quasi due decenni[34]. Tuttavia linee guida più recenti raccomandano di eseguire il primo esame ecografico cerebrale più precocemente nei neonati pretermine, come quelle dell'American Academy of Pediatrics (AAP), che suggeriscono

l'esecuzione del primo esame ecografico entro i primi 7 giorni di vita e di un controllo tra la quarta e la sesta settimana nei neonati nati prima delle 30 settimane di gestazione [34].
Il gruppo di esperti dell'European Ultrasound Brain Group (eurUS.brain) ha sostenuto le raccomandazioni di van Wezel-Meijler adattando un protocollo con monitoraggio più frequente [21]:

- nei neonati pretermine con età gestazionale <28 settimane o peso <1000 g, l'ecografia seriale dovrebbe essere eseguita nei giorni 1, 3, 7, 14, 21 e 28 di vita, e successivamente ogni due settimane fino all'età equivalente al termine;
- nei neonati pretermine stabili con età gestazionale >28 settimane, la frequenza può essere limitata ai giorni 1, 3, 7, 14 e 28, a 6 settimane e all'età equivalente al termine.

Le ecografie effettuate oltre la prima settimana di vita consentono inoltre di identificare la **PHVD** e i rari casi di GMH-IVH a esordio tardivo [21].
Nel 1978, Ann J. Papile e collaboratori svilupparono una classificazione dell'emorragia periventricolare basata sulla tomografia computerizzata (TC) cranica [35].
Tale classificazione venne successivamente adattata all'ecografia, grazie alla portabilità dell'apparecchiatura e alla possibilità di ripetere frequentemente l'esame[36], [37]. Secondo questa classificazione la progressione dal grado I al grado IV rappresentava un continuum:

- **grado I:** sanguinamento subependimale limitato alla matrice germinativa;
- **grado II:** emorragia intraventricolare con ventricoli di dimensioni normali e riempimento <50% del lume ventricolare;
- **grado III:** emorragia intraventricolare associata a dilatazione ventricolare;
- **grado IV:** emorragia intraventricolare con estensione parenchimale.

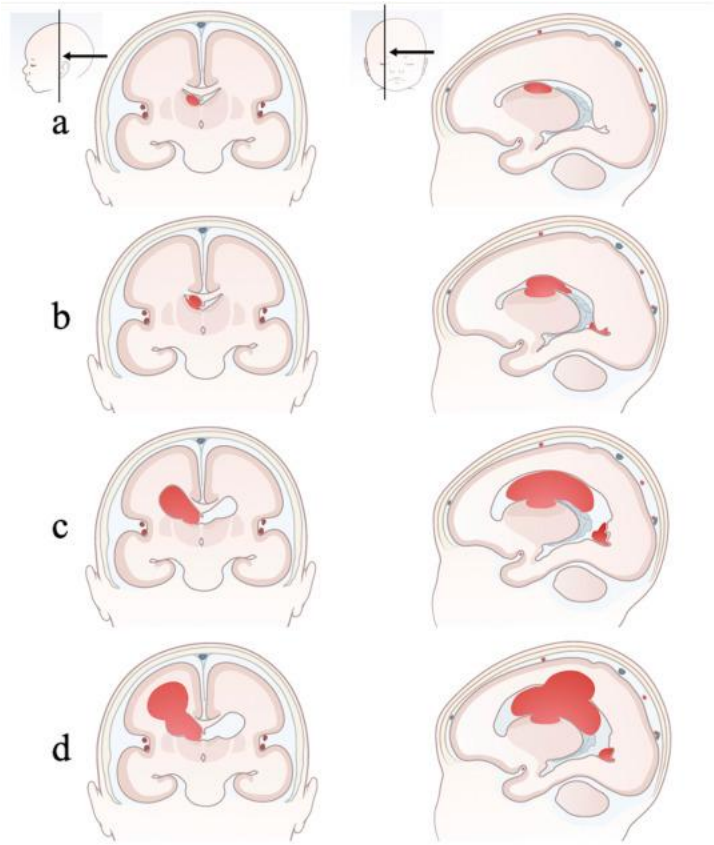


Figura 2-2 Disegni schematici di vedute coronali e sagittali del cervello che mostrano:

- ***(a)*** *emorragia unilaterale della matrice germinale sul lato destro;*
- ***(b)*** *emorragia intraventricolare unilaterale di grado 2 sul lato destro;*
- ***(c)*** *emorragia intraventricolare unilaterale di grado 3 sul lato destro con distensione ventricolare acuta;*
- ***(d)*** *emorragia intraventricolare unilaterale di grado 3 con infarcimento emorragico periventricolare ipsilaterale.*

(Illustrazioni di Amanda Gautier-Ronopawiro; figura adattata dal libro ad accesso libero intitolato "Neonatal Brain Injury", autori della sezione: Lara M. Leijser e Linda S. de Vries, Springer, 2024.)

Tuttavia, il cosiddetto "grado IV" rappresenta in realtà un **infarto emorragico venoso periventricolare (PHI)** e non una semplice estensione parenchimale della GMH-IVH iniziale, sebbene quest'ultima eventualità possa raramente verificarsi[38].
Poiché il PHI può associarsi a qualsiasi grado di GMH-IVH viene fortemente raccomandata, sia nella pratica clinica sia nella ricerca, una classificazione in tre gradi con annotazione separata della presenza di PHI, come nella classificazione di Joseph J. Volpe[3].

- **Grado I:** emorragia confinata alla matrice germinativa ± minima estensione intraventricolare
- **Grado II:** emorragia intraventricolare che occupa circa 10–50% del ventricolo in assenza di importante distensione ventricolare
- **Grado III:** emorragia intraventricolare che occupa: >50% del ventricolo. E' frequentemente associata a dilatazione ventricolare acuta
- **PVHI:** non più considerato "grado IV" ma una lesione distinta, di natura ischemico-emorragico venosa del parenchima periventricolare. Può essere associabile a qualsiasi grado di GMH-IV

Nella classificazione di Volpe, inoltre, l'emorragia subependimale della matrice germinativa e la IVH minima (sangue intraventricolare <10% del lume ventricolare) venivano entrambe incluse nel grado I. Generalmente le GMH-IVH di grado I e II vengono definite emorragie a basso grado (low grade), mentre il grado III e la PVHI configurano in alto grado (high grade).

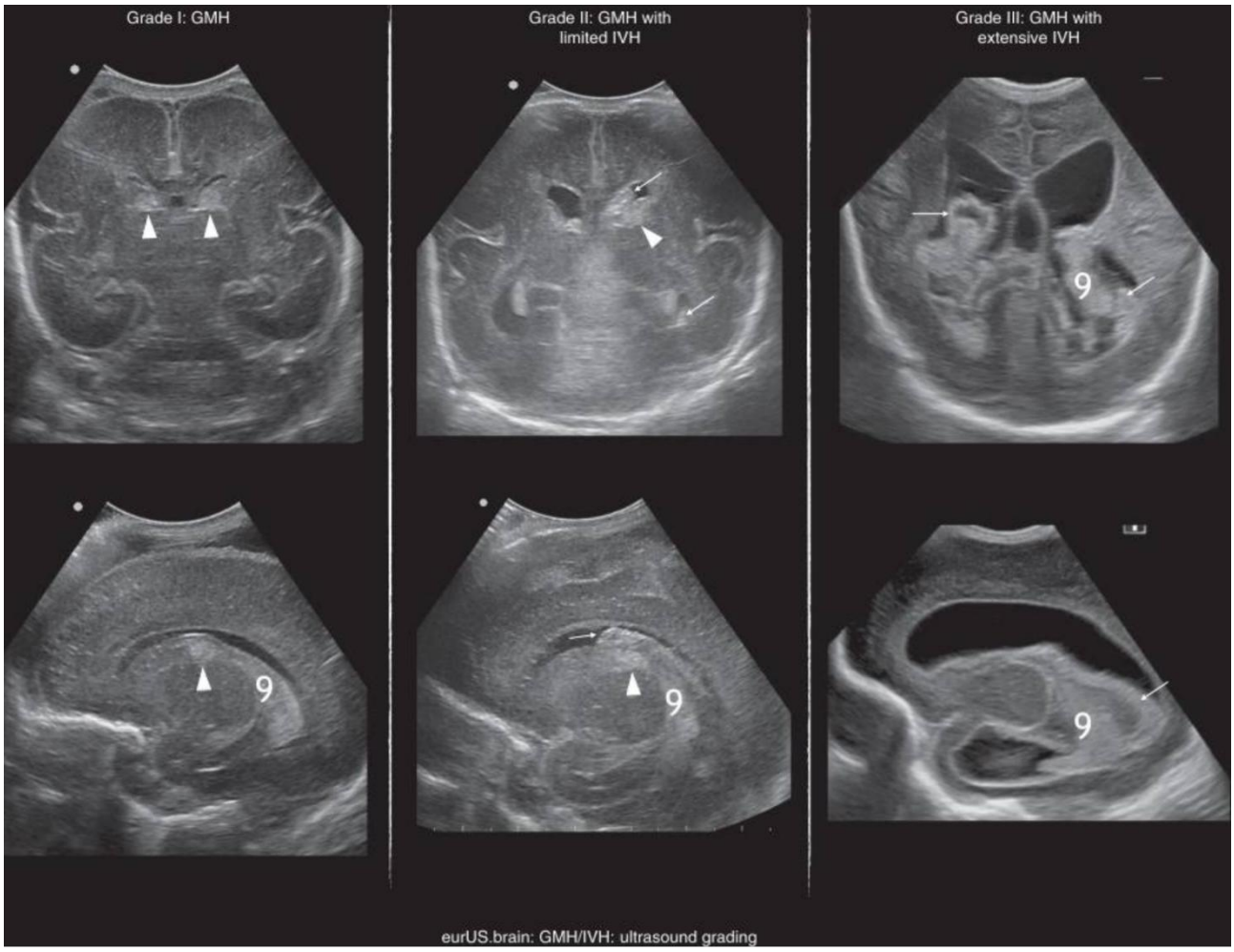


Figura 2-3[21] Gradazione CUS (ecografia cerebrale) dell'emorragia della matrice germinale/intraventricolare (GMH/IVH); le teste di freccia indicano la GMH, le frecce indicano la presenza di un coagulo nella cavità ventricolare; l'asterisco indica il plesso coroideo

Quando il sanguinamento è limitato alla matrice germinativa il reperto tipico alla cUS consiste in un ispessimento globulare iperecogeno subependimale rilevabile durante la prima settimana di vita, che generalmente rimane visibile per alcune settimane. Poiché in alcuni casi può essere difficile distinguere una piccola GMH subependimale dal plesso coroideo iperecogeno adiacente, prima di formulare una diagnosi di GMH devono essere attentamente esaminate sia le scansioni coronali sia quelle parasagittali [21], [39], [40]. Un ispessimento iperecogeno asimmetrico a livello del solco caudo-talamico, la sede più comune della GMH, osservato nei primi giorni postnatali nelle scansioni coronali suggerisce fortemente una GMH unilaterale. Naturalmente la GMH può anche presentarsi bilateralmente [37]. Al contrario la comparsa di una ecogenicità a livello del solco caudo-talamico nel periodo neonatale tardivo dovrebbe far sospettare una germinolisi iperecogena piuttosto che una GMH tardiva [41]. Studi autoptici hanno confermato che la maggior parte delle GMH si sviluppa nella regione caudo-talamica, sebbene siano state descritte localizzazioni anche nei corni occipitali e temporali; tali regioni dovrebbero pertanto essere attentamente valutate durante l'ecografia cerebrale [42].
Gli studi di neuroimaging hanno dimostrato che l'accuratezza diagnostica della CUS, soprattutto per le forme minori di GMH-IVH, è subottimale rispetto alla RM che consente di effettuare misurazioni cerebrali in modo più affidabile e di identificare utilizzando le sequenze susceptibility-weighted imaging (SWI) emorragie sottili, in particolare nei neonati con GMH-IVH di grado I di piccole dimensioni [19], o localizzare emorragie in sedi atipiche [43], [44]. La GMH-IVH lieve (mild GMH-IVH, mGMH-IVH), confermata mediante risonanza magnetica all'età corretta al termine, corrisponde alla diagnosi ecografica precoce di emorragie limitate alla matrice germinativa (grado I) oppure estese ai ventricoli laterali, con occupazione di meno del 50% del volume ventricolare (grado II). Al contrario, la GMH-IVH severa è caratterizzata da maggiori quantità di sangue intraventricolare tali da causare idrocefalo (grado III) oppure complicata da infarto venoso emorragico nella sostanza bianca periventricolare (PVHI) [45], [46]. La sensibilità della cUS nel rilevare le GMH-IVH di grado I-II è risultata sorprendentemente bassa, a differenza della specificità, suggerendo che le forme a basso grado di GMH-IVH possano essere sottodiagnosticate nei neonati very low birth weight (VLBW) quando la valutazione viene effettuata esclusivamente mediante ecografia cerebrale [19], [47]. La risonanza magnetica cerebrale consente inoltre l'utilizzo di altre sequenze avanzate di neuroimaging, tra cui la *diffusion tensor imaging* (DTI) [20], che può fornire informazioni fondamentali sugli aspetti microstrutturali e sulle alterazioni della connettività nel cervello in via di sviluppo dei neonati con GMH-IVH [20]. La DTI fornisce utili misure delle alterazioni microstrutturali della sostanza bianca, dipendenti dalla coerenza delle fibre, dalla densità assonale e dalla mielinizzazione [48]. La *tract-based spatial statistics* (TBSS) rappresenta un approccio automatizzato e indipendente dall'osservatore per valutare, voxel per voxel, le differenze dei parametri DTI tra gruppi di soggetti, ed è stata ampiamente utilizzata per studiare le alterazioni microstrutturali della sostanza bianca nei bambini nati pretermine [49]

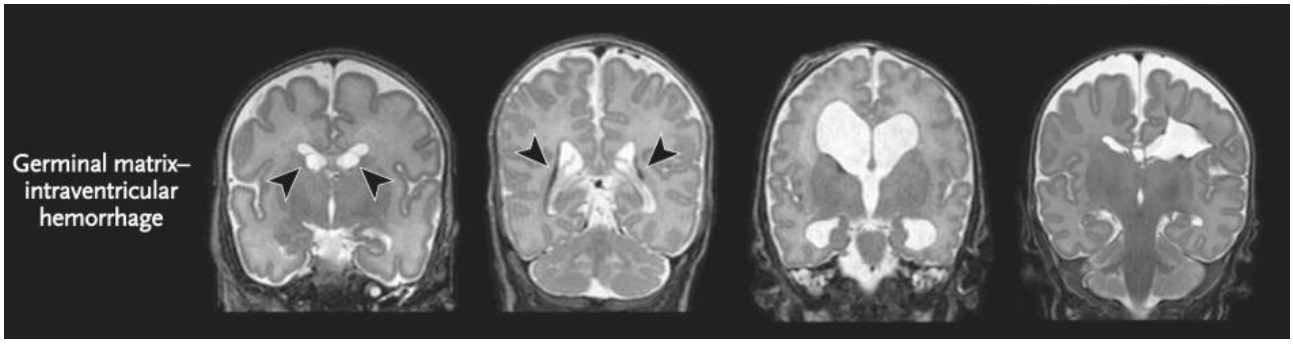


Figura 2-4 Immagini alla RM che mostrano la presenza di GMH-IVH, indicata dalle frecce. Partendo da sinistra sono riportate grado I, grado II, grado III e la presenza di PVHI. [50]

2.3 IMPATTO SULLO SVILUPPO CEREBRALE E NEUROEVOLUTIVO

La comparsa della GMH-IVH influenza il successivo sviluppo cerebrale attraverso molteplici meccanismi, che possono includere la distruzione dell'immatura regione della germinativa cerebrale, con perdita di cellule progenitrici; la compressione delle vene terminali, che può determinare infarto venoso emorragico parenchimale (PVHI) di alto grado; un aggravamento del danno della sostanza bianca attraverso stress ossidativo; idrocefalo post-emorragico (PHVD) conseguente all'emorragia intraventricolare, il quale è responsabile di danno assonale e di ulteriori lesioni cerebrali [50]. La letteratura relativa agli outcome neuroevolutivi dopo IVH di alto grado è eterogenea, poiché gli esiti sono influenzati dalla presenza di complicanze, come ad esempio la PHVD, e molti studi combinano le IVH di grado III e il PVHI, influenzando quindi l'analisi; gli outcome associati all'IVH di grado III e al PVHI, infatti, differiscono sostanzialmente [51], [52], per questo motivo è importante considerarli separatamente. Inoltre, gli studi che riportano separatamente i dati sul grado III spesso non distinguono la presenza concomitante di PHVD e/o la necessità di un intervento neurochirurgico.
In generale, comunque, la IVH di alto grado è associata a un elevato rischio di compromissione neuroevolutiva e a un aumento della morbilità neurologica sia a breve sia a lungo termine[47], [53]. Nella prima infanzia, i bambini che avevano presentato una IVH di alto grado risultavano 6 volte più a rischio di paralisi cerebrale; 11 volte più a rischio di deficit visivi; 4 volte più a rischio di ipoacusia bilaterale rispetto ai bambini senza IVH [54]. Le conseguenze della IVH di alto grado osservabili nelle età successive comprendono una riduzione del quoziente intellettivo (QI), peggiori performance scolastiche, deficit del linguaggio, deficit dell'attenzione, alterazioni della memoria di lavoro, riduzione della velocità di processamento, deficit visuospaziali, deficit dell'integrazione visuomotoria, alterazioni delle funzioni esecutive [50], [55].
Invece l'outcome neurologico a lungo termine della GMH-IVH di basso grado (mGMH-IVH) rimane ancora controverso e rappresenta un'area attiva di ricerca [20]Fino a tempi recenti si riteneva che non aumentasse il rischio di deficit neuroevolutivi oltre quello attribuibile alla sola prematurità; tuttavia, studi più recenti hanno messo in discussione questa convinzione. Sailesh Bolisetty e collaboratori hanno dimostrato, in un'ampia coorte di neonati estremamente pretermine, che le GMH-IVH di grado I-II sono associate a tassi più elevati di deficit neuroevolutivi all'età corretta di 2–3 anni [54]. Nello studio di Uccella et al. [56] i bambini con GMH-IVH isolata di basso grado confermata mediante MRI presentavano un rischio doppio (OR 2,45; IC 95% 1,03–5,82) di ottenere un punteggio insoddisfacente alla valutazione neuroevolutiva a 3 anni rispetto ai bambini senza lesioni cerebrali nel periodo neonatale precoce. D'altra parte, le basi anatomiche dei deficit neurocognitivi e motori nei bambini con mGMH-IVH sono ancora poco conosciute. E' stato dimostrato la possibile presenza di un danno microstrutturale della sostanza bianca (*white matter*, WM) nei neonati pretermine con GMH-IVH lieve anche in assenza di evidenti alterazioni del segnale alla risonanza magnetica convenzionale, con differenti pattern di coinvolgimento della sostanza bianca in relazione all'età gestazionale [20]. Inoltre, le alterazioni dei parametri DTI in specifiche regioni della sostanza bianca risultano probabilmente associate ai corrispondenti deficit neuroevolutivi osservati a 24 mesi di età [20].

3 FOLLOW UP DEL NEONATO PRETERMINE

La prosecuzione delle cure dopo la dimissione dalla TIN, la valutazione degli outcome clinici a breve e lungo termine, gli interventi precoci e l'analisi dell'efficacia a lungo termine di nuovi approcci terapeutici-assistenziali nella gestione del neonato pretermine in Terapia Intensiva neonatale, rappresentano i principali obiettivi dei programmi di Follow-up e configurano una nuova frontiera clinica, strettamente collegata alla ricerca, per le Strutture di Neonatologia e per i Dipartimenti Materno Infantili. La necessità di un protocollo condiviso di gestione dei neonati dopo la dimissione e di una organizzazione il più possibile omogenea del Follow-up a livello nazionale, ha fatto sì che nel 2015 la prima "Task Force sul Follow-up del neonato pretermine", all'interno della Società Italiana di Neonatologia (SIN), redigesse le "Indicazioni sul Follow-up del neonato pretermine nei primi tre anni di vita" [57]. L'obiettivo di queste prime Indicazioni era proprio quello di rendere omogenei i criteri diagnostici, le valutazioni e gli interventi terapeutici in ambito nazionale, oltre che formare adeguatamente gli operatori sanitari che intervengono nella gestione del bambino pretermine e della sua famiglia dopo la dimissione. Le Indicazioni del 2015 riguardavano esclusivamente i primi tre anni di vita, anche se si concludevano con l'intenzione di prolungarle fino all'inizio dell'età scolare nella loro successiva revisione; dalla necessità di aggiornare le indicazioni sul Follow-up del neonato pretermine nasce la nuova edizione del 2022 [15]. Questa nuova edizione, che è il risultato di due anni di lavoro di una Task Force dedicata della SIN, nasce insieme alla pubblicazione del "Libro Rosso: Standard Organizzativi per l'Assistenza Perinatale" redatto nel 2021 dalla Società Italiana di Neonatologia [58]. Il Libro Rosso dedica infatti una sezione specifica agli standard organizzativi dei servizi/attività di Follow-up in Italia, ispirati in parte anche alle recenti linee guida europee stilate nel 2017 (NICE) e agli standard europei di cura, del 2018 (EFCNI 2).

Le nuove indicazioni presentano degli aspetti innovativi di particolare rilievo, innanzitutto l'estensione temporale delle indicazioni per il follow-up fino a 6 anni di età. È noto, infatti, che le valutazioni entro i tre anni del bambino intercettano primariamente le disabilità maggiori, mentre per l'identificazione delle anomalie minori (motorie, cognitive, comportamentali) è necessario prolungare la valutazione almeno fino all'inizio dell'età scolare. Inoltre, i dati di letteratura relativi all'andamento temporale degli outcome dei neonati pretermine, hanno evidenziato una minore prevalenza di esiti motori gravi come la paralisi cerebrale e di gravi deficit cognitivi, mentre sempre più frequenti risultano i disturbi del neurosviluppo (comportamentali, delle competenze sociali, disturbi nella sfera degli apprendimenti scolastici e delle funzioni esecutive) che si manifestano più tardivamente nell'infanzia e che pertanto richiedono un follow-up a lungo termine, almeno fino ai 6-7 anni. L'altro aspetto innovativo è l'introduzione, all'interno dei servizi di follow-up, della distinzione di due livelli. I primi sono i livelli organizzativi [58] che fanno riferimento a differenze tra i servizi di follow-up sulla base della complessità delle prestazioni da erogare, degli obiettivi e programmi di ricerca e dell'effettiva disponibilità nei singoli centri di servizi ultraspecialistici. Poi ci sono i livelli clinico-diagnostici che fanno invece riferimento ai controlli che i soggetti inclusi nel follow-up devono effettuare: per cui ci sono i controlli previsti nel livello clinico-diagnostico di screening che sono da effettuarsi in tutti i bambini inclusi nel programma di follow up, mentre i controlli previsti nel livello clinico-diagnostico specialistico sono da effettuarsi solo nei bambini che necessitano di un approfondimento diagnostico o che fanno parte di specifici progetti di ricerca.

3.1 PROGRAMMA OPERATIVO DEL FOLLOW UP

3.1.1 OBIETTIVI E POPOLAZIONE

L'obbiettivo principale del follow up è poter individuare precocemente una serie di problematiche a distanza correlate alla prematurità al fine di poter avviare interventi in grado di modificare la storia naturale della condizione o patologia (es. invio agli specialisti per la prosecuzione del percorso diagnostico-assistenziale o per l'intervento riabilitativo precoce). La raccolta delle informazioni è relativa alla storia del soggetto e dovrebbe contemplare la descrizione della presenza di fattori di rischio, l'evoluzione nel tempo della condizione clinica, le osservazioni dei familiari. Ovviamente a questo obbiettivo clinico-assistenziale si può aggiungere quello di ricerca. E' fondamentale una adeguata raccolta dati che prevede che obiettivi, dataset e strumenti di raccolta ed elaborazione vanno decisi a priori, prima di avviare un programma di follow-up.
E' importante individuare quali siano le categorie, o i singoli soggetti, che presentano i principali fattori associati ad un aumentato rischio di esiti a distanza secondo i diversi studi sull'argomento: importanti i dati relativi agli esiti a breve, medio e lungo termine che sono derivabili dagli studi epidemiologici condotti su ampie coorti di nati < 32 settimane (es. EPIPAGE-2, condotto in Francia [59], [60], [61], da studi di coorte condotti sui nati di bassissima età gestazionale come EPICURE [62] condotto nel Regno Unito, da metanalisi [63], [64] o studi in Italia [65], [66], [67]).
Da questi studi emerge che le condizioni maggiormente associate ad alterazioni dello sviluppo a breve e lungo termine son raggruppabili in alcune grandi categorie, come ad esempio la prematurità estrema e il peso alla nascita molto basso (VLBW < 1500g), le lesioni cerebrali neonatali, le complicanze associate alla prematurità quali broncodisplasia polmonare (BPD), infezioni neonatali e infiammazione sistemica e altre. Queste informazioni sono utili a guidare i professionisti nella scelta delle categorie o dei singoli soggetti da sottoporre a follow-up; l'approccio teorico alla valutazione dei fattori associati al rischio è, per così dire, "dinamico", deve cioè tener conto che sono individuabili delle fasi specifiche e che gli esiti di una fase sono anche i punti di partenza della successiva. Le fasi individuabili, per schematizzare, sono due:

1. Pre/perinatale. Fattori peculiari di questa fase consistono in:
    - nascita a bassissima età gestazionale,
    - peso neonatale estremamente basso (< 1000 grammi)
    - presenza di ritardo di crescita intrauterina (IUGR) e/o nascita SGA
    - sofferenza perinatale
    - malformazioni
    - infezioni perinatali.
2. postnatale precoce (periodo del ricovero in TIN)
    Fattori associati ad un aumentato rischio in questa fase sono tutte quelle condizioni patologiche sviluppatesi nel corso della permanenza in TIN (BPD, ROP, danno neurologico, NEC e intestino corto). Se nella fase precedente è limitato lo spazio di intervento neonatologico (se non nel contributo a valutare il timing del parto), in questa fase, invece, dovrebbe essere preso in considerazione il peso degli interventi (es. nutrizione, ventilazione, farmacoterapia, ecc)

Se il Follow-up è rivolto a categorie di soggetti, è evidente come sia necessario de finire "popolazioni a rischio" e un calendario condiviso. In questo caso la SIN [15] ritiene indispensabile sottoporre a follow-up, come target minimo, i pretermine con una età gestazionale (EG) < 28 settimane e/o peso alla nascita (PN) < 1000 grammi, secondo le indicazioni di Vohr e Vermont Oxford Network Follow-up; invece raccomanda un programma di follow-up rivolto ai pretermine con EG < 32 settimane e/o PN ≤ 1500 grammi, secondo quanto riportato negli Standard Organizzativi dell'Assistenza Perinatale della SIN [58] pubblicati nel 2021. Se invece il follow-up è rivolto ai singoli soggetti, la decisione se reclutare o meno il soggetto anche di EG > 32 settimane e/o PN > 1500g nel programma di follow-

up, dipende dalla presenza o meno di fattori di rischio sopra esposti. In questo ambito è necessario prevedere una dinamicità nel processo di reclutamento; il calendario può tener conto delle tappe fondamentali, ma la frequenza dei controlli, la fine del follow-up o l'eventuale possibilità di reclutamento in epoche successive sono determinate dall'evoluzione della storia clinica.[15]

3.1.2 STANDARD ORGANIZZATIVI

Il follow-up del neonato pretermine si fonda su un complesso e articolato sistema organizzativo, che pianifica le diverse attività e coordina gli interventi dell'equipe multidisciplinare e multiprofessionale. Ogni servizio/attività di follow-up deve definire un preciso programma operativo che stabilisca:

- i soggetti da includere
- i controlli da eseguire
- i metodi di valutazione da impiegare
- i tempi per effettuare i diversi controlli
- le strutture, le sedi e gli operatori dei diversi settori specialistici
- le modalità di collaborazione con il pediatra di famiglia ed i servizi territoriali
- le modalità di supporto ai genitori
- le modalità di raccolta ed archiviazione dei dati (cartella di follow-up)

È necessario identificare un responsabile clinico ed un responsabile della ricerca. Gli standard organizzativi del Follow-up sono stati recentemente descritti nel "Libro Rosso: Standard Organizzativi per l'Assistenza Perinatale" redatto nel 2021 [15], [58] e qui riportati. Devono essere presenti o coinvolte le seguenti figure professionali:

- équipe multidisciplinare e multiprofessionale, coordinata dal neonatologo/ pediatra, affiancato dal neuropsichiatra infantile, fisiatra, psicologo, neuropsicomotricista, fisioterapista, logopedista, infermiera.
- consulenti specialistici: oculista, otorino/audiologo, cardiologo pediatra, pneumologo, chirurgo pediatra, ortopedico, gastroenterologo pediatra, nefrologo pediatra, endocrinologo pediatra, genetista, nutrizionista, neurologo, neurochirurgo
- pediatra di famiglia (e successivamente medico di medicina generale) e strutture territoriali (servizi per l'età evolutiva, strutture convenzionate etc)

Sulla base della complessità delle prestazioni da erogare, sugli obiettivi e programmi di ricerca e sull'effettiva disponibilità nei singoli centri di servizi ultraspecialistici, si possono definire due **livelli organizzativi.**

Il **livello organizzativo 1** sostiene programmi di follow-up sino ai 6 anni di età con valutazione di base nei principali ambiti specifici (ad esempio motorio, neurocognitivo, comportamentale, neurosensoriale). Partecipa alla costituzione di una rete territoriale di supporto e sostiene in modo strutturato la presa in carico della genitorialità e la valutazione della Qualità di vita di genitori e bambini (Quality of life - QoL); inoltre partecipa al Network INNSIN Follow-Up. Nello specifico le aree di valutazione raccomandate sono:

- Crescita staturo-ponderale e nutrizione
- Sviluppo neuromotorio
- Profilo cognitivo
- Abilità di linguaggio
- Funzione visiva
- Funzione uditiva

- Funzionalità cardiovascolare
- Funzionalità respiratoria
- Valutazione del rapporto madre-bambino
- Regolazione comportamentale ed emotiva
- Consulenza alla genitorialità
- Fragilità sociale
- Rischio psicopatologico
- Speciali bisogni scolastici
- Competenze relazionali e sociali
- Qualità di vita e stato di salute

Il **livello organizzativo** 2 sostiene programmi di follow-up fino ai 6 anni di età e oltre (età adolescenziale) e prestazioni specialistiche in aree specifiche (ad esempio neurocognitiva, comportamentale, neurosensoriale, endocrinologia per deficit di crescita, pneumologia e cardiologia per broncodisplasia grave etc). Coordina percorsi di ricerca clinica monocentrici e multicentrici in tutti gli ambiti specifici del follow-up e sostiene percorsi di formazione rivolti a tutti i professionisti sanitari coinvolti. Nello specifico questo livello innanzitutto deve comprendere le funzioni del livello precedente, e inoltre raccomanda:

- Prolungamento del follow-up auspicabile fino all'età adolescenziale
- Applicazione di tecniche di indagini più specifiche in tutte le aree di valutazione
- Valutazione funzioni esecutive, problematiche comportamentali, disturbi apprendimento
- Valutazione auxologica/endocrinologica nella scarsa crescita
- Valutazione audiologica (oltre lo screening) nella ipoacusia per applicazione di protesi acustiche e/o impianti cocleari
- Valutazione funzione visiva per ipovisione e percorso dedicato
- Valutazione cardiologica nelle situazioni di ipertensione polmonare (es. terapia farmacologica)
- Valutazione funzionalità respiratoria nelle BPD (es. spirometrie)
- Valutazione neuroradiologica/ neurochirurgica specialistica di approfondimento

Vengono inoltre definiti due **livelli clinico-diagnostici** delle valutazioni effettuate nei servizi di follow-up:

1. Livello clinico-diagnostico **Screening:** include le valutazioni clinico-diagnostiche che devono essere effettuate in tutti i bambini arruolati nel follow-up, indipendentemente dal livello organizzativo del servizio di follow-up.
2. Livello clinico-diagnostico **Specialistico**: include le valutazioni clinico-diagnostiche specialistiche riservate ai bambini che necessitano di un approfondimento diagnostico o che fanno parte di specifici progetti di ricerca.

3.2 MONITORAGGIO CLINICO-DIAGNOSTICO

Negli ultimi decenni è aumentata l'evidenza epidemiologica di come la crescita e lo stato nutrizionale dei nati pretermine abbiano un impatto sia sul loro outcome neuroevolutivo che sulla salute in età adulta. È pertanto fondamentale che il follow-up comprenda un'adeguata valutazione della crescita (anche definita **valutazione auxologica**) e **nutrizionale** [15]**.** I neonati molto pretermine e/o VLBW sono a rischio di deficit di crescita a breve e lungo termine. Circa l'80% mostra un catch up growth (crescita di recupero) durante i primi 2 anni di vita, con percentili in altezza adeguati al potenziale genetico tra i 6 e i 12 mesi di vita. Il catch up growth è un fenomeno tipico della pediatria in cui un organismo in crescita, dopo un periodo in cui la crescita è stata rallentata, tende a ritornare al suo centile originario quando la causa del rallentamento è stata rimossa. Come descritto da Prader (1978), consiste in un'immediata accelerazione della crescita (con velocità di crescita sopra i limiti superiori), seguita da una decelerazione progressiva fino a che il canale di crescita originale viene di nuovo raggiunto. Da notare che il catch up growth indica propriamente una crescita maggiore di quella attesa sulla base del fenomeno statistico della "regressione alla media", e per quantificarla è utile utilizzare le misure espresse come Z-score [68]. A 2-3 anni circa l'80% ha valori di peso e altezza nei limiti della norma, ma mediamente inferiori a quelli dei loro pari nati a termine. Dopo i 2-3 anni di età, la crescita in altezza è correlata all'altezza dei genitori [15], [69]. Al momento della nascita il nato molto pretermine e/o VLBW può già presentare alcune caratteristiche che possono condizionare il suo futuro auxologico. Tra i fattori di rischio individuati nei vari studi epidemiologici è riportata la gravità della prematurità: il rischio auxologico è maggiore per le età gestazionali più basse (< 29 settimane EG [65], [69], [70]. Inoltre, l'essere SGA (Small for Gestational Age) alla nascita o esser andato incontro a IUGR (IntraUterine Growth Restriction) comporta un maggior rischio di compromissione della crescita. Nella fase postnatale precoce, coincidente con il periodo di degenza in TIN, lo sviluppo è particolarmente influenzato dalla tipologia e dal grado di morbilità (NEC, intolleranza alimentare, lunga durata della TPN, difficoltà di alimentazione, distress respirato rio, sepsi tardiva, IVH grave, broncodisplasia, utilizzo di corticosteroidi, osteopenia della prematurità). Per i suddetti motivi, l'obiettivo di assicurare un tasso di crescita postnatale che si avvicini al tasso di crescita intrauterino è lungi dall'essere raggiunto. Pertanto, la maggior parte dei soggetti di questa popolazione sperimenta una restrizione di crescita extrauterina (ExtraUterine Growth Restriction o Postnatal Growth Failure), che risulta fortemente associata alla morbilità e la cui gravità condiziona l'outcome auxologico a distanza [15]. La caratteristica peculiare è il catch up growth tardivo, che secondo i più recenti studi perdura fino al raggiungimento dell'età adulta; dopo l'iniziale deficit di crescita, i nati pretermine mostrano una tendenza al recupero in peso, lunghezza e circonferenza cranica, che inizia generalmente precocemente nei primi mesi di vita e che spesso si completa entro i due anni di vita, ma, in alcuni soggetti, anche più tardivamente nel corso dell'infanzia[71]. AGA (Appropriate for Gestational Age) e SGA alla nascita tendono ad avere un diverso pattern di crescita e quindi un diverso catch up growth: presi nel loro insieme, i soggetti AGA alla nascita (peso o lunghezza > -2SDS), tendono ad avere un maggior recupero sia tra la nascita e i 2 anni, sia tra i 2 e i 5 anni, mentre gli SGA, oltre a presentare un minor recupero tra la nascita e i 2 anni, tendono in misura minore, rispetto agli AGA, a presentare un catch up growth fra i 2 e i 5 anni [70]. AGA (Appropriate for Gestational Age) e SGA alla nascita tendono ad avere un diverso pattern di crescita e quindi un diverso catch up growth: presi nel loro insieme, i soggetti AGA alla nascita (peso o lunghezza > -2SDS), tendono ad avere un maggior recupero sia tra la nascita e i 2 anni, sia tra i 2 e i 5 anni, mentre gli SGA, oltre a presentare un minor recupero tra la nascita e i 2 anni, tendono in misura minore, rispetto agli AGA, a presentare un catch up growth fra i 2 e i 5 anni [69]. Ampi studi multicentrici hanno riportato un'associazione tra deficit di crescita postnatale e outcome neuroevolutivo sfavorevole[72], [73]. Un peso < 3° centile a 6, 12 e 24 mesi di età corretta è risultato significativamente associato a bassi punteggi MDI (< 85 e < 70) nella scala Bayley [74]. Un ampio studio multicentrico [75] ha dimostrato che un maggior recupero in termini di peso e lunghezza tra l'età del termine e i 4 mesi era positivamente, ma modestamente, correlato all'outcome neuro-evolutivo a 18 mesi. Ai fini di considerare gli esiti neurologici a breve e lungo termine è inoltre

fondamentale considerare il catch up growth non solo in termini di peso e di lunghezza, ma anche e soprattutto in termini di circonferenza cranica: una scarsa crescita in termini di circonferenza cranica è associata ad un'aumentata prevalenza di impairment motorio e cogniti vo a 3 e 8 anni e a valori di QI inferiori in età adulta [76]. In particolare, è stato dimostrato che ridotte dimensioni della circonferenza cranica a 3 mesi di età corretta sono associate a esiti neuroevolutivi sfavorevoli nella prima infanzia [72], [77]. Per questa associazione tra il rischio auxologico nei neonati pretermine e l'esistenza di alterazioni dello sviluppo neuroevolutivo in casi di scarsa crescita, è necessario l'inserimento nel follow-up di un monitoraggio dei seguenti parametri auxologici [15]:

- Peso: il peso del neonato e del lattante va valutato preferibilmente mediante l'utilizzo di bilance elettroniche. Il bambino (neonato o lattante che sia) deve esser posiziona to sulla bilancia nudo, la bilancia va accesa e va effettuata una tara che consente l'azzeramento dopo aver posto un lenzuolino sul piatto. La lettura della misura va effettuata quando il numero indicato dal display è fisso, ed è approssimata a 5 grammi o al grammo più vicino a seconda dei modelli.
- Circonferenza cranica: la misurazione della circonferenza cranica va effettuata rilevando la circonferenza massima occipito-frontale mediante nastro centimetrato di materiale inestensibile posto sulle ossa frontali al di sopra delle arcate sopraorbitarie, poi passato intorno al capo alla stessa altezza sui due lati e posteriormente, in corrispondenza del punto più sporgente dell'occipite. La lettura è approssimata all'ultimo millimetro completato.
- Lunghezza/Altezza: lo strumento di misurazione più adeguato fino ai 2 anni per la valutazione della lunghezza vertice-tallone nel bambino è l'infantometro di Harpenden.

  Il bambino va posto in posizione supina all'interno del telaio, collocato su un piano rigido. Il primo operatore deve assicurare la testa del neonato a contatto con il centro del piano fisso, tenendo, con entrambi gli indici, le spalle del neonato a contatto con il piano d'appoggio. Il capo va posizionato in modo che la linea che unisce l'orbita con il padiglione auricolare sia perpendicolare al piano d'appoggio. Dopo essersi assicurati che il bambino si trovi in asse, il secondo misuratore deve distendere le gambe del bambino esercitando una leggera pressione sulle ginocchia e far scorrere il carrello fino a contatto con la pianta del piede esercitando una certa pressione (vedi immagine 3.1)

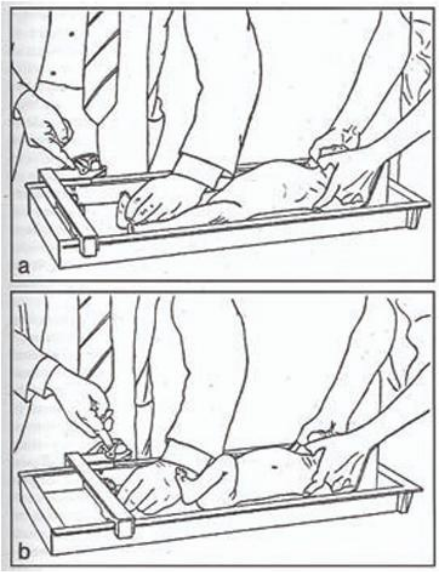


Figura 3-1 Metodica di misurazione della lunghezza

La misura è approssimata all'ultimo millimetro completato. E' accettabile l'utilizzo di altri infantometri, purchè tecnicamente affidabili, costruiti con la parte mobile che scorre su doppia

rotaia ed approssimati al millimetro. Dopo i due anni di età può avvenire il passaggio alla misurazione della statura verticale, tramite statimetro. Il bambino viene posto in piedi con le punte leggermente divaricate, con ginocchia e caviglie unite, e viene aiutato da un operatore a mantenere nuca, spalle, natiche, polpacci e caviglie a contatto della barra verticale. Il secondo operatore invece deve tenere una mano sotto il mento del bambino e assicurarsi che lo sguardo sia diritto davanti a lui mentre avvicina la barra orizzontale dello statimetro (vedi immagine 3.2). Si deve tener conto che nel passaggio da un tipo di misurazione ad un'altra ci può essere una differenza di 1-2 cm. È importante ricordare che i metodi di misura devono essere standardizzati.

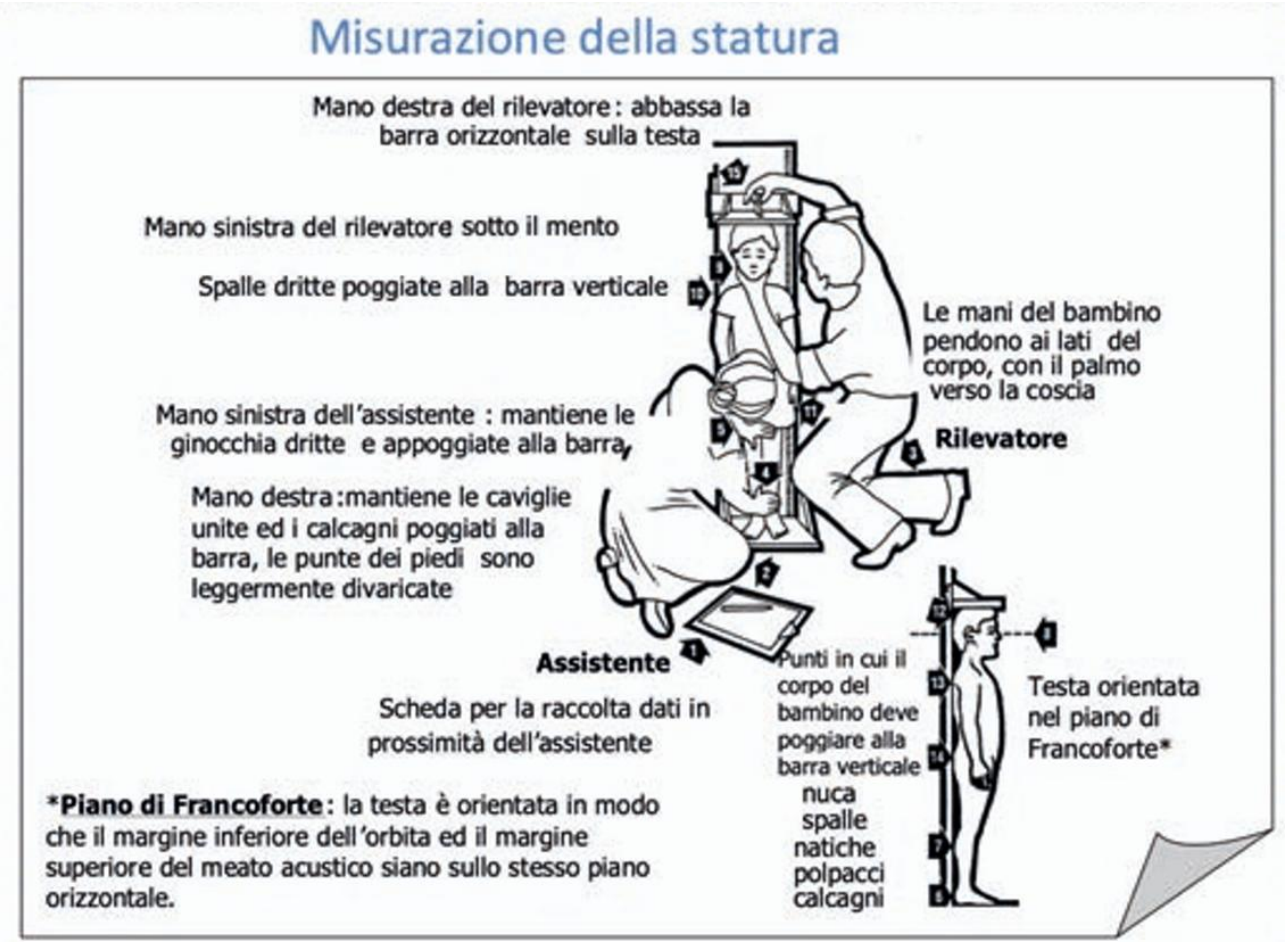


Figura 3-2 Metodica di misurazione della statura

La corretta valutazione della crescita postnatale dei nati pretermine VLBW è di primaria importanza, sebbene la definizione della loro crescita ottimale sia ancora oggetto di controversie. Nel monitoraggio della crescita del pretermine nella pratica clinica, si individuano i seguenti momenti, con le relative carte antropometriche:

1. Valutazione antropometrica alla nascita, da effettuare con le carte antro pometriche trasversali neonatali italiane INeS (Italian Neonatal Study) [78] www.inescharts.com
2. Valutazione auxologica con carte longitudinali specifiche per i pretermine dalle due settimane di età [79] fino ai sei mesi di età corretta, durante la degenza e dopo la dimissione, con gli standard longitudinali postnatali per i pretermine del progetto internazionale INTERGROWTH-21st (INTER GROWTH-21st Preterm Postnatal Standards [80].

3. Valutazione dopo i sei mesi di età corretta con gli standard per i nati a termine longitudinali WHO da 0 a 5 anni.

Di seguito il piano assistenziale auxologico proposto dalla SIN [15]:

Tempi	Fattori predittivi /Segni d'Allarme	Azione
Alla nascita	· Età gestazionale < 28 settimane · Peso e lunghezza < - 2 SDS	· Valutazione dei dati fetali (gravità e durata IUGR) · Cura della nutrizione in termini quantitativi e qualitativi durante la degenza
40 sett.	· Morbosità neonatale (BPD, NEC, steroidi postnatali, sepsi tardive) · Gravità dell'EUGR	· Valutazione dei dati di morbosità neonatale · Valutazione del pattern di crescita postnatale precoce · Cura della nutrizione nel periodo post-dimissione
3 mesi e.c.	· Lunghezza < - 2 SDS · Mancato aumento SDS per la circonferenza cranica	· Iniziale comunicazione del rischio auxologico alla famiglia, pur facendo riferimento alla possibilità di catch up growth tardivo
1 anno e.c.	· Bassi valori di SDS per lunghezza e peso (soprattutto lunghezza < 3° percentile) · Target genetico in altezza sfavorevole	· Calcolo target genetico: - maschi (altezza padre + altezza madre +13)/2 - femmine (altezza padre + altezza madre - 13)/2 - range ± 5 (o 8.3) cm · Ricalibrare il rischio sulla base dell'altezza raggiunta e del target genetico
2-3 anni	· Altezza < -2 SDS (in particolare < -2.5) · Perdita in termini di Z-score di peso e/o altezza fra la nascita e i 2 anni, fino a valori < - 2 SDS	· Rivalutare alla luce del target genetico · Valutare l'opportunità di consulenza auxo-endocrinologica
3-4 anni	· Altezza < -2 SDS (in particolare < -2.5) · Recupero prevalente in peso rispetto all'altezza	· Valutare l'opportunità di consulenza auxo-endocrinologica · Valutare utilizzo di GH
4-6 anni	· Recupero prevalente in peso rispetto all'altezza · Rischio sovrappeso e/o obesità	· Educazione a stili di vita sani · Valutare opportunità di consulenza auxo-endocrinologica

La strategia nutrizionale post-dimissione del neonato prematuro ha come obiettivi primari la promozione dell'allattamento materno, la prevenzione dei deficit nutrizionali e un'adeguata crescita statuto-ponderale, fattore cruciale per lo sviluppo neurocognitivo [81]. Spesso gli ex-prematuri necessitano di un introito calorico e proteico superiore rispetto a quanto indicato dalle raccomandazioni ufficiali [82]. I neonati con peso estremamente basso (VLBW/ELBW) o affetti da gravi comorbidità (sepsi, broncodisplasia, chirurgia, danni neurologici) presentano un elevato deficit cumulativo di macro e micronutrienti [15], [83]. E' importante un forte controllo dell'allattamento, ad esempio per i prematuri con crescita non ottimale alla dimissione, è indicato l'uso di latte materno fortificato o di formule post-discharge fino alla 40ª e possibilmente fino alla 52ª settimana post-concezionale [83]. La fortificazione del latte materno dopo la dimissione supporta la crescita antropometrica e la mineralizzazione ossea, senza impattare negativamente sulla tolleranza gastrointestinale o sulla prosecuzione dell'allattamento [15].

3.3 SVILUPPO NEUROEVOLUTIVO: STRUMENTI DI VALUTAZIONE

Negli ultimi decenni, si è assistito ad un rapidissimo cambiamento delle conoscenze scientifiche sullo sviluppo neuropsichico del bambino e sugli intrecci tra genetica, epigenetica, neurobiologia e ambiente nonché tra le diverse funzioni emergenti fin dal momento del concepimento; tutto ciò ha determinato trasformazioni rilevanti della nosografia e dei modelli di valutazione e intervento, portando ad una progressiva unificazione di tutti i disturbi neuropsichici sotto la definizione più ampia di "disturbi del neurosviluppo" [84], [85], [86] e che sempre più include anche i disturbi psichiatrici [87], [88]. Si tratta di un cambiamento di paradigma particolarmente rilevante anche per il follow-up del neonato prematuro, dove in questi anni l'evoluzione delle conoscenze e delle tecniche mediche hanno progressivamente ridotto la percentuale di mortalità e di danno neurologico maggiore (soprattutto negli Extremely Preterm <28 settimane di età gestazionale) migliorando la qualità di vita di bambini e famiglie [15]. Parallelamente, si è osservato un aumentato rischio di comparsa di disturbi del neurosviluppo (stimato tra il 40-50% per gli Extremely preterm rispetto al 16% della popolazione generale), la maggior parte dei quali identificabili già prima dei 2 anni di vita [66], [89]. Sappiamo dunque sempre meglio come il sistema nervoso centrale sia in attivo e continuo rimodellamento morfologico e funzionale attraverso la ininterrotta interazione tra dotazione innata e ambiente, tra fattori di rischio e fattori protettivi, con un'interazione tra i diversi fattori in gioco assai più dinamica, complessa e multifattoriale di quanto non avvenga nell'adulto, che modifica le caratteristiche dei disturbi, le loro conseguenze funzionali e l'effetto dell'ambiente e delle cure. Accanto alla prospettiva trasversale (quella del momento della valutazione, "qui-ora") è indispensabile una prospettiva longitudinale (life span) [15]: come sarà il bambino prematuro nel tempo e come si modificheranno le sue funzioni in base allo sviluppo e ai legami con altre funzioni con evoluzioni temporali diverse. La prospettiva life span indica quindi la necessità di guardare ai disturbi del neurosviluppo con un'ottica che tenga conto dell'intero corso della vita, degli intrecci positivi o negativi che si possono determinare e delle attenzioni mirate che sono necessarie, nonché delle conseguenze e dell'impatto nel tempo del disturbo e della possibile disabilità conseguente. Coniugata con l'attenzione alla specificità dello sviluppo, la prospettiva life span ha consentito di individuare la presenza di finestre evolutive, ovvero di periodi di maggiore sensibilità e trasformabilità delle diverse funzioni e competenze del bambino prematuro, connesse al timing dello sviluppo neurobiologico e psichico ed all'intreccio con la neuroplasticità. La conoscenza delle finestre evolutive è molto rilevante per individuare le funzioni emergenti da valutare prioritariamente nelle diverse età, per decidere quando sia maggiormente opportuno mirare alcuni aspetti degli interventi terapeutico-riabilitativi, e come sia più indicato farlo. Ha inoltre consentito di evidenziare come lo sviluppo delle diverse funzioni non avvenga in modo isolato ma sia strettamente interconnesso [90] , e la rilevanza della valutazione del funzionamento adattivo e non solo delle singole funzioni. Il funzionamento adattivo descrive infatti come i soggetti usano le competenze di cui dispongono per far fronte alle esigenze della vita quotidiana attese per la loro particolare fascia di età, retroterra socioculturale e contesto ambientale. È determinato anche dalla severità e pervasività del disturbo di base, e dalla presenza e rilevanza delle comorbilità presenti, ma può essere peggiore o migliore dell'atteso in modo anche rilevante. Il funzionamento globale è strettamente correlato con il funzionamento adattivo, ed entrambi risentono della modulazione di elementi di contesto e ambientali. E' con tale ottica che vanno considerati i capitoli che seguono, che per semplicità di trattazione approfondiscono singolarmente la valutazione di diverse funzioni che sono invece strettamente interconnesse e vanno ricomposte nella clinica, per poter definire effettivamente un profilo di funzionamento globale indispensabile per costruire il percorso individualizzato più appropriato in relazione alle esigenze del singolo bambino. Le stesse scale o questionari di valutazione citate sono spesso da utilizzare in modo più allargato, trasversalmente a diverse funzioni; ad esempio la caduta nel sottoscala "linguaggio e comunicazione" della Griffiths "accende" una maggiore attenzione non solo all'area linguaggio e comunicazione ma anche all'area comportamentale ed in particolare alla valutazione del rischio di disturbi dello spettro autistico. La valutazione del neurosviluppo del bambino prematuro richiede quindi competenze specifiche multidisciplinari (neonatologo, pediatra, neuropsichiatra infantile, fisiatra etc..), e pieno

coinvolgimento, nell'ambito del Follow-up, dei servizi di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, ospedalieri o territoriali a seconda delle realtà organizzative locali.

Per tale motivo, anche nell'ambito del Follow-up del neurosviluppo sono stati suggeriti due livelli di valutazione Clinico-Diagnostici [15].

1. Livello Clinico-Diagnostico Screening che deve essere effettuato in tutti i bambini arruolati nel Follow-up
2. Livello Clinico-Diagnostico Specialistico riservato ai bambini che necessitano di un approfondimento diagnostico in un contesto specialistico neuropsichiatrico Infantile dedicato.

L'approfondimento diagnostico è consigliato per i bambini che hanno un punteggio inferiore di almeno 2 DS rispetto alla media nei test effettuati nel Livello Clinico-Diagnostico Screening, nel caso di un forte sospetto clinico, da parte dello specialista, di una anomalia importante nella traiettoria del neurosviluppo del bambino e nei bambini inclusi in progetti di ricerca.
La valutazione dello sviluppo neuromotorio, sensoriale, cognitivo e comporta mentale nel prematuro appare di complessità crescente. La stretta relazione tra comorbidità nutrizionali, respiratorie e neuroevolutive nel grave prematuro rende spesso difficile discernere quanto sia neurologico e quanto sia il risultato degli altri fattori e delle loro interazioni. La prognosi e l'evoluzione dei segni clinici, ma anche i percorsi di resilienza del bambino e dei genitori risultano non sempre facili da definire, tanto più quanto più basse sono le età gestazionali. I grandi Network di Follow-up, American Academy of Pediatrics (AAP), National Institute of Child Health and Human Development (NICHHD), Vermont Oxford Network (VON) suggeriscono di effettuare una valutazione globale del neurosviluppo ("comprehensive neurodevelopmental assessment") che includa sia l'esame neurologico standard che la valutazione della funzione motoria, dello sviluppo cognitivo, del linguaggio e del comportamento, la somministrazione di questio nari per i genitori, oltre l'esecuzione di esami strumentali (RMN encefalo, EEG, indagini biochimiche epigenetiche). Considerata l'importanza dell'outcome del neurosviluppo, il Follow-up dovrebbe prolungarsi almeno fino all'inizio dell'età scolare al fine di individuare sia le disabilità maggiori che le minori. [15].
La letteratura definisce così le disabilità maggiori e minori:

1. Disabilità maggiori:
    - paralisi cerebrale moderata o grave con GMFCS (Gross Motor Function Classification System) ≥ 2
    - score cognitivi alla Bayley III < 70 e GMFCS ≥2;
    - visione con deficit < 1/10 bilaterale
    - deficit uditivo permanente che non permette al bambino di comprendere le direzioni dei messaggi verbali e comunicare nonostante protesi o impianto cocleare.

2. Disabilità minori
    - disturbi della sfera motoria e posturale (clumsiness): maldestrezza, goffag gine, problemi di coordinazione, problemi organizzativi del movimento e del gesto, ma anche anomalie posturali e morfo-logiche a livello del torace, della colonna vertebrale, degli arti inferiori e del piede, plagiocefalia
    - difficoltà di apprendimento (learning disabilities): difficoltà di apprendi mento, di organizzazione visuo-spaziale e percettiva
    - disturbi del comportamento (behavoural disturbances): disturbi di regola zione e disordini della sfera tonico-emozionale, iperattività o inibizione
    - patologie delle funzioni adattive (adaptive functions): disturbi del ritmo son no-veglia, dell'alimentazione e del controllo sfinterico.

Le sopracitate disabilità possono essere identificate in tempi diversi:

• 0-3 anni, periodo utile per identificare e definire le disabilità maggiori, comunicare la diagnosi, organizzare gli interventi precoci necessari e il sostegno ai genitori, condividere con il pediatra di Famiglia i problemi incontrati e le soluzioni possibili, programmare l'invio ai servizi territoriali per i bambini con rischio di disabilità o disordini del neurosviluppo.
• 4-6 anni, periodo che può essere esteso fino ai bambini di 10 anni o adolescenti in relazione alle risorse e necessità, mirato a identificare le disabilità minori, approfondire l'evoluzione motoria, neuropsicologica e comporta mentale del pretermine, sia nell'ambito della assistenza che della ricerca.
Per lo sviluppo neuromortorio l'esame neurologico è parte fondamentale della qualità delle cure nei programmi di Follow-up: ha come obiettivo identificare e definire tempestivamente le anomalie motorie maggiori, consentendo di mettere in atto gli interventi precoci necessari, guidare l'operatore nel comunicare la diagnosi, nell' orientare il sostegno ai genitori, nel programmare l'invio ai servizi territoriali per i bambini con rischio di disabilità o disordini dello sviluppo, condividendo con il pediatra di base i problemi incontrati e le soluzioni possibili. Obiettivo ulteriore, a partire dai 12 mesi, è quello di identificare gli esiti motori minori e approfondire l'evoluzione motoria, oltre che neuropsicologica e comportamentale del pretermine. Infine, per i bambini che hanno sviluppato paralisi cerebrale o disabilità maggiori, il team neuroriabilitativo ha il compito di verificare gli interventi terapeutici, fornire indicazioni ai genitori riguardanti la prevenzione dei disordini muscolo-scheletrici, condividendo con i servizi territoriali le indicazioni su ausili, autonomia e protesi. Nello specifico l'integrità anatomica del Sistema Nervoso Centrale (SNC) viene esplorata precocemente analizzando il sistema sottocorticale (SSC), caratterizzato da una precoce mielinizzazione ascendente caudo-cefalica tra la 24ª e 34ª settimana gestazionale [15]. Esistono diversi esami possibili, tra cui l' ATNE che mappa l'evoluzione di questo hardware biologico valutando rigorosamente il tono muscolare attivo (funzioni di raddrizzamento) e il tono passivo (estensibilità alle mobilizzazioni) [91]. L'esame HNNE permette di oggettivare questa componente neurologica di base in soli 15 minuti sia nei neonati a termine che nei prematuri ad alto rischio, grazie a 34 item registrati tramite schemi grafici stilizzati [92]. La scala NBAS di Brazelton supera il concetto di pura reattività motoria introducendo 27 item comportamentali e 20 riflessi per valutare la capacità del neonato di organizzare le proprie risposte di fronte agli stimoli ambientali, sfruttando le risposte di orientamento visivo (al volto umano o a una palla rossa) e uditivo (alla voce o al suono di una campana) misura le competenze sensoriali precoci e stabilizza la relazione primaria madre-bambino [93]
L'evoluzione metodologica della NBAS ha condotto alla strutturazione della scala NNNS, ampiamente applicata nella ricerca clinica per quantificare l'impatto dello stress nei neonati prematuri[93] L'integrazione tra comportamento e neurologia viene attuata correntemente dall'esame HNNE, che prevede la valutazione del neonato in uno stato di veglia ottimale (stadio 4-5) posizionato tra un pasto e l'altro. Il progressivo controllo delle funzioni cognitive e dell'intenzionalità motoria fino ai 2 anni è sostenuto dalla maturazione discendente cefalo-caudale del sistema superiore corticospinale (SCS) [91]. Il monitoraggio clinico si trasforma in una valutazione globale dello sviluppo (*comprehensive developmental assessment*) dove l'esame neurologico classico assimila le tappe di sviluppo (*developmental milestones*), la maturità emotiva e le competenze sociali, mentre lesame ATNE evolutivo utilizza tre griglie differenziate per età (1-9 mesi, 10-24 mesi, 3-6 anni) che affiancano alla clinica pura 3 prove motorie, 4 prove cognitivo-prassiche e scale funzionali standardizzate quali GMFCS e MACS [94]. Lo screening HINE permette di quantificare la traiettoria neuroevolutiva tra i 2 e i 24 mesi tramite un punteggio globale (0-78), identificando come sub-ottimali i valori inferiori a 73 dai 9 mesi in poi e le guida internazionali validano questo test come pilastro della diagnosi precoce di PCI proprio per la sua sensibilità nel cogliere il passaggio dai segni neurologici alle limitazioni funzionali [95], [96]. La valutazione neurofunzionale precoce (NFA) eseguita all'età equivalente al termine esprime un'elevata sensibilità prognostica a lungo termine, correlando significativamente con i punteggi della scala dello sviluppo globale Griffiths a 3 anni [97].

La transizione clinica cruciale del follow up è rappresentata dal passaggio del monitoraggio dell'infrastruttura neuromotoria precoce all'analisi della complessa architettura cognitiva, cognitiva-verbale, emotiva e comportamentale del bambino. Esistono una batteria di testi selezionati che permette di ottenere un bilancio multidimensionale combinando un indice di sviluppo globale (Griffiths), una misura formale dell'intelligenza (WPPSI-IV) [15].
Le Scale Griffiths Mental Developmental Scales **(GMDS)** rappresentano il pilastro di continuità nel follow-up neuropsichiatrico infantile e psicologico, consentendo di identificare tempestivamente se lo sviluppo psicomotorio sia adeguato o se vi sia un ritardo generale o specifico (es. nei nati pretermine < 32 settimane o con peso alla nascita <1500 g, o neonati con asfissia/encefalopatia ipossico-ischemica).
Nella terza versione[98] (**Griffiths III**, ultima edizione pubblicata in Italia nel 2012/2020) indaga il profilo evolutivo evidenziando punti di forza e di debolezza del bambino attraverso 5 domini principali:

- Basi dell'apprendimento (**A**): Valuta gli aspetti cardine dello sviluppo cognitivo precoce, del pensiero logico e della risoluzione dei problemi.
- Linguaggio-comunicazione **(B):** Include la valutazione sia degli aspetti strutturali del linguaggio (comprensione ed espressione) sia di quelli funzionali e sociali (comunicazione pragmatica e narrazione).
- Coordinazione occhio-mano **(C):** Misura le abilità visuo-motorie e manipolative (motricità fine, precisione, grafomotricità), risultando estremamente sensibile alle difficoltà di integrazione percettivo-motoria.
- Personale-sociale-emotiva **(D):** Integra la dimensione sociale ed emotiva valutando il funzionamento adattivo, l'autonomia, la regolazione emotiva, la comprensione delle emozioni e l'interazione con adulti e pari nel gioco sociale.
- Grosso-motoria **(E):** Evoluzione della scala locomotoria tradizionale; valuta il controllo posturale, l'equilibrio, la coordinazione corporea, la forza e le sequenze motorie complesse.

Il test fornisce un Quoziente di Sviluppo Totale **(QS / Developmental Quotient – DQ)**, che esprime il livello complessivo del bambino. Ha una media pari a 100 e una deviazione standard (DS) pari a 15.

- DQ > 130: Molto superiore
- DQ 115–129: Superiore
- DQ 85–114: Nella norma
- DQ 70–84: Borderline
- DQ < 70: Ritardo generale o specifico dello sviluppo.

Oltre al punteggio numerico, il clinico ricava dall'osservazione diretta una serie di parametri qualitativi fondamentali per l'orientamento diagnostico-terapeutico, come il grado di collaborazione e contatto oculare, la concentrazione applicata alle prove proposte e tolleranza alla frustrazione oppure la modalità di interazione del caregiver durante la sessione. La ri-somministrazione del test deve rispettare precisi intervalli temporali:

- Bambini di età inferiore ai 2 anni: Intervallo minimo di 6 mesi dalla prima valutazione.
- Bambini di età superiore ai 24 mesi: Intervallo minimo di almeno 1 anno.

La Scala Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Fourth Edition (**WPPSI-IV**) [99] si inserisce nelle fasi avanzate del follow-up prescolare per mappare l'efficacia dei programmi di intervento precoce o per orientare in modo mirato l'inserimento scolastico, l'attivazione dei Bisogni

Educativi Speciali (BES) o le procedure di rinnovo/attivazione della Legge 104/92. La scala si adatta alle capacità evolutive del bambino strutturandosi in due batterie distinte:

- Dai 2 anni e 6 mesi ai 3 anni e 11 mesi: Batteria ridotta per i quadri precoci.
- Dai 4 anni ai 7 anni e 7 mesi: Batteria estesa, applicata correntemente nelle valutazioni prescolari a 5 anni.

La scala permette di ricavare il Quoziente Intellettivo Totale **(QIT)** (Media = 100, DS = 15), indice globale dell'intelligenza che non va mai interpretato isolatamente, essendo il profilo degli indici specifici molto più informativo sul piano neuropsicologico. Tra gli indici primari emerge l'indice di Comprensione Verbale **(ICV)** che misura la capacità di ragionamento verbale e altri indici primari (esplorati in base alla batteria d'età): Indice Visuospaziale (**IVS**), Indice di Ragionamento Fluido (**IRF**), Indice di Memoria di Lavoro (**IML**), Indice di Velocità di Elaborazione (**IVE**). È raccomandato l'uso congiunto con svariati subtest della **NEPSY-II** (progettata per la fascia 3.0 - 16 anni) al fine di incorporare informazioni cruciali riguardanti la relazione tra le abilità intellettive generali e lo sviluppo delle funzioni esecutive, le competenze linguistiche avanzate e l'competenze linguistiche avanzate[15].

Per la valutazione emotivo-comportamentale esistono diversi questionario, tra cui il protocollo Child Behavior Checklist, delDr. Thomas Achenbach [100] (**CBCL 1½-5)** che attribuisce un'importanza metodologica cruciale all'inquadramento socio-demografico e ambientale della famiglia, elementi che la letteratura clinica dimostra essere predittori e moderatori cardine dello sviluppo neurocognitivo a lungo termine. Il protocollo mappa sistematicamente:

- Profilo Professionale dei Genitori (Status Socio-Economico - SES)
- Contesto Residenziale e Abitativo: Indicatore della qualità degli spazi di vita e stimolazione del bambino
- Struttura della Famiglia e del Nucleo di Supporto.

Attraverso un elenco di affermazioni graduate da 0 a 2 (0 = non vero; 1 = in parte o talvolta vero; 2 = molto vero o spesso vero), la CBCL permette di tracciare un profilo standardizzato suddiviso in scale sindromiche, raggruppate macro-organizzativamente in:

- Sintomi Internalizzanti: Ansia, depressione, reattività emotiva, ritiro sociale, lamentele somatiche.
- Sintomi Esternalizzanti: Comportamento aggressivo, problemi di attenzione, iperattività, condotte di non conformità.

4 RAZIONALE DELLO STUDIO

Numerosi studi sottolineano come le emorragie intraventricolari di alto grado siano associati a esiti neurologici sfavorevoli a breve e a lungo termine[50], [51]; tuttavia, il ruolo dell'emorragie di basso grado è ancora da definire concretamente.

I primi studi riportavano dati discordanti [101]; alcuni di questi hanno dimostrato che le GMH-IVH di grado I-II sono associate a tassi più elevati di deficit neuroevolutivi all'età corretta di 2–3 anni [56], [102], ma potrebbe non essere stata considerata la coesistenza di lesioni più sottili della sostanza bianca periventricolare o del cervelletto. [51] Questo potrebbe spiegare i tassi generalmente più elevati di compromissione neuroevolutiva associati alla GMH-IVH isolata di basso grado riportati nei primi lavori rispetto agli studi più recenti [102], [103], [104].
Nello studio di Uccella et al. [56] i bambini con GMH-IVH isolata di basso grado confermata mediante risonanza magnetica (RM) presentavano un rischio doppio di ottenere un punteggio insoddisfacente alla valutazione neuroevolutiva a 3 anni rispetto ai bambini senza lesioni cerebrali nel periodo neonatale precoce. Allo stesso modo, nello studio di Tortora et al. [20] la presenza di GMH-IVH di basso grado era associata a un aumento di circa tre volte del rischio di outcome neuroevolutivi avversi a 24 mesi. Gli autori ipotizzavano che tale associazione fosse mediata da alterazioni della microstruttura della sostanza bianca valutate mediante diffusion tensor imaging (DTI), concomitanti all'emorragia. Questa ipotesi è supportata dalla letteratura che descrive, dopo GMH-IVH di basso grado, minori volumi regionali di sostanza grigia e cervelletto, una maturazione microstrutturale della sostanza bianca meno avanzata e una ridotta attività cerebrale evidenziabile con tecniche avanzate di MRI [20], [105], [106], [107].

Questo studio si propone di verificare se le GMH-IVH di basso grado isolate possano portare a esiti neurologici a lungo termine, andando ad esaminare i dati provenienti da un follow up più esteso rispetto agli studi precedentemente citati ovvero fino ai 5 anni di età.
E' noto, infatti, che le valutazioni entro i tre anni del bambino intercettano primariamente le disabilità maggiori, mentre per l'identificazione di anomalie minori (motorie, cognitive e comportamentali) è necessario prolungare la valutazione almeno fino all'inizio dell'età scolare. [15] [101], [108]Le valutazioni degli outcome neuroevolutivi fino ai 4 anni si riferiscono all'età corretta, mentre dai 5 anni di età ci si riferisce all'età cronologica, garantendo una maggiore accuratezza del profilo cognitivo e comportamentale del bambino.

Inoltre é stato importante valutare l'impatto della sola presenza della GMH-IVH di basso grado senza ulteriori lesioni macroscopiche; questo isolamento selettivo è stato possibile grazie all'utilizzo di metodiche di imaging avanzate, permettendo di eliminare un importante fattore confondente sugli esiti neurologici a lungo termine.

5 OBIETTIVI

Lo studio si propone di valutare in modo approfondito l'influenza della emorragia della matrice germinale/intraventricolare (GMH-IVH) di basso grado isolata sull'outcome neuroevolutivo nei neonati pretermine di peso molto basso alla nascita (VLBW), con particolare attenzione allo sviluppo dell'area emotivo-comportamentale. A tal fine verrà condotta un'analisi comparativa dei risultati ottenuti ai test standardizzati di valutazione emotivo-comportamentale somministrati a cinque anni di età, con lo scopo di valutare se la presenza di GMH-IVH di basso grado rappresenti un fattore di rischio significativo per alterazioni dello sviluppo in questa popolazione.

6 MATERIALI E METODI

6.1 DISEGNO DELLO STUDIO

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo sui neonati pretermine con peso alla nascita molto basso (VLBW, Very Low Birth Weight) ricoverati presso il reparto di Terapia Intensiva Neonatale (TIN) dell'IRCCS Istituto Giannina Gaslini dal 2012 al 2025. I dati clinici, strumentali e di follow up sono stati raccolti dalle cartelle cliniche elettroniche e analizzate in forma anonima. Il comitato etico della Regione Liguria ha approvato questo studio.

6.2 POPOLAZIONE DELLO STUDIO: CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

Sono stati inclusi nello studio i neonati pretermine con età gestazionale inferiore/uguale a 32 settimane e con peso alla nascita inferiore ai 1500g (VLBW) ricoverati in TIN nel periodo considerato. Tutti i neonati inclusi sono stati sottoposti a un protocollo di neuroimaging comprendente ecografia cerebrale transfontanellare (cranial ultrasound cUS) e risonanza magnetica (RM) all'età equivalente al termine (tra 39 e 41 settimane di età corretta) secondo il protocollo interno del centro. Inoltre, disponevano di un follow up neuroevolutivo completo fino ai 5 anni di età. Sono stati esclusi i neonati con malformazioni congenite maggiori, anomalie cromosomiche, o dati clinici e/o di follow-up incompleti.

6.3 NEUROIMAGING E OUTCOME NEUROEVOLUTIVO

Le **ecografie cerebrali** seriali sono state eseguite secondo il protocollo di routine della Terapia Intensiva Neonatale, che prevede l'esecuzione dell'esame ai giorni 1, 3 e 7 di vita e successivamente con cadenza settimanale fino all'età equivalente al termine.
Tutti gli esami ecografici sono stati effettuati attraverso la fontanella anteriore e la fontanella mastoidea utilizzando una sonda convessa da 8 MHz (Aloka Prosound Alpha 7, Aloka Co., Ltd., Tokyo, Giappone/ Esaote MyLab 60, Esaote S.p.A., Genova, Italia). La classificazione della GMH-IVH è stata effettuata secondo i criteri descritti da J.J. Volpe [3], considerando come emorragie di basso grado le GMH-IVH di grado I e II.
Gli **studi di risonanza magnetica** sono stati eseguiti utilizzando sequenze RM che comprendevano immagini assiali pesate in T1 e T2, sequenze assiali di diffusione (diffusion-weighted imaging, DWI), sequenze susceptibility weighted imaging (SWI) e diffusion tensor imaging (DTI). Focolai di perdita di segnale identificati alla SWI a livello della matrice germinale e/o lungo l'ependima dei ventricoli laterali e/o nella regione del solco caudo-talamico, in assenza di continuità suggestiva per strutture venose, sono stati interpretati come GMH-IVH.
Ai fini di questo studio, pertanto, le GMH-IVH di basso grado sono definite come depositi di emosiderina subependimali o intraventricolari rilevati alla RM all'età equivalente, considerata la maggiore sensibilità diagnostica rispetto all'ecografia cerebrale [19].

La valutazione dello sviluppo ai 2 e ai 3 anni di età corretta è stata effettuata utilizzando le **Griffiths Mental Development Scales,** versione Extended and Revised (**GMDS-ER**). I punteggi grezzi ottenuti al test sono stati convertiti in punteggi standardizzati di sviluppo, includendo un punteggio globale (total score) con media pari a 100 e deviazione standard di 12, e cinque subdomini: locomotorio (A), personale-sociale (B), udito-linguaggio (C), coordinazione occhio-mano (D) e performance non verbali (E). Un sesto dominio ragionamento pratico (F), precursore delle funzioni esecutive e delle abilità di apprendimento, è stato valutato solo a 3 anni come previsto dal protocollo GMDS-ER per la fascia 2–8 anni.

Le valutazioni a 5 anni di età sono riferite all'età cronologica e non corretta ed è stata utilizzata la scala **WPPSI IV (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence**), un test standardizzato per la valutazione dell'intelligenza di bambini in età prescolare e nei primi anni della scuola primaria. La scala fornisce un quoziente intellettivo totale (QIT), che è l'indice globale dell'intelligenza con media 100 e deviazione standard 15 [99], e altri quattro diversi indici che comprendono: comprensione verbale (Verbal Comprehension Index- VCI), competenze visuo-spaziali (Visual Spatial Index VSI), ragionamento fluido (Fluid Reasoning Index - FRI), memoria di lavoro (Working Memory Index - WMI) e velocità di elaborazione (Processing Speed Index - PSI). Esistono indici secondari quali l'indice di acquisizione del vocabolario (Vocabulary Acquisition Index – VAI), l'indice non verbale (Nonverbal Index - NVI), l'indice di abilità generale (General Ability Index - GAI) e l'indice di competenza cognitiva (Cognitive Proficiency Index - CPI).
Anche questi hanno media 100 e deviazione standard 15.

Per la valutazione emotivo-comportamentale è stato usato come questionario il **CBCL 1,5- 5 anni** (**Child Behavior Checklist**) di T. Achenbach e L. Rescorla 2000, utilizzabile nella fascia di età da un anno e mezzo fino a cinque anni. I diversi domini, comportamentali ed emotivi, analizzati comprendono: reattività emotiva (Emotionally/Reactive), ansia/depressione (Anxious/Depressed), disturbi somatici (Somatic Complaints), ritiro sociale (Withdrawn), disturbi del sonno (Sleep problems), problemi di attenzione (Attention Problems) e comportamento aggressivo (Agressive Behaviour). Fornisce inoltre punteggi relativi a problemi internalizzanti (internalizing problems), problemi esternalizzanti (externalizing problems), problemi totali (total problems) e problemi correlati allo stress (stress problems). Infine sono state analizzati i punteggi derivanti le scale orientate secondo i criteri DSM (DSM-Oriented scales): disturbi depressivi (Depressive problems), problemi d'ansia (anxiety problems), disturbi dello spettro autistico (autism spectrum), problemi correlati al disturbo di deficit attenzione/iperreattività (adhd problems) e disturbo oppositvo-provocatorio (Oppositional Defian problems). Le scale del CBCL non permettono di fare diagnosi, ma identificano la presenza e l'intensità di pattern emotivo-comportamentali compatibili con determinati quadri sindromici delineati dal DSM. Da questo strumento sono stati ricavati i T-score, utilizzati per classificare i profili comportamentali: valori compresi tra 60 e 70 sono considerati indicativi di funzionamento borderline, mentre valori superiori a 70 sono considerati espressione di un quadro clinicamente significativo.
Nell'immagine 6.1 è riportato un esempio del questionario menzionato, che deve essere compilato dai genitori dei pazienti.

0= Non vero (per ciò che ne sa) **1= In parte o qualche volta vero** **2 = Molto vero o spesso vero**

0	**1**	**2**	1.	Ha dolori (senza una causa medica; **non** includere mal di stomaco o mal di testa)
0	**1**	**2**	2.	Si comporta come un bambino più piccolo
0	**1**	**2**	3.	Ha paura a provare cose nuove
0	**1**	**2**	4.	Evita di guardare gli altri negli occhi
0	**1**	**2**	5.	Non riesce a concentrarsi, non presta attenzione a lungo
0	**1**	**2**	6.	Non riesce a stare fermo, sedu to; è irrequieto, iperattivo
0	**1**	**2**	7.	Non sopporta di avere cose fuori posto
0	**1**	**2**	8.	Non sopporta di aspettare; vuole tutto subito
0	**1**	**2**	9.	Mastica cose non commestibili
0	**1**	**2**	10	E' attaccato agli adulti o è troppo dipendente
0	**1**	**2**	11	Cerca costantemente aiuto
0	**1**	**2**	12	Soffre di stitichezza
0	**1**	**2**	13	Piange molto
0	**1**	**2**	14	E' crudele verso gli animali
0	**1**	**2**	15	E' insolente
0	**1**	**2**	16	Le sue richieste devono essere soddisfatte immediatamente
0	**1**	**2**	17	Distrugge le sue cose
0	**1**	**2**	18	Distrugge cose che appartengono alla sua famiglia o ad altri bambini
0	**1**	**2**	19	Ha la diarrea o è incontinente quando non è malato
0	**1**	**2**	20	E' disobbediente
0	**1**	**2**	21	E' disturbato da qualsiasi cambiamento nella routine quotidiana
0	**1**	**2**	22	Non vuole dormire da solo
0	**1**	**2**	23	Non risponde quando le persone gli parlano
0	**1**	**2**	24	Non mangia volentieri (descrivere):_____ _____
0	**1**	**2**	25	Non va d'accordo con gli altri bambini
0	**1**	**2**	26	Non sa come divertirsi, si comporta come un piccolo adulto
0	**1**	**2**	27	Non sembra sentirsi in colpa dopo essersi comportato male

Child Behavior Checklist for Ages 1 ½ -5 Copyright 2000 T. Achenbach & L. Rescorla University of Vermont (USA)
Questionario sul Comportamento del Bambino (1½ -5 anni). Riproduzione autorizzata. Versione italiana curata da A Frigerio (Istituto Scientifico "E.Medea" Ass. La Nostra Famiglia, Bosisio Parini (LC)) © 2000

Riproduzioni non autorizzate sono perseguibili per legge

Figura 6-1

6.4 CLASSIFICAZIONE DEI GRUPPI DI STUDIO

Questo studio clinico retrospettivo ha preso in esame l'intera coorte di neonati pretermine ricoverati in TIN in un periodo compreso tra il 1° gennaio 2012 e il 31 dicembre 2025. I neonati sono stati arruolati in base ai seguenti criteri di inclusione

- Peso alla nascita <1500 g
- Età gestazionale alla nascita <32 settimane
- Ricovero in TIN entro le prime 24 ore di vita
- RM encefalo eseguita all'età equivalente al termine di gravidanza
- Disponibilità dei risultati dei test cognitivi sopracitati, in particolare GMDS-ER a due e tre anni di età corretta, WPPSI IV a cinque anni di età cronologica, CBCL a 5 anni di età cronologica

Sono stati esclusi quindi neonati con dati di RM cerebrale qualitativamente insufficienti o alterati da artefatti tecnici, così come soggetti che presentavano un follow up clinico-neuroevolutivo incompleto. Inoltre, sono stati esclusi tutti i neonati prematuri con diagnosi di GMH-IVH severa

(grado III secondo la classificazione ecografica di Volpe e/o neonati con presenza di complicanze della GMH-IVH quali idrocefalo postemorragico e infarcimento emorragico periventricolare).
Ulteriore criterio di esclusione è rappresentato da soggetti con GMH-IVH di grado I e II associate ad altre lesioni cerebrali concomitanti come lesioni puntate della sostanza bianca oppure emorragie cerebellari riscontrate ecograficamente o alla RM encefalo. La diagnosi e il grading della GMH-IVH è stato dapprima effettuato mediante ecografia encefalo (cUS), ma considerata la maggiore sensibilità della risonanza magnetica [19], [47], sono stati inclusi nel gruppo campione esclusivamente i neonati con evidenza di emorragia intraventricolare di basso grado alla RM di modo da ottenere la maggiore purezza al neuroimaging del campione.
I pazienti sono stati quindi divisi in due coorti: pazienti con GMH-IVH di basso grado (mild GMH-IVH, mGMH-IVH) isolata e pazienti con RM encefalo nella norma. Per ciascun neonato arruolato sono stati raccolti retrospettivamente le principali variabili demografiche e cliniche; nello specifico tra i fattori prenatali sono stati presi in esame la restrizione della crescita intrauterina (IUGR) e la profilassi steroidea antenatale completa (ACS), mentre i dati perinatali hanno incluso il peso alla nascita (BW), l'età gestazionale al parto (AG), il punteggio Apgar al quinto minuto di vita (apgar 5'), la necessità di intubazione in sala parto e i giorni complessivi di ricovero in TIN (lenght of stay). Sono state inoltre registrate le modalità di parto con taglio cesareo (TC) e l'eventuale provenienza da un altro istituto (outborn). Gli esiti clinici postnatali su cui si è concentrata l'analisi sono le principali morbilità associate alla prematurità: l'enterocolite necrotizzante (NEC), la retinopatia del prematuro (ROP) trattata, la perforazione intestinale severa (SIP), la presenza di sepsi tardive (LOS late onset sespis) e la displasia broncopolmonare (BPD) con i gradi Niched e Jensen. Infine son stati raccolti i punteggi globali e i relativi sub-domini delle scale utilizzate per valutare l'outcome neuroevolutivo durante le tappe del follow up: le GMDS-ER a 2 e 3 anni, la WPPSI IV a 5 anni e la CBCL 1,5-5 anni.

6.5 ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata condotta con l'obbiettivo di valutare l'associazione tra GMH-IVH di basso grado (mild GMH-IVH, mGMH-IVH) isolata e outcome neuroevolutivo ed emotivo comportamentale, riducendo il più possibile il bias dovuto alla presenza di fattori confondenti.

Le caratteristiche della popolazione di studio sono state analizzate primariamente attraverso statistica descrittiva. Le variabili continue sono state descritte utilizzando media e deviazione standard (DS) o mediana e range interquartile (IQR), a seconda della distribuzione dei dati, e la normalità delle distribuzioni è stata valutata mediante ispezione grafica e test statistici appropriati (es. test di Shapiro-Wilk). Le variabili categoriche sono state descritte come frequenze assolute e percentuali.

Il confronto tra i gruppi (pazienti con mGMH-IVH isolata vs controlli) è stato effettuato utilizzando il **test t di Student per campioni indipendenti** per variabili continue con distribuzione normale, il **test di Mann-Whitney U** per variabili non normalmente distribuite e il **test χ^2 (chi-quadro)** o test esatto di Fisher per variabili categoriche. Queste analisi preliminari sono state eseguite mediante il software Jamovi.

Considerata la natura osservazionale dello studio e la presenza di differenze significative nelle caratteristiche basali tra i due gruppi è stata implementata una procedura di Propensity Score Matching (**PSM**) al fine di ridurre il bias di selezione e simulare, per quanto possibile, una distribuzione comparabile delle covariate tra i gruppi. Il propensity score è stato calcolato mediante modello di regressione logistica considerando come covariate le seguenti caratteristiche cliniche pre e perinatali: età gestazionale (AG), peso alla nascita (BW), steroidi antenatali (ACS), Apgar a 5 minuti (Ap5), parto tramite taglio cesareo (TC) e necessità di intubazione in sala parto (intubation).

Il matching è stato eseguito applicando il metodo nearest neighbor con un rapporto di 1:2 (un caso matched con due controlli) impostando l'assenza di reinserimento (without replacement). E' stato definito un caliper pari a 0,25 deviazioni standard del logit del propensity score. La qualità del matching è stata verificata stimando le differenze medie standardizzate **(SMD, standardized mean differences)**, considerando adeguato un valore di SMD inferiore a 0,1 per ciascuna variabile inserita.
Sul campione matchato sono state esaminate le differenze tra i due gruppi relative agli outcome neuroevolutivi di interesse eseguendo inizialmente un'analisi preliminare non aggiustata mediante t-test di Student. Successivamente, per controllare eventuali confondenti rimanenti che potrebbero influenzare lo sviluppo a cinque anni, sono stati stimati modelli di regressione lineare pesati aggiustando l'analisi per i potenziali confondenti residui, ovvero le principali mobilità post-natali. Nello specifico queste sono la broncodisplasia polmonare (BPD), l'enterocolite necrotizzante (NEC), la retinopatia del prematuro sottoposta a trattamento (treated ROP) e la sepsi tardiva (LOS).
Le variabili di outcome includevano punteggi cognitivi globali e sub-domini a 2 e 3 anni dalle GMDS-ER, a 5 anni tramite le WPPSI IV e scale comportamentali standardizzate. Prima dell'analisi, le variabili sono state convertite in vettori numerici dummy e sono stati esclusi i casi con dati mancanti per ciascuna specifica analisi secondo un approccio complete-case. Data la presenza di confronti multipli, i risultati sono stati interpretati con cautela, considerando sia la significatività statistica sia la coerenza clinica degli effetti osservati.
Tutte le analisi sono state condotte utilizzando il software R (RStudio), con utilizzo del pacchetto "MatchIt" per l'implementazione del propensity score matching.

Parallelamente al PSM, è stata condotta un'analisi adottando come metodologia l'**Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)**, con l'intento di valorizzare l'ampiezza dell'intero campione disponibile e di aumentare la potenza statistica.
La stima del *propensity score* propedeutico all'IPTW è stata condotta inserendo in un modello di regressione logistica multivariata le variabili cliniche precedentemente descritte (età gestazionale, peso alla nascita, modalità di parto, punteggio di Apgar al quinto minuto, profilassi steroidea antenatale e necessità di intubazione).
Sono stati calcolati **pesi stabilizzati (w)**, definiti come segue:

- per i soggetti appartenenti al gruppo campione (mGMH-IVH):

$$w = \frac{p}{PS}$$

- per il gruppo dei controlli:

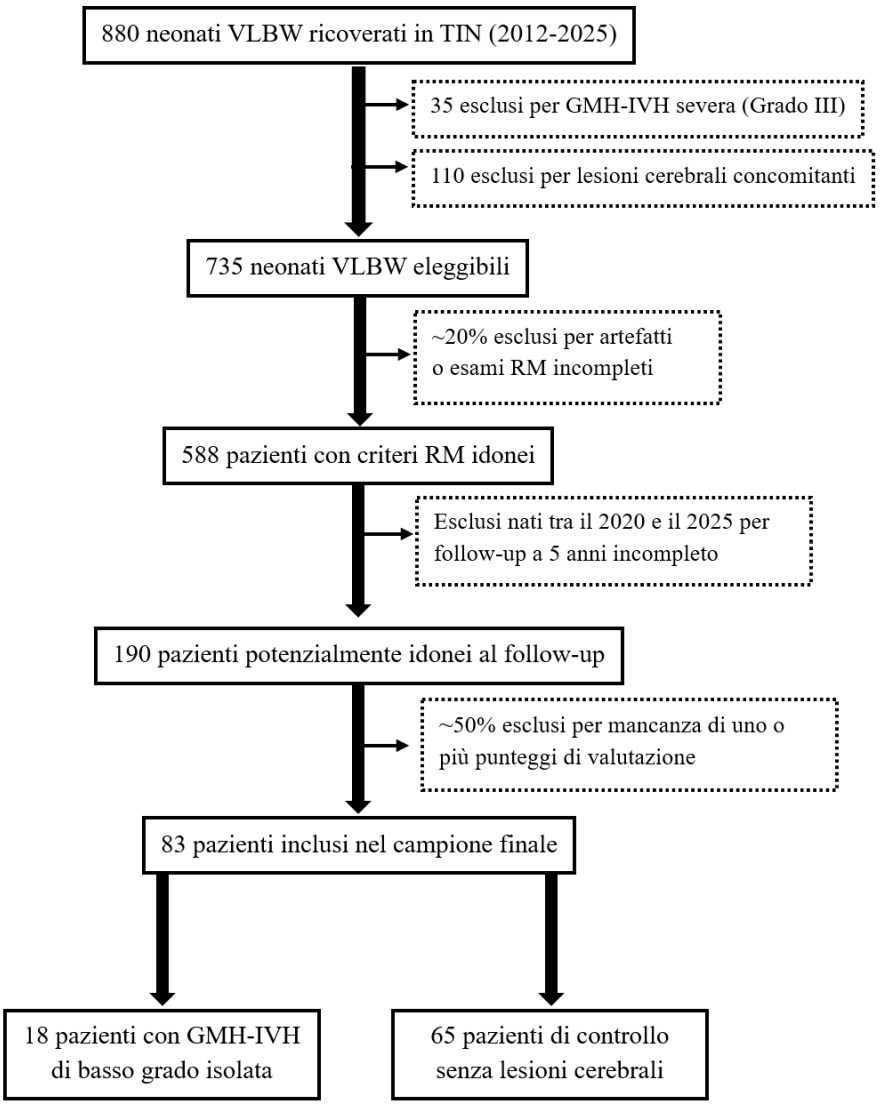
$$w = \frac{1-p}{1-PS}$$

dove p rappresenta la prevalenza nella popolazione dell'emorragia intraventricolare, mentre PS indica il propensity score individuale stimato. La distribuzione dei pesi è stata ispezionata per identificare l'eventuale presenza di valori estremi, successivamente il bilanciamento tra gruppi dopo pesatura è stato verificato tramite il calcolo delle differenze medie standardizzate (SMD).
La valutazione degli esiti clinici e dei punteggi neuroevolutivi e comportamentali rilevati a 2, 3 e 5 anni, è stata strutturata secondo una duplice architettura basata sull'IPTW. In primo luogo sono stati analizzati tramite modelli pesati IPTW non aggiustati, successivamente si sono costruiti modelli

pesati IPTW aggiustati per le stesse complicanze post-natali considerate nell'analisi PSM (BPD, NEC, LOS e ROP trattata). Le analisi sono state effettuate utilizzando modelli di regressione lineare pesata attraverso la funzione specifica svyglm di R, ottenendo per ciascuno coefficienti di regressione (β), gli errori standard, gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) e i valori di significatività statistica (p-value).
La coerenza e la stabilità dei risultati ottenute dai due differenti approcci metodologici PSM e IPTW sono state confrontate graficamente tramite forest plot. Questo ha consentito di poter confrontare per ciascun outcome studiato le stime dell'effetto dei coefficienti β e dei rispettivi intervalli di confidenza al 95% permettendo di giudicare la robustezza e l'affidabilità delle associazioni individuate.

7 RISULTATI

La casistica iniziale di questa ricerca retrospettiva ha incluso 880 neonati con peso molto basso alla nascita (VLBW) ricoverati in Terapia Intensiva Neonatale (TIN) nel periodo compreso tra il 2012 e il 2025. Da questa popolazione originaria sono stati applicati progressivi criteri di esclusione clinici e strumentali per isolare il campione d'analisi. Sono stati inizialmente esclusi 35 pazienti (circa il 4% del totale) in quanto presentavano GMH-IVH severa, grado III secondo Volpe, e successivamente sono stati esclusi altri 110 neonati, il 13% circa, che presentavano lesioni cerebrali concomitanti alla GMH-IVH di basso grado, riducendo la coorte a 735 pazienti. Di questi circa il 20% ha mostrato artefatti o risultati non completi alla risonanza magnetica (RM), lasciando 588 pazienti idonei ai criteri di neuroimaging. Per garantire la completezza dei dati sullo sviluppo a lungo termine sono stati poi rimossi i nati tra il 2020 e il 2025, in quanto non avrebbero potuto disporre di un follow up completo fino ai 5 anni di età, riducendo il campione a 190 soggetti. Infine, considerando che meno della metà di questa sottopopolazione disponeva dell'intero set di valutazioni neuroevolutive previste dal seguente studio, nello specifico le scale GMDS-ER a 2 e 3 anni di età corretta, la scala WPPSI-IV e il questionario CBCL 1,5-5 a 5 anni di età cronologica.
Lo studio ha preso quindi in esame un campione definitivo di 83 pazienti suddivisi in due gruppi: 18 pazienti con GMH-IVH di basso grado isolata (mild GMH-IVH, mGMH-IVH), mentre il gruppo di controllo è costituito da 65 pazienti.



In una prima fase sono state confrontate le principali caratteristiche cliniche perinatali e post-natali tra i due gruppi di studio, attraverso un'analisi preliminare con con **test-t di Students** i cui risultati sono riportati nella seguente tabella.

Tabella 1

	mGMH-IVH	**No GMH-IVH**	**p-value**
GA (settimane) [a]	27,9 ± 1,66	28,5 ± 1,38	0,159
BW (gr) [a]	1021 ± 252	1110 ± 249	0,180
IUGR [b, c]	0,0556 (5,56%)	0,200 (20,0%)	0,151
ACS [b, c]	0,500 (50,0%)	0,750 (75,0%)	**0,042** *
OUTBORN [b]	0,167 (16,7%)	0,169 (16,9%)	0,980
APGAR 5' [a]	6,76 ± 1,20	7,73 ± 1,31	**0,008** *
TC [b]	0,833 (83,3%)	0,846 (84,6%)	0,896
LOS [a]	0,667 ± 0,840	0,231 ± 0,425	**0,003** *
Length of Stay (giorni) [a]	93,1 ± 31,8	59,0 ± 30,3	**< 0,001**
BPD [b, c]	0,556 (55,6%)	0,246 (24,6%)	**0,012** *
BPD NICHD [b, c]	1,00 ± 0,970	0,385 ± 0,764	**0,006** *
BPD JENSEN [b, c]	0,889 ± 1,02	0,277 ± 0,761	**0,007** *
NEC [b, c]	0,167 (16,7%)	0,0308 (3,08%)	**0,032** *
SIP [b]	0,0556 (5,56%)	0,0154 (1,54%)	0,331
Treated ROP [b]	0,0556 (5,56%)	0,123 (12,3%)	0,421
Intubato in Sala Parto [b]	0,667 (66,7%)	0,554 (55,4%)	0,397
CVC (giorni) [a]	29,3 ± 13,7	26,4 ± 14,0	0,431

[a]variabile continua i cui risultati sono espressi come media ± deviazione standard
[b] variabile categorica i cui risultati sono espressi in percentuale
[c] Il test di Levene è significativo ($p < .05$), suggerendo una violazione dell'assunzione di varianze uguali
* $p < 0.05$: indica una rilevanza statistica
GA: gestional age (età gestazionale); ***BW***: birth weight (peso alla nascita); ***IUGR***: intrauterin growth restriction (ritardo di crescita intrauterino); ACS: antenatal corticosteroids (corticosteroidi antenatali); ***TC***: taglio cesareo; ***LOS***: late onset sepsy; ***BDP***: bronchopulmonary dysplasia (displasia broncopolmonare); ***BPD NICH e BPD JENSEN***: gradi della displasia broncopolmonare; ***NEC***: necrotizing enterocolitis (enterocolite necrotizzante); SIP: spontaneous intestinal perforation (perforazione intestinale spontanea); ***TREATED ROP***: retinopaty of prematurity (retinopatia del prematuro) trattata; ***CVC***: catetere venoso centrale.
Questa prima analisi evidenzia come ci siano differenze statisticamente significative fra i due gruppi studiati, nello specifico il gruppo mGMH-IVH ha mostrato una frequenza significativamente inferiore di cicli completi di corticosteroidi antenatali (ACS) rispetto ai controlli, hanno un punteggio Apgar al quinto minuto di vita mediamente più basso e presentano una durata della degenza ospedaliera significativamente maggiore. Altre differenze di rilievo emergono nelle complicanze post-natali,

dove il gruppo campione risulta maggiormente affetto da BPD, NEC e LOS rispetto al gruppo dei controlli.
Le tabelle 2 e 3 confrontano i punteggi del follow-up neuroevolutivo ottenuti dalle Griffiths Mental Development Scales – Extended Revised (GMDS-ER) a 2 e 3 anni di età tra i due gruppi della popolazione di studio.

Tabella 2

GMDS-ER	mGMH-IVH	No GMH-IVH	p-value
2yQTOT [a]	82,7 ± 10,4	90,0 ± 11,7	**0,018** *
2yQA [a]	85,2 ± 12,1	90,4 ± 11,6	0,102
2yQB [a]	83,4 ± 14,1	92,0 ± 13,2	**0,019** *
2yQC [a]	77,2 ± 13,4	83,7 ± 16,6	0,134
2yQD [a]	87,6 ± 10,5	96,6 ± 13,1	**0,010** *
2yQE [a]	80,1 ± 12,0	91,6 ± 13,6	**0,002** *

[a] variabile continua i cui risultati sono espressi come media ± deviazione standard
* $p < 0,05$: indica una rilevanza statistica.
2yQTOT: punteggio totale a due anni; ***2yQA***: punteggio a due anni sub-dominio A (locomotorio), ***2yQB***: punteggio a due anni sub-dominio B (personale-sociale), ***2yQC***: punteggio a due anni sub-dominio C (udito-linguaggio), ***2yQD*** punteggio a due anni sub-dominio D (coordinazione occhio-mano, ***2yQE***: punteggio a due anni sub-dominio E (performance non verbali).

Tabella 3

GMDS-ER	mGMH-IVH	No GMH-IVH	p-value
3yQTOT [a]	82,0 ± 11,6	85,8 ± 13,1	0,278
3yQA [a, b]	84,6 ± 10,4	85,3 ± 15,1	0,846
3yQB [a]	86,3 ± 11,5	88,1 ± 13,8	0,628
3yQC [a]	79,2 ± 13,5	81,7 ± 19,0	0,613
3yQD [a]	82,1 ± 10,5	86,8 ± 13,5	0,192
3yQE [a]	83,1 ± 10,5	86,0 ± 15,1	0,472
3yQF [a]	83,2 ± 12,3	87,3 ± 14,8	0,302

[a] variabile continua i cui risultati sono espressi come media ± deviazione standard
[b] Il test di Levene è significativo ($p < .05$), suggerendo una violazione dell'assunzione di varianze uguali
3y QTOT: punteggio totale a tre anni; ***3yQA***: punteggio a tre anni sub-dominio A, ***3yQB***: punteggio a tre anni sub-dominio B, ***3yQC***: punteggio a tre anni sub-dominio C, ***3yQD*** punteggio a tre anni sub-dominio D, ***3yQE***: punteggio a tre anni sub-dominio E, ***3yQF***: punteggio a tre anni sub-domino F (ragionamento pratico).
L'analisi del follow-up neuroevolutivo a 2 anni evidenzia differenze statisticamente significative tra i due gruppi, con punteggi medi inferiori nel gruppo mGMH-IVH nel quoziente totale (QTOT) e nei sub-domini personale-sociale (B), coordinazione occhio-mano (D) e il dominio delle performance non verbali (E) dove si registra la discrepanza statistica più marcata. La valutazione dello sviluppo a

3 anni invece non ha mostrato alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di studio.

La tabella 4 confronta invece i punteggi ottenuti tramite la Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Fourth Edition (WPPSI IV) a 5 anni di età

Tabella 4

WPPSI-IV	mGMH-IVH	No GMH-IVH	p-value
QIT [a]	93,6 ± 11,4	97,3 ± 13,0	0,301
ICV [a]	95,4 ± 16,2	98,3 ± 16,3	0,539
IVS [a]	96,6 ± 13,4	97,2 ± 13,5	0,881
IRF [a]	104,0 ± 11,6	100,0 ± 12,0	0,281
IML [a]	88,8 ± 8,30	89,7 ± 8,83	0,725
IVE [a]	90,1 ± 8,33	96,2 ± 12,0	0,063
IAV [a, c]	—	—	—
INV [a]	95,8 ± 9,75	96,7 ± 11,8	0,763
IAG [a]	94,8 ± 13,6	97,8 ± 13,9	0,446
ICC [a]	87,8 ± 7,14	91,9 ± 10,5	0,149

[a] variabile continua i cui risultati sono espressi come media ± deviazione standard
[c] Uno o entrambi i gruppi non contengono abbastanza osservazioni.
QIT: punteggio di sviluppo globale a 5 anni, ***ICV***: indice compresione verbale verbale ***IVS***: indice competenze visuo-spaziali, ***IRF***: indice ragionamento fluido, ***IML***: memoria di lavoro, ***IVE***: velocità di elaborazione, ***IAV***: indice acquisizione vocabolario, ***INV***: indice non verbale, ***IAG****:* indice abilità generale, ***ICC***: indice competenza cognitiva
L'analisi dei risultati relativi alla valutazione cognitiva globale, e specifici sub-domini, non evidenzia alcuna differenza statisticamente significativa tra il gruppo mGMH-IVH e il gruppo di controllo.

Infine la tabella 5 riporta il confronto fra i punteggi ottenuti dal questionario Child Behavior Checklist (CLCL) 1,5-5 anni, valutato a 5 anni di età.

Tabella 5

CBCL 1,5-5	mGMH-IVH	No GMH-IVH	p-value
Emotionally / Reactive [a]	54,7 ± 7,85	54,6 ± 6,24	0,970
Anxious / Depressed [a]	56,1 ± 9,48	54,6 ± 5,73	0,432
Somatic Complaints [a]	55,7 ± 7,70	54,6 ± 5,40	0,470
Withdrawn [a]	59,2 ± 9,85	55,9 ± 7,02	0,111
Sleep Problems [a, b]	55,3 ± 11,30	52,8 ± 3,94	0,132
Attention Problems [a]	55,3 ± 6,32	53,3 ± 4,71	0,142

Aggressive Behavior [a]	51,9 ± 4,61	51,7 ± 3,46	0,800
Internalizing Problems [a, b]	51,2 ± 15,10	51,9 ± 9,66	0,813
Externalizing Problems [a]	46,0 ± 10,10	46,9 ± 7,37	0,683
Total Problems [a, b]	49,5 ± 14,80	49,0 ± 8,31	0,866
Stress Problems [a]	55,8 ± 8,24	54,8 ± 5,89	0,532
Depressive Problems [a]	56,4 ± 8,55	54,1 ± 5,76	0,172
Anxiety Problems [a]	55,4 ± 9,34	54,7 ± 7,97	0,758
Autism Spectrum Problems [a]	58,1 ± 9,66	55,9 ± 7,27	0,306
ADHD Problems [a]	54,2 ± 6,41	52,5 ± 3,67	0,136
Oppositional Defiant Problems [a]	51,9 ± 5,00	51,5 ± 3,93	0,712

[a] variabile continua i cui risultati sono espressi come media ± deviazione standard.
[b] Il test di Levene è significativo ($p < .05$), suggerendo una violazione dell'assunzione di varianze uguali.

Anche dall'analisi dei risultati relativi alla valutazione comportamentale non emergono differenze statisticamente significative tra il gruppo mGMH-IVH e il gruppo di controllo.

In considerazione delle significative differenze cliniche emerse dall'analisi preliminare è stato necessario rendere maggiormente confrontabili i due gruppi di studio, utilizzando come metodologia il **Propensity Score Matching (PSM**) e l'analisi **Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)**

Il **PSM** ha prodotto un campione ridotto rispetto alla coorte iniziale, in quanto non tutti i soggetti risultavano abbinabili entro il caliper stabilito. Il bilanciamento tra gruppi è risultato complessivamente adeguato per la maggior parte delle covariate (SMD <0,1), sebbene alcune variabili presentassero residua asimmetria.

Nelle tabelle successive sono riportati i risultati ottenuti dal follow- up suddivisi per tappe cronologiche e strumenti di valutazione: lo sviluppo a 2 anni (Tabella 6) e lo sviluppo a 3 anni (Tabella 7) ottenuti dalle GMDS-ER, il profilo cognitivo a 5 anni (Tabella 8) tramite scala WPPSI-IV e il profilo comportamentale (Tabella 9) valutato attraverso il CBCL1,5-5 anni. Per ciascun punteggio di outcome analizzato sono riportati due distinti livelli di significatività statistica. Il primo è il p- value non aggiustato che indica il calcolo delle differenze tra i due gruppi basato esclusivamente sul matching iniziale per età gestazionale, peso alla nascita, apgar al quinto minuto di vita, parto con taglio cesareo, ciclo di corticosteroidi antenatali completo e necessità di intubazione in sala parto. Il secondo è il p-value aggiustato che rappresenta il modello statistico in cui il calcolo è stato corretto e pesato per l'incidenza delle principali complicanze post-natali: displasia broncopolmonare (BPD), enterocolite necrotizzante (NEC), retinopatia del prematuro (ROP) trattata e sepsi tardiva (LOS).

Tabella 6

Punteggio GMDS-ER	p-value Non Aggiustato	p-value Aggiustato
2yQTOT	0,121	0,195
2yQA	0,393	0,231
2yQB	0,187	0,079

2yQC	0,433	0,454
2yQD	**0,010***	**0,044***
2yQE	**0,025***	0,168

* p < 0,05 indica una rilevanza statistica.***ù***
2yQTOT: punteggio totale a due anni; ***2yQA***: punteggio a due anni sub-dominio A (locomotorio), ***2yQB***: punteggio a due anni sub-dominio B (personale-sociale), ***2yQC***: punteggio a due anni sub-dominio C (udito-linguaggio), ***2yQD*** punteggio a due anni sub-dominio D (coordinazione occhio-mano, ***2yQE***: punteggio a due anni sub-dominio E (performance non verbali).

Tabella 7

Punteggio GMDS-ER	**p-value Non Aggiustato**	**p-value Aggiustato**
3yQTOT	0,577	0,552
3yQA	0,209	0,235
3yQB	0,920	0,773
3yQC	0,919	0,987
3yQD	0,198	0,264
3yQE	0,663	0,405
3yQF	0,499	0,481

3y QTOT: punteggio totale a tre anni; ***3yQA***: punteggio a tre anni sub-dominio A, ***3yQB***: punteggio a tre anni sub-dominio B, ***3yQC***: punteggio a tre anni sub-dominio C, ***3yQD*** punteggio a tre anni sub-dominio D, ***3yQE***: punteggio a tre anni sub-dominio E, ***3yQF***: punteggio a tre anni sub-domino F (ragionamento pratico).

Tabella 8

Punteggio **WPPSI-IV**	**p-value Non Aggiustato**	**p-value Aggiustato**
QIT	0,694	0,923
ICV	0,722	0,477
IVS	0,474	0,617
Subtest IVS: Disegno con i cubi	0,697	0,847
Subtest IVS: Ricostruzione di oggetti	0,062	0,204
IRF	0,309	0,268
IML	0,503	0,775
Subtest IML: Memoria di immagini	0,735	0,713
Subtest IML: Posizioni nello zoo	0,441	0,340
IVE	0,079	0,272

Subtest IVE: Cancellazione	0,200	0,487
INV	0,820	0,868
IAG	0,969	0,740
ICC	0,106	0,348

QIT: punteggio di sviluppo globale a 5 anni, ***ICV***: indice compresione verbale verbale ***IVS***: indice competenze visuo-spaziali, ***IRF***: indice ragionamento fluido, ***IML***: memoria di lavoro, ***IVE***: velocità di elaborazione, ***IAV***: indice acquisizione vocabolario, ***INV***: indice non verbale, ***IAG****:* indice abilità generale, ***ICC***: indice competenza cognitiva.

Tabella 9

Punteggi CBCL	**p-value Non Aggiustato**	**p-value Aggiustato**
Emotionally / Reactive	0,776	0,743
Anxious / Depressed	0,625	0,587
Somatic Complaints	0,955	0,541
Withdrawn	0,758	0,982
Sleep Problems	0,609	0,466
Attention Problems	0,615	0,653
Aggressive Behavior	0,355	0,564
Internalizing Problems (Problemi Internalizzanti)	0,443	0,160
Externalizing Problems (Problemi Esternalizzanti)	0,420	0,181
Total Problems (Problemi Totali)	0,522	0,170
Stress Problems	0,971	0,981
Depressive Problems	0,607	0,863
Anxiety Problems	0,448	0,563
Autism Spectrum Problems	0,737	0,361
ADHD Problems	0,795	0,900
Oppositional Defiant Problems	0,450	0,642

Dall'analisi comparativa effettuata tramite Propensity Score Matching (PSM) la valutazione a 2 anni è l'unica a evidenziare outcome con rilevanza statistica, in particolare emergono differenze significative nei sub-domini della coordinazione occhio-mano (D) e delle performance non verbali (E) dove i punteggi risultano essere significativamente più bassi nel gruppo mGMH-IVH rispetto ai controlli. Nelle successive tappe del follow up e nelle valutazioni emotivo-comportamentali non emergono differenze significative tra i due gruppi di studio.
L'analisi **IPTW** ha consentito invece l'utilizzo dell'intero campione, ottenendo un buon bilanciamento globale senza la necessità di escludere soggetti.
Di seguito sono riportate le tabelle riassuntive dei modelli di regressione relativi agli outcome neuroevolutivi a 2 e 3 tramite GMDS-ER, a 5 anni con WPPSI IV e al profilo comportamentale

utilizzando questionario CBCL 1,5-5 anni. Ciascuna tabella confronta direttamente i coefficienti Beta e i relativi p-value dei modelli aggiustati (*Adj*) per le complicanze post-natali (BPD, NEC, ROP trattata, LOS).

Tabella 10

Punteggi GMDS-ER	**Beta Adj**	**p-value Adj**	**IC 95% (Inf/ Sup)**
2yQA	-6.4193	0.1056	-14.1019 / 1.2632
2yQB	**-7.5675**	**0.0476***	-14.9350 / -0.1999
2yQC	-5.8151	0.1243	-13.1493 / 1.5191
2yQD	**-9.5720**	**0.0170***	-17.2619 / -1.8821
2yQE	**-10.3385**	**0.0257***	-19.2450 / -1.4321
2yQTOT	-6.4820	0.0526	-12.9350 / -0.0289

* $p < 0.05$; Adj: modello aggiustato per complicanze post-natali (BPD, NEC, ROP trattata, LOS); IC 95%: Intervallo di Confidenza.
2yQTOT: punteggio totale a due anni; ***2yQA***: punteggio a due anni sub-dominio A (locomotorio), ***2yQB***: punteggio a due anni sub-dominio B (personale-sociale), ***2yQC***: punteggio a due anni sub-dominio C (udito-linguaggio), ***2yQD*** punteggio a due anni sub-dominio D (coordinazione occhio-mano, ***2yQE***: punteggio a due anni sub-dominio E (performance non verbali).

Tabella 11

Punteggi GMDS-ER	**Beta Adj**	**p-value Adj**	**IC 95% (Inf / Sup)**
3yQA	-0.0549	0.9878	-7.0864 / 6.9765
3yQB	-1.7773	0.5654	-7.8103 / 4.2558
3yQC	-5.3718	0.1873	-13.2855 / 2.5418
3yQD	**-9.3408**	**0.0020***	-15.0334 / -3.6481
3yQE	-4.7877	0.1586	-11.3799 / 1.8044
3yQF	**-7.4667**	**0.0124***	-13.1850 / -1.7484
3yQTOT	-4.9981	0.0789	-10.4987 / 0.5024

* $p < 0.05$; Adj: modello aggiustato per complicanze post-natali (BPD, NEC, ROP trattata, LOS); IC 95%: Intervallo di Confidenza.
3y QTOT: punteggio totale a tre anni; ***3yQA***: punteggio a tre anni sub-dominio A, ***3yQB***: punteggio a tre anni sub-dominio B, ***3yQC***: punteggio a tre anni sub-dominio C, ***3yQD*** punteggio a tre anni sub-dominio D, ***3yQE***: punteggio a tre anni sub-dominio E, ***3yQF***: punteggio a tre anni sub-domino F (ragionamento pratico).

L'analisi IPTW aggiustata ha evidenziato una significativa associazione tra GMH-IVH di basso grado isolata e peggiori outcome cognitivi a 2 anni. Sono emerse differenze significative per i sub-domini personale sociale (B), coordinazione occhio-mano (D) e performance non verbali; tutti questi outcome mostrano coefficienti negativi, indicativi di peggiori performance nei soggetti con emorragia

intraventricolare. Inoltre, il punteggio totale a 2 anni (2yQTOT) ha mostrato una tendenza alla significatività (p Adj ≈ 0,05), suggerendo un effetto globale sullo sviluppo neurocognitivo precoce.
A 3 anni, l'associazione tra emorragia intraventricolare di basso grado e outcome neuroevolutivi è risultata meno uniforme, ma comunque presente in specifici sub-domini: coordinazione occhio-mano (D) e ragionamento pratico (F).

Tabella 12

Punteggi WPPSI-IV	**Beta Adj**	**p-value Adj**	**IC 95% (Inf / Sup)**
QIT	-0.0272	0.9944	-7.6268 / 7.5725
ICV	0.4531	0.9081	-7.2132 / 8.1193
IVS	3.4042	0.4160	-4.7554 / 11.5638
Subtest: Disegno con cubi	-0.3221	0.7235	-2.0999 / 1.4557
Subtest: Ricostruzione oggetti	**1.5820**	**0.0103***	0.4035 / 2.7604
IRF	**8.1200**	**0.0083***	2.2459 / 13.9936
IML	-0.6672	0.7847	-5.4373 / 4.1029
Subtest: Memoria immagini	0.1079	0.8445	-0.9667 / 1.1824
Subtest: Posizioni nello zoo	-0.3377	0.4077	-1.1329 / 0.4574
IVE	-3.4639	0.2222	-8.9812 / 2.0534
Subtest: Cancellazione	-0.6268	0.2505	-1.6878 / 0.4343
INV	2.5904	0.4254	-3.7457 / 8.9266
IAG	0.5313	0.9036	-8.0376 / 9.1002
ICC	-2.5126	0.3330	-7.5677 / 2.5425

* $p < 0.05$; Adj: modello aggiustato per complicanze post-natali (BPD, NEC, ROP trattata, LOS); IC 95%: Intervallo di Confidenza.
QIT: punteggio di sviluppo globale a 5 anni, ***ICV***: indice compresione verbale verbale ***IVS***: indice competenze visuo-spaziali, ***IRF***: indice ragionamento fluido, ***IML***: memoria di lavoro, ***IVE***: velocità di elaborazione, ***IAV***: indice acquisizione vocabolario, ***INV***: indice non verbale, ***IAG****:* indice abilità generale, ***ICC***: indice competenza cognitiva.
Tra i domini cognitivi specifici è emersa una significativa associazione tra emorragia intraventricolare e il dominio di ragionamento fluido (IRF). Un subtest visuospaziale (ricostruzione di oggetti) ha mostrato differenze significative tra i due gruppi di studio.

Tabella 13

Punteggi (T score) CBCL	**Beta Adj**	**p-value Adj**	**IC 95% (Inf / Sup)**
ADHD Problems	1.3995	0.1529	-0.5006 / 3.2996

Aggressive Behavior	-0.2203	0.7492	-1.5663 / 1.1257
Anxiety Problems	-0.3697	0.7948	-3.1456 / 2.4062
Anxious / Depressed	-0.0926	0.9541	-3.2365 / 3.0512
Attention Problems	1.6228	0.2164	-0.9293 / 4.1750
Autism Spectrum Problems	0.3739	0.8397	-3.2381 / 3.9860
Depressive Problems	1.7399	0.3554	-1.9281 / 5.4079
Emotionally Reactive	-1.5005	0.2743	-4.1712 / 1.1703
Externalizing Problems	0.3548	0.8897	-4.6431 / 5.3528
Internalizing Problems	-1.9189	0.5323	-7.9149 / 4.0771
Sleep Problems	3.6666	0.1733	-1.5621 / 8.8953
Somatic Complaints	0.5603	0.7075	-2.3556 / 3.4761
Stress Problems	-0.0888	0.9557	-3.2125 / 3.0348
Total Problems	1.2951	0.6824	-4.8847 / 7.4749
Withdrawn	2.0667	0.2986	-1.8043 / 5.9376
Oppositional Defiant Problems	-0.3966	0.5604	-1.7260 / 0.9328

* $p < 0.05$; Adj: modello aggiustato per complicanze post-natali (BPD, NEC, ROP tratta, LOS); IC 95%: Intervallo di Confidenza.

Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda i punteggi comportamentali (T-score), questo suggerisce che l'impatto della mGMH-IVH isolata sia maggiormente limitato alla sfera cognitiva piuttosto che comportamentale.

Al fine di verificare l'affidabilità dei risultati ottenuti è stata condotta un'analisi di sensibilità confrontando i due differenti approcci statistici utilizzati, ovvero il Propensity Score Matching (**PSM**) e l'Inverse Probability of Treatment Weighting (**IPTW**).

Il confronto grafico è riportato sotto forma di **forest plot** nella figura 7.1 ed evidenzia una sostanziale coerenza nella direzione dell'effetto (Beta) tra le due metodiche per la quasi totalità degli outcome neuroevolutivi e comportamentali considerati. Tuttavia, si osserva una marcata differenza nella precisione dei risultati in quanto i modelli stimati tramite IPTW mostrano intervalli di confidenza sistematicamente più stretti rispetto al PSM. Questa maggiore precisione si traduce in una superiore capacità dell'IPTW nell'identificare associazioni statisticamente significative all'interno della popolazione presa in esame per il seguente studio e con le sue caratteristiche.

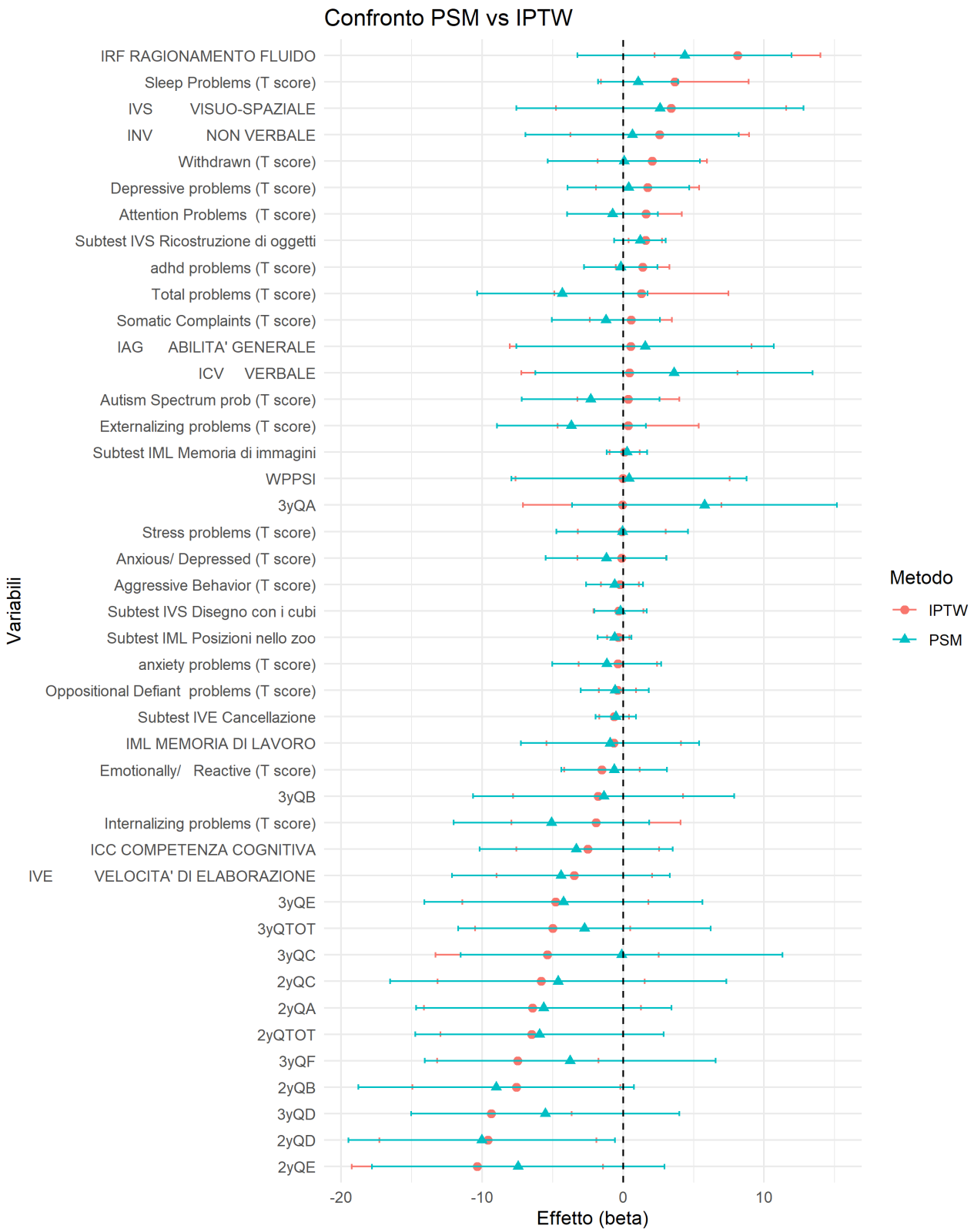

Confronto PSM vs IPTW
IRF RAGIONAMENTO FLUIDO
Sleep Problems (T score)
IVS VISUO-SPAZIALE
INV NON VERBALE
Withdrawn (T score)
Depressive problems (T score)
Attention Problems (T score)
Subtest IVS Ricostruzione di oggetti
adhd problems (T score)
Total problems (T score)
Somatic Complaints (T score)
IAG ABILITA' GENERALE
ICV VERBALE
Autism Spectrum prob (T score)
Externalizing problems (T score)
Subtest IML Memoria di immagini
WPPSI
3yQA
Stress problems (T score)
Anxious/ Depressed (T score)
Aggressive Behavior (T score)
Subtest IVS Disegno con i cubi
Subtest IML Posizioni nello zoo
anxiety problems (T score)
Oppositional Defiant problems (T score)
Subtest IVE Cancellazione
IML MEMORIA DI LAVORO
Emotionally/ Reactive (T score)
3yQB
Internalizing problems (T score)
ICC COMPETENZA COGNITIVA
IVE VELOCITA' DI ELABORAZIONE
3yQE
3yQTOT
3yQC
2yQC
2yQA
2yQTOT
3yQF
2yQB
3yQD
2yQD
2yQE
Variabili
-20
-10
0
10
Effetto (beta)
Metodo
IPTW
PSM

Figura 7-1

8 DISCUSSIONE

Mentre l'impatto prognostico sfavorevole delle emorragie intraventricolari (GMH-IVH) di alto grado è ampiamente consolidato nella letteratura scientifica, il reale significato clinico e neuroevolutivo delle forme di basso grado (mild GMH-IVH, mGMH-IVH) rimane tuttora oggetto di dibattito. Se autori come Payne et al. [101] non avevano riscontrato associazioni significative a breve termine, altri studi hanno invece dimostrato come siano invece lesioni potenzialmente associabili a esiti neurologici sfavorevoli a due e a tre anni d'età corretta [56], [102], [109].
I primissimi studi sull'argomento presentavano inoltre limiti metodologici e strumentali diffusi, tra cui la frequente mancata identificazione di lesioni microstrutturali sottili concomitanti e l'assenza di strumenti avanzati di neuroimaging che avessero un'elevata sensibilità per le emorragie di basso grado, come le moderne tecniche di risonanza magnetica SWI (Susceptibility-Weighted Imaging) e le tecniche di diffusione DWI (Diffusion-Weighted Imaging) e DTI (Diffusion Tensor Imaging). La combinazione sinergica di queste tecniche avanzate di neuroimaging rappresenta un importante criterio strumentale per poter identificare con maggior sensibilità le lesioni di basso grado, superando i limiti del solo dato macroscopico o ecografico [19].
Il presente studio si inserisce in questo panorama con l'obbiettivo di superare i principali limiti della letteratura esistente, innanzitutto attraverso una rigorosa selezione del campione tramite l'utilizzo combinato di tecniche di neuroimaging tradizionali e avanzate, non solo ecografiche o di RM cerebrale standard come altri grandi studi di popolazione, ad esempio EPIPAGE-2 (2023)[110]; questo ha permesso di selezionare esclusivamente i casi di GMH-IVH di basso grado isolata con elevata sensibilità e di escludere sistematicamente i pazienti con ulteriori lesioni macroscopiche o strutturali concomitanti. La purificazione del campione tramite criteri stringenti di neuroimaging ha consentito di azzerare un massiccio fattore di confondimento neurologico, offrendo l'opportunità di valutare l'impatto netto e indipendente della sola lesione emorragica lieve sulle traiettorie di sviluppo.
Un altro elemento di forza di questo studio è l'estensione del follow up fino all'età prescolare, perché permette di valutare il bambino in un'epoca in cui le richieste ambientali e cognitive si fanno più complesse, rendendo possibile l'identificazione di anomalie minori (quali fragilità in alcuni domini cognitivi specifici, funzioni esecutive e l'adattamento comportamentale) che potrebbero sfuggire da valutazioni eseguite solo entro i primi tre anni di vita [111]. Uno degli studi più recenti è del gruppo Rees et al. [108]che ha valutato l'impatto a lungo termine dell'emorragia intraventricolare di basso grado sulle performance scolastiche dall'inizio della scuola elementare, dimostrando l'esistenza di una traiettoria di vulnerabilità cognitiva che si palesa solo quando aumentano le richieste ambientali (esattamente a 5 e a 6 anni).
Tuttavia, l'applicazione di un protocollo di selezione così stringente che ha richiesto non solo la presenza di tutti i punteggi neuroevolutivi a 2, 3 e 5 anni, ma anche l'esclusione metodica di tutte le risonanze magnetiche di qualità insufficiente o inficiate da artefatti, ha inevitabilmente comportato un sensibile ridimensionamento della numerosità campionaria finale. Questa riduzione del numero di pazienti inseriti nello studio da un lato garantisce una coorte estremamente pulita e priva di bias strutturali, dall'altro comporta una riduzione della potenza statistica intrinseca del campione. Per ovviare a questo limite e massimizzare la significatività dei risultati ottenuti si è reso indispensabile il ricorso a modelli statistici avanzati di pesatura e bilanciamento, i cui presupposti e risvolti clinici saranno ampliamente analizzati e discussi nel corso di questo capitolo.
Dall'**analisi preliminare** delle caratteristiche cliniche perinatali e post-natali della popolazione di studio, rappresentata nella Tabella 1, **emergono** elementi fondamentali per interpretare correttamente lo sviluppo neurocognitivo e comportamentale a lungo termine dei neonati considerati. I due gruppi (mGMH-IVH / No GMH-IVH) presentano un'età gestazionale media sovrapponibile (27.9 vs. 28.5) e anche il peso alla nascita (1021 g vs. 1110g) risulta sostanzialmente equiparabile; si tratta di un dato molto importante perchè garantisce una sostanziale omogeneità dei due gruppi rispetto a queste due variabili risultate da altri studi importanti per gli esiti neurologici a lungo termine. [61], [112].

L'assenza di differenze statisticamente significative in questi due parametri cardine permette di escludere che le eventuali discrepanze riscontrabili negli outcome a 2, 3 e 5 anni siano imputabili a un differente grado di immaturità biologico-costituzionale alla nascita.
Sotto il profilo perinatale il gruppo campione mGMH-IVH positivo ha mostrato una frequenza significativamente minore di profilassi steroidea antenatale completa e punteggi APGAR a 5 minuti inferiori. Questo risulta in linea con la letteratura internazionale, in quanto il mancato o incompleto switch steroideo si associa a una maggiore fragilità della matrice germinale profonda che, in associazione a una condizione di distress alla nascita (testimoniato dal punteggio APGAR più basso nei neoanti con mGMH-IVH), configurano nel perfetto insulto emorragico vascolare alla base della patogenesi dell'emorragia intraventricolare [23], [26]. Le differenze principali fra i due gruppi di studio si riscontrano principalmente nelle complicanze post-natali che risultano essere significativamente maggiori nel gruppo campione rispetto ai controlli; si registrano tassi più elevati di displasia broncopolmonare, sepsi tardiva ed enterocolite necrotizzante, e in virtù di questa maggiore severità del quadro clinico presentato il gruppo mGMH-IVH presenta una durata della degenza ospedaliera superiore di oltre un mese rispetto al gruppo di controllo.
L'**analisi comparativa univariata** dei punteggi neuroevolutivi e comportamentali (t-test / Mann-Whitney) rivela un pattern temporale caratterizzato da una marcata discontinuità tra la prima infanzia e le età successive. A 2 anni di età (Tabella 2) l'influenza della mGMH-IVH sul profilo neuroevoliutivo valutato tramite GMDS-ER appare significativa e diffusa. Il quoziente totale (2yQTOT) risulta essere mediamente minore nel gruppo campione rispetto ai controlli, e ci sono differenze in specifici sub-domini; il deficit si concentra in modo specifico nell'area personale e sociale (2yQB), che misura l'autonomia nelle attività quotidiane e l'adattamento all'ambiente e alle relazioni sociali, nell'area della coordinazione occhio-mano (2yQD) e delle performance pratiche (2yQE). Al contrario nelle successive tappe del follow up previste a 3 anni, tramite scala GMDS-ER, e a 5 anni, con valutazione attraverso WPPSI-IV per il profilo neurocognitivo e il questionario CBCL 1,5-5 anni per il profilo emorivo-comportamentale, non si evidenziano differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Questo apparente annullamento del gap evolutivo tra i 2 e i 5 anni nei due gruppi di studio potrebbe riflettere l'efficacia dei programmi di follow up e di intervento precoce (fisioterapia, logopedia, psicomotricità) a cui questi neonati ad alto rischio vengono sistematicamente avviati dopo le dimissioni dalla TIN; inoltre la straordinaria plasticità cerebrale nei primi anni di vita può aver favorito un parziale recupero funzionale o l'attivazione di strategie compensatorie. Tuttavia i i riscontri emersi da questa analisi preliminare sugli esiti neurologici a breve e a lungo termine non possono essere considerati statisticamente attendibili in quanto, come evidenziato in precedenza (tabella 1), il gruppo mGMH-IVH presenta un'incidenza superiore di complicanze post-natali che potrebbero rappresentare un importante fattore confondente. Questo netto sbilanciamento riscontrato principalmente per BPD, NEC, e LOS introduce un importante fonte di bias, perchè sono condizioni a loro volta note cause di insulto infiammatorio e ipossico-ischemico sul cervello in via di sviluppo [3], [113], [114], [115] dei neonati prematuri.
Proprio per queste differenze tra i due gruppi di studio è stato necessario implementare modelli statistici avanzati quali il **Propensity Score Matching (PSM**) e l'analisi **Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW**). L'adozione di questi approcci ha permesso di verificare se effettivamente sono presenti alterazioni dello sviluppo nei primi anni di vita e se l'attenuazione di questo deficit evolutivo dal terzo anno di età corretta rappresenti una reale traiettoria biologica di recupero o se fosse, al contrario, un artefatto statistico generato dal forte sbilanciamento presente nella popolazione in esame.
L'utilizzo di tecniche basate sul Propensity Score ha rappresentato un passaggio metodologico fondamentale per isolare il reale impatto della matrice germinale-emorragia intraventricolare (GMH-IVH) sugli outcome neuroevolutivi depurando le stime dai fattori di confondimento clinico descritti precedentemente nelle analisi preliminari. Tuttavia, il confronto tra l'approccio di matching tradizionale (PSM) e quello di ponderazione (IPTW) ha evidenziato differenze cruciali in termini di efficienza statistica, soprattutto il modello PSM che ha risentito fortemente dei vincoli legati

all'appaiamento entro il *caliper* stabilito, per cui molti soggetti del gruppo campione o dei controlli non hanno trovato un corrispettivo idoneo. Al contrario, l'approccio IPTW si è dimostrato decisamente superiore e più performante, ha preservato intatta la potenza statistica e la rappresentatività del campione garantendo stime decisamente più precise (intervalli di confidenza più stretti) e un bilanciamento globale ottimale delle covariate basali senza alcuna perdita di informazione. Per il confronto tra le due metodologie si rimanda al forest plot rappresentato nell'immagine 7.1.

A **2 anni** di età, nell'analisi IPTW completamente aggiustata per le complicanze post-natali (BPD, NEC, ROP trattata, LOS), l'emorragia intraventricolare mostra una solida associazione negativa sia nel punteggio globale (2yQTOT), che in diversi sub-domini: dominio personale- sociale (B), coordinazione occhio-mano (D) e performance pratiche (E). Questo riscontro è coerente con i meccanismi fisiopatologici dell'insulto emorragico nella matrice germinale, la cui vicinanza alle vie motorie discendenti e alle proiezioni talamo-corticali giustifica la precoce compromissione delle abilità visuo-motorie, prassiche e di sviluppo del linguaggio espressivo e ricettivo

E' importante sottolineare come l'analisi PSM, pur confermando il risultato sulla coordinazione occhio-mano ($p= 0.044$) perde la significatività nei sub-domini delle performance pratiche ($p = 0.168$) e sul quoziente totale ($p = 0.195$), confermando la maggiore sensibilità dell'IPTW nel rilevare l'impatto clinico della patologia nelle prime fasi dello sviluppo.

A **3 anni** di età l'impatto della mGMH-IVH sui test globali sembra apparentemente attenuarsi e il quoziente totale (3yQTOT) non raggiunge la significatività nei modelli aggiustati, ma l'analisi IPTW rileva una persistenza di deficit focalizzati in alcune sotto-categorie specifiche. Si conferma infatti un effetto negativo dell'emorragia intraventricolare sulla coordinazione occhio-mano (D) ed emerge un'associazione altamente significativa nel ragionamento pratico (F), dominio valutato a partire dal terzo anno di età che permette di misurare la capacità del bambino di utilizzare le competenze apprese per risolvere problemi di vita quotidiana. Questi risultati suggeriscono una persistenza dell'impatto della GMH-IVH di basso grado su alcune componenti dello sviluppo neurocognitivo, riguardanti sia la coordinazione fine sia le basi del pensiero astratto e del ragionamento quotidiano; questi risultati sono in linea con quanto dimostrato da precedenti studi citati sull'effetto dell'emorragia nei primi anni di vita [56], [102]. Quest'analisi ha ribadito come ai 3 anni di età (si specifica di età corretta, si inizia a valutare per età cronologica dai 5 anni) l'impatto dell'emorragia intraventricolare di basso grado non si traduce in un ritardo cognitivo catastrofico e diffuso, ma si esprime attraverso deficit dominio-specifici e sfumati. [56]

L'analisi a lungo termine utilizzando la scala WPPSI-IV a **5 anni** consente di studiare l'evoluzione dell'emorragia intraventricolare sullo sviluppo cognitivo prescolare dei pazienti esaminati, permettendo di verificare se il deficit precedentemente emerso continui a presentarsi in un'età maggiore e non più corretta. I quozienti globali (QIT) sono risultati sovrapponibili tra i due gruppi, ma l'IPTW ha rilevato un coinvolgimento selettivo di alcune funzioni cognitive, come il ragionamento fluido (IRF) che ha mostrato una differenza significativa tra i due gruppi di studio nei modelli aggiustati. Il gruppo campione ha riportato punteggi mediamente inferiori anche nel subtest sulla ricostruzione oggetti, legato alle capacità di sintesi visuospaziale e concettualizzazione astratta.

I risultati clinici e neuropsicologici emersi dai modelli IPTW trovano una coerente spiegazione neurobiologica nelle alterazioni microstrutturali e funzionali documentate da Tortora et al. [20]dove è stato dimostrato come nei neonati pretermine con GMH-IVH di basso grado sia presente una concomitante alterazione microstrutturale della sostanza bianca che circonda i ventricoli laterali, andando a creare una potenziale compromissione della circuitazione assonale della zona. Questo è concorde alle alterazioni rilevate nelle prime tappe del follow up a due e a tre anni dove emergono deficit di coordinazione occhio-mano e di performance pratiche, le cui vie di conduzione neuronale rientrano nelle sedi delle alterazioni strutturali rilevati da Tortora et al. Nello specifico tra queste si trova la capsula interna [20], fascio densissimo di fibre dove passano comandi motori che partono dalla corteccia e vanno verso il midollo spinale permettendo il movimento del capo, insieme alle informazioni sensoriali che fanno il percorso inverso; se la capsula interna è disturbata manca la

fluidità del movimento fine. Le altre regioni dove sono state rilevate microalterazioni strutturali nei neonati pretermine con emorragia intraventricolare di basso grado sono il fascicolo longitudinale posteriore sempre a livello della sostanza bianca, [20] che mette sostanzialmente in comunicazione l'area che vede e mappa lo spazio (parietale e occipitale) con l'area che pianifica le azioni e di ragionamento (frontale), e anomalie corticali e di alterazione della connettività del network talamo-corticale e frontoparietale [105]. Queste sono aree dove, oltre alla coordinazione, sono regolamentate le capacità prassiche, l'attenzione visuospaziale, la memoria di lavoro e la manipolazione mentale dei concetti astratti. Anche in questo caso l'analisi condotta da questo studio è in linea con la precedente letteratura, in quanto a 5 anni sono dimostrati punteggi minori per il gruppo mGMH-IVH positivo nei domini di ragionamento fluido (IRF) e nel subtest di valutazione delle capacità visuospaziali (ricostruzione oggetti).
Questi studi dimostrano come le principali lesioni associate a GMH-IVH di basso grado si concentrino prevalentemente attorno alla matrice germinativa e alle vie talamo-corticali e frontoparietali dorsali, dove si concentrano le aree motorie, visuospaziali, di controllo esecutivo e problem solving. I nostri dati sembrano in linea con quanto emerso da altri studi su bimbi inglesi seguiti in follow up fino all'età scolare, e con diagnosi neonatale di mGMH-IVH con ecografia cerebrale. [108], [116]

Dai punteggi ottenuti attraverso il questionario CBCL 1,5-5 anni, che permette una valutazione del profilo emotivo e comportamentale sempre in età prescolare, sia nei modelli PSM che IPTW non sono emerse discrepanze in nessuna delle scale prese in esame tra i due gruppi di studio. Queste analisi permettono di comprendere come la GMH-IVH di basso grado eserciti un impatto selettivo sulla sfera neurocognitiva e psicomotoria, ma non ha mostrato alterazioni nella regolazione emotivo-comportamentale e relazionale.

9 LIMITAZIONI DELLO STUDIO

Nell'interpretare i risultati emersi è necessario considerare alcune limitazioni intrinseche allo studio, primo fra tutti la numerosità relativamente ridotta della corte esaminata. L'approccio IPTW ha mitigato questo limte preservando tutti i soggetti disponibili per lo studio e riducendo l'ampiezza degli intervalli di confidenza, ma la potenza statistica resta un vincolo critico soprattutto per l'analisi PSM che ha perso affidabilità per la perdita di soggetti non appaiabili. Sebbene il bilanciamento globale sia risultato adeguato per la maggior parte delle covariate (SMD < 0,1), la riduzione del campione ha inevitabilmente limitato la potenza statistica del modello, allargando gli intervalli di confidenza e mascherando associazioni potenzialmente rilevanti. Infatti il modello PSM non ha identificato diverse associazioni significative tra cui a 2 anni nei domini E e sul quoziente totale, in nessun dominio 3 anni, e a 5 anni non sono emerse differenze nel ragionamenti fluido e nel subtest delle capacità visuospaziali tra i due gruppi di studio, ribadendo la necessità di modelli statistici ad alta efficienza per lo studio degli outcome neuroevolutivi a lungo termine.
Inoltre, la contrazione del campione nell'analisi PSM ha permesso di selezionare una sottopopolazione di soggetti altamente comparabili ma potenzialmente meno rappresentativa dell'intersa complessità della coorte TIN originaria.La scelta di utilizzare il metodo propensity score ha permesso di considerare le principali variabili cliniche perinatali e post-natali, tuttavia la natura osservazionale dello studio non consente di escludere la presenza di confondenti residui non inclusi nell'analisi. Il seguente studio ha descritto delle associazioni statistiche significative ma non permette di stabilire un nesso di causalità univoca tra GMH-IVH di basso grado e deficit dello sviluppo a lungo termine. Infine l'elevato numero di outcome neuroevolutivi e comportamentali analizzati nel corso del follow up aumenta il rischio di errore (falsi positivi) per cui i risultati, pur se plausibili e coerenti fra loro, vanno interpretati con la dovuta cautela.

10 CONCLUSIONI

Il lavoro di ricerca svolto permette di valutare l'impatto a lungo termine dell'emorragia della matrice germinativa-intraventricolare di basso grado (mild GMH-IVH, mGMH-IVH) nei neonati pretermine di peso molto basso alla nascita (VLBW).
Sul piano clinico i risultati depongono a favore di un'influenza dell'insulto emorragico precoce su outcome neurocognitivi con un pattern temporale ben definito:

- **A due anni** di età corretta l'effetto della mGMH-IVH si manifesta in modo precoce e diffuso, determinando una flessione significativa nei punteggi delle competenze adattative e relazionali, della coordinazione occhio-mano e delle performance pratiche (scala GMDS-ER) oltre a mostrare una netta tendenza al ribasso sul quoziente globale.
- **A tre anni** di età corretta l'impatto della patologia perde la caratteristica di deficit globale e assume una connotazione dominio-specifica meno uniforme, concentrandosi in modo selettivo sulla coordinazione fine e sul ragionamento pratico, dominio a due anni non ancora valutabile (scala GMDS-ER).
- **A cinque anni** di età cronologica la persistenza del danno emerge nell'architettura delle funzioni cognitive superiori, localizzandosi stabilmente nell'indice di ragionamento fluido e nelle capacità di sintesi visuo-percettiva (scala WPPSI-IV). Di contro la totale assenza di discrepanze significative nei punteggi nella sfera emotivo-comportamentale (questionario CBCL 1,5-5 anni) evidenzia una netta selettività dell'insulto neurologico, il quale appare rigorosamente circoscritto alla sfera cognitiva e psicomotoria.

L'evoluzione longitudinale dei dati svela una coerente traiettoria neurobiologica: le difficoltà riscontrate nel ragionamento pratico e di coordinazione a tre anni evolvono e si strutturano a cinque anni nei deficit di ragionamento fluido e abilità visuo-spaziale. Questo riscontro supporta l'ipotesi fisiopatologica secondo cui una lesione cerebrale precoce della matrice germinale, seppur di basso grado, possa avere un'influenza sullo sviluppo dei processi di astrazione, pianificazione e problem-solving astratto.
I risultati dello studio dimostrano che l'apparente normalizzazione dei quozienti intellettivi globali nei bambini più grandi possa in realtà mascherare un deficit cognitivo selettivo in domini specifici. Tali evidenze sottolineano la necessità di non interrompere il monitoraggio dei neonati con GMH-IVH di basso grado alla prima infanzia ma di estendere i programmi di follow-up specialistico fino all'età scolare, focalizzando le valutazioni e gli interventi precoci sulle funzioni esecutive e sulle competenze logico-astratte prima dell'inserimento nel sistema scolastico primario.

Sotto il profilo metodologico, il confronto tra Propensity Score Matching (PSM) e Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) ha documentato una sostanziale coerenza nella direzione degli effetti biologici esaminati, rafforzando la robustezza complessiva delle associazioni osservate. L'approccio IPTW si è tuttavia dimostrato superiore in termini di efficienza e sensibilità statistica: preservando l'intera casistica della coorte originaria, ha garantito una maggiore precisione delle stime e ha consentito di isolare le vulnerabilità cognitive focali residue.

11 BIBLIOGRAFIA

[1] V. ’Chiandotto, P. ’Cavicchioli, and G. ’Colombo, *Con ragione e sentimento. Le cure neonatali a sostegno dello sviluppo. Raccomandazioni per gli operatori della terapia intensiva neonatale*, 2nd ed., vol. 1. 2017.

[2] J. J. Volpe, “The Encephalopathy of Prematurity-Brain Injury and Impaired Brain Development Inextricably Intertwined,” Dec. 2009. doi: 10.1016/j.spen.2009.09.005.

[3] “Neurology of the Newborn E-Book,” https://books.google.it/books?hl=it&lr=&id=RiPpqyaH7DIC&oi=fnd&pg=PP1&ots=DQVufnxDck&sig=CIrngApVAX734-O1dMALGym6-Xc&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false.

[4] J. J. Volpe, “Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances,” Jan. 2009. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70294-1.

[5] J. R. Buser *et al.*, “Arrested preoligodendrocyte maturation contributes to myelination failure in premature infants,” *Ann. Neurol.*, vol. 71, pp. 93–109, Jan. 2012, doi: 10.1002/ana.22627.

[6] L. A. Ramenghi *et al.*, “Magnetic resonance imaging assessment of brain maturation in preterm neonates with punctate white matter lesions,” *Neuroradiology*, vol. 49, pp. 161–167, Feb. 2007, doi: 10.1007/s00234-006-0176-y.

[7] T. R. Vangberg, J. Skranes, A. M. Dale, M. Martinussen, A. M. Brubakk, and O. Haraldseth, “Changes in white matter diffusion anisotropy in adolescents born prematurely,” *Neuroimage*, vol. 32, pp. 1538–1548, Oct. 2006, doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.04.230.

[8] R. L. Haynes *et al.*, “Nitrosative and oxidative injury to premyelinating oligodendrocytes in periventricular leukomalacia,” *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, vol. 62, pp. 441–450, May 2003, doi: 10.1093/jnen/62.5.441.

[9] B. Q. Banker and J. C. Larroche, “Periventricular Leukomalacia of Infancy: A Form of Neonatal Anoxic Encephalopathy,” *Arch. Neurol.*, vol. 7, pp. 386–410, 1962, doi: 10.1001/archneur.1962.04210050022004.

[10] A. Parodi *et al.*, “Punctate white matter lesions of preterm infants: Risk factor analysis,” *European Journal of Paediatric Neurology*, vol. 23, pp. 733–739, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.ejpn.2019.06.003.

[11] C. A. M. de Bruijn *et al.*, “Neurodevelopmental consequences of preterm punctate white matter lesions: a systematic review.,” *Pediatr. Res.*, vol. 93, pp. 1480–1490, May 2023, doi: 10.1038/s41390-022-02232-3.

[12] B. P. Murphy *et al.*, “Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: Natural history and predictors of outcome,” *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 87, 2002, doi: 10.1136/fn.87.1.f37.

[13] T. E. Inder *et al.*, “Neuroimaging of the Preterm Brain: Review and Recommendations,” Oct. 2021, *Mosby Inc.* doi: 10.1016/j.jpeds.2021.06.014.

[14] G. van Wezel-Meijler, S. J. Steggerda, and L. M. Leijser, “Cranial Ultrasonography in Neonates: Role and Limitations,” Feb. 2010. doi: 10.1053/j.semperi.2009.10.002.

[15] F. Gallini, M. Fumagalli, and D. M. Romeo, “Il Follow-up del Neonato PRETERMINE I primi sei anni di vita,” 2022.

[16] I. L. Hand, R. A. Shellhaas, and S. S. Milla, “Routine neuroimaging of the preterm brain,” *American Academy of Pediatrics*, vol. 146, Nov. 2020, doi: 10.1542/peds.2020-029082.

[17] A. Parodi *et al.*, “Accuracy of ultrasound in assessing cerebellar haemorrhages in very low birthweight babies,” *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 100, pp. F289–F292, Jul. 2015, doi: 10.1136/archdischild-2014-307176.

[18] M. Fumagalli *et al.*, “Ultrasound of acquired posterior fossa abnormalities in the newborn,” Mar. 2020, *Springer Nature*. doi: 10.1038/s41390-020-0778-9.

[19] A. Parodi *et al.*, “Low-grade intraventricular hemorrhage: Is ultrasound good enough?,” *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 28, pp. 2261–2264, Nov. 2015, doi: 10.3109/14767058.2013.796162.
[20] D. Tortora *et al.*, “The effects of mild germinal matrix-intraventricular haemorrhage on the developmental white matter microstructure of preterm neonates: a DTI study,” *Eur. Radiol.*, vol. 28, pp. 1157–1166, Mar. 2018, doi: 10.1007/s00330-017-5060-0.
[21] A. Parodi *et al.*, “Cranial ultrasound findings in preterm germinal matrix haemorrhage, sequelae and outcome,” Mar. 2020, *Springer Nature*. doi: 10.1038/s41390-020-0780-2.
[22] P. Xiong *et al.*, “Prediction models for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: a systematic review,” 2025, *Frontiers Media SA*. doi: 10.3389/fped.2025.1605145.
[23] R. Starr and J. Borger, *Periventricular Hemorrhage-Intraventricular Hemorrhage*. 2019.
[24] Y. Nakamura, T. Okudera, S. Fukuda, and T. Hashimoto, “Germinal matrix hemorrhage of venous origin in preterm neonates,” *Hum. Pathol.*, vol. 21, pp. 1059–1062, 1990, doi: 10.1016/0046-8177(90)90256-5.
[25] H. S. Ghazi-Birry, W. R. Brown, D. M. Moody, V. R. Challa, S. M. Block, and D. M. Reboussin, “Human germinal matrix: Venous origin of hemorrhage and vascular characteristics,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 18, pp. 219–229, 1997.
[26] P. Ballabh, “Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage,” Mar. 2014. doi: 10.1016/j.clp.2013.09.007.
[27] G. Vinukonda *et al.*, “Effect of prenatal glucocorticoids on cerebral vasculature of the developing brain,” *PubMed*, vol. 41, pp. 1766–1773, Aug. 2010, doi: 10.1161/STROKEAHA.110.588400.
[28] R. J. Wapner, “Antenatal corticosteroids for periviable birth,” Dec. 2013. doi: 10.1053/j.semperi.2013.06.024.
[29] P. Xiong *et al.*, “Prediction models for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: a systematic review,” 2025, *Frontiers Media SA*. doi: 10.3389/fped.2025.1605145.
[30] J. J. Volpe, “Neurologic outcome of prematurity,” *Arch. Neurol.*, vol. 55, pp. 297–300, 1998, doi: 10.1001/archneur.55.3.297.
[31] D. D. Limbrick and L. S. de Vries, “New insights into the management of post-hemorrhagic hydrocephalus,” *Semin. Perinatol.*, vol. 46, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.semperi.2022.151597.
[32] D. Gano and L. S. de Vries, “Predicting preterm post-hemorrhagic ventricular dilatation and the need for biomarkers,” Jan. 2025, *Springer Nature*. doi: 10.1038/s41390-024-03468-x.
[33] I. Adams-Chapman, N. I. Hansen, B. J. Stoll, and R. Higgins, “Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion,” *Pediatrics*, vol. 121, May 2008, doi: 10.1542/peds.2007-0423.
[34] M. N. Cizmeci, L. M. Leijser, and L. S. de Vries, “Diagnostic neuroimaging and early detection of germinal matrix hemorrhage-intraventricular hemorrhage,” 2026, *W.B. Saunders Ltd*. doi: 10.1016/j.siny.2026.101726.
[35] L. A. Papile, J. Burstein, R. Burstein, and H. Koffler, “Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm,” *J. Pediatr.*, vol. 92, pp. 529–534, 1978, doi: 10.1016/S0022-3476(78)80282-0.
[36] J. Burstein, L. A. Papile, and R. Burstein, “Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: A prospective study with CT,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 132, pp. 631–635, 1979, doi: 10.2214/ajr.132.4.631.
[37] R. A. Bowerman, S. M. Donn, T. M. Silver, and M. H. Jaffe, “Natural history of neonatal periventricular/intraventricular hemorrhage and its complications: Sonographic observations,” 1984. doi: 10.2214/ajr.143.5.1041.
[38] J. J. Volpe, “Brain injury in the premature infant: Overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis,” *Semin. Pediatr. Neurol.*, vol. 5, pp. 135–151, 1998, doi: 10.1016/S1071-9091(98)80030-2.

[39] R. A. Bowerman, S. M. Donn, T. M. Silver, and M. H. Jaffe, “Natural history of neonatal periventricular/intraventricular hemorrhage and its complications: Sonographic observations,” 1984. doi: 10.2214/ajr.143.5.1041.
[40] J. J. Volpe and G. D. Shackelford, “Cranial ultrasonography in the evaluation of neonatal intracranial hemorrhage and its complications,” 1985. doi: 10.1515/jpme.1985.13.6.293.
[41] M. M. A. Raets, J. Dudink, and P. Govaert, “Neonatal disorders of germinal matrix,” *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 28, pp. 2286–2290, Nov. 2015, doi: 10.3109/14767058.2013.796169.
[42] G. Hambleton and J. S. Wigglesworth, “Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 51, pp. 651–659, 1976, doi: 10.1136/adc.51.9.651.
[43] M. N. Cizmeci, M. El-Dib, and L. S. de Vries, “Neonatal neuroimaging: from research to bedside practice,” Dec. 2025, *W.B. Saunders*. doi: 10.1016/j.semperi.2025.152125.
[44] L. S. de Vries and J. J. Volpe, “Specialized Neurological Studies,” in *Volpe’s Neurology of the Newborn, Seventh Edition*, Elsevier, 2024, pp. 324.e1-359.e13. doi: 10.1016/B978-0-443-10513-5.00013-9.
[45] J. Burstein, L. A. Papile, and R. Burstein, “Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: A prospective study with CT,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 132, pp. 631–635, 1979, doi: 10.2214/ajr.132.4.631.
[46] J. J. Volpe, “Impaired neurodevelopmental outcome after mild germinal matrix-intraventricular hemorrhage,” Dec. 2015, *American Academy of Pediatrics*. doi: 10.1542/peds.2015-3553.
[47] L. A. Ramenghi, “Germinal Matrix - Intraventricular Haemorrhage: Still a very important brain lesion in premature infants!,” Nov. 2015, *Taylor and Francis Ltd.* doi: 10.3109/14767058.2013.1031952.
[48] R. Navarra *et al.*, “Perinatal MRI diffusivity is related to early assessment of motor performance in preterm neonates,” *Neuroradiology Journal*, vol. 29, pp. 137–145, Apr. 2016, doi: 10.1177/1971400915628019.
[49] S. J. Counsell *et al.*, “Specific relations between neurodevelopmental abilities and white matter microstructure in children born preterm,” *Brain*, vol. 131, pp. 3201–3208, Dec. 2008, doi: 10.1093/brain/awn268.
[50] T. E. Inder, J. J. Volpe, and P. J. Anderson, “Defining the Neurologic Consequences of Preterm Birth,” *New England Journal of Medicine*, vol. 389, pp. 441–453, Aug. 2023, doi: 10.1056/nejmra2303347.
[51] L. M. Leijser, L. S. de Vries, and M. N. Cizmeci, “Long-term neurodevelopmental outcomes and follow-up of germinal matrix-intraventricular hemorrhage in preterm infants,” 2026, *W.B. Saunders Ltd*. doi: 10.1016/j.siny.2026.101733.
[52] P. Thwaites *et al.*, “Trends in Outcomes of Major Intracerebral Haemorrhage in a National Cohort of Very Preterm Born Infants in Switzerland,” *Children*, vol. 10, Aug. 2023, doi: 10.3390/children10081412.
[53] A. Mukerji, V. Shah, and P. S. Shah, “Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: A meta-analysis,” Dec. 2015, *American Academy of Pediatrics*. doi: 10.1542/peds.2015-0944.
[54] S. Bolisetty, A. Dhawan, M. Abdel-Latif, B. Bajuk, J. Stack, and K. Lui, “Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants,” *Pediatrics*, vol. 133, pp. 55–62, 2014, doi: 10.1542/peds.2013-0372.
[55] R. L. Sherlock *et al.*, “Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants,” *Early Hum. Dev.*, vol. 81, pp. 909–916, Nov. 2005, doi: 10.1016/j.earlhumdev.2005.07.007.
[56] S. Uccella *et al.*, “Influence of isolated low-grade intracranial haemorrhages on the neurodevelopmental outcome of infants born very low birthweight,” *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 65, pp. 1366–1378, Oct. 2023, doi: 10.1111/dmcn.15559.

[57] A. Cura *et al.*, “IL FOLLOW-UP del NEONATO PRETERMINE nei primi tre anni di vita,” 2015. [Online]. Available: http://www.biomedia.net
[58] “Standard Organizzativi per l’Assistenza Perinatale,” May 2021.
[59] P. Y. Ancel *et al.*, “Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34weeks’ gestation in france in 2011 results of the EPIPAGE-2 cohort study,” *JAMA Pediatr.*, vol. 169, pp. 230–238, Mar. 2015, doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3351.
[60] V. Pierrat *et al.*, “Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks’ gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study,” *BMJ (Online)*, vol. 358, 2017, doi: 10.1136/bmj.j3448.
[61] V. Pierrat *et al.*, “Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study,” *The BMJ*, vol. 373, Apr. 2021, doi: 10.1136/bmj.n741.
[62] T. Moore *et al.*, “Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: The EPICure studies,” *BMJ (Online)*, vol. 345, Dec. 2012, doi: 10.1136/bmj.e7961.
[63] S. Ding, B. Lemyre, T. Daboval, N. Barrowman, and G. P. Moore, “A meta-analysis of neurodevelopmental outcomes at 4–10 years in children born at 22–25 weeks gestation,” *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, vol. 108, pp. 1237–1244, Jul. 2019, doi: 10.1111/apa.14693.
[64] M. Chevallier *et al.*, “Mortality and significant neurosensory impairment in preterm infants: an international comparison,” *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 107, pp. F317–F323, May 2022, doi: 10.1136/archdischild-2021-322288.
[65] E. Bertino *et al.*, “Weight growth velocity of very low birth weight infants: role of gender, gestational age and major morbidities,” *Early Hum. Dev.*, vol. 85, pp. 339–347, Jun. 2009, doi: 10.1016/j.earlhumdev.2008.12.014.
[66] L. Lugli *et al.*, “Neuroprem: the Neuro-developmental outcome of very low birth weight infants in an Italian region.,” *Ital. J. Pediatr.*, vol. 46, p. 26, Feb. 2020, doi: 10.1186/s13052-020-0787-7.
[67] L. Lugli *et al.*, “Neuroprem 2: An Italian Study of Neurodevelopmental Outcomes of Very Low Birth Weight Infants,” *Front. Pediatr.*, vol. 9, Sep. 2021, doi: 10.3389/fped.2021.697100.
[68] N. Cameron, M. A. Preece, and T. J. Cole, “Catch-up growth or regression to the mean? Recovery from stunting revisited,” *American Journal of Human Biology*, vol. 17, pp. 412–417, Jul. 2005, doi: 10.1002/ajhb.20408.
[69] M. C. Da Silva Boguszewski and A. De Andre Cardoso-Demartini, “Growth and growth hormone therapy in short children born preterm,” Mar. 2017, *BioScientifica Ltd.* doi: 10.1530/EJE-16-0482.
[70] V. Pierrat *et al.*, “Height at 2 and 5 years of age in children born very preterm: the EPIPAGE study.,” *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 96, pp. F348-54, Sep. 2011, doi: 10.1136/adc.2010.185470.
[71] A. M. Euser, C. C. De Wit, M. J. J. Finken, M. Rijken, and J. M. Wit, “Growth of preterm born children,” Dec. 2008. doi: 10.1159/000161862.
[72] R. A. Ehrenkranz, A. M. Dusick, B. R. Vohr, L. L. Wright, L. A. Wrage, and W. K. Poole, “Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants,” *Pediatrics*, vol. 117, pp. 1253–1261, 2006, doi: 10.1542/peds.2005-1368.
[73] A. R. Franz *et al.*, “Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support,” *Pediatrics*, vol. 123, Jan. 2009, doi: 10.1542/peds.2008-1352.
[74] H. C. Chien, C. H. Chen, T. M. Wang, Y. C. Hsu, and M. C. Lin, “Neurodevelopmental outcomes of infants with very low birth weights are associated with the severity of their

extra-uterine growth retardation," *Pediatr. Neonatol.*, vol. 59, pp. 168–175, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.pedneo.2017.08.003.
[75] M. B. Belfort *et al.*, "Infant growth before and after term: Effects on neurodevelopment in preterm infants," *Pediatrics*, vol. 128, 2011, doi: 10.1542/peds.2011-0282.
[76] A. Lapillonne and I. J. Griffin, "Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes.," *J. Pediatr.*, vol. 162, pp. S7-16, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.048.
[77] V. Neubauer, E. Griesmaier, N. Pehböck-Walser, U. Pupp-Peglow, and U. Kiechl-Kohlendorfer, "Poor postnatal head growth in very preterm infants is associated with impaired neurodevelopment outcome," *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, vol. 102, pp. 883–888, Sep. 2013, doi: 10.1111/apa.12319.
[78] E. Bertino *et al.*, "Neonatal anthropometric charts: The Italian neonatal study compared with other European studies," *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 51, pp. 353–361, Sep. 2010, doi: 10.1097/MPG.0b013e3181da213e.
[79] T. J. Cole, C. M. Wright, and A. F. Williams, "Designing the new UK-WHO growth charts to enhance assessment of growth around birth," May 2012. doi: 10.1136/adc.2010.205864.
[80] J. Villar *et al.*, "Postnatal growth standards for preterm infants: The Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21stProject," *Lancet Glob. Health*, vol. 3, pp. e681–e691, Nov. 2015, doi: 10.1016/S2214-109X(15)00163-1.
[81] B. Latal-Hajnal, K. Von Siebenthal, H. Kovari, H. U. Bucher, and R. H. Largo, "Postnatal growth in VLBW infants: Significant association with neurodevelopmental outcome," *Journal of Pediatrics*, vol. 143, pp. 163–170, Aug. 2003, doi: 10.1067/S0022-3476(03)00243-9.
[82] A. Lucas, R. Morley, T. J. Cole, G. Lister, and C. Leeson-Payne, "Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm," *The Lancet*, vol. 339, pp. 261–264, Feb. 1992, doi: 10.1016/0140-6736(92)91329-7.
[83] D. Mesotten *et al.*, "ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates," *Clinical Nutrition*, vol. 37, pp. 2337–2343, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.947.
[84] C. Gillberg, "The ESSENCE in child psychiatry: Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 31, pp. 1543–1551, Nov. 2010, doi: 10.1016/j.ridd.2010.06.002.
[85] A. Thapar, M. Cooper, and M. Rutter, "Neurodevelopmental disorders," Apr. 2017, *Elsevier Ltd*. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30376-5.
[86] D. J. Morris-Rosendahl and M. A. Crocq, "Neurodevelopmental disorders-the history and future of a diagnostic concept," *Dialogues Clin. Neurosci.*, vol. 22, pp. 65–72, Mar. 2020, doi: 10.31887/DCNS.2020.22.1/macrocq.
[87] B. T. Woods, "Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism," *American Journal of Psychiatry*, vol. 155, pp. 1661–1670, 1998, doi: 10.1176/ajp.155.12.1661.
[88] J. L. Rapoport, J. N. Giedd, and N. Gogtay, "Neurodevelopmental model of schizophrenia: Update 2012," Dec. 2012. doi: 10.1038/mp.2012.23.
[89] I. T. Jarjour, "Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: A review of the literature," Feb. 2015, *Elsevier Inc.* doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.027.
[90] H. D'Souza and A. Karmiloff-Smith, "Neurodevelopmental disorders," Jan. 2017, *Wiley-Blackwell*. doi: 10.1002/wcs.1398.
[91] A. Tisson, "Amiel-Tison Neurological Assessment Guide | PDF | Motor Neuron | Nervous System," https://it.scribd.com/document/757621452/Amiel-Tisson-neurological-assessment-from-birth-to-6.

[92] L. Dubawitz, E. Mercuri, and V. Dubowitz, “An optimality score for the neurologic examination of the term newborn,” *Journal of Pediatrics*, vol. 133, pp. 406–416, 1998, doi: 10.1016/S0022-3476(98)70279-3.
[93] B. M. Lester, E. Z. Tronick, and T. B. Brazelton, “The Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale Procedures,” Mar. 2004.
[94] J. Gosselin, S. Gahagan, and C. Amiel-Tison, “The Amiel-Tison Neurological Assessment at Term: Conceptual and methodological continuity in the course of follow-up,” 2005. doi: 10.1002/mrdd.20049.
[95] I. Novak *et al.*, “Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: Advances in diagnosis and treatment,” Sep. 2017, *American Medical Association*. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1689.
[96] L. Haataja *et al.*, “Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age,” *Journal of Pediatrics*, vol. 135, pp. 153–161, 1999, doi: 10.1016/S0022-3476(99)70016-8.
[97] O. Picciolini, R. Montirosso, M. Porro, M. L. Giannì, and F. Mosca, “Neurofunctional assessment at term equivalent age can predict 3-year neurodevelopmental outcomes in very low birth weight infants,” *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, vol. 105, pp. e47–e53, Feb. 2016, doi: 10.1111/apa.13248.
[98] S. Lanfranchi, M. Rea, R. Ferri, and R. Vianello, “Griffiths III. manuale parte II Somministrazione e scoring,” https://iris.uniroma1.it/handle/11573/1355495.
[99] A. Saggino, G. Stella, and C. Vio, *WPPSI – IV Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Fourth Edition. Manuale di somministrazione e scoring*, Fourth. 2019.
[100] M. Shala and M. Dhamo, “Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2000). Manual for the ASEBA preschool forms & profiles. Burlington, VT University of Vermont.,” https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=1046336.
[101] A. H. Payne *et al.*, “Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age neonates with low-grade periventricular-intraventricular hemorrhage,” *JAMA Pediatr.*, vol. 167, pp. 451–459, May 2013, doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.866.
[102] S. Bolisetty, A. Dhawan, M. Abdel-Latif, B. Bajuk, J. Stack, and K. Lui, “Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants,” *Pediatrics*, vol. 133, pp. 55–62, 2014, doi: 10.1542/peds.2013-0372.
[103] B. R. Vohr, W. Allan, K. H. Katz, K. Schneider, R. Tucker, and L. R. Ment, “Adolescents born prematurely with isolated grade 2 haemorrhage in the early 1990s face increased risks of learning challenges,” *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, vol. 103, pp. 1066–1071, Oct. 2014, doi: 10.1111/apa.12728.
[104] A. Pascal *et al.*, “The Impact of Intraventricular Hemorrhage and Periventricular Leukomalacia on Mortality and Neurodevelopmental Outcome in Very Preterm and Very Low Birthweight Infants: A Prospective Population-based Cohort Study,” *Journal of Pediatrics*, vol. 262, Nov. 2023, doi: 10.1016/j.jpeds.2023.113600.
[105] M. I. Argyropoulou *et al.*, “Is low-grade intraventricular hemorrhage in very preterm infants an innocent condition? Structural and functional evaluation of the brain reveals regional neurodevelopmental abnormalities,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 41, pp. 542–547, Mar. 2020, doi: 10.3174/ajnr.A6438.
[106] H. J. Jeong, S. Y. Shim, H. J. Cho, S. J. Cho, D. W. Son, and E. A. Park, “Cerebellar Development in Preterm Infants at Term-Equivalent Age Is Impaired after Low-Grade Intraventricular Hemorrhage,” *Journal of Pediatrics*, vol. 175, pp. 86-92.e2, Aug. 2016, doi: 10.1016/j.jpeds.2016.05.010.
[107] K. Riordan, B. Barness, H. Sumdani, A. M. Avellino, and M. E. Weinand, “Utility of Diffusion Tensor Imaging in Preterm Infants with Germinal Matrix Hemorrhage and Intraventricular Hemorrhage: A Systematic Review,” *World Neurosurg.*, vol. 190, pp. e1038–e1060, Oct. 2024, doi: 10.1016/j.wneu.2024.08.056.

[108] P. Rees *et al.*, “School Performance of Preterm-Born Children After Intraventricular Hemorrhage,” *JAMA Netw. Open*, vol. 8, p. e2547584, Dec. 2025, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.47584.
[109] K. Patra, D. Wilson-Costello, H. G. Taylor, N. Mercuri-Minich, and M. Hack, “Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: Effects on neurodevelopment,” *Journal of Pediatrics*, vol. 149, pp. 169–173, Aug. 2006, doi: 10.1016/j.jpeds.2006.04.002.
[110] L. Treluyer *et al.*, “Intraventricular hemorrhage in very preterm children: Mortality and neurodevelopment at age 5,” *Pediatrics*, vol. 151, Apr. 2023, doi: 10.1542/peds.2022-059138.
[111] P. Rees *et al.*, “Childhood outcomes after low-grade intraventricular haemorrhage: A systematic review and meta-analysis,” Mar. 2024, *John Wiley and Sons Inc*. doi: 10.1111/dmcn.15713.
[112] Y. Ni *et al.*, “Growth in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: The EPICure studies,” *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 107, pp. F193–F200, Mar. 2022, doi: 10.1136/archdischild-2020-321107.
[113] S. B. DeMauro, “Neurodevelopmental outcomes of infants with bronchopulmonary dysplasia,” *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 56, pp. 3509–3517, Nov. 2021, doi: 10.1002/ppul.25381.
[114] S. R. Hintz *et al.*, “Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis,” *Pediatrics*, vol. 115, pp. 696–703, Mar. 2005, doi: 10.1542/peds.2004-0569.
[115] B. J. Stoll *et al.*, “Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection,” *JAMA*, vol. 292, pp. 2357–2365, Nov. 2004, doi: 10.1001/jama.292.19.2357.
[116] P. Rees, C. Gale, C. Battersby, C. Williams, B. Carter, and A. Sutcliffe, “Intraventricular Hemorrhage and Survival, Multimorbidity, and Neurodevelopment,” *JAMA Netw. Open*, vol. 8, Jan. 2025, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.52883.

12 RINGRAZIAMENTI

Le prime persone che desidero ringraziare sono la mia mamma Paola e il mio papà Mauro. Siete stati i primi a credere in me e in questo percorso, fin da quando ero una bambina. Mi avete sostenuta con amore, pazienza e fiducia in ogni momento e spero che oggi possiate essere orgogliosi di me quanto io lo sono di essere vostra figlia. Grazie per il vostro sostegno incondizionato e per tutto l'amore che mi avete donato. Un pensiero speciale va al nonno Antonio e allo zio Nanni. Avrei tanto voluto avere la possibilità di imparare da voi: questa tesi è dedicata a voi, con la speranza che possiate continuare ad accompagnarmi e guidarmi nel cammino che mi aspetta.
Ringrazio la mia nonnina, la nonna Elsa. So che, anche se da lontano, sei sempre vicina a me. Quanto ti sarebbe piaciuto passeggiare per i tuoi locali di Loano mostrando con orgoglio la mia tesi, proprio come facevi con i miei dieci a scuola! Il tuo affetto continua a essere una presenza costante nella mia vita. Un ricordo affettuoso va anche a nonno Flavio, che porto sempre nel cuore, e alla nonna Gianna che il destino ha deciso di non farmi incontrare ma che so essere con me.
Ringrazio la mia amica di sempre, Giulia. Sei stata la prima persona con cui ho condiviso la gioia di aver scoperto di essere entrata a Medicina dopo la delusione del primo tentativo, e da allora sono passati sette lunghi anni e sei sempre stata al mio fianco. Crescere insieme a te è stato un privilegio, tutti dovrebbero avere una Giulia nella propria vita: sei gioia, luce, leggerezza e riesci a rendere più bello il mondo di chi ti sta accanto. Grazie, mia dolce Pommi.
Ringrazio Viola, la mia bimbetta preferita. Anche se ci conosciamo da relativamente poco tempo so di poter contare sempre su di te. Sei testarda, determinata, carismatica, convinta delle tue idee e pronta a dare tutta te stessa alle persone che ami... sei esattamente il tipo di persona che spererei fosse mia figlia. Sono davvero fortunata a piacerti.
Ringrazio Denise, l'amica più folle di tutte. Sei una di quelle persone che riescono a rimanere in piedi anche quando la vita sembra fare di tutto per metterle in ginocchio, hai affrontato difficoltà che avrebbero scoraggiato chiunque, eppure continui a lottare. Ti ammiro profondamente e voglio che tu sappia che potrai sempre contare su di me.
Ringrazio le mie "mamme" di sempre: Camilla, Lidia, Beatrice, Sara, Ilaria e, anche se la considero più la zia dell'alta moda super cool che ti porta i regali, Martina. Ricordo ancora quella bambina timida che entrò per la prima volta nella sala di danza e rimase in silenzio in un angolo, ma senza accorgermene quel luogo e soprattutto voi siete diventate casa. Grazie per esserci state in ogni fase della mia crescita, vi voglio un bene immenso. E a tutti i futuri pargoletti che arriveranno dopo i nostri Luchi e Ada, ricordatevi una cosa: sarete sempre e comunque i secondogeniti!
Ringrazio Lalle, la mia prima e inseparabile compagna di questa folle avventura, e tutti gli altri soldati che si sono uniti lungo il cammino: Greta, Mattia e Luca. Abbiamo condiviso fatiche, soddisfazioni, paure e successi, e senza di voi questo viaggio sarebbe stato molto più difficile e certamente meno bello. Anche se le nostre strade ci porteranno lontano sono certa che questo percorso ci terrà uniti per sempre, so già che diventerete i medici che avete sempre sognato di essere.
Ringrazio tutto lo staff Leo, che ha reso questi anni ancora più speciali. Un ringraziamento particolare va però a Mike. Quando ci siamo conosciuti mi hai detto, con orgoglio, di essere stato citato in più di cento tesi. Ebbene, eccoti la centunesima. Grazie per le risate e per tutti i momenti condivisi. Porterò sempre nel cuore le mie indimenticabili pizzette felici.
Infine, un ringraziamento speciale va a Livio. Non è stato un periodo semplice, ma sono certa che riusciremo a superarlo e che un giorno guarderemo a questi momenti come si guarda il mare tornato calmo dopo una tempesta: con la consapevolezza di aver resistito insieme. Ti ringrazio per avermi insegnato cosa significhi immaginare il futuro accanto a qualcuno.
A tutte le persone che hanno fatto parte di questo percorso, in modi grandi o piccoli, grazie. Questa tesi porta il mio nome, ma è anche il risultato dell'affetto, del sostegno e della presenza di tutti voi.

Non so dove andrò, ma prometto che non sarà noioso.