

Università degli Studi di Genova



**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**

TESI DI LAUREA

*L'emorragia intraventricolare del neonato pretermine.
Confronto tra neonati Inborn e Outborn e valutazione
dell'impatto del Servizio di Trasporto Neonatale.
Studio di una casistica decennale dell'IRCCS Istituto
Giannina Gaslini di Genova.*

Relatore:
Prof. Carlo Bellini

Candidato:
Pier Francesco Barettoni

Anno accademico 2020/2021

“Chi più in alto sale, più
lontano vede. Chi più
lontano vede, più a lungo
sogna.”

Walter Bonatti

Indice

Capitolo 1. Il neonato Pretermine.....	7
1.1 Definizione di Pretermine	7
1.2 Classificazioni	7
1.3 Epidemiologia	9
Capitolo 2. Complicanze della prematurità.....	14
2.1 Complicanze a breve termine	14
2.2 Emorragia Intraventricolare	18
2.3 Complicanze tardive da IVH.....	23
2.4 <i>Neuroimaging</i>	26
2.4.1 Ecografia Transfontanellare	26
2.4.2 Risonanza Magnetica Cerebrale.....	29
Capitolo 3. Trasporto neonatale	32
3.1 Servizio di Trasporto Assistito Materno (STAM).....	34
3.1.1 Indicazioni	36
3.1.2 Controindicazioni	36
Capitolo 4. Il Sistema di trasporto in emergenza del neonato (STEN)	38
4.1 Tipi di trasporto neonatale e modelli di STEN.....	38
4.2 Modalità di attivazione dello STEN.....	40
4.2.1 STEN a chiamata.....	40
4.2.2 STEN dedicato.	41
Capitolo 5. Trasporto Neonatale: Situazione Italiana.....	43
5.1 STEN Liguria	45
5.2 Ammissibilità al trasferimento	50
5.3 Territorio geografico di competenza e strutture ospedaliere coinvolte	51
5.4 Mezzi e attrezzature dello STEN in Liguria.....	54
Capitolo 6. Materiali e Metodi	56
6.1 Obiettivo dello Studio	57
6.2 Disegno dello studio.....	57
6.3 Popolazione e <i>setting</i>	57
6.4 Criteri di inclusione	57
6.5 Criteri di esclusione.....	58
6.6 Parametri dello studio.....	58
6.7 Popolazione dello studio	59

6.7 Outcome primari e outcome secondari	60
6.7.1 Outcome primario.....	60
6.7.2 Outcome secondari	61
6.8 Dimensione del campione:	61
6.9 Metodi statistici	61
Capitolo 7. Risultati.....	63
7.1 Popolazione	63
7.2 Fattori di rischio associati al tipo di nascita <i>Inborn/Outborn</i>	66
7.3 Fattori di rischio per <i>Inborn/Outborn</i> divisi per Età Gestazionale	68
7.4 Fattori di rischio per <i>Inborn/Outborn</i> divisi per Peso alla Nascita.....	72
7.4.1 Fattori di rischio per peso $\leq 1500g$	72
7.4.2 Fattori di rischio per <i>Inborn/Outborn</i> per peso $> 1500g$	73
7.5 Distribuzione per luogo di nascita e fattori di rischio per i neonati <i>Outborn</i> in relazione al trasporto da Area Metropolitana o da Area Non Metropolitana.....	75
7.6 Fattori di rischio associati ad IVH.....	77
Capitolo 8. Discussione e Conclusioni.....	80
Capitolo 9. Bibliografia.....	84
Ringraziamenti	87

TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI

Nel testo sono presenti le seguenti abbreviazioni:

EG: età gestazionale

NP: neonati pretermine

LP: Late Preterm

VP: Very Preterm

EP: Extremely preterm

LBW: Low Birth Weight

VLBW: Very Low Birth Weight

ELBW: Extremely Low Birth Weight

ILBW: Incredibly Low Birth Weight

SGA: Small for Gestational Age

AGA: Appropriate for Gestational Age

LGA: Large for Gestational Age

pPROM: rottura prematura pretermine delle membrane

MOF: multi-organ failure

CTG: cardiotocografia

TIN: Terapia Intensiva Neonatale

HELLP: sindrome, correlata alla pre-eclampsia, caratterizzata dalla presenza di emolisi, aumento dei livelli ematici degli enzimi epatici e piastrinopenia

GM-IVH: Emorragia intraventricolare della matrice germinale

USc: Ecografia Transfontanellare

RMc: Risonanza Magnetica cerebrale

NIRS: Near Infrared Spectroscopy

STEN: Servizio di Trasporto di Emergenza Neonatale

STAM: Servizio di Trasporto Assistito Materno

NCPAP: Nasal Continuous Positive Airway Pressure

SD: standard deviation

Capitolo 1. Il neonato Pretermine

1.1 Definizione di Pretermine

Il neonato pretermine, come stabilito dall'*American Academy of Pediatrics*, è il neonato di età gestazionale (EG) inferiore alla 37^a settimana oppure nato prima che siano trascorsi almeno 259 giorni dall'ultima mestruazione (Figura 1). Il metodo più utilizzato per stimare l'EG si basa sulla combinazione di due parametri: il primo giorno dell'ultima mestruazione e la valutazione ecografica precoce durante il I trimestre di gravidanza (1). L'EG viene quindi espressa in settimane o giorni completati o settimane complete a cui viene aggiunto il numero dei giorni da 1 a 6 se la settimana non è completa. I neonati pretermine possono non aver ancora completato l'intero sviluppo di organi e apparati e di conseguenza non sono ancora pronti ad una vita extrauterina. Per questo motivo hanno bisogno di maggiori cure e attenzioni. I criteri che si è soliti usare per classificare i neonati sono l'EG e il peso alla nascita espresso in grammi.

1.2 Classificazioni

In base all'età gestazionale i neonati possono essere suddivisi in:

- *Neonato a termine*: EG tra 37 settimane complete e 41 settimane complete + 6 giorni (259-293 giorni).
- *Neonato post-termine*: EG superiore alle 42 settimane complete (>293 giorni).
- *Neonato pretermine (NP)*: EG inferiore alle 37 settimane complete (<259 giorni).

Nell'ambito dei neonati pretermine (NP) esistono quattro sottogruppi per rilevanza clinica:

- *Late Preterm* (LP): EG tra 34 settimane complete e 36 settimane complete + 6 giorni;
- *Moderate o Early Preterm*: EG tra 32 settimane complete e 33 settimane complete + 6 giorni;
- *Very Preterm* (VP): EG tra 28 settimane complete e 31 settimane complete + 6 giorni;
- *Extremely Preterm* (EP): EG inferiore a 28 settimane complete + 6 giorni.

I NP possono essere classificati in base al peso alla nascita in:

- *Neonati di basso peso LBW (Low Birth Weight)*, peso inferiore a 2500gr;
- *Neonati di peso molto basso VLBW (Very Low Birth Weight)*, peso inferiore a 1500gr;
- *Neonati di peso estremamente basso ELBW (Extremely Low Birth Weight)*, peso inferiore a 1000gr.

Si parla inoltre di neonato di peso incredibilmente basso (ILBW, *Incredibly Low Birth Weight*) per sottolineare l'elevata mortalità di neonati con peso inferiore a 750 grammi. Per completare l'inquadramento dei NP è necessario correlare i due dati che per ora abbiamo analizzato singolarmente, il peso alla nascita e l'età gestazionale. Per questo scopo sono state studiate le carte antropometriche che mettono in relazione peso, lunghezza e circonferenza cranica alla nascita di neonati di EG compresa tra 23 e 42 settimane (2,3).

In base a queste carte antropometriche si distinguono:

- *Piccolo per età gestazionale (SGA-Small for Gestational Age)*: neonato con peso inferiore al 10° percentile;
- *Adeguito per età gestazionale (AGA-Appropriate for Gestational Age)*: neonato con peso tra 10° e 90° percentile;
- *Grande per età gestazionale (LGA-Large for Gestational Age)*: neonato con peso superiore al 90° percentile.

1.3 Epidemiologia

La nascita pretermine rappresenta a livello mondiale circa l'11% dei nati vivi (4). In Italia questa percentuale si aggira intorno al 7% (5. Fonte CeDAP 2017). Tuttavia, negli ultimi due anni si è assistito ad un'impennata della prematurità, con il 19.7% di nascite pretermine. Tale aumento spesso è rappresentato dalla popolazione di donne che durante la gravidanza è entrata in contatto con il virus Sars-Cov-2 come è emerso dal Registro nazionale Covid-19 istituito dalla Società Italiana di Neonatologia (6) (*report* al 27 luglio 2020). Questo si verifica proprio perché le infezioni in gravidanza sono una delle prime cause di parto pretermine.

Nella popolazione italiana i *Very/Extremely Preterm* rappresentano lo 0,9%. Per quanto riguarda il basso peso alla nascita in Europa la prevalenza media di nati LBW si attesta al 6,5% mentre i VLBW oscillano tra 0,3% e 1,4%. L'Italia si allinea alle medie europee con una prevalenza di LBW al 6,3% e di VLBW all' 1,1% (6).

L'eziologia della nascita pretermine può essere varia e può dipendere da problemi riguardanti lo stato di salute della gestante, il feto oppure la gravidanza in atto.

L'evento nascita pretermine può essere distinto in due categorie:

1) Nascita pretermine spontanea, che a sua volta si distingue in:

- *travaglio spontaneo pretermine con membrane intatte* (40-45%), detto anche parto pretermine idiopatico;
- *rottura prematura pretermine delle membrane*, pPROM, (25-30%) definita come la rottura delle membrane almeno 1 ora prima dell'inizio del travaglio e prima delle 37 settimane di EG complete;

2) Nascita pretermine indotta (30-35%) o parto pretermine iatrogeno che comprende i parti cesarei e i travagli indotti per indicazioni materne o fetali quando il rischio di proseguire la gravidanza è maggiore del rischio della prematurità.

La nascita pretermine si può definire come una sindrome complessa e multifattoriale che porta il neonato da uno stato di quiete uterina al parto. Questo avviene con modalità equiparabili a quelle che si riscontrano in un parto a termine (contrazioni uterine, dilatazione della cervice, attivazione delle membrane) con la differenza che il parto pretermine non viene innescato da fenomeni fisiologici ma da eventi patologici, come infezioni e infiammazione intrauterine, ischemie ed emorragie uteroplacentari, sovradistensione uterina, disordini della cervice, disordini ormonali.

Anche l'età della gestante può influire, soprattutto in caso di età inferiore a 16 anni o superiore a 35 anni. Incidono anche fattori di rischio legati allo stile di vita della madre come un'eccessiva attività fisica, lo svolgimento di lavori pesanti o l'abuso di fumo, alcool e sostanze stupefacenti o farmaci. Tra i fattori di rischio ostetrici si ricordano la gravidanza multipla (soprattutto in caso di fecondazione assistita), poliabortività, *oligoidramnios*, malformazioni uterine e la rottura prematura delle membrane.

Infine per quanto riguarda il feto, possono portare ad un parto pretermine, malformazioni o sofferenza fetale (7).

Nell'ambito della nascita pretermine spontanea i diversi fattori di rischio possono essere schematizzati nella tabella sottostante (Tabella 1):

Invece per quanto riguarda il parto pretermine iatrogeno, che può verificarsi sia tramite taglio cesareo sia con induzione del travaglio, viene eseguito in seguito ad una precisa valutazione da effettuare caso per caso. Se il parto pretermine iatrogeno coinvolge neonati con EG inferiori a 32-34 settimane bisogna cercare un compromesso con l'obiettivo di allungare, anche se di poco, la gravidanza, al fine di ottenere qualche progresso relativamente alla maturazione fetale (Tabella 2).

Figura 1: Neonato prematuro in incubatrice.



Tabella 1: Fattori di rischio per la nascita pretermine spontanea.

Fattori di rischio per la nascita pretermine spontanea	
Caratteristiche demografiche	Etnia
	Età (<16 o >35 anni)
	Condizione socioeconomica e culturale
Patologie materne pregresse	BMI >30 e <16.5 e malnutrizione
	Tireopatie, asma, ipertensione arteriosa, diabete mellito, lupus, collagenopatie
	Stress psicosociale e depressione
	Fumo di sigaretta
	Alcol e droghe
Anamnesi Ostetrica pregressa	<6 mesi da precedente gravidanza
	Precedente parto pretermine
Anamnesi Ostetrica attuale	Gravidanza gemellare
	Riproduzione medicalmente assistita
	Sesso fetale, più frequente (55%) nei maschi
	Anomalie congenite fetali
	Emorragie vaginali
	Polidramnios e oligodramnios
	Chirurgia addominale nel 2°/3° trimestre
	Infezioni intrauterine
	Vaginosi batterica
	Infezioni materne extrauterine severe: polmoniti (COVID), appendiciti, pielonefriti
	Insufficienza cervicale
	Malformazioni uterine
Disordini ipertensivi della gravidanza	

Marker Biologici e Genetici	Fibronectina fetale fNF
	Proteina legante il fattore di crescita insulino-simile fosforilato phIGF-BP1
	Placental Alpha Microglobulin 1 PAMG-1
	IL6
	Fattori genetici: familiarità per prematurità

Le principali condizioni patologiche che rappresentano un'indicazione al parto pretermine indotto sono (Tabella 2):

Tabella 2: Fattori di rischio per la nascita pretermine iatrogena.

Fattori di rischio per la nascita pretermine iatrogena	
Indicazioni materne	Disordini ipertensivi della gravidanza (ipertensione gestazionale, pre-eclampsia, eclampsia, sindrome HELLP, ipertensione cronica pre-esistente).
	Colestasi gravidica
	Diabete mellito
	Patologie materne gravi (neoplasie)
Indicazioni fetali	Morte endouterina
	Restrizione di crescita intrauterina (IUGR)
	Fetopatie malformative e non
	Alloimmunizzazione materno-fetale
	Gravidanza gemellare

Capitolo 2. Complicanze della prematurità

2.1 Complicanze a breve termine

Un neonato che nasce prima del termine si trova improvvisamente catapultato nel mondo esterno quando ancora non è pronto ad affrontare la vita al di fuori dell'utero materno. Per questo motivo il neonato pretermine si adatta alla vita extrauterina in modo molto difficoltoso sia a causa dell'im maturità dei singoli apparati che delle circostanze che hanno portato al parto pretermine. Per questo motivo è a maggior rischio di sviluppare sequele e patologie più o meno invalidanti. Va ricordato che le complicanze della prematurità sono la causa principale di morbilità e mortalità neonatale e infantile. Il rischio di mortalità aumenta con il ridursi dell'età gestazionale e del peso corporeo: i neonati LBW ed ELBW hanno tassi di mortalità rispettivamente 25 e 100 volte maggiori rispetto ai neonati di peso >2500 grammi e la nascita <500 grammi si associa a mortalità infantile dell'85%.

I prematuri di alto grado hanno tassi di mortalità 88 volte superiore ai nati a termine e la nascita sotto le 23 settimane di EG si associa a mortalità dell'84%.

In sala parto, per valutare l'adattamento del neonato alla vita extrauterina viene usato *l'indice APGAR* (Tabella 3) anche se nel neonato pretermine, pur venendo utilizzato, ha un valore relativo. Questo indice ci permette di valutare in maniera molto rapida la vitalità e l'efficienza delle funzioni vitali primarie grazie all'analisi di cinque parametri di base, ognuno valutato con un punteggio da 0 a 2 (valore totale massimo 10 punti).

Tabella 3: APGAR score.

<i>APGAR</i>			
Punteggio	0	1	2
Frequenza cardiaca	Assente	<100bpm	>100bpm
Respirazione	Assente	Debole o irregolare	Vigoroso con pianto
Tono muscolare	Assente (atonìa)	Flessione accennata	Movimenti attivi
Riflessi	Assente	Scarsi	Tosse, starnuto
Colore della pelle	Cianotico o pallido	Cianosi estremità	Normale

Il test viene eseguito al 1°, 5°, 10° minuto di vita del neonato ed eventualmente ripetuto successivamente fino alla avvenuta stabilizzazione. I neonati con un punteggio inferiore a 4 vengono considerati gravemente depressi e necessitano di cure mediche immediate. I neonati con punteggio compreso tra 4 e 6 sono a rischio moderato e necessitano di assistenza e vigilanza, ripetendo lo *score* ogni 5 minuti. Infine quelli con punteggio da 7 a 10 vengono considerati normali.

La stabilizzazione in sala parto, con una corretta gestione dei primi minuti di vita è fondamentale per cercare di ridurre le complicanze a breve termine. La difficoltà nell'adattamento alla vita extrauterina, rispetto al neonato a termine, è già evidente durante l'esame obiettivo con differenze significative. Nel neonato pretermine si evidenzia una prevalente ipotonia muscolare, immobilità e riflessi difficilmente evocabili. Questo perché il SNC è l'apparato che più risulta immaturo alla nascita. Un rischio importante nella nascita pretermine è l'ipotermia, questo può avvenire perché nel passaggio alla vita extrauterina vi è una rapida perdita di calore che non viene controbilanciata da un'adeguata produzione. Per limitare questa perdita di calore che, se non trattata, può esitare in ipoglicemia, apnee ed acidosi metabolica è necessario asciugare la cute del NP utilizzando pannelli radianti in sala parto e successivamente porlo in incubatrice mantenendo una temperatura di 36-37°C e umidità all'80-90%.

Altro punto nodale riguarda il controllo della maturazione polmonare che viene aiutata con la somministrazione di surfattante al fine di ridurre la possibilità di insorgenza della Sindrome da *Distress Respiratorio*. È anche necessario incannulare la vena ombelicale al fine di avere una buona porta d'ingresso al circolo fetale che potrà essere utilizzata anche per il controllo glicemico onde evitare l'ipoglicemia. I neonati prematuri presentano un deficit marcato di *vitamina K* che unito all'immaturità del fegato potrebbe portare alla malattia emorragica. Tutti questi problemi di adattamento che possiamo ritrovare nel neonato pretermine possono portare, anche in relazione all'EG, a patologie tipiche di questa categoria di pazienti.

Le principali patologie suddivise per apparati a carico del neonato pretermine sono:

- *Respiratorio*: Sindrome *distress respiratorio*, apnea del prematuro, polmonite interstiziale, displasia broncopolmonare;
- *Cardiovascolare*: ipotensione, pervietà del dotto arterioso, ipertensione polmonare;
- *Gastro-intestinale*: iperbilirubinemia, intolleranze alimentari, enterocolite necrotizzante;
- *Ematologico*: anemia;
- *Immunologico*: immunodeficienza, infezioni perinatali, infezioni nosocomiali;
- *Oftalmico*: retinopatia del prematuro;
- *Renale*: alterazioni bilancio idro-salino e dell'equilibrio acido-base;
- *SNC*: emorragia peri-intraventricolare, idrocefalo, leucomalacia periventricolare.

Le principali complicanze a breve termine della nascita pretermine, con le rispettive frequenze, sono elencate nella successiva tabella (Tabella 4).

Tabella 4: Principali complicanze a breve e medio termine della nascita pretermine, con le rispettive frequenze.

Complicanze	Sigla	%
Sindrome da <i>Distress Respiratorio</i>	RDS	93%
Retinopatia del pretermine	ROP	56%
Pervietà del dotto arterioso	PDA	46%
Displasia broncopolmonare	BDP	45%
Sepsi ad insorgenza precoce e tardiva	EOS/LOS	2-24%
Emorragia intraventricolare di grado III/IV	IVH	15%
Enterocolite necrotizzante	NEC	10%
Leucomalacia periventricolare	PLV	4%

2.2 Emorragia Intraventricolare

La nascita pretermine è il più grande fattore di rischio per lo sviluppo dell'emorragia intraventricolare della matrice germinale (GM-IVH), lesione che si verifica circa nel 25% dei neonati con peso alla nascita molto basso (VLBW), spesso entro il primo giorno di vita. Questo perché i NP, in particolare VLBW o <32 settimane di gestazione, sono molto vulnerabili a fenomeni di ischemia e sanguinamento a causa del loro SNC immaturo, dell'instabilità emodinamica, della difficoltà nell'autoregolazione del flusso sanguigno cerebrale e alla scarsa capacità di compensare le fluttuazioni o l'estrema sensibilità all'ipossia e alle variazioni di osmolalità e tensione. Di conseguenza, quando si verificano variazioni della pressione sanguigna, della pressione parziale dell'anidride carbonica arteriosa e del flusso sanguigno cerebrale, il NP non può supplire a queste variazioni e i fragili vasi GM possono facilmente rompersi, causando sanguinamento.

La fragilità della matrice germinale nel NP è dovuta ad alcuni fattori:

1. Una rete capillare con grandi vasi e pareti endoteliali deboli;
2. Vasi con uno strato endoteliale con pochi periciti a causa della ridotta segnalazione da parte di TGF-1;
3. Una lamina basale instabile come conseguenza di una diminuzione dell'espressione di fibronectina e carenza di collagene;
4. Una barriera ematoencefalica con prolungamenti degli astrociti discontinui;
5. Una struttura citoscheletrica debole che sostiene i vasi sanguigni causata da una limitata espressione proteica dell'acido fibrillare gliale nei piedi terminali degli astrociti che influenza la resistenza meccanica dei vasi sanguigni;
6. Un sistema vascolare privo di meccanismi di autoregolazione per modulare la luce dei vasi sanguigni in condizioni emodinamiche fluttuanti.

Ne consegue che la sede preferenziale per IVH è la matrice germinativa subependimale, situata sotto l'ependima del pavimento del ventricolo laterale. La relativa salvaguardia della corteccia cerebrale nel pretermine potrebbe essere dovuta alla presenza di una ricca rete di anastomosi tra le arterie meningee e le cerebrali anteriore, media e posteriore. Queste anastomosi, particolarmente prominenti nel pretermine, tendono a diminuire con l'età gestazionale fino a una pressoché completa scomparsa al termine della gravidanza. Questa zona è anche sede di cellule proliferanti di natura spongioblastica che formeranno la futura corteccia cerebrale. Inizialmente la matrice germinale (GM) circonda l'intero sistema ventricolare fetale ed inizia a regredire a partire dalla 28^a settimana di gestazione con la migrazione di questi spongioblasti verso la corteccia con graduale riduzione e successiva scomparsa della matrice nel nato a termine. Infatti è stato descritto che questa GM inizia ad evolvere dalla 32^a settimana di gestazione e, di conseguenza, il rischio emorragico diminuisce da quel momento in poi. L'eziologia è multifattoriale e coinvolge la vulnerabilità intrinseca della matrice germinale. Si ritiene che questo disturbo emorragico abbia un'origine venosa in quanto è nota per essere più vulnerabile rispetto a quella arteriosa. Inoltre, in assenza di significative fluttuazioni ambientali nel flusso sanguigno cerebrale, è probabile che un ruolo cruciale e scatenante venga svolto dalla trombosi dei piccoli vasi della matrice germinale. L'emorragia intraventricolare esordisce con una perdita ematica che in un primo momento viene contenuta sotto l'ependima con conseguente distensione (I grado). Se l'ependima giunge a rottura, l'emorragia diviene intraventricolare (II e III grado) ed il sangue può diffondere nel sistema ventricolare. La presenza di un'emorragia intraparenchimale (IV grado) usualmente si associa ad una massiva raccolta ematica nel lume ventricolare la quale, riducendo il ritorno venoso dalle vene midollari alle vene terminali determina di conseguenza un infarto venoso.

L'emorragia intraventricolare viene catalogata secondo la *Classificazione di Papile*:

- I Grado: emorragia confinata alla matrice germinativa subependimale;
- II Grado: emorragia intraventricolare di piccole dimensioni senza dilatazione del ventricolo;
- III Grado: emorragia intraventricolare di grande dimensione associata a dilatazione del sistema ventricolare;
- IV Grado: emorragia intraventricolare con estensione intraparenchimale ed infarto venoso emorragico parenchimale.

Attualmente il grado IV non è più considerato una propagazione dell'emorragia originaria ma una conseguenza dell'ostruzione del drenaggio venoso, con conseguente infarto venoso ed emorragia del tessuto adiacente (infarto emorragico periventricolare).

Dopo la rottura dei vasi il sangue si deposita nello spazio intraventricolare e i globuli rossi vengono lisati rilasciando emoglobina nel liquido cerebrospinale intraventricolare e nella sostanza bianca periventricolare. Questa emoglobina è altamente reattiva e si auto-ossida spontaneamente da ossiemoglobina a metaemoglobina e ione superossido. Dopo diverse reazioni, l'eme viene convertito in emosiderina, che può fuoriuscire dal liquido cerebrospinale e depositarsi sul tronco encefalico e sulla superficie del cervelletto, danneggiando queste strutture e alterando il normale sviluppo della corteccia cerebellare. Inoltre, la degradazione del gruppo eme produce bilirubina, monossido di carbonio e ferro libero. Il ferro libero può generare specie reattive dell'ossigeno che danneggiano lipidi, proteine e DNA. Può anche inserirsi tra le membrane cellulari con effetti citolitici, portando alla morte delle cellule periventricolari. Complessivamente GM-IVH provoca la perdita di progenitori cellulari e lesioni della sostanza bianca a causa dello stress ossidativo e della pressione,

contribuendo alla patogenesi della leucomalacia periventricolare. Inoltre, anche piccole emorragie della matrice germinale (GM) possono avere effetti negativi sulla migrazione delle cellule neuronali e gliali nel cervello di un neonato prematuro e volumi ventricolari più elevati sono stati correlati a una minore efficienza cognitiva nel neonato pretermine con GM-IVH. Quando l'emorragia invade il sistema ventricolare la circolazione del liquido cerebrospinale può essere ostruita e può verificarsi anche una risposta infiammatoria endimale, causando una diminuzione del riassorbimento del liquido cerebrospinale e con conseguente idrocefalo postemorragico.

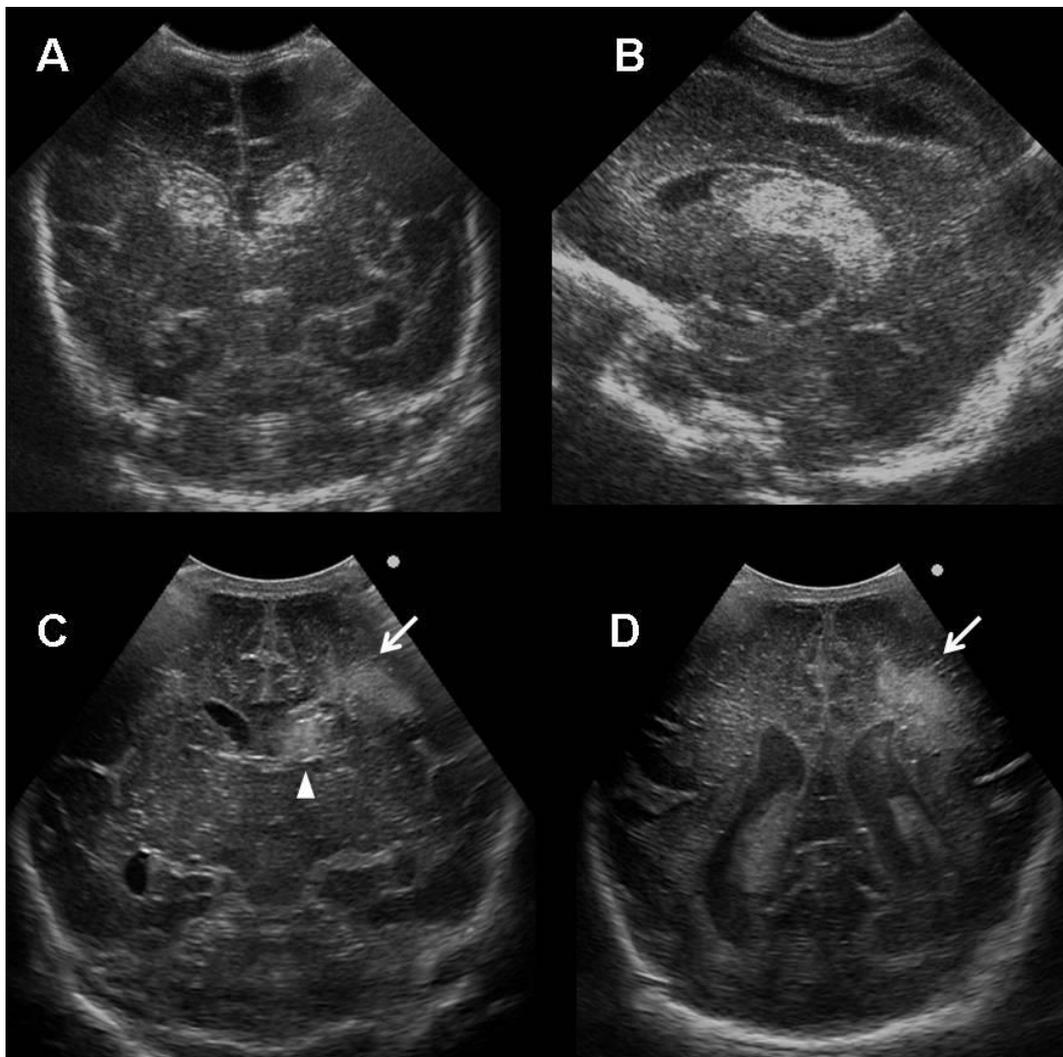


Figura 2

Scansioni A e B: emorragia intraventricolare bilaterale con dilatazione acuta dei ventricoli laterali; il sangue occupa più del 50% del lume ventricolare (IVH di III grado secondo Papile). Scansioni C e D: IVH sinistra (punta di freccia) con infarto venoso parenchimale associato (freccia). La presenza di infarto parenchimale caratterizza la IVH di IV grado.

2.3 Complicanze tardive da IVH

L'aumentata sopravvivenza di neonati con EG < 32 settimane e/o di peso compreso fra i 500 e i 1500g solleva il problema di valutare gli *outcome* a breve, medio e lungo termine, oltre che verificare l'efficacia degli interventi perinatali. Negli ultimi anni sono aumentati gli studi di coorte e i lavori di metanalisi relativi agli esiti a medio e lungo termine per i VLBW e per gli ELBW o i nati di bassissima età gestazionale (EPICURE, condotto nel Regno Unito, NICHD negli USA) (8,9,10) (11,12,13,14) nonché registri internazionali quali il Vermont Oxford Network (15). L'EPIPAGE è uno studio longitudinale di coorte condotto su bambini nati <33 settimane in 9 regioni francesi negli anni '97-'98. I dati cumulativi relativi agli *outcome* neuroevolutivi valutati al *Follow-up* (2,5 e 8 anni), disponibili per il 90% dei soggetti, sono riassunti nella Tabella 5 (I risultati sono esposti per l'intera popolazione e per fasce di età gestazionale) (16).

Tabella 5: Studio EPIPAGE - Outcome neuroevolutivo (dati cumulativi del *Follow-up* a 2-5-8 anni)

Tipo Deficit Neurologico		Età Gestazionale				
		24-32	24-26	27-28	29-30	31-32
Motorio	PC Severa	3.1%	7.3%	4.6%	3.4%	2%
	PC Moderata	5.9%	13%	8.9%	5%	4.3%
	Altro	5.2%	11.9%	6.6%	5.6%	3.3%
Cognitivo	Grave	6.5%	8.8%	10.3%	6.5%	4.9%
	Moderato	24.6%	39.1%	29.5%	21.6%	22.5%
Deficit motorio e cognitivo		7.7%	20.3%	13.8%	5.6%	4.7%
Disordini Psichiatrici	Grave	0.5%	0.4%	2%	0.2%	0.3%
	Moderato	5.7%	8.8%	7.7%	5.2%	4.6%
Epilessia		2.1%	3.1%	2.9%	1.8%	1.9%
Visivo		0.9%	2.7%	0.9%	0.4%	0.9%
Uditivo		0.8%	2.7%	1.1%	0.4%	0.8%
Complessivo	Grave	10.9%	19.2%	16.9%	10.8%	8.2%
	Moderato	29.2%	44.8%	32.1%	27.9%	26.3%

Sono inoltre da considerare i rischi di problemi comportamentali e di deficit cognitivi che possono manifestarsi più avanti nel tempo, in età immediatamente prescolare (15) e di disturbi dell'apprendimento in età scolare (12). Già dallo studio EPIPAGE il rischio di *outcome* sfavorevole risulta maggiore nelle età gestazionali minori: tali dati sono confermati dagli studi condotti sui neonati ELBW (15,16) e/o di età gestazionale estremamente bassa (10,11). L'NICHD riporta, in 4165 neonati <26 settimane, un rischio di mortalità o deficit neuroevolutivo grave inversamente proporzionale all'età gestazionale (98%, 84%, 57%, 38% rispettivamente a 22, 23, 24, 25 settimane compiute). Anche studi condotti solo in USA o nel Regno Unito mettono in evidenza una frequenza elevata sia di deficit gravi sia di deficit moderati; tuttavia si nota una tendenza al miglioramento negli ultimi due decenni (10). Gli esiti dello studio EPICure, suddivisi per età gestazionale, sono riportati in Tabella 6 (EPICure. *Outcome* neuroevolutivo nei nati < 26 settimane). Oltre ai dati relativi agli *outcome* neuroevolutivi esposti, lo studio EPICure riporta un'alta percentuale (1 ogni 3 maschi e 1 ogni 6 femmine) di difficoltà comportamentali (in particolare ridotti tempi di attenzione), una maggior tendenza, rispetto ai nati a termine, ad un deficit staturponderale e un'alta percentuale di ricoveri post-dimissione (circa 40%) per problemi respiratori (soprattutto nei soggetti broncodisplasici).

Tabella 6: EPICure. Outcome neuroevolutivo nei nati < 26 settimane.

Tipo Deficit Neurologico		Età Gestazionale				
		22-23 (N=38)	23 (N=98)	25 (N=189)	26 (N=251)	Totale (N=576)
Motorio	Grave	11%	5%	5%	4%	5%
	Moderato	/	4%	3%	2%	3%
Cognitivo	Grave	18%	11%	11%	8%	10%
	Moderato	13%	6%	8%	4%	6%
Comunicazione	Grave	16%	7%	7%	4%	6%
	Moderato	11%	5%	6%	4%	5%
Visivo	Grave	3%	1%	0.5%	1%	1%
	Moderato	16%	8%	6%	3%	6%
Uditivo	Grave	3%	/	/	/	0.2%
	Moderato	5%	5%	5%	5%	5%
Nessun Deficit-Lieve Deficit		55%	70%	75%	80%	75%

2.4 Neuroimaging

Il *neuroimaging* è estremamente importante per poter valutare adeguatamente l'encefalo dei neonati e di conseguenza poter individuare o stadiare eventuali GM-IVH. Le tecniche oggi utilizzate sono principalmente due, l'ecografia transfontanellare (US cerebrale) e la risonanza magnetica cerebrale (RM cerebrale). Queste tecniche non sono mutuamente esclusive ma anzi lavorano in associazione: utilizzando come riferimento la *Classificazione di Papile* per le GM-IVH, possiamo dire che l'US cerebrale è molto valida nell'individuare emorragie di alto grado mentre l'RMc è quasi indispensabile per determinare quelle di più basso grado. L'ecografia transfontanellare viene utilizzata nella pratica clinica giornaliera per il monitoraggio; invece l'RMc viene effettuata alla 40^a settimana di età postnatale corretta per una precisa stadiazione dell'IVH. Un'altra tecnica di *imaging* che si può affiancare alle precedenti, ma usata solo per il monitoraggio clinico, è la NIRS (*Near Infrared Spectroscopy*), tecnica non invasiva in grado di misurare lo stato di perfusione e ossigenazione tissutale utilizzando la radiazione ottica nella banda spettrale del vicino infrarosso (700-950nm) (18).

2.4.1 Ecografia Transfontanellare

L'US cerebrale è una metodica strumentale che permette con un ecografo di andare ad osservare l'encefalo del neonato. Normalmente questa operazione risulta impossibile in quanto gli ultrasuoni non possono attraversare un tessuto estremamente denso come le ossa che compongono il neurocranio, tuttavia nei neonati è possibile sfruttare una finestra acustica rappresentata dalle fontanelle, linee di giunzione tra le ossa piatte del cranio costituite da tessuto fibroso non ancora ossificato. Per svolgere queste indagini si utilizzano principalmente tre fontanelle, quella anteriore e posteriore per avere informazioni circa la porzione

anteriore e posteriore dell'encefalo e quella mastoidea per indagare il cervelletto. L'US cerebrale ci permette di individuare, senza l'utilizzo di radiazioni ionizzanti e più rapidamente rispetto alla RMc, emorragie cerebrali (IVH), danni nella sostanza bianca periventricolare, idrocefalo ed altre patologie più rare. In diversi studi è stata dimostrata l'ottima accuratezza diagnostica dell'ecografia transfontanellare nell'identificare emorragie della matrice germinativa-emorragie intraventricolari di grado III e IV della *Classificazione di Papile* e le emorragie cerebellari.

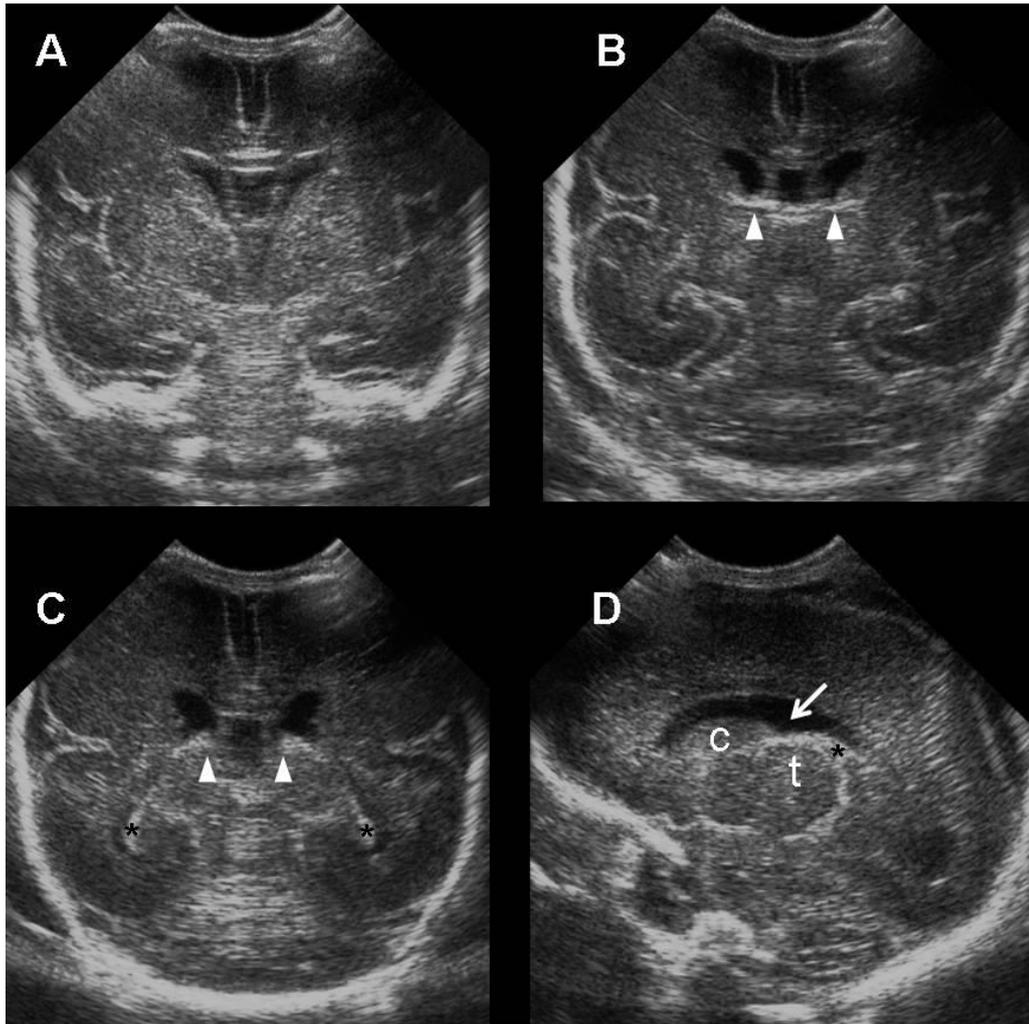


Figura 3

Alcune scansioni ecografiche transfontanelle che fanno parte del protocollo standard in uso presso la U.O.C. Patologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'Istituto Gaslini di Genova. In particolare, sono riportate tre scansioni coronali (A, B, C) e una scansione parasagittale (D), nelle quali non sono visibili segni di GMH-IVH. Le punte di freccia indicano l'origine anteriore dei plessi corioidei dei ventricoli laterali, la freccia indica il solco talamo-caudato e gli asterischi i plessi corioidei. Le scansioni C e D appartengono a due pazienti nei quali la RM con sequenza SWI ha invece evidenziato la presenza di depositi emosiderinici lungo le pareti dei ventricoli laterali (**Figura 2**, in alto), che rappresentano esiti di GMH-IVH di basso grado precedentemente non identificata mediante la sola US cerebrale (18).

2.4.2 Risonanza Magnetica Cerebrale

La RMc è un'indagine più accurata riservata a neonati che necessitano di un ulteriore approfondimento strumentale in relazione ad eventuali sintomi neurologici la cui causa non venga individuata con l'utilizzo dell'US cerebrale. Il problema principale nell'esecuzione di una RMc su di un neonato è quello di riuscire a ridurre i movimenti al fine di ottenere una scansione ottimale dell'encefalo che altrimenti ne risentirebbe particolarmente in qualità. A questo scopo si cerca di effettuare la risonanza durante il sonno spontaneo, per questo i neonati vengono alimentati con latte (materno o formulato) circa 30 minuti prima dell'inizio dell'esame. Inoltre, la protezione dal rumore viene raggiunta mediante apposite cuffie auricolari e pasta al silicone per protesi acustiche; viene utilizzato un apposito "guscio" imbottito interposto tra il magnete e il paziente. In caso di necessità può essere somministrato midazolam per via orale al dosaggio di 0,2-0,3 mg/kg (diluito in S.G. 33%) oppure, quando disponibile accesso venoso, per via e.v. al dosaggio di 0,1-0,2 mg/kg. Il protocollo standard per neonati attualmente in uso presso la U.O. Neuroradiologia dell'Istituto G. Gaslini include scansioni assiali con sezioni di spessore pari a 3 mm (sequenze T1 e T2-pesate), scansioni coronali con sezioni di spessore pari a 3 mm (sequenza T2-pesata) e scansioni sagittali con sezioni di spessore pari a 3 mm (sequenza T1-pesata). La sequenza pesata in diffusione (b value: 1,000 s/mm²) e in suscettibilità magnetica (SWI) fanno parte del protocollo standard. I parametri utilizzati per la sequenza SWI sono i seguenti: TR/TE, 33/48 ms; flip angle, 15°; FOV, 120×120 mm; matrix size, 152×137; tempo di acquisizione totale 2 min 57 s. Le aree di perdita di segnale in SWI visibili lungo le pareti dei ventricoli laterali o nel solco caudo-talamico, prive di continuità e pertanto non suggestive

di strutture venose, vengono interpretate come depositi emosiderinici intraventricolari o subependimali ovvero l'esito di una pregressa GMH-IVH. Quindi, attraverso l'utilizzo di questa metodica riusciamo ad individuare GM-IVH di grado I e II di *Papile* che altrimenti risulterebbero di difficile identificazione (18).

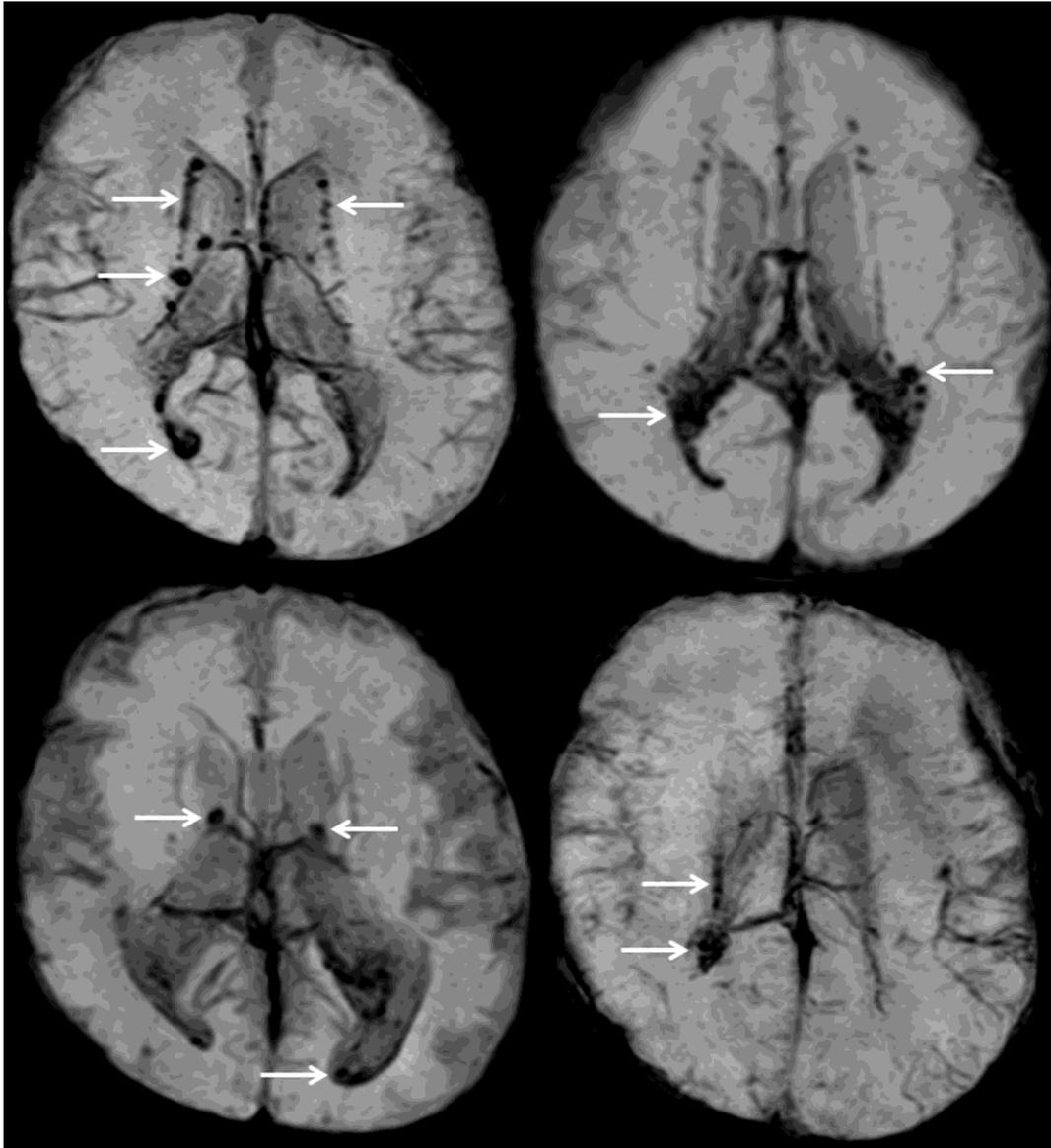


Figura 4

RM cerebrale (sequenza SWI) effettuata in quattro pazienti alla età del termine (età post-mestruale 39-41 settimane) con ecografie transfontanellari seriate negative (le immagini ecografiche dei due pazienti in alto sono riportate nella **Figura 2**, scansioni C e D). Le frecce indicano molteplici piccole aree di perdita di segnale nel sistema ventricolare e lungo l'ependima, espressione di depositi emosiderinici, esiti di pregresse GMH-IVH non identificate mediante ecografia transfontanellare (18).

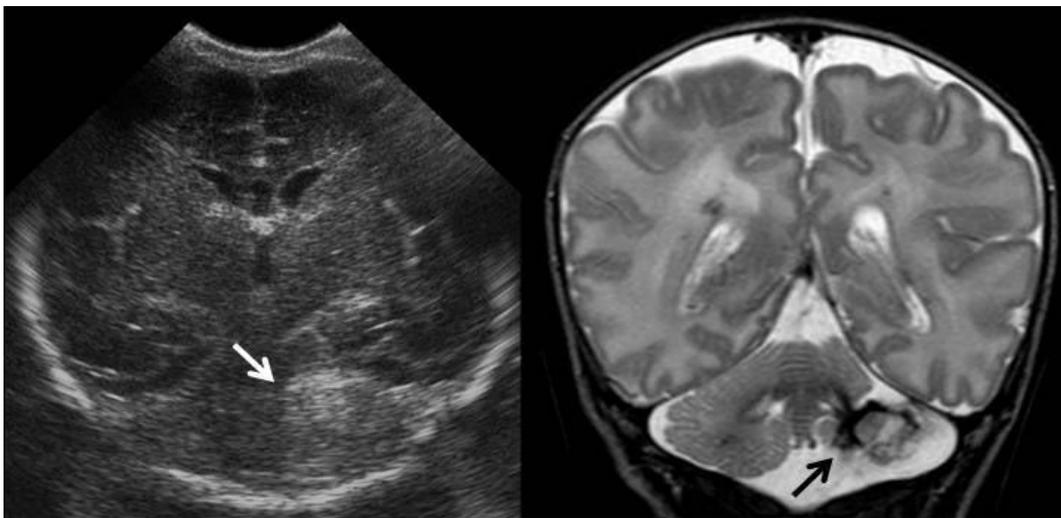


Figura 5

CBH estesa a sede emisferica sinistra riscontrata mediante US cerebrale attraverso la fontanella anteriore. La RM (sequenza T2-pesata) ha confermato la diagnosi ecografia, evidenziando la perdita pressoché completa dell'emisfero cerebellare sinistro (freccia) (18).

Capitolo 3. Trasporto neonatale

La tutela della salute in ambito materno infantile costituisce un impegno di valenza strategica dei sistemi socio-sanitari per il riflesso che gli interventi di promozione della salute, di cura e riabilitazione in tale ambito hanno sulla qualità del benessere psico-fisico nella popolazione generale attuale e futura. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha individuato nel miglioramento della qualità della vita della madre e del bambino uno degli obiettivi sanitari prioritari a livello mondiale.

La presenza sul territorio nazionale di punti nascita con caratteristiche assistenziali diverse, classificati su diversi livelli sulla base della capacità di erogare tipologie di assistenza differenziate, rende necessaria l'esistenza di uno strumento che garantisca la migliore assistenza possibile per la gestante con gravidanza a rischio o per il neonato indipendentemente dal punto nascita a cui fanno riferimento.

La rete per la presa in carico e la cura per madre e neonato deve essere in grado di intercettare in modo capillare sul territorio l'insorgere dei problemi e gestire, in relazione al livello di assistenza necessario, l'individuazione del luogo e del *setting* organizzativo per la cura (Punti Nascita di diverso livello).

A tal fine sono previsti due livelli di assistenza:

1. Centri di I livello: assistono gravidanze e neonati in ambito fisiologico, a basso rischio ostetrico o di piccola/media patologia. Il numero dei parti dovrebbe essere superiore a 1000/anno, compatibilmente con la conformazione territoriale, numerosità e densità della popolazione; la soglia minima è di almeno 500 parti/anno. Qui possono nascere neonati di età gestazionale superiore alle 34

settimane che non richiedono ricovero in TIN e integrazione funzionale con lo STEN.

2. Centri di II livello: assistono gravidanze e parti a rischio. Questi punti nascita sono dotati di un'unità di Patologia Neonatale e Terapia Intensiva Neonatale (TIN) in grado di assistere neonati pretermine di età gestazionale inferiore alle 34 settimane e di peso alla nascita inferiore ai 1500 grammi. Alcuni centri di secondo livello che presentano condizioni ottimali in termini di attrezzature, organici e competenze, vengono riconosciuti unità ospedaliere “di II livello *plus*” e possono assistere neonati pretermine inferiori a 30 settimane di età gestazionale, di peso inferiore a 1250 grammi.

In questo ambito si inseriscono il Servizio di Trasporto in Emergenza del Neonato (STEN) insieme al Servizio di Trasporto Assistito Materno (STAM), strumenti fondamentali per la migliore assistenza alla nascita. Essi entrano in gioco quando la gestante con gravidanza a rischio o il neonato richiedano un livello di assistenza superiore, non erogabile nel punto nascita di ricovero.

Il sistema si pone l'obiettivo di ottenere un collegamento funzionale tra strutture di diverso livello al fine di erogare cure ostetriche e perinatali appropriate secondo il livello di necessità, rispettando i principi di appropriatezza, di utilizzo ottimale delle risorse e della sicurezza madre-neonato.

Questo sistema viene garantito dal Decreto Ministeriale 24 aprile 2000 “Adozione del progetto obiettivo materno infantile relativo al Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1998-2000” (POMI) si legge:

“Il trasporto della gravida e del neonato deve essere considerato una componente essenziale di un piano di regionalizzazione delle cure perinatali. Le Regioni, nell'ambito dei servizi afferenti all'area della Emergenza (D.E.A., servizio 118 ecc.) devono formalizzare il Servizio di Trasporto Assistito Materno (S.T.A M.) ed il Servizio di Trasporto di Emergenza Neonatale (S.T.E.N.).”

I sistemi di trasferimento materno e neonatale, a livello regionale, devono essere pianificati e realizzati in modo da fungere da cerniera di collegamento tra punti nascita di I Livello e centri di II livello, seguendo il modello organizzativo *Hub e Spoke*, considerato a livello internazionale come il sistema più efficace per garantire appropriatezza, sicurezza, efficacia ed efficienza dell'assistenza perinatale.

Assistere, infatti, una donna in stato gravidico con importanti quadri di patologia materno/fetale o un neonato che necessita di elevati livelli di assistenza è complesso in quanto richiede appropriata tecnologia e personale idoneo, disponibili esclusivamente in centri caratterizzati da alti volumi di attività.

Garantire che la donna in gravidanza o il neonato raggiungano in sicurezza e in tempi adeguati l'unità operativa in grado di fornire le cure perinatali necessarie è possibile grazie alla creazione di un collegamento funzionale tra strutture ospedaliere di diversi livelli, anche attraverso uno specifico sistema di trasferimento materno/neonatale, qualora la struttura di riferimento non sia idonea. In questo contesto operativo distingueremo per operatività e funzionalità i due modelli di trasporto dedicati alla gestante (STAM) ed al neonato (STEN).

3.1 Servizio di Trasporto Assistito Materno (STAM)

Il Servizio di Trasporto Assistito Materno o trasporto in utero (STAM) è la modalità di trasferimento di una paziente con gravidanza a rischio che necessita di cure a maggior

livello di complessità per patologie materne, fetali o entrambe rispetto a quelle che possono essere erogate dalla struttura ospedaliera di appartenenza.

Lo STAM è assicurato dalla rete dell'emergenza-urgenza 118, che viene attivata dalla U.O. Ginecologico-Ostetrica dove è stata accolta la gravida. Il trasferimento viene operato sotto la responsabilità dell'U.O. Ostetrica che lo richiede verso il centro di II livello ostetrico o verso il II livello neonatale a seconda della patologia emergente prevalente, materna o fetale.

Si possono definire due tipi di trasferimento della donna gravida:

- Elettivo: dopo identificazione di una patologia malformativa dell'accrescimento fetale o sistemica materna che indichi l'invio ad un reparto di II livello (*Hub*) da parte di un reparto di I livello (*Spoke*); questa tipologia consente una gestione programmabile del trasporto che comunque comporta una disponibilità, anche se non immediata, di un posto in TIN (Terapia Intensiva Neonatale).
- Urgente: in seguito all'instaurarsi di una condizione acuta materna e/o fetale che necessiti di un rapido ricovero in un centro di livello superiore. In questo caso si necessita di una disponibilità effettiva ed immediata di posti letto e professionisti (sia nel versante ostetrico che neonatologico) al fine di affrontare l'emergenza. Il trasporto "in utero", quando praticabile, è sicuramente da preferire rispetto al trasporto neonatale. Le evidenze scientifiche dimostrano infatti come mortalità e morbilità dei nati pretermine siano minori nei nati in strutture dotate di TIN rispetto ai nati in strutture che ne sono sprovviste e successivamente trasferiti.

3.1.1 Indicazioni

I criteri che impongono lo STAM sono:

- Minaccia di parto pretermine e/o pPROM ad epoche gestazionali superiori a 23 ed inferiori a 32 settimane e/o per peso fetale stimato inferiore a 1500g;
- Pre-eclampsia insorgente tra 23 e 31+6 settimane non gestibile nel centro *spoke*, sindrome HELLP, emolisi (*H: hemolysis*), ipertransaminasemia (*EL: elevate liver enzymes*) e piastrinopenia (*LP: low platelet count*) se la paziente è trasferibile;
- Emorragia *antepartum* (dopo remissione del sanguinamento, in condizioni di benessere materno e fetale), placenta previa centrale o placenta accreta diagnosticata in epoca < 32 settimane, sintomatica che necessiti di ricovero per alto rischio di parto;
- Patologie materne complesse con danno funzionale di organo che richiedano competenze plurispecialistiche o con possibilità di parto prima di 32 settimane;
- Sepsi materna senza MOF (*multi-organ failure*) e senza cardiocotografia (CTG) patologico;
- Gestanti portatrici di HIV per il parto presso i centri di II livello individuati dalla conferenza stato Regioni del 2010.

La diagnosi di minaccia di parto pretermine si basa sulla valutazione dell'attività contrattile (dolorosa, da travaglio attivo) e sullo stato del collo uterino (cervicometria con *cut-off* di 18 mm e/o *funneling*, PAR test positivo).

3.1.2 Controindicazioni

Le principali controindicazioni al trasferimento sono:

- elevato rischio di parto durante il trasferimento;
- evidenza di condizioni fetali critiche che indichino la necessità di un parto immediato;

- condizioni materne instabili che possano richiedere un intervento medico durante il trasferimento (metrorragia in atto, ipertensione non controllabile, ecc.);
- qualsiasi altra patologia che crei instabilità delle condizioni materne.

Esistono situazioni in cui è preferibile non effettuare il trasferimento, perché la patologia presente è incompatibile con la vita e quindi l'esecuzione del trasporto non è di alcun beneficio per il neonato:

- Sindrome di Potter (agenesia renale, ipoplasia polmonare);
- Trisomia 13, 15 o 18 (a meno che non vi siano dubbi sulla diagnosi);
- Neonato anencefalo (a meno che non vi sia la possibilità di donazione d'organi);
- Neonato di peso estremamente basso che non mostra risposta dopo 20' di manovre di rianimazione;
- Età gestazionale <23+0 settimane;
- Condizioni fetali di gravità tale da richiedere un parto immediato;
- Condizioni metereologiche sfavorevoli.

Nel caso sussistano controindicazioni al trasferimento è necessario condividere il piano assistenziale con i professionisti del Centro *Hub* e, se possibile, procrastinare il momento del parto fino all'arrivo dell'équipe neonatologica onde assicurare le migliori condizioni di rianimazione.

Nella programmazione di un trasferimento è necessario prendere in considerazione il tempo presunto prima del parto pretermine e la durata del viaggio compreso il trasferimento presso il centro *Hub* più vicino dotato delle risorse necessarie.

Capitolo 4. Il Sistema di trasporto in emergenza del neonato (STEN)

Lo STEN provvede al trasferimento del neonato critico, qualora non sia trasportabile la madre, all'interno della rete perinatale regionale. Esistono delle condizioni in cui la sua attivazione è ritenuta necessaria (D.M. 24 aprile 2000):

“È indicato il trasferimento della gestante qualora l'U.O. dove essa è accolta non risponda alle caratteristiche indicate per assistere adeguatamente la condizione materno e/o fetale che è presente o presumibilmente potrebbe verificarsi, qualora non sussistano condizioni cliniche che controindichino il trasferimento stesso (metrorragia imponente, travaglio di parto avanzato, ecc.)”

Il trasferimento di neonati da U.O. di I livello deve avvenire verso un U.O. di livello superiore, ossia ad unità operativa ove siano presenti “Cure Intensive Neonatali”, competenze di tipo chirurgico pediatrico o specialistiche di riferimento.

4.1 Tipi di trasporto neonatale e modelli di STEN

Sono individuabili diversi tipi di trasporto neonatale:

- Trasporto Primario: dal punto nascita alla Terapia Intensiva Neonatale (TIN);
- Trasporto Interterziario: trasporto del neonato tra centri TIN per l'esecuzione di particolari indagini diagnostiche e/o procedimenti terapeutici altamente specializzati (chirurgia pediatrica, neurochirurgia, cardiocirurgia, dialisi, oculistica, ecc.);
- Back-transport: invio del neonato, guarito dalla patologia acuta, in un centro ad intensità di cura inferiore (es. punto nascita di origine o centro più vicino alla residenza della famiglia). Il *back-transport* va promosso in tutti i contesti, in

quanto, oltre a rappresentare un ovvio vantaggio economico, permette di evitare il sovraffollamento delle TIN e consente allo stesso tempo il riavvicinamento del neonato alla famiglia.

Per quel che concerne il trasporto primario, la Società Italiana di Medicina Perinatale ha individuato le categorie di neonati che richiedono il trasferimento presso una struttura di

Il livello:

- neonati con grave patologia respiratoria che necessitano di assistenza respiratoria intensiva;
- neonati con stress respiratorio di media entità con evidente e progressivo peggioramento clinico ed in condizioni cliniche “instabili”;
- neonati con basso peso alla nascita <1500g e/o età gestazionale <32 settimane;
- neonati con patologia chirurgica bisognosi di cure intensive pre e post chirurgiche;
- neonati con evidente compromissione delle funzioni vitali e che richiedono interventi diagnostici e terapeutici invasivi e/o particolarmente complessi;
- neonati che presentano sindrome ipossico–ischemica (*Sarnat* II-III grado);
- neonati che necessitano di particolari indagini strumentali, non eseguibili in loco possono essere momentaneamente trasportati e, dopo aver effettuato l’indagine, ritornare al presidio di nascita.

L’incidenza del trasporto neonatale varia tra lo 0.7 e il 2.8% dei nati, in relazione sia alla proporzione di gravidanze patologiche che alla capacità di intercettare durante la gestazione criticità o potenziali rischi. Anche in condizioni ideali di *screening* delle gravidanze a rischio è possibile che a causa del verificarsi di eventi assolutamente non prevedibili e prevenibili sia necessario il trasferimento del neonato presso il centro *Hub* provvisto di Unità di Terapia Intensiva Neonatale o presso strutture iperspecialistiche.

La prematurità complessivamente incide per circa il 5–7 % dei parti (19) (Società Italiana di Neonatologia) mentre la prematurità con bassa età gestazionale incide per il 1–1.5% dei nati ed è responsabile di oltre il 50% della mortalità neonatale e infantile e di buona parte delle problematiche neuro comportamentali con deficit dello sviluppo.

Lo STEN va inoltre attivato quando è elevato il rischio di parto durante il trasporto della donna e quando le condizioni cliniche di questa non ne consentono il trasporto in sicurezza.

4.2 Modalità di attivazione dello STEN

4.2.1 STEN a chiamata

La richiesta di trasporto avviene tramite telefonata ad un numero dedicato della TIN oppure tramite telefonata al centro di coordinamento dello STEN da parte del medico del punto nascita periferico richiedente il trasferimento. I dati relativi al trasporto devono essere annotati su un apposito registro e deve comprendere: la data e l'ora della richiesta, il medico richiedente il trasporto, il nominativo del paziente, i suoi dati anagrafici, il motivo del trasferimento, il centro trasferente e la destinazione. Il medico di guardia del reparto o del centro di coordinamento, verificata l'urgenza del trasferimento, attiva il mezzo di trasporto che ritiene più idoneo (ambulanza o elicottero), informa il medico di turno presente in reparto oppure disponibile in regime di reperibilità per il trasporto e l'infermiera del turno che verrà destinata per il trasporto. Per il modello STEN a chiamata, durante le ore che sono coperte dal regime di reperibilità stabilito dalla Direzione dell'Ospedale il medico in turno di trasporto risponderà alla richiesta in regime di pronta disponibilità, rendendosi disponibile nel più

breve tempo possibile. Se lo STEN è attivato durante le ore di normale attività assistenziale il medico in turno di trasporto sarà presente in servizio presso la TIN e sarà quindi immediatamente disponibile. Per il personale infermieristico può esserci una duplice possibilità. Nel caso nel quale sia prevista la reperibilità infermieristica vale la modalità precedentemente descritta; nel caso in cui l'infermiere preposto allo STEN sia regolarmente in servizio, dovrà essere prevista la possibilità che tale infermiere si stacchi per effettuare il trasporto senza ovviamente che questo pregiudichi l'attività assistenziale in TIN. La responsabilità del buon funzionamento di tali modelli organizzativi è del Direttore della TIN, dello STEN, e dei/delle rispettivi caposala, laddove presenti.

4.2.2 STEN dedicato.

Per il modello STEN dedicato la possibilità organizzativa potrebbe essere duplice con un medico sempre disponibile per attivarsi ad una richiesta di intervento 24/24H e un altro neonatologo, a seconda dei volumi di attività, che svolga una attività diurna e una reperibilità notturna in caso di richieste contemporanee non differibili. Lo stesso modello organizzativo è applicabile al personale infermieristico. Per quanto riguarda l'autista dell'ambulanza o l'equipaggio dell'elicottero le modalità saranno decise dalle rispettive direzioni aziendali. Le rispettive risposte dovranno essere contenute nel più breve tempo possibile. All'interno del reparto TIN oppure presso il centro di coordinamento è appeso un elenco immediatamente e facilmente consultabile riportante tutti i numeri, aziendali e personali, dei medici ed infermiere operanti nello STEN. Secondo le Raccomandazioni dell'Organizzazione del Servizio di Trasporto in Emergenza del Neonato si dovrebbe considerare una linea telefonica dedicata, possibilmente un operatore dedicato e la possibilità di registrare ogni chiamata con

testo, ora, provenienza e motivazione. Questo modello è difficile da generalizzare: si pensi per esempio ad uno STEN legato ad una TIN con bassi volumi di trasferimenti e con personale a rotazione impegnato nel servizio. Per altri modelli organizzativi, come per esempio lo STEN dedicato, modelli simili a quelli in uso per il 118/112 sono certamente più facilmente applicabili.

Nel panorama nazionale dei sistemi di emergenza è fondamentale la redazione, promulgazione ed applicazione di un protocollo operativo aziendale (procedure attuative) per il trasferimento del neonato patologico e l'opportunità di un registro cartaceo/ elettronico, riportante tutte le richieste di attivazione nel dettaglio.

Capitolo 5. Trasporto Neonatale Situazione Italiana

Dai dati emersi da una *survey* sui centri STEN attivi sul territorio nazionale condotta nel 2019 e promossa dal Direttivo del Gruppo di Studio sul Trasporto Neonatale, è emerso che in Italia sono attivi 53 centri che effettuano lo STEN.

L'indagine è stata effettuata tramite l'invio di un questionario, precedentemente sottoposto all'approvazione del Direttivo della SIN, ai centri UTIN sede di STEN, con l'obiettivo di fornire una mappa dell'attuale offerta assistenziale, valutare le criticità, sviluppare i razionali miglioramenti nella qualità dell'assistenza e sicurezza, identificare le priorità e programmare le manovre d'intervento da proporre al tavolo tecnico del Ministero della Salute.

I 53 centri STEN assicurano una copertura in pratica totale del territorio nazionale (20). Il servizio è ancora assente, sebbene siano in avanzata fase di completamento le procedure necessarie, nella parte meridionale della Sardegna per le competenze della UTIN di Cagliari. Permane assente lo STEN in Valle d'Aosta anche per l'assenza di una UTIN nel territorio regionale. La tipologia delle strutture sede di STEN è ripartita in 3 Aziende Pubbliche ASL, 31 Aziende Pubbliche Ospedaliere, 16 Policlinici Universitari, 1 Ospedale Classificato e 2 Case di Cura convenzionate. La dotazione dei posti letto di UTIN ≤ 10 (*range* 4 - 10) è presente nel 79,2% (42/53) delle strutture; questo numero varia se le quattro strutture di Torino, che hanno tutte un numero di posto letto <10 , vengono considerate unite come in questo caso, oppure separate.

Il Centro di Coordinamento (CdC) per la risposta alle richieste di trasferimento è affidato nella maggior parte dei casi alle UTIN di riferimento (38 in totale), mentre in 13 U.O. l'organizzazione è fornita dal 112; il Lazio è l'unica regione dotata di un

Centro di Coordinamento, istituito con apposite delibere regionali e affidato alla U.O. STEN dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico Umberto I, che gestisce tutte le richieste per i trasferimenti in ambito regionale e gli aviotrasporti.

Tutte le U.O. STEN dispongono di una copertura 24/24H e distribuite in 47 team attivabili su richiesta, 1 parzialmente dedicato e 5 esclusivamente dedicati. Medici specialistici in neonatologia e un infermiere della UTIN costituiscono il personale del team di trasporto; solo in due casi l'infermiere è fornito dal 112 in modo esclusivo o parziale. In 13 casi l'autista è fornito dall'Azienda, in 21 casi dal 112 e nei restanti 19 casi dal privato/convenzionato.

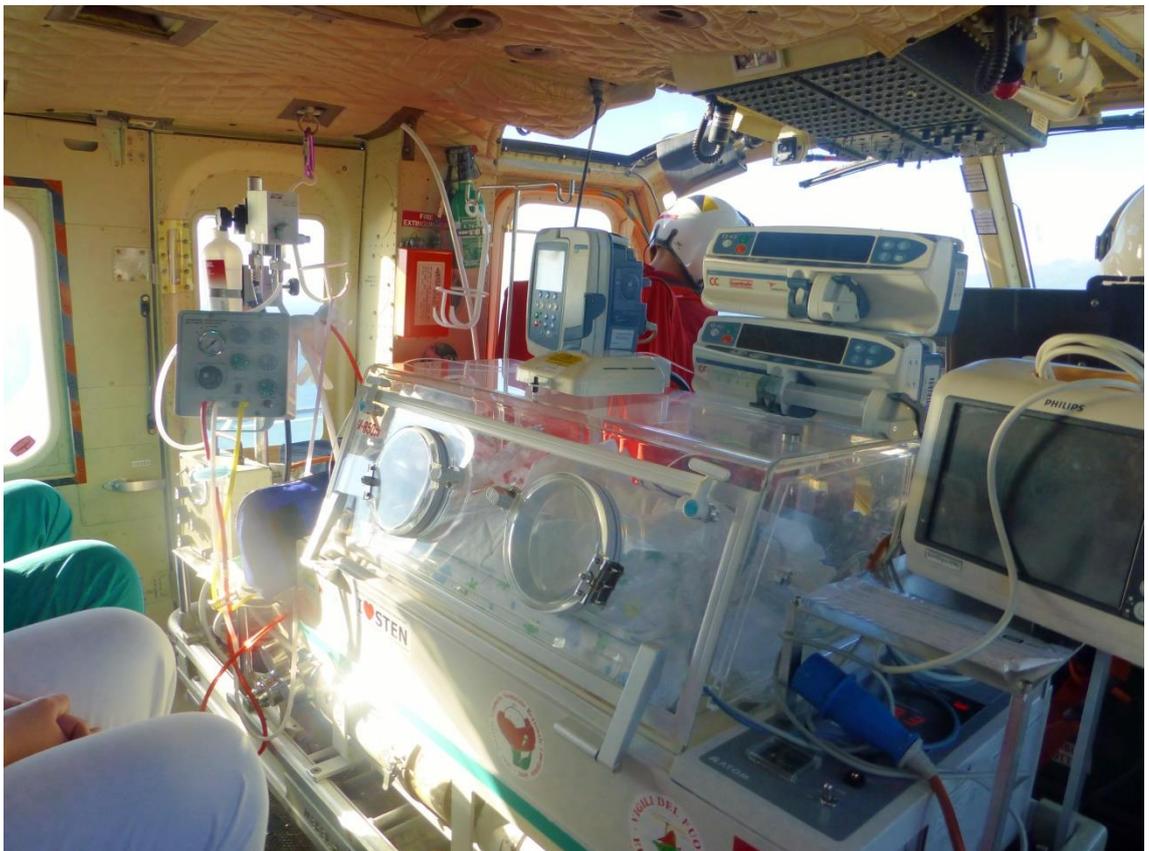
Nei 53 U.O. STEN esaminati il trasporto avviene con un mezzo di soccorso avanzato dedicato aziendale in 28 casi, con un mezzo messo a disposizione dal 112 in 14 casi e con un mezzo privato/convenzionato nei restanti 11 casi.

L'eliambulanza è a disposizione per 17 sten, soltanto 5 STEN dispongono di mezzo aereo.

Questi centri assicurano una copertura totale in 11 regioni e parziale in 3 (Emilia Romagna, Puglia, Sicilia). Il Servizio è completamente assente in 5 regioni (Valle d'Aosta, Umbria, Abruzzo, Calabria, Sardegna). Nel 2014 sono stati trasferiti complessivamente 6.298 neonati di cui 522 altamente prematuri, ossia con età gestazionale (EG) inferiore alle 28 settimane. La media del tempo di trasferimento è pari a 112 minuti. Solo 21 centri (47,7%) trasportano lattanti: bambini con età maggiore di 28 giorni, se nati a termine e con 44 settimane corrette di età gestazionale, se nati pretermine. Può trattarsi di bambini fino ai 10 Kg di peso corporeo e fino ad un anno di età. Solo una parte dei centri che trasportano il lattante lo fanno per qualsiasi patologia: respiratoria, cardiologica, chirurgica o malformativa; un solo centro trasporta anche i lattanti traumatizzati.

Due di questi centri trasportano solo quelli affetti da patologia respiratoria. Si utilizzano generalmente, ma non sempre, ambulanze dedicate ai neonati, con apparecchiature e strumentazioni adeguate al peso e all'età. Emerge dunque un sistema di trasporto disomogeneo e incompleto su tutto il territorio nazionale, con carenze o addirittura assenze in alcune regioni oppure con trasporti “preferenziali” in altre.

Figura 6:STEN in azione su elicottero VVF AB412.



5.1 STEN Liguria

Lo STEN in Liguria è attivo continuativamente dal 1° febbraio 1995. Da allora ha realizzato circa 7500 trasporti circa (95% con ambulanza; 4-5% con elicottero o altri mezzi aerei).

L'organico dello STEN è costituito da medici e infermiere in ruolo presso la U.O.C. di Patologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'Istituto Gaslini di Genova.

Il modello di STEN adottato dalla Regione Liguria prevede un Centro di Coordinamento che è responsabile della gestione dei trasferimenti ed è funzionalmente inserito nel centro di assistenza neonatale di II livello, presso l'Istituto Gaslini, dove sono disponibili non solo le cure intensive neonatali, ma anche tutte le competenze specialistiche pediatriche.

Il Centro di Coordinamento assolve ad attività di consulenza telefonica ai centri nascita, di smistamento delle richieste di trasporto alle U.O. riceventi secondo un modello basato sull'intensità di cura, sulla valutazione delle priorità, in caso di chiamate in contemporanea, in relazione alla gravità dei casi clinici ed agli eventuali problemi che emergono durante il trasferimento.

È strettamente collegato alla rete di assistenza perinatale con compiti di formazione e aggiornamento teorico-pratico del personale del servizio e di quello delle unità perinatali di I livello, di elaborazione di protocolli diagnostico-assistenziali specifici per il trasporto, di monitoraggio dell'adeguatezza dei mezzi di trasporto, dei presidi diagnostico-terapeutici e della qualità delle cure erogate durante il trasporto, dei rapporti di collaborazione con i servizi appartenenti al Sistema di Emergenza Sanitaria 118.

Il personale dello STEN deve essere individuato fra operatori che abbiano una documentata esperienza formativa e professionale in terapia intensiva neonatale e deve essere funzionalmente integrato a quello dell'area intensiva; il servizio deve essere coperto attraverso turni di reperibilità.

In generale, per essere ammessi alla attività dello STEN, che è un'attività di alta specializzazione, devono essere soddisfatte alcune condizioni essenziali. Il personale medico deve essere certificato secondo la attuale normativa per essere assunto in un reparto di terapia intensiva neonatale, deve essere specialista in Pediatria e possedere le seguenti *skills* tecniche e conoscenze generali.

Skills tecniche:

- intubazione endotracheale, via orale e nasale;
- ventilazione con maschera;
- posizionamento linea venosa periferica;
- posizionamento catetere venoso centrale per via periferica;
- posizionamento catetere venoso ombelicale;
- posizionamento catetere arterioso ombelicale;
- toracocentesi;
- conoscenza dei principi di ventilazione meccanica neonatale;
- conoscenza del ventilatore / dei ventilatori in uso allo STEN;
- utilizzo delle varie modalità di O2 terapia (maschera, cannule nasali);

- utilizzo ossido nitrico;
- somministrazione di surfattante;
- posizionamento linea infusionale intraossea;
- posizionamento linea arteriosa periferica;
- utilizzo del defibrillatore.

Conoscenza generale:

- capacità di gestione autonoma di condizioni che possono potenzialmente mettere in pericolo la vita;
- arresto cardio-polmonare;
- condizioni con perdita di aria (pneumotorace, pneumomediastino, pneumopericardio);
- cardiopatie congenite e disturbi del ritmo;
- shock;
- sepsi;
- condizioni addominali di pertinenza chirurgica, come onfalocele, gastroschisi, ostruzione intestinale, perforazione intestinale ed altre comuni urgenze chirurgiche;
- traumi alla nascita;
- encefalopatie ipossico ischemiche di varia origine;

- convulsioni neonatali;
- emorragia intracranica;
- malattie metaboliche;
- coagulopatie;
- sindromi malformative anche complesse;
- pazienti ai limiti della vivibilità, estremamente prematuri;
- prematurità;
- ritardi di crescita intrauterini;
- figli di madre diabetica.

Curriculum generale:

- interpretazione di esami radiologici;
- interpretazione dei comuni esami di laboratorio del neonato;
- farmacopea neonatale;
- gestione dei liquidi;
- conoscenza della strumentazione in uso (ambulanza ed elicottero compresi);
- nozioni almeno di base medico legali ed etiche;
- modalità di documentazione;
- gerarchia della composizione della equipe di trasporto;

- sicurezza a bordo dei mezzi impiegati e comportamento in caso di incidente;
- capacità di pubbliche relazioni;
- utilizzo dei mezzi di comunicazioni in uso allo STEN;
- aspetti specifici di fisiologia neonatale applicata al trasporto;
- aspetti psico-sociali legati al trasporto;
- controllo delle infezioni;
- monitoraggio della qualità durante il trasporto.

Il responsabile dello STEN e la caposala della U.O.C. di Patologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'Istituto Gaslini hanno la responsabilità di valutare le competenze degli operatori inseriti o da inserire nella attività dello STEN.

La preparazione per gli operatori ancora non pronti per lo STEN avviene all'interno del reparto, sotto la supervisione del responsabile e del/della caposala. Le persone inserite nell'organico dello STEN sono in condizioni di svolgere l'attività di diagnosi e cura per la particolare popolazione costituita dai neonati che necessitano di trasferimento urgente (19).

5.2 Ammissibilità al trasferimento

Il trasferimento si ritiene ammissibile ogni qualvolta le condizioni cliniche del neonato, di età compresa dalla nascita al compimento del 30° giorno di vita non siano compatibili con il livello di cura erogato dalla struttura ospitante il paziente stesso (I livello):

- in caso di neonati con grave patologia respiratoria, che necessitano di assistenza respiratoria intensiva (ventilazione meccanica, nCPAP);
- in caso di neonati con basso peso alla nascita (<1500 g) e/o età gestazionale <34 settimane;
- in caso di neonati con patologia chirurgica che necessitano di cure intensive e neonati con evidente compromissione delle funzioni vitali e che richiedono interventi diagnostici, terapeutici invasivi e/o particolarmente complessi;
- in caso di neonati che richiedono il posizionamento e il mantenimento di un drenaggio pleurico, pericardico o peritoneale, che richiedono il posizionamento e il mantenimento di un catetere centrale con tecnica percutanea o chirurgica;
- in caso di neonati che necessitano di particolari indagini strumentali, non eseguibili in loco (possono essere momentaneamente trasferiti, e dopo aver effettuato l'indagine, ritornare al presidio di nascita).

È altresì verosimile che anche in assenza di una diagnosi certa o di ipotesi diagnostiche, ma con un quadro di peggioramento progressivo delle condizioni cliniche, o in caso di sospetto di una grave patologia da confermare, si renda necessaria l'attivazione dello STEN e la presa in carico di tali neonati.

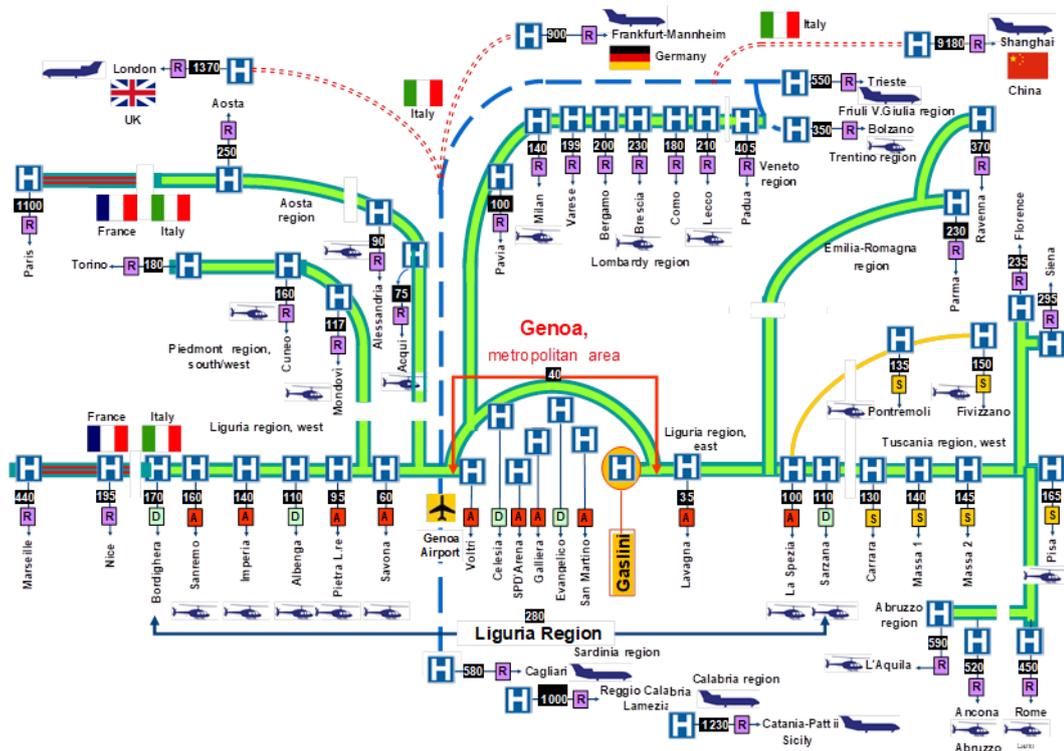
5.3 Territorio geografico di competenza e strutture ospedaliere coinvolte

L'Istituto Gaslini di Genova è il solo centro di II livello o di Cure Intensive neonatali della Regione Liguria e ad esso per competenza fanno riferimento tutti i neonati liguri che necessitano di assistenza avanzata.

I punti nascita liguri (di I livello) di competenza dello STEN sono ad oggi 10, così suddivisi:

1. Area Metropolitana di Genovese: Ospedale San Martino, Ospedale Galliera, Ospedale di Sampierdarena, Ospedale di Voltri.
2. Area Levante: Ospedale di La Spezia, Ospedale di Lavagna.
3. Area Ponente: Ospedale di Savona, Ospedale di Pietra Ligure, Ospedale di Imperia, Ospedale di Sanremo.

Figura 7: Geographical Area Service STEN Ospedale Gaslini Liguria.



Nella figura sono riportati tutti gli ospedali serviti dallo STEN Liguria. Quelli indicati con la lettera “A” (*active*) sono gli ospedali attivi in Liguria; quelli indicati con la lettera “D” (*discontinued*) sono quelli attualmente non più funzionanti ma attivi in passato, quelli con la lettera “S” (*suspended*) sono attualmente attivi ma sospesi dal servizio STEN; quelli con la lettera “R” (*random*) sono attualmente saltuariamente serviti dallo STEN.

Per raggiungere i singoli ospedali l'autista dell'ambulanza sceglie le vie stradali più brevi possibili salvo indicazioni diverse da parte del medico dello STEN. L'utilizzo di sistemi acustici e luminosi di segnalazione durante il trasporto viene deciso dal medico dello STEN in accordo con l'autista. I punti di atterraggio dell'elicottero vengono scelti dall'equipaggio dei Vigili del Fuoco, possibilmente vicini ai punti nascita; il trasferimento dell'équipe dello STEN dall'elicottero al reparto richiedente e viceversa è a cura del 118 locale. I tempi di percorrenza stradali sono molto variabili in quanto influenzati dalle condizioni del traffico; anche quelli dell'elicottero possono essere considerati indicativi, dal momento che sono influenzabili dalle condizioni meteorologiche o dall'obbligo di percorrenza di corridoi aerei che potrebbero variare di volta in volta.

Figura 8: Mappa della Liguria con i tempi di percorrenza relativi all'utilizzo dell'elicottero.



5.4 Mezzi e attrezzature dello STEN in Liguria

- 2 ambulanze (1 dedicata) della Pubblica Assistenza Croce Verde di Quinto;
- 2 elicotteri dei Vigili del Fuoco;
- 2 incubatori da trasporto da terapia intensiva (V 850 TR ATOM) provvisti di ventilatore meccanico (opzionale un secondo ventilatore per trasporto gemelli), di monitor cardiorespiratorio, di sistema di aspirazione e di una o più pompe per infusione;
- 1 pulsiossimetro;
- 1 emogasanalizzatore portatile;
- 1 defibrillatore;
- 1 analizzatore CO₂ transcutanea;
- set per ventilatore e NCPAP (Nasal Continuous Positive Airway Pressure);
- sonde per temperatura cutanea e rettale, utilizzabili anche in sede esofagea, bombole ossigeno e aria medica;
- farmaci.

Lo STEN ha anche la possibilità di utilizzare bombole per la somministrazione di ossido nitrico con relativo monitor per il controllo dei volumi di gas ispirati ed espirati.

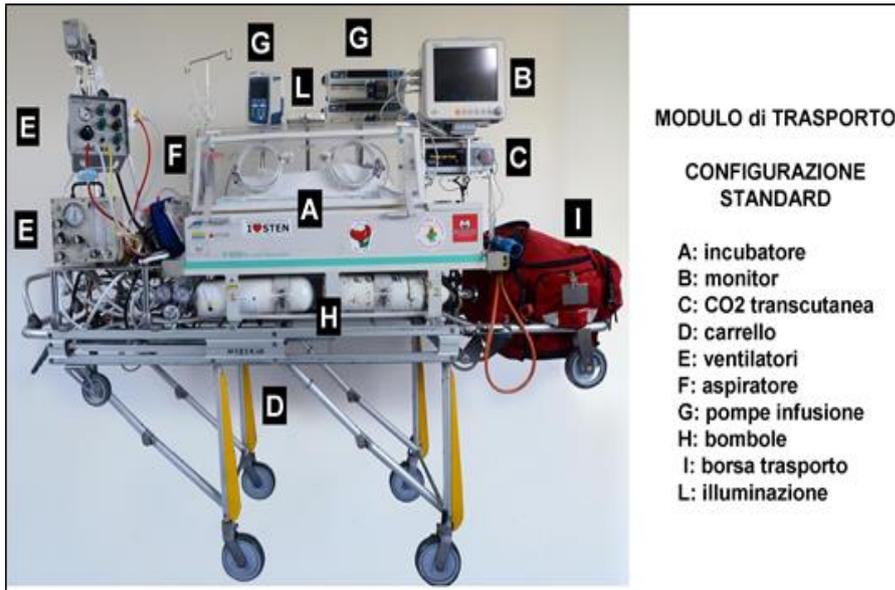
La borsa da trasporto, sempre presente a bordo del mezzo, contiene il materiale per l'intubazione, per il reperimento di accessi venosi ed arteriosi, il set per il ventilatore e nCPAP, la maschera laringea neonatale e i farmaci che possono rendersi necessari durante il trasporto.

La termoculla è dotata di un pannello frontale ribaltabile e di oblò, che rendono agevole l'accesso al neonato; inoltre è presente una fonte di illuminazione sul pannello superiore. È inoltre dotata di sistema di riscaldamento e di rilevazione della temperatura corporea, entrambi con allarmi.

La termoculla, quando staziona in reparto, deve essere sempre collegata alla presa di corrente, per essere pre-riscaldata e disponibile in caso di emergenza: questo perché la batteria, completamente carica (tempo di carica 8 ore), assicura il funzionamento con una autonomia di 90 minuti. Durante il trasporto, poi, la termoculla deve essere collegata alla presa di corrente 220V presente sull'ambulanza. Lo STEN, infatti, dispone di prese di corrente compatibili con tutti i presidi periferici usualmente serviti dal trasporto, in modo da poter alimentare la termoculla durante la stabilizzazione presso il centro richiedente.

L'ambulanza in dotazione è un mezzo dedicato al Trasporto Neonatale, dotata di un sistema di ancoraggio del modulo di trasporto con il pianale, che, nell'ambulanza prioritario, è ammortizzato. Essa è provvista di prese di corrente continua ed alternata, inverter, tre bombole di ossigeno e due bombole di aria compressa medicali. È poi disponibile una seconda ambulanza di riserva, in caso di emergenza, priva del piano ammortizzato che ha il pianale rigido.

L'elicottero in dotazione appartiene al corpo dei Vigili del Fuoco di Genova, lo STEN dispone di cavi elettrici e tubi per l'ossigeno dedicati per l'elicottero e compatibili con il modulo di trasporto, l'ancoraggio del modulo di trasporto avviene con le modalità stabilite dall'equipaggio dell'elicottero secondo i protocolli interni d'uso.



Capitolo 6. Materiali e Metodi

6.1 Obiettivo dello Studio

Lo scopo principale della tesi è stato valutare la relazione tra emorragia intraventricolare (IVH) e trasporto neonatale (STEN) nei neonati ricoverati presso la U.O.C. Patologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'Istituto Gaslini di Genova.

6.2 Disegno dello studio

Lo studio è di tipo osservazionale retrospettivo.

6.3 Popolazione e *setting*

Lo studio si è svolto presso la U.O.C. Patologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'Istituto Gaslini di Genova (a seguire definita TIN). I pazienti sono stati identificati retrospettivamente mediante una ricerca nel *database* elettronico della stessa U.O. tra i neonati ricoverati nel periodo compreso tra 1 gennaio 2012 ed il 31 dicembre 2021.

Questa popolazione è comprensiva sia di pazienti nati all'interno dell'Istituto Giannina Gaslini e successivamente ricoverati TIN, definiti "*Inborn*" che dei neonati nati in uno dei 10 punti nascita della Regione Liguria e successivamente trasferiti in TIN mediante STEN, definiti "*Outborn*".

6.4 Criteri di inclusione

Sono stati inclusi nello studio tutti i neonati con età gestazionale inferiore alle 34 settimane ricoverati presso la U.O.C. Patologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'Istituto Gaslini di Genova.

Tutti i pazienti arruolati dovevano essere stati sottoposti a protocollo diagnostico con RM cerebrale effettuata a 40 settimane di età postnatale corretta.

6.5 Criteri di esclusione

Sono stati esclusi tutti i neonati di età superiore a 34+0 e *back-transport* oltre ai neonati che presentavano emorragie cerebrali note, malformazioni note o evidenti, asfissia alla nascita, e presenza di cromosomopatie note. Inoltre sono stati esclusi dallo studio i pazienti per i quali non è stato possibile reperire tutti i dati necessari per mancanza di dati completi nel *database*.

6.6 Parametri dello studio

Sono state raccolte, dall'analisi delle cartelle cliniche di ciascun paziente, alcune caratteristiche anamnestiche e cliniche. In particolare sono stati presi in considerazione le seguenti variabili:

- Età gestazionale (EG)
- Peso alla nascita
- Data di nascita
- Luogo del parto: *Outborn* se nati in altra struttura ospedaliera e trasferiti subito dopo la nascita nella U.O.C. Patologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'Istituto Gaslini di Genova;
- Modalità di parto: eutocico o cesareo
- *APGAR 1'*
- *APGAR 5'*
- IVH (Si/No)
- Tipo IVH: Lieve (Grado I-II), Grave (Grado III-IV)

6.7 Popolazione dello studio

La popolazione complessiva ricoverata presso la U.O.C. del Servizio di Neonatologia dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova negli anni 2012-2021 è stata valutata in 5845 neonati di questi 3413 (58.4%) *Inborn* e 2432 (41.6%) *Outborn*.

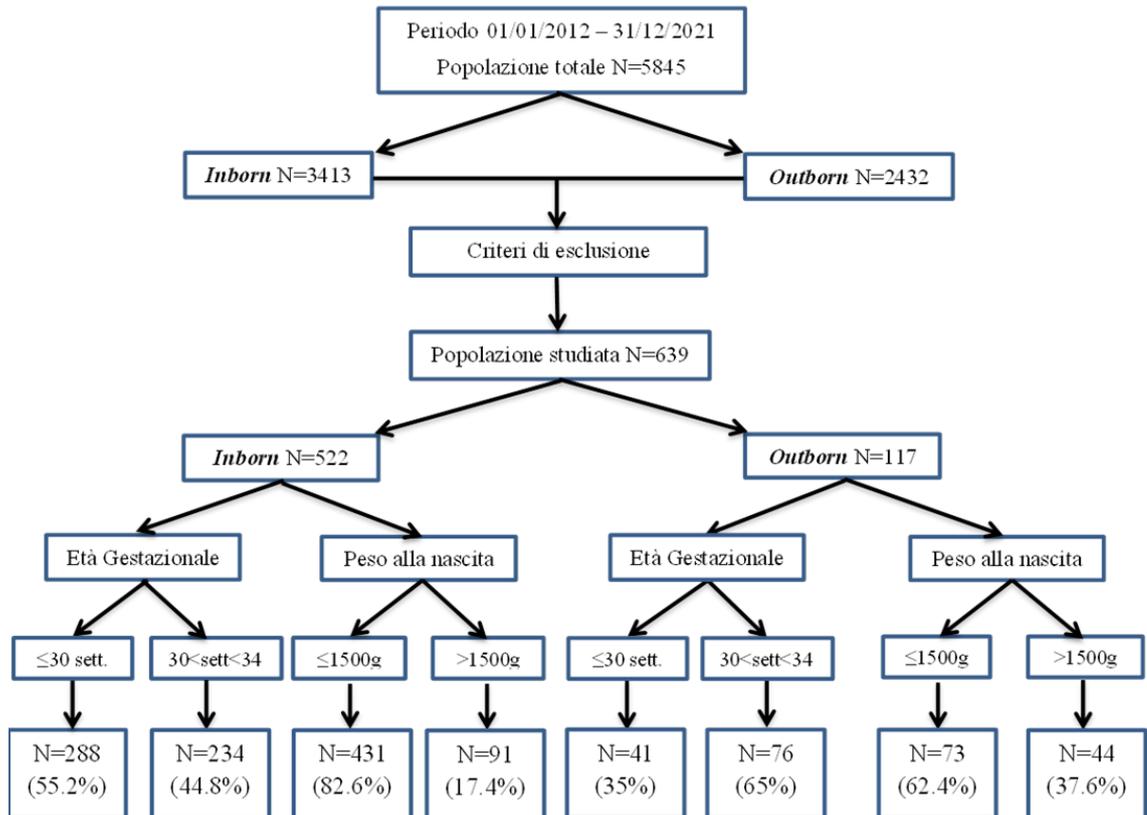
Nell'ambito del nostro studio sono stati arruolati 639 neonati di cui 522 (81.7%) neonati *Inborn* e 117 (18.3%) neonati *Outborn*. La popolazione totale è stata successivamente suddivisa per EG \leq 30 settimane e compresa fra 30 e 34 settimane e per peso alla nascita con *cut-off* di 1500g (\leq 1500g e $>$ 1500g).

Di ogni paziente è stato registrato il valore di *APGAR* al 1' e 5' minuto, la modalità di parto (cesareo/eutocico). All'età di 40 settimane di età postnatale corretta tutti i pazienti inclusi nello studio, sia *Inborn* sia *Outborn*, sono stati sottoposti a risonanza magnetica cerebrale per la definizione e stadiazione di IVH. Quindi l'intera popolazione è stata ulteriormente suddivisa in tre gruppi, sia *Inborn* che *Outborn*, in base a assenza di IVH, IVH definita lieve (grado I/II) e IVH definita grave (grado III/IV). Per la valutazione finale dei dati non si è tenuto conto di tutte le valutazioni ecografiche cerebrali che ovviamente accompagnano la pratica clinica ma soltanto quest'ultima valutazione RMc. Per il gruppo dei neonati *Outborn* è stata valutata la distanza del punto nascita dal Gaslini, intendendo quindi che il trasporto sia stato più o meno lungo, e sono stati identificati due gruppi: uno comprendeva i punti nascita entro l'Area Metropolitana di Genova (quattro punti nascita) e un secondo gruppo relativo ai punti nascita extra Area Metropolitana ma all'interno del territorio regionale ligure (sei punti nascita).

Non è stato escluso alcun neonato per parziale carenza di dati.

La *flowchart* mostrata in Figura 7 rappresenta la popolazione dello studio dopo aver applicato con i criteri di inclusione ed esclusione.

Figura 9: *Flowchart* della popolazione dopo aver applicato i criteri di inclusione ed esclusione.



6.7 Outcome primari e outcome secondari

6.7.1 Outcome primario

Valutare la relazione tra emorragia intraventricolare (IVH) e trasporto neonatale (STEN) nei neonati ricoverati presso la U.O.C. Patologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'Istituto Gaslini di Genova.

6.7.2 Outcome secondari

1. Valutare la relazione tra emorragia intraventricolare (IVH) e trasporto neonatale (STEN) in relazione all'EG (≤ 30 settimane, > 30 settimane);
2. Valutare la relazione tra emorragia intraventricolare (IVH) e trasporto neonatale (STEN) in relazione al Peso alla nascita (≤ 1500 g, > 1500 g);
3. Valutare la relazione tra emorragia intraventricolare (IVH) e trasporto neonatale (STEN) in relazione alla distanza dalla U.O.C. Patologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'Istituto Gaslini di Genova.

6.8 Dimensione del campione:

Sono stati arruolati 639 neonati che corrispondevano ai criteri di inclusione e di esclusione ricoverati presso l'U.O.C. Patologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'Istituto Gaslini di Genova dal 1 Gennaio 2012 al 31 Dicembre 2021.

6.9 Metodi statistici

È stata effettuata una analisi descrittiva, i dati sono stati espressi come media e deviazione standard (SD), mediana e *range* per le variabili continue, e come frequenze assolute e relative per le variabili categoriche.

I confronti tra i gruppi sono stati effettuati mediante il U test di *Mann Whitney* per le variabili continue.

L'associazione tra le variabili categoriche è stata effettuata usando il test χ^2 o il *Fisher's exact test*.

L'analisi univariata è stata condotta per determinare quale dei potenziali fattori di rischio nella nostra popolazione sono significativamente associati con il rischio di IVH.

L'analisi di regressione logistica è stata utilizzata per ogni variabile ed i risultati sono riportati come *Odds Ratio* (OR), con i loro intervalli di confidenza al 95% (95% CI).

L'assenza di esposizione al fattore o la variabile che era meno probabile essere associato con il rischio è stato utilizzato come riferimento per ogni analisi. L'analisi multivariata è stata quindi eseguita, e solo le variabili che si sono rivelate statisticamente significativa o borderline nell' analisi univariata sono stati inclusi nel modello. In questo caso, un valore di $p < 0.08$ è stato utilizzato come *cut-off*.

Il modello che mostra il “*best fit*” è basato su procedure di selezione di tipo “*backward stepwise*”, e ogni variabile è stata rimossa se non ha contribuito in modo significativo. Nel modello finale un valore $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo, e tutti i valori di p sono basati su test a due code. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando SPSS per Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois USA).

Capitolo 7. Risultati

7.1 Popolazione

Il dettaglio dei risultati è presentato nelle tabelle e nei grafici a seguire. Ogni grafico e tabella avrà una propria didascalia che ne esplicherà il contenuto. I risultati principali dello studio sono di seguito riassunti.

Sono stati retrospettivamente identificati ed inclusi nello studio 639 neonati di cui 522 (81.7%) nati all'interno dell'Istituto Giannina Gaslini (*Inborn*) e 117 (18.3%) neonati trasportati STEN da altri punti nascita regionali (*Outborn*).

L'età gestazionale (EG) alla nascita era compresa tra le 22.14 e le 33.86 settimane (EG media 29.6 ± 2.33 settimane; mediana 30 settimane), mentre il peso alla nascita era compreso tra 410g e 2840g (peso medio alla nascita 1244 ± 382.4 g, mediana 1235g). L'*APGAR 1'* era in media 5.82 ± 2.07 con un *range* tra 0 e 9 mentre *APGAR 5'* era 7.76 ± 1.40 con un *range* tra 0 e 10 (Tabella 7).

Tabella 7: Medie \pm Deviazione Standard, mediana e *range* dei parametri clinici di tutti i neonati arruolati.

Parametri clinici		N=639
Età Gestazionale, sett.	<i>media\pmSD</i>	29.62 \pm 2.33
	<i>mediana (min, max)</i>	30 (22.14, 33.86)
Peso alla Nascita, g	<i>media\pmSD</i>	1244.18 \pm 382.4
	<i>mediana (min, max)</i>	1235 (410, 2840)
APGAR 1'	<i>media\pmSD</i>	5.82 \pm 2.07
	<i>mediana (min, max)</i>	6 (0, 9)
APGAR 5'	<i>media\pmSD</i>	7.76 \pm 1.40
	<i>mediana (min, max)</i>	8 (0, 10)

Del nostro campione 329 (51.5%) neonati avevano un'EG minore o uguale a 30 settimane mentre 310 (48.5%) erano compresi tra le 30-34 settimane. Il 78.9% (N=329) dei neonati avevano un peso alla nascita inferiore a 1500g mentre 21.1% (N=135) avevano un peso maggiore.

Nella nostra popolazione 141 (22.1%) neonati hanno sviluppato IVH, di questi 98 (15.3%) di grado lieve (I-II) e 43 (6.7%) di grado grave (III-IV) (Tabella 8).

Tabella 8: Percentuali del campione divise per fattori di rischio.

		N	%
Età Gestazionale	≤30 settimane	329	51.5
	30-34 settimane	310	48.5
Peso alla nascita	≤1500g	504	78.9
	>1500g	135	21.1
Luogo di nascita	<i>Inborn</i>	522	81.7
	<i>Outborn</i>	117	18.3
IVH	No	498	77.9
	Si	141	22.1
IVH Grado	Lieve: I-II	98	15.3
	Grave: III-IV	43	6.7

La distribuzione dei neonati relativamente agli anni di nascita tra il 2012 ed il 2021 è mostrata nella Tabella 9.

Tabella 9: Numero (percentuale) dei pazienti partecipanti allo studio relativamente all'anno di nascita.

Anno di nascita	N	%
2012	55	8.6
2013	36	5.6
2014	58	9.1
2015	86	13.5
2016	74	11.6
2017	50	7.8
2018	89	13.9
2019	94	14.7
2020	75	11.7
2021	22	3.4

Nella tabella 15 viene mostrata la provenienza dei neonati suddivisa per i punti nascita della Regione Liguria.

7.2 Fattori di rischio associati al tipo di nascita *Inborn/Outborn*

Siamo andati ad osservare nella nostra casistica quali erano i potenziali fattori di rischio associati al tipo di nascita (*Inborn* o *Outborn*). Nella tabella 10 sono riassunti i risultati e l'incidenza di IVH viene espressa graficamente nella figura 8.

Nella nostra popolazione l'analisi dei fattori di rischio prenatali evidenzia alcune associazioni significative: l'EG è significativamente più alta nei *Outborn* rispetto agli *Inborn* (30.42 ± 2.40 vs 29.44 ± 2.28 ; p-value ≤ 0.0001) così come il peso alla nascita (1389.8 ± 402.6 vs 1211.5 ± 370.3 ; p-value ≤ 0.0001). Per quanto riguarda i valori sia di *APGAR 1'* che di *APGAR 5'* risultano più elevati nei neonati *Inborn* ma in misura statisticamente significativa solo per *APGAR 5'* (7.81 ± 1.26 vs 7.47 ± 2.00 ; p-value = 0.04).

Nessuna significatività emerge riguardo al tipo di parto e ad una successiva IVH sia di grado lieve che grave (114 (21.8%) vs 27 (23.1%) e (34 (6.5%) vs 9 (7.7%)).

Figura 10: Incidenza IVH tra *Inborn* e *Outborn* espressa in percentuale.

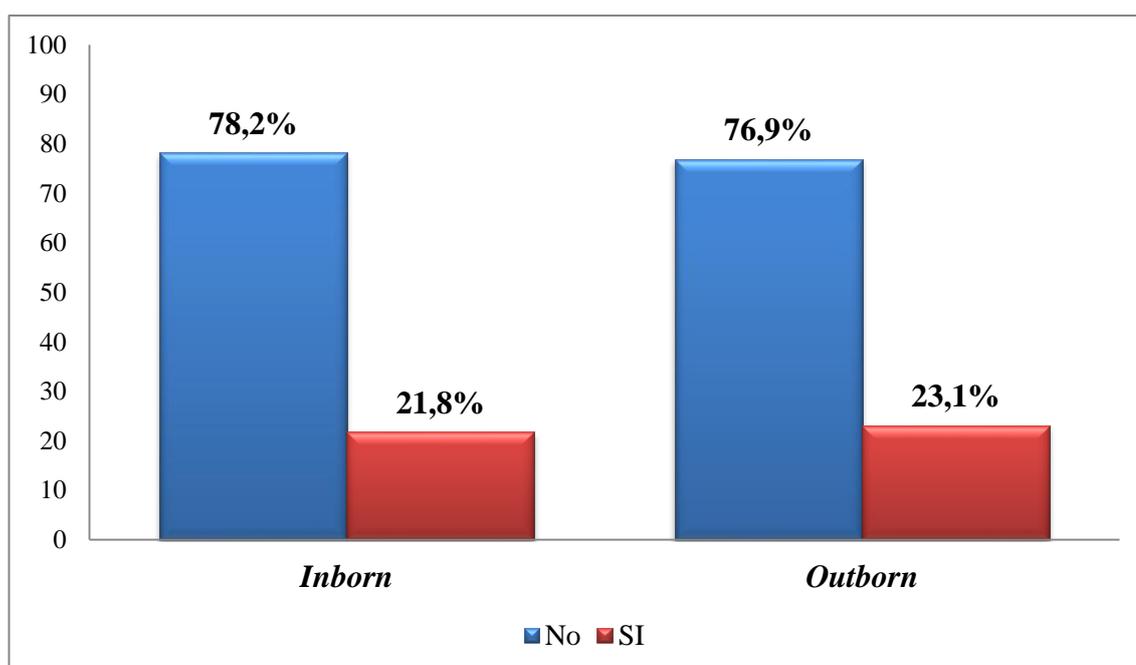


Tabella 10: Fattori di rischio per *Inborn/Outborn*.

		Tutti	<i>Inborn</i>	<i>Outborn</i>	p-value
			N=522	N=117	
		<i>media±SD</i>	<i>media±SD</i>	<i>media±SD</i>	
Età Gestazionale, sett.		29.62±2.33	29.44±2.28	30.42±2.40	≤0.0001
Peso alla nascita, g		1244.18±382.4	1211.53±370.34	1389.85±402.60	≤0.0001
APGAR 1'		5.82±2.07	5.89±1.95	5.44±2.63	0.06
APGAR 5'		7.76±1.40	7.81±1.26	7.47±2.00	0.04
		N (%)	N (%)	N (%)	
Età Gestazionale, sett.	≤30 sett.	329 (51.5)	288 (55.2)	41 (35)	≤0.0001
	30-34 sett.	310 (48.5)	234 (44.8)	76 (65)	
Peso alla nascita, g	≤1500g	504 (78.9)	431 (82.6)	73 (62.4)	≤0.0001
	>1500g	135 (21.1)	91 (17.4)	44 (37.6)	
Tipo di parto	Eutocico	61 (9.5)	49 (9.4)	12 (10.3)	0.42
	Cesareo	578 (91.5)	473 (90.6)	105 (89.7)	
IVH	No	498 (77.9)	408 (78.2)	90 (76.9)	0.81
	Si	141 (22.1)	114 (21.8)	27 (23.1)	
IVH Grado	Lieve I-II	98 (15.3)	80 (15.3)	18 (15.4)	
	Grave III-IV	43 (6.7)	34 (6.5)	9 (7.7)	
IVH Grave III-IV	No	596 (93.3)	488 (93.5)	108 (92.3)	0.68
	Si	43 (6.7)	34 (6.5)	9 (7.7)	

7.3 Fattori di rischio per *Inborn/Outborn* divisi per Età Gestazionale

Abbiamo analizzato separatamente le due popolazioni con EG ≤ 30 settimane e con EG comprese tra 30-34 settimane rispetto alla nascita *Inborn* o *Outborn* (Tabella 11/12, Figura 9/10).

Nella popolazione con EG ≤ 30 settimane abbiamo osservato valori di APGAR più bassi nel gruppo dei neonati *Outborn* sia al primo che al quinto minuto ma statisticamente significativi solo per APGAR 5' (4.39 ± 2.67 vs 5.42 ± 1.87 ; p-value = 0.06; 6.65 ± 1.92 vs 7.65 ± 1.31 ; p-value = 0.006). Inoltre si osserva un percentuale maggiore di parti eutocici negli *Outborn* (n=7 (17.1%) vs n=18 (6.2%); p= 0.02). Per quanto riguarda IVH vediamo che i neonati *Outborn* presentano una percentuale maggiore rispetto agli *Inborn* ma in misura non statisticamente significativa, questo dato viene confermato anche rispetto ad una IVH di grado grave (84 (29.2%) vs 16 (39%); p-value = 0.21; 21 (7.3%) vs 5 (12.2%); p-value = 0.34).

Figura 11: Incidenza IVH tra *Inborn* e *Outborn* espressa in percentuale per EG ≤ 30 settimane.

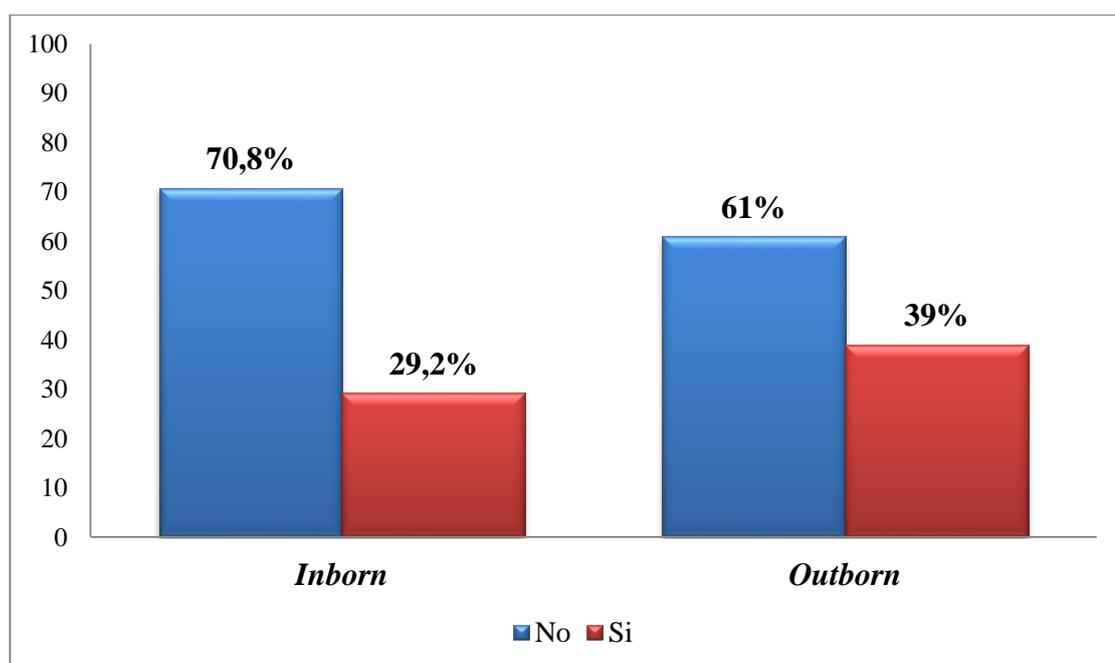


Tabella 11: Fattori di rischio per *Inborn/Outborn* con EG ≤30 settimane.

		Tutti	<i>Inborn</i>	<i>Outborn</i>	p-value
		N=329	N=288	N=41	
		<i>media±SD</i>	<i>media±SD</i>	<i>media±SD</i>	
Età Gestazionale, sett.		27.77±1.56	27.78±1.54	27.70±1.66	0.82
Peso alla nascita, g		1017.99±279.8	1012.2±275.48	1058.61±309.22	0.59
APGAR 1'		5.32±1.98	5.42±1.87	4.39±2.67	0.06
APGAR 5'		7.56±1.40	7.65±1.31	6.65±1.92	0.006
		N (%)	N (%)	N (%)	
Peso alla nascita, g	≤1500g	313 (95.1)	276 (95.8)	37 (90.2)	0.12
	>1500g	16 (4.9)	12 (4.2)	4 (9.8)	
Tipo di parto	Eutocico	25 (7.6)	18 (6.2)	7 (17.1)	0.02
	Cesareo	304 (92.4)	270 (93.8)	34 (82.9)	
IVH	No	229 (69.6)	204 (70.8)	25 (61)	0.21
	Si	100 (30.4)	84 (29.2)	16 (39)	
IVH Grado	No	229 (69.6)	204 (70.8)	25 (61)	0.40
	Lieve I-II	74 (22.5)	63 (21.9)	11 (26.8)	
	Grave III-IV	26 (7.9)	21 (7.3)	5 (12.2)	
IVH Grave III-IV	No	303 (92.1)	267 (92.7)	36 (87.8)	0.34
	Si	26 (7.9)	21 (7.3)	5 (12.2)	

Nella popolazione con EG compresa tra 30-34 settimane abbiamo osservato un peso alla nascita superiore nella popolazione *Outborn* (1456.9 ± 321.94 vs 1568.54 ± 327.66 ; p-value = 0.007); i valori di *APGAR* sono mediamente più bassi nel gruppo dei neonati *Outborn* sia al primo che al quinto minuto ma non statisticamente significativi. Per quanto riguarda *IVH* vediamo che i neonati *Outborn* presentano una percentuale simile agli *Inborn* (30 (12.8%) vs 11 (14.5%); p-value = 0.70). Questo dato viene confermato nel caso di una *IVH* di grado grave (13 (5.6%) vs 4 (5.3%); p-value = 1).

Figura 12: Incidenza *IVH* tra *Inborn* e *Outborn* espressa in percentuale per $30 < EG < 34$ settimane.

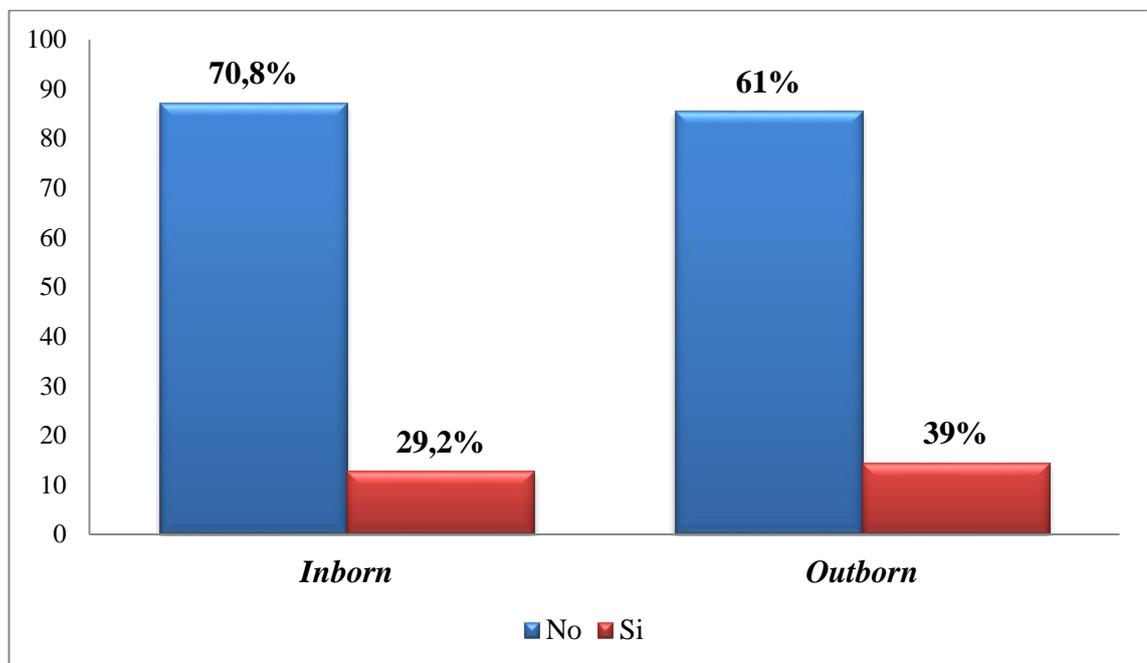


Tabella 12:Fattori di rischio per *Inborn/Outborn* con EG >30 settimane.

		Tutti	<i>Inborn</i>	<i>Outborn</i>	p-value
		N=310	N=234	N=76	
		<i>media±SD</i>	<i>media±SD</i>	<i>media±SD</i>	
Peso alla nascita, g		1484.24±326.38	1456.9±321.94	1568.54±327.66	0.007
<i>APGAR 1'</i>		6.35±2.03	6.45±1.89	5.95±2.48	0.24
<i>APGAR 5'</i>		7.96±1.36	8.00±1.18	7.84±1.93	0.81
		N (%)	N (%)	N (%)	
Peso alla nascita, g	≤1500g	191 (61.6)	155 (66.2)	36 (47.4)	0.004
	>1500g	119 (38.4)	79 (33.8)	40 (52.6)	
Tipo di parto	Eutocico	36 (11.6)	31 (13.2)	5 (6.6)	0.15
	Cesareo	274 (88.4)	203 (86.8)	71 (93.4)	
IVH	No	269 (86.8)	204 (87.2)	65 (85.5)	0.70
	Si	41 (13.2)	30 (12.8)	11 (14.5)	
IVH Grado	No	269 (86.8)	204 (87.2)	65 (85.5)	0.86
	Lieve I-II	24 (7.7)	17 (7.3)	7 (9.2)	
	Grave III-IV	17 (5.5)	13 (5.6)	4 (5.3)	
IVH Grave III - IV	No	293 (94.5)	221 (94.4)	72 (94.7)	1
	Si	17 (5.5)	13 (5.6)	4 (5.3)	

7.4 Fattori di rischio per *Inborn/Outborn* divisi per Peso alla Nascita

Abbiamo analizzato separatamente le popolazioni con peso alla nascita $\leq 1500\text{g}$ e con peso alla nascita $>1500\text{g}$ rispetto alla nascita *Inborn* o *Outborn* (Tabella 13/14, Figura 11).

7.4.1 Fattori di rischio per peso $\leq 1500\text{g}$

Non abbiamo osservato nessuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda l'EG, APGAR 1', APGAR 5', il tipo di parto. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata in relazione allo sviluppo di IVH anche relativamente alla percentuale di IVH di grado III-IV (grave) a carico dei neonati *Outborn* (N=6 (8.2%) vs N=24 (5.6%) p-value=0.42).

Figura 13: Incidenza IVH tra *Inborn* e *Outborn* espressa in percentuale per peso alla nascita $\leq 1500\text{g}$ e $>1500\text{g}$.

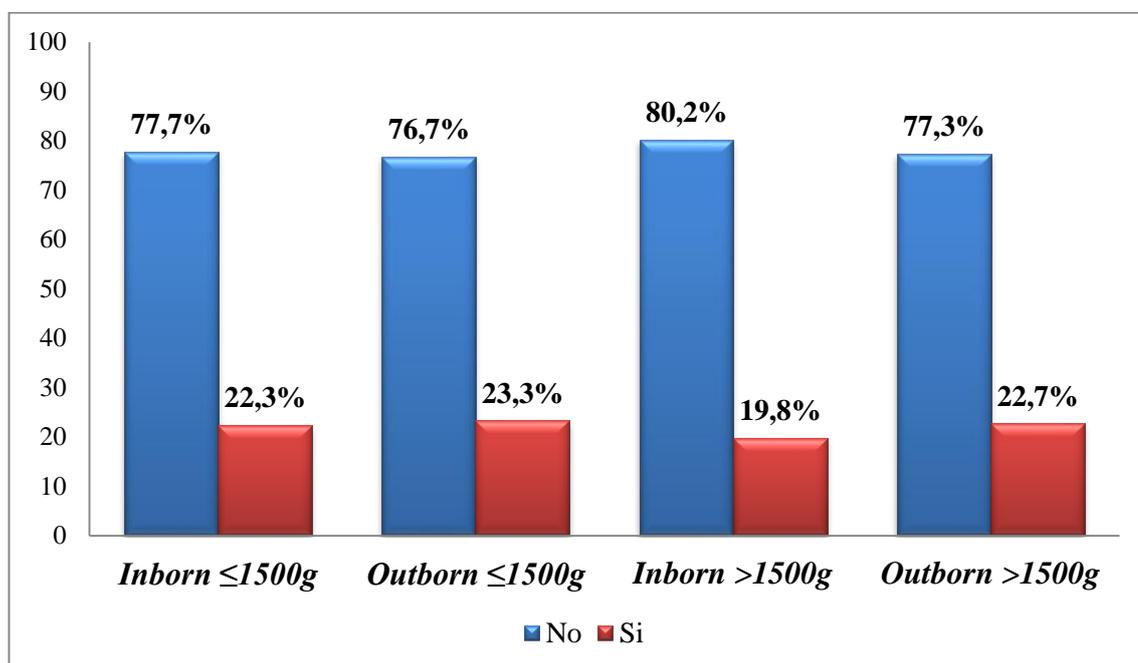


Tabella 13: Fattori di rischio per *Inborn/Outborn* peso $\leq 1500g$.

		Tutti	<i>Inborn</i>	<i>Outborn</i>	p-value
		N=504	N=431	N=73	
		<i>media</i> \pm <i>SD</i>	<i>media</i> \pm <i>SD</i>	<i>media</i> \pm <i>SD</i>	
Età Gestazionale, sett.		29.09 \pm 2.26	29.02 \pm 2.23	29.49 \pm 2.40	0.08
APGAR 1'		5.68 \pm 2.01	5.74 \pm 1.91	5.24 \pm 2.62	0.33
APGAR 5'		7.75 \pm 1.33	7.77 \pm 1.26	7.53 \pm 1.84	0.65
		N (%)	N (%)	N (%)	
Tipo di parto	Eutocico	47 (9.3)	38 (8.8)	9 (12.3)	0.38
	Cesareo	457 (90.7)	393 (91.2)	64 (87.7)	
IVH	No	391 (77.6)	335 (77.7)	56 (76.7)	0.98
	Si	113 (22.4)	96 (22.3)	17 (23.3)	
IVH Grado	No	391 (77.6)	335 (77.7)	56 (76.7)	0.68
	Lieve I-II	83 (16.5)	72 (16.7)	11 (15.1)	
	Grave III-IV	30 (6)	24 (5.6)	6 (8.2)	
IVH Grave III-IV	No	474 (94)	407 (94.4)	67 (91.8)	0.42
	Si	30 (6)	24 (5.6)	6 (8.2)	

7.4.2 Fattori di rischio per *Inborn/Outborn* per peso $> 1500g$

Per quanto riguarda i neonati con peso alla nascita $>1500g$ non abbiamo osservato nessuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda *APGAR 1'*,

APGAR 5' e il tipo di parto, anche se i neonati *Outborn* hanno valori più bassi sia per *APGAR 1'* che al *5'*. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata in relazione allo sviluppo di IVH anche se osserviamo una percentuale maggiore di IVH lieve a carico dei neonati *Outborn* (N=7 (15.9%) vs N=8 (8.8%)) ed una percentuale minore di IVH grave (N=3 (6.8%) vs N=10 (11%)).

Tabella 14: Fattori di rischio per *Inborn/Outborn* peso > 1500g.

		Tutti	<i>Inborn</i>	<i>Outborn</i>	p-value
		N=135	N=91	N=44	
		<i>media±SD</i>	<i>media±SD</i>	<i>media±SD</i>	
Età Gestazionale, sett.		31.60±1.30	31.42±1.23	31.98±1.37	0.02
<i>APGAR 1'</i>		6.34±2.21	6.60±1.96	5.72±2.66	0.08
<i>APGAR 5'</i>		7.79±1.62	7.95±1.27	7.39±2.21	0.28
		N (%)	N (%)	N (%)	
Tipo di parto	Eutocico	14 (10.4)	11 (12.1)	3 (6.8)	0.55
	Cesareo	121 (89.6)	80 (87.9)	41 (93.2)	
IVH	No	107 (79.3)	73 (80.2)	34 (77.3)	0.82
	Si	28 (20.7)	18 (19.8)	10 (22.7)	
IVH Grado	No	107 (79.3)	73 (80.2)	34 (77.3)	0.39
	Lieve I-II	15 (11.1)	8 (8.8)	7 (15.9)	
	Grave III-IV	13 (9.6)	10 (11)	3 (6.8)	
IVH Grave III-IV	No	122 (90.4)	81 (89.0)	41 (93.2)	0.55
	Si	13 (9.6)	10 (11)	3 (6.8)	

7.5 Distribuzione per luogo di nascita e fattori di rischio per i neonati *Outborn* in relazione al trasporto da Area Metropolitana o da Area Non Metropolitana

Nella Tabella 15 viene mostrata la distribuzione per luogo di nascita e nella figura 12 l'incidenza di IVH tra Area Metropolitana di Genova e Regione Liguria.

Tabella 15: Numero (percentuale) dei pazienti relativamente alla loro distribuzione per luogo di nascita.

Provenienza		N	%
	Genova	Regione Liguria	
<i>Inborn</i>	Gaslini		522 81.7
<i>Outborn</i>	San Martino		32 5.0
	Galliera		5 0.8
	Villa Scassi		3 0.5
	Voltri		1 0.2
		Lavagna	6 0.9
		La Spezia	9 1.4
		Savona	15 2.4
		Pietra Ligure	10 1.6
		Imperia	6 0.9
		Sanremo	11 1.7
		Non Specificato	19 3.0

Abbiamo inoltre suddiviso il nostro campione dei neonati *Outborn* in due gruppi legati all'area metropolitana di Genova, considerando gli ospedali presenti nel genovesato e all'area non metropolitana (Regione Liguria) per cercare di capire se il tempo impiegato durante il trasporto potesse essere un fattore di rischio.

Non abbiamo osservato nessuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda il peso alla nascita, EG, *APGAR 1'*, *APGAR 5'*, il tipo di parto (Tabella 16).

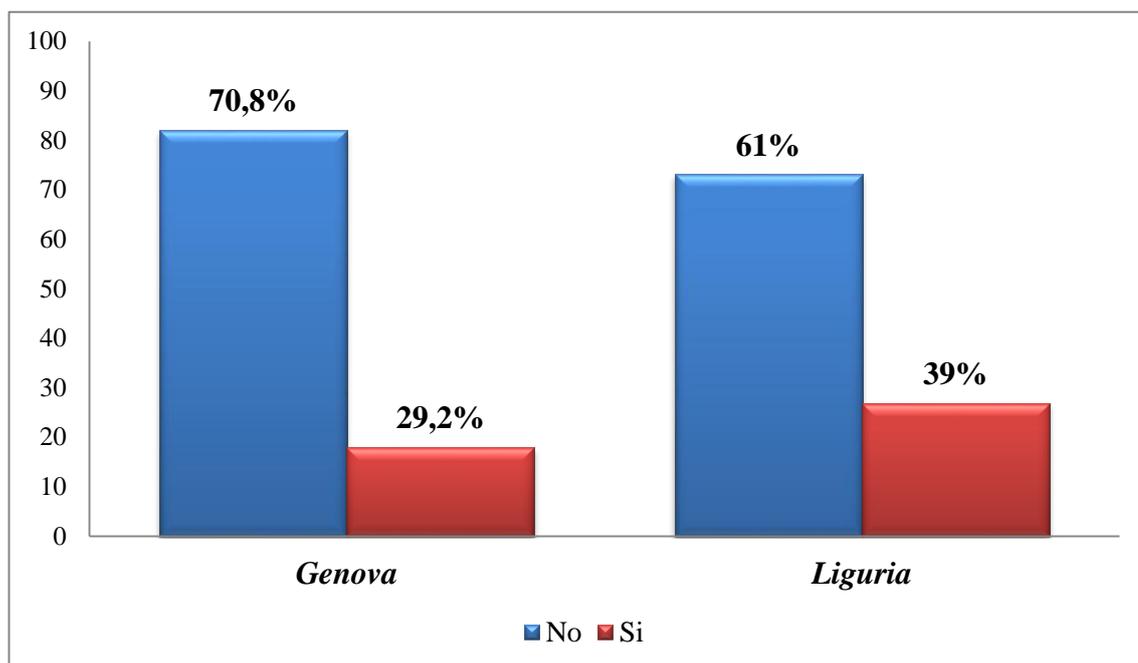
Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata in relazione allo

sviluppo di IVH, ma osserviamo un numero maggiore di IVH lievi a carico dei neonati dell'Area Non Metropolitana (5 (10%) vs 13 (19.4%).

Tabella 16: Fattori di rischio per *Outborn* in relazione al trasporto da Area Metropolitana o da Area Non Metropolitana.

		Tutti	Area Metropolitana	Area Non Metropolitana	p-value
		N=117	N=50	N=67	
		<i>media±SD</i>	<i>media±SD</i>	<i>media±SD</i>	
Peso alla nascita, g		1389.85±402.60	1386.0±350.08	1392.72±440.30	0.99
Età Gestazionale, sett.		30.42±2.40	30.63±2.09	30.27±2.60	0.56
APGAR 1'		5.44±2.63	5.46±2.44	5.43±2.78	0.83
APGAR 5'		7.47±2.00	7.51±1.65	7.44±2.23	0.67
		N (%)	N (%)	N (%)	
Età Gestazionale, sett.	≤30 sett.	41 (35)	18 (36)	23 (34.3)	1
	30-34 sett.	76 (65)	32 (64)	44 (65.7)	
Peso alla nascita, g	≤1500g	73 (62.4)	31 (62)	42 (62.7)	1
	>1500g	44 (37.6)	19 (38)	25 (37.3)	
Tipo di parto	Eutocico	12 (10.3)	8 (16)	4 (6)	0.12
	Cesareo	105 (89.7)	42 (84)	63 (94)	
IVH	No	90 (76.9)	41 (82)	49 (73.1)	0.28
	Si	27 (23.1)	9 (18)	18 (26.9)	
IVH Grado	No	90 (76.9)	41 (82)	49 (73.1)	0.36
	Lieve I-II	18 (15.4)	5 (10)	13 (19.4)	
	Grave III-IV	9 (7.7)	4 (8)	5 (7.5)	
IVH Grave III-IV	No	108 (92.3)	46 (92)	62 (92.5)	1
	Si	9 (7.7)	4 (8)	5 (7.5)	

Figura 14: Incidenza IVH popolazione *Outborn* tra Area Metropolitana di Genova e Regione Liguria.



7.6 Fattori di rischio associati ad IVH

Abbiamo osservato nella nostra casistica quali erano i potenziali fattori di rischio associati a IVH. Nelle tabelle 17 e 18 sono riassunti i risultati.

Nella nostra popolazione l'analisi dei fattori di rischio prenatali evidenzia alcune associazioni significative: l'EG è significativamente più alta nei neonati che non hanno sviluppato IVH rispetto ai neonati che l'hanno sviluppata (30.01 ± 2.11 vs 28.25 ± 2.54 ; $p_value \leq 0.0001$) così come il peso alla nascita (1276.8 ± 350.7 vs 1128.9 ± 461 ; $p_value \leq 0.0001$). Per quanto riguarda i valori sia di *APGAR 1'* che di *APGAR 5'* risultano in misura statisticamente significativa più elevati nei neonati che non hanno sviluppato IVH (6.16 ± 1.84 vs 4.63 ± 2.39 ; $p_value \leq 0.0001$) e (7.94 ± 1.21 vs 7.08 ± 1.79 ; $p_value \leq 0.0001$) (Tabella 17).

Nessuna significatività emerge riguardo al tipo di parto e al luogo di nascita.

Tabella 17: Fattori di rischio per IVH.

		Tutti	IVH	No IVH	p-value
		N=639	N=141	N=498	
		<i>media±SD</i>	<i>media±SD</i>	<i>media±SD</i>	
Peso alla nascita, g		29.62±2.33	28.25±2.54	30.01±2.11	≤0.0001
Età Gestazionale, sett.		1244.2±382.4	1128.9±461	1276.8±350.7	≤0.0001
APGAR 1'		5.82±2.07	4.63±2.39	6.16±1.84	≤0.0001
APGAR 5'		7.76±1.40	7.08±1.79	7.94±1.21	≤0.0001
		N (%)	N (%)	N (%)	
Età Gestazionale, sett.	≤30 settimane	329	100 (70.9)	229 (46)	≤0.0001
	30-34 settimane	310	41 (29.1)	269 (54)	
Peso alla nascita, g	≤1500g	504	113 (80.1)	391 (78.5)	0.73
	>1500g	135	28 (19.9)	107 (21.5)	
Luogo di nascita	<i>Inborn</i>	522	114 (80.9)	408 (81.9)	0.80
	<i>Outborn</i>	117	27 (19.1)	90 (18.1)	
Tipo di parto	Eutocico	61 (9.5)	10 (7.1)	51 (10.2)	0.80
	Cesareo	578 (90.5)	131 (92.9)	447 (89.8)	

Utilizzando un'analisi di regressione logistica multivariata osserviamo che un EG più elevata ed un valore di *APGAR 1'* più elevato sono protettivi rispetto alla probabilità di sviluppare IVH. (Tabella 18)

Tabella 18: Fattori di rischio per EUGR con regressione logistica.

	IVH	No IVH	OR(95%CI)	p-value
	N=141	N=498		
Età Gestazionale	28.25±2.54	30.01±2.11	0.78 (0.71-0.86)	0.0001
APGAR 1'	4.63±2.39	6.16±1.84	0.76 (0.68-0.84)	0.0001

OR=odds ratio; CI= confidence interval;

Capitolo 8. Discussione e Conclusioni

Lo studio è stato eseguito su un'ampia e significativa popolazione di neonati pretermine che sono suddivisi nel gruppo *Inborn* e nel gruppo *Outborn*.

L'obiettivo dello studio era di valutare la relazione tra emorragia intraventricolare (IVH) e trasporto neonatale (STEN) nei neonati ricoverati presso la U.O.C. Patologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova.

Ci siamo focalizzati sull'IVH (emorragia intraventricolare) perché rappresenta una complicanza, purtroppo ancora frequente, nonostante il notevole incremento e miglioramento delle tecniche e delle capacità di assistenza neonatologica.

Nel nostro campione abbiamo osservato un'incidenza di IVH simile tra i neonati *Inborn* 21.8% e *Outborn* 23.1%. Simile differenza è stata osservata anche in caso di IVH grave con 6.5% nella popolazione *Inborn* e 7.7% negli *Outborn*.

È cosa nota che il rischio di IVH aumenta al diminuire del peso o/e al diminuire dell'età gestazionale. Il nostro studio ha confermato questo dato nell'ambito della valutazione della popolazione da noi indagata.

Infatti abbiamo osservato nel campione di neonati con EG \leq 30 settimane un'incidenza maggiore anche se non statisticamente significativa di IVH con 29.2% nella popolazione *Inborn* contro il 39% nella popolazione *Outborn*. Questa differenza è stata osservata anche in caso di IVH grave (III e IV grado) con il 7.3% nella popolazione *Inborn* e il 12.2% nella popolazione *Outborn* mentre questa differenza non si è riscontrata nel gruppo di EG compresa tra 30-34 settimane.

La realtà assistenziale neonatologica della regione Liguria è presa in carico interamente dall'U.O.C. Patologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'Istituto Gaslini di Genova, essendo l'unico centro di secondo livello regionale.

L'attività dello STEN, Servizio di Trasporto in Emergenza del Neonato, ha un impatto significativo nell'ambito del processo di regionalizzazione delle cure perinatali della regione Liguria. Nel corso dei quasi 30 anni di attività dello STEN si è cercato di operare per ridurre il più possibile la nascita *Outborn* dei neonati prematuri favorendo sempre di più l'utilizzo dello STAM, Servizio di Trasporto Assistito Materno.

All'inizio dell'attività dello STEN, nel febbraio 1995, e negli anni successivi, all'incirca i primi anni del duemila, si assisteva ad un'incidenza di neonati prematuri *Outborn* prossima al 30% circa dei neonati prematuri Liguri. Questo dato era inaccettabile e pericoloso per la salute di questi neonati. L'attività non solo assistenziale ma anche culturale dello STEN ha permesso nel corso degli anni di ridurre questa percentuale ad un più accettabile, potremmo quasi dire fisiologico, 5-6% che ormai resta legato ad eventi non prevedibili come un possibile distacco acuto di placenta o un inizio di travaglio non ritardabile che ovviamente comportano la necessità di ricovero e successivo parto nel centro più vicino al domicilio. Per questi neonati è inevitabile il ricorso allo STEN, ovviamente nella disponibilità di mezzi e personale. Lo STEN quindi non deve essere considerato un correttivo di eventuali errori organizzativi ma un presidio di emergenza da utilizzarsi in condizioni non evitabili.

In generale il trasporto di un neonato altamente prematuro è complesso e soprattutto legato alla grande instabilità clinica che quasi sempre questi neonati presentano. L'instabilità clinica associata alla fisiologica predisposizione per la possibile insorgenza di IVH rende per ovvia conseguenza il trasporto un possibile rischio ulteriore.

La letteratura corrente riporta dati contraddittori, talvolta in netto contrasto, relativamente al possibile effetto negativo che il trasporto può avere nell'insorgenza di IVH.

Morris et alii (21) nel suo studio osserva che i VLBW *Outborn* hanno un incremento significativo di rischio di IVH grave, probabilmente in quanto nati in situazioni con minori capacità di gestione delle complicanze. Ritiene inoltre che il tipo di trasporto, la distanza e le *skills* del team di rianimazione non incidono in maniera significativa sul rischio di IVH.

Anche *Yoder* (22) ha riscontrato un aumento tassi di IVH grave tra i neonati di peso compreso tra 1000-2000g trasportati dopo la nascita rispetto a neonati *Inborn* o STAM.

Mentre *Watson et alii* (23) non trova evidenze per una correlazione tra trasporto neonatale (STEN) ed insorgenza di IVH. Per Watson i fattori di rischio per IVH sono età gestazionale, APGAR 5', PDA, e il parto vaginale.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di verificare retrospettivamente su un lasso di tempo significativo di 10 anni il possibile impatto del trasporto sull'insorgenza di IVH nel pretermine.

Attraverso un'ampia casistica e un lungo periodo di tempo preso in esame è stato dimostrato che i neonati *Outborn*, indipendentemente dalle classi di peso e delle differenti età gestazionali non presentano un'incidenza di IVH significativamente maggiore dei corrispettivi neonati *Inborn*.

Riteniamo che una possibile spiegazione possa essere ricercata nella particolare organizzazione del lavoro che lo STEN e la TIN del Gaslini da molti anni mettono in atto. Il personale normalmente impiegato nello STEN, sia medico che infermieristico,

acquisisce *skills* ed esperienza clinica durante la lunga attività di guardia e di tutoraggio in terapia intensiva ed in sala parto. Quando ritenuto idoneo questo personale viene inserito a rotazione nelle attività dello STEN. In sostanza i protocolli assistenziali, le modalità di assistenza e i comportamenti che il personale tiene nelle diverse condizioni in cui si trova ad operare sono i medesimi, potendo escludere una sorta di “*bias*” di scuola. In parole semplici il neonato in sala parto, in terapia intensiva o in trasporto riceve le stesse identiche cure. Tutto questo lascia supporre che, utilizzando personale con grande esperienza di terapia intensiva, venga annullato il pericolo insito nel trasporto e che quindi quest’ultimo sia realmente effettuato come se fosse un’emanazione della terapia intensiva in movimento.

Secondo la nostra esperienza ci sentiamo di concludere che il trasporto neonatale non rappresenti un fattore di rischio per insorgenza di IVH nel neonato pretermine.

Capitolo 9. Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologist. Guidelines for Perinatal Care. 7th ed; 2012.
2. Bertino E, Spada E, Occhi L, et al. Neonatal anthropometric charts: the Italian neonatal study compared with other European studies. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2010; 51(3):353-61.
3. Bertino E, Di Nicola P, Varalda A, Occhi L, Giuliani F, Coscia A. Neonatal growth charts. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2012; 25 Suppl 1: 67-9.
4. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet (London, England)* 2012; 379(9832): 2162-72.
5. Ministero della Salute, Direzione Generale della Digitalizzazione del Sistema Informativo Sanitario e della Statistica. Certificato di Assistenza al Parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita-Anno 2017.
6. <http://www.sin-neonatologia.it>
7. Behrman R.E., Butler A.S., *Preterm Birth: Causes , Consequences and Prevention*, The national Academies Press, Washington Dc, 2007
8. ML Charkaluk, Neurodevelopment of children born very preterm and free disabilities: the Nord-Pas de Calais Epipage cohort study , *Acta Pædiatrica* 2010 99, pp. 684–689
9. Marret S, Marchand-Martin L, Picaud JC, et al. EPIPAGE Study Group Brain Injury in Very Preterm Children and Neurosensory and Cognitive Disabilities during Childhood: The EPIPAGE Cohort Study, *PLoS One*. 2013; 8(5): e62683
10. Moore T, Hennessy EM, Myles J, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies, *BMJ*. 2012 Dec 4;345:e7961

11. Peralta-Carcelen M, Moses M, Adams-Chapman I, et al, for the NICHD Neonatal Research Network, Stability of Neuromotor Outcomes at 18 and 30 Months of Age After ELBW, *Pediatrics* 2009;123:e887
12. de Kieviet JF, Piek JP, Aarnoudse-Moens CS, et al. Motor development in very preterm and very low-birth- weight children from birth to adolescence: a meta-analysis. *JAMA* 2009; 20: 2235–42
13. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, et al. Improved Neurodevelopmental Outcomes for Extremely Low Birth Weight Infants in 2000–2002, *Pediatrics* 2007;119;37-45
14. Aarnoudse-Moens CS, Weiglas-kuperus N, van Goudoever JB. Meta-Analysis of Neurobehavioral Outcomes in Very Preterm and/or Very Low Birth Weight Children, *Pediatrics* 2009;124;717
15. Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, et al. Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants from the Vermont Oxford Network: 1998–2003, *Neonatology* 2010;97:329–338
16. https://www.sin-neonatologia.it/wp-content/uploads/2020/05/FOLLOW_UP_NEONATO_PRETERMINE.pdf
17. Ni Y, Lancaster R, Suonpera E, Bernardi M, Fahy A, Larsen J, Trickett J, Hurst JR, Wolke D, Johnson S, Marlow N. Growth in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021 Jul 13: fetalneonatal-2020-321107.
18. Parodi A, Rossi A, Severino M, Morana G, Sannia A, Calevo MG, Malova M, Ramenghi LA. Accuracy of ultrasound in assessing cerebellar haemorrhages in very low birthweight babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015 Jul; 100(4):F289-92.
19. <https://www.sin-neonatologia.it/wp-content/uploads/2021/10/SIN-INFORMA-N-95-OTTOBRE-2021.pdf>
20. Bellini C, De Angelis LC, Gente M, Bellù R, Minghetti D, Massirio P, Andreato C, Mosca F, Ramenghi LA. Neonatal Air Medical Transportation Practices in Italy: A Nationwide Survey. *Air Med J.* 2021 Jul-Aug;40(4):232-236.
21. Morris H, Magers N, Saunders S, Vesoulis Z. Potential risk modifiers for severe intraventricular hemorrhage in very low birthweight infants requiring transport. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Sep 1:1-4.

22. Yoder BA. Long distance perinatal transport. Am J Perinatol. 1992 Mar;9(2):75-9.
23. Watson A, Saville B, Lu Z, Walsh W. It is not the ride: inter-hospital transport is not an independent risk factor for intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants. J Perinatol. 2013 May; 33(5):366-70.

Ringraziamenti

Un ringraziamento doveroso va al mio relatore, il Professor Bellini, per la professionalità, la disponibilità e l'entusiasmo dimostratomi in questo cammino insieme. È stato fondamentale per poter essere qui a scrivere i ringraziamenti alla fine di questa tesi.

Il mio percorso è stato tutt'altro che semplice e lineare, si sono susseguiti picchi e discese che sono riuscito a superare solo grazie alle persone speciali che ho avuto al mio fianco in questi anni.

Al primo posto rimangono i miei genitori che mi hanno supportato e sopportato per tutto questo tempo e che sono certo continueranno a farlo negli anni a venire anche se ormai purtroppo non sono più proprio un bambino. Mi hanno insegnato a non arrendermi e con grande pazienza spronato ad andare avanti lungo questa difficile strada.

Mia nonna Ilva che riempiendomi lo stomaco di cose buone e con il suo classico "Dai che poco a poco si arriva" dopo ogni esame superato mi ha dato le energie fisiche e morali per continuare.

A Elisa, presenza essenziale nella mia vita che ormai condivido con lei da molto tempo e con cui ci siamo sempre sostenuti a vicenda nei lunghi anni di studio e lavoro. Tutto questo per cercare di costruire un futuro insieme che ora, grazie a lei, vedo sempre più vicino.

Sicuramente devo ringraziare la Dottoressa Biffa che mi ha aiutato a poggiare su basi solide i mattoni che mi hanno permesso di crescere come persona, fondamentali per costruire tutto questo.

Devo inoltre esprimere riconoscenza a chi in questi anni si è preso cura della mia salute fisica e di conseguenza a tutto il personale medico ed infermieristico del reparto di nefrologia dell'Ospedale San Martino.

Una menzione va fatta anche per tutti quei compagni di università con i quali ho condiviso gioie e dolori in questi anni; in particolare ringrazio Lucia e Susanna con le

quali ho preparato veramente tanti esami e che ringrazio perché sono state fondamentali per superarli.

Infine vorrei ringraziare tutti i miei amici e familiari, fortunatamente troppi per citarli uno ad uno, con i quali in questi anni ho condiviso momenti di spensieratezza e riflessione necessari per non impazzire e portare a compimento questo obiettivo che tante volte mi è sembrato così lontano, quasi irraggiungibile.

Grazie a tutti.

Pier