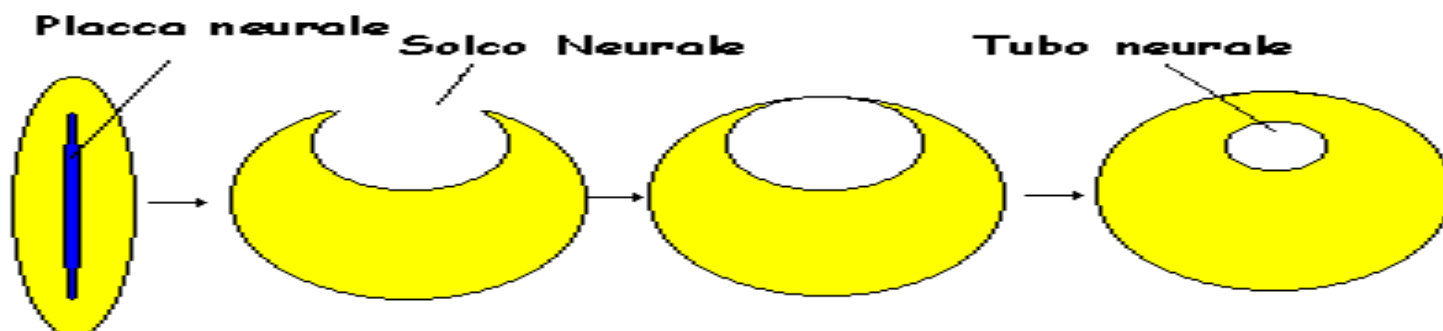


**Il neonato pretermine.  
Sviluppo neurologico, mortalità, esiti**

Pierpaolo Brovedani



Il Sistema Nervoso origina da un tessuto embrionale chiamato ectoderma, attraverso un processo detto neurulazione. La prima manifestazione della comparsa del Sistema Nervoso è la placca neurale, che compare circa al 16° giorno di vita. Nei giorni successivi, nella placca neurale si forma una sorta di "trincea" che prende il nome di solco neurale. Verso il 21° giorno si forma il tubo neurale, quando le estremità del solco neurale si incontrano. La parte rostrale (frontale) del tubo neurale darà origine al cervello, mentre dal resto originerà il midollo spinale.



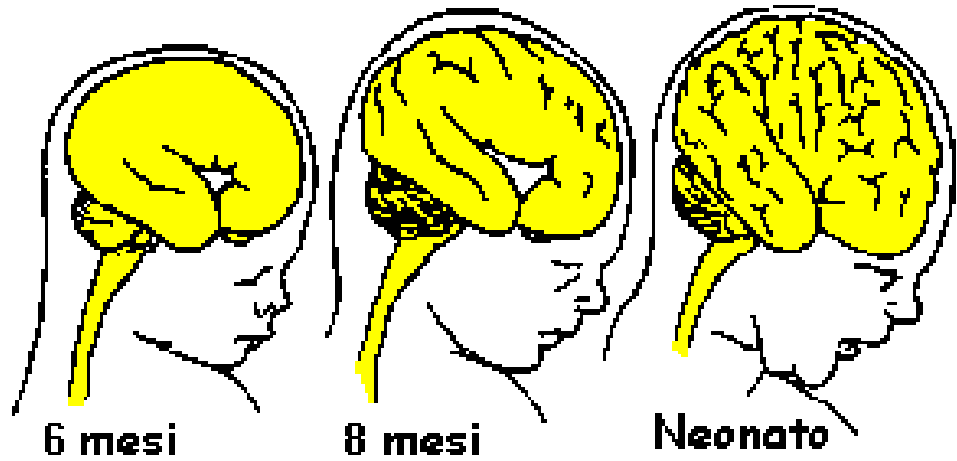
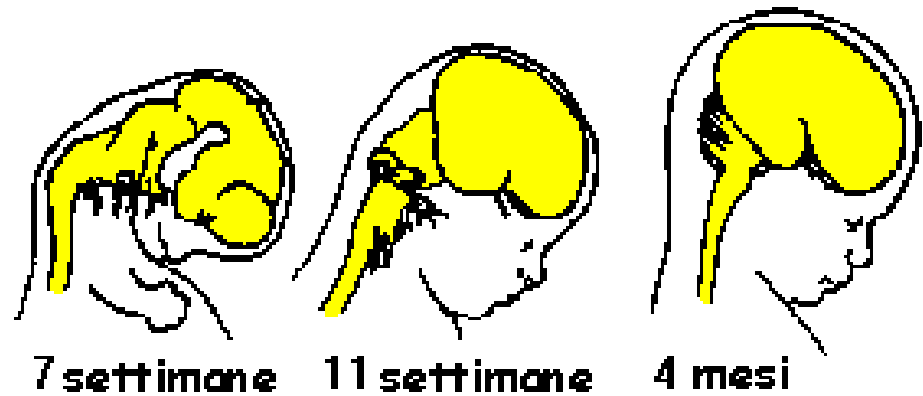
L'embrione comincia a costruire il suo cervello 15 giorni appena dopo il concepimento.

A 5 settimane il cervello comincia a prender forma e a suddividersi in tre parti, per dar luogo alle differenti aree cerebrali, mentre appaiono nervi e gangli nervosi.

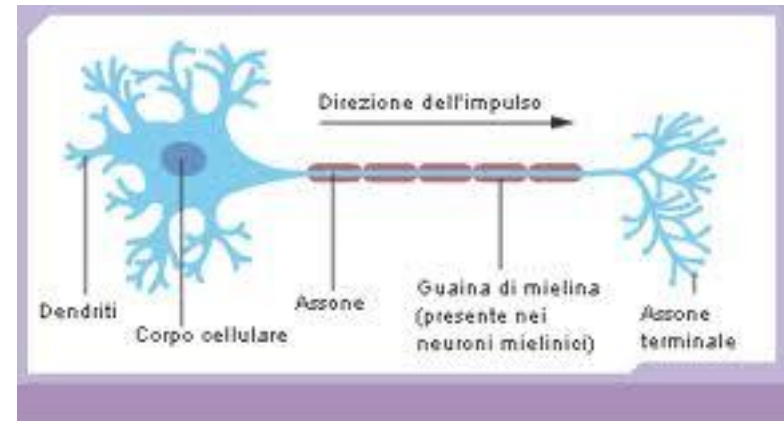
Gli emisferi si formano alla fine del 2° mese (le circonvoluzioni appariranno solo al 6° mese - vedi figura)

la velocità di riproduzione è notevole: al 3° - 4° mese nascono oltre 250 mila neuroni al minuto, l'equivalente di quasi 5 mila neuroni al secondo

Essa però non segue un ritmo costante, ma ha degli scatti di crescita che si verificano attorno al sesto mese e soprattutto poco prima della nascita quando il cervello del nascituro cresce al ritmo di 1-2 milligrammi al minuto: circa 2,5 grammi al giorno.



# Mielinizzazione



- La crescita non consiste solo in una moltiplicazione del numero dei neuroni, ma anche nello sviluppo del loro prolungamenti, i dendriti e gli assoni, che ramificandosi costruiscono a poco a poco la rete.
- Gli assoni, oltre che allungarsi, si rivestono anche di mielina, che aumenta la velocità di conduzione dell'impulso nervoso
- La mielinizzazione si completa verso il 2° anno di vita.

# Nerve Growth Factor



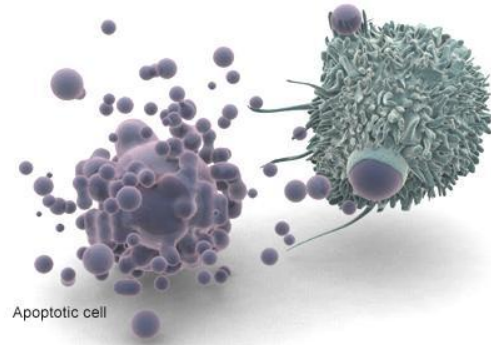
- La rete del sistema nervoso, nei suoi tracciati essenziali è uguale in tutti i neonati, tuttavia le capacità intellettive dei singoli sono diverse.
- Ciò dipende dall'eredità genetica ma anche a da fattori di sviluppo esterni
- **Il NGF (Nerve Growth Factor), è una proteina prodotta dagli organi bersaglio. Poiché la punta di un assone è sensibile all'NGF, il filamento nervoso crescendo si dirige sempre verso le zone dove la sua concentrazione è più elevata. In questo modo l'assone si allunga fino a raggiungere la meta. Nel punto di incontro si stabilisce una sinapsi.**
- le fibre di un neurone, stimolate all'esterno dall'NGF, germogliano e si ramificano in maniera esuberante dirigendosi verso i muscoli o altri neuroni

# Ridondanza



- **Alla fine tra le parti si stabiliscono molti più collegamenti di quanti in realtà saranno necessari durante la vita adulta. Questo “spreco” apparente garantisce però la sopravvivenza.**
- **Infatti se a questo stadio dello sviluppo il sistema nervoso subisce un danno, i neuroni e le sinapsi perdute vengono rimpiazzate da quelle in eccesso.**
- **A lungo andare la ridondanza dei collegamenti nervosi potrebbe dar luogo a situazioni di incertezza nella trasmissione degli stimoli**
- **Ma l’ambiente interviene a risolvere questo problema. Man mano che il nascituro, all’interno dell’utero materno, riceve gli stimoli tattili, sonori, gustativi e olfattivi provenienti dall’ambiente, risponde ad essi mettendo in funzione i circuiti e le sinapsi più appropriate.**
- **In altre parole il feto comincia ben presto a selezionare le competenze nervose anche scaldando e muovendosi nel grembo della madre o assaggiando il liquido amniotico.**

# Apoptosi



- Di conseguenza, tra le numerose sinapsi, quelle che vengono usate più volte diventano stabili e i loro circuiti nervosi “incorporano” la memoria di un dato comportamento.
- Invece le sinapsi che non vengono usate, o quelle mal riuscite, regrediscono e i neuroni in eccesso muoiono. Si verifica quindi una selezione naturale durante la quale vengono stabilizzate soprattutto quelle parti del sistema nervoso che più rispondono alle esigenze ambientali.
- Per questo si riflettono sullo sviluppo del figlio anche la serenità o lo stress dell’ambiente in cui vive la madre, come anche tutte quelle sostanze, come fumo, alcool e droghe, che, potendo attraversare la placenta interferiscono gravemente con lo sviluppo normale del cervello del feto.



# La necessità della “care”



- **Dopo la nascita cominciano a giungere stimoli ambientali molto più numerosi**
- **Il neonato vede i volti dei genitori, ascolta le loro parole, tocca una grande varietà di oggetti, sente gli sbalzi di temperatura, avverte la fame o i primi malesseri.**
- **In questa situazione più complessa è importante, e peculiare nella specie umana, il processo di accudimento.**
- **è stato dimostrato che quelle specie che non hanno cure parentali oppure le hanno molto brevi, presentano un comportamento istintivo e stereotipato e quindi prevedibile, mentre più lunghe sono le cure parentali tanto più il comportamento risulta complesso, esplorativo e imprevedibile.**

# Udito e tatto

- a 24 settimane il feto reagisce a un suono intenso con un sussulto e con un aumento del battito cardiaco.
- Tra la 22a e la 35a settimana, grazie all'ecografia, sono stati osservati dei battiti di ciglia in risposta a un suono.
- Per quanto riguarda il tatto, le prime reazioni avvengono già alla 7a settimana, in risposta a stimoli sul labbro superiore.
- A 10 - 11 settimane il feto reagisce a stimoli sul palmo della mano, e 2 settimane più tardi la sensibilità si estende a quasi tutto il corpo.

# Gusto e olfatto

- I bottoni gustativi situati sulle papille della lingua sono ben formati già all'11a settimana, e forse il feto comincia ad avere le prime sensazioni gustative assaggiando il liquido amniotico.
- Il liquido amniotico stimola certamente anche l'odorato: in esperimenti su animali si è osservato che nel liquido amniotico ci sono sostanze aromatiche che la madre assume con i cibi, e che riescono ad attraversare sempre più la barriera della placenta.
- Il sistema olfattivo si sviluppa tra la 5a e l'8a settimana (anche se curiosamente sembra invece regredire a partire da metà della gravidanza).
- Si è potuto verificare che i prematuri di 24 settimane rispondono a stimoli odorosi.

# Vista e dolore

- Per quanto riguarda la vista, alla fine del 3° mese compaiono nella retina i bastoncelli e i precursori dei coni, cioè le cellule nervose che reagiscono alla luce e ai colori, ma il sistema visivo è più lento a formarsi (forse anche perché nel buio dell'utero non viene utilizzato) e bisognerà attendere la nascita perché lo sviluppo si concluda.
- Già molto tempo prima, comunque, il feto reagisce a flash di luce che vengono fatti lampeggiare vicino all'addome della madre.
- Il feto sente sicuramente dolore. Osservazioni dirette sono quelle dell'aumento del battito cardiaco quando il feto viene accidentalmente punto con un ago durante un prelievo del liquido amniotico.

# Definizioni

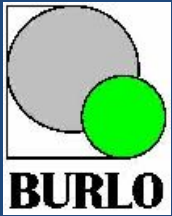
- Neonato : 0-28 giorni
- Neonato a termine: 37<sup>+0</sup>-41<sup>+6</sup> settimane
- N. pretermine: <37 settimane (23? - 36)
- N. post-termine: 42 o più settimane
- Neonato piccolo per l'età gestazionale (*small for gestational age – SGA*) (*peso nascita < 10<sup>o</sup>*)
- *VLBW (Very Low Birth Weight) : peso alla nascita < 1500 grammi*
- *ELBW (Extremely Low Birth Weight): peso alla nascita < 1000 grammi*

## **CAUSE DI PREMATURITA'**

- **Precedenti parti pretermine**
- **Precedenti nati morti**
- **Età materna <18 anni o >35**
- **Basso livello socio-economico**
- **Fumo**
  
- **Procreazione Medicalmente Assistita**
- **Gravidanza multipla**
  
- **Metrorragie**
- **Placenta previa**
- **Cerviciti o cervicovaginiti**
- **Tossiemia gravidica**

## **PATOLOGIE MAGGIORI DEL PRETERMINE**

- **PDA (persistenza dotto arterioso)**
- **Malattia delle membrane ialine**
- **Enterocolite necrotizzante (NEC)**
- **Sepsi**
- **Emorragia cerebrale**
- **Leucomalacia periventricolare**
- **Apnea**
- **Retinopatia del pretermine (ROP)**
- **Displasia broncopolmonare**

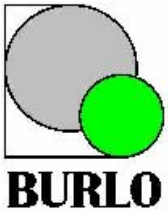


# VLBW : patologie neonatali



RDS con VM	51,3%
NEC	5,4%
Sepsi	25,2%
IVH	3,6%
LPV	1,8%
ROP III	7,2%
CLD (DBP)	17,2%





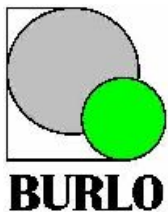
## VLBWI 2000-2009: sopravvivenza e mortalità

- 270 nati vivi
- 224 dimessi (sopravvivenza 83%)
- 46 deceduti (mortalità 17%)
- ... togliendo 15 malfomazioni gravi  
→ mortalità corretta **11,5 %**

**Mortalità per genere:**

**femmine (n=30) 22,4%**

**maschi (n=16) 11,8%  $p = 0.02$**

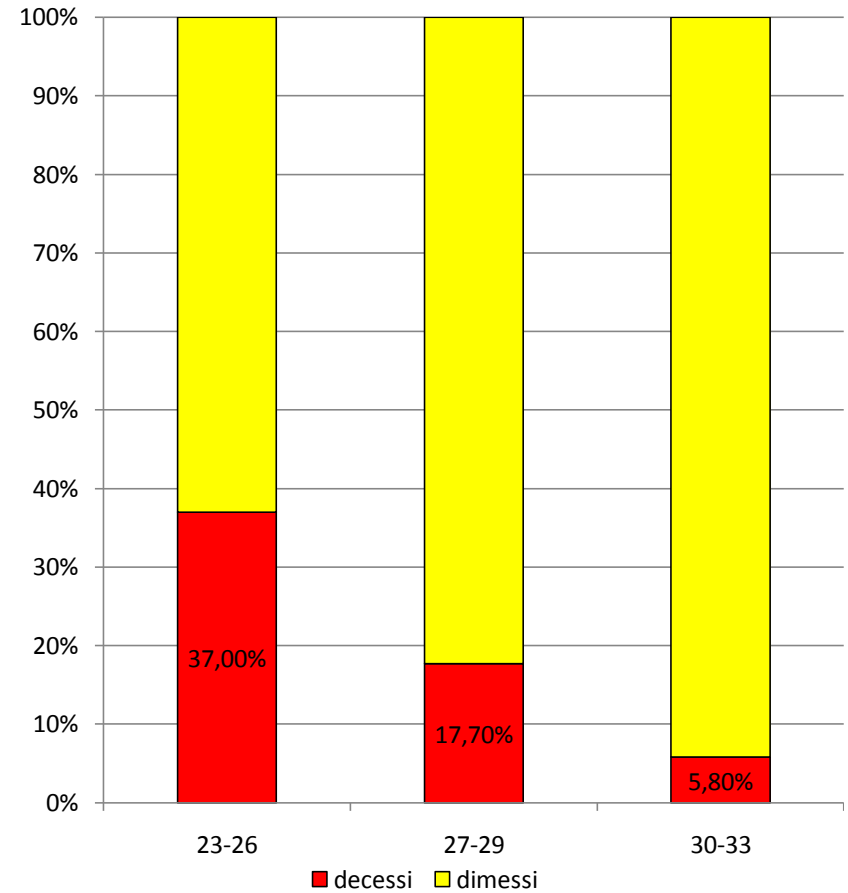


## VLBWI incidenza di mortalità in letteratura

Struttura	Incidenza	Autori	Anno
Indiana University, USA	16%	Lemons JA, et al	2001
, Turchia	16,5%	Atasay B et al	2003
Kenyatta National Hospital; Kenya	57,4%	Simiyu De.	2004
Campania; Italia	21%	Pizzuti R e Pugliese A	2005
Lombardia; Italia	14,3%	Gagliardi L., et al	2006
Burlo, Trieste; Italia	17%		2009

# VLBWI 2000-2009: età gestazionale e mortalità

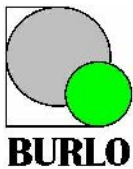
fasce	Nati vivi	decessi	Mortalità
23-26	54	20 (3)	37,0% (31,5%)
27-29	113	20 (8)	17,7% (10,6%)
30-33	103	6 (4)	5,8% (1,9%)



## VLBW: mortalità per età gestazionale

<b>Burlo 2000-2009</b> <small>n= 270</small>	
<b>E.G.</b>	<b>%</b>
23	100
24	53,8
25	29,4
26	27,3
27	40,9
28	13,3
29	10,9
30	7,3
31	5,1
> 31	4,3

<b>Lombardia 1999-2002</b> <small>n=2228</small>	
<b>E.G.</b>	<b>%</b>
23	84,1
24	68,0
25	43,9
26	28,1
27	15
28	12,5
29	5,5
30	3,06
31	2,7
> 31	2,7



## VLBW: sopravvivenza bassissime EG

<b>Burlo 2000-2009</b> <small>n= 54</small>	
<b>E.G.</b>	<b>%</b>
<b>23</b>	<b>0</b>
<b>24</b>	<b>46,2</b>
<b>25</b>	<b>70,6</b>
<b>26</b>	<b>72,7</b>

<b>Udine 1992-2005</b> <small>n=217</small>	
<b>E.G.</b>	<b>%</b>
<b>23</b>	<b>18</b>
<b>24</b>	<b>38</b>
<b>25</b>	<b>62</b>
<b>26</b>	<b>79</b>

# RACCOMANDAZIONI

Per le cure perinatali nelle età gestazionali estremamente basse (22-25 settimane)



**Ministero della Salute**  
**Gruppo di lavoro “Cure perinatali nelle età gestazionali estremamente basse**

*Tra gli altri:*

**Antonio Ambrosini – SIGO**

**Domenico Arduini – SIMP**

**Pasquale Di Pietro – SIP**

**Gianpaolo Donzelli – Meyer Firenze**

**Claudio Fabris – SIN**

**Giovanni Monni – AOGOI**

**Fabio Mosca – Mangiagalli MI**

**Massimo Moscarini – AGUI**

**Tullia Todros - SIEOG**

## CONSIDERAZIONI GENERALI PRIMA DEL PARTO

2. L'ostetrico-ginecologo ed il neonatologo , se opportuno coadiuvati dallo psicologo e dal mediatore culturale, hanno il dovere di informare i genitori sugli atti diagnostico-terapeutici, loro vantaggi e svantaggi, possibili alternative, per l'assistenza alla gravidanza, al parto ed alle cure del neonato
4. **L'opinione dei genitori deve essere tenuta in massima considerazione.** Il medico deve, comunque, attenersi alle evidenze scientifiche disponibili ed evitare di imporre le proprie opinioni.



**Quale atteggiamento rianimatorio per le età gestazionali estremamente basse?**

$$22 + 0 \rightarrow 22 + 6$$

**Al neonato devono essere offerte solo le cure compassionevoli, salvo in quei casi, del tutto eccezionali, che mostrassero capacità vitali**

$$23 + 0 \rightarrow 23 + 6$$

- I parametri vitali del neonato devono essere accuratamente valutati
- Quando sussistano condizioni di vitalità, il neonatologo, **coinvolgendo i genitori nel processo decisionale**, deve attuare adeguata assistenza, che sarà proseguita solo se efficace.
- Se l'assistenza si mostra inefficace, al neonato saranno comunque somministrate cure compassionevoli

$$24 + 0 \rightarrow 24 + 6$$

**Il trattamento intensivo del neonato è sempre indicato e deve essere proseguito in relazione alla sua efficacia**

**25 + 0 → 25 + 6**

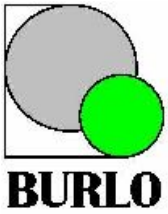
**I neonati devono essere rianimati e sottoposti a cure intensive**



## **VLBWI: GLI SPECIALISTI DEL FOLLOW UP**

- **Pediatra neonatologo**
- **Fisioterapista**
- **Oculista**
- **Audiologo e ORL**
- **Radiologo**
- **Psicologo e testista**
- **Neurologo infantile**
- **Gastroenterologo**
- **Nutrizionista**
- **Chirurgo**

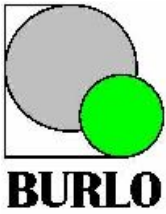




## **VLBWI 2000-2009: IL FOLLOW-UP**

- **270 nati < 1500 g**
- **224 dimessi vivi**
- **204 hanno compiuto 1 anno di età corretta**
- **Perdita al f.up (ad 1 anno) 9 casi (perdita del 4%)**

**Denominatore: 204**



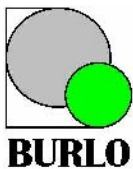
## VLBWI 2000-2009: esiti gravi a distanza

### **18 bambini con esiti gravi:**

- **11 P.C. (2 epilessie)**
  - 2 tetraplegie
  - 4 diplegie
  - 5 emiplegie (1 lieve)
- **2 sordità**
- **3 ritardi gravi**
- **2 malattie congenite:**
  - mielomeningocele
  - malattia mitocondriale

**16 esiti dovuti a prematurità**  **7,8%** (16/204)

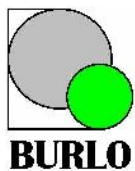




## VLBW: esiti gravi per età gestazionale

E.G.	Esiti/tot
24	0/5
25	2/12
26	2/12
27	1/12
28	4/33
29	1/37
30	2/37
31	3/34
> 31	1/20

Fasce EG	Nati vivi	ESITI	%
24-26	31	4	12,9
27-29	82	6	7,3
30-33	91	6	6,5



## VLBW: esiti gravi per classi di peso

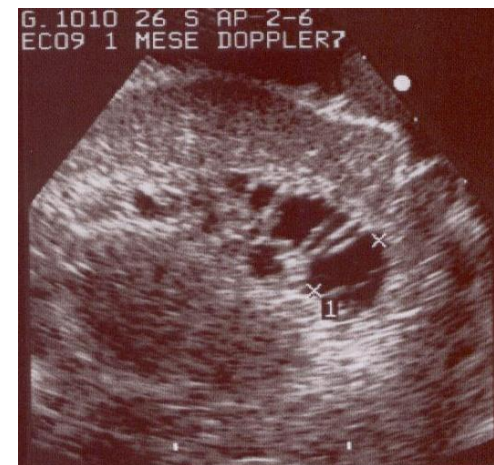
peso	Esiti/tot
< 500	<b>0/1</b>
500-749	<b>1/17</b>
750-999	<b>4/55</b>
1000-1249	<b>5/69</b>
1250-1499	<b>6/62</b>

PESO	Nati vivi	ESITI	%
ELBW <1000	73	5	<b>6,8</b>
VLBW 1000-1499	131	11	<b>8,3</b>

# **VLBWI:**

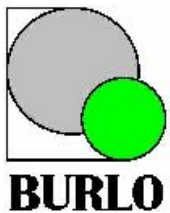
## **correlazioni con la PC (11 casi)**

- **Non ci sono state correlazioni significative tra fattori di rischio ed esiti a distanza**
- **Solo la LPV (ma non l'IVH) correla significativamente con l'handicap motorio**

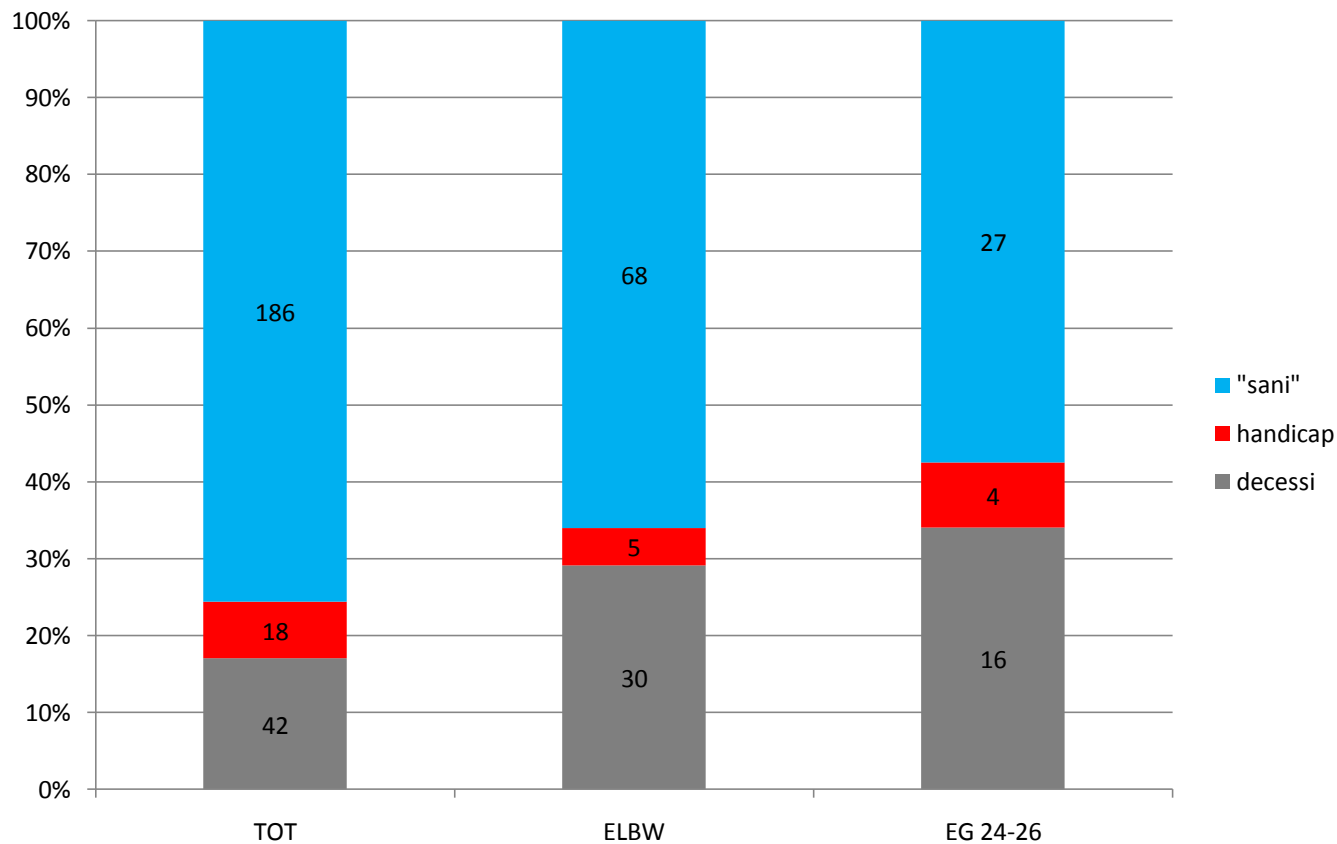


# ECO SNC E PARALISI CEREBRALE

	nati	P.C.
ECO NORMALE	104	-
ECO ALTERATO	22	5
eco moderat. alterato (cisti subependimale, IVH 1°-2°)	13	-
eco patologico (IVH 3°-4°, LPV, infarto)	9	5



# VLBWI: Quale aspettativa di vita "sana?"



## IL TEST DI BAYLEY II

- La Mental scale valuta principalmente la sfera cognitiva e linguistica ed è costituita da 178 items
- La Motor scale valuta il comportamento e la pianificazione motoria includendo abilità di coordinazione, prensione, manipolazione ed equilibrio ed è comprensiva di 111 items
- Si ricavano 2 punteggi:
  1. Indice di sviluppo mentale (MDI)
  2. Indice di sviluppo psicomotorio (PDI)

Anno Accademico 2010-2011



Corso di Laurea Specialistica in Neuropsicologia  
Tesi di Laurea in Psicologia

**VALUTAZIONE A 2 ANNI CON TEST DI BAYLEY  
DI UNA COORTE DI NATI PRETERMINE  
DI PESO MOLTO BASSO (VLBWI).  
UNO STUDIO RETROSPETTIVO.**

Laureando: FRANCESCO BROVEDANI

Relatrice: Prof. LISA DI BLAS

Correlatrice: Dott. LAURA TRAVAN

# STUDIO RETROSPETTIVO

VLBWI (Very Low Birth Weight Infants – peso < 1500 g)

- **138 VLBWI dimessi dalla Neonatologia di Trieste in 6 anni (dal luglio 2003 al giugno 2009)**
- **Valutazione a 24 mesi di età corretta con test di Bayley**
- **14 soggetti non visti al follow-up**
- **13 esaminati con altri test**
- **111 VLBWI valutati con Bayley II**



# RISULTATI

- Nei 111 VLBWI la media globale del **MDI** è stata di **102.85**, con un range da 64 a 126 (1 solo caso ha avuto un punteggio inferiore a 70)
- Il **PDI** è stato ottenuto in 92 soggetti, in quanto, per motivi attenzionali e di stanchezza, in 19 soggetti la performance motoria non è stata monitorabile. La media del PDI è risultata essere pari a **96,77** con un range da 50 a 125  
(solo 2 casi sono risultati inferiori a 70; uno di essi è lo stesso con MDI<70 sopra citato)

# INDICI DI BAYLEY nei VLBWIs

## punteggi medi

studio	MDI		PDI	
	N	Media	N	Media
Litt 1992	57	97.2		
Munck 2010	182	101.7		
Moll 2011	271	100.3		
Stoinska 2011	450	78.0	450	78.2
Brovedani 2011	111	102.8	92	96.7

# INDICI DI BAYLEY nei VLBWIs punteggio < 70

studio	MDI		PDI	
	N	<70	N	<70
Litt 1992	182	6 (3.3%)		
Munck 2010				
Moll 2011	271	4%		
Stoinska 2011	450	37%-15%	450	32%-15%
Brovedani 2011	111	1 (0.9%)	92	2 (2.1%)

# FATTORI DI RISCHIO E MDI A 24 MESI

111 VLBWI (Very Low Birth Weight Infants – peso < 1500 g)

	N	Media	ANOVA
< 1000 g	45	101,18	NS
≥ 1000 g	66	103,98	
SGA	26	102,69	NS
AGA	85	102,89	
GEMELLI	42	102,71	NS
SINGOLI	69	102,93	
INTUBATI	54	102,09	NS
NON INTUBATI	57	103,56	
SEPSI	22	98,86	NS (p = 0.09)
NO SEPSI	89	103,83	
<b>ECO PATOLOGICA</b>	17	93,88	<b>F = 11.73</b> <b>P = 0.001</b>
<b>ECO NEGATIVA</b>	94	104,47	

# FATTORI DI RISCHIO E PDI A 24 MESI

92 VLBWI (Very Low Birth Weight Infants – peso < 1500 g)

	N	Media	ANOVA
< 1000 g	38	97,89	NS
≥ 1000 g	54	96,05	
SGA	24	95,75	NS
AGA	68	97,13	
GEMELLI	35	98,77	NS
SINGOLI	57	95,54	
INTUBATI	47	94,98	NS
NON INTUBATI	45	98,64	
SEPSI	20	95,75	NS
NO SEPSI	72	97,05	
<b>ECO PATOLOGICA</b>	12	84,58	<b>F = 14.96</b> <b>P &lt; 0.0001</b>
<b>ECO NEGATIVA</b>	80	98,60	

# FASCE DI PESO E INDICI DI BAYLEY

111 VLBWI (Very Low Birth Weight Infants – peso < 1500 g)

	MDI		PDI	
	NS (p = 0.12)		NS (p = 0.53)	
Peso	N	Media	N	Media
< 750 g	15 (*)	95,87	14	94,50
750-999	30	103,83	24	99,90
1000-1249	38	104,53	32	95,60
1250-1499	28	103,25	22	96,60

(\*) MDI/ peso < 750 vs  $\geq$  750 g      p < 0.02

# FASCE DI ETA' GESTAZIONALE E INDICI DI BAYLEY

111 VLBWI (Very Low Birth Weight Infants – peso < 1500 g)

	MDI		PDI	
	NS		NS	
EG	N	Media	N	Media
24 – 26	17	99,11	16	97,87
27 – 29	47	103,78	38	95,57
30 – 33	47	103,25	38	97,50

## 2 ) FASCE DI ETA' GEST. E INDICI DI BAYLEY

con e senza ECO patologica

	MDI		PDI	
	NS		NS	
EG	Media	ECO non pat	Media	ECO non pat
24 – 26	99,11	98,60	97,87	99,91
27 – 29	103,78	103,63	95,57	97,38
30 – 33	103,25	104,82	97,50	97,67
TOT	102,85	103,37	96,77	97,84



# CONCLUSIONI

- La coorte dei nati VLBWI dimessi dall' IRCSS Burlo Garofolo di Trieste nel periodo 2003-2009 presentano a 2 anni di vita buoni valori medi al test di Bayley II
- Delle due variabili biologiche considerate (peso ed età gestazionale) il peso alla nascita risulta essere quella maggiormente predittiva di un esito a 2 anni. In particolare, il basso peso alla nascita risulta essere una variabile predittiva negativa per quanto riguarda la categoria sotto i 750 g.
- La presenza di danno cerebrale è l'unico fattore di rischio a correlare significativamente con un deficit cognitivo a distanza



Luna



# Stefano e Luca



Francesco



**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**

