

---

# I Disturbi Neurologici del Movimento nel bambino pretermine: revisione sistematica della letteratura

## **Eleonora Bono**

Terapista della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva presso Centro di riabilitazione «Villaggio Eugenio Litta» – Roma

## **Giuliano Rossi**

Terapista della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva presso Centro di riabilitazione «Villaggio Eugenio Litta», Docente Università degli Studi di Roma «Tor Vergata» – Roma

## **Eugenio Barbieri**

Terapista della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, Terapista e Ricercatore scientifico presso IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma

### *Sommario*

*I progressi compiuti nell'ambito della medicina garantiscono una maggiore prospettiva di vita verso precoci età gestazionali; tuttavia, nascere prima della trentasettesima settimana di gestazione interrompe i fisiologici processi maturativi legati all'accrescimento degli organi. La disabilità motoria è frequentemente associata alla prematurità, i nati a età gestazionali più basse rappresentano i neonati più a rischio con il 25% di probabilità di sviluppare una compromissione media o grave, e il restante 30-35% di rilevare un deficit lieve. Sulla base di tali evidenze, è stata realizzata una revisione sistematica della letteratura volta allo studio dei Disturbi Neurologici del Movimento nel nato prematuro, analizzando nello specifico un range compreso fra i 0 e i 2 anni di età corretta. Tale studio è stato condotto nel periodo tra giugno e novembre 2020 attraverso motori di ricerca scientifica.*

*La ricerca ha evidenziato che la Paralisi Cerebrale Infantile (PCI) risulta essere il maggior outcome motorio nei disturbi del bambino pretermine. Si è osservato, inoltre, un possibile sviluppo dei Disturbi Neurologici Minori del Movimento poiché il campione prematuro preso in esame ha sviluppato un ritardo nell'area senso-motoria.*

### *Parole chiave*

*Outcome motori, Prematurità, Outcome a due anni, Paralisi cerebrale infantile, Disturbi neurologici minori.*

## Introduzione

La crescente specializzazione della medicina e dell'assistenza neonatale, negli ultimi dieci anni, ha consentito la riduzione della soglia della mortalità infantile prematura. Tutt'oggi la prematurità rappresenta una condizione rilevante, poiché i progressi compiuti nell'ambito delle scienze mediche garantiscono una maggiore prospettiva di vita verso precoci età gestazionali. Pubblicazioni scientifiche, tra cui il progetto Europeo Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE), evidenziano un aumento della sopravvivenza pari al 10% per i nati tra la 24esima e la 25esima settimana e del 16% per quelli tra la 26esima e la 27esima settimana di età gestazionale, raggiungendo stime pari al 50%, 87% e 90% nei neonati pretermine con età gestazionale pari a 24-25 settimane, 26-27 settimane e superiore a 28 settimane. Analogamente follow-up successivi evidenziano come nascite a età gestazionali minori costituiscono un maggiore rischio nello sviluppo di morbidità e disabilità a lungo termine (Beck et al., 2010). Nascere prima della trentasettesima settimana di gestazione interrompe i fisiologici processi maturativi legati all'accrescimento degli organi, interessando anche il Sistema Nervoso Centrale (SNC) (Grometto, 2014). La vulnerabilità biologica dovuta a un'incompleta formazione degli organi, assieme a una difficoltà di adattamento all'ambiente extrauterino, aumenta notevolmente le probabilità di sviluppare una disabilità. Nei casi severi, nei quali la prematurità è associata a insulti neurologici, si riscontrano deficit nelle abilità cognitive e nelle abilità motorie (Yaari et al., 2018). La disabilità motoria è frequentemente associata alla prematurità: i nati fra le 23 e le 24 settimane rappresentano i neonati più a rischio con il 25% di probabilità di sviluppare una compromissione media o grave, e il restante 30-35% di rilevare un deficit lieve (Eandi e Manzoni, 2011). La crescente esigenza, da parte dei clinici, di far fronte a tali deficit ha permesso l'instaurarsi di interventi di riabilitazione precoci al fine di modificare le traiettorie di sviluppo. Il presupposto fondamentale dell'intervento riabilitativo precoce è la plasticità neuronale. La plasticità neuronale si esprime massimamente nei primi anni di vita in corrispondenza dell'incremento della neurogenesi, caratterizzata da una notevole crescita delle connessioni sinaptiche seguita da una successiva stabilizzazione, attraverso l'apoptosi, dei circuiti neuronali ridondanti (Øberg et al., 2012). Il potenziamento della plasticità neuronale, quindi, rappresenta un elemento cruciale per i bambini nati prematuramente e che presentano segni di compromissione dello sviluppo. La realizzazione di questa revisione sistematica della letteratura sull'argomento esaminato ha permesso di individuare lo sviluppo di esiti motori, in un range di età da zero a due anni, mediate l'analisi di diversi articoli selezionati attraverso motori di ricerca scientifica, tra cui PubMed, PMC, NCBI e Google Scholar.

## Gli outcome motori nel bambino prematuro

Il neonato pretermine rappresenta una categoria a rischio in relazione allo sviluppo di lesioni neuronali, poiché queste possono sviluppare complicanze a lungo termine influenzando la qualità della vita. Nei bambini pretermine si riscontra maggiormente un ritardo nello sviluppo motorio in quanto detengono differenze nella qualità del tono, nella resistenza e nell'allungamento muscolare rispetto ai coetanei nati a termine. Fin dai primi mesi, i movimenti sono caratterizzati da pattern motori in estensione, maggiormente a carico del capo e del tronco. Studi condotti sulle funzioni motorie del bambino pretermine hanno evidenziato la tendenza ad assumere posture atipiche dovute principalmente a una difficoltà nel sostenere posizioni antigravitarie conseguenti a deficit di equilibrio (Pin et al., 2009). L'identificazione dell'effettivo ritardo di sviluppo motorio è meno prevedibile rispetto al nato a termine poiché i bambini pretermine possiedono tassi di sviluppo differenti. Tali disuguaglianze riscontrabili nei primi mesi possono risolversi entro il primo anno di vita o progredire sviluppando esiti a lungo termine (Lenke, 2003). Nel bambino prematuro si rilevano i disturbi del movimento, che si manifestano con alterazioni quantitative e qualitative esprimendo pattern posturali patologici contraddistinti dalla variabilità della compromissione funzionale e dalla completa assenza di controllo posturale antigravitario (Di Marzio, Scilipoti e Leuzzi, 2014). La prematurità può insorgere in due tipologie di disturbi motori: maggiori o minori, comportando un'alterazione della percezione del movimento in relazione al Sistema Nervoso Centrale (SNC) e al sistema muscoloscheletrico in via di sviluppo. L'outcome più severo all'interno delle disabilità maggiori è la Paralisi Cerebrale Infantile.<sup>4</sup> Nei primi due anni di vita, inoltre, è possibile riscontrare i cosiddetti Disturbi Neurologici Minori nel 25%-50% dei bambini pretermine (Ferrari, 2017). Entrambe le tipologie di disordini motori possono essere individuate entro i due anni di età, ma spesso le disabilità motorie minori richiedono tempi più estesi.

### *Paralisi Cerebrali Infantili*

La Paralisi Cerebrale Infantile viene definita come «un gruppo di disordini permanenti dello sviluppo del movimento e della postura attribuibili a un danno permanente non progressivo che si è verificato nell'encefalo nel corso dello sviluppo cerebrale del feto, del neonato o del lattante. I disturbi motori della PCI sono spesso accompagnati da disturbi sensitivi, sensoriali, percettivi, cognitivi, comunicativi, comportamentali, da epilessia e da problemi muscoloscheletrici secondari» (Rosenbaum et al., 2006) A oggi si stima un'incidenza di PCI pari a 2-3/1000 nati vivi (Di Marzio, Scilipoti e Leuzzi, 2014) e i fattori di rischio maggiormente rilevanti sono il peso e l'età gestazionale alla nascita, difatti vi è un'inversa correlazione tra l'età gestazionale alla nascita e la possibilità di incorrere in un disturbo neurologico maggiore. Dati normativi esplicitano un rischio del 14,6% nei

nati tra le 22 e le 27 settimane, e dello 0,1% tra le 38 e le 42 settimane di età gestazionale (Ferrari, 2017). La prematurità rappresenta il fattore di rischio maggiore per la PCI e la diagnosi precoce, soprattutto nei nati prematuri, è essenziale al fine di programmare interventi di follow-up e riabilitativi.

### *Disturbi Neurologici Minori*

Il crescente miglioramento della medicina perinatale e prenatale ha permesso una notevole riduzione della mortalità infantile nella popolazione pretermine, tuttavia, l'aumento dei tassi di sopravvivenza ha riscontrato un incremento dei disturbi neurosensoriali, tra cui la Paralisi Cerebrale Infantile. A oggi, studi di follow-up dimostrano che solamente il 10%-12% dei bambini prematuri sviluppa una PCI, mentre circa il 25%-50% della popolazione pretermine riscontra deficit del neurosviluppo, in particolare nella motricità fine e grossolana con persistenti anomalie neuromotorie come l'asimmetria dei movimenti, ipotonia del tronco, iperestensione del collo, che possono sfociare in età prescolare in disabilità intellettiva, difficoltà di linguaggio e deficit da attenzione e iperattività (Ferrari, 2017). Tuttavia, la diagnosi, e conseguentemente la prognosi, di questi bambini è di difficile attribuzione per la mancanza di criteri oggettivi e di un consenso generale sui deficit derivanti da tali disabilità minori (Ferrari et al., 2012). Entro i due anni di età corretta si riscontrano disturbi motori minori a esito precoce, come l'osservazione anormale dei *General Movements*, la *distonia transitoria* e l'*instabilità posturale*. Tali disordini entro il primo anno di vita del bambino si definiscono come Disturbi Neurologici Transitori, i quali emergono intorno al termine di età corretta, raggiungono il picco intorno ai 2-5 mesi per poi successivamente regredire (Ferrari, 2017). Si tratta di disturbi del movimento idiopatici, non lesionali, dovuti a un primitivo disturbo della rete neuronale e/o nell'esecuzione del movimento (Di Marzio, Scilipoti e Leuzzi, 2014). La persistenza di tali disturbi sembra essere un marker precoce di disfunzione cerebrale o un indice di possibili problematiche in epoche successive. Nel corso dello sviluppo possono presentarsi delle variabili intrinseche che vanno a modificare il lineare processo di formazione. Nel bambino pretermine, tale concetto acquista maggiore importanza, in quanto i nati prematuri presentano uno sviluppo atipico rispetto ai coetanei a termine. Per tale ragione è opportuno saper distinguere ciò che è patologico, ciò che rientra nel range della normalità e ciò che è para-fisiologico, ovvero quelle modalità differenti ma rientranti all'interno degli standard prestabiliti. I quadri para-fisiologici rientrano nella categoria delle disabilità motorie minori del bambino pretermine e si definiscono in base alle modalità di acquisizione di determinati pattern motori e, nel tempo, di raggiungimento degli stessi. Tali segni tendono a normalizzarsi nei primi anni di vita del bambino, tuttavia sono necessari approfondimenti se dovessero persistere. I principali quadri para-fisiologici riscontrati nel bambino pretermine entro

i due anni di vita sono: *l'ipotonia benigna*, *il toe-walking* e *lo sviluppo motorio dissociato* (Ferrari, 2017).

## **Materiali e metodi**

Questo articolo di revisione si pone come obiettivo l'esame dei principali disordini neurologici del movimento nel bambino pretermine, a due anni di età corretta, analizzando nello specifico gli outcome motori.

### *Strategie di ricerca*

La ricerca si è condotta nel periodo compreso tra giugno e novembre 2020 attraverso motori di ricerca scientifica quali: PubMed, PMC, NCBI e Google Scholar. Tale documentazione è stata raccolta mediante l'utilizzo di parole chiave come: motor outcome, prematurity e outcome at two years old, selezionando articoli con una datazione successiva al 2015.

### *Criteri di inclusione ed esclusione*

Al fine di completare lo studio sono stati stabiliti criteri sia di inclusione sia di esclusione. All'interno dei criteri di inclusione sono stati inseriti: tutti i bambini che presentavano una storia di prematurità; l'età gestazionale come criterio di classificazione; articoli esaminanti outcome motori; un limite di età pari a due anni di età corretta. Nei criteri di esclusione, invece, sono stati considerati: articoli di review o meta-analisi; pubblicazioni aventi outcome cognitivi, linguistici, socio-emotivi, comportamentali, visivi e uditivi; età superiori o inferiori a due anni di età corretta; criteri di classificazione differenti dall'età gestazionale, come il peso alla nascita.

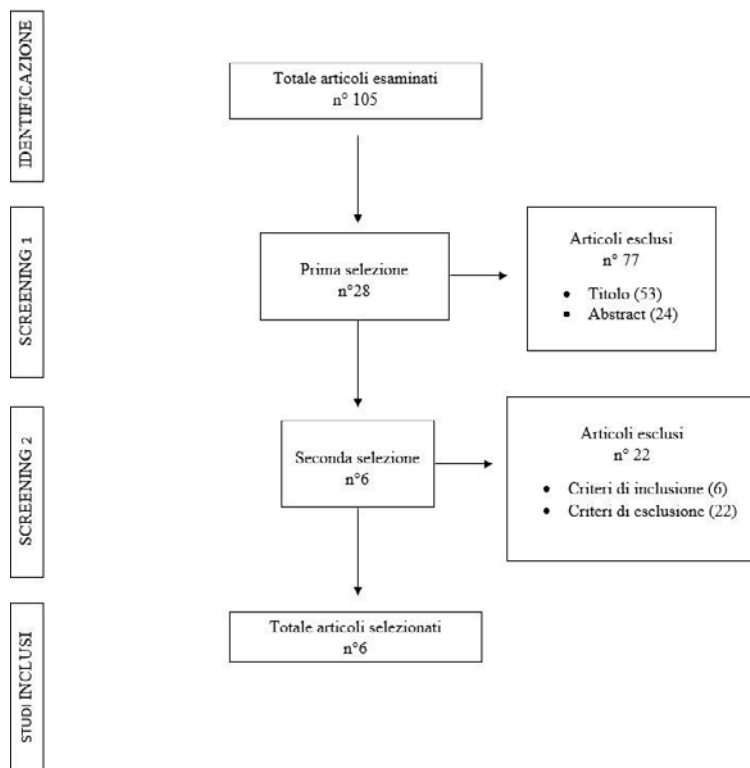


Fig. 1 Flowchart dello studio di revisione.

## Risultati

Il presente lavoro di ricerca è stato avviato con un'iniziale raccolta di 105 documenti. Una prima selezione in relazione al titolo e all'abstract ha permesso di esaminare nello specifico 28 articoli. Successivamente, l'applicazione delle parole chiave precedentemente elencate e i criteri di esclusione e inclusione hanno condotto lo studio verso l'analisi di un totale di sei articoli trattanti argomenti circa la prematurità e gli esiti motori del bambino (Pierrat et al., 2017; Bélanger et al., 2018; Abily-Donval et al., 2015; Heyne et al., 2018; Cheong, et al., 2017; Spittle et al., 2017). I documenti esaminati sono stati suddivisi in relazione all'età gestazionale: due studi analizzano la popolazione pretermine in merito a tutte le età gestazionali; i restanti quattro si soffermano ciascuno su una specifica categoria di prematuri. Negli ultimi anni si è assistito a un notevole miglioramento delle cure neonatali, le quali hanno sviluppato un crescente aumento della sopravvivenza. Per tale motivazione la letteratura si pone come obiettivo l'identificazione precoce dello

sviluppo di possibili disordini neuromotori, con il fine di intervenire tempestivamente attenuando le difficoltà che saranno riscontrate nell'esplorazione dell'ambiente e nello sviluppo delle abilità motorie (Pierrat et al., 2017). Studi condotti in passato si sono concentrati verso le popolazioni pretermine maggiormente a rischio, gli Extremely preterm (Ept - nati con meno di 28 settimane gestazionali) e i Very preterm (Vpt - nati tra le 28 e 32 settimane gestazionali) nei quali sono stati riscontrati rilevanti ritardi nell'acquisizione delle tappe di sviluppo motorie. Recentemente l'attenzione si è rivolta verso i Moderate Preterm (Mpt - nati tra le 32 e 33 settimane gestazionali) e i Late Preterm (Lpt - nati tra le 34 e 36 settimane gestazionali) poiché, presentano il medesimo rischio dei coetanei nati a età gestazionali minori e maggiori complicanze rispetto alla popolazione nata a termine (Bélanger et al., 2018). Tale revisione della letteratura ha permesso di individuare i principali outcome motori riscontrati nel bambino pretermine a due anni di età corretta: la Paralisi Cerebrale Infantile e i Disturbi Neurologici Minori del Movimento. La PCI dimostra di essere l'outcome maggiormente riscontrato nella popolazione pretermine, nonostante si osservi una riduzione dell'incidenza nell'ultimo decennio (Abily-Donval et al., 2015; Heyne et al., 2018). A conferma di quanto esaminato in letteratura, Pierrat et al. (2017) e Abily-Donval et al. (2015) affermano la prevalenza delle forme diplegiche delle Paralisi Cerebrali Infantili nei bambini prematuri. È stata inoltre evidenziata una relazione inversamente proporzionale con l'età gestazionale poiché, in bambini nati a età gestazionali minori, si osservano maggior tassi di PCI, mentre in età gestazionali maggiori nelle coorti esaminate si mostrano un totale di due casi e nessun esito di PCI (Spittle et al., 2017; Pierrat et al., 2017; Heyne et al., 2018; Cheong, et al 2017). Un'ulteriore diminuzione è stata rilevata in relazione alle compromissioni dello sviluppo motorio, conseguenti alla diagnosi di PCI. Negli ultimi anni le percentuali di PCI da moderate a severe si sono ridotte, tuttavia, non si è evidenziato un simile andamento per le compromissioni lievi, in quanto i loro tassi sono aumentati (Heyne et al., 2018). In merito ai disturbi neurologici minori del movimento, lo studio condotto non ha potuto affermare con certezza che i bambini pretermine esaminati non riscontranti esiti di PCI, ma aventi un punteggio al di sotto dei cut-off prestabiliti per le scale motorie, presenteranno tali disabilità minori. Tuttavia è presente una consistente associazione tra i dati ricavati dall'analisi dei precedenti articoli e lo sviluppo di una possibile compromissione lieve nello sviluppo motorio. Tale ritardo nel bambino pretermine può manifestarsi in fluttuazioni delle traiettorie motorie seguite da successivi periodi di stabilità definite con il termine di Disturbi Neurologici Transitori del bambino pretermine (Bélanger et al., 2018). Il presente studio di revisione ha esaminato due coorti di prematuri, entrambe non presentanti esiti di PCI, nelle quali sono stati riscontrati punteggi nelle scale motorie inferiori alla media, in tutte le età gestazionali (Pierrat et al., 2017). I documenti analizzati successivamente hanno confermato sia per gli Ept sia per i prematuri Mpt e Lpt un indice di ritardo motorio (Heyne et al., 2018; Cheong, et al., 2017; Spittle et al., 2017). Tale lavoro di revisione, tuttavia, presenta dei limiti. Nei sei articoli analizzati, i campioni esaminati sono stati valutati tramite l'utilizzo di diversi

strumenti standardizzati; inoltre, negli studi aventi il medesimo test, il cut-off prestabilito per la scala motoria differiva ulteriormente. La non omogeneità del campione, in relazione alle differenti età gestazionali prese in considerazione, rappresenta un'ulteriore limitazione, assieme alla mancata differenziazione, in alcuni documenti, tra i prematuri che presentano lesioni cerebrali e non, in merito agli outcome motori.

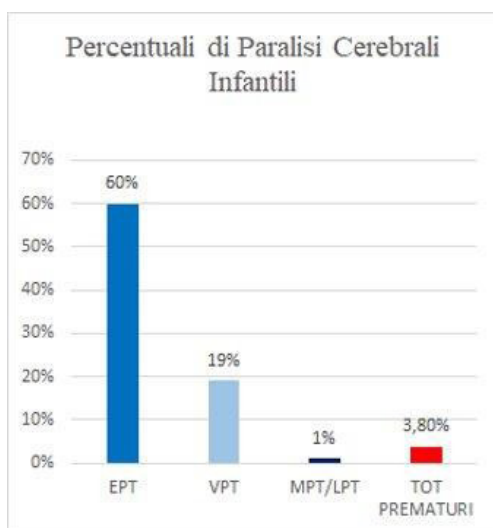


Fig. 2 Percentuali relative alle PCI in relazione all'età gestazionale.

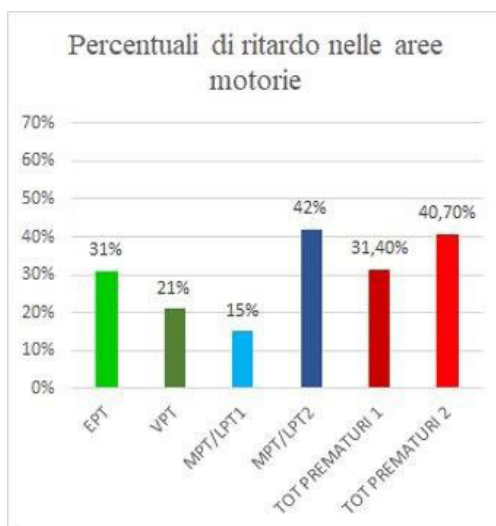


Fig. 3 Percentuali di ritardo nelle aree motorie in relazione all'età gestazionale.



## Conclusioni

Negli ultimi anni il progresso compiuto dalla medicina nell'ambito dall'assistenza neonatale ha garantito una netta diminuzione della mortalità del prematuro a livello mondiale, maggiormente nei Paesi più sviluppati. Ciò ha comportato un conseguente aumento del tasso di sopravvivenza dei nuovi nati in età gestazionali inferiori, le quali, tuttavia, hanno determinato un rischio e una casistica maggiori nel riscontrare morbilità e disabilità nello sviluppo a lungo termine. Per tale ragione, l'obiettivo della cura della prematurità negli anni è mutato con una maggiore attenzione all'emergente ritardo del neurosviluppo nei bambini prematuri. In virtù di tale considerazione sono stati individuati, selezionati e studiati i principali outcome motori del bambino prematuro a due anni di età corretta. In letteratura, la conduzione di una sempre più ampia e dettagliata ricerca ha identificato e definito i Disturbi Neurologici del Movimento nei bambini pretermine, dividendoli in disturbi neurologici motori maggiori e minori. La Paralisi Cerebrale Infantile (PCI) si colloca, all'interno di questa classificazione, nei disturbi neurologici maggiori, a differenza dei disturbi neurologici transitori e dei quadri para-fisiologici del neonato pretermine, che si identificano nei disturbi motori minori. La realizzazione di una revisione sistematica della letteratura sull'argomento preso in esame ha permesso di individuare la presenza di tali disordini tramite l'analisi, nello specifico, di sei articoli relativi ai principali esiti motori. La ricerca ha evidenziato che la PCI risulta essere il maggior outcome motorio nei disturbi del pretermine, rilevando inoltre un'incidenza delle forme diplegiche nella popolazione prematura. Alla luce di tutti i dati esaminati e raccolti, gli articoli analizzati documentano una riduzione nel corso degli anni dello sviluppo delle Paralisi Cerebrali Infantili, in relazione sia alla quantità di casi sia alla diminuzione delle relative compromissioni. Le disabilità motorie più lievi, invece, nei bambini estremamente pretermine sono aumentate (Figura 2). In merito, ancora, ai disturbi neurologici minori del movimento, il campione di pazienti prematuri esaminato non presenta una diagnosi di PCI nonostante abbia ottenuto punteggi al di sotto delle soglie prestabilite nelle scale motorie. Ne consegue, dunque, un acquisito ritardo nell'area senso-motoria; si presume quindi una correlazione con lo sviluppo dei disturbi neurologici minori del movimento, i quali possono manifestarsi in fluttuazioni delle traiettorie motorie transitorie o in quadri para-fisiologici. Da questo studio, inoltre, è stato possibile evidenziare che i Disturbi Neurologici del Movimento presentano una relazione inversamente proporzionale con l'età gestazionale, in quanto le probabilità di incorrere in un disturbo motorio maggiore o minore aumentano al diminuire delle età gestazionali (Figura 3). In virtù di tale risultato, sulla base dell'individuazione degli specifici outcome motori del bambino pretermine, si ritiene opportuno intervenire tempestivamente nel trattamento di tali disordini affinché si possa ipotizzare una riduzione del ritardo delle acquisizioni nelle abilità motorie che vadano a modificare la storia naturale del disturbo.

## Abstract

*Although medical progress guarantees better life expectations in early pregnancy phases, birth before the thirty-seventh week of gestation interrupts physiological maturational processes related to organ growth. Motor disability is frequently associated with prematurity and those infants born at a lower gestational age represent a high-risk group with a 25% probability of developing a medium to serious disability, and the remaining 30-35% a less serious deficit. On the basis of this evidence, a systematic revision of publications studying Neurological Movement Disorders in preterm infants analysed a specific range from 0 to 2 years. The study was done from June to November 2020, using scientific search engines.*

*Research indicated Infantile Cerebral Palsy as the main motor outcome in premature infants' disorders. There was also a possible development of Minor Neurological Motor Disorders because the sample of premature infants taken into consideration had developed a delay in the sensory-motor area.*

## Keywords

*Motor outcome, Prematurity, Two-year outcome, Infantile cerebral palsy, Minor neurological disorders.*

## Bibliografia

- Beck S., Wojdyla D., Say L., Betran A.P., Merialdi M., Requejo J.H., Rubens C., Menon R. e Van Look P.F. (2010), *The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity*, Ann Arbor, Ed. Bull World Health Organ.
- Grometto A. (2014), *Brain monitoring in the preterm and late preterm infant by NIRS technique*, «Working Paper of Public Health», vol. 3, n. 1, pp. 1-21.
- Yaari M., Mankuta D., Harel-Gadassi A., Friedlander E., Bar-Oz B., Eventov-Friedman S., Maniv N., Zucker D. e Yirmiya N. (2018), *Early developmental trajectories of preterm infants*, «Research in developmental disabilities», vol. 81, pp. 12-23.
- Eandi M. e Manzoni P. (2011), *L'impatto della prematurità sulla qualità di vita del bambino*, «Farmeconomy. Health economics and therapeutic pathways», vol. 12, n. 35, pp. 25-27.
- Øberg G.K., Campbell S.K., Girolami G.L., Ustad T., Jørgensen L. e Kaaresen P.I. (2012), *Study protocol: An early intervention program to improve motor outcome in preterm infants: A randomized controlled trial and a qualitative study of physiotherapy performance and parental experiences*, «BMC Pediatrics», vol. 12, n. 1, p. 15.
- Pin T.W., Darrer T., Eldridge B. e Galea M.P. (2009), *Motor development from 4 to 8 months corrected age in infants born at or less than 29 weeks' gestation*, «Developmental Medicine & Child Neurology», vol. 51, pp. 739-745.
- Lenke M. (2003), *Motor Outcomes in Premature Infants*, «Newborn and Infant Nursing Reviews», vol. 3, n. 3, pp. 104-109.
- Di Marzio G.M., Scilipoti M. e Leuzzi V. (2014), *Approccio ai disturbi del movimento a esordio nei primi due anni di vita*, «Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva», vol. 34, pp. 49-59.
- Ferrari F. (2017), *Prematurità e lesioni cerebrali*. In Id. (a cura di), *Il neonato pretermine. Disordini dello sviluppo e interventi precoci*, Milano, FrancoAngeli.
- Graham H.K., Rosenbaum P., Paneth N., Dan B., Lin J.P., Damiano D.L., Becher J.G., Gaebler-Spira D., Colver A., Reddihough D.S., Crompton K.E. e Lieber R.L. (2016), *Cerebral palsy*, «Nature reviews. Disease primers», vol. 2, p. 50-82

- Sinpia D.A. (2013), *Raccomandazioni per la riabilitazione dei bambini affetti da paralisi cerebrale infantile*.
- Ferrari F., Gallo C., Pugliese M., Guidotti I., Gavioli S., Coccolini E., Zagni P., Della Casa E., Rossi C., Lugli L., Todeschini A., Ori L. e Bertocelli N. (2012), *Preterm birth and developmental problems in the preschool age. Part I: minor motor problems*, «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 Obstetricians», vol. 25, n. 11, pp. 2154-2159.
- Duncan A.F. e Matthews M.A. (2018), *Neurodevelopmental Outcomes in Early Childhood*, «Clinics in perinatology», vol. 45, n. 3, pp. 377-392.
- Johnson S. e Marlow N. (2017), *Early and long-term outcome of infants born extremely preterm*, «Archives of Disease in Childhood», vol. 1, pp. 97-102.
- Rogers E.E. e Hintz S.R. (2016), *Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants*, «Seminars in Perinatology», vol. 40, n. 8, pp. 497-509.
- Favrais G. e Saliba E. (2019), *Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants: Literature review*, «Archives de Pédiatrie», vol. 26, n. 8, pp. 492-496.
- Voller S.M.B. (2018), *Follow-Up Care for High-Risk Preterm Infants*, «Pediatric Annals», vol. 47, n. 4, pp. e142-e146.
- Hughes A.J., Redsell S.A. e Glazebrook C. (2016), *Motor development interventions for preterm infants: A systematic review and meta-analysis*, «Pediatrics», vol. 138, n. 4
- Lugli L., Pugliese M., Plessi C. et al. (2020), *Neuroprem: The Neuro-developmental outcome of very low birth weight infants in an Italian region*, «Italian Journal of Pediatrics», vol. 46, n. 1, pp. 1-7.
- Su Y.-H., Jeng S.-F., Hsieh W.-S., Tu Y.-K., Wu Y.-T. e Chen L.-C. (2017), *Gross Motor Trajectories during the First Year of Life for Preterm Infants with Very Low Birth Weight*, «Physical Therapy», vol. 97, n. 3, pp. 365-373.
- Lin C.Y., Hsu C.H. e Chang J.H. (2020), *Neurodevelopmental outcomes at 2 and 5 years of age in very-low-birth-weight preterm infants born between 2002 and 2009: A prospective cohort study in Taiwan*, «Pediatrics and Neonatology», vol. 61 n. 1, pp. 36-44.
- Agarwal P.K., Shi L., Rajadurai V.S., Zheng Q., Yang P.H., Khoo P.C., Quek B. H. e Daniel L.M. (2018), *Factors affecting neurodevelopmental outcome at 2 years in very preterm infants below 1250 grams: a prospective study*, «Journal of Perinatology», vol. 38, n. 8, pp. 1093-1100.
- Mukhopadhyay K., Mahajan R., Malhi P. e Kumar A. (2016), *Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight children at corrected age of two years*, «Indian Pediatrics», vol. 53, n. 5, pp. 391-393.
- Caesar R., Boyd R.N., Colditz P., Cioni G., Ware R.S., Salthouse K., Doherty J., Jackson M., Matthews L., Hurley T., Morosini A., Thomas C., Camadolo L. e Baer E. (2016), *Early prediction of typical outcome and mild developmental delay for prioritisation of service delivery for very preterm and very low birthweight infants: A study protocol*, «BMJ Open», vol. 6, n. 7
- Lean R.E., Paul R.A., Smyser T.A., Smyser C.D. e Rogers C.E. (2018), *Social Adversity and Cognitive, Language, and Motor Development of Very Preterm Children from 2 to 5 Years of Age*, «Journal of Pediatrics», vol. 203, pp. 177-184.
- Claas M. J., Bruinse H.W., Koopman C., van Haastert I.C., Peelen L. M. e de Vries L.S. (2011), *Two-year neurodevelopmental outcome of preterm born children <=750 g at birth*, «Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition», vol. 96, n. 3, pp. F169-F177.
- Dosani A., Creighton D. e Lodha A.K. (2019), *Late Preterm Infants and Neurodevelopmental Outcomes: Why Do I Need to Serve and Return? In Late Preterm Infants*, Canada, Ed. Springer International Publishing.
- Johnson S., Evans T.A., Draper E.S., Field D.J., Manktelow B.N., Marlow N., Matthews R., Petrou S., Seaton S.E., Smith L.K. e Boyle E.M. (2015), *Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: A population-based cohort study*, «Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition», vol. 100, n. 4, pp. F301-F308.
- Di Rosa G., Cavallaro T., Alibrandi A., Marseglia L., Lamberti M., Giaimo E., Nicotera A., Bonsignore M. e Gagliano A. (2016), *Predictive role of early milestones-related psychomotor profiles and long-term neurodevelopmental pitfalls in preterm infants*, «Early Human Development», vol. 101, pp. 49-55.

- Yaari M., Mankuta D., Harel-Gadassi A., Friedlander E., Bar-Oz B., Eventov-Friedman S., Maniv N., Zucker D. e Yirmiya N. (2018), *Early developmental trajectories of preterm infants*, «Research in Developmental Disabilities», vol. 81, pp. 12-23.
- Synnes A., Luu T.M., Moddemann D., Church P., Lee D., Vincer M., Ballantyne M., Majnemer A., Creighton D., Yang J., Saigal S., Shah P.S., Lee S.K., Harrison A., Ting J., Yee W., Aziz K., Toye J., Kalapesi Z. e Sauve R. (2017), *Determinants of developmental outcomes in a very preterm Canadian cohort*, «Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition», vol. 102, n. 3, pp. F235-F243.
- Mirzakhani H., Kelly R.S., Yadama A.P., Chu S.H., Lasky-Su J.A., Litonjua A.A. e Weiss S.T. (2020), *Stability of developmental status and risk of impairment at 24 and 36 months in late preterm infants*, «Infant Behavior and Development», vol. 60
- Romeo D.M., Brogna C., Sini F., Romeo M.G., Cota F. e Ricci D. (2016), *Early psychomotor development of low-risk preterm infants: Influence of gestational age and gender*, «European Journal of Paediatric Neurology», vol. 20, n. 4, pp. 518-523.
- Do C.H.T., Kruse A.Y., Wills B., Sabanathan S., Clapham H., Pedersen F.K., Pham T.N., Vu P.M. e Børresen M.L. (2020), *Neurodevelopment at 2 years corrected age among Vietnamese preterm infants*, «Archives of Disease in Childhood», vol. 105, n. 2, pp. 134-140.
- Pierrat V., Marchand-Martin L., Arnaud C., Kaminski M., Resche-Rigon M., Lebeaux C., Bodeau-Livinec F., Morgan A.S., Goffinet F., Marret S. e Ancel P.-Y. (2017), *Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE- 2 cohort study*, «BMJ (Clinical research ed.)», vol. 358
- Bélanger R., Mayer-Crittenden C., Minor-Corriveau M. e Robillard M. (2018), *Gross motor outcomes of children born prematurely in Northern Ontario and followed by a neonatal follow-up programme*, «Physiotherapy Canada», vol. 70, n. 3, pp. 233-239.
- Abily-Donval L., Pinto-Cardoso G., Chadie A., Guerrot A.M., Torre S., Rondeau S. e Marret S. (2015), *Comparison in outcomes at two-years of age of very preterm infants born in 2000, 2005 and 2010*, «Plos One», vol. 10 n. 2, pp 1-11.
- Heyne R.J., Demauro S.B., Duncan A.F., Adams-Chapman I., Pappas A., Vohr B.R., McDonald S.A., Das A., Hintz S.R., Higgins R.D., Newman J.E. e Development H. (2018), *Neurodevelopmental Impairment among Extremely Preterm Infants in the Neonatal Research Network*, «Pediatrics» vol. 141, n. 5
- Cheong J.L., Doyle L.W., Burnett A.C., Lee K.J., Walsh J.M., Potter C.R., Treyvaud K., Thompson D.K., Olsen J.E., Anderson P.J. e Spittle A.J. (2017), *Association between moderate and late preterm birth and neurodevelopment and social-emotional development at age 2 years*, «JAMA Pediatrics», vol. 171, n. 4, pp. 1-7.
- Spittle A.J., Walsh J.M., Potter C., McInnes E., Olsen J.E., Lee K.J., Anderson P.J., Doyle L. W. e Cheong J.L.Y. (2017), *Neurobehaviour at term-equivalent age and neurodevelopmental outcomes at 2 years in infants born moderate-to-late preterm*, «Developmental Medicine and Child Neurology», vol. 59, n. 2, pp. 207-215.