

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dottorato di Ricerca in Neuropsichiatria Infantile

Dott. Domenico Marco Maurizio Romeo

**Il bambino late-preterm: dall'epoca neonatale all'età
prescolare**

TESI DI DOTTORATO

Anno Accademico 2009-2010

Coordinatore: Prof. D. Mazzone

Tutor: Prof. M. Cioni

INDICE

INTRODUZIONE	PAG. 3
SCOPO DELLA RICERCA	PAG. 5
MATERIALI E METODI	PAG. 6
RISULTATI	PAG. 10
DISCUSSIONE	PAG. 15
CONCLUSIONI	PAG. 20
BIBLIOGRAFIA	PAG. 21
RINGRAZIAMENTI	PAG. 25
FIGURE E TABELLE	PAG. 26

INTRODUZIONE

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'American Academy of Pediatrics, e la American College of Obstetricians and Gynecologists, ogni nascita sotto le 37 settimane complete di gestazione o dopo 259 giorni dal primo giorno dall'ultima mestruazione è definita come pretermine; per nato a termine si identifica invece una nascita tra le 37 e 41 settimane complete di gestazione, mentre come post-termine, dopo le 42 settimane complete di età gestazionale (EG) (1, 2). Tra i bambini pretermine distinguiamo i "very preterm" nati cioè sotto le 32 settimane EG, e i "late preterm" (LP) cioè nati tra le 33 e le 36 settimane EG. La definizione di late-preterm al posto di near term, termine non più utilizzato da alcuni anni, conferma il fatto che questi bambini possono mostrare alcune caratteristiche simili ai prematuri sia per le loro condizioni cliniche (ri-ospedalizzazioni per ittero o infezioni, distress respiratorio) sia neurologiche.

Negli ultimi 20 anni, si è assistito ad una riduzione della percentuale di bambini nati a termine e ad un incremento di quelli nati pretermine, e tra questi soprattutto di LP, che attualmente rappresentano più del 70% dell'intera popolazione di prematuri. Tale fenomeno non è ancora stato chiarito del tutto. Diverse possono essere le ragioni di tale incremento: un aumento di gravidanza multiple, incremento della percentuale di donne definite primipare attempate, cioè con prima gravidanza dopo i 35 anni, riduzione di parti vaginali, migliore sorveglianza ostetrica nell'identificare sofferenza fetale o ritardi di crescita che porterebbero ad interventi più frequenti di induzione del parto o taglio cesareo (2-4).

Gli studi sui bambini pretermine, si sono spesso concentrati sui very preterm, che in effetti presentano una più alta incidenza di disturbi neuro evolutivi, dal ritardo mentale alle paralisi cerebrali infantili (5-10). Solo recentemente alcuni autori hanno posto la loro attenzione sui LP (11-16). Questi sono in genere considerati come bambini maturi da un punto di vista evolutivo e a basso rischio di morbidità. Tuttavia le conoscenze su questi bambini rimangono ancora incomplete, e le principali strategie di intervento sono basate ancora solo su esperienze o estrapolazioni di

conoscenze sui very preterm o sui nati a termine, sottostimando la necessità di informazioni dirette sui LP; questa popolazione di pretermine, a causa della loro immaturità fisiologica, è comunque a maggior rischio, rispetto ai nati a termine, di distress respiratorio, ittero, difficoltà di alimentazione, ipoglicemia, instabilità termica e sepsi (17-21) e complicità neurologiche (11-13). In effetti il periodo compreso tra la 33a e la 36a settimana di gestazione rappresenta un momento di grande sviluppo cerebrale, visto che a 34 settimane il cervello ha un peso pari al 65% di quello del bambino nato a termine; inoltre il volume della corteccia cerebrale a questa età rappresenta solo il 53% di quella del nato a termine, cioè circa il 50% del volume totale si raggiungerà solo nelle ultime 6 settimane di gestazione (11-13).

Ciononostante la maggior parte dei follow-up include solo i bambini considerati a più alto rischio (<33 settimane EG) e solo pochissimi autori hanno riportato i risultati di studi sui late preterm valutati con scale di sviluppo cognitive e neurologiche (14-16, 22). Nessuno autore ha inoltre preso in considerazione lo studio delle funzioni neurovisive in questa popolazione di prematuri.

Recentemente (23) abbiamo mostrato come nel bambino prematuro, nato a meno di 31 settimane di gestazione, alcuni aspetti delle funzioni neurovisive siano già presenti in epoca molto precoce o risentano della esposizione extra-uterina, per esempio l'inseguimento per un arco verticale o per un cerchio. Si è evidenziato infatti che i bambini pretermine valutati a 35 settimane di età post-mestruale (PMA) hanno prestazioni migliori rispetto ai nati a termine valutati a 48 ore dalla nascita (24). Altri aspetti però, già in epoca neonatale, appaiono più legati alla maturazione corticale e si sviluppano solo attorno all'età del termine, anche nei bambini nati pretermine, confermando come le ultime settimane di gestazione rappresentino un momento fondamentale nello sviluppo corticale del neonato (24).

SCOPO DELLA RICERCA

Al fine di descrivere in maniera dettagliata l'outcome dei bambini LP, la presente ricerca si è concentrata su 3 obiettivi:

- 1) Valutazione dello sviluppo neurologico neonatale
- 2) Valutazione dello sviluppo neurovisivo neonatale
- 3) Valutazione longitudinale dello sviluppo cognitivo dai 12 mesi fino all'età prescolare

Gli obiettivi sono stati proposti al fine di identificare possibili differenze di sviluppo dei diversi aspetti delle funzioni visive, neurologiche e cognitive sia con i forti prematuri sia con i nati a termine al fine di inserire tale popolazione di LP all'interno di follow-up meno strutturati rispetto a quelli dei prematuri, ma che permettano comunque di evidenziare eventuali disordini neuroevolutivi con conseguenti interventi riabilitativi precoci.

MATERIALI E METODI

La presente ricerca è stata condotta dal 1 Gennaio 2008 al 31 Ottobre 2010, in collaborazione tra l'U.O. di Neuropsichiatria Infantile del Policlinico "A. Gemelli", Università Cattolica-Roma e il Dipartimento di Pediatria del Policlinico Universitario di Catania (U.O. di Terapia Intensiva Neonatale e Neuropsichiatria Infantile).

Al fine di studiare lo sviluppo neuro-psicomotorio del LP dall'età neonatale fino all'età prescolare, dovendo quindi considerare un arco di tempo di almeno 4-5 anni e avendo a disposizione un tempo inferiore ai 3 anni per completare lo studio, si è pensato di suddividere la ricerca in 3 parti utilizzando quindi 3 popolazioni di bambini LP al fine di effettuare una: 1) valutazione neurologica neonatale; 2) valutazione delle funzioni neurovisive neonatali e 3) valutazione longitudinale dello sviluppo cognitivo dai 12 mesi fino all'età prescolare.

Per portare a termine i 3 punti e per rendere il più possibile omogenee le popolazioni sono stati identificati i medesimi criteri di inclusione ed esclusione.

Tra i criteri di inclusione vi era: età gestazionale compresa tra le 34 e le 36 settimane; eco-encefalo eseguita durante la prima settimana di vita e all'età del termine, risultata nella norma o solo con lievi alterazioni (emorragia intraventricolare o IVH I, iperecogenicità transitoria), sviluppo psicomotorio a 2 anni nella norma.

Criteri di esclusione: neonato piccolo per età gestazionale, presenza di malformazioni, sindromi genetiche, sepsi, ittero, quadri ecografici cerebrali alterati; convulsioni neonatali, ROP >2 stadio.

Tutti i bambini venivano valutati nei primi 2 anni di vita mediante l'utilizzo di scale di valutazione neurologiche e psicomotorie (25-27).

Valutazione neurologica neonatale

I bambini inclusi erano parte di una larga coorte di neonati ricoverati nel reparto di Neonatologia del Policlinico Universitario di Catania, seguiti secondo un programma di follow-up che includeva tutti i bambini nati con EG <37 settimane.

La valutazione neurologica neonatale veniva effettuata secondo l'Hammersmith Neonatal Neurological Examination (25), basato su un proforma di 34 item raggruppati in 6 categorie (tono, pattern del tono, riflessi, movimenti, segni neurologici anormali e comportamento). I bambini erano valutati tra le 38 e le 42 settimane di EG e venivano esaminati tra i pasti in uno stato di veglia calma (Stadio 4 secondo Brazelton) (28).

Il proforma è costituito da colonne numerate, comprese tra 3 e 5 per ogni item. Se un item cade tra 2 colonne, verrà dato il mezzo punto tra le colonne (ad esempio, un item che cade tra 2 e 3, verrà segnato come 2.5). I punteggi sono definiti secondo un punteggio grezzo. Al fine di valutare il range e la distribuzione di frequenza dei punteggi alle differenti EG e di comparare questi risultati ai dati normativi dei nati a termine e very preterm (28, 29), è stata tracciata la distribuzione dei punteggi grezzi per la popolazione dei LP per ciascuno degli item, utilizzando come cut-off point il 10° percentile. I risultati della popolazione di LP sono stati analizzati secondo l'EG: 34, 35, 36. Un solo esaminatore (l'autore della presente Tesi) ha eseguito tutte le valutazioni neurologiche.

Valutazione delle funzioni neurovisive neonatali

Sono stati presi in considerazione i bambini LP a basso rischio, ricoverati presso la Neonatologia del Policlinico Gemelli, Università Cattolica di Roma, ed inseriti in follow-up di ricerca per tutto il primo anno di vita.

La valutazione delle funzioni visive neonatali è stata eseguita tra la seconda e la quarta giornata di vita e all'età del termine, mediante una batteria di valutazione precedentemente pubblicata dal nostro gruppo di ricerca (30). Questa include 9 item che valutano i movimenti oculari (spontaneo, dopo target), capacità fissazione ed inseguimento un target bianco/nero (arco orizzontale, verticale, cerchio), reazione al colore, capacità di discriminare strisce bianche e nere verticali con frequenza spaziale crescente, capacità di mantenere l'attenzione su un target bianco e nero che si muove lentamente a distanza dal bambino. Il bambino veniva sollevato ad una inclinazione di 30° in posizione supina in ambiente strutturato con luci basse che permettessero l'apertura degli occhi.

Tutti i bambini venivano esaminati tra i pasti in uno stato comportamentale di veglia tranquilla (stadio 4-5 Brazelton) (28). Due esaminatori, entrambi con esperienza nella somministrazione della batteria delle funzioni visive, hanno eseguito le valutazioni. Gli esaminatori non dovevano parlare al bambino durante l'esecuzione del test e dovevano tenere il proprio viso lontano dalla vista del bambino.

Valutazione longitudinale dello sviluppo cognitivo dai 12 mesi fino all'età prescolare

I bambini inclusi erano parte di una larga coorte di neonati ricoverati nel reparto di Neonatologia del Policlinico Universitario di Catania tra il Gennaio 2005 e Dicembre 2006, seguiti secondo un programma di follow-up che includeva tutti i bambini nati con EG <37 settimane.

I bambini venivano sottoposti in maniera longitudinale a valutazione dello sviluppo psicomotorio ai 12 e 18 mesi utilizzando la Scala Bayley II (BSID-II) (27) e successivamente a valutazione dello sviluppo cognitivo mediante scala WPPSI-R ad un'età compresa tra i 4 e i 5 anni (31).

Per valutare lo sviluppo dei bambini in età infantile è stata utilizzata la BSID-II (27). I punteggi grezzi della scala cognitiva venivano convertiti in un indice di sviluppo mentale (MDI) con una media di 100 ± 15 . Ogni bambino veniva valutato 2 volte: la prima ad un'età di 12 mesi e la seconda ai 18 mesi entrambe corrette per EG. Per ogni valutazione venivano considerati due punteggi MDI, uno corretto (CA) per l'età ed uno non corretto (UCA).

Sessantanove bambini soddisfacevano i criteri di inclusione e venivano valutati a 12 e 18 mesi. Dei 69 bambini, 62 vennero rivalutati in età prescolare, utilizzando la scala WPPSI-R ad un'età media di 62 ± 7 mesi. Sette bambini non furono rivalutati perché avevano cambiato città (n=5) o perché si sono rifiutati di riportare il bambino a controllo (n=2).

Lo sviluppo cognitivo veniva valutato mediante l'uso della scala WPPSI-R (scala Wechsler per lo sviluppo cognitivo in età prescolare) (31), utilizzata per valutare lo sviluppo cognitivo nei bambini dai 3 anni e 10 mesi fino ai 6 anni e 7 mesi; permette di valutare il quoziente intellettivo (QI) verbale, QI performance, e il QI totale.

La valutazione mediante scala BSID-II è stata effettuata da 2 Neuropsichiatri Infantili esperti nella somministrazione dei test di Sviluppo in età infantile; la valutazione dello sviluppo cognitivo è stata effettuata da una psicologa addestrata all'utilizzo della Scala WPPSI.

Analisi Statistica

Per le funzioni visive, la differenza tra le valutazioni eseguite alla nascita e all'età del termine è stata calcolata utilizzando il test di Wilcoxon. I risultati ottenuti ad entrambe le età sono stati poi messi a confronto con i dati dei nati a termine (30) e dei prematuri (24) precedentemente pubblicati utilizzando lo stesso test statistico. L'influenza della EG per ogni singolo item della batteria è stata valutata mediante il test di Kruskal-Wallis sia alla nascita che all'età del termine.

Riguardo la valutazione dello sviluppo neurologico neonatale, al fine di valutare il range e la distribuzione dei punteggi alle differenti EG e comparare questi dati con i risultati dei dati normative dei nati a termine e pretermine, per ogni item è stata eseguita una distribuzione del punteggio grezzo (colonna identificata) e considerato come cut-off il 10°. I risultati sono stati analizzando prendendo in considerazione separatamente i bambini a seconda della EG.

Infine per quanto riguarda la valutazione dello sviluppo psicomotorio e cognitivo, tutti i risultati sono stati riportati come media e deviazione standard. La correlazione tra il punteggio MDI della BSID-II ottenuto a 12 e 18 mesi di EC e ECr e il punteggio di QI totale ottenuto alla WPPSI è stata eseguita mediante il coefficiente di correlazione di Pearson. È stata inoltre calcolata la sensibilità e specificità per valutare il valore predittivo del punteggio MDI a 12 e 18 mesi per il QI totale.

Per i 3 studi sono state eseguite delle analisi per valutare differenze di genere in relazione alla EG ed i punteggi MDI, QI verbale di performance e totale, utilizzando il test non-parametrico di Mann-Witney U. Il livello di significatività è stato posto a $p < 0.05$.

RISULTATI

Valutazione neurologica neonatale

Trecento-settantacinque bambini soddisfacevano i criteri di inclusione e sono stati suddivisi in 3 gruppi secondo l'EG: 79 (34 femmine, 45 maschi) a 34 settimane, 168 (77 femmine, 91 maschi) a 35 settimane e 128 (68 femmine, 60 maschi) a 36 settimane EG. Dei 375, 47 vennero valutati a 38 settimane, 97 a 39, 159 a 40, 43 a 41 e 29 a 42 settimane di età corretta. Trecento-trentotto bambini mostrarono una eco-encefalo normale, 30 iperecogenicità periventricolare transitoria e 7 una IVH I

Tono

Il range dei punteggi entro il 90° centile nelle 3 EG era simile in 3 dei 10 item che valutano il tono e poco differenti negli altri 7. La mediana nei 3 gruppi era simile in 4 item e differente negli altri 6. I bambini nati a 35 e 36 settimane differivano solo per 3 item per il range dei punteggi e per 1 per la mediana. Confrontando i punteggi con quelli dei nati a termine, il range era simile per 2 item e la mediana per 3, differendo per gli altri 7. I bambini nati a 35 e 36 settimane avevano punteggi simili a quelli dei nati a termine per 6 item per il range di punteggio e per 7 per la mediana.

Pattern del tono

Il range dei punteggi che rientrano 90° centile è stato simile nei 3 sottogruppi di età gestazionale in 2 dei 5 pattern di tono e differivano per gli altri 3. I punteggi mediani erano simili in tutti i sottogruppi per tutti gli item. I bambini nati a 35 e 36 settimane presentavano range e punteggi mediani simili in tutti gli item.

Il range dei punteggi nei neonati LP era simile a quello trovato in neonati a termine in 1 dei 5 item. Negli altri, sono state trovate differenze variabili. Il punteggio mediano nei neonati LP era simile in tutti gli elementi a quello dei nati a termine.

Riflessi

Il range di punteggi che rientrano 90° centile è stato simile nei 3 sottogruppi di età gestazionale in 2 dei 6 item che valutano i riflessi. Il punteggio mediano era simile in tutti e 3 sottogruppi in tutti gli item, eccetto 1. I bambini nati a 35 e le 36 settimane differivano solo per 2 item per il range di

punteggi e di 1 per i punteggi mediani.

Il range dei punteggi è stato simile a quello riscontrato in neonati a termine in uno solo dei riflessi.

In tutti gli altri sono stati trovati differenze variabili. Il punteggio mediano nei neonati LP erano simili in 5 di 6 item, ma diversi per la valutazione del riflesso di Moro. Solo quelli nati a 36 settimane presentavano punteggi mediani simili a quelli dei neonati a termine in tutti gli item.

Movimenti

Il range di punteggi che rientrano 90° centile è stato simile nei 3 sottogruppi di età gestazionale in 2 dei 3 item che valutano i movimenti. Il punteggio mediano era simile in tutti e 3 sottogruppi in tutti gli item. Il range dei punteggi era diverso da quello riscontrato in neonati a termine in 2 item. Il punteggio mediano nei neonati LP e a termine era simile in tutti gli item.

Segni anormali

Il range di punteggi che rientrano 90° centile è stato simile nei 3 sottogruppi di età gestazionale in 2 dei 3 item che valutano i segni anormali. Il punteggio mediano era simile in tutti e 3 sottogruppi in tutti gli item. Il range dei punteggi era simile a quello riscontrato in neonati a termine in 2 item. Il punteggio mediano nei neonati LP e a termine era simile in tutti gli item.

Comportamento

Il range di punteggi che rientrano 90° centile è stato simile nei 3 sottogruppi di età gestazionale in 1 solo dei 7 item che valutano il comportamento . Il punteggio mediano era simile in tutti e 3 sottogruppi in 6 dei 7 item. Il range dei punteggi era differente da quello riscontrato in neonati a termine in tutti gli item eccetto 1. Il punteggio mediano nei neonati LP e a termine era simile in 6 dei 7 item.

Nessun item ha mostrato differenze tra i due sessi in nessuna delle EG.

Nel complesso i punteggi ottenuti dai LP rispetto ai prematuri, valutati con dati precedentemente pubblicati dal nostro gruppo di ricerca (24), erano più maturi per quanto riguarda il tono ed il pattern del tono e simili per quanto riguarda riflessi, movimenti, segni anormali e comportamento.

Valutazione delle funzioni neurovisive neonatali

Un totale di 50 neonati (27 femmine, 23 maschi) soddisfacevano i criteri di inclusione e furono valutati con la batteria delle funzioni neurovisive in età neonatale. L'EG media era di 35.1 settimane (range: 34.0–36.9; DS:1.0), e il peso alla nascita di 2483 gr (range: 1820–3370; SD: 430). Tutti completarono la valutazione ad un'età compresa tra le 48 h e le 96 h dalla nascita, e all'età del termine (40 EG). A 40 settimane tutti i bambini furono valutati come out-patient. I bambini furono suddivisi anche in base all'EG: 34 EG (n=16), 35 EG (n=18), 36 EG (n=16). Nessuno presentava retinopatia del prematuro.

Valutazione visiva alla nascita e a termine (Tab 1)

Motilità oculare spontanea

Era presente una motilità oculare coniugata con occasionale strabismo nel 89% dei bambini LP alla nascita e nel 95% quando valutati all'età del termine.

Motilità oculare con target

Era presente una motilità oculare coniugata con occasionale strabismo nel 88% dei bambini LP alla nascita e nel 91% quando valutati all'età del termine.

Fissazione

La fissazione era stabile nel 98% dei bambini LP alla nascita e nel 100% quando valutati all'età del termine.

Inseguimento orizzontale

Tale inseguimento era completo nel 98% alla nascita e nel 100% al termine.

Inseguimento verticale

Tale inseguimento era completo nel 58% alla nascita e nel 88% al termine, con una differenza statisticamente significativa ($p<0.01$).

Inseguimento per un cerchio

Tale inseguimento era completo nel 27% alla nascita e nel 62% al termine, con una differenza statisticamente significativa ($p<0.001$).

Risposta al colore

La risposta era presente nel 98% alla nascita e nel 100% al termine.

Discriminazione strisce bianche /nere

La capacità di discriminare una striscia bianca/nera ≥ 3 era presente in percentuale $> 95\%$ sia alla nascita che al termine; a questa età il 50% era capace di discriminare le carte a frequenza spaziale più alta e nel complesso vi era una differenza significativa tra le due valutazioni ($p < 0.001$).

Attenzione a distanza

La capacità di mantenere l'attenzione su un target per una distanza di almeno 30 cm era presente in percentuale $> 95\%$ sia alla nascita che al termine, ma le risposte a questa età erano comunque significativamente più mature rispetto alla valutazione precedente ($p < 0.001$).

Non vi era alcuna differenza statisticamente significativa tra le 3 EG per nessuna delle funzioni visive studiate. Nessuna differenza fu inoltre evidenziata tra i due sessi per alcuna funzione visiva.

In Fig 1, 2, 3 sono riportati i confronti tra i LP, i neonati a termine, e i prematuri, in relazione ai dati precedentemente pubblicati dal nostro gruppo di ricerca. Mettendo a confronto i dati ottenuti all'età del termine, le differenze tra le tre popolazioni si evidenziano differenze statisticamente significative per motilità oculare con target, nell'inseguimento verticale, e nella discriminazione di strisce bianche e nere, con risposte più mature nei LP e nei very preterm, con risultati sovrapponibili fra i 2 gruppi, rispetto ai neonati a termine; risultati significativamente migliori nei very preterm si sono ottenuti nella motilità oculare spontanea, nell'inseguimento per un cerchio, mentre risultati significativamente migliori nei LP si sono ottenuti nell'attenzione a distanza rispetto alle altre due popolazioni. Considerando il confronto tra le valutazioni eseguite nei very preterm a 35 settimane e la valutazione alla nascita nei LP, risultati statisticamente migliori sono stati ottenuti per i very preterm valutati a 35 settimane per inseguimento verticale e per un cerchio; mentre per la risposta al colore risposte statisticamente migliori sono state evidenziate per i LP.

Valutazione longitudinale dello sviluppo cognitivo dai 12 mesi fino all'età prescolare

Sono stati inclusi 62 LP (34 maschi, 28 femmine) con EG media di 34.8 ± 1.0 settimane e peso alla nascita di 2348.4 ± 488.2 grammi. Ventiquattro (15 maschi, 9 femmine) presentavano minime alterazione alla eco-encefalo, 7 con IVH I e 17 con iperecogenicità transitoria. Non vi erano differenze di sesso per EG.

Valutazione psicomotoria a 12 e 18 mesi

I bambini furono valutati a 12 (media 12.43 ± 0.90 mesi) e 18 mesi (media 18.30 ± 0.68 mesi) di età corretta (EC). Il punteggio medio MDI a 12 mesi EC era di 99.8 ± 10.3 e a 18 mesi EC di 96.2 ± 9.9 , senza alcuna differenza significativa tra i due punteggi. Quando il punteggio MDI veniva calcolato usando l'età cronologica (ECr) i punteggi erano 91.3 ± 10.1 a 12 mesi e 87.2 ± 9.8 a 18 mesi, senza alcuna differenza significativa tra i due. La differenza tra i punteggi ottenuti con l'EC e l'ECr erano statisticamente significativi con punteggi più alti per i primi. Utilizzando l'EC il punteggio MDI < 85 venne evidenziato in 2 bambini a 12 mesi e in 1 a 18 mesi. Utilizzando l'ECr punteggi MDI < 85 erano presenti in 23 a 12 mesi (tutti > 70) e in 31 a 18 mesi (tutti > 70).

Valutazione cognitive e motoria in età prescolare

I 62 bambini furono valutati ad un'età media di 62 ± 7 mesi. In Tabella 2 sono riportati i dettagli dei punteggi WPPSI. La maggior parte dei bambini presentavano punteggi nel range di normalità, ma un QI totale < 85 era comunque presente in 6 bambini; mentre un QI verbale < 85 era presente in 10 bambini ed un QI performance < 85 in 3. Nessuno dei 62 bambini presentavano un esame neurologico anormale.

Sviluppo psicomotorio e QI in età prescolare

Il coefficiente di correlazione tra MDI e QI totale a 12 e 18 mesi, sia per l'EC che per l'ECr sono riportati in Tabella 3. Una moderata correlazione è stata trovata tra MDI e QI totale, migliore se consideravamo l'ECr a 18 mesi.

La Tabella 3 riporta inoltre la sensibilità e specificità di un punteggio MDI ≥ 85 a 12 e 18 mesi (EC e ECr) per un QI normale. Il potere predittivo era più alto considerando l'ECr per il punteggio MDI. In Tabella 4 sono riportati i dettagli della relazione tra MDI e QI totale.

Sviluppo cognitivo e differenza di genere

Le bambine mostravano punteggi MDI più alti rispetto ai maschi con una differenza statisticamente significativa ($p < 0.001$) sia a 12 che a 18 mesi, considerando sia l'EC che l'ECr, ma non si evidenziò alcuna differenza di genere in età prescolare utilizzando la WPPSI. Quattro dei 6 bambini con QI totale < 85 erano maschi, così come 6 dei 10 bambini con QI verbale < 85 , e 3 su 3 dei bambini con QI performance < 85 .

DISCUSSIONE

Lo scopo della presente ricerca è stato quello di studiare e valutare in maniera approfondita lo sviluppo neuro-psico-motorio dei bambini LP dall'età neonatale fino all'età prescolare. La necessità di tali informazioni deriva dalla carenza in letteratura di follow-up strutturati longitudinali in questa popolazione di bambini. Allo scopo di ottenere informazioni su funzioni così complesse, quali lo sviluppo visivo e neurologico in età neonatale e lo sviluppo psicomotorio e cognitivo nella 1a infanzia e in età prescolare, in tempi più rapidi, si è deciso di presentare i risultati ottenuti su 3 popolazioni di bambini LP, per ognuno degli obiettivi prefissati. Le 3 popolazioni sono state comunque rese quanto più omogenee possibili, utilizzando i medesimi criteri di inclusione e di esclusione. I risultati ottenuti permettono di delineare per la prima volta in letteratura un profilo neurologico e cognitivo dei LP nei primi 5 anni di vita.

In generale le funzioni neuro-visive neonatali e lo sviluppo psicomotorio e cognitivo hanno mostrato, nella popolazione dei LP, parametri simili a quelli dei nati a termine e di conseguenza più maturi rispetto ai prematuri, fin dall'epoca neonatale.

La valutazione neurologica neonatale ci ha permesso di identificare una minore variabilità nei risultati nei LP, soprattutto per quelli con EG di 35 e 36 settimane, rispetto ai nati a termine. Questo dato sottolinea che nel bambino LP a basso rischio vi è una bassa influenza dell'EG alla nascita sui risultati neurologici, come precedentemente dimostrato per i neonati prematuri (29). Le uniche differenze tra i bambini nati a 34 e 35-36 riguardavano gli item del tono; i primi hanno all'età del termine ancora un tono muscolare immaturo, simile a quello dei very preterm. Altre differenze si osservavano per il riflesso di Moro e l'orientamento visivo. Nel primo i LP nati a 36 settimane avevano una risposta più matura, mentre nell'orientamento visivo i bambini nati a 34 settimane presentavano risposte migliori, molto probabilmente perché questo item è maggiormente influenzato dalla vita extrauterina che permette ai prematuri con più bassa EG valutati al termine di avere migliori capacità di inseguimento dell'oggetto, come già precedentemente dimostrato (24). Per quanto concerne la comparazione con i nati a termine, nonostante le due popolazioni presentino range dei punteggi differenti, mostravano mediane simili in 25/34 item. Le principali differenze comprendevano gli item del tono, con miglior controllo del capo e maggior tono flessorio agli arti nei nati a termine. Se consideriamo solo i bambini nati a 35-36 settimane, queste differenze si riducono ulteriormente. Le differenze tra LP e very preterm sono maggiori. Nonostante in entrambe le popolazioni erano evidenziabili simili range di punteggi, le mediane sono risultate differenti soprattutto per i LP nati a 35-36 settimane.

I very preterm valutati al termine tendono ad avere un minor tono flessorio ai 4 arti e ridotto controllo del capo rispetto ai LP, probabilmente per la lieve maggiore esposizione alla pressione intrauterina in flessione di questi ultimi. Entrambe le popolazioni avevano comunque una simile incidenza di riflessi bruschi, tremori e startles. I very preterm presentavano migliori risposte visive dei LP. In definitiva quindi i bambini nati a 34 settimane hanno mostrato risposte simili ai forti prematuri, mentre quelli nati a 35 e 36 erano più simili ai nati a termine. Le differenze riguardavano soprattutto gli item del tono e le risposte visive.

Anche per quanto riguarda la valutazione delle funzioni visive in età neonatale, utilizzando la batteria di valutazione recentemente pubblicata (30), i LP presentavano un pattern specifico. I risultati ci permettono di dimostrare che il bambino LP alla nascita è già in grado di fissare e di inseguire un oggetto per archi orizzontale, verticale e per un cerchio e di rispondere a funzioni visive più complesse come risposta al colore, discriminazione di strisce bianche e nere e attenzione a distanza. I LP valutati alla nascita presentavano risposte in genere più immature rispetto a quelle date dagli stessi valutati all'età del termine. Dei 9 item valutati con la batteria neonatale, 5 (motilità oculare spontanea e con target, fissazione ed inseguimento orizzontale e risposta al colore) presentavano risposte simili tra la valutazione effettuata alla nascita e all'età del termine, indicando come tali funzioni fossero già mature dopo 48 ore dalla nascita e che quindi possano essere dipendenti da strutture cerebrali già sufficientemente sviluppate a questa EG; questo dato è in linea con precedenti risultati su popolazioni di forti prematuri valutati tra le 31 e le 35 settimane PMA (23, 24). Gli altri 4 item (inseguimento verticale e per un cerchio, la risposta alle strisce verticali bianche e nere e la distanza massima di fissazione) erano invece più mature all'età del termine, identificando quindi questi item come maggiormente legati alla stimolazione visiva extrauterina e/o a strutture cerebrali che richiedono una maggiore maturità. Tale dato è in accordo con precedenti dati della letteratura in popolazioni di bambini prematuri (24).

Mettendo a confronto i risultati ottenuti all'età del termine dei LP e dei very preterm con i dati normativi del neonato a termine, si ricavano nuove ed interessanti informazioni. In particolare in 3 degli item (fissazione, inseguimento orizzontale e risposta al colore) non vi sono differenze significative nelle 3 popolazioni; in altri 3 (motilità oculare con target, inseguimento verticale e nella discriminazione di strisce bianche/nere), si sono trovate risposte più mature nei LP e very preterm rispetto ai nati a termine; risultati migliori si sono trovati nei very preterm nella motilità oculare spontanea e nell'inseguimento per un cerchio; infine risultati migliori nei LP solo nell'attenzione a distanza. Infine nella maggior parte delle funzioni visive, i LP alla nascita

presentano risultati simili ai nati a termine alla nascita, e solo per l'attenzione a distanza e nella discriminazione delle strisce bianche/nere, i primi presentano risultati più immaturi.

Questi dati ampliano le nostre conoscenze sul timing della maturazione delle diverse funzioni visive esplorate e sulla loro origine corticale/sottocorticale.

In particolare fissazione ed inseguimento orizzontale si confermano funzioni visive sottostanti a maturità cerebrale precoce, visto che sono presenti fin dalle più basse EG anche nella prima settimana di vita (23). La motilità oculare spontanea e l'inseguimento per un cerchio risentono più della vita extrauterina e quindi sono legati a strutture sottocorticali, più di quella con target e dell'inseguimento per arco verticale. La risposta al colore è sicuramente legata a funzioni corticali e quindi sottostante a maturazione cerebrale (24); poiché però tale risposta è già presente nel neonato LP alla nascita e non mostra alcuna differenza con il LP al termine e con il nato a termine, si può quindi dedurre che la risposta al colore sottostà a strutture corticali già mature tra le 34 e 36 settimane. Infine per l'attenzione a distanza e per la capacità di discriminare strisce bianche/nere sembrano essere coinvolte sia funzioni corticali che sottocorticali visto che sono influenzate sia da esperienze della vita extrauterina che da maturità cerebrale. Il periodo 34-36 settimane EG appare quindi come di fondamentale importanza per lo sviluppo di diverse funzioni visive e quindi di maturità cerebrale. D'altro canto è questo un importante momento di sviluppo cerebrale, visto che circa il 50% del volume totale si raggiungerà solo nelle ultime 6 settimane di gestazione (11-13).

Per quanto riguarda lo sviluppo cognitivo, già precedenti studi hanno riportato risultati di popolazioni di LP in età scolare (14, 15). Non sempre però i risultati appaiono concordanti fra i diversi studi; alcuni infatti riportano dei risultati peggiori nei LP rispetto ai pari nati a termine (14, 15); in un altro le due popolazioni presentavano simili risultati (32) ed in un altro ancora i LP presentavano solo minime differenze con i dati normativi (33). Nessuno di questi studi aveva utilizzato le scale Wechsler ed in effetti un vero QI non era stato identificato. Utilizzando la scala WPPSI, siamo stati in grado di dimostrare che in età prescolare più del 90% dei bambini LP, aveva uno sviluppo cognitivo collocabile nel range di normalità. Le possibili differenze con gli studi

precedenti sono probabilmente da attribuire alle diverse metodiche di valutazione e ai diversi criteri di inclusione, dato che solo nella presente ricerca veniva inserita anche una valutazione con l'esame ecografico cerebrale nel periodo neonatale. Inoltre il nostro studio è il primo che fornisce informazioni in termini di longitudinalità, al fine di determinare quanti bambini precedentemente identificati nella prima infanzia come in ritardo presentavano ancora tali risultati in età prescolare. Come già dimostrato in una nostra precedente ricerca (22), esiste una discrepanza tra i punteggi MDI ottenuti a 12 e 18 mesi utilizzando l'EC o l'ECr; per tale motivo abbiamo cercato anche di capire quale di questi punteggi rifletteva meglio le performance in età prescolare. Mentre i punteggi MDI con EC avevano una sensibilità eccellente, la specificità era bassa, visto che utilizzando tale punteggio non eravamo in grado di identificare i bambini con punteggi di QI basso alla WPPSI. D'altra parte, sebbene i punteggi MDI con ECr erano in grado di identificare tutti i bambini con QI basso, erano presenti un alto numero di falsi positivi, visto che 22 bambini con basso MDI a 18 mesi mostravano un QI normale. Questi risultati suggeriscono che, in un mondo ideale dove tempo e denaro non rappresentano un problema, se volessimo identificare precocemente i bambini con probabile QI basso in età prescolare, una valutazione dello sviluppo cognitivo a questa età dovrebbe essere effettuata solo nel piccolo gruppo di bambini con basso punteggio MDI utilizzando l'ECr, visto che tutti i bambini con QI basso si presentavano in questo gruppo. I nostri risultati devono comunque essere interpretati con cautela, visto che non sempre MDI e QI hanno una buona correlazione; quindi i punteggi MDI dovrebbero essere usati solo come indicatore generale di sviluppo e non come strumento predittivo (34).

Nella presente ricerca abbiamo inoltre voluto valutare il ruolo del sesso nelle diverse aree di valutazione; mentre nel periodo neonatale, sia per quanto riguarda le funzioni visive che sviluppo neurologico, i maschi e le femmine hanno risposto in maniera simile, le bambine mostrano uno sviluppo psicomotorio, misurato con i punteggi MDI, migliore rispetto ai maschi, come precedentemente riportato (22, 35); in età prescolare queste differenze non sono però più evidenti. Tale dato suggerisce che le bambine presentano un iniziale vantaggio, come riportato anche nei

very preterm, ma in età avanzata i maschi raggiungono livelli di sviluppo sovrapponibili. Tali risultati vengono riportati anche in studi su popolazioni di bambini prematuri ed emiplegici (35, 36), nei quali le bambine presentano migliori risultati rispetto ai maschi solo nella prima infanzia. Tali differenze probabilmente riflettono differenze tra i due sessi in termini di lateralizzazione e strutture cerebrali, e fattori neuro protettivi degli ormoni sessuali femminili, tutti elementi che portano ad una iniziale migliore riorganizzazione cerebrale post-lesionale nel sesso femminile (36).

CONCLUSIONI

I risultati della presente ricerca forniscono nuove informazioni sulla popolazione dei LP, fornendo da un lato dati di riferimento al fine di inserire quei bambini che si discostano da questi range in precoci interventi riabilitativi. L'esperienza fin ora ottenuta sui very preterm dal nostro gruppo, ci permette infatti di affermare che un precoce intervento riabilitativo può influire sulla storia naturale di questi bambini. Dall'altro lato queste nuove informazioni permettono di dare risposte confortanti sia ai genitori che ai clinici sul fatto che non esiste o è molto piccolo un reale svantaggio dei LP rispetto alla popolazione dei nati a termine.

Il bambino LP dovrebbe essere inserito in follow-up meno strutturati rispetto a quello dei very preterm; questo al fine di identificare precocemente bambini che si discostano dai dati di riferimento forniti dalla presente ricerca. Solo i bambini con basso MDI a 18 mesi utilizzando l'ECr dovrebbero essere seguiti nel tempo. Studi longitudinali con follow-up più prolungati, permetteranno di chiarire se i risultati ottenuti nel nostro studio vengono confermati anche in età scolare.

BIBLIOGRAFIA

- 1) American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction of Labor. Practice Bulletin # 107. 2009.
- 2) American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Perinatal Care*. 5th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics . **160** (2007).
- 3) Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2005 assisted reproductive technology success rates: National Summary and Fertility Clinic reports. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. (2007). 1-574.
- 4) A. Ramachandrapa, L. Jain. Health Issues of the Late Preterm Infant, *Pediatr Clin N Am* **56** (2009) 565-577.
- 5) Wood NS, Marlow N, Costeloe K, et al: Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:378-84.
- 6) Allen MC. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Curr Opin Neurol* 2008; 21:123-8.
- 7) The Victorian Infant Collaborative Study Group: Outcome at 2 years of children 23-27 weeks' gestation born in Victoria in 1991-92. *J Paediatr Child Health* 1997; 33:161-65.
- 8) Bhutta A, Cleves M, Casey P, et al: Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2002; 288:728-37.
- 9) Rieger-Fackeldey E, Blank C, Dinger J, Steinmacher J, Bode H, Schulze A. Growth, neurological and cognitive development in infants with a birthweight <501 g at age 5 years. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1350-5.
- 10) Whitfield M, Grunau R, Holsti L: Extremely premature (< or =800 g) schoolchildren: multiple areas of hidden disability. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77:F85-F90.

- 11) Engle WA, Tomashek KM, Wallman C, the Committee on Fetus and Newborn: Late-preterm infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007, 120:1390-1401.
- 12) Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Weiss J, Evans S: Risk factors for neonatal morbidity and mortality among healthy late preterm newborns. *Semin Perinatol* 2006, 30:54-60.
- 13) Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr* 2009; 154: 169-76.
- 14) Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR, Gould JB, Sutcliffe TL. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J Pediatr* 2008; 153: 25-31.
- 15) Morse SB, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics*. 2009 Apr;123(4):e622-9.
- 16) Romeo DM, Cioni M, Guzzetta A, Scoto M, Conversano M, Palermo F, Romeo MG, Mercuri E: Application of a scorable neurologic examination to near-term infants: longitudinal data. *Neuropediatrics* 2007, 38:233-238.
- 17) W. A.Engle. Infants Born Late Preterm: Definition, Physiologic and Metabolic Immaturity, and Outcomes, *Neo Reviews*. **10** (2009), e280-286.
- 18) M.L. Wang. Clinical Outcomes of Near-Term Infants, *Pediatrics*. **114** (2004), 372-376.
- 19) G.J. Escobar, J.D. Greene, P. Hulac et al. Rehospitalization after birth hospitalization: patterns among infants of all gestations, *Arch Dis Child*. **90** (2005), 125-131.
- 20) S. U. Sarici, M.A. Serdar, Korkmaz A et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns, *Pediatrics*. **113** (2004), 775-780.
- 21) D.E. Seubert , B. P. Stetzer, H. M. Wolfe H.M., et al. Delivery of the marginally preterm infant: what are the minor morbidities? *Am J Obstet Gynecol* . **181** (1999), 1087-1091.

- 22) Romeo DM, Di Stefano A, Conversano M, Ricci D, Mazzone D, Romeo MG, Mercuri E. Neurodevelopmental outcome at 12 and 18 months in late preterm infants. *European Journal of Paediatric Neurology* (2010), doi:10.1016/j.ejpn.2010.02.002.
- 23) Ricci D, Romeo DM, Serrao F, Gallini F, Leone D, Longo M, et al. Early assessment of visual function in preterm infants: How early is early? *Early Hum Dev* 2010. doi:10.1016/j.earlhumdev.2009.11.004
- 24) Ricci D, Cesarini L, Romeo DM, Gallini F, Serrao F, Groppo M, De Carli A, Cota F, Lepore D, Molle F, Ratiglia R, De Carolis MP, Mosca F, Romagnoli C, Guzzetta F, Cowan F, Ramenghi LA, Mercuri E. Visual function at 35 and 40 weeks' postmenstrual age in low-risk preterm infants. *Pediatrics*. 2008 Dec;122(6):e1193-8.
- 25) Dubowitz LMS, Dubowitz V, Mercuri E. *The neurological Assessment of the Preterm and Full-term Newborn Infant*. 2nd Edition. Mc Keith Press, 1999.
- 26) Haataja L, Mercuri E, Regev R, Cowan F, Rutherford M, Dubowitz V, Dubowitz L: Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J Pediatr* 1999, 135:153-61.
- 27) Bayley N. *Bayley Scales of Infant Development*. 1993, 2nd ed. San Antonio, TX: Psychological Corp.
- 28) Brazelton TB. *Neonatal Behavioural Assessment Scale*. Clinics in Developmental Medicine No.50. London: Spastics International Medical Publications/William Heinemann Medical Books; Philadelphia: JB Lippincott Co. 1973.
- 29) Ricci D, Romeo DM, Haataja L, van Haastert IC, Cesarini L, Maunu J et al. Neurological examination of preterm infants at term equivalent age. *Early Hum Dev*. 2008;84:751-61.
- 30) Ricci D, Romeo DM, Serrao F, Cesarini L, Gallini F, Cota F, Leone D, Zuppa AA, Romagnoli C, Cowan F, Mercuri E. Application of a neonatal assessment of visual function in a population of low risk full-term newborn. *Early Hum Dev*. 2008 Apr;84(4):277-80. Epub 2007 Nov 8.

- 31) Wechsler D. Manual for the Wechsler preschool and primary scale of intelligence. New York: Psychological Corporation, 1989.
- 32) Gurka MJ, LoCasale-Crouch J, Blackman JA. Long-term Cognition, Achievement, Socioemotional, and Behavioral Development of Healthy Late-Preterm Infants. Arch Pediatr Adolesc Med 2010; 164: 525-32.
- 33) Anneloes L. van Baar, John Vermaas, Edwin Knots, Martin J. K. de Kleine and Paul Soons. Functioning at School Age of Moderately Preterm Children Born at 32 to 36Weeks' Gestational Age. Pediatrics 2009; 124: 251-7.
- 34) Hack M, Taylor G, Drotar D, Schluchter M, Cartar L, Wilson-Costello D et al. Poor Predictive Validity of the Bayley Scales of Infant Development for Cognitive Function of Extremely Low Birth Weight Children at School Age. Pediatrics 2005; 116:333–41.
- 35) Hindmarsh GJ, O'Callaghan MJ, Mohay HA, Rogers YM. Gender differences in cognitive abilities at 2 years in ELBW infants. Extremely low birth weight. Early Hum Dev 2000; 60: 115-22.
- 36) Romeo DM, Cioni M, Battaglia LR, Palermo F, Mazzone D. Spectrum of gross motor and cognitive functions in children with cerebral palsy: Gender differences. Eur J Paediatr Neurol. 2010, doi: 10.1016/j.ejpn.2010.05.007.

RINGRAZIAMENTI

La presente ricerca è stata condotta in un arco temporale di 3 anni; durante questo periodo, diverse persone sono state fondamentali per il completamento dello studio.

*Primi fra tutti è doveroso ringraziare il **Prof. Eugenio Mercuri** e la **Dott.ssa Daniela Ricci**; senza la loro guida nulla di questa ricerca sarebbe venuta alla luce.*

*Un GRAZIE va alle **Dott.sse Francesca Serrao, Francesca Gallini e Serena Guzzardi** che hanno partecipato attivamente allo studio; ai Prof. **Domenico Mazzone, Matteo Cioni e Mario Romeo** che hanno curato la revisione del presente lavoro; a tutto il personale medico-infermieristico dell'U.O. di Neuropsichiatria Infantile del Policlinico Gemelli-Roma e di Terapia Intensiva Neonatale del Policlinico Universitario di Catania.*

*Una menzione speciale va infine fatta a due persone il cui supporto incondizionato è stato determinante nei momenti di gioia, ma soprattutto in quelli di sconforto: mia **Madre e Claudia**. Si dice che dietro un grande uomo c'è sempre una grande donna; pur non essendo un grande uomo, nel mio caso esistono due grandi donne!!!*

Fig. 1



FIG. 2

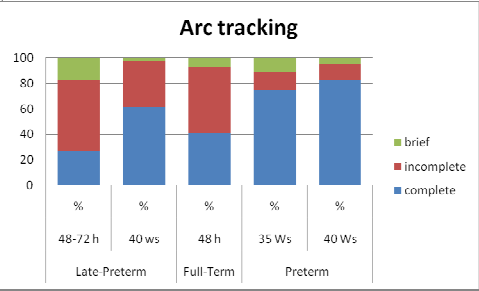
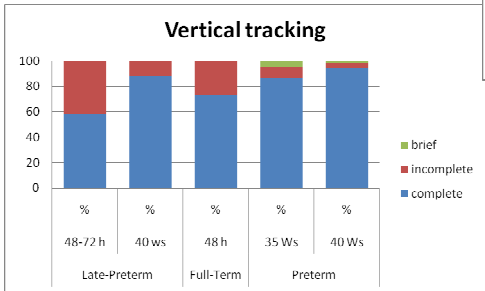
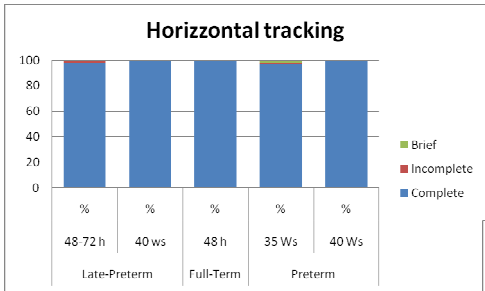


FIG. 3

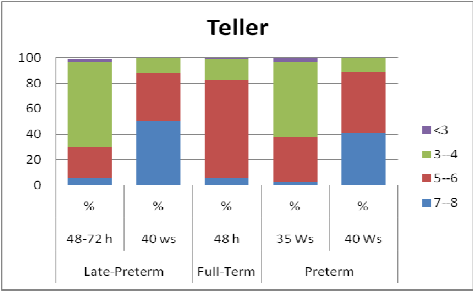
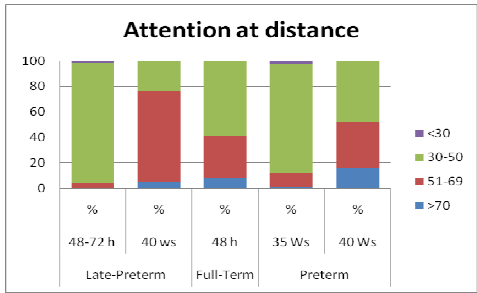
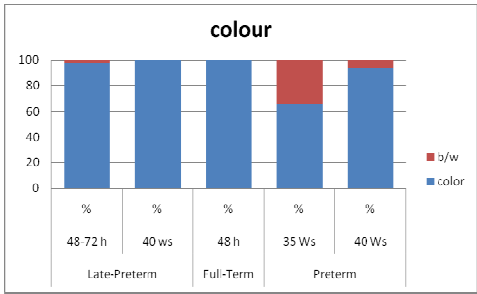


Tabella 1 Funzioni visive nei late-preterm

		Nascita	40 sett	
		%	%	
Mov. Ocul spont	<i>prev.coniug</i>	60	64	Ns
	<i>Nys/strab occ</i>	29	32	
	<i>Nys/strab intermitt</i>	11	5	
	<i>Mov anomal cont</i>	0	0	
Mov. Ocul target	<i>prev.coniug</i>	48	62	Ns
	<i>Nys/strab occ</i>	40	29	
	<i>Nys/strab intermitt</i>	12	9	
	<i>Mov anomal cont</i>	0	0	
fissaz target	<i>stabile</i>	98	100	Ns
	<i>instabile</i>	2	0	
inseguim orizz.	<i>completo</i>	98	100	Ns
	<i>incompleto</i>	2	0	
	<i>breve</i>	0	0	
inseguim vert	<i>completo</i>	58	88	P<0.01
	<i>incompleto</i>	42	12	
	<i>breve</i>	0	0	
inseguim cerchio	<i>completo</i>	27	62	P<0.001
	<i>incompleto</i>	56	36	
	<i>breve</i>	17	2	
Colore target	<i>Colorato</i>	98	100	Ns
	<i>b/n</i>	2	0	
Teller	<i>7-8</i>	6	50	P<0.001
	<i>5-6</i>	24	38	
	<i>3-4</i>	67	12	
	<i><3</i>	2	0	
Dist max facc	<i>≥70</i>	0	5	P<0.001
	<i>51-69</i>	4	71	
	<i>30-50</i>	94	24	
	<i><30</i>	2	0	

Tabella 2 Punteggi WPPSI

	QI verbale	QI performance	QI totale
Totale	100,2±14.2	107,4±14.3	103,9±14.3
Femmine	101.9±14.6	108.0±13.1	105.3±14.1
Maschi	99.4±13.7	107.2±15.5	103.3±14.6

Tabella 3 Correlazione tra MDI e QI

Coefficiente di correlazione								
	MDI età corretta				MDI età cronologica			
	12 mesi		18 mesi		12 mesi		18 mesi	
QI tot	0.405		0.462		0.409		0.487	
QI ver	0.370		0.467		0.377		0.475	
QI per	0.383		0.376		0.385		0.416	
Sensibilità/Specificità								
	MDI età corretta				MDI età cronologica			
	12 mesi		18 mesi		12 mesi		18 mesi	
	Sens	spec	sens	spec	sens	spec	sens	spec
QI tot	0.98	0.14	1	0.20	0.73	0.83	0.61	1
QI ver	0.98	0.10	1	0.10	0.73	0.60	0.62	0.78
QI per	0.97	0	0.98	0	0.71	1	0.58	1

Tabella 4 MDI Vs QI totale

Età corretta			
		QIt >85	QIt < 85
12 mesi	MDI >85 (n=60)	55	5
	MDI <85 (n=2)	1	1
18 mesi	MDI >85 (n=61)	56	5
	MDI <85 (n=1)	0	1
Età cronologica			
		QIt >85	QIt < 85
12 mesi	MDI >85 (n=42)	41	1
	MDI <85 (n=20)	15	5
18 mesi	MDI >85 (n=34)	34	0
	MDI <85 (n=28)	22	6