

# Late-preterm: un gruppo di neonati a rischio per disturbi dello sviluppo cognitivo

## Revisione sistematica della letteratura e descrizione degli strumenti di valutazione

Barbara Caravale\*, Gina Riccio\*\*, Carlo Corchia\*\*\*

\*Dipartimento di Psicologia dei Processi di Sviluppo e Socializzazione, Università "La Sapienza", Roma; \*\*Unità di Ricerca di Epidemiologia Perinatale, IRCCS-Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; \*\*\*Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity, ICBD, Roma

### Abstract

*Late-preterms: a group of infants at risk for cognitive developmental delay. Systematic review and description of evaluation tools*

*Children born at 34-36 weeks' gestation are defined as late-preterms (LP); they are considered as being at risk for adverse cognitive outcomes compared to infants born at term. We performed an extensive search and systematic review of English language articles on the cognitive development of LP from the first year of life to school age, published between January 2006 and June 2013. General cognitive outcome, specific neuropsychological abilities and school performances were investigated. We selected the studies that had used standardized instruments for the evaluation. Nineteen studies were reviewed; eleven were on pre-school children and eight on school-age children. The results suggest that pre-school LP children reach a lower general cognitive level than term children, and perform worse when specific neuropsychological abilities are measured. At school age LP still reach a lower cognitive level and have more academic difficulties in comparison to term infants. The reasons for the lower cognitive performances of LP might be related to prematurity itself, but also to the causes of the preterm birth.*

*Quaderni acp 2014; 21(4): 155-161*

Vengono definiti late-preterm (LP) o "pretermine tardivi" i bambini che nascono a 34-36 settimane di gestazione. I LP hanno un rischio aumentato, rispetto ai neonati a termine, di mortalità e morbosità in epoca neonatale e nelle età successive. Solo da pochi anni lo sviluppo cognitivo dei LP è stato oggetto di attenzione nella letteratura medica. Il presente studio è un'analisi sistematica dei lavori pubblicati in lingua inglese da gennaio 2006 a giugno 2013, aventi per oggetto lo sviluppo cognitivo e neuropsicologico dei LP dal primo anno di vita all'età scolare. Sono stati selezionati i lavori che utilizzavano scale di sviluppo e questionari standardizzati. Gli studi inclusi nella revisione sono 19, 11 dei quali in età prescolare e 8 in età scolare. I risultati indicano che in età prescolare i LP raggiungono un livello cognitivo mediamente più basso dei bambini nati a termine, in generale e in specifiche capacità cognitive. Anche in età scolare i LP hanno maggiori difficoltà nell'apprendimento rispetto ai bambini nati al termine della gravidanza. I motivi delle minori capacità dei LP possono essere legati alla prematurità in sé, ma anche alle cause che hanno provocato la nascita prima del termine.

### Introduzione

Secondo stime recenti, i nati pretermine (< 37 settimane compiute di gestazione) sono ogni anno nel mondo, circa 15 milioni, 40 mila solo in Italia, pari a circa il 7% di tutte le nascite del nostro Paese [1-2]. Anche non considerando i parti gemellari e quelli derivanti da fecondazione assistita, per i quali il tasso di prematurità è molto alto (50% e 30% rispettivamente), negli ultimi anni in molte nazioni è stato segnalato un aumento delle nascite pretermine,

riguardante in particolare i bambini nati a 34-36 settimane compiute di gestazione, solitamente definiti "late-preterm" (LP), cioè pretermine tardivi [3-5].

Nella pratica clinica i LP vengono gestiti, nella maggioranza dei casi, come bambini nati a termine, per la somiglianza delle loro caratteristiche fisiche, perché ritenuti molto vicini alla maturità e perché l'essere nati qualche settimana prima è stato tradizionalmente considerato senza conseguenze per il loro stato di salute a breve e a

lungo termine [6]. Essi tuttavia sono affetti da maggiori problemi medici rispetto ai nati a termine, anche durante la degenza nei reparti di Neonatologia [7-8]. I LP presentano, infatti, un rischio più elevato di mortalità, sia nel primo mese che nel primo anno di vita, di insufficienza respiratoria grave, di emorragia intraventricolare e di paralisi cerebrale, oltre che di una serie di patologie di minore rilevanza; hanno anche un rischio maggiore di ricoveri ospedalieri ripetuti nei primi anni di vita, di malattie croniche e di limitazioni funzionali, con costi sociali ed economici elevati [9-11].

Fra gli esiti a distanza della prematurità vanno anche annoverate alcune condizioni che, a differenza di quelle che si manifestano chiaramente e non presentano grandi difficoltà a essere diagnosticate (per esempio gravi deficit neurologici e sensoriali), non sono sempre altrettanto evidenti e possono dare segni della loro presenza anche molto tempo dopo la nascita. Tra questi, gli sviluppi cognitivi, neuropsicologici e relazionale stanno ricevendo un'attenzione sempre maggiore, poiché possono condizionare l'apprendimento e il comportamento dei bambini in età scolare. Gli effetti della nascita a meno di 32 settimane di gestazione sullo sviluppo cognitivo a lungo termine sono ben documentati in letteratura. Molti studi hanno evidenziato, infatti, che la prematurità grave si associa ad abilità intellettive generali più povere e a deficit in alcune aree neuropsicologiche [12]. Al contrario, lo sviluppo cognitivo a lungo termine nei bambini LP ha iniziato a essere oggetto di ricerche e pubblicazioni solo da pochi anni.

Lo scopo del presente studio è stato quello di effettuare una ricerca sistematica e una revisione dei lavori pubblicati da gennaio 2006 a giugno 2013, aventi per oggetto lo sviluppo cognitivo e neuropsicologico dei LP. I risultati dei singoli studi vengono presentati insieme agli strumenti utilizzati nelle valutazioni e separatamente per età prescolare e scolare.

Per corrispondenza:  
Barbara Caravale  
e-mail: [barbara.caravale@uniroma1.it](mailto:barbara.caravale@uniroma1.it)

## Metodi

Sono stati utilizzati tre motori di ricerca bibliografica: *PubMed*, *Cochrane Library* e *Scopus*. Abbiamo selezionato articoli originali pubblicati in riviste peer-reviewed in lingua inglese tra gennaio 2006 e giugno 2013. Le parole “late-preterm” or “34” or “35” or “36 week gestation” sono state associate con diversi termini di outcome quali “outcome”, “cognitive”, “motor”, “attention”, “language”, “school”, “education”. La stessa ricerca è stata effettuata utilizzando le parole “moderate preterm” per escludere che studi su tale popolazione non includessero anche bambini con età gestazionale di 34-36 settimane.

In questo articolo abbiamo selezionato gli studi sui LP che analizzavano lo sviluppo cognitivo dai primi anni a tutta l'età scolare, le funzioni cognitive specifiche (es. linguaggio, attenzione, memoria) o le abilità scolastiche. All'interno degli studi individuati in prima istanza sono stati ulteriormente selezionati solo quelli che avevano utilizzato, per i test di sviluppo cognitivo e/o per i questionari parentali, strumenti di valutazione standardizzati. Sono stati anche analizzati gli studi di revisione allo scopo di verificare l'eventuale inclusione degli articoli presi in esame e per ricercare ulteriori lavori non individuati dai motori di ricerca.

Su *PubMed* sono stati trovati 668 articoli, 16 dei quali erano strettamente inerenti alle tematiche prese in esame. Dalla *Cochrane Library* sono stati selezionati 65 articoli, 9 dei quali, pur non essendo tra quelli selezionati con la ricerca su *PubMed*, non rientravano comunque nei criteri presi in esame in questo articolo. La ricerca su *Scopus* ha prodotto 1005 articoli, di cui 778 erano ricerche originali e 227 revisioni della letteratura; 18 erano inerenti alle tematiche prese in esame, ma solo 2 non erano stati evidenziati dagli altri motori di ricerca. In totale, quindi, dall'analisi di più di 1600 articoli, ne abbiamo selezionato 18, 11 riguardanti lo sviluppo delle funzioni cognitive in età prescolare e 7 nell'età scolare. Per ognuno di tali articoli vengono presentati il primo Autore, l'anno di pubblicazione, il Paese di appartenenza del gruppo di studio, le caratteristiche e l'età dei bambini al momento della valutazione, i criteri di esclusione, il tipo di reclutamento, gli strumenti utilizzati e la sintesi dei risultati. A seconda dell'età gestazionale alla nascita i bambini sono stati definiti: molto pretermine (*very preterm infants*, VPI), moderatamente pretermine (*moderately preterms*, MP), pretermine tardivi (*late preterms*, LP), a termine precoci (*early term*, ET), e a termine (*full term*, FT). Gli intervalli di età gestazionale utilizzati dai vari Autori per queste definizioni non sono sempre uguali e vengono riportati nelle tabelle dei risultati.

## Risultati

### *Sviluppo cognitivo in età prescolare*

Gli studi sullo sviluppo cognitivo generale in età prescolare sono 7 e i loro risultati sono riportati nella *tabella 1*. Secondo tre ricerche i LP all'età di 2 anni presentano uno sviluppo cognitivo inferiore rispetto ai FT, anche se i punteggi mediamente non ricadono nel range solitamente utilizzato per indicare un ritardo di sviluppo [13-15]. Secondo Baron et al. sono a rischio più alto i LP ricoverati per qualsiasi motivo in terapia intensiva neonatale (TIN); il genere maschile, inoltre, è risultato un fattore di rischio aggiuntivo per un livello cognitivo basso a 3 anni [16]. Secondo un altro studio, anche negli anni successivi (dai 3 ai 7 anni) permangono differenze nelle capacità cognitive generali e in alcune abilità specifiche, come quelle dei prerequisiti dell'apprendimento; infatti i LP presentano un rischio aumentato, rispetto ai nati a termine, di raggiungere un punteggio inferiore a 1 DS in prove di abilità visuo-costruttiva a 5 anni e in prove di lettura a 7 anni [17]. Secondo altri due studi, invece, i LP raggiungono, a 12 e a 18 mesi di vita, un livello di sviluppo cognitivo adeguato, che si mantiene stabile fino a 5 anni [18-19].

### *Gli strumenti di valutazione*

In 4 su 7 di questi studi è stata utilizzata la scala Bayley II o la sua forma breve Bayley Short Form-Research Edition, BSF-R [20-21]. La Bayley II è una scala di sviluppo a somministrazione individuale che valuta bambini da 1 a 42 mesi di vita. È costituita da due sottoscale: una cognitiva, che valuta lo sviluppo senso-motorio, l'esplorazione, la manipolazione, la formazione di concetti, la memoria e altri aspetti dello sviluppo cognitivo e che fornisce un indice chiamato Mental Development Index (MDI); una motoria, la quale valuta sia la motricità fine che quella grossolana e fornisce un indice denominato Psychomotor Developmental Index (PDI). In un altro studio sono state invece utilizzate le scale Griffiths, che misurano aspetti dello sviluppo intellettuale da 0 a 8 anni, largamente utilizzate in Europa [22]. In particolare, nei primi due anni di vita le scale Griffiths sono in grado di valutare lo sviluppo intellettuale dei bambini grazie alla loro articolazione in test finalizzati a indagare specifiche aree: locomotoria, personale-sociale, udito e linguaggio, coordinazione occhio-mano, performance. Sia le scale Bayley sia le Griffiths sono pubblicate in lingua italiana. Uno degli studi ha valutato le competenze cognitive attraverso le Differential Ability Scales (DAS), scale di intelligenza generale che permettono di ottenere un punteggio generale e punteggi specifici per abilità di ragionamento verbale, non verbale e spaziale [16]. Lo studio inglese, invece, ha utilizzato, come scala di sviluppo cognitivo, la British Ability Scale (BAS II) [23], scala di intelligenza generale verbale e non verbale creata per la valuta-

zione delle abilità e dei processi cognitivi in bambini dai 5 ai 18 anni di età [17]. Queste ultime due scale descritte non sono pubblicate in lingua italiana.

### *Abilità cognitive specifiche in età prescolare*

Nella *tabella 2* sono riportati i 5 studi che hanno indagato le abilità cognitive specifiche in età prescolare (uno di essi è anche riportato in *tabella 1*). I risultati indicano che i LP non sembrano presentare maggiori difficoltà di attenzione rispetto ai coetanei nati a termine, valutate sia attraverso questionari per i genitori sia attraverso test diretti [24-25]. Al contrario, i LP ottengono prestazioni inferiori rispetto ai FT nella comprensione del linguaggio, nei prerequisiti della matematica e della letto-scrittura e nelle prove di integrazione visuo-spaziale [14, 26]. Per quanto riguarda le funzioni esecutive, i LP e i FT si comportano meglio degli ELBW nelle prove di memoria spaziale, ma non presentano differenze tra loro se non in compiti complessi di *working-memory* [24, 27]. Infine, i LP ricoverati in TIN ottengono punteggi mediamente inferiori rispetto ai FT nelle prove di attenzione visuo-spaziale e nella fluidità del linguaggio per nomi e verbi [24].

### *Gli strumenti di valutazione*

Gli strumenti utilizzati per la valutazione di specifiche aree cognitive sono molteplici e spesso sono stati adattati da strumenti più complessi pensati per le età successive. Tra questi ricordiamo: **1)** il Visual Motor Integration Test (VMI), test “carta e matita”, che valuta le abilità di integrazione visiva e motoria, le abilità visive/percettive e quelle di coordinazione del tratto grafico in pazienti dai 3 ai 18 anni [28]; per l'esecuzione della prova si chiede al bambino di copiare delle figure geometriche, di riconoscerle tra figure simili e di riprodurle in una forma facilitata dalla presenza di punti guida; **2)** scale di Conners, questionari per i genitori e per gli insegnanti, che aiutano nella valutazione dei comportamenti problematici in età evolutiva; esse valutano, in particolare, la presenza di comportamenti oppositivi, la difficoltà di attenzione, l'iperattività, l'ansia, i problemi sociali e psicosomatici [29]. Tra gli strumenti più innovativi ricordiamo quello appositamente creato da Baron e coll. per lo studio delle funzioni esecutive [24]. Si tratta di un software per PC con *touch-screen*, che propone a bambini anche molto piccoli (3 anni) diverse prove; tra queste persino un gioco nel quale al bambino viene richiesto di toccare lo schermo solo quando appare, tra altri animali confondenti, un animaletto bersaglio, stabilito verbalmente e visivamente all'inizio del test.

### *Sviluppo cognitivo in età scolare e abilità accademiche*

Nella *tabella 3* sono riportati i risultati dei 7 studi che hanno indagato lo sviluppo

**TABELLA 1: STUDI RIGUARDANTI LO SVILUPPO COGNITIVO GENERALE DEI "LATE-PRETERM" (LP) IN ETÀ PRESCOLARE (LA LEGENDA DELLE ABBREVIAZIONI È RIPORTATA IN CALCE)**

Autori e anno di pubblicazione	Paese	Caratterist. dei bambini studiati	Criteri di esclusione	Tipo di studio (reclutamento)	Età alla valutaz.	Strumenti di valutaz.	Risultati
Voigt et al., 2012 [13]	Germania	58 VPI (< 32 settimane di EG e/o < 1500 g), 88 MP e LP (≥ 32 settimane di EG e ≥ 1500 g) e 86 FT ≥ 38 settimane di EG e ≥ 2500 g	Bambini con malformazioni congenite maggiori, danni cerebrali, deficit neurologici, storia di abuso di sostanze in gravidanza, genitori non di madrelingua tedesca	Studio longitudinale su bambini nati in un singolo centro clinico universitario	2 anni	Bayley Scales of Infant Development II e batteria di test sulle capacità di auto-regolazione	MP e LP raggiungono mediamente un livello cognitivo inferiore ai FT (media ± DS 100,6 ± 11,3 vs 106,2 ± 8,9); MP e LP non mostrano deficit in compiti di autoregolazione
Nepomnyaschy et al., 2011 [14]	USA	400 LP (34-36 settimane di EG) e 5050 FT (37-41 settimane di EG)	Nati da gravidanze multiple, degenza dopo il parto > 3 giorni, malformazioni congenite maggiori, bambini senza dati di follow-up a 2 o a 4 anni	Studio prospettico longitudinale di coorte nazionale su bambini nati negli USA nel 2001	2 anni e 4 anni	Bayley Short Form-Research Edition, BSF-R. Diversi test e questionari per i genitori su linguaggio e prerequisiti dell'apprendimento	I LP hanno punteggi significativamente inferiori ai FT nel livello cognitivo globale, sia a 2 che a 4 anni
Woythaler et al., 2011 [15]	USA	1200 LP (34-36 settimane di EG) e 6300 FT (> 37 settimane di EG)	Malformazioni congenite maggiori, deficit neurosensoriali	Studio prospettico longitudinale di coorte nazionale su bambini nati negli USA nel 2001	2 anni	Bayley Scales of Infant Development II, punteggio MDI (Mental Development Index) e punteggio PDI (Psychomotor Developmental Index)	Anche controllando l'effetto dei fattori socio-economici e neonatali, i LP hanno un rischio aumentato di ritardo di sviluppo cognitivo (MDI < 70), con un OR 1,51, e motorio (PDI < 70), con un OR 1,56
Baron et al., 2011 [16]	USA	90 LP (35-36 settimane di EG) ricoverati in TIN (LP complicati), 28 LP "non complicati" e 100 FT (≥ 37 settimane di EG)	Malattie genetiche, deficit neurosensoriali, tumori cerebrali, madri non di madrelingua inglese	Studio retrospettivo di coorte di un singolo centro ospedaliero	3 anni	Differential Ability Scales II, test di intelligenza generale da cui si ottengono un punteggio generale (General Conceptual Ability, GCA) e punteggi specifici per ragionamento verbale, ragionamento non verbale e spaziale	Nessuno dei LP è al di sotto di 1 DS dalla media. Solo i LP ricoverati in TIN (LP complicati) ottengono punteggi significativamente inferiori ai FT nelle prove di GCA (media 105,9 vs 112,3), di ragionamento non verbale (101,5 vs 106,8) e spaziale (media 105,2 vs 111,5). Il genere maschile è un fattore di rischio aggiuntivo
Poulsen et al., 2013 [17]	UK	225 VPI (< 32 settimane di EG), 192 MP (32-33 settimane di EG); 1107 LP (34-36 settimane di EG), ET 3655 (37-38 settimane di EG), 12.540 FT (39-41 settimane di EG)	Disabilità grave, importanti disturbi del comportamento, non sufficiente padronanza della lingua inglese	Studio longitudinale di coorte nazionale su bambini nati in UK tra il 2000 e il 2002 e residenti in UK a 9 mesi di vita	3, 5 e 7 anni	Interviste, valutazioni dello sviluppo cognitivo: British Ability Scale (BAS II), scala di intelligenza generale verbale e non verbale (3, 5 e 7 anni); Bracken School Readiness Assessment (BSRA), valutazione delle abilità di pre-lettura (3 anni); Numeracy Skills test, per abilità di calcolo (7 anni)	I LP e i MP hanno dal 60 all'80% di probabilità in più di avere un punteggio inferiore a 1 DS nelle seguenti prove: BSRA a 3 anni e abilità spaziali e di lettura di parole (BAS II) a 5 e 7 anni. LP e ET ottengono prestazioni simili nella maggior parte delle prove
Romeo et al., 2012 [18]	Italia	62 LP (33-36 settimane di EG)	Malformazioni congenite maggiori, infezioni post-natali gravi, infezioni prenatali (corioamniotiche, TORCH), complicanze metaboliche ed ematologiche	Studio longitudinale su bambini nati in un singolo centro clinico universitario	12 mesi, 18 mesi e 5 anni	Bayley Scales of Infant Development II e Scala di Intelligenza WPPSI-R	Il 90% dei LP valutati mostra un MDI a 12 e 18 mesi e un QI a 5 anni nella norma

Morag et al., 2013 [19]	Israele	124 LP (34-35 settimane di EG) e 33 FT (37-41 settimane di EG)	Malattie genetiche, bambini senza dati di follow-up a 6 e a 12 mesi	Studio longitudinale su bambini nati in un singolo centro clinico	6 mesi e 12 mesi	Griffiths Mental Development Scales (GMDS) e Alberta Infant Motor Scale (motricità grossolana)	Quando si considera l'età corretta non si evidenziano differenze nello sviluppo a 6 e 12 mesi tra i LP e i FT
-------------------------	---------	--	---	---	------------------	--	---

EG: Età Gestazionale; VPI: Very Preterm Infants; MP: Moderately Preterms; LP: Late Preterms; ET: Early Terms; FT: Full Terms

**TABELLA 2: STUDI RIGUARDANTI LO SVILUPPO DI SINGOLE ABILITÀ COGNITIVE DEI LP IN ETÀ PRESCOLARE (LA LEGENDA DELLE ABBREVIAZIONI È RIPORTATA IN CALCE)**

Autori e anno di pubblicazione	Paese	Caratterist. dei bambini studiati	Criteri di esclusione	Tipo di studio (reclutamento)	Età alla valutaz.	Strumenti di valutaz.	Risultati
Baron et al., 2012 [24]	USA	52 ELBW, 196 LP (34-36 settimane di EG) e 121 FT (≥ 37 settimane di EG)	Malattie genetiche, deficit neuro-sensoriali, tumori cerebrali, bambini con scarsa padronanza della lingua inglese	Studio retrospettivo di coorte di un singolo centro ospedaliero	3 anni	Quattro prove di abilità di memoria di lavoro (working memory, WM) e di inibizione della risposta (funzioni esecutive) valutate attraverso un programma per PC touch-screen	I LP raggiungono prestazioni inferiori rispetto ai FT per numero di errori di omissione (es. non indicare l'animale target in un compito di riconoscimento) ma solo nelle prove più complesse, mentre gli ELBW commettono errori anche in quelle più semplici
Talge et al., 2012 [25]	USA	152 LP (34-36 settimane di EG) e 610 FT (≥ 37 settimane di EG)	Madri che non avevano aderito alla richiesta di partecipare a studi di follow-up; bambini con diagnosi di autismo o ritardo cognitivo	Studio di coorte su donne seguite in epoca neonatale in 52 centri clinici di uno Stato	Tra i 3 e i 9 anni	Questionari per i genitori sull'attenzione e l'iperattività (scale di Conners, versione ridotta)	Nell'insieme i LP non manifestano alti livelli di problemi di attenzione e iperattività rispetto ai coetanei nati a termine
Nepomnyaschy et al., 2011 [14]	USA	400 LP (34-36 settimane di EG) e 5050 FT (37-41 settimane di EG)	Nati da gravidanze multiple, degenza dopo il parto > 3 giorni, malformazioni congenite maggiori, bambini senza dati di follow-up a 2 o a 4 anni	Studio prospettico longitudinale di coorte nazionale su bambini nati negli USA nel 2001	2 anni e 4 anni	Diversi test e questionari per i genitori su linguaggio e prerequisiti dell'apprendimento	A 2 e 4 anni i LP raggiungono punteggi mediamente inferiori ai FT in diverse abilità: sviluppo cognitivo globale (media ± DS = 50,3 ± 10,0 vs 48,9 ± 10,0 a 2 anni), nel linguaggio a 2 e a 4 anni (es. vocabolario a 2 anni: 29,4 ± 11,7 vs 28,0 ± 11,9); nei prerequisiti della matematica e della lettura (es. abilità matematiche a 4 anni: 22,8 ± 7,2 vs 21,2 ± 6,7)
Baron et al., 2010 [26]	USA	20 ELBW, 75 LP (34-36 settimane di EG) e 40 FT (≥ 37 settimane di EG)	Malattie genetiche, deficit neuro-sensoriali, tumori cerebrali, bambini con scarsa padronanza della lingua inglese	Studio retrospettivo di coorte su bambini nati in un singolo centro clinico	3 anni	Prova di memoria spaziale: adattamento della "Hopkins Board", tavola con scatoline dove posizionare immagini su ricordo	LP e FT raggiungono prestazioni simili nelle prove e migliorano il punteggio nelle cinque prove ripetute mostrando un efficace apprendimento mentre gli ELBW non riescono a farlo
Baron, et al., 2009 [27]	USA	60 LP (34-36 settimane di EG) ricoverati in TIN (LP complicati) e 35 FT (≥ 37 settimane di EG)	Malattie genetiche, deficit neuro-sensoriali, tumori cerebrali, bambini con scarsa padronanza della lingua inglese	Studio retrospettivo di coorte su bambini nati in un singolo centro clinico	3 e 4 anni	Prove di attenzione e working memory (WM); abilità visuo-motorie (VMI); prove costruttive; fluidità verbale	I LP complicati raggiungono punteggi inferiori nelle prove di integrazione visuo-spaziale e nella fluenza di nomi e verbi. Non si registrano differenze nelle abilità di WM e attenzione visiva

EG: Età Gestazionale; MP: Moderately Preterms; LP: Late Preterms; FT: Full Terms; ELBW: Extremely Low Birth Weight, < 1000 g

**TABELLA 3: STUDI RIGUARDANTI LO SVILUPPO COGNITIVO E LE ABILITÀ SCOLASTICHE DEI LP IN ETÀ SCOLARE (LA LEGENDA DELLE ABBREVIAZIONI È RIPORTATA IN CALCE)**

Autori e anno di pubblicazione	Paese	Caratterist. dei bambini studiati	Criteri di esclusione	Tipo di studio (reclutamento)	Età alla valutaz.	Strumenti di valutaz.	Risultati
Odd et al., 2012 [30]	UK	Arruolati 741 MP/LP (32-36 settimane di EG) e 13.102 FT (37-42 settimane di EG). Circa 6900 bambini in totale valutati a distanza	Sono riportati i risultati per tutti i neonati arruolati nella coorte e controllati a distanza	Studio longitudinale di coorte e di area	8-11 anni	Wechsler Intelligence Scale for Children, III edizione (WISC-III); Sky Search Test; Test of Everyday Attention for Children; Neale Analysis of Reading Ability; questionario agli insegnanti a 8 anni	I MP/LP ottengono punteggi inferiori rispetto ai FT sia per il livello cognitivo (QI) sia per quanto riguarda l'attenzione, le prove di memoria e le abilità di lettura. Per il livello cognitivo, tuttavia, le differenze non sono statisticamente significative
Lipkind et al., 2012 [31]	USA	2332 PT (32-33 settimane di EG), 13.207 LP (34-36 settimane di EG) e 199.599 FT (37-42 settimane EG)	Gemelli e neonati con difetti congeniti	Studio longitudinale di coorte e di area	9-13 anni	Test ELA (English Language Arts) e test matematici, livello 3 del DOE (Department of Education); test matematici standardizzati	ORs per esito negativo (test non superato): PT vs LP = 1,14; LP vs FT = 1,34; PT vs FT = 1,53. I LP, come i PT, ottengono punteggi inferiori ai FT sia per il livello cognitivo sia per le abilità scolastiche e hanno più bisogno di interventi educativi speciali
Talge et al., 2010 [32]	USA	168 LP (34-36 settimane di EG) e 168 FT ( $\geq 37$ settimane di EG), accoppiati per z score del peso ( $< 0,1$ )	EG $< 34$ sett., gravidanza gemellare, deficit neurologici maggiori	Studio longitudinale "annidato" in una coorte di nati in due centri	6 anni	Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-III), Child Behavior Checklist-Teacher Report Form	OR per QI totale $< 85$ , LP vs FT = 2,35, OR per QI di performance = 2,04. Nel comportamento i LP presentano, rispetto ai FT, più alti livelli di internalizzazione e maggiori problemi di attenzione
Van Baar et al., 2009 [33]	Paesi Bassi	377 MP (32-36 settimane di EG) e 182 FT (37-41 settimane di EG)	Lungodegenza in Terapia Intensiva Neonatale (TIN); malformazioni congenite	Ricerca da archivio ospedaliero	7-9 anni	Revised Amsterdam Children's Intelligence Test (short version); Bourdon-Vos test; Child Behavior Check List (CBCL 6-18 anni); Teacher Report Form (TRF); Questionnaire on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)	I MP ottengono punteggi inferiori sia per il livello cognitivo e attentivo sia per gli aspetti comportamentali, emotivi e relazionali. I MP necessitano di programmi educativi speciali in percentuale maggiore dei FT
Chyi et al., 2008 [34]	USA	203 MP (32-33 settimane di EG), 767 LP (34-36 settimane di EG) e 13.671 FT ( $\geq 37$ settimane di EG)	Bambini che avevano presentato problemi in epoca neonatale	Campione rappresentativo della popolazione studentesca nazionale	6-13 anni	Prove adattate da: Peabody Individual Achievement Test-Revised; Peabody Picture Vocabulary Test-Revised; Primary Test of Cognitive Skills; Test of Early Reading Ability; Test of Early Mathematics Ability; Woodcock Johnson Tests of Achievement-Revised; Kaufman Test of Educational Achievement	I LP, come i MP, ottengono punteggi significativamente più bassi nelle prove di lettura a 5-7 anni (media $\pm$ DS = $50,2 \pm 9,4$ vs $51,1 \pm 9,7$ ) rispetto ai FT ma non nelle prove di matematica. Nelle valutazioni scolastiche i LP ottengono punteggi più bassi dei FT in diverse classi. I LP in percentuale maggiore dei FT necessitano di programmi educativi speciali a 5-7 anni

Bul et al., 2012 [35]	Paesi Bassi	348 LP (34-36 settimane di EG) e 182 FT (39-41 settimane di EG)	SGA (< 10° centile); ricovero in TIN; malformazioni maggiori; frequenza di scuole o classi speciali	Studio multicentrico ospedaliero con arruolamento retrospettivo	7-9 anni	Child Behavior Check List; Teacher Report Form (TRF); test di attenzione visiva Bardon-Vos test	I LP, rispetto ai FT, hanno più frequentemente problemi comportamentali che superano il cut-off diagnostico, secondo quanto riferito dalle loro madri (11,5% vs 7,1%). I disturbi sono ansia, somatizzazioni, ADHD e difficoltà nell'attenzione sostenuta. Per le insegnanti sono più frequenti il disturbo oppositivo-provocatorio, ADHD e somatizzazioni (in totale 6% vs 2%). Il 47% dei LP non ottiene un punteggio nella media al test di attenzione sostenuta rispetto al 35% dei FT
Gurka et al., 2010 [36]	USA	53 LP (34-36 settimane di EG) e 1245 FT (37-41 settimane di EG)	Madre ≤18 anni, non madrelingua inglese, non sana, comportamenti a rischio in gravidanza. Gemelli, ospedalizzazione > 7 gg, presenza di gravi patologie neonatali	Studio longitudinale su bambini nati in dieci centri	4-15 anni	Woodcock-Johnson Psycho-Educational Battery-Revised; Child Behavior Checklist; Social Skills Rating System-Teacher Form; Student-Teacher Relationship Scale	I LP a 15 anni non ottengono punteggi significativamente differenti rispetto ai FT nel livello intellettivo I LP non presentano maggiori comportamenti patologici né problemi emozionali e sociali rispetto ai FT

EG: Età Gestazionale; PT: Preterms; MP: Moderately Preterms; LP: Late Preterms; FT: Full Terms

cognitivo generale e le abilità scolastiche in età scolare. Nei 4 studi che hanno analizzato il livello intellettivo generale si evidenzia che anche in questa fascia d'età i LP ottengono prestazioni tendenzialmente inferiori rispetto ai FT; la media dei punteggi totali, tuttavia, non risulta al di sotto del limite usualmente utilizzato per indicare la presenza di ritardo cognitivo [30-33]. I LP hanno risultati mediamente inferiori sia negli aspetti verbali che in quelli di performance delle scale d'intelligenza e presentano, inoltre, difficoltà in prove specifiche di memoria e di attenzione. Per quanto riguarda le abilità scolastiche (abilità di calcolo, lettura e scrittura) i LP presentano punteggi più bassi dei loro coetanei nati a termine e in percentuale maggiore dei FT necessitano di programmi educativi speciali [30, 34]. In uno dei due studi che analizza in dettaglio il comportamento, tramite questionari a genitori e insegnanti [35], si evidenzia che i LP presentano in maggior percentuale, ansia, somatizzazioni e ADHD rispetto ai coetanei nati a termine, secondo quanto riferito dalle madri, e ansia, somatizzazioni e disturbo oppositivo provocatorio secondo le insegnanti [35]. Anche nel secondo studio che valuta il comportamento viene evidenziato che il gruppo dei LP presenta con maggiore frequenza problematiche "internalizzanti" (ansia, depressione, somatizzazioni, difficoltà di socializzazione) e problemi di attenzione e aggressività secondo le madri [33]. Gli insegnanti evidenziano come

dimensioni maggiormente problematiche quelle che riguardano l'ansia, le somatizzazioni e la socializzazione. I sintomi di ADHD sono più frequenti nel gruppo dei LP, secondo i genitori e gli insegnanti. Anche nelle prove dirette, mirate a valutare l'attenzione visiva sostenuta, i LP necessitano di tempi maggiori per completare il test [33,35]. Uno studio longitudinale effettuato in dieci centri ospedalieri degli USA su bambini LP tra i 4 e i 15 anni, distinguendosi dalle altre ricerche, mostra che i LP senza complicazioni mediche non manifestano differenze significative rispetto ai FT nel livello di sviluppo cognitivo, nell'attenzione e negli aspetti comportamentali e sociali fino all'adolescenza [36].

#### *Gli strumenti di valutazione*

In due studi che hanno valutato lo sviluppo cognitivo in epoca scolare è stata utilizzata la Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III edizione) [37]. La WISC-III valuta l'abilità intellettiva di soggetti dai 6 ai 16 anni e 11 mesi ed è composta da tredici subtest utilizzati per valutare diverse abilità mentali (memoria, ragionamento astratto, percezione ecc.). I subtest sono divisi in due gruppi, verbali e di performance, che insieme forniscono un indice di abilità intellettiva generale. La scala è tradotta e validata in lingua italiana. Le altre due scale utilizzate nelle ricerche sull'outcome cognitivo sono una scala sulle competenze per la lingua inglese (ELA) e una scala di intelligenza edita in Olanda [38].

Tra gli strumenti utilizzati per specifiche abilità neuropsicologiche e scolastiche ricordiamo la Woodcock-Johnson Psycho-Educational Battery-Revised (WJ-R), che è una batteria di valutazione per lettura, scrittura, abilità di calcolo e conoscenze generali [39]. In altri casi sono stati utilizzati adattamenti (forme brevi) di test standardizzati per la valutazione di specifiche abilità (working memory, percezione visiva, abilità di calcolo ecc.). Infine, gli strumenti maggiormente utilizzati per valutare le difficoltà comportamentali e di attenzione sono stati: 1) la Child Behavior Checklist (CBCL) e la Teacher Report Form (TRF): questionari compilati rispettivamente dai genitori e dagli insegnanti che aiutano a diagnosticare specifici problemi comportamentali ed emozionali [40-41]; 2) il Bardon-Vos Test: test per bambini e adolescenti che valuta l'attenzione sostenuta [42]; 3) il Test of Everyday Attention for Children (TEA-Ch): strumento di valutazione delle capacità attentive in bambini e adolescenti (6-16 anni), suddiviso in nove subtest che analizzano diverse abilità (es. attenzione selettiva, inibizione degli stimoli, divisione dell'attenzione su più compiti) [43].

#### **Discussione**

In questo articolo di revisione della letteratura sono stati presentati, in modo descrittivo, i risultati degli studi sullo sviluppo cognitivo dei LP in età prescolare e scolare. Non abbiamo effettuato una metanalisi data l'eterogeneità dei gruppi di bambini

esaminati, dei criteri di inclusione ed esclusione, del disegno degli studi (monocentrici, multicentrici, di area ecc.) e degli strumenti utilizzati per le valutazioni. Alcune ricerche hanno utilizzato criteri diversi da quelli normalmente adoperati per definire i bambini LP (34-36 settimane di EG) e MP (32-33 settimane di EG). Ciononostante abbiamo preferito presentare i risultati con le stesse definizioni utilizzate dagli Autori, specificando comunque quali erano i criteri di EG di ogni singolo studio.

In tutti i lavori sono stati valutati bambini senza fattori di rischio rilevanti per lo sviluppo, come malattie genetiche, malformazioni, gravi deficit neurologici. Spesso sono stati esclusi anche i gemelli. Ciononostante, i risultati indicano che i LP presentano uno sviluppo cognitivo mediamente inferiore rispetto ai FT, con una differenza che si manifesta già nei primi anni di vita e che tende a diventare più ampia in età scolare e pre-adolescenziale. Le differenze tra i gruppi riguardano sia gli aspetti cognitivi globali sia specifiche aree di apprendimento e il comportamento. I risultati non sembrano essere influenzati dal disegno e dal metodo di indagine.

Solo in due lavori in età prescolare lo sviluppo dei LP è stato considerato nella norma. In uno di essi la valutazione è stata effettuata a età corrette di 6 e 12 mesi, probabilmente troppo presto per mettere in evidenza differenze tra bambini LP e FT; nell'altro, poi, nessun confronto era stato effettuato con bambini nati a termine [18-19]. In altri due lavori che riguardano rispettivamente l'età prescolare e scolare, e dai quali sono stati esclusi i neonati ricoverati in terapia intensiva neonatale, non sono state riscontrate differenze tra LP e FT; tali risultati sembrerebbero suggerire che le difficoltà dei LP possono essere associate, se non proprio attribuite, alle patologie sofferte e/o all'ospedalizzazione durante le prime settimane di vita [16, 36]. Tuttavia, altri due studi in età scolare, dai quali sono stati esclusi i neonati con problemi dopo la nascita o ricoverati in terapia intensiva, hanno invece confermato l'esistenza di una differenza tra LP e FT [33, 35].

I motivi dei problemi di sviluppo nei neonati LP possono essere molteplici. Ne ricordiamo tre in particolare: la prematurità in sé, che comporta l'esposizione a un ambiente diverso da quello normale intrauterino; le patologie neonatali associate alla nascita pretermine; le cause del parto prima del termine [44]. Alla luce dei risultati di questa revisione, la seconda ipotesi appare la meno probabile, dal momento che lo svantaggio cognitivo dei LP rispetto ai FT è stato riscontrato anche quando non erano presenti patologie in epoca neonatale.

Per quel che riguarda l'effetto della prematurità in sé, va ricordato che l'ultimo periodo della gravidanza è stato descritto come un momento critico nello sviluppo delle funzioni metaboliche e degli organi del

#### Cosa è già noto su questo argomento

Negli ultimi anni le nascite di bambini pretermine a 34-36 settimane di gestazione (LP) hanno manifestato una tendenza ad aumentare. I nati LP hanno una mortalità e una morbosità più elevate di quelle dei nati a termine di gravidanza.

#### Cosa aggiunge questo studio

Le abilità cognitive dei LP sono mediamente inferiori rispetto a quelle dei nati a termine, sia in età pre-scolare che scolare. I futuri studi sullo sviluppo cognitivo dei LP e sulla prevenzione della nascita a 34-36 settimane di gestazione devono includere lo studio approfondito delle cause del parto pretermine.

feto. Ciò vale, in particolare, per l'encefalo, che tra 34 e 40 settimane di gestazione raddoppia il suo peso, unitamente al volume della corteccia, della sostanza grigia e della sostanza bianca mielinizzata, con simultanea progressione dello sviluppo dei giri e dei solchi e aumento dell'arborizzazione dendritica e dei contatti sinaptici [44]. La nascita in questo periodo, indipendentemente dai motivi che l'hanno provocata, può esporre il neonato a un ambiente sfavorevole rispetto a quello ottimale presente in utero in condizioni normali; un ambiente nel quale numerosi fattori possono interferire negativamente con il fisiologico processo maturativo del cervello.

Le cause della prematurità sono numerose, ma, secondo studi recenti, possono essere raggruppate in due grandi categorie, che in parte si sovrappongono: infiammazione/infezione e difetti della placentazione [45]. Nel primo gruppo rientrano il parto pretermine senza causa apparente, la rottura prematura delle membrane, il distacco di placenta, l'insufficienza cervicale e la corioamnionite; il secondo gruppo comprende la preeclampsia, i disturbi ipertensivi in gravidanza e la restrizione della crescita fetale. L'importanza relativa di questi due gruppi cambia col progredire della gravidanza. In particolare, nell'ultima parte della gestazione i difetti di placentazione, che spesso sono associati a patologie materne, assumono un ruolo più rilevante. I due gruppi di cause si associano a diversi pattern di patologie del neonato pretermine, anche a parità di età gestazionale; per esempio, l'emorragia intraventricolare e la leucomalacia periventricolare sono più frequenti in presenza di infiammazione/infezione, mentre il rischio di displasia broncopulmonare è maggiore se erano presenti difetti della placentazione [46]. Simili relazioni sono state riscontrate per le cause di morte [47].

È pertanto necessario che per l'individuazione della causa di nascita pretermine, in particolare tra 32 e 36 settimane di EG, i casi di prematurità spontanea e quelli per i quali non vi era indicazione all'interruzione anticipata della gravidanza vengano tenuti distinti da quelli resisi, invece, necessari dalla presenza di patologie materne e/o fetali [48]. Nell'ultima circostanza gli esiti a distanza, in particolare quelli più sfumati come i problemi dello

sviluppo cognitivo, non dovrebbero essere indagati senza prendere contemporaneamente in considerazione i motivi che hanno fatto decidere per l'anticipazione del parto. Nonostante gli studi analizzati indichino che mediamente e in linea di tendenza i LP hanno uno sviluppo cognitivo inferiore rispetto ai FT, le distribuzioni dei punteggi ottenuti nelle varie prove dai due gruppi di bambini si sovrappongono e le medie dei LP non sono mai inferiori ai valori usualmente utilizzati per identificare un bambino con deficit cognitivo. Inoltre, nonostante la probabilità di ottenere punteggi inferiori ai valori definiti normali sia maggiore nei LP rispetto ai FT, la grande maggioranza dei LP (85-90%) ha uno sviluppo cognitivo nella norma. È quindi importante che gli studi di questo tipo presentino anche le distribuzioni oltre che le medie dei valori delle variabili.

In conclusione, appare sempre più necessario che la frequenza di nascite tra 34 e 36 settimane di EG venga ridotta attraverso interventi mirati a identificare e contrastare, anche con attività di prevenzione, le cause del parto pretermine. In particolare andrebbe ridotta la quota non legata alla presenza di motivi per così dire "naturali" o a condizioni materno-fetali che rappresentino una documentata indicazione a non far proseguire la gravidanza fino al termine. È indispensabile, pertanto, che nelle future ricerche sugli esiti e sullo sviluppo dei neonati LP vengano indagate anche le cause responsabili della nascita prematura. Infine, nonostante i LP abbiano nella maggior parte dei casi uno sviluppo cognitivo nei limiti della norma, e debbano pertanto essere considerati normali, essi presentano un rischio più elevato, rispetto ai neonati a termine, di avere problemi di apprendimento e comportamentali in età prescolare e scolare. Questi bambini dovrebbero quindi essere oggetto di sistematica valutazione da parte dei pediatri e dei neuropsichiatri infantili nei primi anni di vita, per identificare precocemente quelli potenzialmente candidati a interventi abilitativi precoci. ♦

- La bibliografia è consultabile nella versione online.

**Gli Autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse relativi al presente studio e di non aver ricevuto finanziamenti pubblici o privati per effettuarlo.**

## Bibliografia

- [1] Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends for selected countries since 1990: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379(9832):2162-72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
- [2] Ministero della Salute. Certificato di assistenza al parto (CedAP). Analisi dell'evento nascita - 2009. Attività Editoriali del Ministero della Salute, 2012.
- [3] Di Lallo D, Farchi S, Polo A, et al. Le Nascite nel Lazio: anno 2010. Lazio Sanità - Agenzia di Sanità Pubblica Regione Lazio, 2012.
- [4] Dong Y, Yu JL. An overview of morbidity, mortality and long-term outcome of late preterm birth. *World J Pediatr* 2011;7(3):199-204. doi: 10.1007/s12519-011-0290-8.
- [5] Engle WA, Kominiarek MA. Late preterm infants, early term infants, and timing of elective deliveries. *Clin Perinatol* 2008;35(2):325-41.
- [6] Ramachandrapa A, Jain L. Health issues of the late preterm infant. *Pediatr Clin North Am* 2009;56(3):565-77. doi: 10.1016/j.pcl.2009.03.009.
- [7] Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics* 2008;121(2):e223-32. doi: 10.1542/peds.2006-3629.
- [8] Cipolla D, Ferrara D, Giuffrè M, et al. Il 'late-preterm': un neonato attempato. *Medico e Bambino* 2013;32:369-71.
- [9] Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(4):374.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.015.
- [10] Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e896. doi: 10.1136/bmj.e896.
- [11] Mangham LJ, Petrou S, Doyle LW, et al. The cost of preterm birth throughout childhood in England and Wales. *Pediatrics* 2009; 123(e):e312-e327. doi: 10.1542/peds.2008-1827.
- [12] Johnson S. Cognitive and behavioural outcomes following very preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12(5):363-73.
- [13] Voigt B, Pietz J, Pauen S, et al. Cognitive development in very vs moderately to late preterm and full-term children: can effortful control account for group differences in toddlerhood? *Early Hum Dev* 2012;88(5):307-13. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.09.001.
- [14] Nepomnyaschy L, Hegyi T, Ostfeld BM, et al. Developmental outcomes of late-preterm infants at 2 and 4 Years. *Matern Child Health J* 2012;16(8):1612-24. doi: 10.1007/s10995-011-0853-2.
- [15] Woythaler MA, McCormick MC, Smith VC. Late preterm infants have worse 24-month neurodevelopmental outcomes than term infants. *Pediatrics* 2011;127(3):e622-e629. doi: 10.1542/peds.2009-3598.
- [16] Baron IS, Erickson K, Ahronovich MD, et al. Cognitive deficit in preschoolers born late-preterm. *Early Hum Dev* 2011;87(2):115-9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.11.010.
- [17] Poulsen G, Wolke D, Kurinczuk JJ, et al. Gestational age and cognitive ability in early childhood: a population-based cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2013;27(4):371-9. doi: 10.1111/ppe.12058.
- [18] Romeo DM, Guzzardi S, Ricci D, et al. Longitudinal cognitive assessment in healthy late preterm infants. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16(3):243-7. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.07.012.
- [19] Morag I, Bart O, Raz R, et al. Developmental characteristics of late preterm infants at six and twelve months: a prospective study. *Infant Behav Dev* 2013;36(3):451-6. doi: 10.1016/j.inbeh.2013.03.010.
- [20] Bayley N. Bayley Scales of infant development. The Psychological Corporation, 1993<sup>2</sup>.
- [21] Bayley N. Bayley Short Form-Research Edition (BSF-R). Pearson, 1999.
- [22] Griffiths, R. A study in mental measurement. In *The Abilities of Babies*. University of London Press, The Test Agency, 1976.
- [23] Thomson ME. The assessment of children with reading difficulties (dyslexia) using the British Ability Scales. *Br J Psychol* 1982;73(Pt 4):461-78.
- [24] Baron IS, Kerns KA, Müller U, et al. Executive functions in extremely low birth weight and late-preterm preschoolers: effects on working memory and response inhibition. *Child Neuropsychol* 2012;18(6):586-99.
- [25] Talge NM, Holzman C, Van Egeren LA, et al. Late-preterm birth by delivery circumstance and its association with parent-reported attention problems in childhood. *J Dev Behav Pediatr* 2012;33(5):405-15. doi: 10.1097/DBP.0b013e3182564704.
- [26] Baron IS, Erickson K, Ahronovich MD, et al. Spatial location memory discriminates children born at extremely low birth weight and late-preterm at age three. *Neuropsychology* 2010;24(6):787-94. doi: 10.1037/a0020382.
- [27] Baron IS, Erickson K, Ahronovich MD, et al. Visuospatial and verbal fluency relative deficits in 'complicated' late-preterm preschool children. *Early Hum Dev* 2009;85(12):751-4. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2009.10.002.
- [28] Beery KE, Beery NA. The Beery-Buktenica developmental test of visual-motor integration: administration, scoring, and teaching manual. NCS Pearson, 1997<sup>1</sup>.



- [29] Conners CK. Conners comprehensive behavior rating scales. MHS Inc, 2004.
- [30] Odd DE, Emond A, Whitelaw A. Long-term cognitive outcomes of infants born moderately and late preterm. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(8):704-9. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04315.x.
- [31] Lipkind HS, Slopen ME, Pfeiffer MR, et al. School-age outcomes of late preterm infants in New York City. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(3):222.e1-e6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.01.007.
- [32] Talge NM, Holzman C, Wang J, et al. Late-preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age. *Pediatrics* 2010;126(6):1124-31. doi: 10.1542/peds.2010-1536.
- [33] van Baar AL, Vermaas J, Knots E, et al. Functioning at school age of moderately preterm children born at 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2009;124(1):251-7. doi: 10.1542/peds.2008-2315.
- [34] Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR, et al. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J Pediatr* 2008;153(1):25-31. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.01.027.
- [35] Bul KC, van Baar AL. Behavior Problems in Relation to Sustained Selective Attention Skills of Moderately Preterm Children. *J Dev Phys Disabil* 2012;24(12):111-23.
- [36] 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(6):525-32. doi: 10.1001/archpediatrics.2010.83.
- [37] Wechsler D. Wechsler intelligence scale for children (WISC). The Psychological Corporation, 1949.
- [38] Bleichrodt N, Drenth PJD, Zaal JN, et al. RAKIT Handleiding bij de revisie Amsterdamse, kinder intelligente test. Swets & Zeitlinger, 1987.
- [39] Woodcock RW, Mather N. Woodcock- Johnson psycho-educational battery-revised (WJ-R). DLM Teaching Resources, 1989.
- [40] Achenbach TM, Rescorla L. Child Behavior Checklist (CBCL) 6-18. Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles. University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families, 2001.
- [41] Achenbach TM, Rescorla L. Teacher Report Form (TRF). Manual for the ASEBA school-age forms & profiles. University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families, 2001.
- [42] Vos PG. Bourdon - Vos test. Swets & Zeitlinger, 1988.
- [43] Manly T, Anderson V, Nimmo-Smith I, et al. The differential assessment of children's attention: the test of everyday attention for children (TEA-Ch), normative sample and ADHD performance. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42(8):1065-81.
- [44] Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics* 2013;132(4):741-51. doi: 10.1542/peds.2013-1131.
- [45] McElrath TF, Hecht JL, Dammann O, et al. (ELGAN Study Investigators). Pregnancy disorders that lead to delivery before the 28th week of gestation: an epidemiologic approach to classification. *Am J Epidemiol* 2008;168(9):980-9. doi: 10.1093/aje/kwn202.
- [46] Gagliardi L, Rusconi F, Da Frè M, et al. Pregnancy disorders leading to very preterm birth influence neonatal outcomes: results of the population-based ACTION cohort study. *Pediatr Res* 2013;73(6):794-801. doi: 10.1038/pr.2013.52.
- [47] Corchia C, Ferrante P, Da Frè M, et al. Cause-specific mortality of very preterm infants and antenatal events. *J Pediatr* 2013;162(6):1125-32, 1132.e1-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.093.
- [48] VanderWeele TJ, Lauderdale DS, Lantos JD. Medically induced preterm birth and the associations between prenatal care and infant mortality. *Ann Epidemiol* 2013;23(7):435-40. doi: 10.1016/j.annepidem.2013.04.010.