



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea in Infermieristica

**Efficacia della musicoterapia sullo  
sviluppo neurologico dei neonati  
prematuri: una revisione  
sistematica della letteratura**

Relatore: Dott.ssa  
**Giulia Zorzi**

Tesi di Laurea di:  
**Arianna Dellasanta**

A.A. 2021/2022

## **INDICE**

<b>1 INTRODUZIONE</b>	<b>Pag. 1</b>
1.1 Prematurità e sviluppo neurologico: panoramica	Pag. 1
1.2 Breve storia della musicoterapia	Pag. 3
1.3 Ambiti di applicazione	Pag. 5
1.4 Musicoterapia e assistenza neonatale	Pag. 6
<b>2 OBIETTIVO</b>	<b>Pag. 10</b>
<b>3 MATERIALI E METODI</b>	<b>Pag. 10</b>
3.1 Disegno dello studio	Pag. 10
3.2 Strategie di ricerca	Pag. 10
<b>4 RISULTATI</b>	<b>Pag. 14</b>
4.1 Diagramma di selezione degli studi	Pag. 15
4.2 Tabelle di estrazione dati	Pag. 16
<b>5 DISCUSSIONE</b>	<b>Pag. 28</b>
<b>6 CONCLUSIONI E IMPLICAZIONI PER LA PRATICA</b>	<b>Pag. 41</b>
<b>BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA</b>	<b>Pag. 42</b>
<b>ALLEGATI</b>	<b>Pag. 50</b>

## **APPENDICE**

### **Elenco degli acronimi utilizzati:**

NICU= Neonatal Intensive Care Unit

KC= Kangaroo Care

TIN= Terapia Intensiva Neonatale

MT= Music Therapy

GM= General Movements

CPAP= Continuous Positive Airway Pressure

PMA= Post Menstrual Age

UTIN= Unità di Terapia Intensiva Neonatale

GMA= General Movement Assessment

GMOS= General Movement Optimality Score

HNNE= Hammersmith Neonatal Neurological Evaluation

INFANIB= Infant Neurological International Battery

TIMP= Test of Infant Motor Performance

NBNA= Neonatal Behavioral Neurological Assessment

MSEL= Mullen Scales of Early Learning

NNNS= NICU Network Neurobehavioral Scale

SNP= Structured Neonatal Physical therapy

SENSE= Supporting and Enhancing NICU Sensory Experiences

MNE= Multimodal Neurologic Enhancement

EBM= Evidence-based Medicine

QI = Quoziente Intellettivo

OMS= Organizzazione Mondiale della Sanità

# 1 INTRODUZIONE

## 1.1 Prematurità e sviluppo neurologico: panoramica

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce prematura la nascita di un bambino prima che siano completate le 37 settimane di gestazione. La prematurità rappresenta un grave problema a livello globale, riguardando il 10.6% di tutte le nascite (WHO, 2015). Stime recenti, infatti, riportano più di 14,9 milioni di neonati prematuri nel mondo (Chawanpaiboon S. et al., 2018). In Europa, la percentuale di prematuri oscilla tra 0.7 e 1.4% di tutti i nati (Buitendijk S. et al., 2003). Attualmente la prematurità costituisce ancora la principale causa di morte nei bambini di età inferiore ai 5 anni e, sebbene i tassi di sopravvivenza dei neonati prematuri siano aumentati negli ultimi tempi grazie alle moderne cure neonatali e ai continui progressi tecnologici, la nascita pretermine rimane comunque un fattore di rischio molto importante per lo sviluppo di problemi cognitivi, neuromotori e neurocomportamentali (Haslbeck FB et al., 2020; Chawanpaiboon S. et al., 2018). Per questo motivo, negli interventi perinatali e neonatali l'attenzione si è spostata, negli ultimi anni, dalla minimizzazione dei tassi di mortalità all'ottimizzazione delle cure, allo scopo di ridurre così la morbilità a lungo termine, e in particolare di prevenire le lesioni cerebrali e i ritardi di sviluppo (Saigal S. et al., 2008). Con il parto prematuro, l'ambiente intrauterino, ideale per la crescita e la maturazione fetale, viene abbandonato troppo presto (Haslbeck e Bassler, 2018). I neonati pretermine non sono più esposti all'esperienza vibro-acustica intrauterina, caratterizzata da ritmi profondi e regolari, scanditi dal battito cardiaco e dalla voce materna. Al contrario, la nascita pretermine espone il cervello in via di sviluppo a vari stimoli neurosensoriali potenzialmente dannosi (rumore ambientale, eccessiva illuminazione, costanti interventi sui neonati). I neonati prematuri, infatti, sono particolarmente sensibili a questi fattori di stress, che agiscono proprio quando il loro cervello vive il periodo più rapido e sensibile di sviluppo sinaptico (Haslbeck FB et al., 2020). In particolare, oltre ad esperienze traumatiche come la separazione dal grembo materno e le numerose procedure dolorose a cui sono sottoposti, queste "fragili creature" devono anche interfacciarsi con l'insolito

ambiente sonoro dell'unità di terapia intensiva neonatale (Haslbeck e Bassler, 2018). La deprivazione emotivo-relazionale, l'ambiente stressante e l'esposizione a stimoli dolorosi, sono tutti fattori che possono aumentare la risposta allo stress e influenzare negativamente lo sviluppo neurologico del neonato (Haslbeck FB et al., 2020). Questo avviene perché, gli stimoli stressanti possono attivare il sistema nervoso autonomo simpatico del prematuro, insieme all'asse ipotalamo-ipofisi-surrene del sistema endocrino. Di conseguenza, la risposta che si innesca può determinare un'instabilità autonoma e può utilizzare le riserve di energia che sono cruciali per lo sviluppo del cervello, ancora immaturo, del neonato (Anderson e Patel, 2018). Dall'età gestazionale di 26 settimane, il feto umano è già in grado di percepire stimoli sonori, pertanto, la maturazione del sistema uditivo, che è alla base del successivo sviluppo del linguaggio, dell'apprendimento e della formazione della memoria, è influenzata dall'ambiente acustico a cui è esposto e dal tipo di sollecitazioni acustiche che riceve durante la permanenza al suo interno (Kobus S. et al., 2021). In questa fase critica dello sviluppo cerebrale, il cervello del bambino è altamente vulnerabile ma allo stesso tempo altrettanto reattivo agli interventi neuroprotettivi (Kobus S., et al., 2021). Per questi motivi, considerata la deprivazione sensoriale degli stimoli positivi intrauterini e i potenziali effetti negativi provocati dalla sovrastimolazione uditiva delle terapie intensive sullo sviluppo neurologico e neurocomportamentale dei neonati pretermine, l'importanza di fornire un ambiente adeguato diventa evidente (Haslbeck e Bassler, 2018). Gli interventi musicali, ad oggi, sono al centro di crescenti attività di ricerca interdisciplinare. Sono stati impiegati allo scopo di attenuare la risposta allo stress nei neonati pretermine, favorire aspetti relazionali e di bonding con i neogenitori e fornire un arricchimento ambientale mediante una stimolazione uditiva favorevole (Shoemark et al., 2015; Anderson e Patel, 2018; Haslbeck e Stegemann, 2018). Difatti, la musica è costituita da un insieme di stimoli sonori, legati tra loro dal ritmo e da rapporti matematici di frequenza, che arrivano alla corteccia cerebrale ove vengono letti e decodificati ma dove producono anche effetti secondari di tipo neurovegetativo, endocrino, emotivo, motorio e cognitivo. Le vie e i meccanismi che consentono l'elaborazione dello

stimolo sonoro e le sue conseguenze biologiche si realizzano, per la maggior parte, al di fuori della consapevolezza: per questo motivo sono stati a lungo oggetto di interesse da parte delle neuroscienze (Panizon F., 2008). A tal proposito, la musicoterapia è una disciplina che impiega la musica nel contesto di relazioni terapeutiche per supportare la salute, il benessere e lo sviluppo dei pazienti. L'operato di un musicoterapeuta certificato viene attuato nel rispetto delle indicazioni evidence-based, integrando i risultati della ricerca scientifica, i bisogni dell'individuo a cui è rivolto l'intervento e l'esperienza del terapeuta stesso (Sackett DL et al. 2000).

## **1.2 Breve storia della musicoterapia**

Il potere della musica nel suscitare benessere psicofisico era già riconosciuto dagli antichi greci. Pitagora scoprì che la musica armonica era in grado di tranquillizzare le persone e curare i disturbi dello spirito, del corpo e dell'anima. Aveva notato, inoltre, che i principi dell'armonia avevano il potere di suscitare varie emozioni. Ne *La Repubblica*, libro III, Platone dichiarò che la formazione musicale doveva essere considerata come lo strumento più potente di qualsiasi altro poiché «il ritmo e l'armonia trovavano la loro strada nei luoghi più interiori dell'anima». Nel libro VIII della *Politica* di Aristotele, si sosteneva che la musica avesse effetti catartici e la catarsi veniva interpretata come un rilascio innocuo di emozioni (Pauwels EK et al., 2014). Nel mondo antico la musica era parte integrante della vita sociale ad ogni livello: di fatto, esistevano molte espressioni musicali considerate caratteristiche di circostanze diverse, in una simbiosi di poesia, canto e musica, con voci oltre che strumenti. Secondo la teoria musicale greca tramandata al Medioevo da Boezio, la musica e i suoi diversi *modi* e *generi*, potevano indurre comportamenti e condotte differenti. La convinzione che l'uso di diverse scale musicali avesse effetti psicologici differenti rimase viva nella tradizione musicale occidentale dal Medioevo fino al Rinascimento. La musica era considerata in grado di ristabilire l'equilibrio tra l'anima e le sue facoltà, grazie alla sua grande potenza emotiva. Nel corso del Settecento, venne data vita ad una ricca serie di sperimentazioni, dirette a scoprire gli effetti della musica su persone affette da diverse patologie: in molti

casi, sebbene la musica fosse utilizzata per migliorare la terapia, si riteneva che condividesse anche lo stesso approccio del magnetismo animale e del mesmerismo, teorie che si stavano affermando proprio in quel periodo. La fisica dell'elettricità e del magnetismo stava iniziando a diffondersi grazie a Franz Anton Mesmer, medico e musicista, che teorizzò un sistema fisiologico in cui il flusso armonico del magnetismo, attraverso il corpo, ne determinava il funzionamento. Malattie e disfunzioni erano quindi causate da blocchi o squilibri di tale flusso. Il trattamento, pertanto, si basava sull'applicazione di magneti alle relative parti del corpo. In questo contesto, la musica era considerata una strategia per migliorare il corretto deflusso del fluido vitale e il benessere dell'anima, che giocava un ruolo molto importante nell'insorgere di malattie e nel recupero della salute. Durante le due guerre mondiali, la musica è stata utilizzata negli ospedali per migliorare i traumi e la cura delle ferite, sia attraverso un approccio attivo (impiego di uno strumento musicale) che passivo (ascolto) (Lippi D. et al., 2010). Le notevoli risposte fisiche ed emotive dei pazienti alla musica, durante le guerre, hanno portato medici ed infermieri a richiedere l'assunzione di musicisti da parte degli ospedali. Fu presto evidente però, che i musicisti avessero bisogno di una formazione preliminare prima di entrare all'interno di tali strutture. A tal proposito, nel 1926 Isa Maud Ilsen dette vita all'Associazione Nazionale per la Musica negli Ospedali e, nel 1941, Harriet Ayer Seymour fondò la National Foundation of Music Therapy. Come conseguenza di questo, furono avviati i primi programmi di formazione universitaria in musicoterapia: negli anni '40 la Michigan State University istituì il primo corso accademico in musicoterapia (1944) e, negli anni successivi, altre università di fama mondiale ne hanno seguito l'esempio (AMTA, 1998-2022). Oggi, i musicoterapeuti lavorano in contesti che vanno dagli ospedali, agli ambulatori, alle case di cura, dove sono in genere membri del team di trattamento interdisciplinare di un paziente insieme a medici, neurologi e psicologi (McDermott A., 2021). Le varie associazioni di musicoterapia nel mondo, nate nel XX secolo, confermano la continua espansione, collaborazione e integrazione della musica con le altre discipline di aiuto considerate ufficiali e tradizionali dalla società. Ad oggi, la World Federation of Music Therapist,

formalmente costituita a Genova, in Italia nel 1985 e nata dall'obiettivo condiviso tra i musicoterapeuti internazionali di promuoverne la diffusione, definisce la musicoterapia come:

“L'uso professionale della musica e dei suoi elementi come intervento in ambienti medici, educativi e quotidiani con individui, gruppi, famiglie o comunità che cercano di ottimizzare la loro qualità di vita e migliorare le loro condizioni fisiche, sociali, comunicative, emotive, di salute e benessere intellettuale e spirituale. La ricerca, la pratica, l'istruzione e la formazione clinica in musicoterapia si basano su standards professionali secondo i contesti culturali, sociali e politici” (WFMT, 2011).

### **1.3 Ambiti di applicazione**

La musicoterapia è particolarmente indicata quando il linguaggio verbale non è, o è solo limitatamente disponibile, o quando la musica come mezzo non verbale consente una migliore elaborazione delle emozioni, che può aiutare a diminuire lo stress o alcuni sintomi (Stegemann T. et al., 2019). Può pertanto essere impiegata con soggetti di qualsiasi età, livello di abilità acquisite, formazione culturale. Le prestazioni devono essere svolte da musicoterapeuti certificati e prevedono l'applicazione di interventi di musicoterapia nell'ambito di una relazione terapeutica. Questa relazione si sviluppa attraverso la comunicazione verbale e/o non verbale, basata sulla musica. I musicoterapeuti certificati utilizzano la musica per soddisfare i bisogni umani all'interno dei domini cognitivi, comunicativi, emotivi, fisici, sociali (CAMT, n.d.). Negli interventi musicali, non è necessario che gli utenti abbiano un background particolare come il talento musicale, la capacità di suonare uno strumento o di leggere la musica; è proprio l'esposizione all'esperienza musicale in sé e per sé che è il fattore chiave (Stegemann T. et al., 2019). I campi di applicazione della musicoterapia sono numerosi. Le patologie o i disturbi per i quali è più frequentemente messa in atto sono: i disturbi dello spettro autistico, le disabilità, l'epilessia, le problematiche psichiatriche, la neuroriabilitazione, la gestione del dolore e dell'ansia o dello stress nelle procedure mediche, il supporto in ambito oncologico e nelle cure palliative. Le diverse scuole di pensiero hanno sviluppato metodi



musicoterapeutici diversi con l'obiettivo comune di prevenzione, cura, riabilitazione della persona presa in carico. Si distinguono solitamente quattro metodi principali che, nella pratica clinica, si sovrappongono o possono essere combinati: improvvisare, ascoltare, ricreare e comporre. La creazione spontanea di musica per mezzo della voce, del corpo o di semplici strumenti musicali può essere vista come la 'via regia' dell'inconscio e può facilitare il contatto, la comunicazione e l'espressione emotiva. I metodi ricettivi mirano tipicamente ad attivare o rilassare il soggetto, ad evocare specifiche risposte corporee, ricordi e fantasie, o a stimolare la conoscenza e la riflessione di sé. I metodi di ricreazione comprendono qualsiasi tipo di musica precomposta che il soggetto impari a suonare o cantare. La composizione invece implica che il terapeuta aiuti il paziente a creare musica ex novo come brani strumentali, testi e canzoni (Stegemann T. et al., 2019). Chiaramente, focalizzandoci sull'efficacia della musicoterapia in ambito neonatale, concentreremo la nostra attenzione su interventi basati sull'ascolto, unica pratica possibile in questa fase della vita. Per ciò che concerne l'ambito pediatrico, alcuni effetti della musicoterapia sono già noti e molto studiati. Essa infatti ha un ruolo facilitatore sull'apprendimento del linguaggio e sulla memoria, determina un coinvolgimento emotivo (secondario all'attivazione delle strutture limbiche – amigdala e ippocampo), ha un effetto dimostrato sulla sopportazione del dolore mediato dalla produzione di endorfine ed encefaline, ha un'azione ansiolitica e de-stressante mediata da fattori neuroendocrini (in particolare endorfine, prodotte a livello del nucleo accumbens e del grigio periacquadduttale); sembra, infine che svolga anche una funzione immunologica grazie all'aumento dei linfociti NK. Studi neurofisiologici dimostrano il ruolo del rinforzo ritmico sul sistema neuro-motorio: da ciò consegue l'utilità della musicoterapia sull'impaccio motorio (disturbi della coordinazione e del movimento) e nella riabilitazione post-lesionale (Baumgarten T. et al., 2007; Sparing R. et al., 2007).

#### **1.4 Musicoterapia e assistenza neonatale**

Sebbene l'ambiente della terapia intensiva neonatale sia senza dubbio indispensabile per la sopravvivenza in caso di prematurità gravi, esso costituisce

comunque una notevole fonte di stress per il neonato pretermine (Newnham CA et al., 2009). Molti fattori nell'ambiente della NICU possono agire negativamente sull'encefalo in via di sviluppo dei neonati prematuri e, di conseguenza, condizionare anche il loro sviluppo neurologico (Aita M. et al., 2021). Il luogo in cui viene curato un neonato prematuro è profondamente diverso rispetto a quello di un neonato che nasce senza complicazioni mediche, poiché mancano alcuni degli aspetti propri dell'ambiente fisiologico, come l'opportunità di stimolazione sensoriale positiva e di interazione sociale (incluso l'input linguistico diretto) con il genitore. A questo si deve aggiungere poi, la presenza di alti livelli di rumore imprevedibile (ad esempio legato agli allarmi dei monitor o alle strumentazioni impiegate), che interferiscono con un sistema uditivo normalmente "protetto" dai tessuti materni attenuanti. Si è osservato, infatti, che il sonno dei neonati ricoverati è disturbato e il loro profilo fisiologico è spesso instabile (Graven SN, 2000). L'entità della compromissione dello sviluppo maturativo può però essere modulata e modificata attraverso la musicoterapia. Essa, infatti, prevede un approccio individualizzato, interattivo, orientato alle risorse e ai bisogni di queste fragili creature (Haslbeck FB et al., 2020). La possibilità dell'impiego della musica già in epoca neonatale, fu teorizzata partendo dalla consapevolezza che il feto è abituato al senso del ritmo, perché il primo messaggio sonoro che riceve è il battito cardiaco materno e anche perché alcuni studi dimostrano che il feto è già capace di memorizzare una melodia. Essere reattivi alla musica, infatti, è una qualità intrinseca dell'essere umano, non importa quanto malato, disabile o prematuro possa essere. È stato osservato inoltre, che i neonati tendono a preferire la musica al solo linguaggio parlato: infatti, sono maggiori nel primo caso i tempi attentivi e sembra che si verifichi anche una maggior stabilità dei parametri vitali in presenza di un intervento musicale. L'effetto rilassante della musica potrebbe essere la conseguenza dell'attenta combinazione di intonazione, melodia, armonia, tempo e ritmo che, nell'insieme, creano una struttura unica e prevedibile, consentendo al neonato una sorta di "aspettativa" su ciò che sta per ripetersi, come avviene nelle ninne nane (Haslbeck FB et al., 2020). La percezione uditiva coinvolge in primis le cellule dell'organo del Corti; a livello del nucleo del nervo acustico,

del nucleo olivare superiore e delle vie acustiche superiori, le note iniziano a trovare una collocazione spaziale che consente di individuare da quale direzione provengano. L'impulso procede attraverso le vie uditive ascendenti che decussano in parte, raggiungendo la corteccia uditiva di entrambe gli emisferi. Subito posteriormente all'area uditiva primaria, si localizza la parte associativa della corteccia uditiva, ossia il planum temporale. Diversi studi elettrofisiologici e neuroradiologici, nonché dosaggi di molecole neurotrasmettitorie, dimostrano che l'onda provocata dallo stimolo sonoro non si ferma alle cortecce acustica e associativa, ma arriva a coinvolgere, a seconda del tipo di sollecitazione musicale, i distretti corticali temporo-parietali di sinistra, le aree motorie, l'area limbica (responsabile del coinvolgimento emotivo) e l'ipotalamo con effetti sulle funzioni dell'omeostasi e sul controllo dell'immunità (Panizon F., 2008). Ciò spiegherebbe, in parte, alcuni degli effetti noti della musicoterapia in epoca neonatale e pediatrica. L'intervento musicale è utilizzato spesso anche come intervento di supporto già durante la gravidanza, per consentire una connessione tra l'ambiente uterino e l'ambiente esterno, e nel travaglio di parto, per facilitare e supportare le diverse fasi favorendo il rilassamento e la distrazione della madre (CAMT, n.d.). Diversi studi hanno mostrato che la musicoterapia interviene positivamente sulla stabilità dei parametri vitali dei neonati, in particolare sulla frequenza cardiaca e saturazione d'ossigeno. A tal proposito, è stato dimostrato che, adattandosi al pattern respiratorio del neonato, essa è in grado di supportare la regolazione e la stabilizzazione della frequenza respiratoria del prematuro, riducendo il verificarsi di episodi di apnea (Loewy J. et al. 2013; Saliba S. et al., 2018). Per quanto riguarda la modulazione del dolore, è stato studiato che la musicoterapia assieme anche alla stimolazione multisensoriale, è in grado di modificarne la percezione, poiché fornisce uno stimolo uditivo efficace che permette di distrarli dallo stimolo doloroso, diminuendo così la necessità di ricorrere ad agenti farmacologici (Stevens B. et al, 2000; Johnston CC et al., 2009). Una metanalisi del 2020, ha dimostrato che la musicoterapia applicata in NICU ha, inoltre, effetti benefici sui livelli di stress dei neonati, attenuandoli, ed ha un impatto positivo anche sulla nutrizione orale e, di conseguenza, sul recupero ponderale (Wei Y. et al., 2021). In una revisione

sistematica del 2016, viene sottolineato, invece, l'importante effetto che la musicoterapia esercita sulla stabilità del sonno dei neonati (Van der Heijden MJ et al., 2016). Infine, si tratta di un intervento ben tollerato, facilmente realizzabile, privo di effetti collaterali e con un buon rapporto costo-efficacia (Standley J., 2012; Bieleninik Ł. Et al., 2016). Alla luce di questi dati, la musicoterapia e altri tipi di interventi sonori sono di crescente importanza nelle unità di terapia intensiva neonatale, poiché c'è sempre maggiore consapevolezza del fatto che l'ambiente acustico, in questo contesto, possa influire sul benessere dei bambini (Stegemann T. et al., 2019). Preservare la funzione fisiologica del cervello in via di sviluppo è considerato un obiettivo chiave nella cura e nell'assistenza neonatale. È noto che l'attività neuronale precoce di un neonato prematuro è sensibile a una serie di fattori, come la compromissione cardiorespiratoria, altre comorbidità o farmaci e altri trattamenti. Le sfide attuali in questo contesto consistono nel definire misure che siano biologicamente rilevanti e clinicamente realizzabili, nonché ideare pratiche di terapia intensiva neonatale che consentano di preservare la corretta maturazione delle funzioni cerebrali (Vanhatalo S., 2018). Per questi motivi, la musicoterapia può essere utilizzata come strumento di cura innovativo e trattamento non farmacologico per promuovere uno sviluppo neurologico più sano per il neonato prematuro. La scelta di questo particolare argomento nasce dalla mia esperienza. Per circa tre anni ho prestato assistenza in un centro di psicomotricità per bambini con disabilità affiancando una terapeuta del settore. Fu proprio lei ad accennarmi di questa nuova pratica, ancora troppo poco conosciuta ed applicata. Da quel momento ho sviluppato un interesse personale per questo tipo di intervento tanto da interrogarmi sulla sua efficacia in altri ambiti, come quello neonatale. Ho voluto quindi condurre questa ricerca con l'auspicio che il mio lavoro possa fornire nuove conoscenze a riguardo e indurre gli operatori ad implementare l'impiego di tale pratica.

## **2 OBIETTIVO**

La musica come terapia non convenzionale è sempre più utilizzata nelle unità di terapia intensiva neonatale. Negli ultimi anni questa tecnica è stata oggetto di protocolli di studio sia osservazionali che sperimentali (Van der Heijden MJ et al., 2016). L'obiettivo principale di questo elaborato è quello di valutare, attraverso l'analisi delle evidenze scientifiche ad oggi disponibili, l'impatto e l'efficacia complessiva che la musicoterapia, impiegata singolarmente o in combinazione con altri interventi, ha sullo sviluppo neurologico dei neonati prematuri ricoverati presso i reparti di terapia intensiva neonatale. Secondariamente, questo lavoro si propone di fornire una guida o dei riferimenti normativi su come poter utilizzare al meglio le stimolazioni uditive affinché esse risultino efficaci nel promuovere risultati specifici a beneficio dei neonati.

## **3 MATERIALI E METODI**

### **3.1 Disegno dello studio**

Per realizzare questo obiettivo è stata condotta una revisione sistematica della letteratura, finalizzata ad elaborare una sintesi critica delle evidenze prodotte dagli studi scientifici disponibili, attraverso l'analisi dell'impatto che i vari tipi di stimolazione uditiva hanno sullo sviluppo neurologico del pretermine.

### **3.2 Strategie di ricerca**

Lo studio è stato avviato per rispondere al seguente quesito:

“Secondo quanto riportato in letteratura, la musicoterapia applicata ai neonati prematuri in terapia intensiva neonatale ha degli effetti benefici sullo sviluppo neurologico del neonato?”

L'intervento “musicoterapia” è stato definito come ogni possibile stimolazione uditiva di tipo strumentale o vocale, somministrata dal vivo o registrata, che

contenga elementi musicali tipici come ritmo o melodia. Tale procedura doveva essere effettuata durante la degenza ospedaliera, in qualunque momento tra l'evento nascita e la dimissione del neonato.

L'indagine è stata costruita secondo il modello PICO: (Tabella 1)

	<b>Parole chiave</b>	<b>Keywords</b>
<b>Popolazione</b>	Neonato prematuro in terapia intensiva neonatale	Preterm infant, Premature infant, neonate, neonatal intensive care unit (NICU)
<b>Intervento</b>	Applicazione della musicoterapia (da sola o in combinazione con altre tecniche)	Music therapy
<b>Confronto</b>	Terapia convenzionale	Standard care
<b>Outcome</b>	Impatto ed efficacia della musicoterapia sullo sviluppo neurologico dei neonati	Neurodevelopment, development, neurological functioning

Tabella 1. Schematizzazione del quesito secondo il modello PICO

A tale scopo sono stati interrogati i seguenti tre motori di ricerca: PubMed, Cochrane Library ed Embase. Per la ricerca sono state utilizzate le parole chiave

indicate nella tabella sopraindicata variamente combinate attraverso l'impiego degli operatori booleani, allo scopo di non trascurare neanche un articolo utile.

È stata inoltre effettuata l'analisi dei riferimenti bibliografici degli articoli inclusi e delle review pertinenti al nostro argomento, includendo in tale modo eventuali articoli sfuggiti alla ricerca primaria. Per la selezione degli studi sono stati utilizzati invece dei criteri di inclusione ed esclusione.

I criteri di inclusione erano i seguenti:

1. Popolazione analizzata: neonati prematuri ossia di età gestazionale compresa tra 23+0 e 36+6 settimane
2. Setting: ospedaliero - TIN o Patologie Neonatali
3. Tipologia di studi: trials clinici, trials clinici randomizzati controllati, revisioni sistematiche
4. Tipologia di intervento: MT isolata o MT associata ad altri interventi di stimolazione
5. Lingua: inglese/italiano

Sono stati accettati gli studi clinici che prevedevano l'intervento musicoterapeutico eseguito dal personale delle unità di patologia neonatale/TIN (medici, infermieri) così come dalle famiglie, opportunamente guidate, o da un musicoterapeuta o da altro caregiver. Per la valutazione dell'efficacia sono state accettate varie scale di valutazione del neurosviluppo, purché fossero strumenti standardizzati e validati, indipendentemente dall'epoca di vita o dal setting in cui venivano somministrate (NICU o regime ambulatoriale). In particolare, sono stati considerati validi tutti gli studi scientifici che impiegassero una delle seguenti scale:

- GMA: general movement assessment (sec. Prechtl) comprensivo del GMOS (general movement optimality score)
- NNNS: NICU network neurobehavioral scale
- HNNE: Hammesmith neonatal neurological assessment
- INFANIB: Infant neurological international battery

- TIMP: test of infant motor performance
- Bayley Scales of Infant and Toddler development (BSID-II e III)
- Wechsler Preschool and Primary Scale of intelligence.revised (WPPSI-R)
- Griffith Scale
- MSEL (Mullen Scales of Early Learning),
- NBNA (Neonatal Behavioral Neurological assessment total cluster scores)
- New Ballard Score

I criteri di esclusione impostati invece erano:

1. Tematica non pertinente
2. Review narrative, editoriali, case reports, lettere
3. Studi ancora in corso, incompleti o non pubblicati
4. Interventi svolti in comunità o in setting extraospedaliero
5. Outcome diverso dal neurosviluppo

Non è stato introdotto alcun limite temporale di pubblicazione degli articoli.

Dopo aver individuato gli articoli potenzialmente elegibili tramite l'applicazione delle stringhe di ricerca, sono stati esclusi quelli che comparivano in duplice copia nei diversi database. I lavori residui sono stati ulteriormente scremati, previa lettura del titolo e in alcuni casi dell'abstract, per eliminare quelli che non soddisfacevano i criteri di inclusione. Non è stato possibile contattare i singoli autori per ottenere maggiori informazioni quando i dati reperiti erano incompleti. La modalità di selezione degli articoli è stata successivamente tradotta in veste grafica in un diagramma di flusso. Selezionati gli studi di interesse, ciascuno di essi è stato sottoposto ad analisi qualitativa per cui sono stati evidenziati autore, anno di pubblicazione, nazione in cui viene realizzato, partecipanti (numero, età gestazionale), tipo e disegno dello studio, intervento (tipo, durata, frequenza, esecutore) e risultati (metodo di misurazione). Gli studi sono stati, inoltre, sottoposti all'analisi dei bias sulla base del "Cochrane risk of bias assessment tool", che prende in esame la randomizzazione, la cecità, la completezza dei dati e dei risultati. Sulla base dei risultati ottenuti, è stata realizzata una tabella



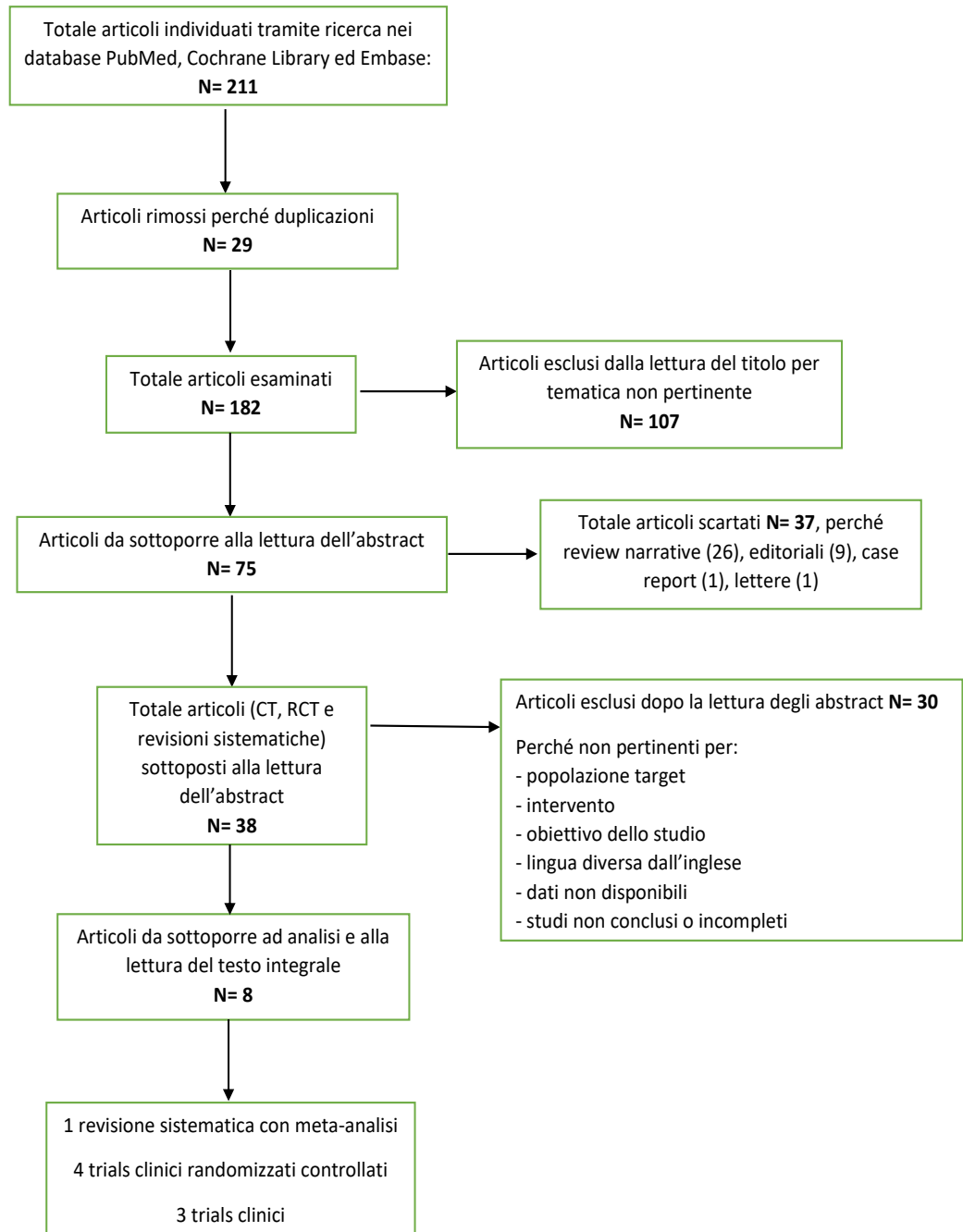
riassuntiva in cui venivano specificati i rischi di bias esistenti classificati in “low risk of bias”, “high risk of bias” e “unclear risk”.

La valutazione degli studi è avvenuta tenendo conto della gerarchia delle fonti EBM e della suddivisione in classi di evidenza scientifica.

#### **4 RISULTATI**

La stringa di ricerca impiegata nelle diverse banche dati (PubMed, Cochrane Library and Embase) ha prodotto un totale di 211 articoli. Di questi 29 sono stati rimossi poiché erano articoli duplicati nei diversi database. Ulteriori 107 studi sono stati esclusi dall’analisi per tematica non pertinente, individuata già dalla lettura del titolo. Dei rimanenti 75 articoli, 37 articoli sono stati scartati perché si trattava di review narrative (26), editoriali (9), case report (1) e lettere (1). Di conseguenza, sono stati sottoposti alla lettura dell’abstract 38 studi, i quali erano trials clinici, trials clinici randomizzati e revisioni sistematiche. Ulteriori 30 articoli sono stati esclusi dopo la lettura dell’abstract poiché non erano pertinenti per diversi motivi: popolazione target, tipo di intervento, obiettivo dello studio, lingua diversa dall’inglese, oppure perché i dati relativi all’intervento o ai risultati non erano disponibili o si trattava di studi ancora in corso o incompleti. In conclusione, sono stati selezionati 8 studi che corrispondevano ai criteri di inclusione: 1 revisione sistematica con metanalisi, 4 trials clinici randomizzati e 3 trials clinici.

## 4.1 Diagramma di selezione dei dati



## 4.2 Tabelle di estrazione dei dati

Le principali caratteristiche degli studi analizzati sono state schematizzate nelle tabelle che seguono.

<b>Autore, anno di pubblicazione, titolo</b>	Aita Marilyn et al., 2021 “Effectiveness of interventions on early neurodevelopment of preterm infants: a systematic review and meta-analysis”
<b>Disegno dello studio</b>	Revisione sistematica e meta-analisi
<b>Obiettivo della metanalisi</b>	L'obiettivo di questa revisione sistematica e meta-analisi era valutare l'efficacia sul neurosviluppo dei neonati pretermine di vari tipi di interventi iniziati durante il ricovero in terapia intensiva neonatale.
<b>Studi inclusi (numero, caratteristiche)</b>	N= 12 studi, studi randomizzati controllati/clinici [RCT] e un RCT pilota: di questi solamente 3 articoli prendono in esame la musicoterapia, in 1 caso come intervento isolato (Nakhwa PK et al. 2017) e in 2 studi come intervento integrato in un approccio di stimolazione multisensoriale (Kanagasabai PS et al. 2013 e Zeraati H et al. 2018)
<b>Popolazione</b>	Revisione sistematica: Neonati pretermine nati tra 24 e 36 <sup>6/7</sup> settimane di gestazione  Nakhwa et al.: N=36 prematuri, GA media: 33 settimane  Kanagasabai PS et al.: N=50 prematuri, GA: 28-36 settimane  Zeraati H et al.: N=80 prematuri, GA: 32-36 settimane
<b>Setting</b>	Nakhwa et al.: Terapia intensiva neonatale, India  Kanagasabai PS et al.: Terapia intensiva neonatale, India  Zeraati H et al.: Terapia intensiva neonatale, Iran

<p><b>Intervento attuato</b></p>	<p>Nakhwa et al.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gruppo sperimentale: Ninna nanna (intensità da 30 a 40 dB), 3 volte a settimana × 30 minuti per un totale di 3 settimane.</li> <li>- Gruppo di controllo: Standard Care</li> </ul> <p>Kanagasabai PS et al.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gruppo sperimentale programma di stimolazione multisensoriale <b>ATVV</b> : Auditory- Ninna nanna dolce (30–40 dB) per 3 min. utilizzando un piccolo altoparlante e un lettore mp3 ; Tactile - Massaggio carezzevole per 3 min in senso cranio-caudale; Visual - Scheda di stimolazione visiva in bianco e nero appesa a una distanza di 8–10 pollici dal viso del neonato per 3 minuti; Vestibular - Dondolio orizzontale e verticale per 3 min. Intervento somministrato per 12 minuti totali per 5 giorni a settimana fino alla dimissione</li> <li>- Gruppo di controllo: Standard Care</li> </ul> <p>Zeraati H et al.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gruppo sperimentale: Stimolazione multisensoriale- uditiva (ninna nanna, da 30 a 40 dB per 3 min), tattile (3 min massaggio), visiva (3 min cartellino nero e bianco), vestibolare (dolce dondolio per 3 min). Eseguito per 12 min/sessione per 5 sedute a settimana fino alla dimissione dalla TIN.</li> <li>- Gruppo di controllo: Standard Care</li> </ul>
<p><b>Misurazione risultato</b></p>	<p>Nakwa et al.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sviluppo neuromotorio → TIMP (Test of infant motor performance)</li> <li>- Sviluppo neurologico → Scala Infant Neurological International Battery (INFANIB)</li> </ul> <p>Entrambe somministrate al tempo 0 e predimissione</p> <p>Kanagasabai PS et al.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sviluppo neuromotorio → INFANIB</li> </ul> <p>Valutazione eseguita a 40 settimane di età corretta</p>

	Zeraati H et al.: - Sviluppo neuromuscolare → New Ballard Score Eseguito alla dimissione
<b>Risultato finale</b>	Nakhwa et al.: I neonati del gruppo sperimentale avevano uno sviluppo neuromotorio e neurologico significativamente migliore rispetto ai neonati del gruppo di confronto sia per la scala TIMPS ( $p = 0,01$ ) che per l'INFANIB ( $p = 0,01$ )  Kanagasabai PS et al.: I neonati nel gruppo sperimentale avevano uno sviluppo neuromotorio significativamente migliore rispetto ai neonati del gruppo di confronto ( $p = 0,0005$ )  Zeraati H et al.: i neonati del gruppo sperimentale avevano uno sviluppo neuromuscolare significativamente migliore dopo l'intervento rispetto ai neonati del gruppo di confronto ( $p < 0,00001$ ).

<b>Autore, anno di pubblicazione, titolo</b>	Bos Mai et al.; 2021 “Pilot study finds that performing live music therapy in intensive care units may be beneficial for infants’ neurodevelopment”
<b>Partecipanti (numero, età gestazionale, caratteristiche)</b>	N = 12 di cui 10 neonati pretermine e 2 a termine, GA = mediana di 26,7 settimane
<b>Setting dello studio</b>	Terapia intensiva neonatale presso il Beatrix Children's Hospital, University Medical Center Groningen, Paesi Bassi
<b>Obiettivo dello studio</b>	Valutare gli effetti della musicoterapia dal vivo, eseguita da un musicoterapeuta neonatale certificato, sul neurosviluppo
<b>Disegno e tipologia di studio</b>	Studio pilota, 1 unico gruppo di sperimentazione con controllo interno (pre e post-intervento)

<b>Intervento attuato</b>	I neonati hanno ricevuto circa 15 minuti di musicoterapia, adattata al loro stato comportamentale. I bambini nel sonno tranquillo ricevevano musica rilassante, concorde con la loro attività respiratoria. I neonati in sonno attivo o veglia tranquilla ricevevano musica d'improvvisazione coerente con la loro tensione muscolare e pattern respiratorio. Gli interventi musicali erano realizzati impiegando una chitarra acustica, un disco Ocean e una voce. Questi erano basati sul metodo First Sound RBL (Rhythm, Breath and Lullaby), che mira a simulare i suoni intrauterini e a ridurre il disagio e lo stress. Un disco Ocean è un tamburo rotondo con sfere di metallo che produce suoni mentre il terapeuta si muove. Quando è stata utilizzata la chitarra, il terapeuta ha utilizzato "Song of Kin", ossia canzoni selezionate tra quelle conosciute dai genitori e modificate per assomigliare a una ninna nanna, o la ninna nanna "Twinkle Twinkle Little Star"
<b>Misurazione risultato</b>	I neonati sono stati videoregistrati in posizione supina, per circa 15-30 minuti prima della musicoterapia e per 1 ora dopo l'intervento. Le registrazioni sono state valutate utilizzando il General Movement Optimality Score (GMOS) ad un'età gestazionale media di 31,9 settimane. Sono state registrate le differenze nel GMOS prima e dopo la terapia. Sono state realizzate un totale di 32 registrazioni, 16 prima e 16 dopo la musicoterapia, perché 2 bambini sono stati registrati due volte e uno è stato registrato 3 volte.
<b>Risultato finale</b>	Il GMOS mediano prima della terapia è risultato significativamente più basso rispetto al post-intervento (delta GMOS: 7 punti) ( $p < 0,001$ ). C'è stato, dunque, un miglioramento sostanziale in GMOS dopo l'intervento musicale. L'unica associazione tra la variazione del GMOS e le caratteristiche del paziente era correlata al tipo di supporto respiratorio: i bambini in CPAP - rispetto a quelli in respiro spontaneo o in ossigenoterapia a bassi/alti flussi - presentavano un outcome peggiore ma comunque sempre statisticamente significativo ( $p=0.004$ ).

<b>Autore, anno di pubblicazione, titolo</b>	Span Lois C et al.; 2021 “Combining Kangaroo Care and Live-Performed Music Therapy: Effects on Physiological Stability and Neurological Functioning in Extremely and Very Preterm Infants”
<b>Partecipanti (numero, età gestazionale, caratteristiche)</b>	N= 29, GA < 32 sett., PN < 2000 gr Di questi 17 hanno completato entrambi gli interventi. GA mediana: 26,0 settimane.
<b>Setting dello studio</b>	Terapia intensiva neonatale dell’University Medical Center Groningen, Paesi Bassi
<b>Obiettivo dello studio</b>	Studiare l'effetto sui patterns fisiologici e sullo sviluppo neurologico dei pretermine della musicoterapia eseguita dal vivo (LPMT), da sola o in combinazione con la Kangaroo Care (KC)
<b>Disegno e tipologia di studio</b>	Clinical trial, prospettico, cross over, con controllo interno (pre-post intervento)
<b>Intervento attuato</b>	I neonati hanno ricevuto complessivamente 6 sessioni di LPMT di circa 15 min ciascuna, ma solo due sessioni sono state prese in esame nello studio: una in cui veniva solamente somministrata la musicoterapia dal vivo e l’altra in associazione con la Kangaroo (ossia dopo l’ascolto musicale i genitori proseguivano la KC per almeno altri 30’). Il controllo era intra-gruppo tra il pre e il post-intervento e tra i due gruppi.  Un musicoterapeuta certificato ha eseguito l’intervento.  LPMT si basava sul metodo Rhythm, Breath and Lullaby. Il musicoterapeuta ha eseguito due interventi musicali suonando melodie improvvisate. Il tipo di strumento è stato appositamente selezionato per ogni sessione e dipendeva dall’età gestazionale e dal livello dello sviluppo del bambino.  Strumenti impiegati: Ocean disc, voce (“song of kin”, ninna nanna), arpeggi con la chitarra.

<b>Misurazione risultato</b>	Per la valutazione del neurosviluppo è stato impiegato il metodo General Movement Assessment (GMA), comprensivo del General Movement Optimality Score (GMOS), mediante registrazione dei neonato prima e dopo entrambi gli interventi per un minimo di 30 min. I GM sono stati distinti in normali e anormali, nelle categorie repertorio “poor” (lento, monotono, poco articolato), “cramped synchronized” (movimenti sincronizzati crampiformi) e “chaotic movements” (movimenti rigidi, bruschi, poco armoniosi). Eseguite: 68 registrazioni, 17 prima e 17 dopo LPMT e 17 prima e 17 dopo LPMT combinata con KC.
<b>Risultato finale</b>	Non si è riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa tra il pre e il post-intervento né per la live-performed music therapy (p=0.20) né per l’approccio combinato LPMT + KC (p=0.86).  Ad un analisi post-hoc, si è rilevato che mostravano un miglioramento più evidente del punteggio GMOS coloro che venivano sottoposti agli interventi ad un’età postnatale > 7 giorni rispetto a quelli esposti nella prima settimana di vita ma anche questo dato non è supportato statisticamente.

<b>Autore, anno di pubblicazione, titolo</b>	Zampatti Noemi et al., 2021  “The impact of music therapy on stress, functional gastrointestinal disorders and psychomotor development: a prospective randomized controlled study in preterm infants”
<b>Partecipanti (numero, età gestazionale, caratteristiche)</b>	N= 86 neonati, GA< 36 sett. Peso < 1500 gr
<b>Setting dello studio</b>	Terapia intensiva neonatale, Italia (Varese)
<b>Obiettivo dello studio</b>	Lo scopo di questo studio era di valutare l'impatto della musicoterapia sullo stress e sui disturbi gastrointestinali funzionali in una coorte di neonati pretermine. Viene valutato il neurosviluppo come outcome secondario.



<b>Disegno e tipologia di studio</b>	Studio randomizzato controllato non in cieco
<b>Intervento attuato</b>	Gruppo attivo: musicoterapia Gruppo di controllo: standard care  L' intervento musicoterapico veniva iniziato tra il 7°-15° giorno di vita e si basava su sessioni di musica dal vivo (brani suonati e ninne nanne cantate dai genitori) e di musica registrata. Durante la degenza ospedaliera, le sessioni venivano effettuate 3 volte/giorno per 3 giorni/settimana per un massimo di 30 min. al giorno. Dopo la dimissione il musicoterapeuta organizzava una seduta di musicoterapia di 30 min. una volta alla settimana, fino al 12° mese di vita
<b>Misurazione risultato</b>	Lo sviluppo psicomotorio veniva valutato mediante scala di Griffith a 12 mesi.
<b>Risultato finale</b>	Nel gruppo attivo si è registrato alla scala di Griffith un punteggio globale e per tutti i domini dello sviluppo cognitivo nettamente superiore ( $P = < 0,0001$ ).

<b>Autore, anno di pubblicazione, titolo</b>	Gao Haixia et al.; 2021 “Effect of combined pharmacological, behavioral, and physical interventions for procedural pain on salivary cortisol and neurobehavioral development in preterm infants: a randomized controlled trial”
<b>Partecipanti (numero, età gestazionale, caratteristiche)</b>	N= 76, GA = tra 28 e 36 sett Gruppo sperimentale: 38 neonati Gruppo di controllo: 38 neonati
<b>Setting dello studio</b>	Terapia intensiva neonatale, Cina
<b>Obiettivo dello studio</b>	Lo studio valuta l'effetto di un intervento combinato, comprensivo di musicoterapia, durante ripetute procedure dolorose, sullo sviluppo neurocomportamentale precoce nei pretermine.

	Valuta inoltre efficacia di tale intervento sul dolore procedurale e la variazioni dei livelli di cortisolo al momento della dimissione dalla NICU.
<b>Disegno e tipologia di studio</b>	Studio randomizzato controllato (RCT)
<b>Intervento attuato</b>	<p>Gli interventi combinati comprendevano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- massaggio del corpo del neonato della durata di 6-8 min eseguito 10' prima della procedura,</li> <li>- musica del tipo Smart Baby Lullaby veniva erogata in continuo da un lettore audio da 10' prima della procedura fino al termine della stessa,</li> <li>- soluzione glucosata 20% alla dose di 0.2 ml/kg, somministrata direttamente nella bocca del neonato 2 min. prima della procedura,</li> <li>- ciuccio in silicone per stimolare la suzione non nutritiva fino a 10' dopo il termine della procedura.</li> </ul> <p>L'intervento veniva garantito in occasione di ogni singola procedura dolorosa a cui il neonato veniva sottoposto durante il ricovero.</p> <p>La Standard care prevedeva solamente massaggio e suzione non nutritiva durante la procedura.</p>
<b>Misurazione risultato</b>	La valutazione neurologica è stata eseguita mediante la scala NBNA (Neonatal Behavioral Neurological Assessment) a 40 settimane di età gestazionale corretta.
<b>Risultato finale</b>	I neonati del gruppo sperimentale presentavano migliori punteggi nel neurocomportamento ( $p=0.015$ ), nel tono passivo ( $p=0.022$ ) e nella valutazione dei riflessi primari ( $p=0.007$ ). Il punteggio globale di NBNA era significativamente più alto nel gruppo di interventi combinati rispetto al gruppo di cure standard (36,0 vs 33,2, $p=0.008$ ). Nel gruppo attivo il numero di neonati che presentava un punteggio indicativo di "sviluppo adeguato" era significativamente superiore al gruppo di controllo ( $p=0.036$ ).

	Infine, i migliori punteggi nella valutazione neurologica si osservavano nei neonati che presentavano minori livelli di cortisolo.
--	--

<b>Autore, anno di pubblicazione, titolo</b>	Detmer Michael R. et al.; 2020 “Multimodal Neurologic Enhancement Improves Preterm Infants’ Developmental Outcomes: A longitudinal Pilot Study”
<b>Partecipanti (numero, età gestazionale, caratteristiche)</b>	N = 84 tot., di cui solo 48 terminano lo studio, GA < 32 settimane. Gruppo sperimentale: MNE (Multimodal Neurologic Enhancement) Gruppo controllo: Standard Care
<b>Setting dello studio</b>	Terapia intensiva neonatale, Kentucky, USA
<b>Obiettivo dello studio</b>	Lo scopo di questo studio era di identificare gli effetti a lungo termine sullo sviluppo neurologico del processo di MNE sui neonati pretermine ricoverati in NICU
<b>Disegno e tipologia di studio</b>	Randomized controlled trial
<b>Intervento attuato</b>	L’intervento MNE comprendeva diverse stimolazioni: uditiva, tattile (gentle touching in senso cranio-caudale), vestibolare (dondolio sincrono con la musica) e visiva (contatto visivo con il musicoterapeuta o il genitore). Lo stimolo uditivo consisteva in un canto di ninna nanna dolce e sussurrata nei maschi, accompagnato da arpeggi eseguiti con una chitarra nelle femmine. Tale intervento veniva praticato 2/3 volte a sett. per una durata di 20 min, durante tutta la permanenza in NICU.
<b>Misurazione risultato</b>	Per le misure di outcome si è ricorso alla Mullen Scales of Early Learning (MSEL) che analizza abilità motoria grossolana e fine, ricezione visiva, linguaggio ricettivo ed espressivo e all’Early learning Composite Score (punteggio composito di

	<p>apprendimento precoce che riflette il livello intellettuale globale).</p> <p>MSEL è stata valutata tra i 3 e i 4,5 mesi di vita in occasione dell'appuntamento di follow-up.</p>
<b>Risultato finale</b>	<p>Il gruppo sperimentale ha ottenuto risultati significativamente migliori rispetto al gruppo di controllo nella ricezione visiva (<math>p=0.016</math>) e nel punteggio complessivo generale intellettuale (<math>p=0.031</math>), mentre i punteggi della scala motoria e linguistica non hanno raggiunto la significatività.</p>

<b>Autore, anno di pubblicazione, titolo</b>	<p>Pineda Roberta et al.; 2020</p> <p>“A Pilot Study Demonstrating the Impact of the Supporting and Enhancing NICU Sensory Experiences (SENSE) Program on the Mother and Infant”</p>
<b>Partecipanti (numero, età gestazionale, caratteristiche)</b>	<p>N = 80 neonati prematuri, GA &lt; 32 sett.</p> <p>Gruppo sperimentale: 30</p> <p>Gruppo di controllo: 50</p>
<b>Setting dello studio</b>	<p>Terapia intensiva neonatale, St. Louis, Missouri, USA</p>
<b>Obiettivo dello studio</b>	<p>Valutare l'impatto del programma SENSE, somministrato ai neonati pretermine durante il ricovero in terapia intensiva neonatale, sugli esiti neurologici e neurocomportamentali dei neonati</p>
<b>Disegno e tipologia di studio</b>	<p>Clinical trial, non randomizzato</p>
<b>Intervento attuato</b>	<p>Gruppo attivo: programma SENSE</p> <p>Gruppo di controllo: standard care.</p> <p>Il programma SENSE prevedeva un'esposizione quotidiana dei neonati a stimolazioni uditive (tra cui musicoterapia), tattili (massaggio, skin to skin), vestibolari (dondolio), cinestesiche e visive (luce fioca e alternata) durante il ricovero in NICU.</p> <p>A seconda dell'età gestazionale e della tolleranza del bambino agli stimoli, gli interventi uditivi</p>

	<p>consistevano nella somministrazione di musica per un tempo complessivo minimo di 3 ore.</p> <p>Il programma SENSE veniva eseguito dai genitori opportunamente formati; in loro assenza, da un team di laureati in terapia occupazionale</p>
<b>Misurazione risultato</b>	All'età equivalente al termine (tra 37 e 41 settimane PMA), prima della dimissione dalla terapia intensiva neonatale, il neurosviluppo veniva valutato con l'Hammersmith Neonatal Neurological Assessment (HNNE). Come outcome secondario è stato valutato anche il neurocomportamento mediante scala NNNS (Network Neurobehavioral Scale)
<b>Risultato finale</b>	I bambini che avevano ricevuto il programma SENSE presentavano punteggi più alti relativamente al HNNE ( $p < 0.001$ ). Per quanto riguarda l'outcome secondario, mostravano una minore asimmetria posizionale e nel movimento ( $p = 0.02$ ), che però era l'unica differenza statisticamente significativa relativamente al neurocomportamento.

<b>Autore, anno di pubblicazione, titolo</b>	<p>Khurana S. et al. 2019</p> <p>“Effect of structured neonatal physical therapy (SNP) intervention on neurobehavior and quality of general movements in moderate to late preterm (MLP) infants”</p>
<b>Partecipanti (numero, età gestazionale, caratteristiche)</b>	<p>N= 60 neonati, GA: 32 settimane 0/6 giorni – 36 settimane 6/7 giorni</p> <p>Gruppo attivo: 30 neonati</p> <p>Gruppo di controllo: 30 neonati</p>
<b>Setting dello studio</b>	Unità di terapia intensiva neonatale, India
<b>Obiettivo dello studio</b>	Il presente studio ha lo scopo di misurare l'efficacia di un intervento multisensoriale (comprensivo di sedute di musicoterapia) associato alla fisioterapia sul neurosviluppo dei prematuri
<b>Disegno e tipologia di studio</b>	Studio randomizzato controllato (RCT)

<b>Intervento attuato</b>	<p>Dopo la valutazione di base (eseguita a 48 ore di vita), i neonati sono stati randomizzati in due gruppi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gruppo attivo: intervento quotidiano basato sulla pratica di terapia fisica, posizionamento, compressioni articolari, rilassamento muscolare, massaggi, stimolazione visiva, stimolazione vestibolare e musicoterapia (20 ± 7) sedute</li> <li>- Gruppo di controllo: standard care</li> </ul>
<b>Misurazione risultato</b>	<p>Le rilevazioni di outcome sono state effettuate al momento della dimissione e confrontate con il tempo 0 (48 ore di vita).</p> <p>La valutazione del neurosviluppo è stata eseguita mediante ricorso al General Movement Assessment (GMA) ossia l'analisi del repertorio di movimenti spontanei dei neonati.</p> <p>E' stato considerato indicativo di miglioramento il passaggio da un repertorio "poor" ad un repertorio "normal" di movimento.</p>
<b>Risultato finale</b>	<p>Al tempo 0, il 96,6% dei bambini nel gruppo di controllo e il 93,3% dei bambini nel gruppo di intervento presentava un repertorio "poor" alla valutazione dei General Movements. Dopo l'intervento, il 43,3% dei bambini nel gruppo di intervento e il 17,2% del gruppo di controllo mostrava un repertorio "normal" (p=0,042).</p>

## 5 DISCUSSIONE

Nonostante nelle ultime decadi la ricerca si sia arricchita di numerosi studi che valutano l'efficacia della musicoterapia e ne documentano i benefici, questa ad oggi non viene ancora considerata una pratica routinaria nei reparti di terapia intensiva neonatale. La sua efficacia sul controllo del dolore, sulla stabilizzazione dei parametri vitali, sulla relazione diadica madre-figlio, sul bonding e sulla crescita neonatale è stata ampiamente studiata in rigorose review sistematiche e in numerosi randomized clinical trials, mentre altre aree di indagine sono state poco affrontate in letteratura. In particolare, pochi studi scientifici, fino ad ora, hanno trattato la relazione tra l'intervento musicoterapeutico e lo sviluppo neurologico del neonato pretermine. Non risulta, inoltre, che esistano revisioni sistematiche già pubblicate che si occupino di esaminare in modo specifico tale relazione. È presente soltanto un protocollo di meta-analisi volto ad analizzare proprio questo aspetto e pubblicato nel registro dei protocolli del Cochrane Database of Systematic Reviews ma, ad oggi, non risulta ancora aver prodotto risultati (Haslbeck FB et al., 2019). Le cure assistenziali attualmente applicate in terapia intensiva neonatale in Italia sono state codificate dalla società italiana di neonatologia (SIN) che ha elaborato il concetto di "care neonatale", una modalità di gestione del neonato che comprende al suo interno un insieme di procedure ed attività che hanno l'obiettivo di ridurre tutte le sorgenti di stress e di conseguenza anche i comportamenti compensatori negativi che ne scaturiscono e di promuovere le competenze di autoregolazione del neonato affinché sviluppi una normale organizzazione della motricità, degli stati comportamentali e delle capacità relazionali. Tali aspetti delle cure neonatali hanno assunto negli ultimi anni la stessa valenza assistenziale delle più avanzate metodiche applicate in TIN e, per questo, sono stati fatti propri sia dal personale medico che infermieristico attraverso continui programmi di sensibilizzazione "sul campo" per migliorare il contesto ambientale. Questo risulta fondamentale in quanto, l'ambiente extrauterino, con le sue stimolazioni visive, uditive, tattili, dolorifiche a cui il neonato pretermine è generalmente sottoposto, è da considerare un fattore di rischio maggiore nel normale processo di maturazione delle funzioni cerebrali e

va modificato di conseguenza, in funzione delle fasi e delle caratteristiche del livello maturativo raggiunto dal singolo individuo (Colombo G., 2011). È stato riscontrato, infatti, che nei bambini nati prima delle 28 settimane di gestazione un certo grado di disabilità neurologica può verificarsi fino al 40% dei casi. Essa può manifestarsi in diversi modi, come funzione esecutiva compromessa, punteggi nel QI borderline o medio-bassi, disturbo da deficit di attenzione ed iperattività, deficit nel linguaggio, disturbi visivo-motori e problemi comportamentali, tutti fattori che influiscono negativamente sul rendimento scolastico durante le età successive e che possono avere ripercussioni anche nell'età adulta (Detmer MR et al., 2020). Ad oggi, però, nonostante nelle ultime decadi la ricerca si sia arricchita di numerosi studi che valutano l'efficacia di nuove pratiche allo scopo di migliorare l'ambiente della terapia intensiva neonatale, l'intervento musicale non è stato ancora ufficialmente inserito nelle pratiche previste dal programma della "care neonatale". Questo può essere giustificato da due aspetti: dal fatto che in letteratura l'intervento musicoterapeutico non è ancora standardizzato, anzi è presente un'estrema variabilità in termini di tipo di esposizione musicale, di mezzi di somministrazione della musica o dell'età dei soggetti esposti, e dal fatto che non è stata ancora fornita una chiara comprensione di come l'esperienza musicale influisca sul neonato prematuro e sulle sue caratteristiche peculiari, determinando gli effetti osservati a livello fisiologico e neurologico. Il nostro lavoro di ricerca aveva l'obiettivo di individuare le evidenze scientifiche disponibili in letteratura sull'efficacia della musicoterapia sullo sviluppo neurologico del pretermine e valutare se sono tali da giustificarne l'ingresso nella routine assistenziale delle realtà ospedaliere. La ricerca effettuata ha portato alla selezione di otto studi in totale che rispondono al nostro quesito. Le popolazioni studiate si componevano esclusivamente di neonati prematuri, ovvero con un'età gestazionale compresa tra 23+0 e 36+6 settimane, ad eccezione del solo studio pilota di Bos M. et al., in cui sono stati inclusi anche due neonati a termine. Tuttavia, vista la strutturazione del lavoro e considerata l'opportunità di includere i risultati di questo studio, si è deciso di comprenderlo comunque nella nostra ricerca, anche se presentava questa minima discrepanza.



Invece, per quanto riguarda i criteri di inclusione dei neonati in oggetto di studio, erano rappresentati, nella totalità dei lavori scelti, da condizioni cliniche stabili, che garantivano ad essi l' idoneità per poter essere sottoposti alla sperimentazione. L'intervento che abbiamo analizzato per la nostra revisione comprendeva sia la musicoterapia come intervento singolo, sia come intervento combinato ad un altro, come ad esempio assieme alla KC nel caso dello studio di Span et al., ed infine anche come intervento di stimolazione uditiva inserito all'interno di un programma di stimolazione multisensoriale complessa. Anche la descrizione degli standards di cura era molto diversa tra gli studi coinvolti, e a volte non veniva neanche dettagliata. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che gli standards di cura seguono specifiche linee guida, che riflettono sia l'evoluzione dell'assistenza in neonatologia nei diversi paesi in cui sono stati effettuati gli studi inclusi, sia il tipo di design ambientale della terapia intensiva neonatale. Nella quasi totalità degli studi inclusi, l'intervento sperimentale veniva confrontato con cure standard tradizionali applicate al gruppo di controllo, ad eccezione dello studio pilota di Bos M. et al., e dello studio di Span et al. (Bos M. et al., 2021; Span LC et al., 2021) dove mancava un gruppo di controllo e la valutazione veniva eseguita pre-post-intervento. Per quanto riguarda invece, la rilevazione dell'effetto prodotto dall'intervento sperimentale, la valutazione è stata effettuata in maniera diversa in ciascuno studio. Sono stati impiegati diversi strumenti di valutazione del neuro-sviluppo validati e riconosciuti a livello internazionale attraverso i quali è stato possibile ottenere dei risultati oggettivi. Tre delle indagini selezionate per la nostra ricerca (Bos M. et al, 2021; Span LC et al., 2021; Khurana S. et al., 2019), hanno valutato gli effetti della musicoterapia sullo sviluppo neurologico utilizzando il sistema valutativo dei General Movements, che è uno dei metodi più affidabili per valutare il funzionamento neurologico precoce. Il Prechtl General Movement Assessment (GMA) è in grado di valutare, infatti, l'integrità del sistema nervoso nelle primissime fasi della vita. È uno strumento valido e predittivo per identificare i neonati a rischio di deficit neuromotori, poiché i movimenti generali anormali (GM) possono riflettere le menomazioni delle aree cerebrali coinvolte nello sviluppo cognitivo (Einspieler C. et al., 2016). Esso si avvale

anche del GMOS (General Movement Optimality Score) che è un punteggio che valuta le caratteristiche del movimento sia in modo complessivo che relativamente ai singoli distretti corporei (collo, tronco, arti superiori, arti inferiori): punteggi più alti indicano un miglior pattern motorio e sono predittivi di una miglior evoluzione clinica (Bos M. et al., 2021). Negli studi di Bos e Span, il GMOS è stato valutato prima e dopo aver eseguito la musicoterapia in modo tale da poter mettere in evidenza eventuali modifiche nel punteggio. Nello studio di Span et al., non sono state individuate differenze statisticamente significative tra i punteggi precedente e successivo all'intervento MT, ad indicare che il trattamento sperimentale non aveva nessun effetto immediato sul funzionamento neurologico. Tuttavia, il punteggio GMOS può essere influenzato da molti fattori durante la prima settimana dopo la nascita. È possibile quindi, che i potenziali effetti positivi sul funzionamento neurologico siano mitigati da queste variabili. Inoltre, la ridotta distanza tra le registrazioni dei GM e l'intervento, così come i brevi tempi di registrazione introducono dei bias importanti in questo studio. Nello studio di Bos et al., che analizzava gli effetti della musica dal vivo, invece, c'è stato un miglioramento sostanziale nel punteggio dopo l'intervento, fatta eccezione per i neonati in supporto ventilatorio con CPAP, dove è stato osservato invece, un risultato peggiore. Questo è verosimilmente ascrivibile alla minore stabilità autonoma di questi neonati e al rumore di fondo del device respiratorio che interferiva con l'intervento di musicoterapia in atto. Però, nei neonati in cui l'intervento è stato ripetuto più volte, è stato comunque notato un miglioramento di performance: questo è un dato interessante perché può indicare un ruolo importante svolto anche dalla memoria uditiva e può suggerire che interventi ripetuti, reiterati nel tempo e proseguiti anche a domicilio possano mostrare un'efficacia ancora superiore. Il risultato positivo evidenziato nello studio pilota di Bos può essere giustificato, peraltro, dal fatto che i neonati avevano un'età post-natale maggiore (ricordiamo che tra essi erano presenti anche due neonati a termine) e presentavano quindi migliori capacità percettive, funzioni che si perfezionano man mano che il neonato cresce. Infatti, la maturazione del sistema nervoso autonomo e la reattività comportamentale nei neonati pretermine sono in gran parte condizionate dall'età gestazionale (Mulkey SB., du Plessis AJ.

2019). Proprio per questo, l'età gestazionale, l'età post-natale all'inizio della terapia, il tipo e il grado di morbilità e comorbidità presenti, potrebbero essere quelle variabili relative al neonato che potrebbero interferire con l'efficacia dei trattamenti, e che di conseguenza devono essere attentamente prese in considerazione, poiché possono modificare i risultati e rendono difficile giungere a delle conclusioni univoche (Bieleninik L. Et al., 2021). Due ulteriori studi hanno valutato l'effetto della musicoterapia come intervento singolo: si tratta dei trial di Zampatti et al. e di Nakwa et al. Entrambi hanno valutato l'efficacia di questa pratica sullo sviluppo neuromotorio dei neonati prematuri ma con strumenti molto diversi. In particolare, nello studio di Zampatti la valutazione dell'outcome è stata effettuata utilizzando la scala Griffith a 12 mesi di età. La scala di sviluppo mentale di Griffith è una procedura di analisi dello sviluppo psicomotorio ampiamente utilizzata nella pratica clinica e che mostra una validità continua nel tempo e attraverso le culture. Lo studio di Nakwa et al., invece, impiega sia il TIMP (Test of Infant Motor Performance), che è uno dei metodi di valutazione neuromotoria con elevata validità predittiva per gli esiti neurologici a lungo termine, che l'INFANIB (Infant Neurological International Battery), somministrati il primo e l'ultimo giorno di ricovero dei neonati in terapia intensiva neonatale per mettere in evidenza le differenze emerse tra prima e dopo l'intervento. In entrambi i lavori, i risultati ottenuti hanno mostrato che l'intervento musicale ha condotto a dei miglioramenti degli scores impiegati. Di fatto, nello studio di Zampatti, sono stati evidenziati esiti preliminari promettenti, che indicavano che la musicoterapia ha migliorato significativamente il punteggio globale di Griffith e tutti i diversi domini dello sviluppo cognitivo a 12 mesi di vita nei neonati prematuri. Lo studio italiano di Zampatti è di particolare rilievo perché tra tutti i lavori analizzati è l'unico che utilizza come strumento valutativo una scala a 12 mesi di vita; è pertanto l'unico che va effettivamente ad analizzare il livello di sviluppo neuromotorio raggiunto, rispetto agli altri trials che impiegano strumenti che sono predittivi dello sviluppo. Tuttavia, tutte le valutazioni di outcome a lungo termine che utilizzano test che vanno somministrati a 12, 24 mesi di vita del bambino o anche successivamente (es. Bayley o Griffith o WIPPSI), hanno anche un limite

intrinseco. Visto l'elevato gap temporale tra la somministrazione dell'intervento musicoterapico e la rilevazione delle sue conseguenze, non si può trascurare infatti la possibilità che ci siano fattori confondenti dovuti a tutti gli stimoli che un bambino riceve nel periodo compreso tra la dimissione dalla NICU e la valutazione del neurosviluppo e che possono influenzarlo sia positivamente che negativamente. Malgrado ciò questi sono gli unici strumenti che fotografano veramente l'evoluzione clinica neurologica. Le valutazioni precoci del neurosviluppo, come i GMs (Bos M. et al., 2021; Span LC et al., 2021; Khurana S: et al., 2019) il TIMP (test of infant motor performance) (Nakhwa PK et al., 2017) l'Hammersmith Neonatal Neurological Assessment (Pineda R. et al., 2020) invece, vengono eseguite a breve distanza dall'intervento esaminato riducendo tutte le variabili che possono interferire con la valutazione stessa. Vengono accettate come valide perché è dimostrato da numerosi studi e ricerche che sono predittive dell'outcome neurologico a distanza; esse, inoltre, offrono un altro importante vantaggio ossia possono consentire di pianificare interventi precoci di supporto nei pazienti in cui si registrano già precocemente dei patterns patologici. In effetti, nella pratica clinica questo ha un impatto molto importante: la conferma precoce del deterioramento dello sviluppo permette di indirizzare tempestivamente il neonato ad interventi riabilitativi con l'obiettivo di massimizzare le capacità di recupero dei neonati e di assisterli nel loro sviluppo (Picciolini O. et al., 2015). I rimanenti studi analizzati affrontano l'efficacia della musicoterapia non come intervento singolo, ma come intervento di stimolazione uditiva incluso in un programma di stimolazione multisensoriale. In questi lavori, la musicoterapia funge da motivo di fondo su cui si sovrappongono altri tipi di interventi quali quelli tattili (come il tocco o l'accarezzamento del neonato in più punti), quelli visivi (la ricerca del contatto visivo o la somministrazione di uno stimolo visivo a breve distanza dal volto), quelli vestibolari (come il cullamento o il dondolio), che possono essere somministrati contemporaneamente o in momenti successivi. Solo nello studio di Khurana, all'approccio multisensoriale vengono associate anche delle sedute fisioterapiche. Gli strumenti di valutazione di efficacia sono anche per questi studi piuttosto eterogenei. Nello studio di Kanagasabai et al. la stimolazione

multisensoriale offriva un miglioramento clinico statisticamente significativo a favore del gruppo sperimentale, mostrando un punteggio migliore nell'INFANIB (MD 3,08; IC 95% 1,33–4,83;  $p = 0,0005$ ). Invece, lo studio di Zeraati et al. ha impiegato il New Ballard Score come strumento di valutazione. Entrambi i gruppi di questo studio hanno mostrato un miglioramento significativo prima e dopo gli interventi, ma i bambini del gruppo sperimentale avevano uno sviluppo neuromuscolare significativamente più elevato dopo la stimolazione multisensoriale rispetto ai bambini del gruppo di confronto (MD 5,60; IC 95% 4,65–6,55;  $p < 0,00001$ ). Il New Ballard Score è uno strumento valutativo peculiare dello sviluppo neuromuscolare. Sebbene questi strumenti prevedessero entrambi approcci di somministrazione e punteggi standardizzati, essi misuravano aspetti leggermente diversi dello sviluppo neurologico. Questi risultati danno comunque un valore aggiunto alla nostra ricerca, in quanto valutare i diversi aspetti del neurosviluppo è fondamentale, poiché, un problema di natura neuromuscolare può ripercuotersi in modo significativo sullo sviluppo neurologico condizionandone l'evoluzione (Rogers e Hintz, 2016). Occorre ricordare infatti, che il cervello, nel periodo compreso fra le 23 e le 35 settimane di gestazione, attraversa un fondamentale processo di sviluppo, alla base di molte funzioni cerebrali “superiori”. Questa evoluzione, geneticamente programmata in utero, avviene invece per i neonati prematuri tramite una continua interazione con l'ambiente esterno della terapia intensiva, attraverso l'attivazione di canali sensoriali anch'essi in formazione e quindi con caratteri di variabile inadeguatezza. Nel complesso, tutto ciò può portare allo sviluppo di disfunzioni o anomalie in questa fase molto delicata di organizzazione della corteccia cerebrale. Nei reparti di cure intensive, infatti, il neonato “perde” il mondo nel quale era destinato a vivere nell'ultimo periodo della gestazione e lo sviluppo neuromotorio prosegue in questo ambiente artificiale: è necessario dunque che questo sia il più adeguato possibile affinché siano garantite condizioni ottimali (Colombo G., 2011). Ecco perché la musica e gli interventi di stimolazione multisensoriale, possono essere efficaci, in quanto permettono di attenuare o sostituire le stimolazioni sensoriali inappropriate della terapia intensiva neonatale. Un'ulteriore discrepanza tra gli

studi analizzati riguarda la procedura sperimentale: sono stati descritti infatti interventi strutturati in modo molto diverso, sia in termini di tempistiche che di strumenti impiegati durante l'intervento musicoterapeutico. Negli studi di Zeerati et al. e Kanagasabai et al. l'intervento prevedeva l'ascolto per 3 minuti di una ninna nanna registrata seguito da stimolazioni tattili, visive e vestibolari ciascuna della durata di altri 3 minuti, per una durata complessiva della seduta di 12 minuti. In alcuni casi gli interventi erano basati sul metodo First Sound RBL (Rhythm, Breath and Lullaby), che mira a simulare i suoni intrauterini e a ridurre il disagio e lo stress, e che si avvale di un contributo vocale, un supporto strumentale con una chitarra acustica e con un disco Ocean, ossia un tamburo rotondo con sfere di metallo che produce suoni che ricordano gli input uditivi intrauterini. Quando è stata utilizzata la chitarra, il terapeuta ha impiegato la tecnica "Song of Kin", ossia canzoni selezionate tra quelle conosciute dai genitori e opportunamente modificate per assomigliare ad una ninna nanna, o brani standard molto conosciuti come la ninna nanna "Twinkle Twinkle Little Star". In altri studi si ricorreva a musica dal vivo o a ninna nanne intonate dai genitori, in altri ancora a dei brani registrati, erogati da lettori audio. Per quanto riguarda la stimolazione uditiva dello studio di Detmer, l'intervento era addirittura differenziato tra maschi e femmine e consisteva in un canto di ninna nanna dolce eseguito dal vivo che, per i neonati di sesso femminile soltanto, veniva accompagnato da arpeggi eseguiti su una chitarra. Questa scelta era stata giustificata da due precedenti lavori che mostravano una diversità correlata al sesso nelle risposte e nelle reazioni ai vari interventi musicoterapeutici somministrati (Walworth D. et al., 2012; Standley JM, 1998). In tutti i casi si preferiva eseguire l'intervento in braccio ai genitori e, quando possibile, l'intervento veniva di volta in volta adattato allo stato neurocomportamentale del neonato (stato di quiete, stato di sonno, stato di veglia attiva). Nello studio di Pineda et al., l'intervento di stimolazione uditiva era compreso nel programma SENSE, un programma di "care" molto diffuso negli Stati Uniti che includeva anche stimolazioni tattili, vestibolari, cinestesiche e visive, per una durata complessiva di minimo 3 ore di somministrazione di input uditivi. Questi studi che analizzano approcci multisensoriali hanno un

limite importante: consentono di valutare l'efficacia del programma proposto in modo globale ma non permettono di identificare in modo univoco e certo il ruolo della musicoterapia presa singolarmente. Altra criticità rilevante è che non in tutti i lavori compare o è dettagliata la presenza di un musicoterapeuta certificato che si occupi dell'organizzazione e della gestione dell'intervento effettuato. Esso a volte veniva affidato ai genitori, previa formazione degli stessi, a volte ad un musicista esterno (nei casi di accompagnamento con musica dal vivo), in alcune situazioni, quando non vi era disponibilità parentale, addirittura veniva somministrato da un team di laureati in terapia occupazionale, venendo meno in quest'ultimo caso l'importante aspetto relazionale che invece si instaura tra genitore e neonato. I risultati di questi studi, che coinvolgono la musica all'interno di programmi di stimolazioni multisensoriali, hanno mostrato tutti effetti positivi sullo sviluppo neurologico, neurocomportamentale e neuromotorio. Questo può essere spiegato dal fatto che, l'elaborazione neuronale umana della musica coinvolge una rete bilaterale estremamente complessa e diffusa di aree corticali e sottocorticali, integrando le diverse funzioni neurosensoriali e collegandole alle più complesse funzioni cognitive, motorie ed emotive. Inoltre, lo sviluppo delle reti e delle connessioni neuronali nel periodo perinatale è fortemente dipendente da tutti gli stimoli che riceve il neonato in terapia intensiva neonatale e che guidano la maturazione dei circuiti neuronali (Chorna O. et al., 2019). È evidente quindi che la musica, intesa come intervento di stimolazione uditiva, può potenziare l'azione delle altre stimolazioni, contribuendo positivamente a migliorare lo sviluppo neurologico dei neonati prematuri. Infatti, i canali sensoriali che maggiormente vengono stimolati nella TIN sono l'udito e la vista. La presenza di numerosi operatori e di apparecchiature, ciascuno con i propri rumori, di una esposizione alla luce che non rispetta i normali ritmi giorno-notte, sommati alle caratteristiche strutturali di ogni singolo reparto, fanno sì che il livello di stimolazione sensoriale a cui sono sottoposti i neonati ricoverati sia molto diverso rispetto a quello dell'ambiente uterino, dove le stimolazioni uditive e visive risultano attutite grazie alla presenza del liquido amniotico e del corpo materno (Colombo G., 2011). Perciò, dato il significativo impatto dell'ambiente artificiale della terapia

intensiva neonatale sulla plasticità cerebrale del neonato prematuro, offrire un ambiente arricchito di stimolazioni positive e che possa imitare il più possibile le caratteristiche dell'ambiente intrauterino, risulta fondamentale per fornire un contesto ottimale nel facilitare e sostenere lo sviluppo neurologico dei neonati prematuri. Da non sottovalutare è anche il coinvolgimento attivo dei caregivers che, penalizzati nella relazione genitoriale in seguito all'allontanamento del neonato per il ricovero presso il reparto di degenza, vengono a riappropriarsi del loro ruolo attivo nella gestione del bambino. Non meno importante è l'efficacia che la MT ha sullo stato di ansia, stress, disorientamento e mancanza di autostima che un parto prematuro ingenera nelle mamme. Tutto questo ha ripercussioni positive anche sul rapporto diadico e sulla relazione di attaccamento (bonding) madre-bambino, elementi importanti per garantire un adeguato sviluppo neurologico e socio-emozionale a distanza. Menzione a parte va fatta per lo studio di Gao et al., che tratta una situazione completamente diversa rispetto agli altri studi inclusi, ossia parte dalla premessa che elevati livelli di cortisolo, scatenati da procedure dolorose ripetute, possano alterare lo sviluppo neurologico dei neonati prematuri (Brummelte et al., 2015; Chen M. et al., 2016; Grunau RE et al., 2007). Sulla base di questo, lo studio mirava innanzitutto ad esaminare l'efficacia e la sicurezza della combinazione di interventi farmacologici, comportamentali e fisici sul dolore procedurale ripetuto durante il ricovero in NICU dei neonati pretermine, e, in seconda istanza, esaminava anche l'effetto degli interventi combinati, eseguiti durante ripetute procedure dolorose, sul livello di cortisolo dei neonati prematuri e sul loro sviluppo ad un'età gestazionale corretta di 40 settimane. Non c'erano criteri particolari che richiedessero l'esclusione di questo studio dalla nostra revisione, poiché rispondeva comunque al quesito proposto e di conseguenza è stato introdotto nell'analisi. Al gruppo di controllo dello studio venivano applicate cure standard mentre al gruppo sperimentale veniva applicato il programma di interventi combinati comprensivi di musicoterapia. Le procedure dolorose somministrate riguardavano tutto ciò che il neonato richiedeva dal punto di vista clinico, mentre gli interventi combinati comprendevano: il massaggio, la musica erogata da un lettore audio, la somministrazione di glucosio e la suzione non



nutritiva. È stato dimostrato che il gruppo di sperimentazione ha mostrato tendenza verso un migliore comportamento, miglior tono passivo e riflessi primari. Il gruppo attivo, inoltre, mostrava più bassi livelli di cortisolo e una miglior tolleranza del dolore. In particolare, questo studio ha dimostrato che proprio la variabile “bassi livelli di cortisolo” correlava positivamente con il miglior outcome neurologico dei neonati prematuri. Nonostante l’efficacia della musicoterapia nel controllo del dolore fosse stata già stata studiata, vista la presenza di numerose evidenze disponibili a riguardo, lo studio di Gao ha fornito comunque un risultato molto interessante, poiché ha messo in evidenza che stimolazioni sensoriali positive diminuiscono il dolore, di conseguenza abbassano anche i livelli di cortisolo, favorendo così una traiettoria di sviluppo migliore durante un periodo così critico della maturazione cerebrale. A conferma di tale ipotesi, anche lo studio di Zampatti tra gli outcome secondari dosa i livelli di cortisolo nei pazienti arruolati e mostra valori di cortisolemia più bassi nel gruppo sottoposto all’intervento sperimentale che correlano positivamente con più elevati punteggi alla scala Griffith.

Riassumendo: un importante limite di questa revisione sistematica che è emerso nell’analisi dei risultati è l’estrema eterogeneità degli studi, in merito al disegno dello studio, ai protocolli impiegati, alla tipologia di intervento sperimentale applicato, agli strumenti di valutazione dell’outcome. L’eterogeneità è tale da non rendere comparabili i risultati ottenuti e da non consentire di combinarli tra loro per valutarne l’efficacia globale in termini quantitativi o per costruire una meta-analisi.

Inoltre, la bassa qualità delle evidenze scientifiche è sostanzialmente dovuta all’alto rischio di bias (come rilevato nell’allegato 1), alla presenza in alcuni casi di dati incompleti e non recuperabili e alla numerosità ridotta dei campioni di popolazione studiata: relativamente a quest’ultimo aspetto, alcuni studi sono sottodimensionati per poter ottenere una significatività statistica. Attualmente risulta in fieri, una ricerca scientifica condotta dal gruppo di Ghetti et al. che ha la caratteristica di andare a valutare gli effetti della MT sullo sviluppo neurologico a distanza mediante scala Bayley III. Si tratta di un protocollo di studio ben strutturato che prevede una coorte di 250 prematuri in cui l’intervento

musicoterapeutico verrebbe somministrato durante la degenza di NICU e proseguito per 6 mesi anche dopo la dimissione. I risultati di questo studio potrebbero assumere un particolare rilievo, essendo il primo studio che va a registrare il neurosviluppo all'età di due anni di vita. Inoltre, prolungare l'intervento anche dopo il periodo di degenza in NICU, nella transizione verso il nido domestico e anche successivamente fino ai 6 mesi di vita, può rivelarsi molto interessante per confermare l'osservazione già ottenuta dai nostri studi, ossia che la ripetizione dell'intervento sia in grado di potenziarne l'efficacia.

In merito all'outcome secondario che questo nostro lavoro si proponeva tra gli obiettivi, ossia fornire dei riferimenti o una guida sulle modalità di strutturazione dell'intervento musicoterapeutico nelle NICU, non è possibile, vista l'eterogeneità degli interventi presentati, dare delle indicazioni univoche e complete. Gli unici aspetti su cui i vari studi concordano riguardano i livelli di intensità dell'intervento che dovrebbero essere compresi tra i 30-40 dB e comunque non dovrebbero superare i 45-50 dB (limite sonoro indicato dalle raccomandazioni dell'AAP in quanto sicuro e non fonte di danno per i neonati). Inoltre, gli interventi dovrebbero essere sempre guidati o condotti da un musicoterapeuta certificato il quale, prima di procedere con l'inizio del ciclo di terapia, dovrebbe interfacciarsi con la famiglia, indagare su preferenze musicali e sulla modalità di percezione della musica da parte dei caregivers; è opportuno inoltre che si informi sulle condizioni cliniche del neonato, sui bisogni e i punti di forza della relazione familiare e, infine, su cosa i genitori recepiscono come sfida o come risorsa utile in merito a questo genere di intervento. Successivamente va elaborato un piano di intervento, spiegando alla famiglia gli elementi base delle procedure e coinvolgendola direttamente. In terza istanza va valutato il bambino nelle varie situazioni (sonno tranquillo, sonno attivo, veglia, marsupioterapia, cambio del pannolino, ecc.) allo scopo di familiarizzare con le reazioni dell'infante e di valutare il suo grado di tolleranza della stimolazione, così come le modalità di relazione tra il bambino e i genitori. Le stimolazioni sensoriali vanno adeguatamente calibrate sull'età gestazionale del neonato e sulle sue esigenze del momento, solo così possono ridurre lo stress e ottimizzare lo sviluppo neurologico. Va inoltre valutato se il neonato mostra intolleranza nei

confronti dell'intervento, che si può manifestare con il pianto, l'inarcamento, episodi di apnea, smorfie del viso, cambiamenti di tono: in questo caso è opportuno eseguire delle brevi pause ed applicare delle strategie di contenimento. Una volta ripristinato l'equilibrio, si può riprendere la sessione in corso. Qualora il neonato continui a manifestare difficoltà, la seduta di stimolazione va interrotta. La scelta del tipo di supporto musicale non può essere univoca o standardizzata ma va continuamente adeguata a quelle che sono le reazioni, la tolleranza, gli stati comportamentali e le risposte del neonato. Questo richiede una certa abilità e confidenza da parte degli operatori nel riconoscere e sapere decodificare le reazioni del prematuro.

## 6 CONCLUSIONI E IMPLICAZIONI PER LA PRATICA

Al momento attuale, sulla base delle evidenze reperite ed analizzate, possiamo affermare che l'efficacia sul neurosviluppo della musicoterapia presa singolarmente è ancora controversa, mentre la stimolazione uditiva eseguita nell'ambito di una stimolazione multisensoriale mostra un'indubbia efficacia. Gli studi analizzati presentano numerosi limiti a causa dell'eterogeneità dei protocolli, della diversità nelle modalità di intervento, della scarsa numerosità campionaria, della disomogeneità degli strumenti di valutazione dell'outcome: tutto ciò rende difficile eseguire un pooling dei dati e trarre delle conclusioni definitive.

I risultati sono tuttavia promettenti e fanno intuire che studi meglio costruiti e con una maggior numerosità campionaria potrebbero fornirci risultati definitivamente a favore dell'intervento. Allo stesso tempo, la musicoterapia si è rivelata comunque un intervento valido ed efficace in altri ambiti come il controllo del dolore e della stabilità autonoma e comunque poco costoso e pressoché privo di effetti collaterali. È perciò auspicabile che vengano condotti ulteriori studi rigorosamente progettati e adeguatamente calibrati che impieghino misure di outcome standardizzate e interventi condotti da musicoterapeuti specializzati nell'ambito neonatale, per giungere a delle conclusioni definitive in termini di efficacia della musicoterapia sullo sviluppo neurologico, tali da consentire a tale intervento di essere annoverato tra le procedure codificate della care neonatale.

## BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. Aita M., De Clifford Faugère G., Lavallée A., Feeley N., Stremler R., Rioux É., Proulx MH. (2021) Effectiveness of interventions on early neurodevelopment of preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.*; 21(1):210. doi: 10.1186/s12887-021-02559-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8082967/>
2. AMTA: History of Music Therapy. (1998-2022) <https://www.musictherapy.org/about/history/>
3. Anderson DE., Patel AD. (2018) Infants born preterm, stress, and neurodevelopment in the neonatal intensive care unit: might music have an impact? *Dev Med Child Neurol.* 60(3): 256-266. doi: 10.1111/dmcn.13663. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29363098/>
4. Baumgartner T., Willi M., Jäncke L. (2007) Modulation of corticospinal activity by strong emotions evoked by pictures and classical music: a transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport*;18(3): 261-5 doi:10.1097/WNR.0b013e328012272e. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17314668/>
5. Bieleninik Ł., Ghetti C., Gold C. (2016) Music Therapy for Preterm Infants and Their Parents: A Meta-analysis. *Pediatrics*; 138(3):e20160971. doi: 10.1542/peds.2016-0971. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27561729/>
6. Bieleninik Ł., Ettenberger M., Epstein S., Elefant C., Arnon S. (2021) Potential Psychological and Biological Mechanisms Underlying the Effectiveness of Neonatal Music Therapy during Kangaroo Mother Care for Preterm Infants and Their Parents. *Int J Environ Res Public Health*;18(16):8557 doi: 10.3390/ijerph18168557. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8394319/>
7. Bos M., Van Dokkum NH., Ravensbergen AG., Kraft KE., Bos AF., Jaschke AC. (2021) Pilot study finds that performing live music therapy in intensive care units may be beneficial for infants' neurodevelopment. *Acta*

Paediatr.;110(8):2350-2351. doi: 10.1111/apa.15867.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33811376/>

8. Brummelte S., Chau CM., Cepeda IL., Degenhardt A., Weinberg J., Synnes AR., Grunau RE. (2015) Cortisol levels in former preterm children at school age are predicted by neonatal procedural pain-related stress. *Psychoneuroendocrinology*; 51:151-63. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.09.018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25313535/>

9. Buitendijk S., Zeitlin J., Cuttini M., Langhoff-Roos J., Bottu J. (2003). Indicators of fetal and infant health outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*;111 Suppl 1: S66-77. doi: 10.1016/j.ejogrb.2003.09.007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14642321/>

10. CAMT: About Music Therapy (n.d.):<https://www.musictherapy.ca/about-camt-music-therapy/about-music-therapy/>

11. Chawanpaiboon S., Vogel JP., Moller AB., Lumbiganon P., Petzold M., Hogan D., Landoulsi S., Jampathong N., Kongwattanakul K., Laopaiboon M., Lewis C., Rattanakanokchai S., Teng DN., Thinkhamrop J., Watananirun K., Zhang J., Zhou W., Gülmezoglu AM. (2019) Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 7(1): e37-e46. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6293055/>

12. Chen M., Xia D., Min C., Zhao X., Chen Y., Liu L., Li X. (2016) Neonatal repetitive pain in rats leads to impaired spatial learning and dysregulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in later life. *Sci Rep*.; 6:39159 doi: 10.1038/srep39159. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5155224/>

13. Chorna O., Filippa M., De Almeida JS., Lordier L., Monaci MG., Hüppi P., Grandjean D., Guzzetta A. (2019) Neuroprocessing Mechanisms of Music during Fetal and Neonatal Development: A Role in Neuroplasticity and Neurodevelopment. *Neural Plast*. :3972918 doi: 10.1155/2019/3972918. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31015828/>

14. Colombo G. (2011) Con ragione e sentimento: Le cure neonatali a sostegno dello sviluppo, SIN.
15. Detmer MR., Evans K., Shina E., Walker K., DeLoach D., Malowitz JR. (2020) Multimodal Neurologic Enhancement Improves Preterm Infants' Developmental Outcomes: A Longitudinal Pilot Study. *Neonatal Netw.*; 39(1):16-23. doi: 10.1891/0730-0832.39.1.16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31919289/>
16. Einspieler C., Bos AF., Libertus ME., Marschik PB. (2016) The General Movement Assessment Helps Us to Identify Preterm Infants at Risk for Cognitive Dysfunction. *Front Psychol.*;7:406. doi:10.3389/fpsyg.2016.00406. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27047429/>
17. Gao H., Xu G., Li F., LV H., Rong H., Mi Y., Li M. (2021) Effect of combined pharmacological, behavioral, and physical interventions for procedural pain on salivary cortisol and neurobehavioral development in preterm infants: a randomized controlled trial. *Pain*; 162(1):253-262 doi: [10.1097/j.pain.0000000000002015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32773596/) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32773596/>
18. Ghatti C., Bieleninik Ł., Hysing M., Kvestad I., Assmus J., Romeo R., Ettenberger M., Arnon S., Vederhus BJ, Söderström Gaden T., Gold C. (2019) Longitudinal Study of music Therapy's Effectiveness for Premature infants and their caregivers (LongSTEP): protocol for an international randomised trial. *BMJ Open.*; 9(8): e025062. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025062. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31481362/>
19. Graven SN. (2000). Sound and the developing infant in the NICU: conclusions and recommendations for care. *Perinatol.*;20(8 Pt 2): S88-93 doi: 10.1038/sj.jp.7200444. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11190706/>
20. Grunau RE., Haley DW., Whitfield MF., Weinberg J., Yu W., Thiessen P. (2007) Altered basal cortisol levels at 3, 6, 8 and 18 months in infants born at extremely low gestational age. *J Pediatr.*;150(2):151-6 doi: 10.1016/j.jpeds.2006.10.053. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17236892/>

21. Haslbeck FB., Jakab A., Held U., Bassler D., Bucher HU., Hagmann C. (2020) Creative music therapy to promote brain function and brain structure in preterm infants: A randomized controlled pilot study. *Neuroimage Clin.*; 25:102171 doi: 10.1016/j.nicl.2020.102171. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6974781/>
22. Haslbeck FB., Bassler D. (2018) Music From the Very Beginning-A Neuroscience-Based Framework for Music as Therapy for Preterm Infants and Their Parents. *Front Behav Neurosci.*;12:112 doi:10.3389/fnbeh.2018.00112. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5996156/>
23. Haslbeck F., Stegemann T. (2018) The effect of music therapy on infants born preterm. *Dev Med Child Neurol.*; 60(3):217 doi: 10.1111/dmcn.13677. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29369335/>
24. Haslbeck FB., Karen T., Loewy J., Meerpohl JJ., Bassler D. (2019) Musical and vocal interventions to improve neurodevelopmental outcomes for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.*; (11):CD013472 doi: 10.1002/14651858.CD013472. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6863102/>
25. Johnston CC., Fillion F., Campbell-Yeo M., Goulet C., Bell L., McNaughton K., Byron J. (2009) Enhanced kangaroo mother care for heel lance in preterm neonates: a crossover trial. *Perinatol.*; 29(1):51-6. doi:10.1038/jp.2008.113. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18769382/>
26. Kanagasabai PS, Mohan D., Lewis LE, Kamath A., Rao BK. (2013) Effect of multisensory stimulation on neuromotor development in preterm infants. *Indian J Pediatr*; 80(6):460-4. doi: 10.1007/s12098-012-0945-z. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23288407/>
27. Khurana S., Rao B., Senthil KD., Lewis L., Kamath A., Dusing S. (2019) Effect of structured neonatal physical therapy (SNP) intervention on neurobehavior and quality of general movements in moderate to late preterm (MLP) infants. *Developmental medicine and child neurology*, 61, 204-205.



<https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-02119714/full>

28. Kobus S., Diezel M., Dewan MV., Huening B., Dathe AK., Felderhoff-Mueser U., Bruns N. (2021) Music Therapy Is Effective during Sleep in Preterm Infants. *Int J Environ Res Public Health*; 18(16):8245. doi:10.3390/ijerph18168245.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8391215/>

29. Lippi D., Roberti di Sarsina P., D'Elis JP. (2010) Music and medicine. *J Multidiscip Healthc*; 3:137-41 doi: 10.2147/JMDH.S11378.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3004608/>

30. Loewy J., Stewart K., Dassler AM., Telsey A., Homel P. (2013) The effects of music therapy on vital signs, feeding, and sleep in premature infants. *Pediatrics*; 131(5):902-18 doi: 10.1542/peds.2012-1367.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23589814/>

31. McDermott A. (2021). Science and Culture: At the nexus of music and medicine, some see treatments for disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*; 118(4): e2025750118 doi: 10.1073/pnas.2025750118.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7848689/>

32. Mulkey SB., du Plessis AJ. (2019) Autonomic nervous system development and its impact on neuropsychiatric outcome. *Pediatr. Res.*;85(2):120-126. doi: 10.1038/s41390-018-0155-0.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6353676/>

33. Nakhwa PK, Malawade M., Shrikhande DY, Shrikhande S., Rokade P. (2017). Efficacy of music therapy in improvement of neuromotor development in preterm infants. *Il rumeno J Phys Ther.*; 23 (39):5–11

34. Newnham CA., Inder TE., Milgrom J. (2009) Measuring preterm cumulative stressors within the NICU: the Neonatal Infant Stressor Scale. *Early Hum. Dev.*; 85(9):549-55 doi: 10.1016/j.earlhumdev.2009.05.002.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19520525/>

35. Panizon F. (2008). La musica, i suoi effetti comunicativi e neurofisiologici, e la musicoterapia: medico e bambino. Volume XXVII – numero 8 [https://www.medicoebambino.com/index.php?id=0808\\_534.pdf\\_c](https://www.medicoebambino.com/index.php?id=0808_534.pdf_c)
36. Pauwels EK., Volterrani D., Mariani G., Kostkiewics M. (2014) Mozart, music and medicine. *Med. Princ. Pract.*; 23(5):403-12. doi: 10.1159/000364873. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5586918/>
37. Picciolini O., Squarza C., Fontana C., Gianni ML., Cortinovis I., Gangi S., Gardon L., Presezzi G., Fumagalli M., Mosca F. (2015) Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants at 24 months corrected age: a comparison between Griffiths and Bayley Scales. *BMC Pediatr.*;15:139 doi:10.1186/s12887-015-0457-x. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4589038/>
38. Pineda R., Wallendorf M., Smith J. (2020) A pilot study demonstrating the impact of the supporting and enhancing NICU sensory experiences (SENSE) program on the mother and infant. *Early Hum. Dev.*; 144:105000 doi: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32151905/>
39. Rogers EE., Hintz SR. (2016) Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Perinatol.*; 40(8):497-509. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.002. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27865437/>
40. Sackett DL., Straus SE., Richardson WS., Rosenberg WHaynes RB. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. (2000 - 2nd ed.) Churchill Livingstone
41. Saigal S., Doyle LW. (2008) An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet.*; 371(9608):261-9 doi: 10.1016/S0140-6736(08)60136-1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18207020/>
42. Saliba S., Esseily R., Filippa M., Kuhn P., Gratier M. (2018) Exposure to human voices has beneficial effects on preterm infants in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr.*; 107(7):1122-1130 doi: 10.1111/apa.14170. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29193301/>

43. Shoemark H., Hanson-Abromeit D., Stewart L. (2015) Constructing optimal experience for the hospitalized newborn through neuro-based music therapy. *Front Hum. Neurosci.*; 9:487. doi: 10.3389/fnhum.2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4558927/>
44. Span LC., Van Dokkum NH., Ravensbergen AG., Bos AF., Jaschke AC. (2021) Combining Kangaroo Care and Live-Performed Music Therapy: Effects on Physiological Stability and Neurological Functioning in Extremely and Very Preterm Infants. *Int. J Environ Res Public Health*; 18(12):6580 doi: 10.3390/ijerph18126580. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34207310/>
45. Sparing R., Meister IG., Wienemann M., Buelte D., Staedtgen M., Boroojerdi B. (2007) Task-dependent modulation of functional connectivity between hand motor cortices and neuronal networks underlying language and music: a transcranial magnetic stimulation study in humans. *Eur. J Neurosci.*; 25(1): 319-23. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.05252.x. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17241293/>
46. Standley J. (2012) Music therapy research in the NICU: an updated meta-analysis. *Neonatal Netw.*; 31(5):311-6. doi:10.1891/0730-0832.31.5.311. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22908052/>
47. Standley JM. (1998) The effect of music and multimodal stimulation on responses of premature infants in neonatal intensive care. *Pediatr. Nurs*; 24(6):532-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10085995/>
48. Stegemann T., Geretsegger M., Phan Quoc E., Riedl H., Smetana M. (2019). Music Therapy and Other Music-Based Interventions in Pediatric Health Care: An Overview. *Medicines (Basel)*; 6(1):25 doi:10.3390/medicines6010025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473587/>
49. Stevens B., Gibbins S., Franck LS. (2000) Treatment of pain in the neonatal intensive care unit. *Pediatr. Clin. North Am.*; 47(3):633-50 doi: 10.1016/s0031-3955(05)70230-3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10835995/>
50. Van der Heijden MJ., Oliai Araghi S., Jeekel J., Reiss IK., Hunink MG., Van Dijk M. (2016) Do Hospitalized Premature Infants Benefit from Music

Interventions? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. PLoS One.; 11(9):e0161848. doi: 10.1371/journal.pone.0161848. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27606900/>

51. Vanhatalo S. (2018) Playing music to preemies: boosting of soothing the brain? Acta Paediatr.;107(4): 549-550. doi:10.1111/apa.14204. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29319197/>

52. Walworth D., Standley JM., Robertson A., Smith A., Swedberg O., Jarred Peyton J., (2012) Effects of neurodevelopmental stimulation on premature infants in neonatal intensive care: Randomized controlled trial. Journal of Neonatal Nursing, v18, Issue 6, 210-216 <https://doi.org/10.1016/j.jnn.2012.01.001>

53. WFTM, 2011, <https://wfmt.info/>

54. WHO, 2015. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/newborn-health-preterm-babies>

55. Yue W., Han X., Luo J., Zeng Z., Yang M. (2021) Effect of music therapy on preterm infants in neonatal intensive care unit: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Adv. Nurs.; 77(2):635-652 doi: 10.1111/jan.14630. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33200833/>

56. Zampatti N., Sgobbi B., Tandoi F., Quadrelli M., Agosti M., Salvatore S. (n.d.) The impact of music therapy on stress, functional gastrointestinal disorders and psychomotor development: a prospective randomized controlled study in preterm infants.

57. Zeraati H., Nasimi F., Rezaeian A., Shahinfar J., Ghorban Zade M. (2018) Effect of Multi-sensory Stimulation on Neuromuscular Development of Premature Infants: A Randomized Clinical Trial. Iran J. Child Neurol.; 12(3): 32-39 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6045934/>

## ALLEGATI

### Allegato 1: Analisi “risk of bias”

█	+	?	+	█	█	+	+	+	?	Bias di selezione (generazione sequenze casuali)
█	?	?	?	█	█	?	+	+	?	Bias di selezione (occultamento dell’allocazione)
?	?	?	?	?	█	█	+	█	?	Bias di prestazione
+	█	?	+	+	?	?	+	+	?	Bias di valutazione risultato
+	+	+	+	█	+	?	█	█	+	Bias di esito incompleto
?	█	?	?	?	+	+	+	?	+	Bias di segnalazione
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

#### LEGENDA:

█ = Low risk of bias   █ = High risk of bias   ? = Unclear risk

1 = Bos Mai et al.,

2 = Kanagasabai et al. (Aita Marilyn et al.),

3 = Nakhwa et al. (Aita Marilyn et al.)

4 = Zeerati et al. (Aita Marilyn et al.),

5 = Span Loïs C et al.,

6 = Pineda Roberta et al.,

7 = Zampatti Noemi et al.,

8 = Gao Haixia et al.,

9 = Detmer Micheal R. et al.,

10 = Khurana S. et al.