

# LA SORVEGLIANZA DEL BENESSERE FETALE IN TRAVAGLIO. VALORE E LIMITI DELLE ATTUALI METODICHE NELLA PREVENZIONE DEL DANNO NEUROLOGICO FETO-NEONATALE

Paola Garutti, Annalisa Carlotti

Clinica Ostetrica e Ginecologica - Azienda Ospedaliera – Universitaria S. Anna – Ferrara

*Indirizzo per corrispondenza:* Paola Garutti  
Azienda Ospedaliera –Universitaria S. Anna  
Corso Giovecca 203, 44100 Ferrara  
tel: +39 0532 236 297; fax: +39 0532 205633; e-mail: garutti@ospfe.it

## ABSTRACT

Intrapartum fetal well-being surveillance did not reach the proposed goal to prevent mortality and cerebral palsy. Cardiotocography shows a low specificity and caused an unuseful rise in cesarean sections. Acid-base state does not strongly relate to neonatal outcome. Fetal pulse oximetry and fetal ECG need other studies supporting their effectiveness. Experimental, epidemiological and pathological researches showed a minimal role of intrapartum hypoxia as causing neurological damage. Only researches on other causes than acute systemic hypoxia can help to find new tools to prevent neurological congenital damage.

**Key words:** *cerebral palsy, neonatal encephalopathy, intrapartum fetal well-being surveillance*

## RIASSUNTO

La sorveglianza del benessere fetale in travaglio, esclusivamente finalizzata a scoprire l'ipossia acuta intrapartum ed a prevenirne le conseguenze, non ha raggiunto gli scopi prefissati. La cardiotocografia si è rivelata scarsamente specifica e ciò ha indotto un aumento ingiustificato di tagli cesarei senza una riduzione del danno neurologico. I valori dell'equilibrio acido-base dallo scalpo fetale e sul cordone si correlano in modo discordante con gli indici di outcome neonatale immediati ed a distanza. L'ossimetria fetale ed il monitoraggio ECG proposti per migliorare la specificità della CTG devono ancora essere convalidati.

I clinici ed il grande pubblico devono essere coscienti di tale stato di cose e considerare con maggiore attenzione i limiti degli attuali strumenti diagnostici

**Parole chiave:** *paralisi cerebrale, encefalopatia neonatale, sorveglianza del benessere fetale intrapartum*

## INTRODUZIONE

La sorveglianza del benessere fetale in travaglio è stata da sempre finalizzata a prevenire gravi complicazioni conseguenti a traumi e /o ad eventi ipossici acuti che possono esitare in danni neurologici permanenti o anche nella morte del feto.

Benché il progressivo miglioramento dell'assistenza in gravidanza ed in travaglio abbiano avuto come riscontro una riduzione della mortalità, non c'è stata invece una corrispondente riduzione della frequenza degli esiti neurologici. E' significativo che nei paesi in via di sviluppo, con un livello di assistenza meno progredita, vi sia una prevalenza della Paralisi Cerebrale (PC) uguale a quella che si registra nelle realtà dove l'assistenza ostetrica è più progredita (1).

La spiegazione più plausibile è che mentre la mortalità al parto probabilmente risente anche dei progressi dell'assistenza in gravidanza, il danno neurologico dipende da cause eterogenee che ancora non siamo in grado di controllare e tra le quali l'ipossia acuta intrapartum gioca probabilmente un ruolo minimo (2,3).

Fino ad ora, l'assistenza al parto si è invece concentrata quasi esclusivamente sulla causa asfittica acuta (responsabile in meno del 10% dei casi) mentre ha trascurato la comprensione di altri meccanismi eziologici,

patogenetici, che a tutt'oggi non sono ancora completamente conosciuti e pertanto non è possibile la loro prevenzione (4).

Gli strumenti disponibili per l'individuazione e l'eventuale prevenzione durante la gravidanza delle condizioni di rischio fetale sono allo stato attuale a dir poco carenti. La conseguenza è che alcuni feti che arrivano in travaglio e che sono risultati normali ai controlli effettuati in gravidanza (ecografici, ematochimici, clinici ecc.) in realtà sono solo apparentemente sani.

Per evitare improprie aspettative di sicurezza sia tra i medici che tra i pazienti è importante che questi limiti di cui soffre ancora oggi l'assistenza ostetrica siano ben conosciuti.

## VALORE E LIMITI DELLA CARDIOTOCOGRAFIA

### Cenni storici

Lo studio della frequenza cardiaca fetale (FCF) come possibile indice di benessere risale ai primi anni '60, quando si notò che a volte la morte del feto alla nascita era stata preceduta da bradicardia (5). Ben presto si scoprì che molte bradicardie intrapartum in realtà non avevano conseguenze. Benson nel 1968 era già arrivato alla conclusione che la valutazione della FCF non era un buon indicatore di di-

stress fetale (6).

Tuttavia, a metà degli anni 70 fu introdotta la rilevazione elettronica della FCF (CTG), probabilmente sotto la spinta del progresso tecnologico, concentrando ancor più l'attenzione sull' "asfissia da parto". L'obiettivo principale fu quello di rivelare lo stato ipossico precoce in modo da guidare l'ostetrico verso l'espletamento rapido del parto e prevenire ipossie gravi e compromettenti per il feto (7).

Furono così individuati dei patterns CTG normali e patologici a cui sono stati attribuiti determinati meccanismi patogenetici (5,8).

Su queste basi si sono costruiti i cardini e le speranze di una nuova assistenza.

### Effetti dell' introduzione della CTG

L'introduzione del monitoraggio elettronico nella pratica clinica è però avvenuto rapidamente prima ancora che trials clinici ne dimostrassero l'efficacia (7).

Studi non randomizzati retrospettivi, effettuati nei primi anni di utilizzo della CTG in sala parto, rilevarono la riduzione della mortalità ma non della PC rispetto ai tempi precedenti in cui si effettuava l'auscultazione intermittente con lo stetoscopio (5).

L'American College of Obstetricians and Gynecologists e la Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada raccomandano che l'auscultazione intermittente della FCF con lo stetoscopio o con un apparecchio Doppler portatile debba essere eseguita ogni 15 minuti durante la fase attiva del primo stadio del travaglio, ed ogni cinque minuti nel secondo stadio, per 60 secondi dopo una contrazione uterina. L'auscultazione intermittente dovrebbe essere eseguita solamente da personale adeguatamente formato, in un rapporto ostetrica/paziente uno ad uno (9,10).

Una recente metanalisi della Cochrane Library ha individuato 9 studi randomizzati dal 1978 ad oggi, che complessivamente includono 18.561 gravidanze sia ad alto sia a basso rischio con 18.695 neonati, provenienti da centri Europei, Australiani e Statunitensi, in cui sono confrontati gli esiti di un' assistenza al parto con monitoraggio continuo rispetto all'auscultazione intermittente con CTG. E' stata dimostrata una riduzione significativa delle convulsioni neonatali nel gruppo con CTG in continuo, ma nessuna differenza significativa tra le due modalità di sorveglianza relativamente all'incidenza di morte perinatale, paralisi cerebrale, APGAR < 4-7 al 1° minuto e ricoveri in TIN (13).

La U.S. Preventive Services Task Force e la Canadian Task Force on Periodic Health Examination sostengono che il monitoraggio continuo della FCF per donne in travaglio con gravidanze a basso rischio non sia raccomandato, mentre per pazienti a rischio medio-alto non ci sono ancora dati sufficienti al riguardo (14,15).

Un bollettino tecnico dell' American College of Obstetricians and Gynecologists afferma che sia il monitoraggio continuo della FCF sia l'auscultazione intermittente siano accettabili, ed al tempo stesso che dall'evidenza disponibile, in donne sane che hanno avuto una gravidanza non complicata, il monitoraggio continuo della FCF aumenti i tassi di interventi ostetrici senza nessun dimostrabile miglioramento dell'outcome perinatale (9).

Non esistono studi che abbiano confrontato gli effetti dell'assistenza con monitoraggio intensivo (sia continuo che intermittente), rispetto alla non rilevazione della FCF (5).

Contemporaneamente alla diffusione della CTG in travaglio si è avuto un incremento dei tagli cesarei fino a 5 volte (1).

### Correlazione dei patterns CTG con il danno neurologico

Pochi studi specifici sono stati fatti sulla correlazione tra i singoli pat-

terns CTG anormali in travaglio e danno neurologico (16).

In uno studio dei primi anni 70, ad un anno di follow-up, nessun neonato con patterns CTG normali presentava anomalie neurologiche, che invece erano presenti nel 6% dei neonati con decelerazioni variabili moderate e nel 27% dei neonati con decelerazioni variabili gravi o tardive ripetitive. Però, a 6-9 anni di follow-up solo 2 bambini continuavano ad avere anomalie neurologiche. Il primo di questi due bambini aveva mostrato al parto decelerazioni variabili durate 10 ore, ed il secondo decelerazioni tardive durate 130 minuti prima della nascita (17).

Questi dati attribuiscono alla CTG un buon valore predittivo negativo, ma esistono evidenze che dimostrano come feti neurologicamente già compromessi non sempre manifestino alterazioni cardiocografiche: sono stati registrati tracciati con variabilità normale ed assenza di decelerazioni in feti anencefalici; tracciati con variabilità normale, linea di base stabile ed assenza di decelerazioni sono stati visti in feti con convulsioni e gasping in atto (8).

L'unico studio sistematico risale al 1996. Su 155.636 nati di peso > 2500 g vennero identificati 78 bambini con paralisi cerebrale confermata a 3 anni di vita, e questi ultimi vennero confrontati con 300 controlli. Lo studio ha dimostrato che le decelerazioni tardive multiple e la diminuita variabilità erano i patterns più significativamente correlati alla PC. Tuttavia i 21 bambini con paralisi cerebrale che avevano mostrato decelerazioni tardive multiple e diminuita variabilità rappresentavano solo lo 0.19 % di tutti i casi con questi patterns, con una % di falsi positivi pari a 99, 8%. Nelson et al, autori dello studio, stimarono che circa il 9.3% dei nati a termine presentava queste anomalie cardiocografiche; ciò implicava che teoricamente erano necessari 9296 tagli cesarei inutili per individuare 4 bambini. Lo studio concluse che l'alta % di falsi positivi destava preoccupazione perché induceva una percentuale sproporzionata di interventi che sottoponevano a rischio chirurgico un numero troppo elevato di madri (18).

Spencer et al dimostrarono in un ulteriore studio che i bambini con encefalopatia neonatale avevano più tracciati anormali rispetto ai controlli (89% vs 52%), ma che la bassa incidenza di encefalopatia neonatale rendeva clinicamente inutile il valore predittivo dei patterns CTG anormali (19). L'impegno della ricerca si è rivolto quindi a migliorare la predittività della CTG, piuttosto che a mettere in discussione i vantaggi e la logica di questo strumento, ricercando nuove metodiche.

Come conseguenza si è assistito ad una progressiva restrizione dei quadri cardiocografici ritenuti significativi, ad interpretazioni diverse dei meccanismi che li sottintendono ed alla ricerca di qualche variabile che migliorasse la correlazione con lo stato fetoneonatale.

Nel 1997 il National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop on Fetal Monitoring (20) concluse che solo alcuni patterns erano compatibili con ipossia predittiva di asfissia fetale così severa da mettere il feto a rischio di danno neurologico e morte: le decelerazioni, sia tardive che variabili, solo se associate a variabilità ridotta e frequenza di base aumentata come risposta alla ipossia lieve moderata ed all'ischemia e la bradicardia o la decelerazione prolungata, come risposta alla ipossia profonda e severa.

MacLennan nel proprio studio riporta che feti con tracciati CTG aventi linea di base e variabilità nella norma ed assenza di decelerazioni non siano a rischio di acidosi, mentre feti con un tracciato silente associato alla presenza di decelerazioni tardive o variabili persistenti, o a bradicardia, siano a rischio di acidosi (25).

Infine diversi autori ritengono significativa la ridotta variabilità persi-

stente nel feto che si presenta in travaglio con una normale linea di base: questo pattern rifletterebbe uno stato di danno neurologico preesistente piuttosto che un'ipossia acuta (8,16).

Altri autori hanno ipotizzato che la valutazione della durata delle alterazioni cardiocografiche potesse migliorare la correlazione con l'outcome neonatale a breve termine.

Ma Schifrin afferma che non è appropriato giudicare la gravità del tracciato CTG in base alla frequenza, ampiezza e durata dei patterns, né tantomeno fissare un determinato tempo di persistenza delle anomalie, perché non esistono studi attendibili che dimostrino la correlazione con l'esito neonatale (8).

Le uniche evidenze che supportano l'ipotesi di un beneficio nell'uso routinario della CTG provengono da trials controllati e da studi di coorte che correlano i tracciati con altri indicatori indiretti, quali acidosi metabolica, APGAR, encefalopatia neonatale, ricovero in TIN ecc. Questi indicatori a breve termine sono a loro volta però gravati da bassa specificità e scarso valore predittivo positivo per il danno neurologico a distanza, perché possono essere dovuti a cause diverse non ancora individuate (2).

In definitiva a tutt'oggi non esistono prove consistenti di una diretta correlazione tra patterns CTG anormali e paralisi cerebrale.

Tutto ciò significa che abbiamo usato per anni uno strumento di cui non è mai stata provata l'efficacia e che si è invece pesantemente inserito nella pratica clinica condizionando la gestione del travaglio al punto da incrementare il taglio cesareo fino a livelli sproorzionati.

Per di più, impropriamente, il tracciato CTG è diventato anche il principale documento legale utilizzato nei tribunali senza tenere conto dei suoi limiti (22).

A tale proposito, uno dei maggiori limiti che riguardano la valutazione del tracciato cardiocografico è la mancanza di riproducibilità e di specificità delle informazioni fornite dal tracciato stesso.

Numerosi studi hanno dimostrato una scarsa concordanza intra-operatore ed inter-operatore sulla interpretazione dei tracciati CTG (5, 23).

In uno studio multicentrico sono stati sottoposti ad esperti tracciati CTG in due successivi momenti: nel 25% dei casi vi è stata una discordanza alla prima osservazione tra gli osservatori, e nel 20% dei casi lo stesso osservatore modificava l'interpretazione dello stesso tracciato al momento della seconda lettura a distanza di tempo (24).

Inoltre, analisi retrospettive di tracciati CTG dimostrano come l'interpretazione del clinico sia influenzata dalla conoscenza a priori dell'outcome neonatale (25).

Anche i recenti tentativi di introdurre l'interpretazione computerizzata dei tracciati CTG non ha ancora dimostrato benefici. Innanzitutto il suo utilizzo è limitato alla fase precedente il travaglio e una sua applicazione per predire lo stato di benessere del feto durante la fase dilatante e soprattutto durante la fase espulsiva non è ancora stata dimostrata (27).

Recentemente le linee guida delle più importanti società scientifiche si sono impegnate a diffondere criteri di standardizzazione sulle procedure di registrazione e sulla codifica dell'interpretazione dei patterns CTG (28,29). La mancanza di standardizzazione rende anche difficile il confronto delle esperienze. Restano perciò i limiti prima descritti nonostante i tentativi di sopperire con la tecnologia.

Per quanto concerne la specificità, la letteratura è ricca di studi che dimostrano una scarsa specificità di questa indagine. Nella pratica clinica si riscontrano tracciati CTG normali solo nel 70% dei travagli, mentre nel 30% dei casi compare qualche anomalia, che varia da tracciati CTG poco rassicuranti o dubbi (29%) a tracciati CTG ritenuti patologici (1%) (25). Una così alta incidenza di tracciati

CTG anormali si traduce nella difficoltà per il clinico a rispondere con un management razionale, poiché la maggior parte delle volte il tracciato CTG rispecchia situazioni non patologiche.

È noto che la FCF è un indice indiretto e complesso del benessere fetale e che le sue variazioni dipendono da diversi fattori (integrità di diversi organi, quali il nodo seno-atriale a livello cardiaco, il centro cardio-regolatore neurovegetativo a livello cerebrale, il sistema dei pressocettori dell'arco aortico e del seno carotideo, i chemocettori dell'arco aortico) ognuno dei quali può, a seconda di stimoli vari, non necessariamente patologici, condizionare in modo diverso l'espressione del tracciato CTG (12). Anche svariate condizioni materne (ansia, febbre, ipotensione posturale, digiuno prolungato, disidratazione, farmaci, analgesia epidurale) possono peraltro influire sulla frequenza e sulla variabilità del battito cardiaco fetale (16).

In realtà anche nei pochi casi dove al tracciato CTG alterato corrisponde un quadro clinico di apparente asfissia acuta potrebbe trattarsi dell'effetto finale di un danno neurologico già avvenuto (es. danno infiammatorio, ipossico e/o ischemico intrauterino sistemico, danno tissutale specifico come nei casi di stroke fetale) che si slatentizza anche nel corso di un travaglio normale o della sovrapposizione di cause intrauterine precedenti (3,12,25).

Alla luce delle attuali conoscenze sui meccanismi patogenetici del danno cerebrale fetoneonatale, si deve concludere che il più delle volte la cardiocografia arriva troppo tardi rispetto al danno che intende prevenire.

In conclusione, l'uso della CTG in travaglio non ha raggiunto gli scopi prefissati all'inizio della sua introduzione nella pratica clinica, cioè scoprire precocemente l'asfissia e prevenire il danno conseguente, mentre si continua a dimostrarne un evidente effetto negativo per l'incalzante incremento dei tagli cesarei d'urgenza dovuto ai numerosi falsi positivi e per l'aumento consistente del contenzioso medicolegale.

Il limite della cardiocografia si può individuare nell'assoluta mancanza di riproducibilità e di specificità, limite non esclusivamente legato alla competenza dell'operatore, ma insito nella natura stessa della metodica.

Clark afferma che se l'interpretazione appropriata dei tracciati è tanto problematica che solo alcuni esperti possono usare questo strumento correttamente, il monitoraggio CTG non si può considerare uno strumento valido per la prevenzione del danno neurologico (1).

## VALORE E LIMITI DELL'ECG FETALE

### Cenni storici

La rilevazione del tracciato ECG del feto è stata introdotta per ridurre i falsi positivi del CTG e per rendere più mirato l'intervento ostetrico. L'analisi dell'intervallo ST dell'ECG fornisce informazioni sulla funzione del miocardio fetale durante una situazione di stress. Nell'adulto il tratto ST viene utilizzato per valutare e diagnosticare l'insufficienza miocardica. Il cuore ed il cervello fetale sono sensibili nella stessa misura alla carenza di ossigeno, e, di conseguenza, le informazioni relative alla funzione del miocardio forniscono una misura indiretta delle condizioni del cervello fetale durante il travaglio.

Durante l'ipossia, l'ossigeno disponibile diminuisce, ma il carico di lavoro cardiaco resta invariato. Questo comporta un equilibrio energetico negativo, che si riflette nella comparsa di un'onda ST bifasica. L'adattamento cardiaco a questo stato ipossico comporta l'attivazione della glicogenolisi e del metabolismo anaerobio, che comporta un ulteriore aumento dell'onda ST. Quando l'asfissia diventa grave e di lunga durata, la forma dell'onda ST ritorna normale, come conse-

guenza della marcata progressiva riduzione delle capacità fetali di risposta all'ipossia (32).

Se l'onda ST è bifasica-negativa significa che il miocardio ha subito uno stress ipossico diretto ed è incapace di rispondere con un appropriato meccanismo di allarme (33).

Per ottenere l'ECG fetale occorre applicare un elettrodo sulla parte presentata.

### **Correlazione con l'outcome neonatale ed il danno neurologico**

Due studi randomizzati hanno confrontato il monitoraggio intrapartum con CTG e con CTG associato ad ECG fetale.

Il primo ha dimostrato una ridotta percentuale di TC da fetal distress e il secondo anche una diminuzione dei casi di acidosi metabolica (da 1,44% a 0,57%). Lo studio di Noren ha mostrato una ridotta % di EN moderata-grave (0,33% vs 0,04%) e ciò sarebbe attribuito alla maggior facilità di interpretazione dei segnali di ipossia con ECG rispetto al CTG (33).

Altri studi hanno mostrato risultati contrastanti per quanto riguarda la possibilità di migliorare l'outcome neonatale attraverso l'utilizzo di questa metodica.

In uno studio multicentrico del 2000, che confrontava il monitoraggio fetale utilizzando la sola CTG con CTG associata ad ECG fetale, in 1038 pazienti con gravidanze a rischio, non si è dimostrata alcuna differenza riguardo all'outcome neonatale ed al numero dei tagli cesarei (34).

In uno studio randomizzato multicentrico scandinavo sull'uso dell'analisi computerizzata dell'onda ST elettrocardiografia fetale, su 573 partorienti, tutti i 15 casi di asfissia intrapartum documentati da segni neurologici neonatali e da valori di pH < 7,05 ed eccesso basi < -12 mmol/l nell'arteria ombelicale sono stati correttamente diagnosticati dal sistema utilizzando il protocollo clinico. L'elevata sensibilità della combinazione fra CTG ed ECG nel predire l'acidosi fetale è risultata in un aumento significativo del potere predittivo del sistema rispetto al solo monitoraggio con CTG (35).

In un altro studio multicentrico effettuato in Inghilterra su 2400 pazienti con gravidanze oltre la 34a settimana senza fattori di rischio, si è invece evidenziata una riduzione dei parti operativi quando al monitoraggio CTG era associata l'analisi dell'onda ST, ma non sono state rilevate differenze sull'outcome neonatale (36).

Infine, in un recente studio randomizzato, due osservatori, senza conoscere a priori l'outcome neonatale, hanno valutato separatamente tracciati CTG e tracciati CTG + ECG provenienti da 41 feti con acidosi metabolica e da 101 controlli sani. Tra i feti con acidosi, il tracciato CTG ne ha identificati solo il 50% come patologici, mentre l'associazione di CTG ed ECG ha identificato il 63% degli stessi casi come patologici. Nei controlli sani sono stati considerati patologici il 20% dei tracciati CTG, ed il 34% dei tracciati CTG + ECG (37). Anche se gli autori sottolineano un'alta percentuale di concordanza tra i due osservatori quando erano associati CTG + ECG, bisogna in realtà sottolineare che con tutte e due le metodiche sono sfuggiti molti casi patologici e viceversa sono stati considerati patologici il 34% dei normali.

Ulteriori studi sono ancora necessari per l'utilizzo di questa tecnica di monitoraggio nella pratica clinica, ma ancora una volta se ne intravedono i limiti.

## **VALORE E LIMITI DELL'EMOGASANALISI**

### **Cenni storici**

L'introduzione del monitoraggio biochimico in travaglio risale agli

anni 60 (38).

Il principio su cui si basa è che ad una ipossia acuta il feto sano risponde con meccanismi di compenso metabolici oltre che emodinamici.

Gli organi riducono il consumo di ossigeno, aumentano la loro capacità di estrarre l'ossigeno disponibile e attivano il metabolismo anaerobio utilizzando glucosio (38). Il prodotto finale sono gli ioni H<sup>+</sup> e il lattato, che possono essere eliminati attraverso la placenta finché viene mantenuto un certo grado di flusso ematico. Il peggioramento o la persistenza della asfissia portano all'accumulo eccessivo di ioni H<sup>+</sup> e di altri metaboliti. Quindi nella fase di scompenso emodinamico si associa acidosi metabolica, che diventa un marker di esaurimento dei meccanismi protettivi e causa essa stessa di danno cellulare. (11,38).

Nell'intento di misurare queste modifiche biochimiche direttamente sul feto ipossico in travaglio, è stato introdotto il prelievo di sangue capillare dallo scalpo fetale.

Questa tecnica non ha però visto una diffusione come la cardiocografia, soprattutto per la difficoltà di applicazione, la necessità di effettuare più prelievi traumatizzanti per ottenere una sorveglianza adeguata, e spesso per l'inattendibilità del prelievo stesso (38). Segnalazioni di acidosi transitorie dallo scalpo con neonati successivamente normali ne hanno ulteriormente complicato l'utilizzo clinico (38).

Già nell'86 Clark ed al. concludevano che la presenza di accelerazioni spontanee o evocate nel tracciato CTG, ben più facile da applicare, avevano lo stesso significato di un pH > 7.20 nello scalpo (5).

Una recente review della Cochrane Library sui pochi trials controllati disponibili, segnala una evidente riduzione delle convulsioni alla nascita nei casi in cui l'emogasanalisi in travaglio era associata al monitoraggio elettronico continuo. Tuttavia il beneficio non era significativo poiché comunque non si riduceva né la mortalità neonatale né la morbilità a lungo termine (13,39).

Questa metodica non ha avuto larga diffusione, ma non mancano centri che continuano ad usarla e ad attribuirgli un significato nella gestione dei casi in travaglio (13).

### **Correlazione con il danno neurologico**

La relazione tra emogasanalisi e danno neurologico connatale ha continuato ad essere valutata attraverso i rilievi sul cordone ombelicale immediatamente alla nascita.

Il presupposto è che il pH documenta lo stato di ossigenazione del neonato e di conseguenza anche del feto nell'ultimo periodo del travaglio (40). In caso di asfissia intrapartum il pH del cordone può essere un indicatore oggettivo di causa asfittica, definire il grado di asfissia subita dal feto ed essere correlato con l'outcome neonatale immediato e a distanza.

Diversi studi a partire dagli anni 90 hanno progressivamente smentito la validità di questi presupposti dimostrando dati discordanti.

Nelson e coll. trovarono che su 32 835 nati con peso >2500 gr il rischio di morte, convulsioni, ricoveri in TIN era incrementato solo per pH < 7.05 e anche in questo caso la maggioranza dei bambini non aveva complicanze (41).

Godwin trovò una correlazione tra pH < 7.0 ed Encefalopatia Neonatale, tuttavia già alla dimissione il 69% dei neonati appariva normale (40).

Ruth e coll. trovarono che su 925 neonati seguiti dalla nascita fino ad un anno, 111 (12%) avevano un pH < 7.16 e 32 (3%) un APGAR score < 8 a 5 minuti; ma solo 12 (10,8%) su 111 con acidosi avevano basso APGAR e solo 12 (41%) di 29 con basso APGAR avevano aci-

dosi. Ad un anno di vita 42 bambini avevano problemi neurologici possibilmente correlabili ad asfissia: il valore predittivo dell'acidosi era pari all'8%. Anche presi insieme i due indicatori, il valore predittivo era solo del 27% (42).

Già nel 91 Nelson e coll. avevano concluso che la relazione tra pH e problemi neonatali o esiti a lungo termine non era stretta (41).

Low ha dimostrato la necessità di caratterizzare l'acidosi associando il valore di eccesso basi (EB). Nei suoi lavori l'acidosi metabolica aveva una incidenza maggiore di esiti sfavorevoli rispetto alla acidosi respiratoria (78% vs 23%). Complicanze neonatali moderate e gravi avvenivano nel 10% dei casi con componente metabolica definita da un EB tra -12 e -16 mmol/L e nel 40% dei casi con un EB > -16 mmol/L. Con questi valori aumentava la predittività anche per morte e deficit motorio-cognitivi entro il primo anno di vita (39, 43,44).

Socol et al hanno confermato che neonati con Apgar a 5 minuti <= 3 avevano valori medi di pH significativamente minori e di EB maggiori, ma non c'erano differenze nell'emogasanalisi tra i bambini successivamente normali e i bambini con paralisi cerebrale a distanza (45).

Williams e coll. recentemente hanno confrontato i valori dell'emogasanalisi di 42 neonati con convulsioni rispetto a 196 senza convulsioni, ma tutti con pH < 7.1. Mediante il modello di regressione logistica si è dimostrata una correlazione significativa solo per il pH (odds ratio 5.73; 95% intervallo di confidenza 2.43-9.54; p < 0.01) e non per gli altri parametri emogasanalitici. La sensibilità del pH era pari al 74% mentre la sensibilità dell'EB < -16 era pari al 52.5%; anche combinando i due parametri non si otteneva un sensibile miglioramento del valore predittivo positivo (3.36 vs 5) e del valore predittivo negativo (0.33 vs 0.56). Gli autori concludono che la scarsa predittività dell'emogasanalisi rende necessario ricercare altri parametri per predire lo stato convulsivo neonatale e le possibili sequele a distanza (46).

Quindi fino ad ora la determinazione dei valori di acidosi metabolica non ha mai dimostrato una correlazione soddisfacente con lo stato di benessere del neonato né immediatamente alla nascita né a distanza e non ha risposto alle aspettative per cui è stata introdotta.

### Limiti dell'emogasanalisi

La determinazione dei valori di emogasanalisi nel cordone, come quella sullo scalpo, è gravata da limiti tecnici di prelievo, tempi di esecuzione, conservazione e interpretazione. Numerosi lavori segnalano l'inadeguatezza dei campioni in almeno il 10-25% dei prelievi ed è ribadita l'importanza di standardizzare la tecnica d'esame affinché gli studi siano confrontabili (47).

Molte determinazioni tra l'altro mancano proprio nei casi più gravi per difficoltà di effettuare questo esame durante le situazioni di emergenza in cui troverebbe l'indicazione (47).

Un altro limite importante è la impossibilità di definire quali siano i valori normali dell'emogasanalisi alla nascita (48).

Nel 95 l'ACOG aveva definito come anormale il pH < 7.0, poiché si dimostrò che almeno 2/3 di questi casi presentavano acidosi metabolica. Già allora si osservò che l'80% dei nati depressi in realtà avevano un pH superiore (48).

Uno studio su 47 casi di danno neurologico attribuibile ad ipossia acuta da eventi catastrofici in travaglio con documentata bradicardia, registrava valori di pH tra 6.62 e 7.50 rendendo incerto il significato dei cut-off (49).

Vari studi hanno dimostrato che i valori sono anche influenzati da situazioni fisiologiche: sono migliori nel TC elettivo piuttosto che nel parto spontaneo, nelle pluriipare rispetto alle nullipare, nelle epoche

gestazionali minori piuttosto che nelle gravidanze avanzate (47).

Attualmente linee guida internazionali fissano un cut-off di pH < 7.0 ed EB > -12 mmol/L nel tentativo di individuare il maggior numero di feti a rischio di sequele neurologiche da asfissia (25, 50). Tuttavia il problema non si risolve con la restrizione dei cut-off perché se da una parte ciò comporta la diminuzione dei falsi positivi, dall'altra comporta l'aumento dei falsi negativi, dimostrando che la correlazione è solo probabilistica (51).

Mac Lennan evidenzia che almeno il 2% dei nati presenta valori inferiori ai cut-off ma la maggior parte di loro (90%) non ha problemi neurologici (25).

Schifrin osserva che anche abbassando i valori di cut-off si identifica solo un piccolo gruppo di feti con danno neurologico e conclude che ciò lascia sottintendere un quadro etio-patogenetico più complesso (8).

### Cause di aspecificità dell'emogasanalisi

Alla emogasanalisi si è voluto attribuire un significato esclusivo di marker biochimico di ipossia acuta ma in realtà appare ormai evidente che la sua positività può dare informazioni sulla situazione di quel momento, sulla gravità attuale, ma non prova né il momento di insorgenza né che la causa sia esclusivamente ipossica (11,17,25,52,53).

Infatti l'acidosi metabolica misurata nel neonato anche entro un'ora dalla nascita potrebbe rispecchiare la difficoltà di rianimazione e non quanto successo durante il travaglio (25). Qualche autore ha ipotizzato la possibilità di stabilire se si tratta di ipossia più o meno recente valutando la differenza tra i valori di pCO<sub>2</sub> arteriosa e venosa (se >25 mmHg potrebbe trattarsi di un evento recente (54). Tuttavia la determinazione di questo valore risulta difficoltoso nella pratica clinica e mancano prove sostenute sulla validità di questa ipotesi (38).

Riguardo alla causa che può alterare i valori di emogasanalisi va ricordato che esistono errori congeniti del metabolismo che si manifestano con pericolose acidosi alla nascita (52).

Non è poi escluso che le stesse cause di acidosi nell'adulto (52) non si possano verificare anche nel feto. Un danno renale primitivo o secondario, una patologia neurologica con stato convulsivo, una associazione di danno renale e cardiaco, potrebbero impedire al feto di rispondere con meccanismi adeguati in utero e di adattarsi rapidamente alla nascita. In questi casi le alterazioni dei valori di emogasanalisi alla nascita sono l'effetto di alterazioni primitive antecedenti al parto.

Infine situazioni sperimentali su animali, in cui è possibile effettuare misure dirette sui feti e controllare gli effetti, dimostrano che l'acidosi metabolica si può creare in fase intrauterina.

Una iniezione di endotossine coliformi e di citokine infiammatorie sui feti di pecora provoca ipossia, acidosi metabolica ed ipotensione senza modificare il flusso cerebrale. Tali feti presentano un quadro clinico di apparente asfissia ed acidosi metabolica, con danno neurologico permanente. Ne deriva che i feti umani con infezione intrauterina possono essere erroneamente inquadrati tra i casi di encefalopatia ipossico-ischemica ad insorgenza intra-partum (11).

Negli stessi esperimenti si dimostra che i feti già trattati con endotossine sono anche più sensibili agli stimoli asfittici sovrapposti, poiché non sono attivi i meccanismi di risposta compensatoria: questa situazione confonde ulteriormente l'interpretazione dei valori alterati dell'emogasanalisi.

Quindi le infezioni intrauterine e la risposta infiammatoria del feto, probabilmente geneticamente determinata, rappresentano un importante fattore confondente, forse molto più frequente di quanto non si creda (11,50,60,62).

Un'altra situazione sperimentale è la ipossia intrauterina intermittente: brevi ma intermittenti occlusioni del cordone hanno un effetto cumulativo che dopo un progressivo adattamento giunge a scompenso, con ipossia, ipotensione ed acidosi metabolica e danno neurologico. In questi casi il pH si altera ad intermittenza con la causa ipossico-ischemica, si normalizza se viene rimossa la causa, ma il danno neurologico è già avvenuto (11,30). Questo esperimento potrebbe spiegare in vivo perché alcuni feti apparentemente normali, con un travaglio fisiologico, mostrino alla nascita un quadro di asfissia acuta sproporzionata, a rapida insorgenza ed esitano in PC. L'acidosi metabolica in questo caso non sarà la testimonianza di un evento ipossico acuto reale ma sarà l'espressione di un danno già avvenuto in utero (11,63).

In conclusione, le evidenze teorico-sperimentali per cui l'acidosi metabolica può essere presente già in fase intrauterina per varie cause, i dati discordanti sui valori di normalità e la scarsa predittività dei valori anormali, rendono confusa l'utilità dell'emogasanalisi nella pratica clinica.

Allo stato attuale delle conoscenze forse solo il suo valore predittivo negativo può avere un significato perché esclude l'asfissia acuta, ma la presenza di acidosi metabolica in un neonato con PC non è sufficiente per trarre considerazioni su quanto è successo al feto durante il travaglio (17).

MacLennan afferma che l'acidosi metabolica si correla significativamente ad un aumentato rischio di deficit neurologici quando il pH è < 7 l' EB è > -16 mmol/L. L'autore ha dimostrato che l'acidosi di grado minore è raramente associata a PC (25).

## VALORE E LIMITI DELLA OSSIMETRIA FETALE

### Cenni storici

L'ossimetria fetale è nata negli anni 90 come tecnica aggiuntiva alla CTG per migliorarne la predittività ed avere una rilevazione più diretta dello stato di ossigenazione del feto (64).

Solo di recente si sta valutando la sua validità nella pratica clinica (65, 66).

Tecnicamente lo strumento rileva la % di saturazione di ossigeno attraverso un sensore aderente alla guancia o al dorso del feto. A tutt'oggi gli studi effettuati non sono ancora sufficienti per dimostrare che la misurazione di questo parametro si correla bene con lo stato di ossigenazione del feto, ma il principio su cui si basa è stato ampiamente studiato in altri settori della medicina, come ad esempio l'anestesia (64).

Per poter utilizzare l'ossimetria pulsata fetale nella pratica clinica, è stato necessario definire dei valori soglia per la SpO<sub>2</sub> fetale. Studi hanno dimostrato che un valore *cut-off* del 30%, per la SatO<sub>2</sub>% fetale, può essere utilizzato per differenziare uno stato di normale ossigenazione da uno stato ipossico (72,73). Valori di SatO<sub>2</sub>% inferiori al 30% per un periodo ≥ 10 minuti si correlano significativamente ad una riduzione del pH fetale (< 7,20), ottenuto mediante emogasanalisi su prelievi dallo scalpo fetale (74).

Il più grosso studio multicentrico prospettico e randomizzato sull'uso dell'ossimetria pulsata in travaglio di parto è stato pubblicato da Garite et al. nel 2000 (32,75). In questo studio condotto su 1010 casi le pazienti in travaglio di parto con tracciato non rassicurante venivano randomizzate per essere monitorate con ossimetria pulsata e CTG (gruppo di studio) oppure esclusivamente con CTG (controlli). Non è stata osservata nessuna differenza nella percentuale complessiva di tagli cesarei fra il gruppo di studio (29%) ed i controlli (26%). Tuttavia il numero di tagli cesarei eseguiti per l'indicazione di distress

fetale sono risultati significativamente inferiori nel gruppo monitorato con ossimetria pulsata (4,5% vs. 10,2%). Nel gruppo di studio tuttavia sono contemporaneamente aumentati i tagli cesarei per distocia.

### Correlazione con il danno neurologico

Al momento non ci sono studi osservazionali né controllati che abbiano ricercato gli effetti dell'introduzione di questa metodica sull'incidenza del danno neurologico alla nascita.

L'unico studio controllato selezionato da una recente review della Cochrane Library, non dimostra differenze per basso APGAR, pH ed EB cordonale, ricovero in TIN e morte feto-neonatale nei casi sorvegliati con CTG ed ossimetria rispetto alla sola CTG (67).

Riguardo alla prevenzione del danno neurologico, questa tecnica dovrebbe teoricamente rivelare la presenza di ipossia acuta. Il limite dell'ossimetria è il fatto che essa misuri la percentuale di ossigeno circolante in un determinato momento ma che non possa fornire informazioni sullo stato neurologico del feto che può essere già alterato ed avere una buona ossigenazione se non sono compromessi i meccanismi di compenso di fronte allo stress del travaglio. E, ancora una volta, se il feto è già danneggiato ed improvvisamente dà segni di scompenso, la presenza di un danno sottostante rende comunque inutile il più rapido degli interventi.

Al momento l'ACOG non raccomanda l'introduzione dell'esame nella pratica clinica perché aumenterebbe notevolmente i costi dell'assistenza ostetrica quando ancora non si sono dimostrati i benefici dell'utilizzo di questa metodica (68).

## CONCLUSIONI

Il danno neurologico connatale è dovuto a molteplici cause, il meccanismo di insorgenza è complesso e l'asfissia acuta ha un ruolo minimo nella sua eziopatogenesi.

Gli strumenti utilizzati fino ad ora sono limitati perché finalizzati alla ricerca della sola causa ipossica e le informazioni fornite sono tuttora interpretate come effetto di un evento acuto, mentre il più delle volte i nostri marker di sorveglianza ci forniscono informazioni troppo lontane dalla reale condizione del feto.

Ciò rende conto dei tentativi invani per anni di trasformarli in strumenti più predittivi, e della incapacità sul lato pratico di aiutarci a prevenire il danno neurologico che compare precocemente alla nascita, ma originato il più delle volte indipendentemente dalla nostra sorveglianza.

Occorre che la ricerca si orienti verso la comprensione dei reali meccanismi eziopatogenetici del danno ed esca dal secolare pregiudizio in cui è rimasta imbrigliata, per proporre nuovi mezzi di sorveglianza del benessere fetale.

Tutte le componenti coinvolte, ostetrici, neonatologi, medici legali e pazienti devono avere chiaro che le informazioni fornite dalle metodiche disponibili sono ancora confuse ed incapaci di individuare quando realmente avvenga il danno, quale sia la causa, e che di fatto non esiste la possibilità di riconoscerlo e di prevenirlo almeno fino a quando non saranno rimossi i pregiudizi che per anni hanno condizionato la ricerca (4,70).

## BIBLIOGRAFIA

1. Clark LS, Hankins DV. Temporal and demographic trends in cerebral palsy-Fact and fiction. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:628-33
2. Nelson KB, Grether JK. Potentially asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infant of normal birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:507-13
3. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998; 317:1554-8
4. Nelson KB. Can we prevent cerebral palsy? *N Engl J Med* 2003; 349:1765-9
5. Freeman RK. Problems with intrapartum fetal heart rate monitoring interpretation and patient management. *Obstet Gynecol* 2002; 100:813-26
6. Benson RC, Schubeck F, Deutscherberger J et al. Fetal heart rate as a predictor of fetal distress: a report from the collaborative project. *Obstet Gynecol* 1968; 32:259-66
7. MacDonald DM. Cerebral palsy and intrapartum fetal monitoring. *N Engl J Med* 1996; 334:659-60
8. Schfrin BS. The CTG and the timing and mechanism of fetal neurological injuries. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111:437-56
9. ACOG Technical Bulletin. Fetal heart rate patterns: monitoring, interpretation and management. *ACOG Technical Bulletin*. No.207, July 1995. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1995
10. Liston R, Crane J et al. Fetal health surveillance in labour. *SOCG Clinical Practice Guideline*. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24:250-62
11. Low JA. Determining the contribution of asphyxia to brain damage in the neonate. *J Obstet Gynaecol* 2004; 30:276-86
12. Gardner DS, Giussani DA. Enhanced umbilical cord blood flow during acute hypoxemia after chronic umbilical cord compression. *Circulation* 2003; 108:331-9
13. Tracker SB, Chang M. Continuous electronic heart rate monitoring for fetal assessment during labor (review). *The Cochrane Database of Systematic Review* 2001; issue 2, CD000063 1-19
14. US Preventive Services Task Force. *Guide to clinical preventive services*, 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 433
15. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *The Canadian Guide to clinical preventive health care*. Ottawa: Health Canada, 1994: 158
16. Symonds IM, Arulkumaran S. Cardiotocography in the detection of intrapartum asphyxia. In Arulkumaran S, Jenkins HM eds. *Perinatal asphyxia*. Orient Longman Ltd, 2000: 97-116
17. Pschirrer ER, Collier LM. Timing fetal injury. When did the fetal neurologic injury occur? *Cont Ob/Gyn Arch* 2002; 3:60-78
18. Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY et al. Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. *N Engl J Med* 1996; 334:613-8
19. Spencer JA, Badawi N, Burton P et al. The intrapartum CTG prior to neonatal encephalopathy at term case-control study. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104:25-8
20. Electronic fetal heart rate monitoring research guideline for interpretation. *The National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop*. *J Ob Gyn Neon Nurs* 1997; 26:635-40
21. Williams KP, Galerneau F. Comparison of intrapartum fetal heart rate tracing in neonatal seizures vs no seizures: what are the differences. *J Perinat Med* 2004; 32:422-5
22. Nelson KB. The neurologically impaired child and alleged malpractice at birth. *Neurol Clin* 1999; 17:283-93
23. Bernardes J, Costa-Pereira A, Ayres des Campos D et al. Evaluation of interobserver agreement of cardiotocograms. *Int J Gynecol Obstet* 1997; 57:33-7
24. Keith RD, Beckley S, Garibaldi JM et al. A multicentre comparative study of 17 experts and an intelligent computer system for managing labour using the cardiotocogram. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102:688-700
25. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999; 319:1054-9
26. Draper ES, Kurinczuk JJ, Lamming CR et al. A confidential enquiry into cases of neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fet Neonat Ed* 2002; 87:176-82
27. Bellver J, Perales A, Maiques V et al. Can antepartum computerized cardiotocography predict the evolution of intrapartum acid-base status in normal fetuses? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:267-71
28. Amiel SA, Collins C, Cormie J et al. The use of electronic fetal monitoring: the use and interpretation of cardiotocography in intrapartum fetal surveillance (html). [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
29. Liston R, Vancouver BC, Crane J et al. Fetal Health surveillance in labor. *J Obstet Gynecol Can* 2002; 24:342-8
30. Ikeda T, Murata Y, Quillingan EJ et al. Fetal heart rate patterns in postasphyxiated fetal lambs with brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1329-37
31. Ghi T, Giunchi S, Pilu G et al. Asfissia fetale intra-partum nella Clinica Ostetrica dell'Università di Bologna: analisi critica degli ultimi 4 anni. *Riv It Ost Gin* 2004; 4:17-24
32. Anceschi MM, Maranghi L et al. Monitoraggio intrapartum: nuovi aspetti. *APOG, Prenatale* 2003, volume 7, n.3
33. Noren HN, Wahlin IA, Hagberg H et al. Fetal electrocardiography in labor and neonatal outcome: data from the Swedish

- controlled trial on intrapartum fetal monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:183-92
34. Strachan BK, van Wijngaarden WJ, Sabota D et al. Cardiotocography only versus cardiotocography plus PR-interval analysis in intrapartum surveillance: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2000; 355:456-9
  35. Amer-Wahlin I, Bordahl P, Eikeland T et al. ST analysis of the fetal electrocardiogram during labor: Nordic observational multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12:260-6
  36. Westgate J, Harris M, Curnow JSH et al. Plymouth randomized trial of cardiotocogram for intrapartum monitoring in 2400 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169:1151-60
  37. Amer-Wahlin I, Ingemarsson I et al. Fetal heart rate patterns and ECG ST segment changes preceding metabolic acidaemia at birth. *BJOG*. 2005; 112:160-5
  38. Nordstrom L, Arulkumaran S. Biochemical monitoring of intrapartum asphyxia. In Arulkumaran S, Jenkins HM eds. *Perinatal asphyxia*. Orient Longman Ltd, 2000: 152-71
  39. Low JA, Piskergill H, Killen H et al. The prediction and prevention of intrapartum fetal asphyxia in term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:724-30
  40. Goodwin TM. Role of the APGAR score in assessing perinatal asphyxia. *Contemp Ob/Gyn Arch* June 1997
  41. Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal Encephalopathy is due to birth asphyxia? *AJDC* 1991; 145:1325-31
  42. Ruth VJ, Paivo K. Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the APGAR score *BMJ* 1988; 297:24-8.
  43. Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ. Newborn complication after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the term fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1081-7
  44. Low JA, Simpson IL, Tonni G et al. Limitation in the clinical prediction of intrapartum fetal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:801-4
  45. Socol M, Garcia PM, Riter S. Depressed Apgar scores, acid-base status, and neurologic outcome. *Am J Obst Gynec* 1994; 170:991-8
  46. Williams KP, Singh A. The correlation of seizures in newborn infants with significant acidosis at birth with umbilical artery cord gas values. *OBSTET gynecol* 2002; 100:557-60
  47. Thorp JA, Dildy GA, Yeomans ER et al. Umbilical cord blood gas analysis at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:517-22
  48. Dildy GA, Thorp JA, Yeast JD et al. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:682-7
  49. Korst ML, Phelan JP, Wang YM et al. Acute fetal asphyxia and permanent brain injury: a retrospective analysis of current indicators. *J Mat Fet Neon Med* 1999; 8:101-6
  50. Hankins GD, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy. *Obste Gynecol* 2003; 102:628-36
  51. Herbst A, Thorgngren-Jerneck K, Wu L et al. Different types of acid-base fetal heart rate patterns and infant outcome at 4 years of age. *Acta Obste Gynec Scand* 1997; 76:953-58
  52. Prencipe L, Brenna S. *Equilibrio acido-base. Aspetti teorico e pratici*. 1988. Instrumentation laboratori, Monza.
  53. Westgate JA, Gunn AJ, Gunn RT. Antecedent of neonatal encephalopathy with fetal acidemia at term. *B J Obst Gynec* 1999; 106:774-82
  54. Belai Y, Goodwin BY, Greenspoon DM, et al. Umbilical arteriovenous pCO<sub>2</sub> and PCO<sub>2</sub> differences and neonatal morbidity in term infants with severe acidosis. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:13-9
  55. Nelson KB, Grether JK. Causes of cerebral palsy. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11:487-91
  56. Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1391-4
  57. Goddard R. Electronic fetal monitoring. Is not necessary for low risk labor. *BMJ* 322:1436-7
  58. Mires G, Williams F, Howie P. Randomised controlled trial of cardiotocography versus doppler auscultation of fetal heart rate at admission in labour in low risk obstet population. *BMJ* 2001; 322:1457-62
  59. Dennis J, Jhonson A, Mutch L et al. Acid-base status at birth and neurodevelopmental outcome at four and one half years. *Am J Obste Gynec* 1989; 16:213-21
  60. Grether JK. Is hypoxic-ischemic syndrome always due to intrapartum injury?. In *In Atti della SIGIP, Ferrara, Ottobre 2001*; 84-9
  61. Grether JK. E' tempo per un nuovo inquadramento diagnostico? Le indagini di laboratorio. In *In Atti della SIGIP, Ferrara, Ottobre 2001*, 104.
  62. Vesce F, Scapoli C, Giovannini G et al. Interleukina 6 e interleukina 8: possibili marker genetici di danno cerebrale fetale. In: 51. Mollica G, Resta L, Garutti P, Santoro MG eds. *Patologia Ovarica maligna e benigna. Danno neurologico connatale. Aspetti clinici e medico-legali*. Edizioni Essebiemme 2001:181-3
  63. Fulcheri E, Garutti P, Mollica G. L'encefalopatia neonatale: pregiudizi prospettive e realtà. *Discussione di un caso clinico*. In *Atti della SIGO, Catania, Ottobre 2003*. 748-53
  64. Dildy GA. Fetal pulse oximetry: a critical appraisal. *Best Pract Clin Obstet Gynecol* 2004; 18:477-84
  65. Luttkus AK, Stupin JH, Calsen TA et al. Feasibility of simultaneous application of fetal electrocardiography and fetal pulse oximetry. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:443-8
  66. Garite TJ, Porreco P. Evaluating fetal hypoxia with pulse oximetry. *Cont Ob Gyn Arch* 2001; 7:12-26
  67. East CE, Colditz PB. Fetal pulse oximetry for fetal assessment in labour (review). *The Chochrane database of systematic review*

2004; issue 2 CD004075

68. ACOG .Fetal pulse oximetry.ACOG committee opinion 2001; 258:523-4
69. Fulcheri E. E' tempo per un nuovo inquadramento diagnostico? L'esame della placenta. In Atti della SIGIP, Ferrara , Ottobre 2001,105-8
70. Mollica G. L'encefalopatia neonatale: pregiudizi , prospettive e realtà. Atti della SIGO, Catania Ottobre 2003; 737-44
71. Kraus FT. Perinatal pathology, the placenta, and litigation. *Human Pathology* 2003; 34:517-27
72. Gardosi J, Schram C, Symonds M. Adaptation of pulse oximetry for fetal monitoring during labour. *Lancet* 1991; 337:1265-7
73. LaLanger B, Carbonne B et al. Fetal pulse oximetry and fetal heart rate monitoring during stage II of labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 72(Suppl.):S57-61
74. Luttkus AK, Friedmann W, Thomas S, Dimer JA, Dudenhausen JW. The safety of fetal pulse oxymetry in parturients requiring fetal scalp blood sample. *Obstet Gynecol* 1997; 90:533-7
75. Garite TJ, Dildy GA, McNamara H et al. A multicenter controlled trial of fetal pulse oximetry in the intrapartum management of nonreassuring fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1049-58