

# FATTORI DI RISCHIO PRENATALE DEL DANNO NEUROLOGICO FETO-NEONATALE

Domenico Defazio<sup>1</sup>, Germana Gotti<sup>2</sup>, Piero Di Donato<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Ostetrica e Ginecologica – Università di Ferrara

<sup>2</sup>U.O. Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Civile S.S. Annunziata di Cento (FE)

*Indirizzo per corrispondenza:* Dott. Domenico Defazio

Clinica Ostetrica e Ginecologica – Università di Ferrara

Corso Giovecca, 203 - 44100 Ferrara - tel: +39 0532 236297; e-mail: domenicodefazio@libero.it

## ABSTRACT

Neonatal encephalopathy and cerebral palsy prevalence is, respectively, from 2 to 2,5 (1,8 – 7,7) cases per 1000 term live births and from 2 to 3 cases per 1000 term live births. Many cases of neonatal encephalopathy (NE) do not result in cerebral palsy (CP). The causes of NE and CP are heterogeneous and many causal pathways start either preconceptionally, antepartum or intrapartum. Hypoxic ischemic encephalopathy must be considered a particular subset of NE related to a hypoxic insult during birth. The prevalence is less than 4% of NE of any causes. The aim of this study is to analyze the main risk factors of cerebral palsy, the pathogenetic mechanisms and the limitations of our knowledge. It's important a critical and organic analysis of the problem that concurs corrected information with obstetrician, neonatologist, doctors lawyers and public opinion.

**Key words:** *fetus-neonatal encephalopathy; hypoxia; fetal cerebral palsy; risk factors*

## RIASSUNTO

La prevalenza dell'encefalopatia neonatale e della paralisi cerebrale varia, rispettivamente, da 2 a 2,5 (1,8 –7,7) casi per 1000 nati vivi a termine e da 2 a 3 casi per 1000 nati vivi a termine. Molte cause di encefalopatia neonatale (NE) non esitano in paralisi cerebrale (CP). Le cause di NE e di CP sono eterogenee e molti fattori causali possono risalire al periodo preconcezionale, al periodo antepartum o intrapartum. L'encefalopatia ipossico-ischemica deve essere considerata una forma particolare di NE relativa ad un insulto ipossico durante la nascita. La sua prevalenza è meno del 4% delle NE da altra causa. Questo studio si propone di analizzare i principali fattori di rischio di paralisi cerebrale, i meccanismi patogenetici ed i limiti delle nostre attuali conoscenze. Risulta pertanto importante un'analisi critica e organica del problema che consenta corrette informazioni ad ostetrici, neonatologi, medici legali ed opinione pubblica.

**Parole chiave:** *encefalopatia feto-neonatale; ipossia; paralisi cerebrale fetale; fattori di rischio*

## INTRODUZIONE

John Little, nel 1862, postulò l'ipotesi che "l'asfissia da parto" fosse la causa fondamentale di danno neurologico. Da allora questo concetto è rimasto profondamente radicato nella cultura medica, portando a confusione e generalizzazione del meccanismo ipossico, e solo nell'ultimo decennio la comunità scientifica internazionale ha rivolto l'attenzione ad altre cause prenatali di danno neurologico feto-neonatale (1).

Non c'è dubbio che l'encefalopatia ipossico-ischemica sia una causa importante di esiti perinatali gravi, prima invocata come agente causale in percentuali altissime di paralisi cerebrali infantili ed attualmente ritenuta la causa meno frequente (solo nel 10% dei casi).

L'encefalopatia ipossico-ischemica va considerata una forma particolare di encefalopatia neonatale e, pertanto, tale definizione andrebbe riservata solo a quei casi in cui è documentata una patogenesi ipossica. Con il termine di paralisi cerebrale si accomunano numerose condizioni patologiche a diversa eziopatogenesi e quadri clinici di varia entità, che comprendono paralisi motorie spastiche, disturbi cogniti-

vi e patologie neurologiche.

L'incidenza dell'encefalopatia neonatale si aggira intorno al 2-2,5 su mille nati vivi (2), mentre l'encefalopatia ipossico-ischemica, cioè il danno dovuto solamente a cause asfittiche, incide per meno di 2 casi su 10.000 nati vivi (3,4).

A tale risultato si è giunti grazie a contributi giunti da più fronti: la patologia sperimentale animale, la miglior comprensione delle basi fisiologiche e biochimiche del danno, lo sviluppo di tecniche di neuroimaging ed ecografiche, il riconoscimento di altre patologie (metaboliche, infettive) che, presentandosi con un quadro comune di encefalopatia, possono mimare le manifestazioni di un danno ipossico-ischemico.

Nonostante i notevoli miglioramenti nella pratica ostetrica e neonatologica e l'incremento del numero di tagli cesarei elettivi abbiano ridotto considerevolmente la mortalità perinatale, non sono stati osservati cambiamenti nella prevalenza dell'encefalopatia neonatale e della paralisi cerebrale (5).

Il danno neurologico è dovuto ad un insulto che agisce su di un encefalo in formazione come quello del feto, del neonato, pretermi-

ne o a termine, e si presenta con segni clinici diversi a seconda dello stadio maturativo. La leucomalacia periventricolare è la forma più comune di danno cerebrale nel neonato pretermine che esita in paralisi (oltre il 60% dei sopravvissuti) (6). La sostanza bianca cerebrale è, infatti, estremamente sensibile agli insulti perfusionali poiché riceve solo il 25% del flusso ematico destinato all'encefalo (7). L'irrorazione cerebrale di questa area è garantita da arterie perforanti "corte", cioè che si estendono solo alla zona sottocorticale, e da arterie perforanti "lunghe", che terminano nella sostanza periventricolare più profonda. La zona di confine è particolarmente suscettibile alla riduzione della perfusione tissutale. Mentre nel feto a termine l'insulto ischemico è meno frequente per la formazione di anastomosi tra questi due distretti, nel feto pretermine questa zona risulta più suscettibile al danno ischemico, in quanto il sistema arterioso è ancora in formazione (8).

La ricerca scientifica si è concentrata su strumenti sempre più sofisticati per diagnosticare precocemente gli stati ipossici (cardiotocografia anormale, pH fetale, liquido tinto di meconio, indice di Apgar, necessità di manovre rianimatorie prolungate alla nascita, ecc.), trascurando di individuare e studiare altre cause e meccanismi patogenetici diversi dall'asfissia.

Se la paralisi cerebrale è dovuta a danno asfittico solo nel 10% dei casi, rimane un 90% da legato ad altre causa, spesso difficili da differenziare a causa dell'aspecificità dei mezzi diagnostici attualmente disponibili. Emerge, pertanto, la necessità di metodiche diagnostiche aggiuntive, che permettano di comprendere meglio la natura e l'estensione del danno e di risolvere le problematiche relative al giudizio "temporale" di insorgenza, alla possibilità di "localizzare" il danno nell'ambito delle diverse strutture encefaliche ed alla "correlazione" con l'evento causale. D'altro canto, è importante conoscere i fattori di rischio e le associazioni di eventi e di condizioni particolari che portano al danno. Le varie cause, talora, agiscono con lo stesso meccanismo patogenetico nel determinare il danno cerebrale sia nel neonato pretermine sia nel corso della gravidanza che giunge a termine. Numerose condizioni materne possono contribuire nel causare il danno neurologico nel feto sia prima che durante la gravidanza, oltre che al momento del parto. Badawi e coll. (4,9) hanno identificato fattori di rischio preconcezionali, antepartum ed intrapartum (Tab.I). In questo lavoro è stato evidenziato che il 69% dei casi di paralisi cerebrale è dovuto a cause veri-

ficatesi prima del parto; le cause intra-partum incidono solo per il 4%; nel 25% dei casi si sommano cause pre ed intra-partum, mentre nel 2% dei casi non è dato individuare alcuna causa evidente.

I possibili scenari relativi all'insulto neurologico possono essere così riassunti: presenza di un insulto nel periodo intrapartum con esito neonatale in encefalopatia, presenza di insulto nel periodo antepartum con comparsa di ulteriore danno nel periodo intrapartum ed esito neonatale in encefalopatia, oppure la presenza di un insulto nel periodo antepartum con esito neonatale in encefalopatia (4). Altri autori, tra i fattori di rischio principali, elencano la bassa età gestazionale, la gestazione multipla, le infezioni intrauterine, patologie placentari, alcune diatesi materne come malattie tiroidee (10), disordini coagulativi (11), patologie autoimmuni (12), epilessia (13), diabete, l'età paterna, alcuni trattamenti per l'infertilità (14), fattori genetici. Il parto prematuro è uno dei principali fattori di rischio di paralisi cerebrale. I successi della terapia intensiva neonatale consentono oggi la nascita e la sopravvivenza di feti alla 25<sup>a</sup> settimana di gestazione. Circa il 28% dei pretermine nati prima della 32<sup>a</sup> settimana di gestazione sviluppano un danno neurologico, contro l'1% di tutti i nati (15).

Il rischio di confrontarsi con una encefalopatia nelle gravidanze gemellari è dovuto principalmente alla maggior incidenza di parto pretermine, di ritardo di crescita intrauterina del feto, alla morte prenatale di un feto (16). Nel caso di feti monozigoti con morte di un gemello in utero, il feto nato vivo ha una probabilità del 20% di sviluppare un danno neurologico, così come nella sindrome da trasfusione fetto-fetale (17).

Infezioni congenite e perinatali, ma anche stati di infiammazione aspecifica come amniositi e funisiti di origine non infettiva si associano ad una elevata frequenza di mortalità fetoneonatale, di encefalopatie neonatali e di paralisi cerebrale (4).

#### Sistema proinfiammatorio e citochine

Pubblicazioni recenti (18) supportano la teoria del coinvolgimento del sistema proinfiammatorio e delle citochine quali fattori di danno della sostanza bianca.

Differenti insulti, quali infezioni, ipossia-ischemia, ripercussioni e danni mediati da tossine potrebbero scatenare la risposta infiammatoria che produce citochine e radicali liberi con la via finale comune del danno al sistema nervoso centrale (19). Le principali interleuchine imputate

in questa genesi sono l'Interleuchina 1-beta (IL1-beta), l'Interleuchina 6 (IL6), il Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF-alfa) (20), anche se dimostrazioni certe del meccanismo con cui agiscono non sono ancora state prodotte. Vi è certamente una corrispondenza tra livelli aumentati di queste citochine nel liquido amniotico di neonati che hanno sviluppato un rischio maggiore di disabilità neuro-motoria (21). Vi sono ulteriori correlazioni tra concentrazione di interleuchine nel cordone ombelicale e danno alla sostanza bianca (22). Alti livelli di TNF-alfa sono stati trovati in encefali di neonati con

**Tabella I. Fattori di rischio di encefalopatia neonatale. Da Badawi e coll, 2001, modificata.**

Fattori preconcezionali	Fattori antepartum	Fattori intrapartum
Età materna avanzata	Patologia tiroidea materna	Febbre intrapartum
Stato di disoccupazione o di casalinga	Preeclampsia severa	Prolungata rottura di membrane
Familiarità per convulsioni	Perdite ematiche in gravidanza	Meconio
Storia familiare di disordini neurologici	Malattie virali durante la gravidanza	Anomala presentazione o posizione
Trattamenti per infertilità	Gravidanza oltretermine	Ipossia intrapartum
	Ritardo di crescita fetale	Cesareo in emergenza
	Anormalità placentari	Uso di forcipe
	Sesso maschile	
	Trombofilia materna	

leucomalacia periventricolare (22).

Ogni insulto che vada a modificare il regolare processo di generazione, migrazione e differenziazione neuronale provoca un danno al cervello in formazione. Non è possibile, tuttavia, stabilire il timing della lesione cerebrale con nessuna tecnica di imaging o anatomo-patologica, in quanto i quadri terminali di encefalopatia risultano identici tra loro quale ne sia la causa e il tempo di insorgenza (23). In maniera semplicistica, questo andrebbe imputato all'immatùrità dell'encefalo nel periodo pretermine, ma molto più verosimilmente la *noxa patogena* che determina il rilascio di eicosanoidi e quindi l'inizio del travaglio prematuro è la stessa che innesca il circuito delle citochine responsabili dell'encefalopatia. Tale meccanismo risulta implicato anche nel danno neurologico del feto a termine. Il legame tra infezioni intrauterine e morbilità neurologica è più chiara nei neonati a termine, probabilmente perché si possono escludere le altre possibili cause di danno dovute alla fragilità del cervello del feto pretermine (20). Sebbene la febbre materna aumenti il rischio di danno neurologico fetale e possa incrementare la suscettibilità del feto all'ischemia, non è chiaro se questi effetti siano dovuti a un'infezione che provoca un effetto citotossico diretto o una risposta immune indiretta. Il riscontro di febbre materna suggerisce la possibilità di infezione intrauterina. Tuttavia, spesso è possibile osservare il riscontro di iperpiressia materna in assenza di infezione, come ad esempio in pazienti sottoposte ad anestesia epidurale rispetto ad altre metodiche anestesiolgiche. La conferma istopatologica di corioamnionite avviene sulla placenta soltanto nel 65% dei casi (24). Le corioamnioniti diagnosticate istologicamente correlano ancora di più rispetto alle forme cliniche con il danno neurologico, poiché molte corioamnioniti decorrono in modo asintomatico o subclinico (25-28).

I mediatori cellulari della risposta infiammatoria fetale sono le citochine e, sebbene, siano una componente normale della risposta immunitaria, possono essere implicate nel danno cerebrale. La madre, il feto, i villi placentari, il chorion ed i vasi ombelicali producono citochine. La risposta infiammatoria fetale secondaria all'infezione provocherebbe una ipotensione fetale simile a quella che si verifica nello shock settico con conseguente riduzione della perfusione sanguigna in quelle regioni del cervello fetale più vulnerabili. Una teoria alternativa è che le citochine determinino un danno tossico alle cellule del sistema nervoso centrale fetale.

### Coagulopatie

Un ruolo non secondario viene inoltre attribuito ai disordini della coagulazione materni o fetali capaci di determinare fenomeni trombotici sia a livello placentare sia a livello dell'encefalo o di altri organi fetali con conseguenze gravi. I disturbi della coagulazione sono ritenuti la causa più importante di stroke fetale (29). La trombofilia fetale può essere una causa diretta di danno cerebrale o può aggravare un insulto dovuto a severi eventi ipossico-ischemici (30). Alcune malattie genetiche fetali possono mimare il danno ipossico-ischemico, ad esempio patologie mitocondriali, l'atrofia spinale muscolare, disordini ai perossisomi, la sindrome di Rett (31). Difetti maturativi placentari ed ipertensione fetale possono associarsi nel determinare danni ipossici ed emorragici antepartum (32,33).

### Fattore placentare

Le lesioni placentari associate a danno ipossico-ischemico possono essere divise in due gruppi. Le prime sono lesioni che direttamente causano alterazioni vascolari (distacco utero-placentare, emorragia fetale, compressione del cordone ombelicale, tromboembolia placentare o fetale), le seconde sono lesioni identificabili come fattori di

rischio per danno neurologico (villi avascolarizzati, depositi di emoderina a livello corioamniotico, lesioni vascolari fetali come trombosi, necrosi e flogosi severa) (34). Le lesioni placentari, comunque, interessano il benessere fetale in proporzione diretta alla loro estensione e severità, ma possono rivelarsi spia di patologie più nascoste che interessano l'unità feto-placentare. Non tutte le lesioni placentari, però, si associano ad outcome sfavorevoli. Esistono, infatti, meccanismi di compenso placentare che rimangono clinicamente silenti, di cui il più comune esempio è l'infarto villosa marginale isolato che spesso non si associa ad aumentata morbilità o mortalità fetale (35). Le conseguenze fisiopatologiche di una lesione placentare dipendono dal compartimento interessato. Infatti, lesioni del piatto coriale e delle arterie materne diminuiscono la perfusione con conseguente ipossia e ipercapnia simili a sindromi da ostruzione delle vie aeree. Per questo tipo di patologia esistono meccanismi di adattamento come l'accelerazione della maturazione villosa che aumenta la superficie di scambio gassoso, l'aumento di pressione materna o di gittata cardiaca materna che aumentano la perfusione. Lesioni che interessano lo spazio intervilloso, il trofoblasto o i villi terminali, come depositi di fibrina perivillosi, villiti croniche o edema dei villi, agiscono come una patologia polmonare portando alla sindrome da distress respiratorio e riducendo la tensione fetale di ossigeno. Possibili meccanismi di compenso, in questo caso, includono l'aumento di capillari villosi (chorioangiostasi) o la policitemia fetale. Lesioni che interessano il versante corionico fetale e i vasi dei villi primari riversano sangue nel compartimento intervilloso e possono essere paragonate alla patologia tromboembolica. Esitano in un difetto di scambio materno-fetale che si manifesta principalmente sul versante fetale può causare ipossia, ostruzione circolatoria e instabilità vasomotoria.

Come descritto, esistono numerosissimi fattori di rischio prenatale che possono agire, da soli o in associazione, nel produrre un danno cerebrale. Le cause eziologiche di encefalopatia rimangono ancor oggi poco chiare, poiché determinare il momento in cui si è realizzato l'insulto cerebrale è, attualmente, impossibile per la carenza di strumenti diagnostici affidabili e per l'impostazione spesso errata con cui si affronta il problema. Inoltre, in numerosi studi clinici ed epidemiologici sull'encefalopatia ipossico-ischemica vengono utilizzati parametri di selezione dei casi aspecifici che portano ad identificare la causa con l'effetto e numeri di casi reclutati insufficienti per la prevalenza della patologia ipossica.

Non esistono, fino ad oggi, metodiche di diagnosi precoce di encefalopatia feto-neonatale. Le varie tecniche di diagnostica per immagini (ecografia, risonanza magnetica) mostrano limiti oggi insuperabili nell'individuazione di quadri patologici predittivi di danno cerebrale e possono solamente risultare utili nel follow up di lesioni già verificatesi.

Specchio della vita fetale e quindi forse unico fattore in grado di darci risposte esaurienti è l'analisi della placenta. Questo importante annesso fetale, infatti, oltre ad essere responsabile dei più gravi stati di ipossia che possono verificarsi a livello fetale, diventa, se opportunamente interrogato, l'unico in cui lasciano segno di sé eventi intercorsi durante tutta la vita gestazionale e spesso subclinici.

In conclusione, mentre sono identificabili alcune condizioni di rischio prenatale, l'encefalopatia feto-neonatale rimane una realtà nosologica misconosciuta nelle sue cause e nei suoi meccanismi patogenetici. All'interno di questo vasto capitolo patologico una piccolissima porzione risulta a carico dell'evento ipossico intrapartum. Per tale motivo non è corretto, nella medicina attuale, definire encefalopatia ipossico-ischemica qualunque stato di encefalopatia neonatale. È importante un'analisi critica ed organica del problema, che consenta di fornire corrette informazioni a ostetrici, neonatologi, medici legali e opinione pubblica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bakketeig LS. Only a minor part of cerebral palsy cases begin in labor. *BMJ* 1999; 319:1016-7
2. Jacobsson B, Hagberg G. Antenatal risk factors for cerebral palsy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:425-36
3. Nelson KB, Can we prevent cerebral palsy? *N Engl J Med* 2003; 349:1765-9
4. Badawi N, Kurinkzuk JJ, et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control stud. *BMJ* 1998; 317:1554-8
5. Nelson K, Grether J, Dambrosia J, et al. Neonatal cytokines and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatr Res* 2003; 53:600-7
6. Leviton A, Paneth N. White matter damage in preterm newborns- an epidemiologic perspective. *Early Hum Dev* 1990; 24:1-22
7. Borch K, Greisen G. Blood flow distribution in the normal human preterm brain. *Pediatr Res* 1998; 43:28-33
8. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infants. *Pediatr Res*, 2001; 50: 553-62
9. Badawi N, Keogh JM, Antepartum and intrapartum risk factors for newborn encephalopathy. *Contemp Ob Gyn Arch*, 2001, cover story
10. Blair E, Stanley F. Aetiological pathways to spastic cerebral palsy. *Ped Perin Epidemiol* 1993; 7: 302-17
11. Thorarensen O, Ryan S, Hunter J, et al. Factor V Leiden mutation: an unrecognized cause of hemiplegic cerebral palsy, neonatal stroke and placental thrombosis. *Ann Neurol* 1997; 42: 372-5
12. Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, et al. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 1998; 44: 665-75
13. Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N Engl J Med* 1986; 315: 81-6
14. Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A, et al. Neurological sequelae in children after in-vitro fertilization: a population-based study. *Lancet* 2002; 359: 461-5
15. Hagberg B, Hagberg B, Beckung E, et al. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Ped* 2001; 90: 271-7
16. Scher AI, Petterson B, Blair E, et al. The risk of mortality or cerebral palsy in twins: a collaborative population-based study. *Pediatr Res* 2002; 52: 671-81
17. Pharoah PO, Adi Y. Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. *Lancet* 2000; 355: 1597-602
18. Graham EM, Holcroft CJ, Rai KK, et al. Neonatal cerebral white matter injury in preterm infants is associated with culture positive infections and only rarely with metabolic acidosis. *Am J Ob Gynecol* 2004; 191: 1305-10
19. Dammann O, Leviton A. Infection remote from the brain, neonatal white matter damage, and cerebral palsy in preterm infant. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5: 190-201
20. Dammann O, Leviton A. Role of the fetus in perinatal infection and neonatal brain image. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 99-104
21. Yoon BH, Jun JK, Romero R, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1-beta, and tumor necrosis factor-alpha) neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 19-26
22. Kadhim H, Tabarki B, Verellen G, et al. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of periventricular leukomalacia. *Neurology* 2001; 56: 1278-84
23. Cowen F, Rutherford M, Groenendaal F, et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 2003; 361: 736-42
24. Smulian JC, Shen-Schwartz S, Vintzileos AM, et al. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation. *Obstet Gynaecol* 1999; 94: 1000-5
25. Alexander JM, McIntire DM, Leveno KJ. Chorioamnionitis and the prognosis for term infants. *Obstet Gynaecol* 1999; 94: 274-8
26. De Felice C, Toti P, Laurini RM, et al. Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis. *J Pediatr* 2001; 138: 101-4
27. Elimian A, Verma U, Beneck D, et al. Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids and perinatal outcomes. *Obstet Gynaecol* 2000; 96: 333-6
28. Williams Mc, O'Brien WF, Nelson RN, et al. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction, in term and preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1094-9
29. Kraus FT, Acheen VI. Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: cerebral trombi, and infarcts, coagulopathies, and cerebral palsy. *Hum Pathol* 1999; 30: 759-69
30. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, et al. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002; 109: 116-23
31. Sue CM, Bruno C, Andreu AL et al. Infantile encephalopathy associated with MELAS A3243G mutation. *J Pediatr* 1999; 134: 696-700
32. Mollica G. L'encefalopatia neonatale: pregiudizi, prospettive e realtà. *Atti della Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia. Catania, ottobre 2003, 737-44*
33. Fulcheri E, Garutti P, Mollica G. L'encefalopatia neonatale: pregiudizi, prospettive e realtà. *Discussione di un caso. Atti della Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia. Catania, ottobre 2003, 748-53*
34. Redline RW, O'Riordan MA. Placental lesions associated with cerebral palsy and neurologic impairment following term birth. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1785-91