

IL TRAVAGLIO E LA MODALITÀ DEL PARTO NEI NEONATI ESTREMAMENTE PRETERMINE COSTITUISCONO ANCORA UNA SFIDA. ESPERIENZA DI UN CENTRO DI RIFERIMENTO DI TERZO LIVELLO

Maria Teresa Achillarre; Emma Panella; Marco Scioscia; Silvana Grasso; Luigi Selvaggi; Antonella Vimercati

Dipartimento di Ginecologia, Ostetricia e Neonatologia, Policlinico universitario Bari

Indirizzo per corrispondenza: Dott.ssa Maria Teresa Achillarre

Dipartimento di Ginecologia, Ostetricia e Neonatologia, Policlinico universitario Bari

Via Gennaro Maria Monti 9, 70123 Bari (BA) Italia

tel: +39 3292956612; e-mail: mariateresaachi@libero.it

ABSTRACT

Objective. The delivery of extremely preterm infants (born at less than 27 week of gestation -ELBW) represents a burning issue of public health with enormous economic implications, considering the effects in terms of elevated neonatal mortality and morbidity. The aim of our study was to define the role of type of delivery (spontaneous delivery versus caesarean section) and of labour (early labour, active labour and pushing stage) in the subgroup of women undergoing caesarean section, in relation to neonatal survival e psychomotor development. **Methods.** In our centre we performed a retrospective cohort study on 114 extremely preterm infants with detailed information about obstetric and maternal history and neonatology. **Results.** 40% of deliveries were carried out at 25 weeks of gestation or less and birth weight was less than 500 grams in 14% of all newborns. The overall survival rate was 56% with a prevalence of neuromotor impairment with disability among survivors of 28%. After correction by multiple logistic regression, only extreme prematurity (less than 25 weeks of gestation) and birth weight less than 500 grams had a significant effect on survival ($p<0.05$), regardless of the way in which delivery was carried out and the time of caesarean section. **Conclusions.** What came out led to conclude that the labour and the ways of carrying out delivery do not seem to have a decisive role in determining adverse events both in terms of mortality and of neuromotor impairment in extremely preterm infants.

Key words: *extremely preterm infants; caesarean section; labour*

RIASSUNTO

Obiettivo: Il parto dei neonati estremamente pretermine (inferiore alla 27° settimana di gestazione-ELBW) rappresenta una scottante questione di sanità pubblica con enormi implicazioni economiche, considerando la ricaduta in termini di elevata mortalità e morbilità neonatali. Lo scopo dello studio è stato quello di definire il ruolo della modalità del parto (parto spontaneo verso taglio cesareo) e del travaglio (fase dilatante latente, dilatante attiva e espulsiva) nel sottogruppo di donne sottoposte a taglio cesareo, in correlazione alla sopravvivenza neonatale e allo sviluppo psicomotorio. **Metodi:** Nel nostro centro è stato condotto uno studio di coorte retrospettivo su 114 neonati estremamente pretermine con informazioni dettagliate riguardo l'anamnesi ostetrica, materna e neonatologia. **Risultati:** Il 40% dei parti veniva espletato a 25 settimane di gestazione o prima ed il peso alla nascita era inferiore a 500 grammi nel 14% di tutti i neonati. Il tasso di sopravvivenza complessivo era del 56% con una prevalenza di deficit neuromotorio con disabilità tra i sopravvissuti del 28%. Dopo correzione mediante regressione logistica multipla, solamente la prematurità estrema (<25 settimane) ed il peso alla nascita inferiore a 500 grammi avevano un effetto significativo sulla sopravvivenza ($p<0.05$), indipendentemente dalle modalità con cui veniva espletato il parto e dal momento in cui era effettuato il taglio cesareo. **Conclusioni:** Quanto è emerso ha portato a concludere che il travaglio e la modalità con cui viene espletato il parto non sembrano giocare un ruolo decisivo nel determinare eventi avversi sia in termini di mortalità che di deficit neurologici nei neonati estremamente pretermine.

Parole chiave: *nati estremamente pretermine; taglio cesareo; travaglio*

INTRODUZIONE

Una delle più spinose questioni nel campo dell'ostetricia moderna è la modalità di espletamento del parto nei neonati estremamente pretermine: l'ostetrico dovrebbe optare per il parto cesareo o vaginale? È stato segnalato nelle precedenti decadi un aumento della sopravvivenza neonatale per le epoche gestazionali estremamente basse, tra 24 e 27 settimane compiute di gestazione, ma ciò si associa ad un incremento nella morbidità e nella disabilità a lungo termine ^{1,2}. Nei neonati estremamente pretermine (NEP o ELBW Extremely Low Birth Weight) svariati fattori di rischio perinatali sono stati correlati con i tassi di sopravvivenza e con gli esiti psicomotori a lungo termine. D'altra parte il ruolo del travaglio attivo e della modalità con cui viene espletato il parto resta controverso e non è stato stabilito inequivocabilmente. Mentre alcuni studi hanno suggerito un effetto significativamente benefico del taglio cesareo (TC) ³⁻⁵, altri autori hanno segnalato che la modalità con cui viene espletato il parto influenza poco gli esiti psicomotori dopo aver inserito nell'analisi statistica i fattori di rischio perinatali ^{6,7}. Inoltre il possibile effetto positivo del TC per il feto deve essere soppesato all'aumentato rischio per la madre di mortalità e morbidità postoperatoria, soprattutto in età gestazionali molto precoci ^{8,9}. Questo studio monocentrico è stato effettuato allo scopo di valutare il ruolo specifico del travaglio attivo e della modalità con cui viene espletato il parto in correlazione alla sopravvivenza e agli esiti perinatali a lungo termine.

PAZIENTI E METODI

Sono stati inclusi in questo studio retrospettivo di coorte tutti i NEP nati nel nostro centro di riferimento di terzo livello a meno di 28 settimane complete di gestazione tra gennaio 1999 e dicembre 2006. Tutti i casi di nati morti e neonati con anomalie fisiche e genetiche documentate sono stati esclusi dall'analisi. I criteri di inclusione sono stati:

1. Età gestazionale inferiore alle 28 settimane complete di gestazione (195 giorni) come confermato o corretto dall'ecografia effettuata nel primo trimestre.
2. Disponibilità di documentazione clinico-ostetrica materna, incluso dettagli riguardo il travaglio e il parto raccolti immediatamente dopo la nascita.
3. Appropriata assistenza rianimatoria neonatale qualora indicato.
4. Follow-up neonatologico completo di almeno 18 mesi.

Tutti i casi inclusi sono stati classificati in base alla modalità con cui è stato espletato il parto (vaginale, sia spontaneo che assistito, e cesareo). Un'ulteriore sottoclassificazione è stata effettuata nel gruppo TC, distinguendo: "cesarei non in travaglio" (1) definiti come cesarei effettuati in assenza di contrazioni regolari, "in travaglio in fase latente" (2) ovvero in presenza di un pattern regolare di almeno tre contrazioni valide in 10 minuti con dilatazione cervicale inferiore a 2 e 3 cm rispettivamente nelle primipare e multipare e "in travaglio attivo" (3) definito come presenza di contrazioni regolari e progressiva dilatazione cervicale (maggiore a 2 e 3 cm rispettivamente nelle nullipare e pluripare). Tutti i neonati sono stati seguiti per 18 mesi da neonatologi/pediatrati esperti. La valutazione pediatrica includeva le curve di crescita e lo sviluppo respiratorio e psicomotorio.

Un'ecografia cerebrale è stata eseguita entro le prime 24 h di vita, successivamente ogni 48 - 72 h durante la prima settimana ed infine 1 volta a settimana. Questo tipo di management è stato proseguito fino alle 40 settimane di epoca gestazionale ed al 1° e 3° mese di età corretta. Qualora venisse diagnosticata all'ecografia una leucomalacia, veniva eseguita una RM a 3, 6 e 12 mesi. L'esame oftalmologico e audiologico con le otoemissioni acustiche (a 40 settimane di epoca gestazionale e 3 mesi di età corretta) sono state eseguite in ogni neonato. Inoltre sono stati valutati i **movimenti generali** fino a 15 - 20 settimane posttermine.

Lo sviluppo psicomotorio è stato definito come "normale" (assenza di segni neurologici) o "danno senza disabilità" (deficit neuromotorio senza conseguenze funzionali con ritardo nello sviluppo maggiore a 2 mesi, perdita di udito per i toni alti senza necessità protesica, alterazioni del linguaggio) o "danno neurologico con disabilità" (paralisi cerebrale o deficit neurologico grave con conseguenze funzionali e/o perdita di udito con necessità di protesizzazione e/o cecità).

La modalità del parto (vaginale vs cesareo) e l'epoca del taglio cesareo (in assenza di travaglio o durante travaglio latente o attivo) sono stati confrontati con la sopravvivenza neonatale e con i danni neuromotori comportanti disabilità a lungo termine mediante analisi univariata. La correlazione con i danni neuromotori senza disabilità non è stata considerata un obiettivo primario del nostro studio dal momento che richiede un follow-up più lungo ¹⁰. L'analisi di regressione logistica multivariata è stata condotta includendo nel modello le seguenti variabili: età materna, cause del parto (spontaneo o provocato da decisioni mediche), patologie materne (ipertensione, diabete, sepsi ecc), assunzione di corticosteroidi da parte della madre, tocolisi ed antibioticotapia, rottura prematura delle membrane

(PROM), infezione intrauterina, riduzione della crescita del feto, distacco di placenta, placenta previa, multiparità, distocia, tracciato cardiocografico sospetto o patologico ¹¹, età gestazionale alla nascita, peso alla nascita, sesso e neonati piccoli per età gestazionale ¹². Le variabili continue sono state confrontate mediante analisi della varianza tra gruppi a una dimensione, dal momento che i dati avevano una distribuzione gaussiana (confermata dal test di Kolmogorov-Smirnov). Le differenze tra sottogruppi sono state valutate usando il test di comparazione multipla di Tukey-Kamer. Le variabili di categoria sono state confrontate con il test del chi quadro a due code con la correzione di Yates o con il test di Fisher ove appropriato. È stato considerato significativo un valore di $p < 0,05$. I dati sono stati elaborati mediante il software SPSS 11.0.1 per Windows (SPSS inc. 2001) impostando la significatività come $p < 0,05$. I grafici sono stati disegnati mediante il software GraphPad Prism (versione 4.00 per Windows, GraphPad Prism Software, San diego, California, USA).

RISULTATI

Durante tutto il periodo dello studio presso il nostro centro si sono verificati 132 parti prima delle 28 settimane di gestazione (0.85% di tutte le nascite). 22 casi sono stati esclusi dallo studio (10 nati morti, 6 anomalie genetiche o strutturali e 6 documentazioni incomplete). I restanti 110 casi hanno soddisfatto tutti i criteri di inclusione e sono stati esaminati nel presente studio (tabella 1).

La principale causa di prematurità è stato il travaglio idiopatico pretermine con membrane integre (37% dei casi), seguono l'indicazione materna o fetale (38% dei casi) e la prematura rottura delle membrane (25%). Per quanto concerne le indicazioni materno fetali esse sono rappresentate in ordine di frequenza dalla severa preeclampsia (30%), HELLP syndrome (11%), diabete (15%), sepsi materna (7%), e IUGR (30%). Il parto è stato espletato per via vaginale in 50 casi (45%) mentre il TC è stato eseguito prima del travaglio in 24 casi (22%) a causa di indicazioni materno/fetali. Durante il travaglio sia in fase latente che in fase attiva sono stati effettuati 36 TC

(33%) (rispettivamente 20 e 16). Il 40% dei parti si è verificato a 25 settimane di gestazione o prima ed il peso alla nascita è stato di 500 grammi nel 14% di tutti i neonati. Il tasso di sopravvivenza globale è stato del 56% con una prevalenza di danno neuromotorio con disabilità tra i sopravvissuti del 28%. Altre complicanze neurologiche maggiori (maltta delle membrane ialine, enterocolite necrotizzante, displasia broncopolmonare, ipotermia, sepsi, anemia, ecc.) sono state diagnosticate nel 71% dei casi. L'incidenza totale di emorragia intraventricolare di alto grado (III e IV grado) è stata del 23%. (5 casi tra i sopravvissuti con prevalenza del 17%). Un solo neonato ha presentato perdita dell'udito confermata a 18 mesi di vita.

La stratificazione per epoca gestazionale alla nascita ha indicato una esorbitante impennata del tasso di sopravvivenza tra la 25^a e la 27^a settimana di gestazione, difatti la sopravvivenza aumentava dall'8% a 24 settimane al 70% a 27 settimane. I disturbi neuromotori hanno mostrato invece un decremento passando dal 42% a 26 settimane all'11% a 27 settimane. Non è sta-

Tab. 1

	Parto Spontaneo	Taglio Cesareo		
		Fuori travaglio	Travaglio latente	Travaglio attivo
Pazienti (n°, %)	50 (43.86%)	24 (21.05%)	20 (17.54%)	16 (14.3%)
Età (aa: media e DS)	33.6 4.9	32.5 5.6	30.5 6.0	31.8 5.4
Gestazione (sett: media, mediana e DS)	25.4 26 1.7	26.2 26 1.3	25.9 26 1.1	26.7 26 1.0
Peso alla nascita (gr: media e DS)	873.2 241.1	710.5 272.4	763.9 194.4	918.2* 224.1
Esiti a 18 mesi				
Buono (%)	38.5	42.1	28.6	58.3
Disabilità Neurologica (%)	11.8	27.3	42.9	36.4
Morte neonatale (%)	56.4	42.1	50.0	8.3

ta osservata una variabilità significativa in questi dati rispetto ai vari anni di osservazione.

La percentuale totale di neonati estremamente pretermine ha mostrato un incremento nei vari anni di osservazione, tuttavia il rapporto tra i nati tra 23-25 settimane e 26-27 settimane si è mantenuto stabile. Nel 2006 il parto vaginale è stato preferito per i pretermine ≤ 25 settimane, mentre in quasi tutti i parti a 26-27 settimane sono stati espletati tramite taglio cesareo. Infatti nel 2006 il tasso di taglio cesareo per i neonati tra 23 e 25 settimane è sceso dal 50% al 10%, mentre si è assistito ad un suo incremento dal 50% al 90% per i neonati tra 26 e 27 settimane.

Nell'analisi univariata il taglio cesareo eseguito durante la fase attiva del travaglio sembrava un fattore di protezione riguardo alla mortalità neonatale ($p < 0,01$), sebbene non associato ad una diminuzione del tasso di danno neuromotorio con disabilità. Il peso alla nascita inferiore a 750 grammi, l'età gestazionale alla nascita inferiore a 25 settimane e i neonati SGA sono risultati fattori associati ad un aumentato rischio di mortalità perinatale ($p < 0,05$). L'unica complicanza che correla con esiti neurologici avversi risulta l'abruptio placentae ($p < 0,05$). A profilassi con corticosteroidi sembra avere un modesto ruolo protettivo, ma non statisticamente significativo. La tocolisi è risultata l'unico fattore che riduce il rischio di danno neurologico con disabilità, ma non significativamente.

Il taglio cesareo in emergenza durante la fase latente e attiva del travaglio sembra associarsi ad una prognosi peggiore in termini di esiti neurologici, sebbene non significativa ($p = 0,09$ e $p = 0,13$ rispettivamente) (tabella 2). Dopo le correzioni mediante l'analisi di regressione logistica multipla solamente la prematurità estrema (< 25 settimane) ed il peso alla nascita inferiore ai 500 grammi hanno dimostrato di avere un impatto significativo sulla sopravvivenza ($p < 0,05$) indipendentemente dalle modalità e dell'epoca a cui veniva effettuato il cesareo. Nessuna delle variabili esaminate nell'analisi multivariata ha mostrato una correlazione significativa con i danni neurologici.

DISCUSSIONE

Nei neonati estremamente pretermine la modalità di espletamento del parto e le diverse fasi del travaglio non sembrano rivestire un ruolo significativo nel determinare eventi avversi neonatali, sia in termini di mortalità, che di danni neuro-cognitivi. Il lieve aumento del rischio di danni neurologici nei sopravvissuti nati da taglio cesareo durante il travaglio può essere spiegato con l'emergere di eventi acuti (abruptio placentae, prolasso del cordone) che hanno richiesto un TC in

emergenza (come confermato dalla regressione logistica multipla).

È stato suggerito da alcuni Autori che il TC elettivo ad età gestazionali molto precoci riduca le probabilità di mortalità e morbidità feto-neonatale, evitando i traumi e la possibile asfissia durante il travaglio¹³⁻¹⁵. Il possibile beneficio per il feto deve però essere confrontato con l'aumento del rischio per la madre per l'intervento di chirurgia maggiore (TC), l'anestesia, la perdita di sangue ed i rischi connessi alla trasfusione, la morbidità postoperatoria comprese le complicanze tromboemboliche e le infezioni^{8,16}.

La migliore fonte di prove di efficacia dei trial randomizzati controllati (6 studi su 122 donne) è la revisione sistematica di Grant e Glazener pubblicata nel 2001 ed aggiornata nel 2006⁶, che confronta la politica di ricorso al TC elettivo verso una condotta di attesa nei ELBW.

Nel gruppo dei cesarei elettivi si verificavano meno morti e i neonati avevano meno probabilità di sviluppare convulsioni neonatali, sebbene queste differenze non raggiungessero la significatività statistica. In questo gruppo è stato segnalato un più alto tasso di seria morbidità materna¹⁷, suggerendo così una correlazione inversa tra piccolo beneficio per il feto e i rischi significativi per la madre quando viene effettuato il TC. L'attuale tendenza in letteratura è quella di non effettuare il TC d'elezione nei pretermine estremamente precoci a meno che la decisione venga effettuata a causa di condizioni contingenti.

Le linee guida nazionali forniscono una griglia che riflette la visione corrente dei neonatologi e degli ostetrici di differenti paesi. Nel Regno Unito le recenti linee guida basate sull'evidenza riguardo al TC, le "NICE GUIDELINE"¹⁸, suggeriscono di non proporre il TC di routine alle donne con parto prematuro. Anche le linee guida degli ostetrici scozzesi¹⁹ stabiliscono che "la prematurità di per sé non dovrebbe essere considerata una indicazione per il TC. Il parto vaginale dovrebbe essere previsto a meno del verificarsi di altre condizioni che indichino il TC". L'American College of Obstetricians and Gynecologists^{20, 21} e le Società olandesi dei pediatri e dei ginecologi²² non si discostano molto da questi orientamenti.

Alcuni dati della letteratura suggeriscono che il TC effettuato prima della fase attiva del travaglio non modifica la frequenza complessiva di emorragia intracranica ma determina una ridotta frequenza di progressione nelle emorragie di grado 3° o 4°²³. Altri studi, al contrario, hanno suggerito che il TC elettivo migliora la sopravvivenza e gli esiti neurologici solamente nei neonati ELBW con presentazione podalica o infezione intrauterina²⁴. Alcuni dati indicano che l'esposizione

fetale alle infezioni e a citochine pro-infiammatorie riduce la soglia a cui l'ipossia diviene neurotossica rendendo l'encefalo più vulnerabile anche ai più lievi insulti ipossici. Pertanto effettuare un TC prima dell'insorgenza del travaglio evitando l'ipossia intrapartum può determinare un effetto neuroprotettivo in donne a rischio di infezione o con febbre^{25,27}. Qui e collaboratori¹⁴ hanno segnalato che il travaglio attivo sembra costituire un fattore di rischio indipendente per le forme maggiori di lesioni cerebrali o paralisi cerebrale nei pretermine sebbene non significativamente associato a morte neonatale o paralisi cerebrale. Dati sovrapponibili sono stati segnalati da altri autori^{23,28}, ma quando i risultati clinici venivano confrontati con i fattori di rischio ostetrici tale correlazione si perdeva¹³. Nell'ultimo studio svariate limitazioni sono state riscontrate a causa della mancanza di dati riguardo la durata del travaglio, la presenza di corioamnionite, distress fetale e asfissia perinatale.

Ad oggi il ruolo preciso del travaglio sugli esiti perinatali nei neonati ELBW risulta poco studiato. Non in tutte le donne, inoltre, in epoca estremamente pretermine che presentano contrazioni si innesca il travaglio attivo, pertanto una politica di TC elettivo a questo stadio è per lo meno inappropriata¹⁴.

CONCLUSIONI

Questo è il primo studio che tiene in considerazione lo stadio del travaglio in cui viene eseguito il TC nei neonati ELBW, confrontandolo al parto vaginale e in correlazione alla sopravvivenza e al follow-up neonatale a lungo termine. Tutte le informazioni cliniche e i fattori di rischio perinatali sono state inserite nell'analisi di regressione logistica a riguardo e, pur trattandosi di uno studio retrospettivo, abbiamo considerato solo quei casi con documentazione clinica completa fino al termine del follow-up neonatale di 18

mesi. La potenza di questo studio risiede proprio nella peculiarità di essere monocentrico e riferito ad una popolazione ben selezionata sulla base della completezza della documentazione clinica materno/fetale. In base ai risultati ottenuti confermiamo che un approccio aggressivo in caso di parto estremamente pretermine non è sempre giustificato. Non ci sono prove sufficienti per valutare la politica di preferire il TC elettivo verso un atteggiamento attendista (TC effettuato solamente in caso di evidente necessità clinica) nei neonati estremamente prematuri. Gli studi presentano significativi problemi nel reclutamento ed è difficile confrontare i risultati di studi differenti che cercano di correlare

Tab. 2. Fattori di rischio correlati alla mortalità e al danno neurologico con disabilità a lungo termine nei neonati estremamente pretermine

	MORTALITA' (follow-up 18 m)	DANNO NEUROLOGICO CON DISABILITA' A LUNGO TERMINE (follow-up 18 m)
Peso alla nascita < 500 g	p<0,05	NS
Peso alla nascita 500-750 g	p<0,05	NS
SGA	p<0,05	NS
Epoca gestazionale < 25 sett	p<0,05	NS
Tocolisi	NS	NS
Antibiotici	NS	NS
Patologie materne	NS	NS
Gravidanza gemellare	NS	NS
Abruptio placentae	NS	p<0,05
pPROM	NS	NS
IUGR	NS	NS
Distocia	NS	NS
CTG sospetto o patologico	NS	NS
Profilassi corticosteroidica	NS	NS
TC non in travaglio	NS	NS
TC in travaglio latente	NS	p=0,09
TC in travaglio attivo	p<0,01	p=0,13

NS: non significativo

i fattori di rischio perinatali alla sopravvivenza negli ELBW, a causa della disomogeneità della popolazione reclutata, definizioni, criteri di inclusione, assistenza neonatale ed epoche differenti in cui questi studi sono stati effettuati, dal momento che il miglioramento delle cure perinatali influenza il risultato clinico. È importante considerare che il parto estremamente pretermine idiopatico e iatrogeno possono differire molto in termini di esposizione a fattori di rischio e profilo dei pazienti.

Una migliore conoscenza dei fattori che influenzano i tassi di sopravvivenza e la sopravvivenza senza deficit

aiuterà notevolmente il management e il counselling ostetrico e le cure neonatali nei neonati ELBW. Questa conoscenza permetterà ai medici di informare meglio i genitori riguardo ai fattori prognostici e di offrire loro diverse scelte terapeutiche prima che si verifichi il parto per evitare inutili/non indicati TC, minimizzando la sofferenza dei genitori e dei neonati quando il ricorso alla rianimazione non è la scelta migliore²².

È essenziale sia per i medici che per i pazienti disporre di dati aggiornati sui tassi di sopravvivenza e di sopravvivenza senza deficit nella loro regione per aiutare i genitori a prendere parte attiva nel processo decisionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Drummond PM, Colver AF. Analysis by gestational age of cerebral palsy in singleton births in north-east England 1970-94. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2002;16:172-80.
2. Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG.* 2003;110 Suppl 20:8-16.
3. Ayoubi JM, Audibert F, Boithias C, Zupan V, Taylor S, Bosson JL et al. Perinatal factors affecting survival and survival without disability of extreme premature infants at two years of age. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002;105:124-31.
4. McNamara HM. Problems and challenges in the management of preterm labour. *BJOG.* 2003;110 Suppl 20:79-85.
5. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG.* 2003;110 Suppl 20:30-33.
6. Grant A, Penn ZJ, Steer PJ. Elective or selective caesarean delivery of the small baby? A systematic review of the controlled trials. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1996;103:1197-200.

7. Lumley J. *Method of delivery for the preterm infant.* BJOG. 2003;110 Suppl 20:88-92.
8. van Ham MA, van Dongen PW, Mulder J. *Maternal consequences of caesarean section. A retrospective study of intra-operative and postoperative maternal complications of caesarean section during a 10-year period.* Eur.J Obstet.Gynecol.Reprod.Biol. 1997;74:1-6.
9. Villar J, Valladares E, Wojdyla D, Zavaleta N, Carroli G, Velazco A et al. *Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America.* Lancet 2006;367:1819-29.
10. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. *Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth.* N.Engl.J Med. 2005;352:9-19.
11. ACOG Practice Bulletin. *Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, Number 70, December 2005 (Replaces Practice Bulletin Number 62, May 2005). Intrapartum fetal heart rate monitoring.* Obstet.Gynecol. 2005;106:1453-60.
12. Parazzini F, Cortinovis I, Bortolus R, Fedele L. [Standards of birth weight in Italy]. *Ann.Ostet.Ginecol.Med.Perinat.* 1991;112:203-46.
13. Wadhawan R, Vohr BR, Fanaroff AA, Perritt RL, Duara S, Stoll BJ et al. *Does labor influence neonatal and neurodevelopmental outcomes of extremely-low-birth-weight infants who are born by cesarean delivery?* Am.J.Obstet.Gynecol. 2003;189:501-06.
14. Qiu H, Paneth N, Lorenz JM, Collins M. *Labor and delivery factors in brain damage, disabling cerebral palsy, and neonatal death in low-birth-weight infants.* Am.J.Obstet.Gynecol. 2003;189:1143-49.
15. Leviton A, Fenton T, Kuban KC, Pagano M. *Labor and delivery characteristics and the risk of germinal matrix hemorrhage in low birth weight infants.* J Child Neurol. 1991;6:35-40.
16. Loverro G, Greco P, Vimercati A, Nicolardi V, Varcaccio-Garofalo G, Selvaggi L. *Maternal complications associated with cesarean section.* J Perinat.Med. 2001;29:322-26.
17. Tracy SK, Tracy MB, Dean J, Laws P, Sullivan E. *Spontaneous preterm birth of liveborn infants in women at low risk in Australia over 10 years: a population-based study.* BJOG. 2007;114:731-35.
18. National Institute for Clinical Excellence. *Clinical Guideline 13: Caesarean Section. National Institute for Clinical Excellence [www.nice.org.uk/CG013NICEguideline].* 2004. London. 18-10-2004. Ref Type: Electronic Citation
19. Scottish Obstetric Guidelines and Audit project. *The preparation of the fetus for preterm delivery. Scottish Programme for Clinical Effectiveness in Public Health, 1997 (updated 2002) [www.abdn.ac.uk/spcerh/pubs.shtml].* 2002. Aberdeen, UK. 18-10-2006. Ref Type: Electronic Citation
20. ACOG practice bulletin. *Perinatal care at the threshold of viability. Number 38, September 2002. American College of Obstetrics and Gynecology.* Int.J Gynaecol.Obstet. 2002;79:181-88.
21. ACOG Practice Bulletin. *Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. Number 43, May 2003. Management of preterm labor.* Obstet.Gynecol. 2003;101:1039-47.
22. Verloove-Vanhorick SP. *Management of the neonate at the limits of viability: the Dutch viewpoint.* BJOG. 2006;113:13-16.
23. Anderson GD, Bada HS, Shaver DC, Harvey CJ, Korones SB, Wong SP et al. *The effect of cesarean section on intraventricular hemorrhage in the preterm infant.* Am.J Obstet.Gynecol. 1992;166:1091-99.
24. Hogberg U, Holmgren PA. *Infant mortality of very preterm infants by mode of delivery, institutional policies and maternal diagnosis.* Acta Obstet.Gynecol.Scand. 2007;86:693-700.
25. Kendall G, Peebles D. *Acute fetal hypoxia: the modulating effect of infection.* Early Hum.Dev. 2005;81:27-34.
26. Keogh JM, Badawi N. *The origins of cerebral palsy.* Curr.Opin.Neurol. 2006;19:129-34.
27. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR et al. *Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study.* BMJ 1998;317:1554-58.
28. Murphy DJ, Sellers S, MacKenzie IZ, Yudkin PL, Johnson AM. *Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies.* Lancet 1995;346:1449-54.