

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"

**DOTTORATO DI RICERCA IN BIOETICA
XIX CICLO**

**"IMPLICAZIONI BIOETICHE DELLA
SOPRAVVIVENZA
NEONATALE ALLE BASSISSIME ETA'
GESTAZIONALI"**

Coordinatore: Ch.mo Prof. Giuseppe Lissa

Tutor: Ch.mo Prof. Claudio Buccelli

Dottorando: Dott. Agostino Menditto

INDICE

Introduzione	pag. 2
Definizioni	pag. 5
Nostra esperienza	pag. 7
Discussione e riflessioni	pag. 21
• Interruzione volontaria di gravidanza e diagnosi prenatale	pag. 22
• Espletamento del parto	pag. 25
• Trasferimento in utero	pag. 28
• Rianimazione neonatale	pag. 31
Linee guida internazionali per la rianimazione neonatale	pag. 33
Proposta di linee-guida per l'astensione dall'accanimento terapeutico nella pratica neonatologica	pag. 34
Bibliografia	pag. 46

INTRODUZIONE

La sopravvivenza dei nati prematuri negli ultimi anni è aumentata in maniera considerevole, grazie ai grandi progressi e ai miglioramenti della rianimazione neonatale ed è possibile registrare, oggidi, sopravvivenze ad epoche che erano impensabili sino a qualche tempo fa. Tale dato comporta, però, notevoli implicazioni a diversi livelli.

Innanzitutto, l'aumento della sopravvivenza è direttamente proporzionale ad un incremento della morbilità, sia a breve che a medio e lungo termine. I nati prematuri sono, infatti, ad altissimo rischio di sviluppare a distanza deficit psicomotori di vario grado, come documentato dall'American College of Obstetricians and Gynecologists nel 2001. In Italia il Comitato Nazionale di Bioetica ha già prodotto un documento nel quale riflette su come i notevoli progressi compiuti dalla medicina perinatale e dalla terapia intensiva hanno portato ad un aumento enorme della sopravvivenza dei nati fortemente pretermine, ma non ad un parallelo risultato in termini di qualità di vita. Attualmente, circa 1/5 di tutti i nati di peso inferiore a 1.000 g e circa 1/3 di quelli inferiore a 750 g presenteranno già a due anni di età un handicap neurosensoriale da medio a grave (paralisi cerebrale, ritardo mentale, epilessia, deficit visivi e acustici). Sebbene alcuni di questi bambini migliorino progressivamente nel corso dell'infanzia, molti di essi continueranno ad avere problemi motori, cognitivi e comportamentali per il resto della vita, ponendo seri problemi umani e di costi per la società. Anche i bambini con deficit del sistema nervoso centrale molto modesti comportano importanti necessità riabilitative successive. La maggioranza dei nati con peso inferiore ai 1.500 g richiedono programmi riabilitativi ed educativi speciali piuttosto lunghi e costosi. Sebbene non esistano dati in Italia, negli Stati Uniti è stato calcolato che nel 1990 il costo per le cure iniziali dei nati pretermine raggiungeva i 4 miliardi di dollari, mentre il costo delle scuole speciali per i sopravvissuti è maggiore a 400 milioni di dollari all'anno. Il miglioramento della sopravvivenza dei nati pretermine ha portato ad un ribaltamento della eziologia della paralisi cerebrale; negli anni '60 solo il 7-10,5% dei casi di paralisi erano attribuibili alla prematurità; attualmente questa proporzione raggiunge il 40%.

Dal punto di vista della prospettiva politica non vi sono dubbi che il problema del parto pretermine comporta costi sociali superiori rispetto ad altri problemi di salute pubblica che hanno ricevuto particolari attenzioni tramite il finanziamento di programmi preventivi e curativi (AIDS, trapianti, ecc.).

Questi dati rendono chiaramente l'idea della dimensione del problema, che oltre ad avere un impatto sociale così forte, ha delle ripercussioni nei casi individuali ogni volta che si presenta, ponendo i medici e i genitori di fronte a problematiche etiche rilevanti. Nel caso in cui una donna si ritrovi nella condizione di affrontare una nascita prematura deve essere chiaramente informata sulle conseguenze che questo evento comporta, in special modo nel caso in cui la nascita debba essere prematuramente indotta quale terapia per una condizione patologica materna e/o fetale. La legge 194/78 obbliga il medico ad adottare ogni misura per salvaguardare la vita del neonati e un problema bioetico che si può porre riguarda quale sia il limite per non sfociare in un accanimento terapeutico nella rianimazione a tutti i costi. Un'altra condizione delicata è rappresentata dal ritardo di crescita intrauterino, di fronte al quale, per salvaguardare la vita del feto, si deve ad un certo punto eseguire un taglio cesareo. Nelle settimane basse di gestazione, la donna potrebbe scegliere di non permettere la sopravvivenza del feto mediante il rifiuto all'esecuzione del taglio cesareo.

Un'altra implicazione dell'abbassamento dell'epoca a cui si ha sopravvivenza neonatale, che ha una altissima rilevanza, riguarda il limite superiore al quale poter eseguire l'interruzione volontaria di gravidanza nel secondo trimestre. La legge 194/78 nell'art. 6 si riferisce solo all'interruzione praticabile dopo i primi novanta giorni, senza indicare un limite superiore e nell'art. 7 si sancisce che qualora sussista la possibilità di vita autonoma del feto, l'interruzione della gravidanza può essere praticata solo nel caso in cui la gravidanza o il parto comportino un grave pericolo per la vita della donna, e non nel caso in cui siano accertati processi patologici, tra cui quelli relativi a rilevanti anomalie o malformazioni del nascituro, che determinino un grave pericolo per la salute fisica o psichica della donna, come declamato nel comma b) dell'art. 6. In conseguenza di ciò è da intendersi che il limite superiore si debba abbassare ogni qualvolta vi sia una sopravvivenza ad un'epoca gestazionale inferiore a quella fino a quel punto registrata. Dal momento che come epoca siamo giunti a ridosso della 23^a settimana (benché siano eventi del tutto eccezionali) si deve considerare che entra in crisi anche la possibilità di porre diagnosi di malformazione fetale in epoca utile all'interruzione, in quanto ciò è possibile tra la 20^a e la 22^a settimana di gestazione.

Un'ulteriore implicazione è di carattere assistenziale: il "progetto obiettivo materno-infantile 1998-2000", che è divenuto legge dello Stato con D.M. del 24 aprile 2000, regola il trasporto materno e neonatale nelle gravidanze a rischio di parto prematuro presso strutture dotate di U.O. di Terapia Intensiva Neonatale (TIN).

Chiaramente anche in questo caso è importante definire a quale epoca vi è possibilità di sopravvivenza e vi è quindi l'obbligo per i medici di attivare le procedure per il trasferimento.

Un ultimo, ma non meno importante, dilemma clinico ed etico riguarda la decisione di non avviare o interrompere le manovre di rianimazione neonatale. Anche in questo caso le epoche bassissime di sopravvivenza pongono dei grandi dubbi, in quanto ci si ritrova di fronte all'eterno dilemma del non mettere in atto un'eutanasia passiva e allo stesso tempo di non sfociare in un accanimento terapeutico. Tale tematica è stata affrontata in maniera diversa nelle varie Nazioni a seconda degli orientamenti culturali ed etici dominanti, noi faremo riferimento ai documenti più vicini alla nostra realtà.

Per avere a disposizione dei dati di riferimento sui quali procedere concretamente a riflessioni sulle diverse tematiche implicate, oltre che ad un confronto con la letteratura presente sull'argomento, abbiamo condotto uno studio che si è svolto presso l'U.O. di Ginecologia ed Ostetricia e l'U.O. di Terapia Intensiva Neonatale dell'A.O. "S. Sebastiano" di Caserta. Lo scopo è stato, sostanzialmente, quello di valutare quali fossero le variabili di tipo ostetrico e neonatologico che influenzano la sopravvivenza e la morbilità nei bambini nati fortemente sottopeso (Very Low Birth Weight, VLBW).

DEFINIZIONI

Durata della gravidanza

La durata della gravidanza, dal giorno della fecondazione al momento del parto, è di circa 266 giorni pari a 38 settimane. Poiché di regola il giorno della fecondazione non è noto, si computa la durata della gravidanza a partire dal primo giorno dell'ultima mestruazione, unico punto di riferimento evidente, anche se non pertinente alla gravidanza; in tal modo bisogna aggiungere, ai 266 giorni, i 14 che intercorrono tra mestruazione e fecondazione: $266 + 14 = 280$ giorni.

Ne deriva che la durata della gravidanza, computata dal 1° giorno dell'ultima mestruazione è di 280 giorni pari a 40 settimane o 9 mesi.

Laddove possibile, è importante una valutazione ecografia da eseguire tra la 8^a e la 12^a settimana con la misurazione del crown-rump length (lunghezza vertice-sacro). Tale misura permette una ridatazione ecografia abbastanza precisa che consente di stimare un eventuale ritardo di concepimento. Con il prosieguo della gravidanza non sarà più possibile effettuare questa stima in quanto una eventuale discordanza tra la biometria fetale e l'epoca di gestazione potrebbe anche essere attribuita ad una rallentata crescita del feto.

Parto pretermine

Per parto pretermine si intende l'espulsione del feto e degli annessi dopo il 180° giorno e fino al 266° giorno completo (37 settimane) a partire dall'inizio dell'ultima mestruazione. È opportuno precisare che l'interruzione della gravidanza entro il 180° giorno (25 settimane e 5 giorni) è definita *aborto*. Sin da ora possiamo riflettere su come quest'ultima definizione rischia di essere oramai inadeguata in quanto si osservano sopravvivenze di neonati al di sotto di tale epoca.

Due diverse condizioni afferiscono alla dicitura di parto pretermine: il *parto pretermine (o prematuro) ad insorgenza spontanea e non vantaggioso per il feto* e la *nascita prematuramente indotta per la terapia di una condizione patologica materna e/o fetale*.

La prima è una condizione clinica sulle cui cause a lungo si è dibattuto, fino a teorizzare solo recentemente una patogenesi unitaria e ad individuare alcuni importanti fattori di rischio.

Il secondo caso si verifica allorché il medico ritenga che il permanere del feto in utero possa essere svantaggioso per la salute dello stesso o della madre, in seguito

all'insorgenza di condizioni patologiche, quali il ritardo di crescita intrauterino (IUGR), l'aggravamento di una gestosi, la rottura prematura delle membrane, anomalie placentari, e altre patologie che comportino un rischio per la vita della madre.

E' chiaro come, pur riconoscendo una comune definizione, le due condizioni presentino sul piano clinico, fisiopatologico ed eziologico, aspetti differenti, così come diverse e rilevanti sono le implicazioni di carattere deontologico, bioetico e medico-legale.

Neonato di peso estremamente basso alla nascita (VLBW)

Il neonato a termine ha peso di circa 3.500 grammi. Il neonato di peso alla nascita inferiore a 1500 g si definisce di peso molto basso (Very Low Birth Weight nella letteratura anglosassone).

Questa categoria rappresenta circa il 2-3% di tutti i neonati.

Il basso peso può essere determinato, fondamentalmente, da due fattori: il ritardo di accrescimento intrauterino (Intrauterine Growth Retardation, IUGR) ed il parto pretermine.

Nei casi di IUGR il neonato non ha uno sviluppo adeguato alla propria età gestazionale, pertanto questi soggetti si definiscono piccoli per l'età gestazionale (Small for Gestational Age, SGA).

Nei casi di parto pretermine il neonato può presentare uno sviluppo adeguato per la propria età oppure essere SGA, e quindi il basso peso risulta dalla combinazione della IUGR e della prematurità.

NOSTRA ESPERIENZA

Materiali e metodi

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare quali fossero le variabili di tipo ostetrico e neonatologico che influenzano la sopravvivenza e la morbilità nei bambini nati fortemente sottopeso (Very Low Birth Weight, VLBW).

L'indagine è stata condotta su una popolazione di 88 neonati VLBW (peso alla nascita inferiore a 1500 g) consecutivi, partoriti nel periodo compreso tra Gennaio 2002 e Dicembre 2003, presso l'U.O. di Ginecologia ed Ostetricia dell'A.O. "S. Sebastiano" di Caserta, e assistiti presso l'U.O. di Terapia Intensiva Neonatale della stessa struttura.

Mancando i dati relativi a 5 di questi soggetti, precocemente trasferiti presso altre strutture, la popolazione in esame si è ridotta ad 83 neonati.

Degli 83 neonati studiati abbiamo considerato le seguenti variabili:

- Peso
- Età gestazionale
- Profilassi corticosteroidica dell'RDS, somministrata alla gestante
- Modalità del parto

Abbiamo messo in correlazione le suddette variabili con la mortalità entro i primi 30 giorni dalla nascita, e con la morbilità.

Le condizioni morbose che abbiamo considerato sono state la leucomalacia periventricolare e le emorragie della matrice germinale.

Per valutare la presenza di lesioni neurologiche i neonati sono stati studiati mediante ecografia transfontanellare praticato con apparecchio HP Sonos 100 con sonda convex da 7,5Mhz.

L'esame è stato effettuato fra la seconda e la quarta settimana dopo la nascita, da un unico operatore. L'indagine è stata eseguita solo sui neonati le cui condizioni cliniche fossero stabilizzate: questo gruppo è costituito da 40 soggetti. La significatività statistica dei risultati è stata verificata mediante il test χ^2 .

Risultati

Mortalità

Degli 83 soggetti della popolazione in esame, 30 sono deceduti entro i primi 30 giorni dalla nascita, gli altri 53 sono sopravvissuti oltre questo termine. In una prima analisi abbiamo valutato quanto la variabile “peso alla nascita” incida sulla sopravvivenza (tab.I e fig.1)

PESO (in grammi)	SOPRAVVISSUTI	NON SOPRAVVISSUTI
inferiore a 450	0	2
451 – 550	0	3
551 – 650	1	1
651 – 750	2	6
751 – 850	4	8
851 – 950	7	2
951 – 1050	4	0
1051 – 1150	8	4
1151 – 1250	3	0
1251 – 1350	15	2
1351 – 1450	7	2
1451 – 1550	2	0
TOTALE	53	30

Tab.I

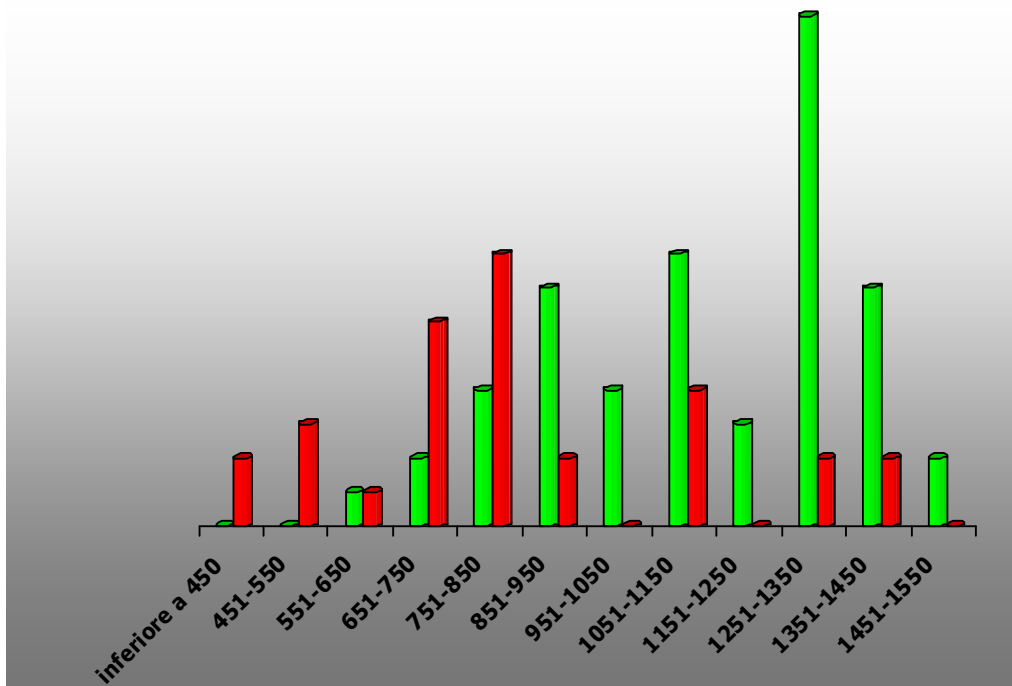
Questa tabella evidenzia che:

- nessuno dei bambini con peso alla nascita inferiore a 550 g è sopravvissuto;
- nei soggetti con peso alla nascita compreso tra 550 ed 850 g è possibile la sopravvivenza, seppure con tassi di mortalità piuttosto alti (68,2%);
- la sopravvivenza migliora quando il peso alla nascita è superiore ad 850 g. In questo sotto gruppo infatti la mortalità si riduce al 17,8%.

Il tasso di mortalità, quindi, appare inversamente correlato al peso alla nascita. Il grafico sottostante mostra chiaramente questo andamento.

Sopravvivenza in base al peso alla nascita

Fig.1



Abbiamo considerato poi la correlazione tra l'età gestazionale e la sopravvivenza (tab.II).

Epoca di nascita (in settimane)	Sopravvissuti	Non sopravvissuti
22	0	1
23	0	3
24	2	7
25	0	4
26	1	2
27	1	1
28	5	5
29	7	3
30	7	2
31	8	0
32	9	1
33	1	0
34	4	0
35	2	0
36	3	0
37	2	0
38	1	0
40	0	1
totale	53	30

Tab.II

I dati principali che emergono da questa tabella sono i seguenti:

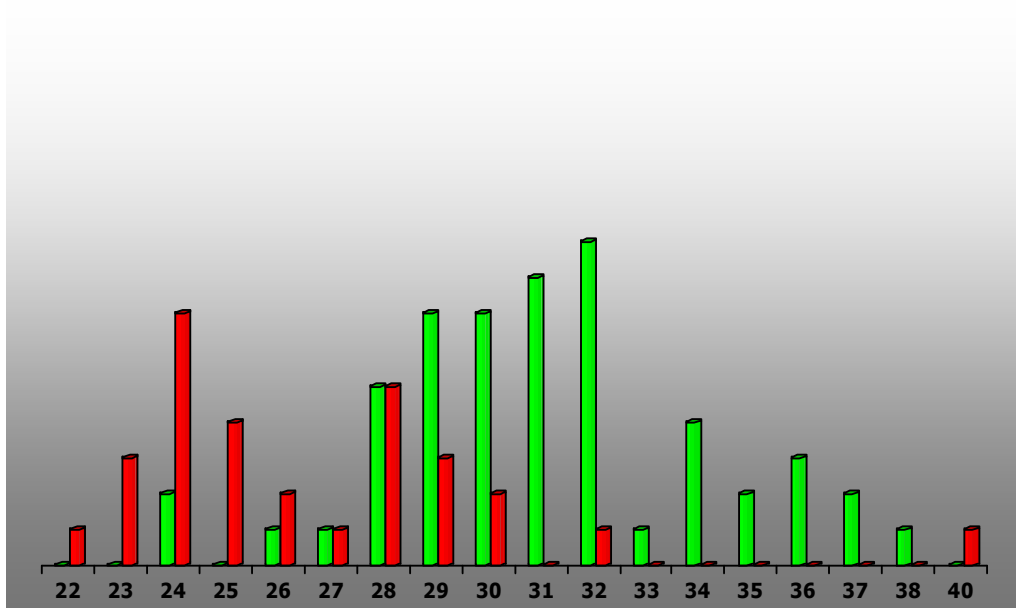
- al di sotto della 23a settimana di gestazione la mortalità è del 100%;
- alla 24a settimana di gestazione è possibile la sopravvivenza, seppure la mortalità rimanga elevatissima (81,5%);
- il rapporto tra mortalità e sopravvivenza si eguaglia fra la 27a e la 28a settimana;
- tale rapporto si inverte dopo la 28a settimana;
- a partire dalla 32a settimana la sopravvivenza diventa la norma.

Da quanto descritto finora appare chiaro che le possibilità di sopravvivenza migliorano all'aumentare dell'età gestazionale.

Il grafico sottostante mostra efficacemente questo trend.

Sopravvivenza in base all'età gestazionale

Fig.2



Abbiamo valutato l'influenza reciproca delle variabili peso ed età gestazionale fin qui considerate separatamente, sulla sopravvivenza.

	Sopravvissuti											Non sopravvissuti													
	1451 - 1550	1351 - 1450	1251 - 1350	1151 - 1250	1051 - 1150	951 - 1050	851 - 950	751 - 850	651 - 750	551 - 650	451 - 550	Infer. 450	Infer. 450	451 - 550	551 - 650	651 - 750	751 - 850	851 - 950	951 - 1050	1051 - 1150	1151 - 1250	1251 - 1350	1351 - 1450	1451 - 1550	
22												1													
23														1	1	1									
24								1	1				2		3	2									
25																4									
26								1							1	1									
27			1													1									
28					1		2	1	1						1	1		2		1	1				
29			1	1	3		2									1					1	1			
30		1	4	1		1								1											1
31	1	1	3		1	1	1																		
32	1	2	2		1	1	2												1						
33								1																	
34		1	1	1		1																			
35			2																						
36			1		1		1																		
37		1			1																				
38		1																							
40																	1								

Tab.III

Da questa tabella si evince quanto segue:

- l'età gestazionale più bassa compatibile con la sopravvivenza è 24 settimane: dei 9 nati a quest'epoca, 2 sono sopravvissuti; tutti i nati in epoche più basse sono morti;
- a 24 settimane vediamo che, a parità di peso (650 – 850 g), 2 neonati sono sopravvissuti e 5 no;
- a 26 e 27 settimane i 2 neonati sopravvissuti sono di peso maggiore ai 3 che non sono sopravvissuti;
- a 28 settimane il numero dei sopravvissuti è uguale a quello dei morti e si trovano fundamentalmente nella stessa categoria di peso;
- a 29 ed a 30 settimane i neonati che sopravvivono sono la maggioranza (14 vs 5); fra i neonati che sono morti ce ne sono di peso superiore a quello dei sopravvissuti;
- da 31 settimane in poi la sopravvivenza diviene la norma.

Notiamo che a partire dalla 30a settimana di gestazione c'è un netto aumento della sopravvivenza che passa dal 41% al 90,2%.

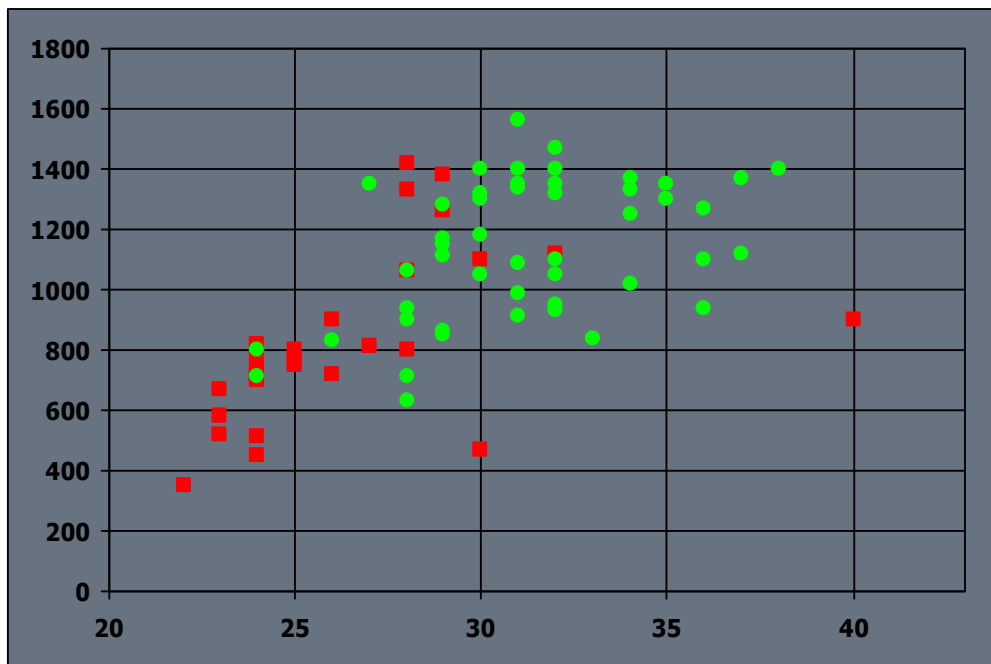
Il peso alla nascita non è sempre correlato positivamente con la sopravvivenza: alle età gestazionali più basse, infatti, abbiamo rilevato soggetti sopravvissuti di peso inferiore a quello dei non sopravvissuti.

La variabile influente sulla sopravvivenza è quindi l'età gestazionale.

Il grafico sottostante (fig.3) mostra quanto finora esposto riguardo la correlazione tra età gestazionale e peso alla nascita con la sopravvivenza.

Sopravvivenza in relazione ad età gestazionale e peso

Fig.3



Abbiamo considerato la relazione che intercorre tra la variabile “modalità del parto” e la sopravvivenza.

Degli 83 soggetti osservati, 62 sono nati mediante taglio cesareo, 21 con parto spontaneo (Tab.IV)

	Taglio cesareo	Parto spontaneo
Sopravvissuti	43	10
Non Sopravvissuti	19	11
TOTALE	62	21

Tab.IV

Sul totale della popolazione la mortalità è risultata pari al 52,4% nei nati da parto spontaneo e del 30,6% nei nati da taglio cesareo.

A questo punto abbiamo ritenuto opportuno valutare il periodo della gestazione in cui si è espletato il parto (tab.V).

	Taglio cesareo		Parto naturale	
	Non Sopravvissuti	Sopravvissuti	Non Sopravvissuti	Sopravvissuti
22	1			
23			3	
24	6		1	2
25	1		3	
26			2	1
27	1			1
28	3	4	2	1
29	3	6		1
30	2	7		
31		6		2
32	1	9		
33		1		
34		4		
35		2		
36		2		1
37		2		
38				1
40	1			
Totale	19	43	11	10

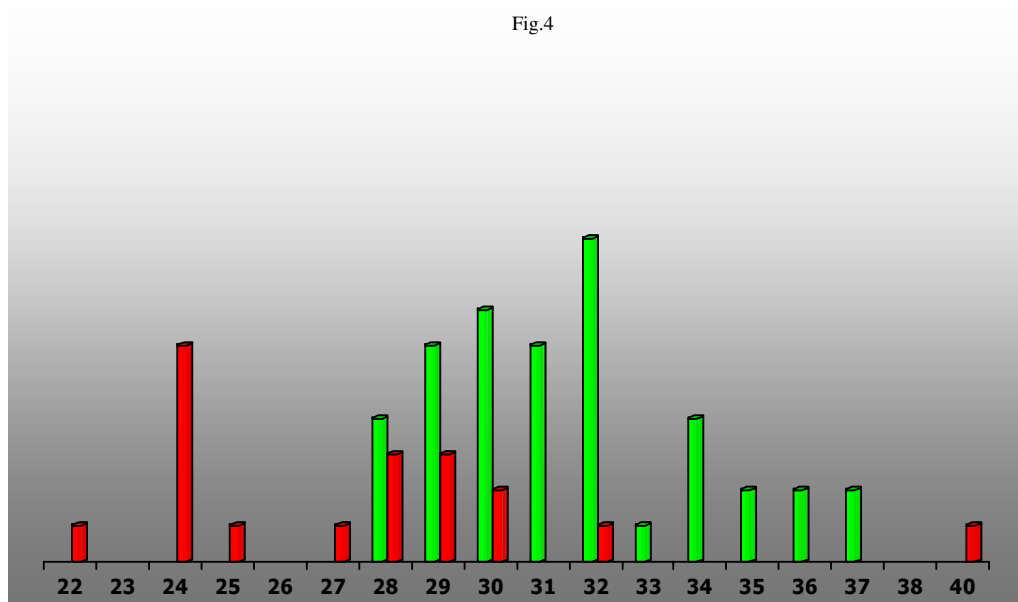
Tab.V

In tabella V sono riportati i dati riguardo la modalità del parto. Dalla 27a settimana non c'è differenza di sopravvivenza tra i nati da parto vaginale ed i nati da taglio cesareo (figg.4 e 5). Nelle epoche precedenti la 27a settimana la mortalità è stata del 100% col

taglio cesareo e del 69% col parto naturale. Questa differenza nel tasso di mortalità ancorché non statisticamente significativa ci autorizza comunque a ritenere inutile l'espletamento del parto alle basse età gestazionali, fermo restando le specifiche decisioni che devono essere prese in ogni singola situazione clinica.

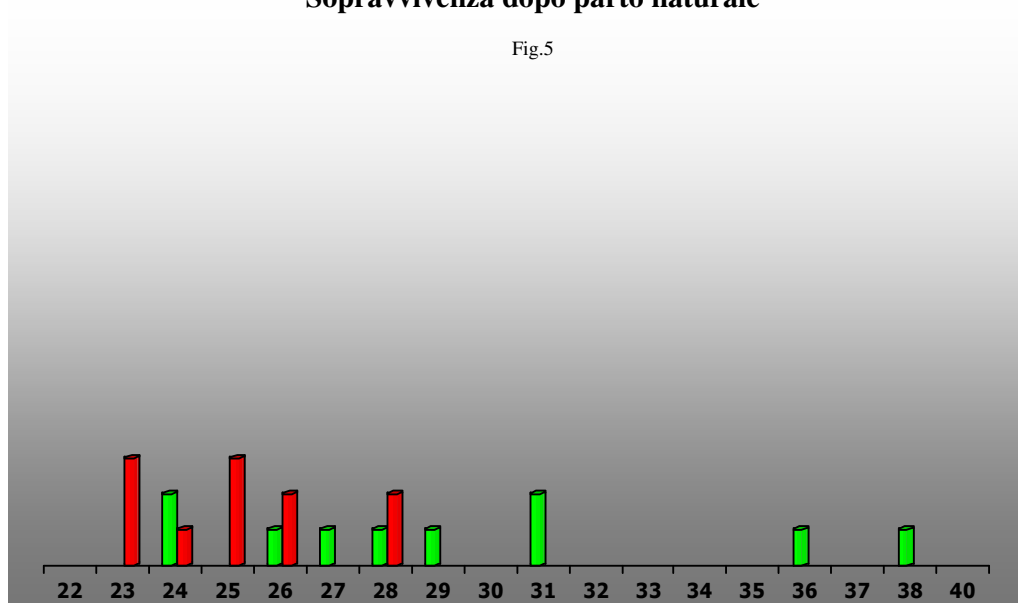
Sopravvivenza dopo taglio cesareo

Fig.4



Sopravvivenza dopo parto naturale

Fig.5



Ad onta dell'inutilità del taglio cesareo ai fini della prognosi quoad vitam del neonato, che indurrebbe a ritenere opportuno la restrizione di tale tipo di intervento al fine di ridurre la morbilità materna, nella nostra esperienza la scelta di questa condotta è stata obbligata (Tab. VI).

	Sopravvissuti	Non Sopravvissuti	Totale
IUGR	7	4	11
MPP	10	4	14
PROM	7	9	16
Gestosi	15	2	17
Altro *	4	0	4

* presentazione podalica, giri di cordone, funicolo breve.

Al fine di prevenire l'insorgenza della malattia delle membrane jaline è stata praticata in alcune gestanti terapia mediante somministrazione di cortisone (Betametasona in doppia dose 12 mg i.m. a distanza di 24 ore).

I neonati la cui madre ha ricevuto tale trattamento sono stati 36, gli altri 47 non hanno praticato nessun tipo di profilassi. Tutti, indifferentemente, hanno manifestato sindrome da distress respiratorio acuto: la terapia steroidea si è quindi dimostrata incapace di prevenire l'insorgenza della sindrome, ma abbiamo voluto valutare quale sia stato l'impatto sulla sopravvivenza (tab.VII).

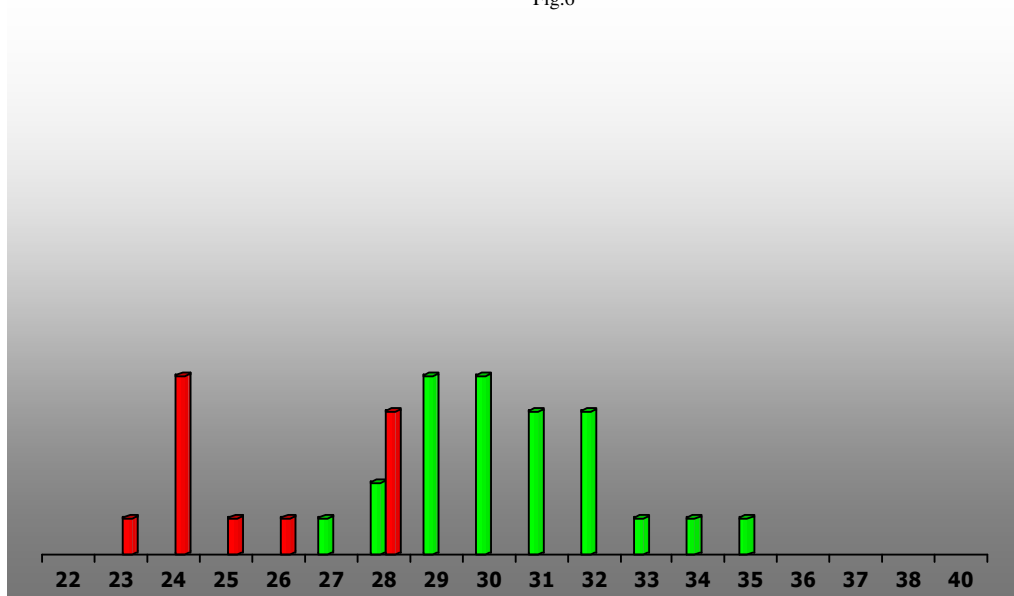
	Con terapia cortisonica		Senza terapia cortisonica	
	Non Sopravvissuti	Sopravvissuti	Non Sopravvissuti	Sopravvissuti
22			1	
23	1		2	
24	5		2	2
25	1		3	
26	1		1	1
27		1	1	
28	4	2	1	3
29		5	3	2
30		5	2	2
31		4		4
32		4	1	5
33		1		
34		1		3
35		1		1
36				3
37				2
38				1
40			1	
Totale	12	24	18	29

Tab.VII

Dalla 29a settimana di gestazione la profilassi corticosteroidica è correlata ad una sopravvivenza del 100%. Da quest'epoca in poi gli unici bambini che non sono sopravvissuti si trovano nel gruppo che non ha ricevuto la terapia: la sopravvivenza è stata qui del 76%. Alle epoche precedenti la sopravvivenza è stata del 20 % nel gruppo cortisone, 35,3% nel gruppo senza cortisone. La differenza non è statisticamente significativa.

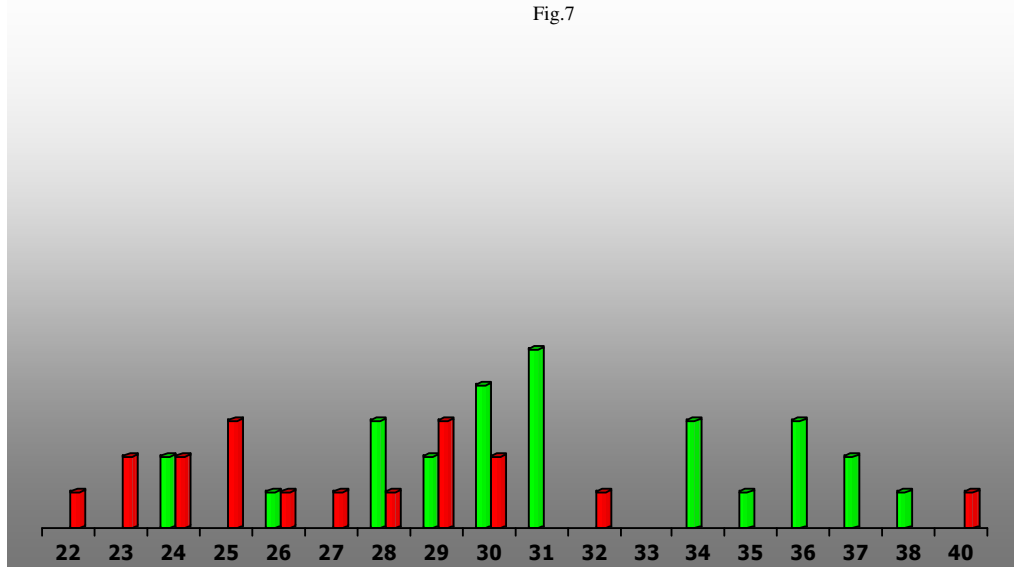
Sopravvivenza con terapia cortisonica

Fig.6



Sopravvivenza senza terapia cortisonica

Fig.7



Morbilità

Abbiamo studiato la correlazione esistente tra le variabili fin qui considerate (peso alla nascita, età gestazionale, modalità del parto e terapia corticosteroidea somministrata alla gestante) e l'incidenza delle lesioni neurologiche nei neonati sopravvissuti oltre i trenta giorni.

Come già spiegato nella sezione "Materiali e Metodi" tale gruppo è ristretto a soli 40 soggetti.

Dei 40 soggetti osservati, 31 presentavano lesioni neurologiche, 9 sono risultati sani.

L'incidenza delle lesioni neurologiche è quindi risultata pari al 77,5 %.

	Sani											Malati													
	1451 - 1550	1351 - 1450	1251 - 1350	1151 - 1250	1051 - 1150	951 - 1050	851 - 950	751 - 850	651 - 750	551 - 650	451 - 550	Infer. 450	Infer. 450	451 - 550	551 - 650	651 - 750	751 - 850	851 - 950	951 - 1050	1051 - 1150	1151 - 1250	1251 - 1350	1351 - 1450	1451 - 1550	
22																									
23																									
24																1									
25																									
26																1									
27																									
28										1					1		2		1			1			
29								1									1		3	1	1	1			
30			1																			2	1		
31			1														1	1	1			2			
32	1		1			1											2		1				2		
33																1									
34																		1					2		
35																						1			
36																									
37					1																				
38	1																								
40																									

Tab. VIII

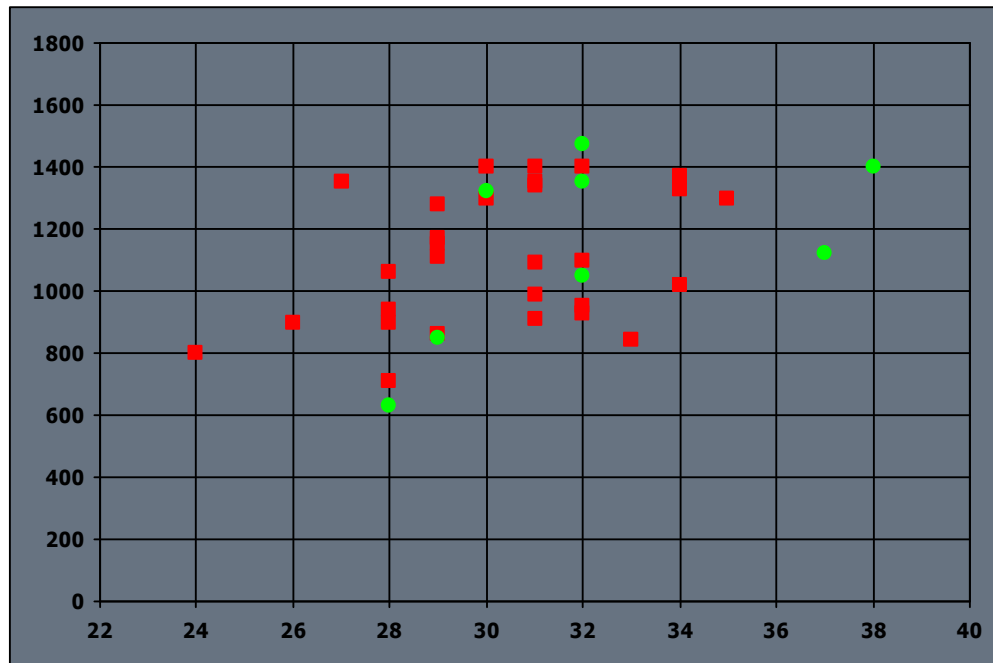
La Tab.VIII riassume l'incidenza delle lesioni in rapporto al peso alla nascita e all'età gestazionale:

- Al di sotto della 28^a settimana di gestazione compaiono solo soggetti con lesioni.
- Al di sopra della 35^a settimana di gestazione sono presenti solo soggetti sani.
- Nell'intervallo compreso tra la 28^a e la 35^a settimana di gestazione si osservano sia soggetti sani che malati con una nettissima prevalenza di questi ultimi (fig.8).

L'esiguità del gruppo osservato non ci consente purtroppo di trarre alcun tipo di conclusione.

Morbilità in relazione al peso alla nascita e all'età gestazionale

Fig.8



Abbiamo considerato la relazione esistente tra modalità di espletamento del parto ed insorgenza di lesioni neurologiche (Tab.IX e Fig.9)

	Taglio cesareo	Parto spontaneo
Malati	26	5
Sani	8	1
TOTALE	34	6

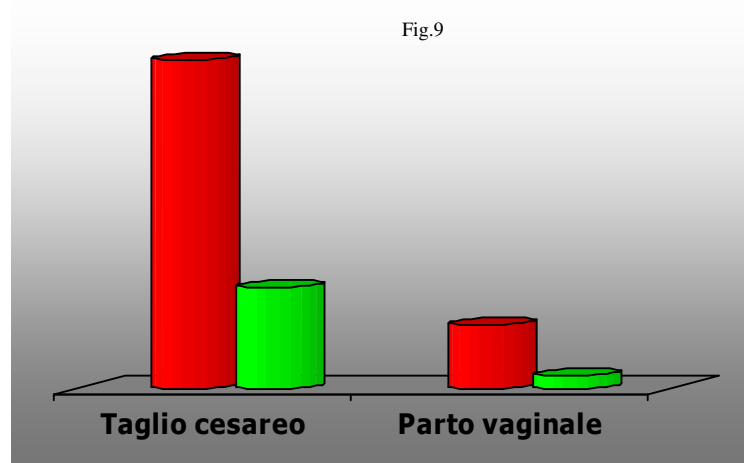
Tab.IX

L'incidenza di lesioni neurologiche dopo taglio cesareo è stata di 8/34 nascite, pari al 76,5 %

Dei 6 bambini nati da parto spontaneo, 5 presentavano lesioni, quindi la morbilità è stata dell'83,3 %.

La differenza nell'incidenza di lesioni neurologiche tra le 2 modalità di parto non risulta statisticamente significativa.

Morbilità in relazione alla modalità del parto



Infine abbiamo valutato la relazione tra profilassi steroidea dell'RDS, somministrata alla gestante e comparsa di lesioni neurologiche (Tab.X e Fig.10).

	Terapia Corticosteroidica	Nessuna Terapia
Sani	7	2
Malati	15	16
Totale	22	18

Tab.X

La morbilità è risultata del 68,2 % nei nati le cui madri avevano ricevuto terapia profilattica dell'RDS e dell'88,9 % nel gruppo che non ha ricevuto alcuna terapia. Tale risultato pur non raggiungendo significatività statistica, propende per un possibile maggiore effetto protettivo del cortisone, riguardo le lesioni neurologiche di interesse pratico.

Ulteriori dati rilevati

Ai fini di gran parte delle nostre riflessioni il dato più importante, così come risulta anche dallo studio è l'epoca gestazionale più bassa a cui si può registrare la sopravvivenza neonatale.

L'epoca più bassa da noi rilevata è stata 24 settimane, ma dalla letteratura e da dati forniti direttamente da altre U.U.O.O. di Terapia Intensiva Neonatale risultano sopravvivenze anche a 23 settimane. Il primo caso in Italia risale al 1999, segnalato da Rondini presso il Policlinico di Pavia. La segnalazione di un feto sopravvissuto a 23 settimane di gestazione in Campania ci proviene dalla T.I.N. dell'Ospedale Evangelico Villa Betania di Napoli. Nel 2003 presso l'Ospedale Careggi di Firenze è nata una bimba di 22 settimane e 6 giorni che attualmente sembra essere in discrete condizioni. Sopravvivenze a solo 22 settimane compiute sono state descritte nella letteratura internazionale (Pohlandt F et al, 1998; Wood NS et al, 2000).

La casistica più alta di sopravvivenza alle bassissime epoche gestazionali appartiene probabilmente a Ola Didrik Saugstad, direttore del Dipartimento di Pediatria del Rikshospitalet University Hospital di Oslo.

È bene precisare che tali sopravvivenze sono comunque eventi eccezionali e che nella maggior parte dei sopravvissuti la prognosi *quod valetudinem* è sempre riservata e che bisognerà attendere ancora molti anni per avere notizie, laddove possibile, sullo sviluppo psicofisico.

DISCUSSIONE E RIFLESSIONI

Per affrontare le complesse problematiche poste dalla sopravvivenza alle bassissime età gestazionali, è necessario fare riferimento alla legge 194 del 22 maggio 1978 e in particolare agli artt. 6 e 7 che recitano quanto segue:

art. 6. L'interruzione volontaria della gravidanza, dopo i primi novanta giorni, può essere praticata:

- a) quando la gravidanza o il parto comportino un grave pericolo per la vita della donna;
- b) quando siano accertati processi patologici, tra cui quelli relativi a rilevanti anomalie o malformazioni del nascituro, che determinino un grave pericolo per la salute fisica o psichica della donna.

art 7. I processi patologici che configurino i casi previsti dall'articolo precedente vengono accertati da un medico del servizio ostetrico-ginecologico dell'ente ospedaliero in cui deve praticarsi l'intervento, che ne certifica l'esistenza. Il medico può avvalersi della collaborazione di specialisti. Il medico è tenuto a fornire la documentazione sul caso e a comunicare la sua certificazione al direttore sanitario dell'ospedale per l'intervento da praticarsi immediatamente. Qualora l'interruzione della gravidanza si renda necessaria per imminente pericolo per la vita della donna, l'intervento può essere praticato anche senza lo svolgimento delle procedure previste dal comma precedente e al di fuori delle sedi di cui all'articolo 8. In questi casi, il medico è tenuto a darne comunicazione al medico provinciale. Quando sussiste la possibilità di vita autonoma del feto, l'interruzione della gravidanza può essere praticata solo nel caso di cui alla lettera a) dell'articolo 6 e il medico che esegue l'intervento deve adottare ogni misura idonea a salvaguardare la vita del feto.

INTERRUZIONE VOLONTARIA DI GRAVIDANZA E DIAGNOSI PRENATALE

Limite per l'interruzione volontaria della gravidanza

Una considerazione immediata si può compiere osservando che mentre per l'interruzione volontaria nel I trimestre i limiti sono ben definiti, nel II trimestre si parla solo di interruzione “dopo i primi novanta giorni” in quanto “quando sussiste la possibilità di vita autonoma del feto, l'interruzione della gravidanza può essere praticata solo nel caso di cui alla lettera a) dell'articolo 6 e il medico che esegue l'intervento deve adottare ogni misura idonea a salvaguardare la vita del feto”. Ciò sta a significare che il limite superiore dell'interruzione di gravidanza va inteso come l'epoca più bassa alla quale si è avuta una sopravvivenza neonatale. Già dopo la sopravvivenza del neonato di 23 settimane al Policlinico di Pavia, Rondini annunciava che chi voleva abortire presso tale struttura, dopo la 22^a settimana di gestazione, doveva chiedere il parere di una commissione di esperti composta da neonatologi, ostetrici, psicologi e medici legali. Oggi, dato che le sopravvivenze a 23 settimane, benché eccezionali, cominciano ad essere statisticamente consistenti, probabilmente andrebbe considerato questo come limite massimo consentito per tutte le strutture in cui si pratica l'interruzione di gravidanza; sicuramente sarebbe auspicabile un pronunciamento ufficiale degli Organi Istituzionali competenti.

Diagnostica prenatale

Tali riflessioni condizionano anche in maniera indiretta, e forse più di quanto dovrebbero, l'ambito della diagnostica prenatale.

In ostetricia si è sviluppata una diagnostica strumentale e laboratoristica molto fine, che purtroppo non ha ancora avuto un risvolto eguale sul piano terapeutico. Di fatto, di fronte alla possibilità di diagnosi di malformazioni anche minime, in attesa di progressi della medicina e chirurgia embriofetale, l'unica opzione concretamente attuabile è la possibilità dell'interruzione della gravidanza, laddove si rientri in quanto stabilito dalla legge 194 del 1978, in particolare dai citati artt. 6 e 7.

Un problema che si pone con l'abbassamento dell'epoca alla quale si può interrompere la gravidanza è legato al fatto che la diagnosi più precisa che si può porre di una malformazione fetale è ottenibile tra la 20^a e la 22^a settimana con l'ecografia cosiddetta “strutturale”. Allorquando la 22^a settimana diviene anche il limite per praticare l'aborto,

chiaramente si riduce drasticamente la finestra in cui praticare un esame finalizzato a tale opzione.

L'anomalia che è alla base di tale situazione è dovuta al fatto che la legge 194, benché sia nata con una volontà di andare contro logiche eugenetiche, nei fatti permette l'attuazione di una "mentalità eugenetica". È oramai nell'accezione comune che una gravida pratici l'amniocentesi o l'ecografia strutturale in modo tale che se vi è una malformazione si può praticare l'aborto. Chiaramente non è la legge che è sbagliata, ma la sua applicazione, in quanto il comma b) dell'art. 6 è molto chiara nel definire che l'interruzione è possibile solo allorché sia documentata una grave malformazione e questa metta in grave pericolo la salute psicofisica della madre. Purtroppo si assiste spesso a interruzioni programmate anche solo in presenza di un sospetto di malformazione. Il caso citato del neonato sopravvissuto a 23 settimane a Pavia era proprio un caso di questo tipo, solo che il bimbo è sopravvissuto e non era neanche malformato.

Il problema che è l'intera diagnosi prenatale, encomiabile sotto tanti aspetti, purtroppo si piega spesso a finalizzare il suo operato in direzione dell'interruzione della gravidanza. Si sta tentando ad esempio di abbassare l'epoca alla quale praticare l'ecografia strutturale e l'unico motivo è proprio quello di permettere l'aborto, ma abbassando tale epoca si sacrifica la migliore definizione degli organi fetali e la possibilità di una diagnosi più precisa. Allo stesso modo il proliferare di marker di malformazioni (immagini ecografiche o dati di laboratorio associati a malformazioni fetali) piuttosto che l'evidenza diretta, non fa altro che aumentare i dubbi e generare quantomeno un *overtreatment* della donna. Un esempio classico è il tri-test, un esame di laboratorio nato con lo scopo di ridurre il numero di amniocentesi da praticare, ma che di fatto ne ha aumentato il numero, in quanto gravato da bassa sensibilità e specificità. Tale esame è diventato un vero e proprio screening, così come lo sta divenendo l'amniocentesi.

L'amniocentesi è un esame che si pratica tra la 16^a e la 18^a settimana di gestazione. È una tecnica invasiva che prevede il prelievo di liquido amniotico mediante puntura transaddominale. È gravata da circa lo 0,5-1% di possibilità di aborto spontaneo e circa il 3% di rottura prematura delle membrane (si deve anche dire però che, allorché si manifestino tali eventi, non si può sapere se si sarebbero comunque verificati). Mediante questo esame è possibile studiare il cariotipo (corredo cromosomico) del feto e svelare la presenza di alcune patologie, in particolare la Sindrome di Down. Il rischio è più

elevato nelle gravidanze insorte in donne dai 35 anni di età in su, tanto che l'esame per costoro è gratuito, ma è un dato facilmente rilevabile che viene praticato spesso anche in donne molto più giovani senza rischio anamnestico. È necessario anche sottolineare che il cariotipo non è predittivo del fenotipo, cioè, la presenza di un'anomalia cromosomica, non permette di predire quale sarà il grado con cui si manifesterà una malformazione ed in alcuni casi i Down potranno presentare anche solo sfumati tratti mongoloidi e un lievissimo ritardo mentale, ma per il resto essere sovrapponibili al resto della popolazione.

Non entro nel merito della discussione bioetica sulla *disabilità* e sull'accettazione di un figlio con deficit psicofisici, ma non si può non riflettere su come queste problematiche siano generate da una "mentalità eugenetica" e dal desiderio di un figlio perfetto. Da alcuni la nostra è stata definita una "società dei desideri", alimentata soprattutto dai modelli imposti dai mezzi di comunicazione, che spesso hanno uno scarso corrispettivo nella quotidianità di ognuno. Anche per tale ragione si assiste a questa eccessiva medicalizzazione della gravidanza, dovuta alla paura di un figlio disabile e, quindi, non competitivo con i modelli proposti.

ESPLETAMENTO DEL PARTO

Rimanendo in ambito ostetrico, un problema che potrebbe sembrare strettamente tecnico, ma che ha anche risvolti di altro tipo, è l'espletamento del parto di un prematuro, in pratica la decisione di lasciar partorire spontaneamente la donna o di praticare un taglio cesareo.

C'è da considerare che il feto prematuro è molto più debole del feto a termine con capacità di compenso molto più limitate nel tollerare lo stress del passaggio nel canale del parto. In tale ottica il taglio cesareo sembrerebbe la scelta più indicata, ma vi sono dati in letteratura che sostengono la tesi che la modalità del parto non influenza l'incidenza di paralisi cerebrale e di disturbi mentali. Va considerato che il taglio cesareo, in quanto intervento chirurgico, comporta dei rischi per la madre, che sono considerevolmente maggiori se l'intervento si pratica su un utero che non è giunto a termine di gravidanza. Il taglio cesareo si pratica mediante un'incisione su una porzione dell'utero che si chiama segmento inferiore che si forma durante il terzo trimestre di gravidanza ed è completo solo a termine, pertanto praticare l'incisione su un utero che non ha completato lo sviluppo comporta chiaramente più problemi. Il dilemma della scelta si complica ancor più se il feto si trova in presentazione podalica, condizione frequente per un pretermine e che aumenta notevolmente i rischi del parto vaginale.

Dai nostri dati risulta chiaramente che dalla 27^a settimana non c'è differenza di sopravvivenza tra i nati da parto vaginale ed i nati da taglio cesareo. Nelle epoche precedenti la 27^a settimana la mortalità è stata del 100% col taglio cesareo e del 69% col parto naturale. Questo dato trova piena conferma nella letteratura internazionale e, in particolare, vi sono alcune importanti casistiche (Jonas HA, Lumley JM, 1997; Riskin A *et al*, 2004) dalle quali chiaramente risulta che l'esecuzione del taglio cesareo non migliora la prognosi neonatale dei VLBW in assenza di altre indicazioni ostetriche oltre alla prematurità.

La modalità del parto viene scelta in genere tenendo conto del peso del feto, della settimana di gestazione e in base all'esperienza del ginecologo. Sono fondamentali, come appena detto, anche le ulteriori complicazioni ostetriche, in quanto, ad esempio, in presenza di podice aumenta del 30% il rischio di mortalità e morbilità per la via vaginale.

In una settimana molto bassa e con un peso inferiore ai 1.000 grammi in genere si tende a preferire la via vaginale dato che i neonati sono gravati da un'alta mortalità e morbilità

e, pertanto, si preferisce ridurre i rischi materni. Nel caso in cui il feto per taglia e per età gestazionale possa avere una buona prognosi ci si orienta verso il cesareo. Definire delle linee di condotta risulta, però, praticamente impossibile, in quanto ogni caso clinico va considerato tenendo conto delle numerose variabili derivanti dai rilievi clinici e strumentali che orienteranno il ginecologo verso la scelta che riterrà più adeguata alla situazione. È, inoltre, importante la differenza che è stata fatta all'inizio tra il *parto pretermine (o prematuro) ad insorgenza spontanea e non vantaggioso per il feto e la nascita prematuramente indotta per la terapia di una condizione patologica materna e/o fetale*. Nel primo caso valgono sempre le riflessioni appena compiute, nel secondo caso vi possono essere situazioni in cui l'esecuzione del taglio cesareo è obbligatoria per salvaguardare la salute della madre in presenza di condizioni che ne mettono a rischio anche la vita, come può verificarsi di fronte ad una preeclampsia che non risponde alle terapie antipertensive, o la vita del feto di fronte, ad esempio, ad uno IUGR che si sta scompensando.

È importante tenere presente, comunque, il concetto che è la prematurità, più che la gestione ostetrica, la principale responsabile della prognosi neonatale, quindi, le eventuali sequele psicomotorie saranno da attribuire all'imaturità del sistema nervoso, piuttosto che alla modalità di espletamento del parto. Questo concetto ha anche un risvolto pratico per i ginecologi e i neonatologi che purtroppo sono spesso vessati da problematiche medico-legali in quanto in presenza di deficit psico-motori dei neonati, diventano bersaglio di più o meno ingiuste azioni giudiziarie. Da un punto di vista metodologico un comportamento saggio è quello di ottenere sempre un consenso informato dalla donna, qualunque sia la scelta della modalità del parto. In tal modo, oltre che cautelarsi rispetto ad eventuali sequele medico-legali, si renderà la donna, una volta illustrata accuratamente tutta la situazione, cosciente della decisione. Il medico, pur manifestando il proprio orientamento, avrà fatto in modo che la donna sia stata partecipe e responsabile della scelta fatta e sarà consapevole delle sequele che potrebbe manifestare il neonato.

Una situazione particolare si potrebbe verificare in presenza di ritardo di crescita intrauterino (IUGR) nel momento in cui si deve decidere se estrarre, mediante taglio cesareo, un feto altamente immaturo. Sull'argomento si riportano le riflessioni di Tropea il quale afferma che il problema può essere affrontato e risolto in modo differente a seconda dei convincimenti personali della gestante. Esistono, infatti, due orientamenti etici i cui presupposti si traducono in posizioni ideologiche differenti:

l'etica laica o utilitarista e l'etica cattolica o personalista. Per la prima che valorizza l'autodeterminazione del soggetto, l'Uomo deve tendere al raggiungimento di un'ottimale qualità della vita che va privilegiata a scapito della vita stessa, ragion per cui viene affermato il principio dell'autonomia decisionale della madre nei confronti del feto che non assume il ruolo di paziente se non quando è capace di vita autonoma. Sul versante opposto, si attesta la posizione cattolica, basata su un'etica personalista, che afferma come prioritario il concetto di sacralità della vita umana e considera il feto persona, indipendentemente dall'epoca gestazionale, quindi soggetto di diritti, primo fra tutti quello alla sopravvivenza.

Nel caso di un feto con ritardo di crescita intrauterino, la volontà della madre nel non dare alla luce un individuo con alte probabilità di sviluppare gravi handicap, in accordo con la prima posizione, si concretizzerà nel rifiuto a dare il consenso per l'esecuzione del taglio cesareo.

Nella particolare situazione descritta vi è un conflitto tra il diritto alle cure del feto che potrebbe comunque sopravvivere e il diritto della donna di rifiutarsi di sottoporsi ad un intervento chirurgico. In letteratura (Tropea) è riportato un caso in cui il giudice ha imposto alla donna l'esecuzione del taglio cesareo per salvaguardare la vita del feto, anche se, da un punto di vista pratico, appare estremamente difficoltoso obbligare una donna a stendersi su un tavolo operatorio contro la sua volontà.

TRASFERIMENTO IN UTERO

Oltre alla modalità di espletamento del parto, è importante anche il luogo in cui questo avverrà. Considerando che in caso di prematurità la prognosi dipende dalla qualità dell'assistenza neonatale sin dai primi attimi di vita, si dovrà fare in modo che il parto avvenga in un centro di alta specializzazione o perlomeno in una struttura che sia adeguatamente attrezzata dal punto di vista strumentale e il cui personale medico, neonatologico e parasanitario abbia una vasta esperienza di rianimazione neonatale. Se la donna è già seguita presso una struttura di questo tipo, ovviamente il problema non si pone; se la donna si trova, invece, ricoverata presso una qualunque altra struttura, i sanitari dovranno attivare tutte le modalità per fare in modo che il neonato riceva le migliori cure possibili.

Il Progetto Obiettivo Materno Infantile (piano sanitario nazionale 1998-2000) ha stabilito che “il trasporto della gravida e del neonato deve essere considerato una componente essenziale di un piano di regionalizzazione delle cure perinatali”. La condotta corretta prevede, secondo quanto disposto, il “trasferimento in utero”; la donna, quindi, nel momento in cui entra in travaglio pretermine dovrà essere trasferita per l'espletamento del parto presso l'unità di ostetricia di una struttura dotata di TIN, qualora le condizioni ostetriche lo consentano. Se il trasferimento non sarà stato possibile per cause di forza maggiore, indipendenti dai provvedimenti attuati dai sanitari per predisporlo, si dovrà fare in modo che il neonato alla nascita riceva la migliore assistenza che gli si può produrre e che si disponga il suo immediato trasferimento presso una TIN.

“Il Servizio di Trasporto Assistito Materno (S.T.A.M.) deve essere realizzato sulla base di un collegamento funzionale tra strutture territoriali e strutture di ricovero collegate in rete tra loro e con le reti regionali dell'emergenza – urgenza sanitari territoriale (Servizio 118). Quando possibile il trasporto materno deve essere programmato e prevedere il collegamento continuo tra struttura inviante e ricevente. Il trasporto assistito materno può essere affidato, purché in presenza di ostetrica e se necessario di ostetrico-ginecologo, ai mezzi operativi afferenti ai Dipartimenti di Emergenza-Urgenza ed Accettazione (D.E.A.) di I e II livello secondo le linee guida per il sistema di emergenza-urgenza, elaborate dal Ministero della Sanità in applicazione del D.P.R. 27.03.1992”.

Il Servizio di Trasporto ed Emergenza Neonatale (STEN) deve essere collegato con le reti regionali dell'emergenza-urgenza sanitaria territoriale e l'attività di trasporto deve essere espletata da personale con provata esperienza di Terapia Intensiva Neonatale e non dovrebbe, di norma, essere effettuata a cura del punto nascita che generalmente dispone di minori risorse quantitative e qualitative di personale e di attrezzature.

Il progetto obiettivo materno-infantile relativo al «Piano sanitario nazionale per il triennio 1998-2000» è divenuto legge dello Stato Italiano con D.M. del 24 aprile 2000. Tale occorrenza comporta dei risvolti importanti in termini di responsabilità per i medici, in quanto il trasporto in utero è divenuto obbligo di legge. Se per un'epoca superiore alle 24 settimane dubbi non se ne pongono, dato che il feto ha diritto a ricevere le migliori cure possibili per avere anche la minima chance di sopravvivenza, a 23, e ancor più a 22 settimane, le sopravvivenze sono talmente eccezionali che si pone più di un dubbio.

In alcune linee guida, o proposte di linee guida, nazionali e internazionali vi sono alcuni riferimenti a tale proposito. In quelle pubblicate di recente dall'Università e dall'Ordine dei Medici di Firenze, con il patrocinio delle maggiori società scientifiche nazionali delle discipline interessate, sull'argomento si afferma quanto segue: “in caso di parto imminente, il trasferimento in utero presso un centro di cure per le gravidanze ad alto rischio non è indicato al di sotto delle 22 settimane, tra le 22 e le 24 settimane può essere appropriato; dalle 24 settimane in poi il trasporto in utero è fortemente consigliato”.

In linea generale le affermazioni possono essere condivisibili, ma si deve riflettere sul fatto che il trasferimento dalle 24 settimane in su non può essere semplicemente “fortemente consigliato”, ma è obbligatorio per legge. Sicuramente a 22 settimane non vi è motivo per metterlo in atto, mentre il problema si pone sostanzialmente con le 23 settimane. Laddove fosse possibile effettuarlo, probabilmente sarebbe una buona cosa farlo, ma in sincerità non ci sentiamo di condannare dei medici per non aver attuato un provvedimento per un evento che normalmente esita nella morte del prodotto del concepimento. Del resto attuare un provvedimento di questo tipo, oltre che avere dei costi non indifferenti, rischierebbe di togliere o limitare le risorse, in termini di ambulanze, personale per il trasferimento e posto in ostetricia, per gravidanze pretermine, ad epoche anche di poco superiori, che avrebbe invece qualche possibilità concreta di sopravvivenza neonatale.

Altre osservazioni sull'argomento riguardano il momento in cui trasferire la donna. Se le condizioni cliniche corrispondono ad un travaglio avanzato e vi è imminenza del parto, si deve desistere da tale idea, in quanto il parto potrebbe avvenire durante il trasferimento, con un grave peggioramento della prognosi neonatale. In tali casi è importante cercare di organizzare la migliore assistenza neonatale possibile e allertarsi per un efficace trasferimento neonatale.

Di contro sarebbe utile evitare proprio il ricovero di una gravida a queste epoche gestazionali presso una struttura di I o di II livello e, in ogni caso, non aspettare l'inevitabilità del travaglio per effettuare il trasferimento, anche per permettere una migliore programmazione dell'assistenza presso il centro di III livello.

RIANIMAZIONE NEONATALE

È questo uno degli argomenti più spinosi dal punto di vista etico in quanto esiste un rischio di “accanimento terapeutico” anche in campo di terapia intensiva neonatale. Un rischio legato alle caratteristiche cliniche delle situazioni che in questo ambito vengono affrontate, e che rendono non semplice l'individuazione dell'intervento di volta in volta più adeguato, da un punto di vista clinico ed etico.

In Italia il riferimento normativo è stato citato in precedenza ed è rappresentato dall'art. 7 della legge 194/78 laddove recita che “Quando sussiste la possibilità di vita autonoma del feto.... e il medico che esegue l'intervento deve adottare ogni misura idonea a salvaguardare la vita del feto”. Alle bassissime epoche gestazionali le situazioni cliniche non sono, però, così chiare e spesso è molto difficile stabilire se esiste la possibilità di “vita autonoma”. Le domande che si pongono sono quindi “quando iniziare le manovre di rianimazione neonatale” e soprattutto “quando sospendere tali manovre”.

Sull'argomento sono stati proposti in diversi Paesi delle linee guida, proposte di linee guida, protocolli o semplicemente indicazioni generiche. I contenuti sono a volte anche molto differenti tra loro in quanto fanno riferimento orientamenti culturali ed etici dominanti in quelle determinate realtà. Basti pensare che in Olanda è permessa, limitatamente a situazioni molto severe, l'eutanasia per i neonati secondo il protocollo di Groningen (Verhagen E, Sauer PJ, 2005), ma stiamo parlando anche di uno Stato in cui l'eutanasia per persone capaci con più di 16 anni è legale dal 1985.

Riportiamo, invece, di seguito, estratti di due documenti che rappresentano sicuramente dei riferimenti più adatti alla nostra cultura e alla nostra sensibilità e a cui le realtà locali possono fare riferimento per le procedure da attuare. Si tratta delle *linee guida internazionali del 2000 della Conference on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiac Care*, che rilevano come vi possono essere delle circostanze in cui può essere appropriato non avviare o interrompere le manovre rianimatorie in sala parto, e la recentissima pubblicazione della *“proposta di linee-guida per l'astensione dall'accanimento terapeutico nella pratica neonatologica” da parte della Cattedra di Neonatologia e dall'Istituto e del Centro di Bioetica dell'Università Cattolica*, che, come hanno spiegato i promotori, Romagnoli e Spagnolo "Si tratta di una 'proposta' di linee-guida le cui indicazioni, come per tutte le linee guida, potranno essere riviste a seguito di nuovi dati scientifici e di suggerimenti e riflessioni che eventualmente perverranno successivamente alla pubblicazione del documento stesso".

Il documento contiene indicazioni le cui finalità prioritarie vengono così indicate:

- 1) preservare il piccolo paziente dal dolore e dalla sofferenza. E' il neonato e il suo benessere il termine di riferimento e la ragion d'essere delle linee-guida: se qualche intervento si sospende e' solo in ragione del suo bene prevalente e di nessun altro;
- 2) preservare il paziente da trattamenti inutili o perfino dannosi, e da trattamenti che, prolungando il processo del morire, violano la dignità stessa del morire, come evento connaturale all'uomo;
- 3) preservare la famiglia da ingannevoli aspettative che potrebbero produrre ulteriore difficoltà all'accettazione dell'evento inevitabile della morte del loro bambino con un aggravio di sofferenza.

Aldilà dello specifico comportamento di fronte alle diverse situazioni che si possono presentare e che sono dettagliate di seguito, le informazioni che si possono astrarre in linea generale sono che: il non avvio delle procedure rianimatorie e la successiva sospensione del supporto sono generalmente considerati equivalenti sul piano etico, pertanto, il secondo approccio consente più tempo per raccogliere informazioni cliniche più complete e per parlare con la famiglia; inoltre, la mancata risposta a tutti gli interventi rianimatori protratti per 15 minuti costituisce una indicazione a sospendere tutti i trattamenti in quanto non più efficaci. Tali concetti si ritiene che possano essere universalizzabili aldilà delle diverse linee guida e protocolli.

È, infine, fondamentale, in questo campo, considerare che i cambiamenti nei metodi della rianimazione e nella terapia intensiva, oltre che nella prognosi dei neonati, impongono una revisione regolare negli anni di questi protocolli e, se necessario, l'eventuale modifica.

LINEE GUIDA INTERNAZIONALI PER LA RIANIMAZIONE NEONATALE: UN ESTRATTO DELLE LINEE GUIDA 2000 PER LA RIANIMAZIONE POLMONARE E L'ASSISTENZA CARDIOVASCOLARE D'URGENZA: INTERNATIONAL CONSENSUS ON SCIENCE.

Non avvio della rianimazione

La nascita di neonati estremamente prematuri e di neonati con gravi malformazioni congenite pone il problema se avviare o meno la rianimazione.

È appropriato non avviare la rianimazione in sala parto nei neonati con età gestazionale confermata inferiore a 23 settimane o un peso inferiore a 400 grammi, con un anencefalia o una trisomia 13 o 18 confermata. I dati attualmente disponibili suggeriscono che la rianimazione di questi neonati ha scarsissime probabilità di sopravvivenza o di sopravvivenza senza handicap gravi. Tuttavia, le informazioni prenatali possono essere incomplete o inaffidabili. Nei casi di prognosi incerta, come in caso di età gestazionale dubbia, le alternative alla rianimazione sono uno studio della terapia e il non avvio o la sospensione delle manovre rianimatorie dopo una valutazione del neonato. In questi casi, l'inizio della rianimazione alla nascita non obbliga a proseguire il supporto.

Il non avvio delle procedure rianimatorie e la successiva sospensione del supporto sono generalmente considerati equivalenti sul piano etico; ciononostante, il secondo approccio consente più tempo per raccogliere informazioni cliniche più complete e per parlare con la famiglia. Una valutazione continua e la discussione con i genitori e il team dei sanitari deve guidare nella scelta fra il proseguimento rispetto a sospensione del supporto vitale. In genere, non vi sono vantaggi nell'attuazione di un supporto tardivo, graduato o parziale; se il neonato sopravvive, la prognosi può essere influenzata negativamente proprio da questo tipo di approccio.

Sospensione della rianimazione

La sospensione delle manovre rianimatorie può essere appropriata se la rianimazione di un neonato in arresto cardiorespiratorio non porta alla ripresa di una circolazione spontanea entro 15 minuti. È altamente improbabile che la rianimazione di neonati appena partoriti, dopo 10 minuti di asistolia, permetta loro di sopravvivere senza handicap gravi. Raccomandiamo di discutere il ambito locale questi aspetti, per formulare linee guida adeguate in base alle risorse disponibili e ai dati prognostici.

PROPOSTA DI LINEE-GUIDA PER L'ASTENSIONE DALL'ACCANIMENTO
TERAPEUTICO NELLA PRATICA NEONATOLOGICA

Università Cattolica del S. Cuore

Cattedra di Neonatologia - Istituto e Centro di Bioetica

Premesse generali per evitare l'accanimento terapeutico.

Per non incorrere in interventi assistenziali che si configurino come accanimento terapeutico è essenziale procedere tenendo presente le seguenti raccomandazioni generali:

- 1) E' imperativa la necessità di esaminare caso per caso tenendo conto del rispetto della persona, della sacralità della vita e della dignità della morte.
- 2) In ogni scelta assistenziale il criterio di giudizio deve basarsi sulla considerazione della adeguatezza medica ed etica dei mezzi e degli interventi e questo richiede che:
 - a) il piano assistenziale e gli interventi terapeutici siano "proporzionati" alla situazione oggettiva del paziente (l'efficacia)
 - b) l'entità dell'intervento e la sua gravosità consentano comunque un beneficio per il piccolo paziente sotto l'aspetto umano complessivo (adeguatezza etica)
- 3) Il piano di assistenza e le scelte terapeutiche devono essere messe in atto ottemperando ai seguenti aspetti:
 - a) Preservare il paziente dal dolore e dalla sofferenza
 - b) Preservare il paziente da trattamenti inutili o perfino dannosi, e da trattamenti che, prolungando il processo del morire, violino la dignità stessa della morte come evento connesso con la natura umana
 - c) Preservare la famiglia da illusorie aspettative che potrebbero produrre ulteriore difficoltà nell'accettazione dell'evento morte del proprio figlio e aggravio di sofferenza
- 4) L' evidenza o la possibilità di esiti a distanza di tipo neuro-comportamentale e neuro-sensoriale non possono costituire fattore condizionante l'assistenza e gli interventi terapeutici. Pertanto, il giudizio di accanimento terapeutico non include una disamina sulla qualità della vita, ma solo sulla possibilità di vita.

Aspetti particolari dell'assistenza neonatologica per evitare l'accanimento terapeutico

Fatti salvi i principi generali da applicare nelle singole situazioni cliniche, è indicato proporre delle linee guida specifiche per cercare di evitare l'accanimento terapeutico.

RIANIMAZIONE IN SALA PARTO

Gli interventi di rianimazione in sala parto devono in assoluto riferirsi alla possibilità di vita. Nel caso di neonati di estrema prematurità si può prendere in considerazione l'accertamento dell'età gestazionale (EG) (settimane di amenorrea ed età ecografica) e le condizioni di benessere fetale (tracciato cardiocografico). Tuttavia le informazioni prenatali possono essere incomplete o inaffidabili. Nei casi di prognosi incerta, come nel caso di età gestazionale dubbia, non è da escludere l'inizio della rianimazione, fatta salva la possibilità di rinunciare agli interventi successivi qualora venisse confermata una situazione di incompatibilità con la vita. Questo approccio consente più tempo per raccogliere informazioni cliniche competenti e per parlare con la famiglia e nello stesso tempo permette di evitare gli svantaggi di un intervento tardivo o parziale che può influenzare la prognosi in caso di sopravvivenza. In linea generale dovrebbero essere considerate le seguenti indicazioni:

Neonati di età gestazionale ≤ 22 settimane compiute

Allo stato attuale delle conoscenze scientifiche e delle tecnologie disponibili la sopravvivenza di neonati di età gestazionale ≤ 22 settimane (età gestazionale che corrisponde a metà del periodo canalicolare dello sviluppo del sistema respiratorio) è condizionata negativamente dall'assenza delle aree di scambio dei gas (alveoli).

Procedure indicate:

- a) Valutazione obiettiva del neonato (conferma dell'EG).
- b) Astensione dall'intubazione endotracheale e dalla ventilazione.
- c) Permettere alla madre di vedere il neonato, se lo richiede.
- d) Trasferimento del neonato in ambiente riservato (terapia intensiva o unità di osservazione neonatale) che consenta di prendersi adeguatamente cura del neonato e

della famiglia, procedendo con le cure palliative che in questa situazione consistono nel:

- evitare la grave ipotermia cui sono esposti i neonati
- contenere le stimolazioni d'ambiente (luci e rumori)
- evitare qualsiasi tipo di stimolazione che possa indurre dolore
- non intraprendere controlli cruenti (prelievi)
- effettuare, se necessario, monitoraggi incruenti
- incannulare la vena ombelicale per infusione di farmaci analgesici (da somministrare secondo protocolli specifici)

L'assistenza ai genitori prevede che

- siano accolti i desideri in ordine ad aspetti religiosi, culturali e tradizionali
- si consenta ai genitori di vedere e stare vicino al neonato, se richiesto
- si offra disponibilità all'ascolto ed alla informazione

Neonati di età gestazionale di 23 settimane compiute

La sopravvivenza di questi neonati è dipendente dallo stadio di sviluppo del sistema respiratorio (seconda metà del periodo canalicolare, comparsa di alveoli primitivi che garantiscono una superficie di scambio gassoso).

Procedure indicate:

- a) Valutazione obiettiva del neonato (conferma dell'EG),
- b) Se il neonato risulta vitale (attività cardiaca valida e gasps respiratori) procedere alla intubazione endotracheale ed alla ventilazione manuale.
- c) Permettere alla madre di vedere il neonato, se non sottoposta ad anestesia generale e lo richiede.
- d) Trasferimento del neonato in Terapia Intensiva Neonatale per mettere in atto le cure indicate al caso (vedi Terapia Intensiva Neonatale).

Neonati di età gestazionale di 24 settimane compiute

Il sistema respiratorio è nella fase finale del periodo canalicolare ed ha raggiunto una maturazione sufficiente per sostenere lo scambio dei gas.

- a) Procedere alla intubazione endotracheale immediata, alla assistenza ventilatoria ed alla rianimazione cardiocircolatoria.
- b) Permettere alla madre di vedere il neonato, se non sottoposta ad anestesia generale.
- c) Trasferire il neonato in Terapia Intensiva Neonatale e mettere in atto le cure del caso.

Neonati con diagnosi prenatale certa di patologia incompatibile con la vita

Nel caso di neonati con diagnosi prenatale di patologia incompatibile con la vita (per es. anencefalia, agenesia renale, alcune cromosomopatie, ecc.) secondo le attuali conoscenze scientifiche e le attuali possibilità assistenziali, è opportuno:

- a) Valutare il corretto iter diagnostico prenatale;
- b) Valutare la obiettività alla nascita;
- c) Astenersi dall'intubazione endotracheale e dalla ventilazione. Tale indicazione rimane valida anche nel caso in cui i genitori avessero espresso il desiderio di donare organi o tessuti del proprio figlio in quanto tale intervento costituirebbe un accanimento terapeutico non essendo motivato da alcun prevedibile beneficio per il neonato, ma solo strumentale al prelievo degli organi e dunque eticamente inaccettabile.
- d) Permettere alla madre di vedere il neonato, se lo richiede
- e) Trasferire il neonato in reparti neonatologici che consentano di prendersi adeguatamente cura del neonato (cure palliative) e della famiglia (vedi Terapia Intensiva Neonatale)

Neonati con diagnosi prenatale incerta di patologia incompatibile con la vita

Nel caso di neonati con diagnosi prenatale incerta o condizione non chiara è indicato:

- a) Valutare l'iter diagnostico prenatale;

- b) Valutare l'obiettività alla nascita;
- c) Rianimare il neonato;
- d) Permettere alla madre di vedere il neonato, se lo richiede;
- e) Trasferire il neonato in Terapia Intensiva Neonatale e procedere alla assistenza di routine durante la fase diagnostica.

Sospensione della rianimazione

La mancata risposta a tutti gli interventi rianimatori protratti per 15 minuti costituisce una indicazione a sospendere tutti i trattamenti in quanto non più efficaci.

IN TERAPIA INTENSIVA NEONATALE

La vulnerabilità dei neonati ed il rischio di complicanze che insorgono in modo improvviso possono modificare la prognosi quoad vitam dei neonati in terapia intensiva. Queste situazioni spesso ingenerano negli operatori sanitari un grande travaglio operativo derivante dalla “sensazione di fallimento”. Essi, però, hanno un importante ruolo operativo anche nella fase terminale dei piccoli pazienti in ordine alle cure e all'accompagnamento della famiglia.

L'astensione dall'accanimento terapeutico diventa moralmente doverosa nei casi in cui si raggiunge il convincimento che ci si trovi di fronte ad un neonato senza alcuna chance di sopravvivenza, anche se è difficile definire questa situazione.

Tale valutazione non dovrebbe ricadere sul singolo operatore, ma è auspicabile che sia condivisa da tutta l'équipe medico-infermieristica, eventualmente supportata dal Comitato di etica o da un Consulente eticista.

Non è possibile per il neonato fino ad una settimana di vita fare la diagnosi di morte con criteri neurologici (morte cerebrale) e quindi la morte può essere definita solo con criteri cardiocircolatori e respiratori. Quando un neonato non riesce a mantenere una ossigenazione del sangue sufficiente e costante nel tempo o non riesce ad avere una attività cardiocircolatoria idonea alla perfusione del cervello e degli altri organi, si è certi che la vita di quel neonato è mantenuta artificialmente (grazie ad interventi eccezionali) senza alcuna chance di recupero funzionale autonomo.

In linea generale si possono dare le seguenti indicazioni operative:

Neonati di età gestazionale di 23 settimane compiute

- Solo cure palliative (evitare la grave ipotermia cui sono esposti i neonati, contenere le stimolazioni d'ambiente (luci e rumori), evitare qualsiasi tipo di stimolazione che possa indurre dolore, non intraprendere controlli cruenti (prelievi), effettuare monitoraggi incruenti, garantire l'analgesia (da somministrare secondo protocolli specifici) se la rianimazione, protratta per 15 minuti, non induce ripresa del colorito, frequenza cardiaca $> 100/\text{bpm}$, saturazione arteriosa $> 90\%$ con FiO_2 100%.
- Cure intensive finalizzate al supporto della vitalità del neonato se il miglioramento dei parametri vitali determinato dalla rianimazione induce a considerare il neonato in grado di sopravvivere. A questa età gestazionale la sopravvivenza è comunque occasionale ed è indicata una assistenza intensiva in funzione delle risposte che vengono prodotte dal neonato.
- Il supporto della vitalità del neonato prevede:
 - Evitare la grave ipotermia cui sono esposti
 - Contenere le stimolazioni d'ambiente (luci e rumori)
 - Evitare qualsiasi tipo di stimolazione che possa indurre dolore
 - Non intraprendere monitoraggi cruenti (prelievi)
 - Incannulare la vena ombelicale per prelievi (ridotti al minimo: ematocrito, glucostix, EAB) ed infusione di soluzione glucosata e farmaci analgesici (da somministrare secondo protocolli specifici)
 - Iniziare la ventilazione meccanica e somministrare surfactant
 - Se non c'è risposta al surfactant o si diagnostica ipoplasia polmonare, passare alle cure palliative (evitare l'ipotermia, contenere le stimolazioni d'ambiente, evitare qualsiasi tipo di stimolazione che possa indurre dolore, non intraprendere controlli cruenti (prelievi), effettuare monitoraggi incruenti, garantire l'analgesia)
 - Se c'è risposta al trattamento respiratorio, iniziare profilassi antibiotica, nutrizione parenterale ed eventuale supporto per la stabilizzazione cardiocircolatoria e proseguire l'assistenza in maniera gradualmente intensiva come supporto alla vitalità del neonato, valutando di volta in volta le risposte del neonato tenendo sempre presenti i principi generali per evitare l'accanimento terapeutico

- Informare in modo chiaro e comprensibile il padre o i familiari relativamente alle prospettive di limitata sopravvivenza dei neonati di questa età gestazionale
- Provvedere che vengano accolti i desideri dei genitori in ordine ad aspetti religiosi, culturali e tradizionali
- Disponibilità all'ascolto e all'informazione dei genitori (vedi principi generali)

Neonati di età gestazionale 24 settimane compiute

- Anche a questa età gestazionale è indicato un intervento di supporto della capacità vitale del neonato (vedi sopra)
- Il colloquio con i genitori deve prevedere informazioni relative allo stato della scienza neonatologica per il caso del loro figlio ed è appropriata una informazione relativa ai risultati dell'esperienza clinica del centro (sopravvivenza ed esiti a distanza)
- L'informazione ai genitori dei neonati deve essere costante ("step by step") in quanto le complicanze possono essere gravi e frequenti a questa EG (patologia ipossico-ischemico emorragica cerebrale, sepsi e shock settico, enterocolite necrotizzante, ipertensione polmonare secondaria a grave distress respiratorio) e possono modificare, in qualsiasi momento, la prognosi ed indurre a considerare attentamente il rischio di accanimento terapeutico.

Neonati con diagnosi prenatale certa di patologia incompatibile con la vita

Mettere in atto interventi che consentono di prendersi adeguatamente cura del neonato e della famiglia.

L'assistenza al neonato prevede le cure palliative che in questa situazione consistono nel:

- evitare l'ipotermia
- contenere le stimolazioni d'ambiente (luci e rumori)
- evitare qualsiasi tipo di stimolazione che possa indurre dolore
- non intraprendere controlli cruenti (prelievi)
- effettuare monitoraggi incruenti

- incannulare la vena ombelicale per infusioni, somministrazione di farmaci analgesici ed eventuali prelievi a scopo diagnostico utile alla famiglia (mappa cromosomica)
- predisporre, dopo il decesso, accertamenti con finalità di precisazione diagnostica

L'assistenza ai genitori prevede:

- che vengano accolti i desideri in ordine ad aspetti religiosi, culturali e tradizionali, inclusa la possibilità di donazione di tessuti dopo la morte
- che si consenta loro e/o ai familiari di vedere e stare vicino al neonato, se richiesto
- la disponibilità all'ascolto e alla informazione
- che siano mantenuti i contatti con la famiglia per informarli sugli esiti degli accertamenti effettuati ed offrire disponibilità al supporto informativo per i rischi in eventuali gravidanze successive

Neonati con diagnosi prenatale incerta di patologia incompatibile con la vita

Nel caso di neonati con diagnosi prenatale incerta o condizione non chiara:

- Proseguire l'assistenza intensiva se gli accertamenti indicano la possibilità di sopravvivenza, passando alle cure palliative (evitare l'ipotermia, contenere le stimolazioni d'ambiente, evitare qualsiasi tipo di stimolazione che possa indurre dolore, non intraprendere controlli cruenti (prelievi), effettuare monitoraggi incruenti, garantire l'analgesia) nel momento in cui venga accertata la incompatibilità con la vita
- Informare i genitori in maniera costante e continua
- L'assistenza ai genitori prevede
 - che vengano accolti i desideri in ordine ad aspetti religiosi, culturali e tradizionali, inclusa la possibilità di donazione di tessuti dopo la morte
 - che si consenta loro e/o ai familiari di vedere e stare vicino al neonato, se richiesto
 - la disponibilità all'ascolto e alla informazione
 - che siano mantenuti i contatti con la famiglia per informarli sugli esiti degli accertamenti effettuati ed offrire disponibilità al supporto informativo per i rischi in eventuali gravidanze successive

Neonati con prognosi infausta

Le condizioni che possono indurre al convincimento di trovarsi di fronte ad un neonato senza chance di sopravvivenza possono essere così riassunte:

- a) Neonato con arresto cardiaco non responsivo all'intervento rianimatorio per oltre 15 minuti
- b) Ipertensione polmonare, primitiva o secondaria, che non risponda al trattamento con iNO e/o Sildenafil e/o prostacicline e che sia in assistenza respiratoria massimale (PIM > 35cm H₂O, FiO₂ 1, MAP >15 cm H₂O). In tali casi anche se si raggiunge una SpO₂ >80% per almeno 12 ore non seguita da un miglioramento spontaneo tale da consentire il decremento dell'intensità assistenziale, si impone la riduzione della terapia farmacologica e/o ventilatoria. Se a tali provvedimenti segue un peggioramento progressivo della SpO₂ gli interventi devono essere considerati inefficaci e la loro prosecuzione ritenuta accanimento terapeutico.
- c) Insufficienza renale anurica persistente per oltre 72 ore, in assenza di indicazione e di possibilità di trapianto renale.
- d) Distress respiratorio acuto o cronico (3°-4° stadio di Northway) in assistenza respiratoria massimale (PIM >30 cm H₂O, FiO₂ 1, MAP >15 cm H₂O, pH < 7,00 per più di 12 ore) ed eventuale terapia farmacologica per ipertensione polmonare. In tali casi anche se si raggiunge una SpO₂ >80% per almeno 12 ore non seguita da un miglioramento spontaneo tale da consentire il decremento dell'intensità assistenziale, si impone la riduzione della terapia farmacologica e/o ventilatoria. Se a tali provvedimenti segue un peggioramento progressivo della SpO₂ gli interventi devono essere considerati inefficaci e la loro prosecuzione ritenuta accanimento terapeutico.
- e) Shock settico non responsivo a terapia antibiotica, cardiocircolatoria, anti-infiammatoria e di supporto con presenza o meno di scleredema.
- f) Stato di male convulsivo non responsivo alla terapia sedativa massimale (barbiturici+ benzodiazepine o fenitoina) o stato di coma profondo per almeno 12 ore in associazione a:
 - Emorragia intracranica con tamponamento cerebrale
 - Asfissia gravissima con coinvolgimento pluriorganico

In tali situazioni si è autorizzati a considerare il neonato come privo di qualsiasi prospettiva di sopravvivenza sebbene mantenuto in vita da mezzi terapeutici eccezionali.

In questo caso, l'obiettivo fondamentale dell'assistenza medica e infermieristica è quello di evitare inutili sofferenze al paziente mediante l'analgesia e mediante la sospensione di tutti quegli interventi che apportano maggior disagio al neonato e quindi mettere in atto le cure palliative.

Le cure palliative costituiscono il trattamento del paziente affetto da patologie evolutive ed irreversibili, attraverso il controllo dei suoi sintomi e delle alterazioni psicofisiche piuttosto che della patologia che ne è causa. In terapia intensiva neonatale comprendono:

- L'adeguato intervento analgesico modulabile fino anche alla sedazione profonda
- La riduzione progressiva, fino alla sospensione, di tutti gli interventi straordinari (ventilazione meccanica, terapia respiratoria, supporto isotropo, nutrizione parenterale, trasfusionale), iniziando da quelli più invasivi.
- L'astensione da controlli invasivi (prelievi, monitoraggi cruenti e frequenti) in quanto non più utili
- L'astensione da accertamenti inutili e tali da provocare disagio al neonato (radiografie, ecografie).
- La limitazione al minimo le stimolazioni d'ambiente (luci, rumori)

IL DOLORE NEONTALE

In tutti i casi nei quali gli interventi assistenziali siano inefficaci e si configuri la necessità di accompagnare il neonato verso la fine del suo ciclo vitale è necessario evitare al neonato sofferenze inutili.

Per tale motivo è necessario instaurare un trattamento analgesico adeguato.

Infatti, le conoscenze attuali nel campo della neuroanatomia, neurofisiologia e della neurochimica neonatale portano alla seguente conclusione: il SNC del neonato e del prematuro piuttosto che essere, come ritenuto in passato, troppo immaturo per registrare e processare informazioni sensoriali, è invece ipersensibile a tutti gli stimoli che riceve ed è incapace di "tamponare" tutte le informazioni per mancanza di controlli inibitori assicurati da associazioni corticali di più tardivo sviluppo.

Tutto questo significa che il neonato, anche se pretermine, ha una aumentata sensibilità al dolore. Di qui i vari protocolli di analgesia che vengono ormai applicati in tutti i reparti intensivi neonatologici.

Il trattamento analgesico ha posto e pone il problema della valutazione del dolore neonatale che si avvale di score finalizzati alla valutazione del dolore.

Le scale più utilizzate sono:

- la Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) (Lawrence J. Neonat. Netw, 1993, 12:59-66)
- il Premature Infant Pain Profile (PIPP) (Stevens B ClinJPain 1996;12:13-22)
- la COMFORT Scale. (Ambuel B et al J. Pediatr Psychol. 1992;17(1):95-109.)

Gli oppioidi naturali (morfina) e di sintesi (fentanyl, alfentanil, remifentanil) sono i farmaci più usati nell'analgesia e nella analgosedazione neonatale. Essi hanno una azione analgesica efficace ed intensa e sono molto utili nell'analgesia nella fase finale della vita del neonato.

I GENITORI

Quando si hanno tutti gli elementi per la diagnosi di condizione clinica di terminalità i genitori devono essere informati tempestivamente.

L'assistenza medica ed infermieristica della fase terminale del neonato include l'assistenza ai genitori:

- bisogna garantire spazi riservati per il bambino, i genitori e la famiglia
- l'informazione ai genitori non deve essere evasiva, né invasiva
- bisogna lasciare loro il tempo di affrontare l'impatto emotivo e di decidere se e come vogliono partecipare all'evento terminale
- rassicurarli della completa analgesia del loro figlio
- permettere loro di stare accanto al figlio, prenderlo in braccio se lo desiderano
- bisogna essere disponibili all'ascolto e stabilire una condizione empatica aiutandoli ad entrare in una prospettiva diversa
- accogliere i loro desideri in ordine ad aspetti religiosi, culturali e tradizionali

Dopo il decesso del neonato si può suggerire ai genitori di prendere con sé gli oggetti del bimbo (cappellini, carillon, ecc), è importante offrire loro disponibilità all'ascolto

per rassicurarli in una fase in cui possono sentirsi disorientati, spaventati e abbandonati e per sostenere le fasi di elaborazione del lutto.

LO STAFF

Il decesso di un neonato è per natura rifiutato da tutti in quanto considerato un evento in contrasto con il regolare ciclo biologico della vita. E' necessario, dopo la morte di un neonato, che il personale medico ed infermieristico riesaminino il caso ed elaborino le emozioni dell'evento vissuto perché anche dalle esperienze dolorose con esiti infausti si traggano motivazioni che rafforzino le persone in sé e nel loro ruolo professionale.

Conclusioni

Il tentativo di dare una risposta al rischio dell'accanimento terapeutico ha portato alcuni a proporre l'astensione da ogni tipo di assistenza (abbandono terapeutico) fino alla interruzione attiva della vita come unica soluzione "più umana" alle gravi situazioni cliniche dei neonati (cfr. ad es. il protocollo di Gröningen).

In realtà, tra il rifiuto dell'accanimento terapeutico e l'abbandono terapeutico vi è il prendersi cura (cure palliative) di questi piccoli pazienti, intervento sempre praticabile e eticamente adeguato.

D'altra parte, evitare l'accanimento terapeutico richiede di saper accogliere la morte come evento che segna il compimento dell'esistenza, nella consapevolezza della finitezza della vita umana.

Il riconoscimento della inalienabile dignità della persona e l'accettazione della morte quale orizzonte della vita sono premesse indispensabili in un esercizio della medicina neonatologica di alto profilo, che da un lato accompagna con la cura, il sollievo e l'aiuto proporzionato la sofferenza e la morte inevitabile e dall'altro rifiuta la deriva inaccettabile di un accanimento terapeutico o di una sbrigativa anticipazione della morte.

BIBLIOGRAFIA

1. AAP Clinical Report 2002 Perinatal Care at the Threshold of viability Pediatrics 110:1024-1027
2. ACOG Practice Bulletin. *Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 31, October 2001.* Obstet Gynecol 2001 Oct;98(4):709-16
3. ACOG thecnical bullettin. Preterm Labor. *Int J Gynaecol Obstet 1995; 50:303-313.*
4. ACOG. 2002 Perinatal care at the threshold of viability Practice bulletin 100, 3:617-624
5. Adetona AB, Anyaegbunar WI: Prenatal corticosteroid to promote pulmonary maturity. *Am Fom Physician 1997; 56: 1093-6.*
6. Allen MC, Donohue PK, Dusman AE. *The limit of viability--neonatal outcome of infants born at 22 to 25 weeks' gestation.* N Engl J Med 1993 Nov 25;329(22):1597-601
7. Andersen HF. *Use of fetal fibronectin in women at risk for preterm delivery.* Clin Obstet Gynecol 2000 Dec;43(4):746-58
8. Apgar V, *A proposal for new method of evaluation of the newborn infant,* Anesth Analg 1953; 32:260
9. APOG: Parto pretermine. Pacini ed, 2001, p 55.
10. Arduini D, Giacomello F. *La diagnostica della minaccia di parto pretermine.* APOG, Pacini Editore, vol.5, n.3, dic 2001, p.33-9
11. Arduini D, Giacomello F. *La rottura prematura delle membrane.* Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, Paris, tutti i diritti riservati) Ginecologia-Ostetricia, 5-072-B-10, 2000, 9p.
12. Asociacion Espanola De Pediatria 2004 *Recomendaciones en reanimacion neonatal. Grupo de Reanimacion Cardiopulmonar de la Sociedad Espanola de Neonatologia.* An Pediatr Barc. 60,1:65 74
13. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, Burton PR, O'Sullivan F, et al, *Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case control study,* BMJ 1998;317:1549-53.
14. Bagnoli F, Bracci R. *Sopravvivenza e qualità di vita del prematuro.* APOG, Pacini Editore, vol.5, n.3, dic 2001, p.69-76

15. Bakketeig LS, *Only a minor part of cerebral palsy cases begin in labour. But still room for controversial childbirth issues in court*, BMJ 1999 Oct 16;319(7216):1016-7
16. Bartolozzi G: *Pediatria: principi e pratica clinica*. Ed. Masson, 2003, p 55.
17. Baud O, Emilie D, Pelletier E, Lacaze-Masmonteil T, Zupan V, Fernandez H, Dehan M, Frydman R, Ville Y, *Amniotic fluid concentrations of interleukin-1beta, interleukin-6 and TNF-alpha in chorioamnionitis before 32 weeks of gestation: histological associations and neonatal outcome*, Br J Obstet Gynaecol. 1999 Jan;106(1):72-7.
18. Begüm Atasay, Ayla Günlemez: *Outcomes of very low birth weight infants in a newborn tertiary center in Turkey, 1997-2000. The Turkish Journal of Pediatrics 2003; 45: 283-289.*
19. Benedetto C, Zonca M, Parise G, Bonino L, Garetto A. *Gestione clinica della rottura di membrane pretermine*. APOG, Pacini Editore, vol.5, n.3, dic 2001, p.49-53
20. Berghella V, Kuhlman K, Weiner S, Texeira L, Wapner RJ. *Cervical funneling: sonographic criteria predictive of preterm delivery*. Ultrasound Obstet Gynecol 1997 Sep;10(3):161-6
21. Blair E, Stanley F, *Intrauterine growth and spastic cerebral palsy. I. Association with birth weight for gestational age*, Am J Obstet Gynecol 1990 Jan;162(1):229-37.
22. Blair E, Stanley F. *When can cerebral palsy be prevented? The generation of causal hypotheses by multivariate analysis of a case-control study*. Paediatr Perinatal Epidemiol 1993;7:272-301.
23. Blumenthal I, *Cerebral palsy--medicolegal aspects*, J R Soc Med 2001 Dec;94(12):624-7
24. Campbell AGM, Lloyd DJ, Duffy P. *Treatment dilemmas in neonatal care: who should survive and who should decide?* Ann New York Acad Scie 1988; 530:92.
25. Cardone A, *Angolo medico-legale*, SIGO notizie, anno XVI, n.1, aprile 2003, p.12-3.
26. Cardone A, Balbi C, Menditto A, *Ginecologia forense. Dalla clinica agli aspetti medico-legali*, Morano Editore, Napoli, 2003.

27. Caruso A, Carducci B, De Santis L, De Santis M, Ferrazzani S. *Il comportamento ostetrico nella PROM*. Atti LXXII Congresso SIGO, Firenze 29 settembre – 2 ottobre 1996, Scientific Press, p.111-20
28. Cascioli C, Pinto L, *La morte del neonato. Etica di fine vita all'inizio della vita: i dilemmi della terapia intensiva*, testo della lezione tenuta al Corso di Perfezionamento in Bioetica II livello, Napoli 30/4/03.
29. Challis JRG, Mattews SG, Lye SJ: Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocrine Review* 2000; 21: 514-550.
30. Colombo DF, Iams JD. *Cervical length and preterm labor*. Clin Obstet Gynecol 2000 Dec;43(4):735-45
31. Comitato Nazionale di Bioetica. *Il parto prematuro spontaneo o indotto*. In “La gravidanza e il parto sotto il profilo bioetico”. Presidenza del Consiglio dei Ministri Dipartimento per l’Informazione e l’Editoria, pag. 57-66.
32. Cook LA, Watchko JF. *Decision making for the critically ill neonate near the end of life*. J Perinatol 1996 Mar-Apr;16(2 Pt 1):133-6
33. CPS, Fetus and newborn Committee, SOGC, MaternalFetal Medicine Committee. 2000 *Management of the woman with threatened birth of an infant of extremely low gestational age*. CMAJ
34. Creasy RK, Iams DI: Preterm labor and delivery in: *Maternal-Fetal medicine 4th edition*. Philadelphia: WB Saunders Co 1999: 498.
35. Crowley P. *Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review)*. In: The Cochrane Library. Oxford: Update Software 2001;3.
36. Cuttini M, Nadai M, Kaminski M, Hansen G, De Leew R, Lenoir S, Persson J, Rebagliato m, Reid M, De Wonderweid U, Lenard MG, Orzalesi M, Saracci R, For the EURONIC Study Group. *End-of-life decisions in neonatal intensive care: physician’s self-reported practices in seven European countries*. The Lancet 2000, 355:2112.
37. Dammann O, Leviton A, *Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn*, Pediatr Res. 1997 Jul;42(1):1-8. Review.
38. De Leeuw R, Cuttini M, Nadai M, Berbik I, Hansen G, Kucinkas A, Lenoir S, Levin A, Persson J, Rebaglaito M, Reid M, Schroell M, De Wonderweid U, The EURONIC Group. *Treatment choices for extremely preterm infants: an international prospective*. J Pediatr 2000, 137: 608.

39. de Vries LS, Eken P, Groenendaal F, van Haastert IC, Meiners LC, *Correlation between the degree of periventricular leukomalacia diagnosed using cranial ultrasound and MRI later in infancy in children with cerebral palsy*, *Neuropediatrics*. 1993 Oct;24(5):263-8.
40. de Vries LS, Wigglesworth JS, Regev R, Dubowitz LM, *Evolution of periventricular leukomalacia during the neonatal period and infancy: correlation of imaging and postmortem findings*, *Early Hum Dev*. 1988 Aug-Sep;17(2-3):205-19.
41. Dijkhoorn MJ, Visser GH, Touwen BC, Huisjes HJ, *Apgar score, meconium and acidaemia at birth in small-for-gestational age infants born at term, and their relation to neonatal neurological morbidity*, *Br J Obstet Gynaecol* 1987 Sep;94(9):873-9
42. Dudley DJ: *Preterm labor: an intra-uterine inflammatory response syndrome?* *J Reprod Immunol* 1997; 36: 93-109.
43. Erickson K, Thorsen P, Chrousos G, Grigoriadis DE, Khongsaly O, McGregor J, Schulkin J. *Preterm birth: associated neuroendocrine, medical, and behavioral risk factors*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Jun;86(6):2544-52
44. Fazzi E, Lanzi G, Gerardo A, Ometto A, Rondini G, *Correlation between clinical and ultrasound findings in preterm infants with cystic periventricular leukomalacia*, *Ital J Neurol Sci*. 1991 Apr;12(2):199-203.
45. Federation Nationale des Pediatres Neonatologistes. *Dilemmes ethiques de la periode perinatale. Recommandations pour le decisions de fin de vie*. Document issu des travaux de la Commission Ethique adopte par l'Assemblee Generale le 23 novembre 2000.
46. Ferrazzani S, Biaggi A, Caruso A. *Le modalità del parto nella prematurità*. APOG, Pacini Editore, vol.5, n.3, dic 2001, p.63-8
47. Ferrazzi E, Pardi G. *Editoriale*. APOG, Pacini Editore, vol.5, n.3, dic 2001, p.7-11
48. Florio P, Ignacchiti E, Severi FM, Picciolini E, Centini G, Guidoni C, Petraglia F. *Epidemiologia, patogenesi e fattori di rischio*. APOG, Pacini Editore, vol.5, n.3, dic 2001, p.13-7
49. *Fruhgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes*. 1998 *Z. Geburtsh. Neonatol.*;202:261 263

50. Gee H, Dunn P. 2000 For the BAPM Executive Committee. *Fetuses and newborn infants at the threshold of viability. A framework for practice.*
51. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. *Intrauterine infection and preterm delivery.* N Engl J Med 2000 May 18;342(20):1500-7
52. Gomez R, Galasso M et al: Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of likelihood premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 856-64.
53. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. *The fetal inflammatory response syndrome.* Am J Obstet Gynecol 1998 Jul;179(1):194-202
54. Goodwin TM, *Clinical Implications of Perinatal Depression,* Obstet Gynecol Clin North Am 1999 Dec;26(4):711-23, vii
55. Grammatopoulos DK, Hillhouse EW. *Role of corticotropin-releasing hormone in onset of labour.* Lancet 1999 Oct 30;354(9189):1546-9
56. Gratacos E, Figueras F, Barranco M, Vila J, Cararach V, Alonso PL, Fortuny A. *Spontaneous recovery of bacterial vaginosis during pregnancy is not associated with an improved perinatal outcome.* Acta Obstet Gynecol Scand 1998 Jan;77(1):37-40
57. Graziani LJ, Pasto M, Stanley C, Pidcock F, Desai H, Desai S, Branca P, Goldberg B, *Neonatal neurosonographic correlates of cerebral palsy in preterm infants,* Pediatrics. 1986 Jul;78(1):88-95.
58. Grether JK, Nelson KB, *Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight,* JAMA 1997;278:207-11.
59. Guaschino S, De Seta F, De Santo D, Piccoli M. *Il parto pretermine: il ruolo delle infezioni.* APOG, Pacini Editore, vol.5, n.3, dic 2001, p.19-31
60. Hagberg B, Hagberg G, Olow I, *The changing panorama of CP in Sweden: IV. Epidemiological trends 1959-78.* Acta Paediatr Scand 1984; 73: 433.
61. Han TR, Bang MS, Lim JY, Yoon BH, Kim IW, *Risk factors of cerebral palsy in preterm infants,* Am J Phys Med Rehabil. 2002 Apr;81(4):297-303.
62. Hankins GD, Speer M, *Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy,* Obstet Gynecol. 2003 Sep;102(3):628-36.

63. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, Wang EE, Weston JA, Willan AR. *Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of membranes at term.* N Engl J Med 1996 Apr 18;334(16):1005-10
64. Hashimoto K, Hasegawa H, Kida Y, Takeuchi Y. *Correlation between neuroimaging and neurological outcome in periventricular leukomalacia: diagnostic criteria.* Pediatr Int. 2001 Jun;43(3):240-5.
65. Hayakawa F, Okumura A, Kato T, Kuno K, Watanabe K. *Determination of timing of brain injury in preterm infants with periventricular leukomalacia with serial neonatal electroencephalography.* Pediatrics. 1999 Nov;104(5 Pt 1):1077-81.
66. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. *Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery.* Ultrasound Obstet Gynecol 1998 Nov;12(5):312-7
67. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, Cotch MF, Edelman R, Pastorek JG 2nd, Rao AV, et al. *Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group.* N Engl J Med 1995 Dec 28;333(26):1737-42
68. Iams JD, Casal D, McGregor JA, Goodwin TM, Kreaden US, Lowensohn R, Lockitch G. *Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor.* Am J Obstet Gynecol 1995 Jul;173(1):141-5
69. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. *The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network.* N Engl J Med 1996 Feb 29;334(9):567-72
70. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad AH, Meis PJ, Das AF, Caritis SN, Miodovnik M, Menard MK, Thurnau GR, Dombrowski MP, Roberts JH; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *The preterm prediction study: can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified?* Am J Obstet Gynecol 2001 Mar;184(4):652-5

71. Iams JD, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, Johnson FF. *Cervical sonography in preterm labor*. *Obstet Gynecol* 1994 Jul;84(1):40-6
72. Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, Wells S, Volpe JJ. Related Articles, Links, *White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term*, *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 May;24(5):805-9.
73. Ito T, Hashimoto K, Kadowaki K, Nagata N, Makio A, Takahashi H, Ikeno S, Terakawa N, *Ultrasonographic findings in the periventricular region in premature newborns with antenatal periventricular leukomalacia*, *J Perinat Med*. 1997;25(2):180-3.
74. Ito T, Kadowaki K, Takahashi H, Nagata N, Makio A, Terakawa N, *Clinical features of and cardiotocographic findings for premature infants with antenatal periventricular leukomalacia*, *Early Hum Dev*. 1997 Jan 20;47(2):195-201.
75. J Ho: Mortality and Morbidity of the Small for Gestational Age (SGA) Very Low Birth Weight (VLBW) Malaysian Infant. *Singapore Med J* 2001 Vol. 42 (8): 355-359.
76. Jacobsson B: Infectious and inflammatory mechanisms in preterm birth and cerebral palsy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 Aug 10; 115 (2): 152-60.
77. Jarvis S, Halloway J, Hey E, *Increase in CP in normal birthweight babies*. *Arch Dis Child* 1985, 60: 1113.
78. Joffe GM, Jacques D, Bemis-Heys R, Burton R, Skram B, Shelburne P. *Impact of the fetal fibronectin assay on admissions for preterm labor*. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Mar;180(3 Pt 1):581-6
79. Jonas HA, Lumley JM: The effect of mode of delivery on neonatal mortality in very low birthweight infants born in Victoria, Australia: Cesarean section is associated with increased survival in breech-presenting, but not vertex presenting, infants. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997 Apr; 11(2): 181-99.
80. Jonas, Khalid e Schwartz: The relationship between Cesarean section and neonatal mortality very-low-birthweight infants born in Washington States, USA. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999 Apr; 13(2): 170.
81. Kadhim H, Tabarki B, De Prez C, Sebire G, *Cytokine immunoreactivity in cortical and subcortical neurons in periventricular leukomalacia: are cytokines implicated in neuronal dysfunction in cerebral palsy?*, *Acta Neuropathol (Berl)*. 2003 Mar;105(3):209-16. Epub 2002 Nov 20.

82. Kadhim H, Tabarki B, Verellen G, De Prez C, Rona AM, Sebire G, *Inflammatory cytokines in the pathogenesis of periventricular leukomalacia*, Neurology. 2001 May 22;56(10):1278-84.
83. Lackman F, Capewell V et al: The risk of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal vs growths standards. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 946-53.
84. Langer B, Boudier E, Schlaeder G. *Cervico-vaginal fetal fibronectin: predictive value during false labor*. Acta Obstet Gynecol Scand 1997 Mar;76(3):218-21
85. Laub MC, Ingrisch H, *Increased periventricular echogenicity (periventricular halos) in neonatal brain; a sonographic study*, Neuropediatrics 1986;17:39-43.
86. Lemons James A, MD: Very Low Birth Weight Outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* Vol. 107 N°1 January 2001.
87. *Linee guida internazionali per la rianimazione neonatale: un estratto delle linee guida 2000 per la rianimazione polmonare e l'assistenza cardiovascolare d'urgenza: international consensus on science*. Pediatrics Vol. 106 No. 3 September 2000.
88. Little WJ, *On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature births, and asphyxia neonatorum, on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities*. Trans Obstet Soc Lond 1862;3:293-344
89. Lorenz JM, Paneth N. *Treatment decisions for extremely premature infants*. (Editorial) J Pediatr 2000; 137:593.
90. Maroney DI. *Realities of a premature infant's first year: helping parents cope*. J Perinatol 1995 Sep-Oct;15(5):418-22
91. Marshall H. Klaus; M Avroy; A Fanaroff; MB, (RAND), F.R.C.P.E., IV edizione. Edizione italiana a cura di Firmino F. Rubaltelli; A Scalamandrè, L. Ziino: Neonato ad alto rischio. Pagg 519-521. Ed Medical Books.
92. Meis PS, Michielutte R, Peters TJ et al: Factor associated with preterm birth in Cardiff, Wales. Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 597-602.
93. Mendicini: Neonatologia. pp 131-142, 143-146. Verduci ed., 1999.
94. Menditto A, Musone R, De Franciscis P, Di Prisco L, Cassese E, Balbi GC, Balbi C. *La condotta ostetrica nello IUGR*. Minerva Ginecol 2000;52: 15-24

95. Minagawa K, Tsuji Y, Ueda H, Koyama K, Tanizawa K, Okamura H, Hashimoto-Tamaoki T, *Possible correlation between high levels of IL-18 in the cord blood of pre-term infants and neonatal development of periventricular leukomalacia and cerebral palsy*, Cytokine. 2002 Feb 7;17(3):164-70.
96. Muraskas J., Hasson A., Besinger E.: A Girl with a Birth Weight of 280 g., now 14 years old. *N Engl J Med* 2004; 351: 836-837 Aug 19, 2004.
97. Nishida H, Sakamoto S. *Ethical problems in neonatal intensive care unit--medical decision making on the neonate with poor prognosis*. *Early Hum Dev* 1992 Jun-Jul;29(1-3):403-6
98. Niswander K, Henson G, Elbourne D, Chalmers I, Redman C, Macfarlane A, Tizard P, *Adverse outcome of pregnancy and the quality of obstetric care*, *Lancet* 1984 Oct 13;2(8407):827-31
99. Okamura M, Itakura A, Kurauchi O, Hayakawa F, Mizutani S, Tomoda Y, *Fetal heart rate patterns associated with periventricular leukomalacia*, *Int J Gynaecol Obstet*. 1997 Jan;56(1):13-8.
100. Paladini D, Martinelli P. *L'induzione della maturazione polmonare fetale nella profilassi della malattia da membrane ialine (respiratory distress syndrome)*. APOG, Pacini Editore, vol.5, n.3, dic 2001, p.55-61
101. Paul DA, Sciscione A: Caesarean delivery and outcome in very low birthweight infants. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 2002 Feb; 42(1): 41-5.
102. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD, Coultrip L, Eriksen N, Holbrook RH, Elliott J, Ingardia C, Pietrantoni M. *Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial*. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Jul;177(1):13-8
103. Petraglia, Florio P, Nappi C, Genazzani AR: Peptide signaling in human placenta and membranes: autocrine, paracrine and endocrine mechanisms. *Endocrine Review* 1996; 17: 156-86.
104. Pidcock FS, Graziani LJ, Stanley C, Mitchell DG, Merton D, *Neurosonographic features of periventricular echodensities associated with cerebral palsy in preterm infants*, *J Pediatr*. 1990 Mar;116(3):417-22.
105. Pohlandt F et al. *Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes*. *PerinatalMedizin*, 1998; 10:99-101.

106. Price PH. *Review of betamimetic drugs for tocolysis*. Report to Special FDA Public Meeting on Re-Evaluation of Ritodrine Labelling, October 28, 1992.
107. *Proposta di linee-guida per l'astensione dall'accanimento terapeutico nella pratica neonatologica*. Università Cattolica del S. Cuore - Cattedra di Neonatologia - Istituto e Centro di Bioetica.
108. Rebagliato M, Cuttini M, Broggin L, Berbik I, De Wonderweid U, Hansen G, Kaminski M, M Kollee LA, Kucinkas A, Lenoir S, Levin A, Persson J, Reid M, Saracci R, for the EURONIC Study Group. *Neonatal end-of-life decision making. Physician's attitudes and relationship with self-reported practices in 10 European countries*. JAMA 2000; 284: 2451.
109. Rezaie P, Dean A, *Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system*, Neuropathology. 2002 Sep;22(3):106-32. Review.
110. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Lusky A, Reichman B. *The relationship between delivery mode and mortality in very low birthweight singleton vertex-presenting infants*. BJOG. 2004 Dec;111(12):1365-71.
111. Rizzo N, Simonazzi G, Bovicelli L. *Prevenzione e terapia del travaglio di parto pretermine*. APOG, Pacini Editore, vol.5, n.3, dic 2001, p.41-7.
112. Rondini G, in Pezzali M, *Il piccolo sopravvive all'aborto terapeutico*, La Padania, 20/05/1999.
113. Rutherford MA, Pennock JM, Dubowitz LM, *Cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in hypoxic-ischaemic encephalopathy: a comparison with outcome*, Dev Med Child Neurol 1994;36:813-25.
114. Rutherford MA, Pennock JM, Schwieso JE, Cowan FM, Dubowitz LM, *Hypoxic ischaemic encephalopathy: early magnetic resonance imaging findings and their evolution*, Neuropediatrics 1995;26:183-91.7:131-48.
115. Saliba E, Marret S, *Cerebral white matter damage in the preterm infant: pathophysiology and risk factors*, Semin Neonatol. 2001 Apr;6(2):121-33. Review.
116. Sanders MR, Donohue PK, Oberdorf MA, Rosenkrantz TS, Allen MC. *Perceptions of the limit of viability: neonatologist's attitudes toward extremely preterm infants*. J Perinatol 1995 Nov-Dec;15(6):494-502

117. Sarnat HB, Sarnat MS, *Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study*, Arch Neurol 1976;33:696-705.
118. Schendel DE, *Infection in pregnancy and cerebral palsy*, J Am Med Womens Assoc. 2001 Summer;56(3):105-8. Review.
119. Silvermann W.A. Medical Decisions: an Appeal for Reasonableness. Pediatrics 1996; 98(6):1182-4.
120. Silvermann WA, *I limiti dell'intervento medico*, Prospettive in Pediatria 1989; 19:177.
121. Stanley FJ, *Survival and cerebral palsy in low birthweight infants: implications for perinatal care*, Paediatr Perinat Epidemiol 1992 Apr;6(2):298-310.
122. Steven R. Leuthner *Decision regarding resuscitation of the extremely premature infant and models of best interest* Journal of Perinatology 2001; 21:193-198.
123. Swiss Society of Neonatology. 2005 Guidelines. *Recommendations for the care of infants born at the limit of viability (gestational age 22-26 weeks)* Neonet.ch
124. Tamisari L, Rigon F: Prenatal Steroids, caesarean section, and cerebral hemorrhage in newborns with birth weight under 1500g. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2000; 71 Suppl 1: 441-6.
125. The GRIT Study Group. *When do obstetricians recommend delivery for a high-risk preterm growth-retarded fetus? Growth Restriction Intervention Trial*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1996; 67(2):121-6
126. Timor-Tritsch IE, Boozarjomehri F, Masakowski Y, Monteagudo A, Chao CR. *Can a "snapshot" sagittal view of the cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor?* Am J Obstet Gynecol 1996 Mar;174(3):990-5
127. To MS, Skentou C, Liao AW, Cacho A, Nicolaides KH. *Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery*. Ultrasound Obstet Gynecol 2001 Sep;18(3):200-3
128. van Gelder-Hasker MR, van Wezel-Meijler G, de Groot L, van Geijn HP, de Vries JJ, *Peri- and intraventricular cerebral sonography in second- and third-trimester high-risk fetuses: a comparison with neonatal ultrasound and*

- relation to neurological development*, Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 Aug;22(2):110-20.
129. Verhagen AA, Sauer PJ. *End-of-life decisions in newborns: an approach from The Netherlands*. Pediatrics. 2005 Sep;116(3):736-9.
130. Verhagen E, Sauer PJ. *The Groningen protocol--euthanasia in severely ill newborns*. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):959-62.
131. Volpe JJ, *Metabolic encephalopathies*, In: *Neurology of the newborn*, Philadelphia: Saunders, 1995:467-582.
132. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. *Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group*. N Engl J Med 2000; 343:378- 84.
133. Yamamoto N, Utsu M, Serizawa M, Ohki S, Murakoshi T, Seguchi M, Iwase K, Maeda K, *Neonatal periventricular leukomalacia preceded by fetal periventricular echodensity*, Fetal Diagn Ther. 2000 Jul-Aug;15(4):198-208.
134. Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH, Kim IO, *Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy*, Am J Obstet Gynecol. 1997 Jul;177(1):19-26.
135. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T, *Intrauterine infection and the development of cerebral palsy*, BJOG. 2003 Apr;110 Suppl 20:124-7. Review.
136. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Koo JN, Choe G, Syn HC, Chi JG, *High expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in periventricular leukomalacia*, Am J Obstet Gynecol. 1997 Aug;177(2):406-11.
137. Yoon BH, Romero R, Yang SH, Jun JK, Kim IO, Choi JH, Syn HC, *Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia*, Am J Obstet Gynecol. 1996 May;174(5):1433-40.