



Fondazione

Pierfranco e Luisa Mariani

# Asfissia perinatale ed encefalopatia ipossico-ischemica

Prevenzione, diagnosi,  
terapia e riabilitazione

A cura di  
Fabrizio Ferrari  
Laura Lucaccioni  
Luca Bedetti

**FrancoAngeli**

*Collana di neurologia infantile*

a cura della Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani  
neurologia infantile

in collaborazione con la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “C. Besta”

Questa serie di pubblicazioni presenta i risultati scientifici dei Corsi di aggiornamento realizzati in collaborazione fra due enti da tempo attivi nel campo della neurologia in età evolutiva, e più particolarmente nella formazione di chi cura e assiste i bambini con patologie del sistema nervoso.

La Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani è da sempre dedicata alla neurologia infantile: oltre a promuovere iniziative di specializzazione professionale, la Fondazione partecipa a programmi di ricerca, soprattutto nell’ambito della traslazione dalle scienze di base alla clinica; sempre in una prospettiva di integrazione e di stimolo, organizza convegni e scambi di conoscenze, e si dedica ai problemi dell’assistenza al bambino e alla famiglia, per migliorare la qualità di vita dei giovani pazienti e delle loro famiglie.

Fra le attività didattiche i Corsi – e quindi i volumi che ne rappresentano la continuazione e il complemento stabile – sono affidati a studiosi di rilievo nel panorama italiano, e di notorietà internazionale. La scelta di mantenere i testi in lingua originale consente di ritrovare intatti lo stile e il tono dell’incisiva partecipazione individuale degli autori.

La collana – che comprende fra l’altro due canali tematici sulle Paralisi Cerebrali Infantili e i disordini del movimento – è dedicata a grandi capitoli della neurologia infantile che per le loro caratteristiche suggeriscono un triplice percorso di aggiornamento. Anzitutto, la rinnovata sistemazione metodologica si propone di avvicinare le acquisizioni teoriche e quelle applicative. Inoltre, la messa a punto delle conoscenze attuali intende migliorare nel contempo lavoro scientifico e risultati clinici. Infine, l’approccio interdisciplinare mette in luce non solo le particolarità, ma anche l’integrazione delle singole, molteplici e dinamiche competenze che concorrono a comporre il quadro organico della cura al bambino affetto da malattie neurologiche.

I lettori che desiderano informarsi sui libri e le riviste da noi pubblicati possono consultare il nostro sito Internet: [www.francoangeli.it](http://www.francoangeli.it) e iscriversi nella home page al servizio "Informatemi" per ricevere via e-mail le segnalazioni delle novità.



Fondazione  
Pierfranco e Luisa Mariani  
neurologia infantile

# **Asfissia perinatale ed encefalopatia ipossico-ischemica**

## **Prevenzione, diagnosi, terapia e riabilitazione**

a cura di  
Fabrizio Ferrari  
Laura Lucaccioni  
Luca Bedetti

FrancoAngeli

Fondazione  
Pierfranco e Luisa Mariani  
neurologia infantile

viale Bianca Maria 28  
20129 Milano  
telefono 02.795458  
fax 02.7600.9582  
e.mail publications@fondazione-mariani.org  
www.fondazione-mariani.org  
Collana fondata da Maria Majno



Fondazione con SGQ certificato

*La curatela scientifica di questo volume  
è stata coordinata da:* Fabrizio Ferrari, Laura Lucaccioni e Luca Bedetti

*Coordinamento editoriale:* Valeria Basilico

*Redazione:* Maria Wolter

*Progetto grafico della copertina:* rielaborazione fotografica  
Di Piazza Grande, Modena, a cura di Ruta Fotolito e Prestampa, Milano

Copyright © 2021 by FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italy

*L'opera, comprese tutte le sue parti, è tutelata dalla legge sul diritto d'autore. L'Utente nel momento in cui effettua il download dell'opera accetta tutte le condizioni della licenza d'uso dell'opera previste e comunicate sul sito [www.francoangeli.it](http://www.francoangeli.it).*

# INDICE

<i>Prefazione</i> Fabio Mosca	pag. 9
<i>Presentazione</i> Fabrizio Ferrari	» 11
Parte I Epidemiologia dell'encefalopatia ipossico-ischemica, network ed eziopatogenesi	» 19
Esperienze sociali precoci e sviluppo cerebrale: il ruolo del sistema dei neuroni specchio <i>Pier Francesco Ferrari, Mauro Belluardo e Francesca Rodà</i>	» 21
Parte II Diagnosi clinica e strumentale	» 35
Monitoraggio fetale <i>intra-partum</i> <i>Francesca Ferrari</i>	» 37
Stabilizzazione precoce del neonato con asfissia perinatale e controindicazioni al trattamento ipotermico <i>M. Federica Roversi e Cecilia Rossi</i>	» 53
Valutazione cardiaca e ipotermia terapeutica <i>Katia Rossi, Cecilia Baraldi e Andrea Greco</i>	» 63
Encefalopatia ipossico-ischemica e danno multiorgano <i>Francesco Torcetta, Paola Torelli, Alberto Berardi e Fabrizio Ferrari</i>	» 73



L'analgo-sedazione nei neonati con encefalopatia ipossico-ischemica in corso di ipotermia terapeutica – Survey italiana <i>Paola Lago, Caterina Spada, Elisabetta Garetti, Licia Lugli, Anna Pirelli, Patrizia Savant Levet, Gina Ancora, Daniele Merazzi e Gruppo di Studio di Analgesia e sedazione della Società Italiana di Neonatologia</i>	pag. 83
La diagnosi precoce di encefalopatia ipossico-ischemica in vista dell'ipotermia terapeutica <i>Fabrizio Ferrari, Licia Lugli, Isotta Guidotti, Chiara Romano, Luca Ori, Luca Bedetti, Francesco Torcetta, Laura Lucaccioni e Alberto Berardi</i>	» 97
L'EEG nel reclutamento all'ipotermia terapeutica dei neonati con encefalopatia ipossico-ischemica <i>Licia Lugli, Isotta Guidotti, Luca Ori, Caterina Spada, Carolina Bariola, Alberto Berardi e Fabrizio Ferrari</i>	» 107
Elettroencefalografia a integrazione di ampiezza (aEEG) <i>Gina Ancora</i>	» 119
Il monitoraggio EEG-poligrafico e le sue potenzialità Registrazione, archiviazione e richiamo dei <i>pattern</i> al fine della refertazione, documentazione medico-legale e ricerca <i>Fabrizio Ferrari, Licia Lugli, Isotta Guidotti, Natascia Bertoncelli, Lara Valeri, Luca Bedetti, Luca Ori, Carlotta Plessi, Laura Lucaccioni e Alberto Berardi</i>	» 133
La terapia delle convulsioni nel nato a termine affetto da encefalopatia ipossico-ischemica <i>Isotta Guidotti, Licia Lugli, Luca Ori e Fabrizio Ferrari</i>	» 145
Problemi aperti nella selezione dei bambini che meritano il trattamento ipotermico <i>Domenico Marco Romeo, Gianpaolo Cicala e Claudia Brogna</i>	» 165
La neuroprotezione per l'encefalopatia ipossico-ischemica nel neonato <i>Serafina Perrone, Sara Pavesi e Giuseppe Buonocore</i>	» 177
Parte III	
Biomarker dell'encefalopatia ipossico-ischemica	» 187
Metabolomica nell'asfissia perinatale <i>Maria Lucrezia Giua Marassi, Emanuela Locci, Paolo Sechi, Ernesto d'Aloja e Vassilios Fanos</i>	» 189

Neurobiomarcatori e danno cerebrale perinatale pag. 201  
*Alessandro Graziosi, Giorgia Gasparroni, Marika Perrotta,  
Adele Patrizia Primavera, Caterina Di Battista e Diego Gazzolo*

Parte IV  
Marker precoci di outcome » 213

Indicatori di outcome » 215  
Apgar, biomarker sierici, esame neurologico, aEEG, monitoraggio  
EEG-poligrafico durante l'ipotermia terapeutica  
*Fabrizio Ferrari, Chiara Romano, Luca Ori, Elisa della Casa,  
Elisabetta Garetti, Licia Lugli, Isotta Guidotti e Alberto Berardi*

La valutazione neurofunzionale nel follow-up del bambino » 223  
a rischio neurologico  
*Odoardo Picciolini, Matteo Porro, Nicola Pesenti,  
Maria Lorella Gianni, Laura Messina, Laura Bassi,  
Sofia Passera, Monica Fumagalli e Fabio Mosca*

Movimenti verso la linea mediana e asfissia perinatale » 239  
*Laura Lucaccioni, Natascia Bertoncelli, Luca Bedetti, Elisa della Casa,  
Marisa Pugliese, Luca Ori, Alberto Berardi e Fabrizio Ferrari*

Outcome cognitivo del neonato a termine con EII » 249  
sottoposto a ipotermia terapeutica  
*Elena Arpi, Alberto Berardi, Laura Lucaccioni,  
Luca Bedetti e Fabrizio Ferrari*

Il network della Regione Emilia-Romagna » 259  
sull'encefalopatia ipossico-ischemica  
*Eugenio Spaggiari, Licia Lugli, Isotta Guidotti, Andrea Greco,  
Greta Toni, Sara Dallaglio, Silvia Braibanti, Sara Grandi,  
Alberto Berardi e Fabrizio Ferrari*

Parte V  
Neuroplasticità e intervento precoce » 269

Interventi in TIN durante l'ipotermia e prima della dimissione » 271  
del neonato affetto da EII  
*Fabrizio Ferrari, Natascia Bertoncelli, Luca Ori, Luca Bedetti,  
Laura Lucaccioni, Elena Arpi e Alberto Berardi*

Interventi riabilitativi del territorio » 281  
*Paolo Stagi*



Parte VI	
Al di là delle raccomandazioni e presentazione di casi clinici	pag. 291
Applicazione dell'ipotermia terapeutica oltre i limiti delle raccomandazioni <i>Luca Bedetti, Laura Lucaccioni, Licia Lugli, Alessandra Boncompagni, Natascia Bertoncelli, Luca Ori, Alberto Berardi e Fabrizio Ferrari</i>	» 293
Encefalopatia lieve e ipotermia terapeutica <i>Luca Bedetti, Licia Lugli, Laura Lucaccioni, Elisa della Casa, Marisa Pugliese, Caterina Spada, Luca Ori, Alberto Berardi e Fabrizio Ferrari</i>	» 301
“Preterm: to freeze or not to freeze” <i>Caterina Spada, Luca Bedetti, Licia Lugli, Luca Ori, Fabrizio Ferrari e Alberto Berardi</i>	» 307
Elenco autori	» 313

## PREFAZIONE

*L'asfissia perinatale, complicata da encefalopatia ipossico-ischemica, costituisce ancora oggi, nonostante i grandi progressi in ambito ostetrico e neonatologico, una delle principali cause di malattia nel neonato, con impatto sulla qualità di vita. Con un'incidenza di circa 1,5 ogni 1.000 nati vivi interessa circa 1,15 milioni di neonati all'anno nel mondo, e di questi più della metà va incontro a morte o sopravvive con disabilità neurologiche, prima tra tutte la paralisi cerebrale infantile.*

*L'asfissia perinatale rappresenta una delle principali "sfide" per l'ostetrico e il neonatologo che si trovano a dover gestire un evento urgente e spesso inatteso; ma soprattutto per le famiglie che in pochi istanti vedono trasformarsi un momento di gioia nell'incertezza del futuro per il proprio bambino.*

*Questa pubblicazione raccoglie i contributi relativi al corso su "Asfissia perinatale ed encefalopatia ipossico-ischemica: prevenzione, diagnosi, terapia e riabilitazione" tenuto a Modena nel marzo del 2019. Il volume, frutto di un grande lavoro multidisciplinare coordinato dal Professor Fabrizio Ferrari, prende in esame tutti gli aspetti che riguardano questa grave complicanza perinatale: dalle strategie di prevenzione dell'asfissia perinatale, alla diagnosi clinica e strumentale di encefalopatia ipossico-ischemica e alla selezione dei neonati candidati al trattamento ipotermico secondo le attuali raccomandazioni; dall'identificazione di marker precoci di outcome neurologico a distanza, alla definizione di interventi precoci di promozione dello sviluppo neurocomportamentale, con uno sguardo sulla neuroplasticità.*

*Dai contributi di tutti gli Autori emerge come la gestione di un paziente così complesso non può prescindere da una rete collaborativa multidisciplinare che ha importanti ricadute clinico-assistenziali e dalla creazione di un network, come quello della regione Emilia-Romagna, che speriamo presto di poter estendere a tutto il territorio nazionale.*

*È per me quindi un onore, come Presidente della Società Italiana di Neonatologia, presentare la pubblicazione di questo volume che apre nuovi scenari clinici e di ricerca, che coinvolgono i neonati e le loro famiglie fin dal momento della nascita.*

*Un sincero ringraziamento al caro amico Fabrizio Ferrari, che ha curato con dedizione e rigore scientifico questa pubblicazione, e a tutti gli Autori che hanno contribuito alla sua stesura e che ogni giorno si dedicano alla cura di questi neonati.*

Fabio Mosca



# PRESENTAZIONE

*Fabrizio Ferrari*

Questo volume raccoglie la maggior parte dei contributi relativi al corso su “Asfissia perinatale ed encefalopatia ipossico-ischemica: prevenzione, diagnosi, terapia e riabilitazione” tenuto a Modena nel marzo del 2019. La Fondazione Mariani ogni anno organizza corsi che hanno un valore formativo e informativo, per i professionisti e i clinici che lavorano nell’ambito della neurologia e neuropsichiatria infantile e della neurologia dello sviluppo (*developmental neurology*): vengono affrontati problemi specifici, di importanza pratica ma anche di rilevante interesse di ricerca.

Sono grato alla Fondazione Mariani che, col solito entusiasmo e lungimiranza, ha permesso a tanti professionisti che lavorano nel campo perinatale di ritrovarsi a discutere un tema attuale e complesso come l’asfissia perinatale.

Mi preme, in questa introduzione al tema, ricordare alcuni concetti di fondo che ci permettono di inquadrare il tema dell’asfissia.

Innanzitutto, va chiarito il concetto di asfissia perinatale e come questo concetto sia stato affrontato in modi diversi col passare degli anni.

The World Federation of Neurology definisce l’asfissia come una condizione di alterato scambio dei gas che, se persistente, porta a progressiva ipossiemia e ipercapnia (Bax & Nelson, 1993), cui consegue una sindrome neurologica acuta definita encefalopatia ipossico-ischemica (EII).

Nel 2002 l’American College of Obstetrics and Gynecology limita la definizione di asfissia alla presenza di 3 criteri:

1. il pH del sangue del cordone ombelicale  $<7$  e difetto di basi (*base deficit* o BD)  $>12$  mmol/l;
2. una sindrome neurologica acuta, l’encefalopatia neonatale moderata o severa, presente fin dalle prime ore di vita;
3. l’esito in una paralisi cerebrale spastica, tipo teraplegia o discinetica o mista.

Lo stesso Collegio ha aggiunto alcuni altri parametri che sono indicatori del *timing intra-partum* della sofferenza ipossiémica:

1. un evento sentinella associato al parto;

2. alterazioni del battito cardiaco fetale alla cardiocografia (CTG) come bradicardia, perdita di variabilità, decelerazioni del battito fetale;
3. indice di Apgar  $\leq 3$  a 5';
4. coinvolgimento multisistemico e alterazioni precoci alle neuroimmagini.

Più tardi (2004) l'American College of Obstetricians and Gynecologists (Low, 2004) definisce i criteri e limita l'asfissia *intra-partum* a 3 requisiti:

1. pH del cordone ombelicale  $< 7$  e difetto di basi (*base deficit*)  $\geq 12$  mmol/l;
2. indice di Apgar da 0 a 3 per più di 5';
3. sequele neurologiche neonatali e disfunzione multiorgano.

Infine, nel 2006 Perlman indica 3 criteri che insieme definiscono la diagnosi di asfissia perinatale:

1. un Apgar  $\leq 5$  a 5';
2. la necessità di intubazione in sala parto o di supporto respiratorio ancora a 10';
3. un pH  $< 7$  nel sangue arterioso cordonale.

Lo stesso autore definisce questi 3 elementi come una costellazione di segni che permette la diagnosi di asfissia senza la necessità di altri segnali di espressione di stress fetale (passaggio di meconio nel liquido amniotico, Apgar basso alla nascita, acidosi sul sangue cordonale, tempo necessario per iniziare un respiro autonomo, presenza di EII, alterazioni multiorgano, anomalie EEG, anomalie del BCF e anomalie alle neuroimmagini). Questi indicatori di stress feto-neonatale, singolarmente presi, hanno sensibilità e specificità basse, non adeguate a formulare la diagnosi accurata di asfissia.

Vedremo nel corso delle varie relazioni come i criteri adottati per la diagnosi di asfissia e per il reclutamento dei soggetti candidati all'ipotermia siano cambiati ancora nel corso del tempo. L'identificazione dei criteri che definiscono l'asfissia perinatale ha una rilevanza diagnostica per definire i soggetti che meritano di essere candidati all'ipotermia terapeutica e una rilevanza nel campo medico-legale per la discussione di possibili o supposte pratiche mediche di *malpractice* e/ o negligenza durante il periodo perinatale.

Un aspetto che emerge da tutti gli studi sopracitati è l'importanza di disporre dei dati emogas-analitici al fine di poter definire un caso di asfissia perinatale: in assenza del sangue cordonale è importante poter disporre del sangue del circolo capillare del neonato entro i primi 60' di vita in tutti i casi di depressione cardiorespiratoria alla nascita. Nonostante i grandi progressi della medicina perinatale negli ultimi decenni l'asfissia perinatale rimane la terza causa di mortalità e la causa del 6-23% delle PCI nell'infanzia. L'encefalopatia ipossico-ischemica moderata o severa è gravata da una mortalità del 10-60% e il 25% dei sopravvissuti sviluppa sequele neurolo-

giche importanti. Gli studi sperimentali confermano che il danno cerebrale secondario all'asfissia perinatale non è un evento singolo, ma è un processo evolutivo che inizia durante l'insulto ipossico-ischemico e si prolunga durante la rianimazione neonatale e nelle ore e nei giorni successivi (fase di riperfusione). Molti neuroni non muoiono durante la prima fase dell'insulto, ma paradossalmente nella seconda fase della riossigenazione che dura 6-100 ore dopo l'insulto ipossico-ischemico.

La conoscenza della durata e della successione di queste fasi ha aperto nuove prospettive diagnostiche e terapeutiche. È possibile oggi non solo monitorare meglio il decorso del parto (e quindi intervenire presto e bene sul versante ostetrico), ma anche valutare immediatamente dopo la nascita la gravità della sofferenza ipossico-ischemica con le tecniche di monitoraggio clinico e strumentale (EEG nelle sue varie espressioni: aEEG, EEG convenzionale, EEG-video poligrafia) e decidere di intervenire nei casi di sofferenza moderata o grave con l'ipotermia terapeutica.

All'interno della definizione stessa di asfissia è indicata la necessità di una determinazione dei gas ematici: quindi l'emogasanalisi dovrebbe essere fatta dal sangue cordonale, dopo il clampaggio del cordone, sia sul versante arterioso (dalla vena ombelicale che trasporta sangue arterioso dalla placenta al feto), sia sul versante venoso (dalle arterie ombelicali che trasportano il sangue refluo dal feto verso la placenta). Il confronto dei 2 prelievi dovrebbe confermare le differenze della tensione dei gas ematici tra sangue arterioso e sangue venoso.

L'insieme di sofferenza fetale acuta (eventi sentinella, acidosi metabolica con  $\text{pH} < 7,1$  e  $\text{BE} \geq 12$  mmol/l coi relativi valori di  $\text{pO}_2$  e  $\text{pCO}_2$ ), di un indice di Apgar  $\leq 5$  a 5' e di uno stato di depressione cardiorespiratoria, trattata con ventilazione assistita ancora a 10', e infine di un'encefalopatia ipossico-ischemica sono i 4 segni indispensabili per definire lo stato di asfissia perinatale. Questa aggregazione di sintomi è stata considerata dai vari enti internazionali che si sono occupati della definizione dell'asfissia perinatale come i requisiti essenziali per la definizione di asfissia ai fini clinici e medicolegali.

Dal 2011 l'ipotermia terapeutica è stata dichiarata *standard of care* e l'ipotermia è spesso attuata fin dai primi istanti di vita quando esiste la certezza di grave o moderata sofferenza feto-neonatale (quando spesso l'EII non si è ancora manifestata).

La prevenzione dell'asfissia è tuttora un problema parzialmente irrisolto; nonostante un generale miglioramento delle cure alla gravidanza e al parto degli ultimi decenni ancora non sappiamo se i casi di encefalopatia ipossico-ischemica si siano ridotti negli ultimi anni; certamente un numero sempre crescente dei colleghi ostetrici eseguono il monitoraggio clinico e strumentale (CTG) continuo del parto e gli operatori del periodo prenatale e perinatale sono più preparati a riconoscere e trattare i segni della sofferenza fetale, sia essa acuta, subacuta e/o cronica.



Non esistono però dati raccolti in modo sistematico sul territorio nazionale: dal 2015 esiste un *network* su asfissia perinatale e ipotermia creato dai neonatologi dell'Emilia-Romagna che dal 2020 si è aperto anche ai centri di altre regioni. Sempre nel 2020 si è formalizzato un gruppo di lavoro ostetrico che ha elaborato una cartella ostetrica a integrazione del *network* neonatologico. Il neonatologo, che si trova a rianimare in sala parto un neonato depresso, deve poter contare sulla disponibilità del sangue cordonale su cui eseguire l'emogasanalisi; nel caso l'emogasanalisi documenti uno stato di ipossia e acidosi metabolica e si riscontrino i segni clinici di depressione cardiorespiratoria e successivamente di encefalopatia ipossico-ischemica, si può sospettare uno stato di asfissia perinatale. Oggi la totalità degli operatori (ostetriche, infermieri, neonatologi-pediatri, anestesisti rianimatori) chiamati in sala parto ad assistere al parto e/o alla rianimazione del neonato depresso frequentano corsi di Rianimazione Neonatale organizzati annualmente dalla SIN, dai singoli centri neonatali e dall'Italian Resuscitation Council (IRC); i primi due tipi di corsi si basano sul Manuale di Rianimazione Neonatale elaborato dall'American Academy of Pediatrics e dall'American Heart Association (2016; Wyckoff *et al.*, 2015), il terzo sul manuale NLS (Neonatal Life Support) che contiene le linee guida europee, all'elaborazione delle quali ha contribuito l'Italian Resuscitation Council (IRC). Entrambi i manuali consigliano vivamente il *training* del personale reclutato recentemente nei singoli reparti di Neonatologia e Ostetricia e il *retraining* ogni 2 anni di tutti gli operatori della Neonatologia e della Sala Parto.

L'encefalopatia ipossico-ischemica è una delle complicazioni più serie che possono affliggere il neonato a termine, essendo presente nel 1,5-2,5% nati vivi nei paesi sviluppati. Entro l'età di 2 anni una percentuale molto alta, fino al 40-60%, può andare incontro a morte o severe disabilità come il ritardo mentale, l'epilessia o la paralisi cerebrale. Un'altra fetta di lattanti va incontro a disturbi minori, per lo più transitori (goffaggine motoria *clumsiness*, ritardo posturale, anomalie della motricità spontanea rilevate dai General Movements, disturbi comportamentali ecc.); non è stata ancora del tutto chiarita l'evoluzione della EII all'età scolare dei disturbi motori e/o comportamentali presenti nella prima infanzia. L'evento patogenetico più importante che genera la EII è la riduzione del flusso cerebrale in corso di un evento ipossico-ischemico avvenuto nel periodo prenatale, *intra-partum* o postnatale. È tuttora dibattuto il *timing* della sofferenza ipossico-ischemica. Non è facile poter definire quando, come e per quanto tempo si è verificato l'evento ipossico-ischemico che porta il feto a nascere depresso e a mostrare nelle prime ore di vita i segni della EII; i lavori sperimentali indicano con chiarezza che il danno cerebrale è proporzionale al tipo (totale o parziale) e alla durata dell'ipossia. Nell'uomo invece la clinica degli eventi registrati nel periodo perinatale e *intra-partum* non è facilmente valutabile come nell'animale da esperimento e questi eventi, per quanto riguarda la patoge-

nesi dell'asfissia perinatale, sono interpretati in modo non concorde dalla letteratura. Sul versante ostetrico si sottolineano i fattori etiopatogenetici prenatali della EII, dal punto di vista neonatale e neuroradiologico, basandosi sulla tipologia delle anomalie riscontrate alla MRI, si punta prevalentemente sull'origine *intra-partum* delle lesioni che daranno vita alla EII (vedi studi di MRI del gruppo dell'Hammersmith di Londra), sottolineando che la maggior parte dei reperti patologici alla MRI indicano un danno acuto di origine *intra-partum*. Al momento della nascita e dell'eventuale reclutamento del neonato per l'ipotermia terapeutica si dà per scontato che il neonato fortemente depresso alla nascita abbia sofferto di una sofferenza acuta; questo può essere vero e dimostrabile quando si possono documentare nel periodo precedente al parto o durante il parto eventi sentinella: prolasso del cordone, rottura dell'utero, distacco totale di placenta, nodo serrato del cordone o altri eventi patologici come ipotensione materna e distocia di spalla. È assai più difficile nel caso non si possano documentare eventi sentinella o altri chiari segni di sofferenza fetale (ad esempio, anomalie gravi alla cardiocografia).

## **Encefalopatia ipossico-ischemica (EII) e ipotermia terapeutica**

La terapia della EII ha fatto passi da gigante grazie all'introduzione come *standard of care* dell'ipotermia terapeutica a partire dal 2011. È necessario però riconoscere che il neonato depresso e rianimato nei primi 10' dal neonatologo (o altro operatore presente in sala Parto) deve essere monitorato clinicamente durante le prime ore di vita con estrema attenzione. Si distinguono due fasi dell'encefalopatia. Il monitoraggio deve avvalersi di una valutazione neurologica, semplice ma affidabile. Questa valutazione non è facile perché il comportamento del neonato varia di ora in ora in relazione alla gravità e alla durata della sofferenza ipossica: nelle ore successive alla rianimazione primaria, il cervello dopo la prima fase di ipossia-ischemia va incontro a una seconda fase di sofferenza ipossico-ischemica, definita fase di riperfusione, durante la quale i segni neurologici possono essere manifesti o solo parzialmente manifesti. Esiste cioè una fase di latenza, povera di segni clinici e/o neurologici, che precede il manifestarsi di segni definiti di sofferenza neurologica, e lo stesso manifestarsi di segni neurologici può cambiare di espressione nel corso delle ore successive. Questi cambiamenti sono anche in relazione al *timing* della sofferenza ipossica (*timing* che non conosciamo con certezza), alla gravità della sofferenza, alla resistenza individuale del cervello all'ipossia, alla terapia messa in atto nei confronti della madre (sedazione, analgesia *intra-partum*), alla fase in cui si trova il cervello dopo l'ipossia (fase primaria o fase secondaria), alla velocità di reazione del cervello alla fase di riperfusione o alla fase specifica in cui si trova la cascata metabolica dopo l'inizio della fase di riperfusione del cervello. Que-

ste sono le ragioni per cui l'esame neurologico può non essere attendibile. Nel caso dei due estremi (sofferenza lieve o sofferenza grave-gravissima) i segni neurologici possono essere affidabili; nelle situazioni intermedie, in cui la sofferenza del cervello è di grado moderato, l'esame neurologico perde sensibilità e specificità. L'esame neurologico, che varia da paese a paese e addirittura da centro a centro, deve esplorare con accuratezza lo stato di coscienza, la motricità spontanea, la presenza di movimenti oculari, la reattività delle pupille, le reattività agli stimoli disturbanti, la presenza dei riflessi primari (come riflesso di prensione, suzione, Moro ecc.), il tipo di respiro, la variabilità della frequenza cardiaca, l'alternarsi di stati di sonno e di veglia, il tono assiale e dei cingoli. L'esame va ripetuto almeno 2-3 volte nell'arco delle prime 4-5 ore, sarebbe opportuno filmare con video almeno 2-3 minuti del comportamento motorio spontaneo. Quindi la selezione dei soggetti affetti da EII di grado 2-3 di Sarnat non è sempre facile. Quando si confronta il quadro clinico di EII col quadro EEG ci si trova spesso di fronte a una dissociazione tra i due per cui si può verificare l'evenienza di un quadro clinico di sofferenza lieve a fronte di anomalie EEG più gravi o viceversa. Nella nostra esperienza di Modena cerchiamo di disporre sempre del quadro EEG a integrazione del quadro clinico. La creazione di una rete nella regione Emilia-Romagna apre finalmente la prospettiva della raccolta uniforme dei dati, della loro discussione, degli *audit* locali e regionali. Il *network* ci aiuterà a definire quali sono i nodi della rete passibili di miglioramento. Nel 2020 partirà un approfondimento dei dati ostetrici su asfissia perinatale, che coinvolgerà tutti i centri ospedalieri dei tre livelli dell'assistenza perinatale. L'obiettivo è quello di creare una rete nazionale con un *board* di professionisti di varia estrazione (epidemiologi, ginecologi, neonatologi, NPI, fisiatri e fisioterapisti, *équipe* NPI del territorio) che possa offrire alla Fondazione Mariani, alle società scientifiche (SIN, SIP, SIPN) e alle istituzioni regionali e nazionali (Assessorati alla Sanità Regionale, Ministero della Sanità, Istituto Superiore di Sanità) le informazioni per una programmazione uniforme sul territorio nazionale.

Augurandomi che questo volume possa diventare un utile strumento di consultazione per gli operatori del settore, mi siano permessi alcuni ringraziamenti. Innanzitutto grazie a tutto il personale medico, caposala, infermierie/i, OSS e OTA, personale tecnico e amministrativo della Neonatologia di Modena che mi hanno appoggiato e accompagnato per oltre 40 anni nella mia professione di neonatologo, insegnandomi il mestiere, l'attenzione e l'accoglienza ai piccoli e alle loro famiglie; grazie agli affiliati dei due gruppi di studio (GdS di neurologia neonatale e follow-up e GdS Care) che ho avuto l'onore di coordinare in questi ultimi anni. Grazie alla Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani, al suo direttivo di ricerca e di didattica, per avere promosso e organizzato il corso di Modena e aver concesso

a tutti noi, docenti e discenti, questa opportunità davvero unica. Ringrazio il prof. Alberto Berardi che succedendomi nella direzione della Cattedra e Divisione di Neonatologia di Modena ha voluto sostenere questa iniziativa. Ringrazio di cuore tutti i colleghi italiani e stranieri che hanno partecipato al corso e alla stesura di questo elaborato. Un grazie speciale al Presidente della SIN, prof. Fabio Mosca, per aver partecipato al corso, aver sostenuto il progetto della rete nazionale e avere introdotto con la sua autorevolezza questo volume.

## **Bibliografia**

- American Academy of Pediatrics, American Heart Association (2016), *Textbook of Neonatal Resuscitation (NRP)*, 7<sup>th</sup> ed., Itasca, IL: American Academy of Pediatrics.
- Bax M., Nelson K.B. (1993), "Birth asphyxia: a statement. World Federation of Neurology Group", *Dev Med Child Neurol* 35 (11), 1022-1024.
- Low J.A. (2004), "Determining the contribution of asphyxia to brain damage in the neonate", *J Obstet Gynaecol Res* 30 (4), 276-286.
- Perlman J.M. (2006), "Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy", *Pediatrics* 117 (3 Pt 2), S28-33.
- Wyckoff M.H., Aziz K., Escobedo M.B., Kapadia V.S., Kattwinkel J., Perlman J.M., Simon W.M., Weiner G.M., Zaichkin J.G. (2015), "Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care (Reprint)", *Pediatrics* 136 (Suppl. 2), S196-218.



## Parte I

---

Epidemiologia dell'encefalopatia  
ipossico-ischemica,  
network ed eziopatogenesi