

Ruolo della semeiotica neurologica nella valutazione e nella prognosi del neonato a termine asfittico

Andrea GUZZETTA, Enrico BIAGIONI e Giovanni CIONI

Fondazione Stella Maris e Divisione di Neuropsichiatria Infantile,
Università degli Studi, Pisa

Riassunto. - L'encefalopatia ipossico-ischemica, ovvero la sindrome neurologica che consegue direttamente all'asfissia neonatale, rappresenta una delle principali cause di sequele neurologiche tra i neonati a termine. Nonostante il costante arricchimento di dotazioni strumentali per la diagnosi precoce, come le indagini elettrofisiologiche e le neuroimmagini, la semeiotica neurologica ha mantenuto un ruolo centrale nell'inquadramento clinico del neonato asfittico, confermando la sua importante valenza prognostica. La facilità di esecuzione dell'esame neurologico e la sua ripetibilità permettono infatti un monitoraggio del funzionamento neuropsichico delle primissime fasi dello sviluppo, che risulta altamente correlato con la successiva evoluzione clinica. In questo lavoro riportiamo la nostra esperienza ed una rassegna più generale sul tema del ruolo della semeiotica neurologica nella formulazione di una corretta previsione prognostica nei neonati con encefalopatia ipossico-ischemica.

Parole chiave: encefalopatia ipossico-ischemica, neonato, esame neurologico, *general movements*, prognosi.

Summary (*Role of neurological assessment in the evaluation and prognosis of asphyxiated term newborns*). - Hypoxic-ischaemic encephalopathy, the clinical neurological syndrome that follows birth asphyxia, is one of the main causes of neurological sequelae in term newborns. Despite the advent of new imaging and neurophysiological techniques in the last two decades, the value of the neurological assessment of the newborn has not been reduced. The possibility to perform easily serial neurological evaluations allows a detailed and non-invasive follow up of the early developmental processes, providing reliable prognostic information. In this paper we report our experience and a more general review of the literature on the prognostic value of the neurological assessment in term newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy.

Key words: hypoxic-ischaemic encephalopathy, newborn, neurologic test, general movements, prognosis.

Introduzione

Uno dei principali obiettivi che la disciplina della neurologia neonatale si pone da sempre, consiste nella possibilità di prevedere precocemente e correttamente la prognosi dei piccoli pazienti con rischio neurologico. Tale compito di predittività, che riguarda sostanzialmente ogni ambito del sapere medico, è tuttavia particolarmente complesso se applicato alle fasi precoci della vita, per diversi ordini di ragioni. In primo luogo, le condizioni cliniche del neonato risentono spesso dell'influenza negativa di fattori stressanti acuti verificatisi intorno all'evenienza del parto. Inoltre, il neonato in terapia intensiva è spesso sottoposto a terapie farmacologiche che possono alterare transitoriamente il funzionamento neuropsichico, basti pensare a questo proposito agli effetti di sedazione di alcuni farmaci utilizzati nella profilassi e nella terapia delle convulsioni. Tutto questo rende più ardua l'interpretazione delle manifestazioni cliniche precoci e riduce l'accuratezza delle valutazioni effettuate nei primi giorni di vita. Inoltre, come è noto, nelle prime fasi dello sviluppo il cervello è ancora dotato

di grandi capacità di riorganizzazione plastica, sia funzionale che anatomica, le quali, se da un lato costituiscono la base di un recupero talvolta inaspettato, dall'altro rendono più complessa la previsione sull'evoluzione del quadro clinico.

Queste considerazioni, valide per tutto l'ambito della neurologia neonatale, assumono un particolare rilievo nel caso della sindrome asfittica, che costituisce, dopo la prematurità, la principale ragione di consultazione del neurologo nelle unità di terapia intensiva neonatale. Il neonato asfittico si trova infatti ad aver subito un insulto cerebrale acuto nell'immediatezza della nascita, dopo uno sviluppo intrauterino che spesso è avvenuto in modo del tutto regolare, e in conseguenza di tale evento corre seriamente il rischio di compromettere in modo irreversibile il proprio successivo sviluppo neuropsichico. In queste circostanze si fa sentire molto pressante la richiesta, sia da parte dei familiari che dei clinici, di una precisa quantificazione dell'entità del danno che il neonato ha subito, e di una stima delle possibili conseguenze che ne deriveranno, soprattutto per quanto concerne lo sviluppo neuropsichico.

L'encefalopatia ipossico-ischemica

Quando all'evento asfittico segue un interessamento del sistema nervoso centrale, ovvero si manifesta nelle ore e giorni successivi all'asfissia una chiara sindrome neurologica neonatale, si parla di encefalopatia ipossico-ischemica (EII), la quale rappresenta tuttora nel mondo occidentale una delle principali cause di sequele neurologiche tra i neonati a termine [1, 2]. Dal punto di vista clinico l'EII consiste in un pattern caratteristico di segni e sintomi neurologici che seguono l'asfissia perinatale e che progrediscono con modalità pressoché costante. La severità di tali segni dipende in gran parte dalla durata dell'asfissia cui il neonato è stato sottoposto, e può essere valutata in base alle manifestazioni cliniche del soggetto [3]. I primi a fornire una classificazione clinica dell'EII, sono stati Sarnat e Sarnat nel 1976, distinguendo tre gradi di severità: lieve, moderata e grave [4]. Sebbene questa e le successive classificazioni permettano di graduare la gravità dei diversi quadri clinici, la loro predittività risulta insoddisfacente, soprattutto nelle forme a gravità intermedia la cui evoluzione è incerta [1, 5]. Per questo motivo nel corso degli anni un grande sforzo è stato compiuto nello sperimentare nuove metodiche di indagine che permettessero una migliore accuratezza prognostica. Tra queste sono risultate certamente fondamentali le indagini elettrofisiologiche, EEG e potenziali evocati [6-9], e le più recenti tecniche di neuroimaging come la risonanza magnetica nucleare (RMN) [10-12], la *diffusion weighted* RMN [13] e la spettroscopia [14, 15]. Allo stato attuale non sembra tuttavia possibile individuare alcuno strumento clinico che, utilizzato isolatamente, presenti una predittività assoluta.

La valutazione clinica del neonato asfittico

Concetti generali

Nonostante il costante arricchimento in termini di dotazioni cliniche e strumentali in questo ambito, particolarmente florido nelle ultime decadi, alcuni assunti generali sulla predittività degli strumenti diagnostici possono considerarsi sempre validi [3]. In primo luogo, tutti i test predittivi, clinici e strumentali, aumentano la loro accuratezza nei casi collocati ai due estremi dello spettro clinico, come la normalità o l'estrema gravità, piuttosto che nelle condizioni intermedie. Inoltre, risultano più predittivi quando vengono ripetuti più volte a distanza ravvicinata ed analizzati complessivamente, piuttosto che sulla base di singole osservazioni. Come conseguenza di ciò, l'approccio più indicato alla valutazione del neonato asfittico rimane a tutt'oggi quello basato sull'analisi ragionata ed integrata dei diversi strumenti disponibili, soprattutto se interpretati in

un'ottica evolutiva che tenga conto dell'epoca di insorgenza del danno e delle capacità di riorganizzazione e recupero. Le sofisticate tecniche messe a punto negli ultimi anni, con in primo luogo le metodiche di neuroimaging, non sembrano in grado di rimpiazzare la valutazione clinica come strumento centrale della valutazione del neonato asfittico. Al contrario, appaiono averne significativamente rafforzato il ruolo, consentendo una migliore correlazione tra il danno biologico o anatomico, ed i pattern di manifestazione neuropsichica.

Nei prossimi paragrafi verrà analizzato l'apporto della semeiotica neurologica alla formulazione di una corretta previsione prognostica nei neonati a termine con encefalopatia ipossico-ischemica. In particolare verranno discussi alcuni contributi forniti dal nostro gruppo in anni recenti su due temi di nuovo interesse: a) il valore di valutazioni neurologiche seriate, integrate con le tecniche di neuroimaging, nella valutazione e nella prognosi del neonato asfittico e b) l'applicazione a tale patologia delle recenti metodiche semeiologiche basate sull'osservazione dei *general movements* (GM) sviluppate dalla scuola di Heinz Prechtl.

Indici clinici globali

Numerosi indici clinici sono correntemente utilizzati nella valutazione del neonato asfittico. Un indicatore globale di funzionamento, misurato nei primissimi minuti di vita, è costituito dal punteggio di Apgar. Questo indice è in uso ormai da 50 anni, e studi recenti hanno confermato il suo valore predittivo per la mortalità nel primo mese di vita, superiore a quello del pH dell'arteria ombelicale [16]. Sebbene numerosi studi abbiano dimostrato una scarsa correlazione di tale indice con il grado di asfissia e, soprattutto, con l'evoluzione e l'*outcome* neuropsichico, la facilità di applicazione e la sua ampia diffusione nella pratica clinica, lo rendono ancora oggi uno strumento utile per lo screening dei soggetti a rischio [17, 18]. Una valutazione clinica più approfondita è costituita dalla già citata classificazione di Sarnat e Sarnat, basata sull'analisi di diversi aspetti dell'assetto neurologico, come lo stato di coscienza, il tono muscolare, i riflessi, la funzione del sistema neurovegetativo e la presenza di convulsività [4]. Diversi studi longitudinali hanno dimostrato la validità di tale approccio, evidenziando tuttavia alcuni limiti non trascurabili. In linea generale, come già accennato, questa classificazione presenta un alto valore predittivo per le categorie agli estremi dello spettro clinico: tutti i soggetti con un grado lieve di encefalopatia ipossico-ischemica presentano un *outcome* nella norma, mentre tutti quelli con una forma severa vanno incontro ad importanti disabilità motorie e/o ritardo cognitivo, o all'*exitus*. Al contrario, la prognosi rimane incerta nelle forme

intermedie, che conservano in una percentuale non trascurabile il rischio di un'evoluzione anche grave [1, 5].

La semeiotica neurologica

In questo contesto si collocano i numerosi tentativi di mettere a punto tecniche semeiologiche più specifiche di valutazione del neonato con sofferenza asfittica. I maggiori sistemi di valutazione neurologica tradizionale sono stati applicati al neonato a termine a rischio, con risultati che presentano spiccate concordanze sul piano della predittività, tanto da far condividere unanimemente alcuni concetti di massima [19-23]. Un esame neurologico normale alla nascita può considerarsi consistentemente associato ad uno sviluppo neuropsichico regolare. Per contro, la maggior parte dei soggetti che sviluppano un deficit neuromotorio e/o cognitivo nel corso dell'età evolutiva, presentavano quasi invariabilmente alla nascita un esame neurologico alterato. Se ne deduce che il vero fattore limitante la predittività sia rappresentato dal numero di falsi positivi, ovvero di soggetti con quadro clinico inizialmente alterato, ma che recuperano successivamente. Alcune possibili ragioni di ciò sono state accennate all'inizio, e consistono sostanzialmente nell'influenza che esercitano sul comportamento del neonato alcuni fattori solo transitoriamente coinvolti nel funzionamento neuropsichico, come la presenza di patologie internistiche acute concomitanti o la somministrazione di farmaci per la profilassi e cura degli episodi convulsivi. Per queste ed altre ragioni, la predittività dell'esame neurologico è attesa incrementarsi con il passare dei giorni, quando ci si allontana progressivamente dall'evento lesivo.

L'esame neurologico classico: recenti applicazioni

Lo studio del valore prognostico dell'esame neurologico, e della sua predittività in funzione dell'epoca di somministrazione dell'esame è stato oggetto di una recente ricerca dell'Hammersmith Hospital di Londra in collaborazione con il nostro gruppo [22]. Novanta neonati a termine con sofferenza ipossico-ischemica sono stati testati utilizzando l'esame neurologico standardizzato di Dubowitz *et al.* [24], immediatamente dopo l'ammissione in terapia intensiva neonatale, e longitudinalmente a distanza di pochi giorni nel primo mese di vita. Tutti i soggetti sono stati inoltre sottoposti ad almeno un esame di RMN nei primi giorni di vita, con controllo tra 4 e 6 settimane. L'*outcome* è stato valutato tra i 18 mesi e i 5 anni, mediante l'utilizzo di scale di sviluppo e valutazioni neurologiche standardizzate.

Sebbene i risultati di questa ricerca siano stati in buona parte concordi con i precedenti lavori sopra citati, alcuni nuovi elementi di interesse meritano di essere

sottolineati. Mentre un esame neurologico normale è risultato sempre associato ad uno sviluppo nella norma, indipendentemente dall'epoca in cui venisse eseguito (assenza di falsi negativi), un esame anormale non risultava sempre associato ad un *outcome* sfavorevole (presenza di falsi positivi). Tuttavia, il valore predittivo dell'esame migliorava sensibilmente con il passare dei giorni tanto che alla fine della terza settimana i falsi positivi si erano ridotti a meno dell'1% (Fig. 1). In altre parole, dopo appena tre settimane dalla nascita, l'esame neurologico si rivelava altamente predittivo con un valore prognostico paragonabile a quello di tecniche di indagine molto più complesse e costose.

Grazie all'utilizzo contemporaneo delle tecniche di neuroimaging, è stato possibile correlare alcuni pattern di espressione clinica alle diverse tipologie di lesione visibili alla RMN. Ad esempio, tutti i soggetti con RMN normale o coloro che mostravano lievi alterazioni dei nuclei della base o della sostanza bianca, potevano presentare nelle prime due settimane un esame neurologico anormale che però tendeva a migliorare entro la terza settimana, lasciando talvolta esclusivamente una modesta riduzione di tono del tronco o del capo. L'*outcome* era sempre favorevole. Al contrario, tutti i soggetti con lesioni importanti a carico dei nuclei della base, frequenti in caso di asfissia grave, presentavano alterazioni globali dell'esame neurologico indipendenti dall'epoca di somministrazione dell'esame, e mostravano un'evoluzione invariabilmente patologica. Tra questi, i pattern neurologici più frequentemente riscontrati consistevano in una ipotonia diffusa e persistente, o in una anomala distribuzione del tono con prevalenza del tono estensorio dei muscoli del tronco e del collo, e postura preferenziale con arti inferiori estesi e superiori flessi. L'*outcome* motorio era sempre costituito dalla paralisi cerebrale.

I risultati di questo studio dimostrano che l'esame neurologico tradizionale può essere considerato uno strumento affidabile e con elevato valore prognostico

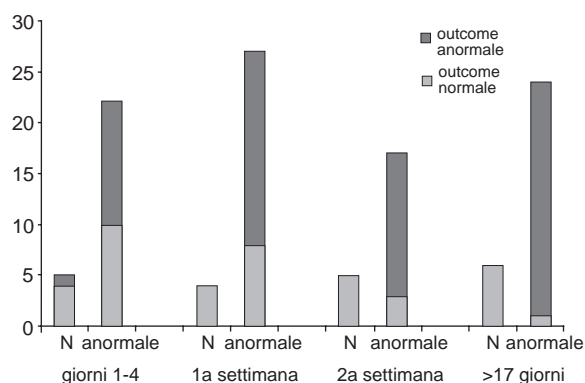


Fig. 1. - Valutazioni neurologiche raggruppate in base all'epoca di esecuzione e all'*outcome*, in un gruppo di neonati a termine con encefalopatia ipossico-ischemica. N = esame neurologico normale (modificata da [22]).

nei neonati a termine con EII. Attraverso una corretta interpretazione dei segni clinici in relazione all'epoca di somministrazione dell'esame, è possibile in una certa misura prevedere il tipo di evoluzione e la severità dell'*outcome*. Tali informazioni appaiono complementari a quelle fornite da altri strumenti clinici altamente specialistici come la RMN, l'EEG o la spettroscopia, e risultano pertanto particolarmente utili nelle sedi dove tali metodiche non siano prontamente disponibili.

Nuove prospettive: la valutazione della motricità spontanea

Nel corso delle ultime due decadi una nuova metodica per la semeiotica neurologica del neonato e del lattante è stata messa a punto dal gruppo di Prechtl [25, 26]. Questa tecnica, basata sull'osservazione dei movimenti spontanei, ha già dimostrato in numerosi trial clinici di possedere un'elevata affidabilità e potere predittivo sia nella valutazione del prematuro che del nato a termine [27-30].

Il feto ed il neonato producono un elevato numero di movimenti spontanei, che interessano tutte le parti del corpo, con una sequenza variabile e con sovrapposte delle componenti distali rotazionali. La loro durata va da qualche secondo ad alcuni minuti, e le loro caratteristiche sono simili nel feto e nel neonato esprimendo una vera e propria continuità di pattern motori tra prima e dopo la nascita [25]. Tali movimenti sono ormai concordemente definiti nella letteratura internazionale come *general movements* (GM). Intorno ai due mesi di vita i GM si modificano, passando da movimenti con carattere contorsivo, apparentemente più rigidi e più lenti (*writhing movements*), a movimenti più fluidi ed eleganti, di ridotta ampiezza e più ricchi di componenti rotazionali distali (*fidgety movements*) [31-33].

I primi studi che hanno esaminato sistematicamente le caratteristiche dei movimenti spontanei nei soggetti normali ed in quelli con lesioni cerebrali, hanno dimostrato come non esistano differenze significative nella frequenza e nella durata dei pattern motori spontanei tra questi due gruppi, e che pertanto l'analisi di indici *quantitativi* del movimento risulti scarsamente predittiva. Al contrario, la motricità spontanea dei neonati con lesioni è risultata sensibilmente differente dal punto di vista *qualitativo*, essendo lenta e monotona, oppure brusca e caotica, ovvero priva di complessità e fluidità. L'analisi della motricità spontanea intesa come capacità di discriminare queste differenze qualitative del movimento si è dimostrata pertanto strumento diagnostico e prognostico di elevata affidabilità [34].

L'analisi qualitativa del movimento mediante l'osservazione dei GM è stata recentemente applicata allo studio dei neonati a termine con EII, ed il suo valore prognostico è stato comparato a quello dell'esame neurologico tradizionale [30-35]. Anche nel caso della valutazione dei GM si è confermata l'importanza di eseguire delle valutazioni seriate longitudinali per una migliore definizione della prognosi. Questa metodica infatti, presenta un sensibile aumento del proprio valore prognostico con il passare dei giorni, ovvero allontanandosi dall'evento lesivo, con sensibile riduzione del numero dei falsi positivi (Fig. 2). Anche in questo studio questa tendenza si è confermata ugualmente valida per l'esame neurologico tradizionale, che si è dimostrato tuttavia più tardivo nell'identificazione dei disordini neurologici transitori, ovvero si è normalizzato in epoca lievemente più avanzata rispetto ai GM nei casi che hanno presentato successivamente uno sviluppo normale. La comparazione tra queste due tecniche di valutazione ha comunque evidenziato una buona concordanza prognostica nei soggetti con EII, sebbene l'osservazione dei GM sia risultata lievemente superiore in tutte le età valutate (Tab. 1).

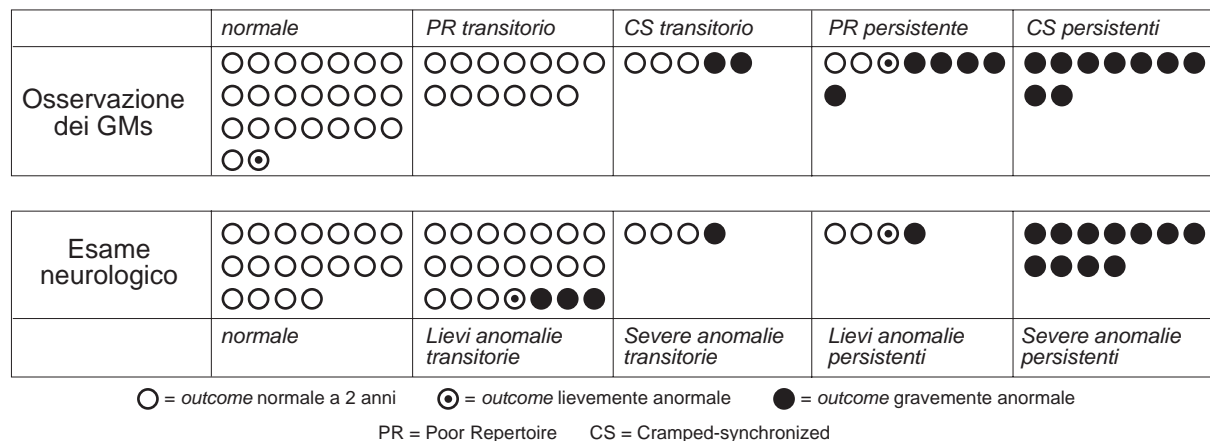


Fig. 2. - Correlazione tra valutazioni longitudinali mediante osservazione dei GM ed esame neurologico, in un gruppo di neonati a termine con encefalopatia. PR: *poor repertoire*; CS: *cramped-synchronized* (modificata da [35])

Tabella 1. - Valore predittivo dell'osservazione dei general movement (GM) e dell'esame neurologico, rispetto all'*outcome* a due anni, in un gruppo di neonati a termine con encefalopatia (modificata da [35])

	Età del termine		Periodo post-termine		
Età post-mestruale (settimane)	38-42	43-47	48-56	57-65	
n. dei casi	51	45	58	54	
Osservazioni dei GM					
sensibilità (%)	94,1	94,1	94,4	82,3	
specificità (%)	58,8	85,7	82,5	83,8	
Esame neurologico					
sensibilità (%)	88,2	88,2	88,9	94,1	
specificità (%)	58,8	67,8	72,5	81,1	

Grazie alle sue caratteristiche, ovvero alla totale assenza di invasività ed alla semplicità di esecuzione, l'osservazione dei GM risulta particolarmente adatta all'esecuzione di valutazioni seriate longitudinali, e può essere considerato l'esame di elezione in tutti i casi in cui non è indicata o non è possibile la mobilizzazione del soggetto. L'utilizzo di questa metodica appare complementare agli approcci tradizionali, i quali forniscono senza dubbio un inquadramento più completo delle diverse sottofunzioni del sistema nervoso, come ad esempio i nervi cranici o il sistema neurovegetativo. Va peraltro ricordato che questi strumenti non risultano utili nei casi di estrema depressione del sistema nervoso, secondari ad esempio a severa asfissia, o a profonda sedazione, quando solo le indagini strumentali possono fornire informazioni realmente utili [8].

Conclusioni

L'encefalopatia ipossico-ischemica costituisce ancora oggi un'importante causa di patologia neuropsichica. Una diagnosi ed un inquadramento clinico precoce sono indispensabili per intraprendere un trattamento riabilitativo che possa incidere significativamente sulla storia naturale della malattia. Studi recenti hanno confermato il ruolo centrale svolto dall'esame neurologico nella diagnosi precoce e nella previsione accurata dell'evoluzione neuropsichica del neonato a termine asfittico. Sia l'esame neurologico tradizionale che le nuove tecniche semeiologiche basate sull'osservazione dei GM si sono confermate altamente predittive, particolarmente dopo 2-3 settimane di vita, ovvero all'allontanarsi dall'evento lesivo. La comparazione con tecniche strumentali ha inoltre consentito una migliore correlazione tra il danno e le caratteristiche cliniche dei soggetti, permettendo un migliore inquadramento clinico che potrebbe risultare particolarmente utile nei centri periferici dotati di minori strumentazioni diagnostiche tecnologicamente avanzate.

Nonostante i progressi fatti tuttavia, ulteriori studi randomizzati con casistiche più ampie sono indispensabili per la comprensione delle reali potenzialità della valutazione neurologica nell'EII, e per la messa a punto di un protocollo clinico standardizzato su cui raggiungere il maggior consenso scientifico possibile.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 19 luglio 2001.

BIBLIOGRAFIA

1. Robertson C, Finer N. Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: outcome at 3.5 years. *Dev Med Child Neurol* 1985;27:473-84.
2. Thornberg E, Thiringer K, Odeback A, Milsom I. Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population. *Acta Paediatr* 1995; 84:927-32.
3. Volpe JJ. Hypoxic-ischaemic encephalopathy: clinical aspects. In: *Neurology of the newborn*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
4. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976;33:696-705.
5. Finer NN, Robertson CM, Richards RT, Pinnell LE, Peters KL. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome. *J Pediatr* 1981;98:112-7.
6. Biagioni E, Bartalena L, Boldrini A, Pieri R, Cioni G. Constantly discontinuous EEG patterns in full-term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1510-5.
7. Biagioni E, Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, Azzopardi D, Frisone MF *et al.* Combined use of electroencephalogram and magnetic resonance imaging in full-term neonates with acute encephalopathy. *Pediatrics* 2001;107:461-8.
8. Eken P, Toet MC, Groenendaal F, de Vries LS. Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;73:F75-80.
9. Selton D, Andre M. Prognosis of hypoxic-ischaemic encephalopathy in full-term newborns-value of neonatal electroencephalography. *Neuropediatrics* 1997;28:276-80.

10. 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.
11. 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.
12. Rutherford M, Pennock J, Schwieso J, Cowan F, Dubowitz L. Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;75:F145-51.
13. Forbes KP, Pipe JG, Bird R. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: detection with diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1490-6.
14. Hanrahan JD, Cox IJ, Azzopardi D, Cowan FM, Sargentoni J, Bell JD *et al.* Relation between proton magnetic resonance spectroscopy within 18 hours of birth asphyxia and neurodevelopment at 1 year of age. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41:76-82.
15. Barkovich AJ, Baranski K, Vigneron D, Partridge JC, Hallam DK, Hajnal BL *et al.* Proton MR spectroscopy for the evaluation of brain injury in asphyxiated, term neonates. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:1399-405.
16. Casey BM, McIntire DD, Levene KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med* 2001;344:519-20.
17. Sykes GS, Molloy PM, Johnson P, Gu W, Ashworth F, Stirrat GM *et al.* Do Apgar scores indicate asphyxia? *Lancet* 1982; 27(1):494-6.
18. Marrin M, Paes BA. Birth asphyxia: does the Apgar score have diagnostic value? *Obstet Gynecol* 1988; 72:120-3.
19. Prechtl HFR *The neurological examination of the full-term newborn infant*. 2nd ed. revised and enlarged. London: Heinemann; 1977. (Clinics in developmental medicine, 63).
20. Amiel-Tison C. Cerebral damage in full-term newborn. Aetiological factors, neonatal status and long-term follow-up. *Biol Neonat* 1969;14:234-50.
21. Dubowitz L, Mercuri E, Dubowitz V. An optimality score for the neurologic examination of the term newborn. *J Pediatr* 1998;133: 406-16.
22. Mercuri E, Guzzetta A, Haataja L, Cowan F, Rutherford M, Counsell S *et al.* Neonatal neurological examination in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: correlation with MRI findings. *Neuropediatrics* 1999;30:83-9.
23. Touwen BC, Lok-Meijer TY, Huisjes HJ, Olinga AA. The recovery rate of neurologically deviant newborns. *Early Hum Dev* 1982; 7:131-48.
24. Dubowitz LMS, Dubowitz V. *The neurological assessment of the preterm and fullterm newborn infant*. London: Heinemann; 1981. (Clinics in developmental medicine, 79).
25. Prechtl HFR. *Continuity of neural functions from prenatal to post-natal life*. Oxford: Blackwell; 1984. (Clinics in developmental medicine, 94).
26. Prechtl HFR. Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infant are a marker of neurological dysfunction. *Early Hum Dev* 1990;23:151-8.
27. Ferrari F, Cioni G, Prechtl HF. Qualitative changes of general movements in preterm infants with brain lesions. *Hum Dev* 1990; 23:193-231.
28. Geerdink JJ, Hopkins B. Qualitative changes in general movements and their prognostic value in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1993;152:362-7.
29. Hadders-Algra M, Klip-Van den Nieuwendijk A, Martijn A, van Eykern LA. Assessment of general movements: towards a better understanding of a sensitive method to evaluate brain function in young infants. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:88-98.
30. Prechtl HF, Ferrari F, Cioni G. Predictive value of general movements in asphyxiated fullterm infants. *Early Hum Dev* 1993;35:91-120.
31. Einspieler C, Prechtl HF, Ferrari F, Cioni G, Bos AF. The qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants-review of the methodology. *Early Hum Dev* 1997; 50:47-60.
32. Hadders-Algra M, Prechtl HF. Developmental course of general movements in early infancy. I. Descriptive analysis of change in form. *Early Hum Dev* 1992;28:201-13.
33. Hadders-Algra M, Van Eykern LA, Klip-Van den Nieuwendijk AW, Prechtl HF. Developmental course of general movements in early infancy. II. EMG correlates. *Early Hum Dev* 1992;28:231-51.
34. Cioni G, Ferrari F, Prechtl HF. Posture and spontaneous motility in fullterm infants. *Early Hum Dev* 1989;18:247-62.
35. Cioni G, Prechtl HF, Ferrari F, Paolicelli PB, Einspieler C, Roversi MF. Which better predicts later outcome in full-term infants: quality of general movements or neurological examination? *Early Hum Dev* 1997;50:71-85.