

AREE OSTETRICHE AD ALTA INTENSITÀ: modelli organizzativi internazionali, ruolo del team multidisciplinare e proposta di un modello italiano



1

Perché le Aree Ostetriche ad Alta Intensità sono necessarie

La donna che partorisce oggi è diversa da quella di trent'anni fa. L'aumento dell'età media al primo parto, la diffusione della procreazione medicalmente assistita, la sopravvivenza di donne affette da patologie cardiovascolari, metaboliche, autoimmuni e oncologiche e la crescente prevalenza di obesità e diabete hanno modificato profondamente il profilo di rischio della popolazione ostetrica^{1, 2}. Sempre più gravidanze richiedono un livello di sorveglianza e competenze superiore a quello garantito da una sala parto tradizionale, senza tuttavia necessitare di una terapia intensiva generale³. È in questo spazio, tra sala parto e rianimazione, che si collocano le Aree Ostetriche ad Alta Intensità (Aoai), denominate a livello internazionale Maternal High Dependency Units (Mhdu) o Obstetric High Dependency Units (Ohdu)⁴. Non sono una nuova specialità né una semplice variante organizzativa, ma una risposta sistemica alla crescente complessità assistenziale, fondata sull'integrazione multidisciplinare, sulla standardizzazione dei processi e sulla cultura della sicurezza⁵. La gestione delle emergenze ostetriche ha inoltre un rilevante impatto sanitario ed economico. Gli eventi che determinano morte o grave disabilità materna o neonatale hanno conseguenze assistenziali e sociali di lunghissima durata. La prevenzione e la gestione tempestiva di tali eventi rappresentano quindi non solo un imperativo etico, ma anche una responsabilità organizzativa dei sistemi sanitari^{6, 9}.

2

I modelli internazionali: convergenze e specificità

L'analisi dei principali sistemi sanitari mostra una convergenza verso modelli organizzativi dedicati alla gestione della paziente ostetrica ad alta complessità, pur con denominazioni e caratteristiche diverse. La logica è comune: concentrare competenze, tecnologie e percorsi assistenziali in aree capaci di garantire il riconoscimento precoce del deterioramento clinico e il trattamento tempestivo delle complicanze¹⁰. Il **Regno Unito** rappresenta uno dei modelli più strutturati. Le Maternal High Dependency Units del Nhs prevedono personale dedicato, monitoraggio continuo, sistemi di early warning, audit e revisione sistematica degli eventi avversi attraverso programmi nazionali come Mbrace-UK. Il Patient Safety Incident Response Framework ha inoltre rafforzato un approccio orientato alla comprensione dei fattori sistemici, secondo i principi della Just Culture^{11, 12}.

Negli **Stati Uniti**, Acog e Smfm hanno definito quattro livelli di assistenza materna, favorendo la stratificazione del rischio e la centralizzazione delle pazienti più complesse nei centri dotati di medicina materno-fetale, terapia intensiva, radiologia interventistica e neonatologia avanzata. Le esperienze del California Maternal Quality Care Collaborative hanno inoltre dimostrato l'efficacia di interventi integrati comprendenti protocolli per l'emorragia, formazione del team e audit¹³⁻¹⁵.

Canada, Australia, Nuova Zelanda e Paesi nordici hanno sviluppato modelli analoghi,

adattati ai propri sistemi sanitari, ma accomunati dall'integrazione strutturale tra ostetrici, anestesisti, intensivisti, neonatologi e ostetriche¹⁶⁻¹⁹.

Anche **Francia e Germania** hanno inserito la gestione del rischio nei sistemi di accreditamento, rendendo la sicurezza un requisito verificabile e non soltanto una scelta della singola struttura^{20, 21}. I criteri di accesso alle Aoai comprendono generalmente emorragia ostetrica, preeclampsia severa, sindrome Hellp, sepsi, insufficienza respiratoria, cardiopatie, shock, coagulopatie, complicanze anestesilogiche e, più in generale, condizioni di instabilità clinica o elevato rischio di deterioramento^{4, 10}. Rispetto alla sala parto ordinaria, l'Aoai garantisce monitoraggio multiparametrico continuo, maggiore intensità assistenziale e disponibilità di supporto anestesilogico e ventilatorio, senza raggiungere la complessità della terapia intensiva^{3, 4}.

Il team multidisciplinare: il cuore del modello

La struttura fisica dell'Aoai è necessaria, ma non sufficiente. La sicurezza dipende dalla capacità del team di condividere un modello mentale della situazione clinica, comunicare sotto pressione, coordinare azioni complesse e prendere decisioni in condizioni di incertezza^{22, 23}. Il modello internazionale prevede un'équipe stabile composta da ginecologi-ostetrici, specialisti di medicina materno-fetale, ane-



CLAUDIO CRESCINI
Presidente Fondazione
Confalonieri Ragonese



DANILO CELLENO
Anestesista Rianimatore,
Clinical Risk Manager

3



stesisti, intensivisti, neonatologi e ostetriche, con il coinvolgimento di altri specialisti in funzione delle necessità cliniche^{10, 13}. L'efficacia deriva soprattutto dall'integrazione delle diverse competenze attraverso protocolli condivisi, comunicazione strutturata e leadership collaborativa.

Il **ginecologo-ostetrico** mantiene la responsabilità delle decisioni ostetriche e chirurgiche; lo specialista di medicina materno-fetale contribuisce alla gestione delle gravidanze più complesse; l'**anestesista ostetrico** svolge un ruolo centrale nella stabilizzazione emodinamica, nella gestione delle vie aeree, delle trasfusioni massive e del supporto perioperatorio^{24, 25}. L'**ostetrica** garantisce la continuità della sorveglianza, identifica precocemente i segnali di deterioramento e attiva i percorsi di escalation. Nelle Aoi sono necessarie competenze specifiche di area critica integrate con quelle ostetriche: interpretazione del monitoraggio, riconoscimento dello shock, gestione dei sistemi di early warning e conoscenza dei principali trattamenti delle emergenze ostetriche²⁶⁻²⁹. È inoltre fondamentale la capacità di comunicare in modo assertivo con gli altri membri dell'équipe, anche in presenza di barriere gerarchiche^{23, 30, 31}. La sicurezza non nasce quindi dalla semplice presenza di professionisti diversi nello stesso luogo, ma dalla loro capacità di lavorare insieme. Protocolli condivisi, conoscenza reciproca, esercitazioni comuni e apprendimento dagli eventi consentono di trasformare un insieme di professionisti in un vero team. La letteratura sul teamwork mostra infatti che, nelle situazioni critiche, la qualità delle interazioni può essere determinan-

te quanto la competenza tecnica individuale^{22, 32}. **Formazione del team e competenze non tecniche**

Le competenze tecniche individuali non sono sufficienti a garantire la sicurezza nelle emergenze. Una parte rilevante degli eventi avversi è associata a problemi di comunicazione, coordinamento e organizzazione. Le Non-Technical Skills (Nts) - leadership, teamwork, comunicazione, consapevolezza situazionale, decision making, gestione dello stress e del carico cognitivo - sono quindi componenti essenziali dell'assistenza ad alta intensità^{23, 33, 34}.

La simulazione interdisciplinare rappresenta uno degli strumenti più efficaci per svilupparle. L'esperienza del programma britannico Prompt ha documentato miglioramenti nelle competenze del team e nella qualità dell'assistenza, con ricadute anche sugli esiti clinici^{35, 36}. L'esperienza della Recovery Room dell'Istituto Gaslini di Genova, associata a programmi di simulazione, valutazione delle NTS attraverso behavioral markers e integrazione con il risk management, dimostra che questo modello è realizzabile anche in assenza di una normativa nazionale che lo renda obbligatorio³⁷. La valutazione periodica delle competenze (proficiency check) dovrebbe essere considerata uno strumento di garanzia e miglioramento continuo, non di controllo punitivo. Feedback strutturato e percorsi di recupero sono coerenti con i principi della Just Culture e con l'esperienza dei sistemi sanitari più maturi^{11, 12, 38}.

Clinical Governance e gestione del rischio
Le AOAI rappresentano anche un'innovazione organizzativa. Audit clinici, revisione di morta-

lità e morbilità, incident reporting, Root Cause Analysis, Fmea e indicatori di performance consentono di individuare le criticità e promuovere il miglioramento continuo^{39, 40}. Il Clinical Risk Manager non dovrebbe limitarsi alla gestione degli eventi avversi dopo che si sono verificati, ma contribuire alla costruzione dei prerequisiti organizzativi della sicurezza, favorendo la coerenza tra Just Culture, formazione, protocolli e pratica quotidiana⁴¹.

L'integrazione tra formazione, simulazione, audit e Clinical Governance può trasformare le Aoi in organizzazioni ad alta affidabilità (High Reliability Organizations), nelle quali il miglioramento continuo è parte integrante del sistema^{42, 43}.

Il modello italiano: una proposta concreta

4 Il contesto: eterogeneità e potenziale inespresso

L'Italia dispone di centri con esperienze di elevata qualità nell'assistenza ostetrica complessa, ma non di un modello nazionale condiviso che definisca standard omogenei per le Aoi. L'eterogeneità organizzativa tra i punti nascita rappresenta una criticità del sistema, riconosciuta anche dal Piano Nazionale per la Sicurezza del Paziente 2022-2026⁴⁴. Il problema non è necessariamente la mancanza di competenze, ma l'assenza di una **architettura di sistema** capace di rendere omogenee le condizioni organizzative nelle quali tali competenze vengono utilizzate.

Il modello Hub e Spoke come architettura di rete

Il sistema **Hub e Spoke**, già presente nella rete perinatale italiana attraverso i livelli assistenziali definiti dal Dm 70/2015, rappresenta la cornice naturale nella quale collocare le Aoi⁴⁵. Gli **Hub**, generalmente centri di terzo livello, devono disporre delle competenze e tecnologie necessarie per affrontare le complicanze più gravi: medicina materno-fetale, terapia intensiva, radiologia interventistica e neonatologia di terzo livello. Gli **Spoke** gestiscono la fisiologia e le complicanze a minore complessità, applicando protocolli condivisi e attivando il trasferimento verso l'Hub quando necessario. L'Aoi non deve tuttavia essere prerogativa esclusiva degli Hub, anche gli Spoke con volume di attività adeguato dovrebbero poter offrire un livello intermedio di assistenza alle pazienti che necessitano di sorveglianza intensiva ma non di trasferimento immediato. La rete funziona quando criteri di trasferimento, percorsi di escalation, comunicazione e trasporto materno sono chiaramente definiti⁴⁶.

Il territorio come primo anello della rete

La sicurezza ostetrica non inizia in sala parto, ma nel territorio. Medici di medicina generale, ginecologi ambulatoriali, consultori e servizi di medicina materno-fetale rappresentano il primo punto di intercettazione delle donne a rischio e possono favorire l'identificazione precoce e l'invio tempestivo ai centri appropriati⁴⁷. La rete dovrebbe prevedere protocolli condivisi di stratificazione del rischio, percorsi di segnalazione rapida e sistemi di teleconsulto che consentano di accedere alle competenze dei centri di riferimento senza trasferimenti non necessari. Le donne con patologie croniche dovrebbero essere inserite precocemente in percorsi integrati territorio-ospedale^{1, 2, 47}.

Struttura e requisiti dell'Aoai

L'AOAI può essere definita come un'unità assistenziale dedicata alle donne con gravidanza, parto o puerperio complicati da condizioni che richiedono monitoraggio continuo, trattamenti avanzati e presa in carico multidisciplinare^{4, 10}. Tra i principali criteri di accesso rientrano emorragia ostetrica, patologie placentari, disordini ipertensivi, sepsi, patologie cardiovascolari e respiratorie, coagulopatie, insufficienza renale e metabolica, complicanze anestesologiche e condizioni di instabilità o elevato rischio di deterioramento. I requisiti strutturali comprendono la vicinanza al blocco parto e alla sala operatoria, monitoraggio multiparametrico continuo, ecografia bedside, Point-of-Care Testing, ventilazione non invasiva, pompe infusionali, disponibilità immediata di emoderivati e collegamenti funzionali con radiologia interventistica, terapia intensiva e terapia intensiva neonatale^{4, 25}. Lo standard assistenziale dovrebbe prevedere la disponibilità continuativa di ginecologo-ostetrico, anestesista, ostetrica con competenze di area critica e neonatologo, con il coinvolgimento degli altri specialisti secondo le necessità cliniche^{10, 13, 28}.

5

Il ruolo dell'Intelligenza Artificiale

Le Aoai del futuro potranno integrare strumenti di **Intelligenza Artificiale** nella governance clinica, senza sostituire il giudizio professionale. I modelli predittivi e i sistemi di Early Warning digitali possono contribuire a identificare precocemente il rischio di emorragia, necessità trasfusionali e deterioramento clinico, integrando dati clinici, laboratoristici e fisiologici in tempo reale⁴⁸⁻⁵⁰. L'integrazione dell'AI deve però seguire il paradigma **Human in the Loop**: l'AI propone, il clinico decide. Trasparenza, tracciabilità, supervisione umana e possibilità di verificare il razionale della predizione sono essenziali per evitare che l'automation bias trasformi uno strumento di supporto in una nuova fonte di rischio⁵¹⁻⁵⁴. In questo scenario, il Clinical Risk Manager potrà assumere anche un ruolo nella governance digitale, contribuendo alla validazione locale dei sistemi, al monitoraggio delle loro prestazioni e all'identificazione di eventuali variazioni nel tempo delle performance algoritmiche.

6

Indicatori e misurazione

Un sistema di Aoai deve essere valutato attraverso indicatori condivisi di **qualità, sicurezza ed efficienza**: mortalità e morbidità materna severa, ricoveri non programmati in terapia intensiva, tempi di risposta del team, attivazione dei protocolli trasfusionali, aderenza ai protocolli, incident reporting, audit, attività di simulazione e soddisfazione delle pazienti⁵⁵. La misurazione consente il benchmarking tra centri e alimenta un ciclo di miglioramento continuo: i dati identificano le criticità, la formazione interviene per correggerle e nuovi indicatori verificano l'efficacia degli interventi.

7

Le responsabilità di sistema

L'istituzione delle Aoai non significa semplicemente creare una nuova area di degenza. Significa assumere una precisa responsabilità di politica sanitaria e governance clinica, mettendo i professionisti nelle condizioni organizzative necessarie per garantire cure sicure ed efficaci. Le emergenze ostetriche sono eventi tempo-di-

pendenti: richiedono risorse adeguate, percorsi definiti, tecnologie disponibili, équipe multidisciplinari e capacità di risposta tempestiva. Carenza di personale dedicato, assenza di protocolli condivisi e insufficiente formazione interdisciplinare non possono essere compensati dall'impegno dei singoli professionisti^{39, 43}. La responsabilità deve quindi essere distribuita sui diversi livelli del sistema. Alle Regioni compete la programmazione della rete e la definizione degli standard organizzativi; alle Direzioni strategiche l'assegnazione delle risorse e la realizzazione di modelli coerenti con la complessità assistenziale; ai Direttori sanitari il governo clinico, la qualità, la sicurezza e la formazione continua; ai professionisti l'applicazione delle migliori evidenze e la partecipazione al miglioramento; al Clinical Risk Manager la costruzione e il mantenimento di una cultura della sicurezza⁴¹. La sicurezza della donna e del neonato non è il risultato dell'azione del singolo operatore, ma dell'affidabilità dell'intero sistema assistenziale. Le Aree Ostetriche ad Alta Intensità, integrate nella rete Hub-Spoke e collegate al territorio, sostenute dalla formazione multiprofessionale, dalla simulazione, dalla Clinical Governance e, progressivamente, da una governance digitale responsabile, possono rappresentare un'importante evoluzione dell'organizzazione ostetrica italiana. Non si tratta soltanto di creare nuove strutture, ma di costruire un sistema capace di riconoscere precocemente il rischio, attivare rapidamente le competenze necessarie e garantire a ogni donna e a ogni neonato la migliore assistenza possibile.

Bibliografia

- Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011–2013. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):366–73.
- Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratnam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016;387(10022):999–1011.
- Pollock W, Rose L, Dennis CL. Pregnant and postpartum admissions to the intensive care unit: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2010;36(9):1465–74.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; Royal College of Anaesthetists. Providing Equity of Critical and Maternity Care for the Critically Ill Pregnant or Recently Pregnant Woman. London: RCOG/RCA; 2011.
- World Health Organization. Global Patient Safety Action Plan 2021–2030: Towards Eliminating Avoidable Harm in Health Care. Geneva: WHO; 2021.
- NHS Resolution. Five Year Strategy 2022–2027. London: NHS Resolution; 2022.
- NHS Resolution. Annual Report and Accounts 2022/23. London: NHS Resolution; 2023.
- Corte di Cassazione, Sezione III Civile. Sentenza n. 7513/2018.
- World Health Organization. Standards for Improving Quality of Maternal and Newborn Care in Health Facilities. Geneva: WHO; 2016.
- American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care Consensus No. 9: Levels of Maternal Care. *Obstet Gynecol*. 2019;134(2):428–34.
- MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care: Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2019–21. Oxford: NPEU; 2023.
- NHS England. Patient Safety Incident Response Framework. London: NHS England; 2022.
- Society for Maternal-Fetal Medicine. Maternal Critical Care: A Compendium. Washington: SMFM; 2020.
- Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, Herbst MA, Meyers JA, Hankins GD. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(1):36.e1–5.
- Main EK, Cape V, Abreo A, et al. Reduction of severe maternal morbidity from hemorrhage using a state perinatal quality collaborative. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(3):298.e1–298.e11.
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Maternal Critical Care Guidelines. Ottawa: SOGC; 2020.
- Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of High-Risk Pregnancy. East Melbourne: RANZCOG; 2021.
- Norwegian Directorate of Health. National Guideline for Pregnancy Care. Oslo; 2020.
- Swedish Society of Obstetrics and Gynecology. National Guidelines for Obstetric Care. Stockholm; 2021.

- Haute Autorité de Santé. Prise en charge des grossesses à haut risque. Paris: HAS; 2021.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Leitlinien Geburtshilfe. Berlin: DGGG; 2020.
- Salas E, DiazGranados D, Weaver SJ, King H. Does team training work? *Principles for health care. Acad Emerg Med*. 2008;15(11):1002–9.
- Flin R, O'Connor P, Crichton M. *Safety at the Sharp End: A Guide to Non-Technical Skills*. Aldershot: Ashgate; 2008.
- Obstetric Anaesthetists' Association. Guidelines for the Provision of Obstetric Anaesthesia Services. London: OAA; 2021.
- Royal College of Anaesthetists. Guidelines for Obstetric Anaesthesia Services. London: RCA; 2020.
- Hollowell J, Puddicombe D, Rowe R, et al. The Birthplace national prospective cohort study: perinatal and maternal outcomes by planned place of birth. *BMJ Open*. 2011;1(2):e000512.
- Mhyre JM, D'Oria R, Hameed AB, et al. The maternal early warning criteria: a proposal from the National Partnership for Maternal Safety. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):782–6.
- NHS England. Maternity Safety Training Fund: Advanced Skills Programme for Midwives. London: NHS England; 2022.
- Australian College of Midwives. National Midwifery Guidelines for Consultation and Referral. Canberra: ACM; 2021.
- Edmondson AC. *The Fearless Organization: Creating Psychological Safety in the Workplace for Learning, Innovation, and Growth*. Hoboken: Wiley; 2018.
- Ou L, Chen J, Hillman K, et al. The impact of post-operative care on in-hospital mortality after high risk general surgical procedures. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40(3):469–74.
- Weick KE, Sutcliffe KM. *Managing the Unexpected: Resilient Performance in an Age of Uncertainty*. San Francisco: Wiley; 2007.
- Gordon M, Darbyshire D, Baker P. Non-technical skills training to enhance patient safety: a systematic review. *Med Educ*. 2012;46(11):1042–54.
- Yule S, Flin R, Paterson-Brown S, Maran N, Rowley D. Development of a rating system for surgeons' non-technical skills. *Med Educ*. 2006;40(11):1098–104.
- Draycott T, Sibanda T, Owen L, et al. Does training in obstetric emergencies improve neonatal outcome? *BJOG*. 2006;113(2):177–82.
- Crofts JF, Ellis D, Draycott TJ, Winter C, Hunt LP, Akande VA. Change in knowledge of midwives and obstetricians following obstetric emergency training: a randomised controlled trial of local hospital, simulation centre and teamwork training. *BJOG*. 2007;114(12):1534–41.
- Bracco D, Minehart RD, Pian-Smith MC, Szlyd D. Behavioral markers for obstetric team performance during simulated emergencies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17:89.
- Dekker S. *Just Culture: Balancing Safety and Accountability*. 2nd ed. Aldershot: Ashgate; 2012.
- Vincent C, Amalberti R. *Safer Healthcare: Strategies for the Real World*. Cham: Springer Open; 2016.
- Reason J. *Managing the Risks of Organizational Accidents*. Aldershot: Ashgate; 1997.
- Legge 8 marzo 2017, n. 24 (Legge Gelli-Bianco). Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie. *Gazzetta Ufficiale* n. 64 del 17 marzo 2017.
- Hollnagel E. *Safety-I and Safety-II: The Past and Future of Safety Management*. Aldershot: Ashgate; 2014.
- Reason J. *Human Error*. Cambridge: Cambridge University Press; 1990.
- Ministero della Salute. Piano Nazionale per la Sicurezza del Paziente 2022–2026. Roma: Ministero della Salute; 2022.
- Ministero della Salute. Decreto Ministeriale 2 aprile 2015, n. 70. Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera. *Gazzetta Ufficiale* n. 127 del 4 giugno 2015.
- Zwart JJ, Richters JM, Ory F, de Vries JJ, Bloemenkamp KW, van Roo-smalen J. Severe maternal morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: a nationwide population-based study of 371,000 pregnancies. *BJOG*. 2008;115(7):842–50.
- Istituto Superiore di Sanità. ItOSS – Italian Obstetric Surveillance System. Sorveglianza della Mortalità Materna in Italia. Roma: ISS; 2022.
- Baeta T, Rocha ALL, Oliveira JA, et al. Accuracy of machine learning and traditional statistical models in the prediction of postpartum haemorrhage: a systematic review. *BMJ Open*. 2025;15(3):e094455.
- Lengerich BJ, Caruana R, Painter I, et al. Interpretable machine learning predicts postpartum hemorrhage with severe maternal morbidity in a lower-risk obstetric population. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2024;6(8):101391.
- Singh S, McGlennan A, England A, Simons R. A validation study of the CEMACH recommended modified early obstetric warning system (MEOWS). *Anaesthesia*. 2012;67(1):12–8.
- Regulation (EU) 2024/1689 of the European Parliament and of the Council laying down harmonised rules on artificial intelligence (Artificial Intelligence Act). Official Journal of the European Union. 12 July 2024.
- Repubblica Italiana. Legge n. 132 del 2025. Disposizioni e deleghe in materia di intelligenza artificiale. *Gazzetta Ufficiale*; 2025.
- FUTURE-AI Consortium. International consensus guideline for trustworthy and deployable artificial intelligence in healthcare. *BMJ*. 2025. doi:10.1136/bmj-2024-081554.
- World Health Organization. Ethics and Governance of Artificial Intelligence for Health: WHO Guidance. Geneva: WHO; 2021.
- Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Mem Fund Q*. 1966;44(3 Suppl):166–206.