

Maša Koce¹, Lilijana Kornhauser Cerar², Štefan Grosek³

Znotrajprekatna krvavitev in obprekatna levkomalacija zaradi nedonošenosti

Intraventricular Hemorrhage and Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okvara bele možganovine, encefalopatija nedonošenosti, hemoragična poškodba možganovine, glialna nitkasta kislina beljakovina, cerebralna paraliza

Hipoksično-ishemična okvara možganovine je eden najresnejših zapletov nedonošenosti in je v visokem deležu povezana z duševno manjrazvitostjo in cerebralno paralizo. Dve najpogostejši klinično-patološki entiteti parenhimske poškodbe možganovine pri nedonošenčkih sta znotrajprekatna krvavitev in obprekatna levkomalacija. Zaradi nezrelosti so možganovina in krvne žile nedonošenčka zelo občutljive na nihanje arterijskega krvnega tlaka in druge stresne dejavnike, ki vplivajo na prekrvitev možganov. Parenhimska okvara možganovine pri nedonošenčkih nastopi kot posledica citotoksičnosti zaradi tkivne hipoksije in ishemije, v mehanizem nastanka pa je udeležena tudi celična smrt nezrelih oligodendrocitov. Spremembe na možganih nedonošenčkov ugotavljamo z obposteljnimi ultrazvočnim pregledom glave. Pri stopenjskem razvrščanju odkritih patologij si pomagamo s kriteriji po Volpeju in kriteriji po Papilejevi. V večini primerov potekata znotrajprekatna krvavitev in obprekatna levkomalacija klinično nemo, v primeru obsežne možganske okvare pa se lahko kažete z duševno in motorično manjrazvitostjo. Zdravljenje hipoksično-ishemične možganske okvare je osredotočeno na preventivno zdravljenje prežgodnjega poroda in izogibanje drugim dejavnikom tveganja.

ABSTRACT

KEY WORDS: white matter brain injury, encephalopathy of prematurity, hemorrhagic brain injury, glial fibrillary acidic protein, cerebral palsy

Parenchymal brain injury is associated with poor outcome, cognitive and motor underdevelopment, and cerebral palsy, therefore one of the most serious and feared complications related to prematurity. It is most commonly presented as an intraventricular hemorrhage or periventricular leukomalacia. On account of the immaturity of brain

¹ Maša Koce, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; masa.koce@gmail.com

² Dr. Lilijana Kornhauser Cerar, dr. med., Služba za neonatologijo, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Štefan Grosek, dr. med., Služba za neonatologijo, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana; Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

tissue and blood vessels, preterm neonates are extremely sensitive to arterial blood pressure fluctuations and stress factors, which affect blood flow to the brain. Parenchymal brain damage in preterm infants occurs mainly as a result of cytotoxicity due to tissue hypoxia, and cell death of immature oligodendrocytes. Changes in the brains of premature infants are determined by a bedside ultrasound examination of the head, using Volpe and de Vries' classification system to categorise the detected pathologies. Intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia usually remain asymptomatic: in cases of extensive brain damage, they can manifest with cognitive and motor developmental disorders. The treatment of hypoxic-ischemic brain damage focuses on the prevention of preterm birth and avoidance of other risk factors, that may predispose to parenchymal brain injury.

UVOD

Preživetje nedonošenčkov se je v razvitem svetu zaradi napredka v predporodni diagnostiki, izboljšani oskrbi nosečnic ter plovodov in poporodni oskrbi novorojenčkov v zadnjih desetletjih občutno povečalo. Kljub temu ugotavljajo večjo obolevnost preživelih nedonošenčkov, posebej tistih z zelo nizko gestacijsko starostjo (angl. *extremely low gestational age newborns*, ELGANs) oz. z zelo nizko porodno telesno maso (angl. *extremely low birth weight infants*, ELBWIs) (1–3).

Izjemna nedonošenost prizadene vse organe izredno občutljivega telesa nedonošenčkov, ki so zaradi prezgodnjega rojstva morfološko in funkcionalno nezreli. Med njimi v nezrelosti najbolj izstopajo možgani, ki se med sedmim tednom gestacije in rojstvom donošenega novorojenčka stopenjsko razvijajo.

Najpogostejši vzrok za poškodbo možganovine pri nedonošenčkih je hipoksično-ishemična okvara (HIO), kamor prištevamo znotrajprekatno krvavitev (angl. *intraventricular haemorrhage*, IVH), obprekatno levkomalacijo (angl. *periventricular leukomalacia*, PVL), obprekatni hemoragični infarkt (angl. *periventricular haemorrhagic infarction*, PVHI) in hipoksično-ishemično encefalopatijo (angl. *hypoxic-ischemic encephalopathy*, HIE) nedonošenosti (4, 5).

Omenjena klinična stanja največkrat nastopajo samostojno, izjemoma so lahko prisotna tudi hkrati.

IVH je najpogostejša oblika znotrajmožganske krvavitve pri nedonošenčkih. Nežen kapilarni pletež neposredno pod stranskima prekatoma (kavdotalamični kot) je pri nedonošenčkih posebej občutljiv na različne stresne dejavnike in lahko zato hitro zakrvavi. Takšna krvavitev se nemočno razširi v možganske prekate in povzroči IVH. Zaradi krvavitve v zarodno mrežo (germinalni matriks) pride do poškodbe in okvare predvsem prekurzorskih glialnih celic, kar ima hude posledice za kasnejši razvoj možganov. Pri približno 15 % nedonošenčkov z IVH pride zaradi stisnjenja terminalne vene, ki poteka skozi germinativni matriks in se izliva v veno Galeni, do venškega PVHI, ki je praviloma enostranski. V najtežjih primerih IVH lahko povzroči tudi razširitev prekatnih prostorov in hidrocefalus (3, 6, 7).

Najpogostejša nehemoragična parenhimska okvara možganovine zaradi nedonošenosti je PVL, ki primarno poškoduje belo možganovino ob stranskih možganskih prekatih. Bela možganovina je pri nedonošenčkih zaradi možgansko-žilne nezrelosti bistveno bolj občutljiva na nenadne in večje spremembe v arterijskem krvnem tlaku in prekrvitvi (8). Nevropatološka slika

se kaže bodisi z žariščno nekrozo bele možganovine in izgubo vseh celičnih elementov v prizadetem možganskem parenhimu, ki se sčasoma pogosto cistično preoblikuje, ali z difuzno poškodbo premielinizirajočih oligodendrocitov, ki se izrazi z reaktivno gliozo in hipomielinizacijo (8–10).

Na poškodbo bele možganovine, PVHI in IVH pomislimo pri zaostajanju v nevrološkem razvoju, ki je v zgodnji fazi otrokovega razvoja nespecifično. Velik delež nedonošenčkov do odpusta iz porodnišnice in v prvih mesecih življenja ne izrazi kliničnih znakov parenhimske okvare možganovine, zato je zlasti PVL ob odpustu iz porodnišnice neredko lahko prezrta (10).

EPIDEMIOLOGIJA

Po podatkih iz slovenskega Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema (NPIS) se v Sloveniji vsako leto rodi približno 1.400 nedonošenčkov, izmed katerih je okoli 260 oz. 19 % ELBWIs (telesna masa < 1.500 g) (10). Zaradi napredka v perinatologiji in neonatalni intenzivni medicini jih danes velika večina preživi, kar pomeni, da je višji tudi delež tistih, ki razvijejo poprodne zaplete, povezane z nedonošenostjo.

Incidenca IVH znaša 15–40 % in je obratno sorazmerna z gestacijsko starostjo novorojenčka (12). Med nedonošenčki rojenimi pred dopolnjenim 37. tednom, je približno 7 % takšnih, ki razvijejo IVH, medtem ko je med nedonošenčki, rojenimi pred dopolnjenim 28. tednom gestacije, takšnih kar 25 % (7, 8). Z vsakim dodatnim donošenim tednom se incidenca IVH zniža za 3,5 % (6).

Za okvaro bele možganovine so najbolj ogroženi zelo nezreli nedonošečki, pri katerih je incidenca PVL okoli 25 % (1). Celokupna svetovna incidenca PVL pri nedonošenčkih znaša 6–13 % (13).

DEJAVNIKI TVEGANJA

Dejavniki tveganja za poškodbo bele možganovine pri nedonošenčkih so številni. K okva-

ri običajno sočasno prispeva več predporodnih in poporodnih dejavnikov hkrati.

Možgansko-žilna nezrelost možganovine zaradi nedonošenosti

Možgansko-žilna nezrelost zaradi nedonošenosti je pomemben vzročni dejavnik za nastanek IVH in PVL. Lokalni avtoregulacijski mehanizmi uravnavanja prekrvitve možganov se dokončno vzpostavijo med 23. in 36. tednom gestacije (4, 12). Za nedonošenčke rojene pred 36. tednom je zaradi nerazvite tunike medije značilen tlačno pasiven krvni obtok. To pomeni, da v primeru hipoksije in sistemske hipotenzije niso zmožni vzdrževati zadostnega prekrvitvenega (perfuzijskega) tlaka in prekrvitve možganov, kar poveča verjetnost za HIO možganov.

Nerazvito žilje je poleg slabe sposobnosti avtoregulacije tudi izjemno ranljivo, zato že blaga nihanja znotrajlobanjskega krvnega tlaka in pretoka povzročijo natrganje in raztrganje nežnih kapilar. H krvavitvi je zaradi tanke žilne stene, odsotnosti bazalne membrane, tesnih stikov in drugih komponent krvno-možganske pregrade posebej nagnjen žilni pletež v germinalnem matriksu, ki se nahaja tik pod ependimom stranskega prekata med glavo repatega jedra (lat. *caput nucleus caudatus*) in talamusom, v t. i. kavdotalamičnem kotu. Zarodna mreža je razvojna struktura možganov, kjer poteka aktivna angiogeneza in nevrogeneza in od koder izhajajo progenitorne celice glije in nevronov. S trajanjem gestacije zarodna mreža počasi zamre, medtem ko je pri nedonošenčkih še vedno zelo aktivna. Za presnovno intenzivne procese je potreben stalni dotok hranil in kisika, ki ob nihanju krvnega tlaka in prekrvitve ni zadosten (2, 5, 13).

Predporodni dejavniki tveganja

Med najpomembnejše predporodne dejavnike tveganja sodita prezgodnji predčasn razpok plodovih ovojev (angl. *preterm premature rupture of membranes*, PPRM)

in horioamnionitis. Vnetje pri plodu izzove sistemski vnetni odziv, ki vnetnih dejavnikov v nezreli možganovini povzroči HIO (14, 15).

Zanimivi so izsledki raziskav, da imajo nedonošenčki mater z nosečniško hipertenzijo in preeklampsijo, ki sta sicer neodvisna dejavnika tveganja za parenhimsko okvaro možganovine, manj nevroloških okvar. Predvidevajo, da je delež manjši zaradi nevroprotektivnega zdravljenja s tokolitikom – magnezijevim sulfatom ($MgSO_4$), ki zmanjšuje krče maternice, in ustreznega glukokortikoidnega zdravljenja pred porodom (5, 12).

Zaenkrat še ni trdnih dokazov, da bi spol, rasa in večplodna nosečnost pomembno vplivali na pojavnost hudih nevroloških zapletov pri nedonošenčkih (7).

Poporodni dejavniki tveganja

Neposredni vzrok parenhimске poškodbe možganovine je arterijska hipotenzija. Zaradi nezrelosti srčno-žilnega sistema nedonošenčki slabše uravnavajo nihanja v arterijskem krvnem tlaku, do katerih lahko pridejo zapleti med in po porodu, kot so asfiksija, neonatalna sepsa, dehidracija, potreba po umetnem predihavanju in huda acidoza (2, 5). Tveganje za nevrološko okvaro je večje tudi ob prehitri popravi arterijske hipotenzije. Tekočinsko nadomeščanje skupaj z inotropnimi zdravili lahko povzroči prehiter porast arterijskega tlaka, ki poškoduje nežni kapilarni pletež v germinalnem matriksu in povzroči hemoragično poškodbo možganovine (7, 15, 16).

Zelo raziskana je povezava med dihalno stisko novorojenčka in nevrološko okvaro pri nedonošenčkih. Zaradi motene izmenjave plinov pride do hipoksije, ki je neposredni vzrok ishemične poškodbe možganovine. Tkivna hipoksija privede do presnovne acidoze, ki moti zlepljanje (agregacijo) trombocitov in strjevanje krvi (koagulacijo), kar še dodatno prispeva k parenhimski poškodbi možganovine (16–20).

Izrazite epizode apneje, dihalna stiska po rojstvu, asfiksija in drugi dihalni zapleti poleg hipoksije vodijo tudi v povišan delni tlak ogljikovega dioksida (hiperkapnijo). Hiperkapnija v možganski krvi vodi v vazodilatacijo in moti že tako neustrezno avto-regulacijo krvnega pretoka pri nedonošenčkih (14). Nezrelo možgansko žilje se ne more odzvati na povečano prekrvitev, kar vodi v porast znotrajžilnega tlaka in poškodbe občutljivega endotelija (12, 21).

Tudi intenzivno zdravljenje dihalne stiske z invazivnim umetnim predihavanjem vodi v HIO, saj pride do znižanega delnega tlaka ogljikovega dioksida (hipokapnija), ki deluje vazokonstriktorno in tako neposredno zmanjša možgansko-žilni pretok in prekrvitev (18, 21).

Vrsta poroda naj sicer ne bi odločilno vplivala na pojavnost HIO, vendar so Poryjo in sodelavci v večkohortni raziskavi iz leta 2018 ugotavljali, da je vaginalni porod povezan z večjo incidenco nevrološke okvare, najverjetneje zaradi deformacije glave in večjih hemodinamskih nihanj med vaginalnim porodom (22).

Genetski dejavniki za nastanek encefalopatije nedonošenosti

Danes še ni znano, do kolikšne mere genom prispeva k tveganju za parenhimsko poškodbo možganovine pri nedonošenčkih. Nekatere genske različice in mutacije, ki bi lahko prispevale k večji obolevnosti nedonošenčkov, so povzete v tabeli 1.

NEVROPATOLOGIJA ZNOTRAJPREKATNE KRVAVITVE

Krvavitev v germinalni matriks je prvi dogodek v patogenezi IVH, ki se lahko zaustavi, ostane zamejen in ne napreduje. Ependim, ki sprva preprečuje napredovanje IVH, pa lahko z večanjem volumna krvavitve počni in krvavitev se iz germinalnega matriksa razširi navznoter v prekatni sistem. Pri zelo obsežni krvavitvi lahko pride do zapore pretoka likvorske tekočine in zama-

Tabela 1. Pregled nekaterih genskih različic in mutacij, ki povečajo tveganje za parenhimsko možgansko okvaro (23–31). *TGFBR2* – angl. *transforming growth factor β receptor 2*, *ALK5* – angl. *transforming growth factor β receptor 1*, TGF- β – transformirajoči rastni dejavnik β (angl. *transforming growth factor β*), *ANX7* – angl. *annexin A7*, *G20210A* – sprememba gvanina v adenosin na mestu 20.210, *ARG506GLN* – sprememba arginina v glutamin na mestu 506, *EAAT2* – angl. *solute carrier family 1 member 2*, sod. – sodelavci.

Gen	Raziskave	Kodirana beljakovina	Posledica
<i>TGFBR2</i> , <i>ALK5</i>	Nguyen in sod., 2011; Kapitanovič in sod., 2012; Ment in sod., 2015	receptor za TGF- β	motena angiogeneza
<i>ANX7</i>	Abed in sod., 2013	aneksin 7	povečana vezava eritrocitov na endotelij, motnje v mikrocirkulaciji
<i>G20210A</i>	Ramenghi in sod., 2011; Poggi in sod., 2015	protrombin	protrombotično stanje
<i>ARG506GLN</i>	Komlosi in sod., 2005; Ramenghi in sod., 2011	dejavnik strjevanja krvi V, Leidenska mutacija	zavrta fibrinoliza, prokoagulantno stanje
<i>EAAT2</i>	Rajatileka in sod., 2018; Pregolato in sod., 2019	glutamatni prenašalec	ekscitotoksičnost, iztirjena homeostaza glutamata

šitve Pacchionijevih granulacij, kar onemogoča absorpcijo cerebrospinalne tekočine v krvni obtok. Posledica je razširjanje prekatov in zaporni posthemoragični hidrocefalus (PHH) (2, 3, 6).

Druga nevarnost, ki ogroža predvsem ELGANs, je zapora terminalne vene zaradi povišanega tlaka, ki ga ustvarja krvavitev. Posledično je moten odtok krvi iz medularnih ven v beli možganovini, kar privede do PVHI. Nasprotno od ishemičnega možganskega infarkta v poteku PVL je nekroza pri PVHI značilno asimetrična in običajno enostranska (5, 32). Zelo resen zaplet IVH je tudi nekroza možganskega mosta (lat. *pons*) zaradi HIO nevronov. Okvare v ponsu povzročijo dihalno odpoved in tako dodatno ogrožajo življenje nedonošenčka (5, 16).

NEVROPATOLOGIJA OBPREKATNE LEVKOMALACIJE

Bela možganovina se nahaja pod možgansko skorjo in poteka med stranskimi prekatami in sivo možganovino. Tvorijo jo celice glije in mielinizirani aksoni, ki se med seboj združujejo v proge. Celice glije so osrednji gradbeni element v razvoju možganovine,

saj sodelujejo pri procesih vaskularizacije, mielinizacije, nevrogeneze in sinaptogeneze. Vrh proliferacije dosežejo v zadnjem trimesečju, predvsem v področju bele možganovine, kjer poteka tudi diferenciacija oligodendrocitov (9, 15, 32). Oligodendrociti so vrsta podpornih celic osrednjega živčevja, katerih pglavitna vloga je tvorba mielina in izolacija ter opora aksonom v beli možganovini osrednjega živčevja.

Osrednji vzrok PVL je HIO bele možganovine ob prekatih. Zaradi nezadostne prekrvitve v celicah osrednjega živčevja nastajajo vnetni posredniki in citokini, ki povečajo aktivnost adhezijskih molekul in s tem spodbujajo obnovo možganovine oz. gliozo.

Razumevanje nastanka okvare bele možganovine pri PVL so olajšale raziskave živalskih modelov na mladičih, pri katerih so z delno zaporo karotidne ali popkove arterije izzvali hiperfuzijo osrednjega živčnega sistema in poskusne živali sočasno izpostavili hipoksičnemu okolju (33–35). Podoben odziv nezrelih oligodendrocitov in progenitornih celic v beli možganovini in obprekatnih pasovih so opazovali tudi pri poskusnih živalih, pri katerih so z lipopolisaharidom, izločenem iz po Gramu

negativnih bakterij, izzvali sistemski vnetni odziv, ki je sprožil tvorbo in izločanje različnih citokinov (36, 37). Cistične okvare v beli možganovini so bile dokazane tudi v primeru subkortikalne aplikacije N-metil-D-aspartata (NMDA) ali njegovih agonistov (ibotemat, kar kaže na sodelovanje NMDA-ekscitotoksičnosti v razvoju PVL (38, 39).

Celice mikroglije ob vnetju ali hipoksiji delujejo toksično na okoliško možganovino, saj se ob okvari in propadanju teh celic iz njih izločajo proinflammatory citokini in reaktivne kisikove spojine (angl. *reactive oxygen species*, ROS) ter dušikove spojine (angl. *reactive nitrogen species*, RNS). Te povzročijo membransko maščobno peroksidacijo in s tem neposredno toksično poškodbo nezrelih celic glije in nevronov spodnje plošče (angl. *subplate*), ki ležijo med možganovino stranskih prekatov in razvijajočo se možgansko skorjo. Področje nevronov spodnje plošče je izredno pomembno v razvijajočih možganih, ker so migracije nevronov skozi to področje skupaj s prihajajočimi talamokortikalnimi in kortikokortikalnimi aferentnimi nitji ključne za sinaptogenezo. Vnetje ali motnja v prekrvitvi tega področja lahko povzroči nedelovanje ali moteno delovanje receptorjev, kar lahko kasneje privede do številnih nepravilnosti v migraciji nevronov in posledično do bolezenskih stanj, kot so: shizencefalija, lizencefalija, pahigirija, polimikrogirija, heterotopija in žariščna cerebrokortikalna disgenезija.

Oligodendrociti so zaradi manjše aktivnosti antioksidativnih encimov (superoksid dismutaza, katalaza, glutation peroksidaza) bolj podvrženi oksidativnemu stresu (20, 32, 40). Apoptoza občutljivih nezrelih oligodendrocitov zažene začaran krog parenhimske okvare možganovine in povzroči sindrom lokalnega in sistemskega vnetnega odziva, ki dodatno aktivira mikroglijo in povzroči proliferacijo prekurzorskih oblik oligodendrocitov, ki pa se zaradi vnetnega dogajanja ne morejo diferencirati v zrele oblike. Pomanjkanje zrelih oblik oligoden-

drocitov kasneje vodi v hipomielinizacijo, moten nevrološki razvoj in encefalopatijo nedonošenosti (32, 33, 40).

Posebnost nezrele možganovine nedonošenčkov je tudi večje število izraženih glutamatnih receptorjev in prenašalcev, kar vodi v kopičenje zunajceličnega glutamata. Zaradi motenega delovanja natrijeve in kalijeve črpalke ob ishemičnem dogodku, koncentracija izvenceličnega glutamata še dodatno poraste, kar vodi v ekscitotoksičnost in osmotsko celično smrt občutljivih oligodendrocitov (20).

Patomorfološko je PVL podobna sliki infarkta zaradi zapore arterije, ki povzroči prekinitev dotoka kisika in tkivno hipoksijo. Zaradi odsotnosti anastomoz in kolateralnih žil, ki v primeru ishemije omogočajo preskrbo iz drugih delov žilja, je bela možganovina bistveno bolj občutljiva za hipoksične dogodke kot preostali deli možganovine (5, 14). Poleg tega se globoke strukture bele možganovine pri nedonošenčkih na spodnji strani prehranjujejo z navzgor potekajočimi končnimi vejami sprednje možganske arterije, na zgornji strani pa se prehranjujejo z navzdol potekajočimi vejami površinskih meningealnih arterij, s prebodnimi arterijami in vejami horioidnih arterij, ki izvirajo iz notranje karotidne arterije. To področje bele možganovine zaradi svojevrstne prekrvitve imenujemo prelomno področje oz. razvodje (angl. *watershed*), saj med seboj deli dve povirji končnih arterij. Zaradi odsotnosti anastomoz, ki bi v primeru hipoperfuzije iz drugih delov žilja omogočale prekrvitev, je to področje bistveno bolj občutljivo za hipoksično-ishemične dogodke kot preostali deli možganovine (5, 14).

Zaradi hipoksije pride v nadaljevanju do žariščne koagulacijske nekroze, ki se kaže s porušeno arhitekturo in izgubo homogenosti tkiva. Posebnost PVL na tej stopnji je citotoksični edem, ki daje poškodovanim področjem bel izgled. Sledi reaktivna aktivacija mikroglije in vdiranje makrofavog.

Oligodendrociti dokončno propadejo in pride do tvorbe kavitacij, ki dajejo cistični izgled PVL (1). Manjše nekrotične poškodbe praviloma ne tvorijo cist, temveč se celijo z gliozo, kar vodi v difuzno hipomielinizacijo in atrofijo bele možganovine ter posledično razširitev prekatov. Danes je difuzna komponenta PVL zaradi ustrežnejšega poporodnega intenzivnega zdravljenja in nege pogostejša od cistične PVL (40). Redko lahko več mesecev po HIO opazimo ishemične spremembe subkortikalne beline in možganske skorje (predvsem v področju možganskih sulkusov) ter spremljajočo atrofijo talamusa in bazalnih ganglijev (41).

PVL najpogosteje prizadene del asocijskega nitja zgornjega vzdolžnega cerebralnega snopa (lat. *fasciculus superior longitudinalis cerebri*) ob sprednjem rogu stranskega prekata, korono radiato, prečnik (lat. *corpus callosum*) ter predele ob temporalnem in okcipitalnem rogu stranskih prekatov (1, 41, 42). Poškodbe so praviloma enotne, obojestranske in simetrične.

DIAGNOZA

Spremembe na možganih nedonošenčkov ugotovljamo obposteljno z UZ-pregledom glave čez mehko tkivna okna v lobanji, tj. čez veliko in malo mečavo, temporalno okno in čez mastoidno okno. S preiskavo iščemo hiperehogena področja v možganskih prekatih in okoli njih, ki predstavljajo krvavi-

tev v ta predel, ishemično ali hemoragično okvaro možganovine ter kasneje vidno cistično spremenjeno obprekatno možganovino (43, 44). Natančnejše odkrivanje parenhimske poškodbe možganovine omogočata MRI in CT.

Poleg slikovnega dokaza možganske prizadetosti, se za neposredni dokaz patološkega dogajanja v osrednjem živčnem sistemu uporablja tudi določanje nevrospecifičnih beljakovin v serumu.

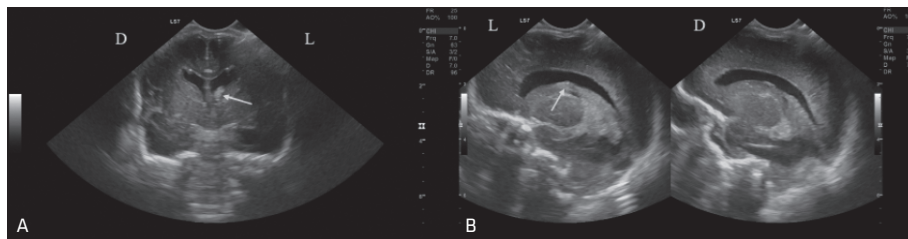
Slikovna diagnostika

Obposteljni UZ glave je zaradi enostavne uporabe, neinvazivnosti in odsotnosti ionizirajočega sevanja metoda izbora za postavitev diagnoze IVH in PVL. Pregled v koronarni in sagitalni ravnini praviloma opravimo prvi, nato tretji ter sedmi dan po porodu ter nato vsaj enkrat tedensko do odpusta iz porodnišnice (44, 45). Prag za zaznavo poškodbe z UZ je 0,5 cm, zato manjših in zgodnjih sprememb z UZ ne odkrijemo, lahko pa jih prikažemo z MRI (46).

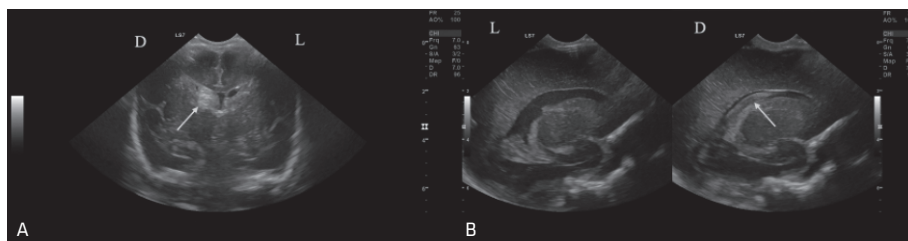
Delitev IVH temelji na izsledkih CT ali UZ-pregleda glave. Po Papilejevi delimo IVH glede na razsežnost krvavitve v področju prekatov, ki jo dokazujemo s CT glave, v štiri stopnje (tabela 2) (47). Podobno je Joseph Volpe leta 1981 razdelil IVH glede na UZ v tri stopnje (48). Ker je danes UZ glave mnogo bolj dostopen kot CT, so se uveljavili kriteriji po Volpeju (slike 1–3).

Tabela 2. Razdelitev IVH po Papilejevi in Volpeju (47, 48).

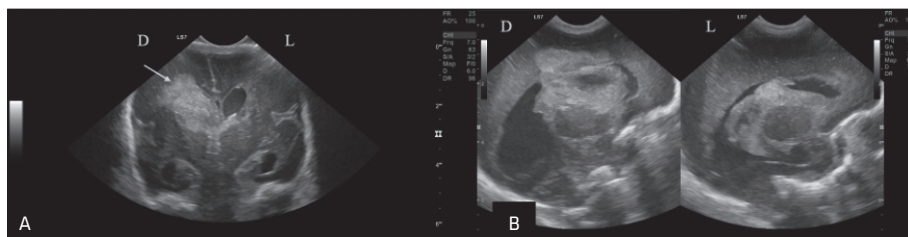
Stopnja	Kriteriji po Papilejevi	Kriteriji po Volpeju
1.	izolirana krvavitev v germinalni matriks oz. v subependimski matriks	izolirana krvavitev v germinalni matriks, lahko pridružena minimalna znotrajprekatna krvavitev, ki zavzema < 10 % prekatnega prostora
2.	krvavitev v prekatni sistem brez razširitve možganskih prekatov	znotrajprekatna krvavitev v 10–50 % prekatnega prostora
3.	znotrajprekatna krvavitev z razširjenimi prekatnimi prostori (ventrikulomegalija)	znotrajprekatna krvavitev v > 50 % prekatnega področja, ki razširja lateralni prekat
4.	krvavitev, ki se širi v možganski parenhim	obprekatni hemoragični infarkt, ki se kaže kot znotrajparenhimska hiperehogenost



Slika 1. UZ-posnetki glave v koronarni (a) in sagitalni (b) ravnini prikazuje znotrajprekatno krvavitev (IVH) prve stopnje levo. Hiperehogenost v kavdotalamičnem kotu (puščica) nakazuje na krvavitev v subependimski matriki.



Slika 2. UZ-posnetki glave v koronarni (a) in sagitalni (b) ravnini prikazujejo znotrajprekatno krvavitev (IVH) druge stopnje desno. Znotrajprekatna hiperehogenost (puščica) nakazuje na krvavitev v desni prekat brez razširitve možganskih prekatov.



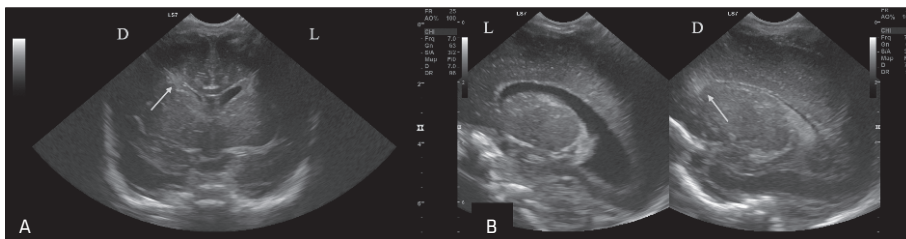
Slika 3. UZ-posnetki glave v koronarni (a) in sagitalni (b) ravnini prikazujejo znotrajprekatno krvavitev (IVH) tretje stopnje in obprekatni hemoragični infarkt (puščica) desno. Prekatni prostori so obojestransko razširjeni.

Glede na UZ spremembe je Linda S. de Vries leta 1992 razdelila PVL v štiri stopnje (tabela 3) (49). Zgodnji znaki PVL so

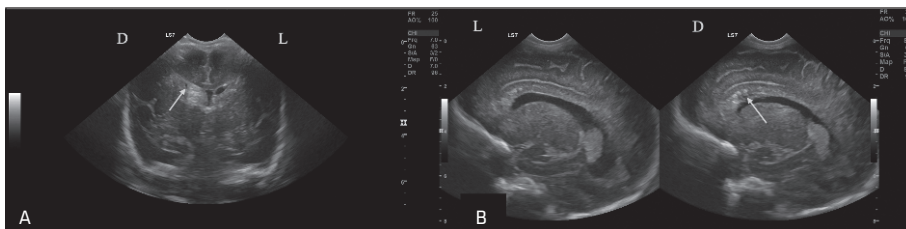
nespecifični in se kažejo kot hiperehogenost obprekatne beline v področju parietalnega lobusa (slika 4, slika 5).

Tabela 3. Razdelitev obprekatne levkomalacije po de Vriesovi (49).

Stopnja	Kriteriji
1.	obprekatna hiperehogenost vztraja najmanj sedem zaporednih dni
2.	majhne anehogene cistične spremembe v frontoparietalnem področju
3.	večje obprekatne ciste, ki se širijo okcipitalno in frontoparietalno
4.	prisotnost velikih subkortikalnih cističnih poškodb



Slika 4. UZ-posnetki glave v koronarni (a) in sagitalni (b) ravnini prikazujejo obprekatno levkomalacijo prve stopnje, ki se kaže kot difuzna hiperehogenost obprekatne beline (puščica).



Slika 5. UZ-posnetki glave v koronarni (a) in sagitalni (b) ravnini prikazujejo obprekatno levkomalacijo druge stopnje z začetno tvorbo cističnih sprememb (puščica).

Za PVL značilne spremembe se na MRI pri T1-poudarjenih sekvencah kažejo kot hipointenzivne in na T2-poudarjenih sekvencah kot hiperintenzivne obprekatne poškodbe (50). MRI natančno prikaže tudi nepravilno razširitev prekatov, stanjšanje prečnika in področja glioze (1, 44). Roalentsvan Rijn in sodelavci so leta 2001 v raziskavi, v kateri so primerjali uporabnost UZ in MRI dokazali, da je MRI za zgodnje ugotavljanje in spremljanje bolezni primernejša metoda, saj poleg zgodnjih sprememb PVL prej pokaže tudi spremembe v intenziteti in simetričnosti signala, ki so značilne za hujši potek bolezni in nevrolško okvaro (5, 51).

Serumski biološki označevalci

Serumski označevalci se zaenkrat v diagnostične namene še ne uporabljajo rutinsko, saj še nimamo trdnih dokazov o njihovi uporabnosti. Trenutno potekajo številne raziskave, s katerimi se trudijo ovrednotiti občutljivost, specifičnost in napovedno vrednost nekaterih serumskih beljakovin,

med katere sodijo glialna nitkasta kislja beljakovina (angl. *glial fibrillary acidic protein*, GFAP), aktivin A, Ca²⁺-vezavna beljakovina B iz skupine S100 (angl. *S100 calcium-binding protein B*, S100b), interleukin 6 (IL-6), transformirajoči rastni dejavnik β (angl. *transforming growth factor β* , TGF- β) in drugi (tabela 4) (52–65).

Eden izmed obetajočih serumskih bioloških označevalcev, ki se že uporablja za dokazovanje klinično neme možgansko-žilne ishemije in travmatske poškodbe možganovine pri odraslih, je GFAP (54, 66). GFAP je citoskeletni intermediarni filament, ki ga tvorijo zreli astrociti v osrednjem živčnem sistemu. V primeru možganske ishemije, mehanske ali drugačne poškodbe možganovine se prične proces astroglioze, ki vodi v povečano tvorbo in izločanje GFAP iz astrocitov. Ker je GFAP visokospecifična beljakovina, ki se nahaja izključno v možganovini, je primeren za uporabo kot biološki označevalec za zgodnje odkrivanje poškodbe možganovine. Povišane vrednosti GFAP lahko v krvi zaznamo že prvi dan

Tabela 4. Prikaz možnih bioloških označevalcev za ugotavljanje okvare bele možganovine pri nedonošenčkih (prirejeno po Andrikoupoulou in sodelavcih) (52–65). GFAP – glialna nitkasta kislja beljakovina (angl. *glial fibrillary acidic protein*), S100b – Ca²⁺-vezavna beljakovina B iz skupine S100 (angl. *S100 calcium-binding protein B*), IL-6 – interleukin 6, TGF-β – transformirajoči rastni dejavnik β (angl. *transforming growth factor β*), CCL-18 – citokin kemokin ligand 18 (angl. *cytokine chemokine ligand 18*), NfL – neurofilament lahke verige (angl. *neurofilament light chain*), sod. – sodelavci, Ca²⁺ – kalcijev ion.

Biološki označevalec	Raziskave	Funkcija	Lokacija dokazovanja
GFAP	Stewart in sod., 2013	specifični marker diferenciranih astrocitov	kri nedonošenčka
aktivin A	Florio in sod., 2006; Sania in sod., 2013	rastni dejavnik	urin nedonošenčka
S100b	Gazzalo in sod., 2001	vezavna beljakovina za Ca ²⁺	kri, urin nedonošenčka
IL-6	Heep in sod. 2003; Kassal in sod., 2004	citokin	kri nedonošenčka in matere
TGF-β	Whitelaw in sod., 1999; Chow in sod., 2005; Lipina in sod., 2010	citokin	cerebrospinalna tekočina nedonošenčka
CCL-18	Kallankari in sod., 2004	kemokin	kri nedonošenčka
eritrociti z ostanki jedra	Silva in sod., 2006	eritroblasti, prekurzorji zrelih eritrocitov	kri nedonošenčka
NfL	Depoorter in sod., 2018	ogrodna beljakovina nevronov	kri nedonošenčka

po porodu, vrednosti pa se v poteku spreminjajo sorazmerno obsegu možganske okvare (53, 54, 67).

Tudi aktivin A, transformirajoči rastni dejavnik, je posredni kazalec nevrološke okvare, saj se tvorba aktivina poveča po hipoksično-ishemičnih kapeh. Povišane vrednosti aktivina A v serumu in urinu ugotavljamo pri nedonošenčkih z visokim tveganjem za IVH (52, 55, 56). Podobno velja tudi za beljakovino S100b, ki jo v primeru nevrotoksične okvare sintetizirajo poškodovani astrociti (57). Zaradi poškodbe nevronov se pri neurodegenerativnih procesih v cerebrospinalno tekočino in krvni obtok sproščajo delci ogrodnih beljakovin, med katerimi so tudi neurofilamenti lahke verige (angl. *neurofilament light chain*, NfL). Uporabnost NfL so kot kazalec nevronske okvare pri nedonošenčkih v nedavni raziskavi potrdili Depoorter in sodelavci (65).

KLINIČNA SLIKA

Možganska prizadetost pri nedonošenčkih običajno poteka asimptomatsko, lahko pa se kaže nespecifično s povečano razdražljivostjo, odklanjanjem hrane, nezmožnostjo nadzorovanja in dvigovanja glave, hipotonijo in dihalnimi premori (3, 8, 10). Šele z napredovanjem bolezni ali ob obširnejši možganski poškodbi postane bolezen simptomatska.

Zgodnja klinična slika

Pri nedonošenčkih se izražena parenhimska okvara možganovine večinoma kaže nespecifično z odklanjanjem hrane, poslabšanjem respiratornega ali cirkulatornega stanja, hipotonijo, krči ali s povečano razdražljivostjo. Zelo redko se izrazi s sliko hude prizadetosti, ki poteka s stuporjem, komo, generaliziranimi toničnimi napadi ali tetraparezo (2, 5, 10).

Pozna klinična slika

Klinično nema parenhimska okvara možganovine se v otroški dobi lahko izrazi s kognitivno in/ali motorično manjrazvitostjo. Pri klinični oceni nevrorazvojne stopnje so nam v pomoč diagnostične lestvice, kot sta Lestvica zgodnjega razvoja Bayley III in Denverški razvojni presejalni test, s katerimi ugotavljamo kognitivne, socialne, čustvene in motorične spretnosti oz. motnje otrok.

Zaradi izgube progenitornih celic glije in motene mielinizacije so prisotne zlasti motnje pomnjenja in govora, pogosto so pridružene tudi blage do zmerne motnje vida (32). Ishemična okvara nezrelih povezovalnih vlaken, ki potekajo v prečniku, je povezana z izrazitim nevropsihološkim primanjkljajem, ki se kaže z motnjami v motorični koordinaciji in pozornosti, ter s prilagoditvenimi motnjami (68, 69).

IVH prve in druge stopnje se običajno pri otrocih klinično ne izrazi. IVH tretje stopnje se pri tretjini primerov kaže kot zmerni kognitivni upad, pogosto je pridružena tudi motorična prizadetost. Zaradi razširitve prekatnih prostorov pride do pritiska na obprekatno belino in poškodbe piramidnih vlaken, kar povzroči hipotonijo, hiperrefleksijo in motnje v koordinaciji (43). IVH četrte stopnje povečini spremljajo zapleti in pri približno 60 % nedonošenčkov pušča hude nevrološke posledice (7, 43).

PVL prve stopnje v 90 % ne napreduje ter se kasneje v poteku klinično ne izrazi, ostanejo le znaki, vidni na UZ, npr. diskretna razširitev prekatnih prostorov. PVL višje stopnje poškoduje pretežno medialno nitje možgansko-hrbtnjačnih prog, ki nadzorujejo funkcijo spodnjih okončin, zato se v večini primerov kaže s spastično diplegijo. Če so poškodovana tudi lateralna vlakna, so lahko ohromele tudi zgornje okončine (4). PVL druge in tretje stopnje se tako lahko kaže s spastično diplegijo in zmernim kognitivnim upadom, medtem ko četrta

stopnja neizogibno povzroča mikrocefalijo s hudo kognitivno manjrazvitostjo in spastično kvadriplegijo (13).

Klinično pomembna razširitev prekatnih prostorov, PVHI in cistična PVL so neodvisni dejavniki tveganja za duševno in motorično manjrazvitost, saj povzročajo hudo prizadetost ne glede na stopnjo IVH oz. PVL (6, 43).

Približno polovica nedonošenčkov s parenhimsko okvaro možganovine kasneje v otroštvu izrazi znake cerebralne paralize. Najpogosteje se kaže kot spastična diplegija (50 %) ali kvadriplegija (25 %), redkeje kot hemiplegija ali monoplegija (70). Večje tveganje za razvoj cerebralne paralize (spastična diplegija, hemiplegija in kvadriplegija) imajo nedonošenčki s cistično obliko PVL in večjimi poškodbami v parietookcipitalni obprekatni belini (43).

Zapleti

Obsežna krvavitev v prekatni sistem, ki povzroči razširitev prekatnih prostorov pri 25 % nedonošenčkov z IVH, vodi v zaporni hidrocefalus, ki se kaže z bradikardijo zaradi povišanega znotrajlobanjskega tlaka. Hidrocefalus pri nedonošenčkih zaradi nezraščanih lobanjskih šivov povzroči izbočenje mečav in v skrajnem primeru makrocefalijo, zato so rutinske meritve prekatnega oz. ventrikelskega indeksa (VI), tj. razdalje med stransko steno stranskega prekata in falksom (lat. *falx cerebri*) v koronarni ravnini, pretokov z doplerskim UZ ter spremljanje obsega glave obvezen del spremljanja poteka bolezni. Neredko se IVH zaplete s posthemoragičnim hidrocefalusom, ki se klinično izrazi šele v otroški dobi (slika 6) (43).

Resen zaplet IVH je tudi PVHI, ki pogosto povzroča hudo kognitivno prizadetost, spastično diplegijo in je povezan s slabšim izidom zdravljenja (6, 43).

Če je znotrajprekatna krvavitev zelo obsežna, lahko vodi v anemijo, motnje strjevanja krvi ali hemoragični šok.



Slika 6. Obojestranska posthemoragična razširitev možganskih prekatov.

Smrtnost

Preživetje nedonošenčkov je obratno sorazmerno s stopnjo možganske poškodbe. Delež nedonošenčkov, ki umre zaradi znotrajprekatne krvavitve visoke stopnje ali njenih zapletov, znaša med 27 % in 50 %, medtem ko je smrtnost IVH prve in druge stopnje bistveno nižja (5 %) (70). PVL neposredno praviloma ne povzroči smrti nedonošenčka.

ZDRAVLJENJE

V obravnavi nedonošenčka s parenhimsko poškodbo možganovine imata glavno vlogo preventivno in podporno zdravljenje. S takšnim pristopom se želimo izogniti nastanku parenhimske poškodbe možganovine in poslabšanju nevrološkega stanja ter izboljšati izid zdravljenja. Preventivno zdravljenje obsega preprečevanje prezgodnjega poroda in obporodnih zapletov. Podporno zdravljenje je usmerjeno v popravo hipoksemije, hiperkapnije, hipotenzije, acidoze, dehidracije in anemije. Treba je paziti, da z zdravljenjem ne povzročamo prehudih nihanj, ki povečajo tveganje za možgansko poškodbo in okvaro.

Preprečevanje

Najpomembnejši ukrep je preprečevanje prezgodnjega poroda in predporodno zdravljenje z glukokortikoidi. Standardno je indicirano zdravljenje z deksametazonom (8 mg im./12 ur) štirikrat ali betametazonom (14 mg im./24 ur) dvakrat pred 32. tednom gestacije. Glukokortikoidi stabilizirajo žilje v germinalnem matriksu in tako nepo-

sredno zmanjšujejo incidenco hemoragične možganske okvare (16, 71). Wei in sodelavci so v članku leta 2016 potrdili, da so nedonošenčki mater, ki pred porodom niso prejele standardnega odmerka deksametazona, 1,4-krat pogosteje razvili IVH. Ugotovili so tudi, da je 45 % nedonošenčkov razvilo celo hudo obliko IVH, tj. obliko tretje ali četrte stopnje, medtem ko je bilo med nedonošenčki zdravljenih mater takšnih le 29 % (71, 72).

Pomembno je tudi aktivno iskanje, zgodnje odkrivanje in antibiotično zdravljenje horioamnionitisa in drugih vnetnih dogajanj, ki bi lahko pri plodu povzročili sepsa (17, 18).

Farmakološko zdravljenje

V sodobni medicinski doktrini farmakološko zdravljenje parenhimske in hemoragične možganske poškodbe še ni uveljavljeno kot standardno zdravljenje. Na podlagi patofiziologije nastanka parenhimske poškodbe možganovine so raziskovalci predpostavljali, da bi lahko nevrološko okvaro preprečevali z lovilci prostih radikalov (angl. *free radical scavengers*), npr. alopurinolom, ki preprečujejo oksidativni stres in s tem poškodbo nezrelih oligodendrocitov (71).

S številnimi kliničnimi raziskavami so želeli dokazati tudi uporabnost eritropoetina (EPO) in darbepoetina v zdravljenju parenhimske poškodbe možganovine. Celice glije, nevroni in endotelijske celice ob hipoksiji namreč povečajo izražanje EPO-receptorjev, ne pride pa do vzporedno

povečanega izločanja EPO, kar povzroči apoptozo celic z izpostavljenimi nezasedenimi receptorji. Izsledki iz živalskih modelov kažejo, da EPO poleg tega učinkuje antioksidativno in protivnetno, posredno pa poveča preživetje predvsem oligodendroglije in tako zmanjša nevrološko okvaro (71, 73, 74).

Indometacin, zaviralec tvorbe prostaglandinov, ki se sicer pri nedonošenčkih uporablja za zapiranje Botallovega voda, naj bi deloval nevroprotektivno in zmanjšal incidenco hude IVH, vendar pa dokazov o njegovi profilaktični uporabnosti zaenkrat še primanjkuje (75, 76).

Magnezij, ki se rutinsko že uporablja kot tokolitik za preprečevanje prezgodnjega poroda, dokazano zmanjšuje ekscitotoksičnost NMDA in zaradi inhibicije signalne poti jedrnega transkripcijskega dejavnika κ B (angl. *nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B cells*, NF- κ B) deluje protivnetno (77, 78).

Obetajoče je tudi zdravljenje s popkovničnimi matičnimi celicami, ki pri živalskih modelih dokazano zmanjšuje pojavnost PHH in preprečuje možgansko okvaro po hudi IVH. Matične celice imajo poleg samoobnovitvene zmožnosti namreč tudi protivnetne učinke (79).

Ob ugotovljeni možganski okvari je ključno vzdrževanje možganske prekrvitve (vzdrževanje optimalnega srednjega arterijskega tlaka za gestacijsko starost nedonošenčka) in ustrezne glikemije.

Kirurško zdravljenje

Vloga kirurške obravnave nedonošenčkov s hemoragično in parenhimsko poškodbo možganovine je zaenkrat polna nasprotujočih se domnev, saj še ni dokazov o koristnem učinku na preprečevanje poslabšanja bolezni in boljšem izidu zdravljenja.

Kirurško interventno zdravljenje je omejeno na zdravljenje zapletov IVH, tj. PHH.

Praviloma PHH spontano izzveni, pri manjšem deležu nedonošenčkov pa hidrocefalus vztraja. Interventno zdravljenje razširitve prekatnih prostorov je indicirano, ko VI doseže 97. percentilo VI za ustrezno gestacijsko starost nedonošenčka (80). Za zmanjševanje znotrajlobanjskega tlaka se pri teh nedonošenčkih lahko odločimo za lumbalno ali zunanjo prekatno drenažo cerebrospinalne tekočine (5).

ZAKLJUČEK

Najpogostejši klinično-patološki sliki okvare možganovine v nedonošenosti sta IVH, ki izvira iz krvavitve v germinalnem matriksu, in PVL, za katero je značilna fokalna nekroza in difuzna glijoza. K tveganju za ishemično možgansko okvaro prispevajo predporodni in poporodni dogodki, nihanje arterijskega krvnega tlaka, motnje prekrvitve zaradi motenj avtoregulacije, sistemski vnetni odzivi in sproščanje vnetnih posrednikov. Z obposteljno UZ-preiskavo glave odkrivamo zgodnje in pozne posledice IVH in PVL (razširitev prekatnih prostorov, PHH, cistične poškodbe in področja hiperehogenosti v možganovini). V zadnjem desetletju se je tako povečalo zanimanje za posredne kazalce možganske poškodbe, s katerimi bi omogočili zgodnejše odkrivanje nedonošenčkov, ki so ogroženi za nastanek parenhimske okvare možganov in razvoj nevrološke okvare. Parenhimska okvara možganovine je povezana z visoko obolevnostjo, hudo kognitivno manjrazvitostjo in cerebralno paralizo. Zdravljenje je danes usmerjeno zlasti v preprečevanje možganske okvare (najpogosteje s preventivno uporabo glukokortikoidov pri nosečnicah, ki jim grozi prezgodnji porod), zdravljenje vnetij (horioamnionitis), izogibanje obporodnim dihalnim zapletom (npr. asfiksiji) in preprečevanje nihanja arterijskega krvnega tlaka pri novorojenčku.

LITERATURA

1. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: Mechanism of disease. *Pediatr Res.* 2010; 67 (1): 1–8.
2. Novak CM, Ozen M, Burd I. Perinatal brain injury: Mechanisms, prevention and outcomes. *Clin Perinatol.* 2018; 45 (2): 357–75.
3. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res.* 2001; 50 (5): 553–62.
4. Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy. In: Volpe JJ. *Neurology of the newborn*, 5th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008. p. 248–589.
5. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2015; 136 (6): 1132–43.
6. Szpecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, et al. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation: Retrospective analysis of risk factors. *Childs Nerv Syst.* 2016; 32 (8): 1399–404.
7. Bass WT. Periventricular leukomalacia. *Neoreviews.* 2011; 12 (2): 76–84.
8. Inage YW, Itoh M, Takashima S. Correlation between cerebrovascular maturity and periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol.* 2000; 22 (3): 204–8.
9. Lee YA. White matter injury of prematurity: Its mechanisms and clinical features. *J Pathol Transl Med.* 2017; 51 (5): 449–55.
10. Perinatalni informacijski sistem Republike Slovenije: Živorjeni in mrtvorjeni z nizko in zelo nizko porodno težo po starosti matere [internet]. Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2018 [citirano 2020 Jun 27]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/publikacije/letopisi/2018/2.2_porodi_in_rojstva_2018_koncna2.pdf.
11. Choi JY, Rha DW, Park ES. The effects of the severity of periventricular leukomalacia on the neuropsychological outcomes of preterm children. *J Child Neurol.* 2016; 31 (5): 603–12.
12. Rhee CJ, da Costa CS, Austin T, et al. Neonatal cerebrovascular autoregulation. *Pediatr Res.* 2018; 84 (5): 602–10.
13. Ortinau C, Neil J. The neuroanatomy of prematurity: Normal brain development and the impact of preterm birth. *Clin Anat.* 2015; 28 (2): 168–83.
14. Blume HK, Li CI, Loch CM, et al. Intrapartum fever and chorioamnionitis as risks for encephalopathy in term newborns. *Dev Med Child Neurol.* 2008; 50 (1): 19–24.
15. Waitz M, Nusser S, Schmid MB, et al. Risk Factors associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants with ≤ 28 weeks gestational age. *Klin Padiatr.* 2016; 228 (5): 245–50.
16. Kakita H, Hussein MH, Yamada Y, et al. High postnatal oxidative stress in neonatal cystic periventricular leukomalacia. *Brain Dev.* 2009; 31 (9): 641–8.
17. Lee JY, Kim HS, Jung E, et al. Risk factors for periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants. *J Korean Med Sci.* 2010; 25 (3): 418–24.
18. Ahya KP, Suryawanshi P. Neonatal periventricular leukomalacia: Current perspectives. *Res Rep in Neonatol.* 2018; 2018 (8): 1–8.
19. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: A complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol.* 2009; 8 (1): 110–24.
20. Lee J, Hong M, Yum SK, et al. Perinatal prediction model for severe intraventricular hemorrhage and the effect of early postnatal acidosis. *Childs Nerv Syst.* 2018; 34 (11): 2215–22.
21. Laptook AR. Birth asphyxia and hypoxic-ischemic brain injury in the preterm infant. *Clin Perinatol.* 2016; 43 (3): 529–45.
22. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, et al. PROGRESS study consortium and NGFN - Nationales Genomforschungsnetz Deutschland. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev.* 2018; 116: 1–8.
23. Nguyen HL, Lee YJ, Shin J, et al. TGF- β signaling in endothelial cells, but not neuroepithelial cells, is essential for cerebral vascular development. *Lab Invest.* 2011; 91 (11): 1554–63.
24. Kapitanović Vidak H, Catela IV, Hović T, et al. The association between proinflammatory cytokine polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Cytokine.* 2012; 58 (1): 57–64.
25. Ment LR, Ádén U, Bauer CR, et al. Gene targets for ivh study group and the neonatal research network. genes and environment in neonatal intraventricular hemorrhage. *Semin Perinatol.* 2015; 39 (8): 592–603.
26. Abed M, Balasaheb S, Towhid ST, et al. Adhesion of annexin 7 deficient erythrocytes to endothelial cells. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e56650.

27. Ramenghi LA, Fumagalli M, Groppo M, et al. Germinal matrix hemorrhage: intraventricular hemorrhage in very-low-birth-weight infants: The independent role of inherited thrombophilia. *Stroke*. 2011; 42 (7): 1889–93.
28. Poggi C, Giusti B, Gozzini E, et al. Genetic contributions to the development of complications in preterm newborns. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0131741.
29. Komlosi K, Havasi V, Bene J, et al. Increased prevalence of factor V Leiden mutation in premature but not in full-term infants with grade I intracranial haemorrhage. *Biol Neonate*. 2005; 87 (1): 56–9.
30. Rajatileka S, Odd D, Robinson MT, et al. Variants of the EAAT2 glutamate transporter gene promoter are associated with cerebral palsy in preterm infants. *Mol Neurobiol*. 2018; 55 (3): 2013–24.
31. Pregnolato S, Chakkarapani E, Isles AR, et al. Glutamate transport and preterm brain injury. *Front Physiol*. 2019; 10: 417.
32. Volpe JJ, Kinney HC, Jensen FE, et al. The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant. *Int J Dev Neurosci*. 2011; 29 (4): 423–40.
33. Back SA, Han BH, Luo NL, et al. Selective vulnerability of late oligodendrocyte progenitors to hypoxia-ischemia. *J Neurosci*. 2002; 22 (2): 455–63.
34. Rice JE, Vannucci RC, Brierley JB. The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat. *Ann Neurol*. 1981; 9 (2): 131–41.
35. Skoff RP, Bessert DA, Barks JD, et al. Hypoxic-ischemic injury results in acute disruption of myelin gene expression and death of oligodendroglial precursors in neonatal mice. *Int J Dev Neurosci*. 2001; 19 (2): 197–208.
36. Debillon T, Gras-Leguen C, Vérielle V, et al. Intrauterine infection induces programmed cell death in rabbit periventricular white matter. *Pediatr Res*. 2000; 47 (6): 736–42.
37. Eklind S, Mallard C, Leverin AL, et al. Bacterial endotoxin sensitizes the immature brain to hypoxic-ischaemic injury. *Eur J Neurosci*. 2001; 13 (6): 1101–6.
38. Marret S, Mukendi R, Gadisseux JF, et al. Effect of ibotenate on brain development: an excitotoxic mouse model of microgyria and posthypoxic-like lesions. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1995; 54 (3): 358–70.
39. McDonald JW, Silverstein FS, Johnston MV. Neurotoxicity of N-methyl-D-aspartate is markedly enhanced in developing rat central nervous system. *Brain Res*. 1988; 459 (1): 200–3.
40. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008; 93 (2): 153–61.
41. Banker JC, Larroche JC. Periventricular leukomalacia of infancy. A form of neonatal anoxic encephalopathy. *Arch Neurol*. 1962; 7 (5): 386–410.
42. Benjak V, Culjat M, Pavlović M, et al. Changes of the corpus callosum in children who suffered perinatal injury of the periventricular crossroads of pathways. *Coll Antropol*. 2008; 32 (1): 25–9.
43. Dorner RA, Burton VJ, Allen MC, et al. Preterm neuroimaging and neurodevelopmental outcome: a focus on intraventricular hemorrhage, post-hemorrhagic hydrocephalus, and associated brain injury. *J Perinatol*. 2018; 38 (11): 1431–43.
44. Dudink J, Jeanne Steggerda S, Horsch S, et al. State-of-the-art neonatal cerebral ultrasound: technique and reporting. *Pediatr Res*. 2020; 87 (1): 3–12.
45. Annink KV, de Vries LS, Groenendaal F, et al. The development and validation of a cerebral ultrasound scoring system for infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Pediatr Res*. 2020; 87 (1): 59–66.
46. Counsell S, Rutherford M, Cowan F, et al. Magnetic resonance imaging of preterm brain injury. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003; 88 (4): 269–74.
47. Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978; 92 (4): 529–34.
48. Volpe, Joseph J. A Classification of Neonatal Intracranial Hemorrhage. *N Engl J Med*. 1981; 305: 284.
49. De Vries LS, Eken P, Dubowitz L. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res*. 1992; 49 (1): 1–6.
50. Sie LT, Van der knaap MS, van Wezel-Meijler G, et al. Early MR features of hypoxic-ischemic brain injury in neonates with periventricular densities on sonograms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21 (5): 852–61.
51. Roelants-van Rijn AM, Groenendaal F, Beek FJ, et al. Parenchymal brain injury in the preterm infant: comparison of cranial ultrasound, MRI and neurodevelopmental outcome. *Neuropediatrics*. 2001; 32 (2): 80–9.
52. Andrikopoulou M, Almalki A, Farzin A, et al. Perinatal biomarkers in prematurity: Efmaly identification of neurologic injury. *Int J Dev Neurosci*. 2014; 36: 25–31.
53. Chalak LF. Inflammatory Biomarkers of Birth Asphyxia. *Clin Perinatol*. 2016; 43 (3): 501–10.
54. Stewart A, Tekes A, Huisman TA, et al. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker for periventricular white matter injury. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 209 (1): 27.e1–7.

55. Florio P, Perrone S, Luisi S, et al. Increased plasma concentrations of activin a predict intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *Clin Chem*. 2006; 52 (8): 1516–21.
56. Sannia A, Zimmermann LJ, Gavilanes AW, et al. Elevated activin A urine levels are predictors of intraventricular haemorrhage in preterm newborns. *Acta Paediatr*. 2013; 102 (10): e449–54.
57. Gazzolo D, Bruschetini M, Lituania M, et al. Increased urinary S100B protein as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants: Correlation with the grade of hemorrhage. *Clin Chem*. 2001; 556 (47): 1836–8.
58. Heep A, Behrendt D, Nitsch P, et al. Increased serum levels of interleukin 6 are associated with severe intraventricular haemorrhage in extremely premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003; 88 (6): F501–4.
59. Kassal R, Anwar M, Kashlan F, et al. Umbilical vein interleukin-6 levels in very low birth weight infants developing intraventricular hemorrhage. *Brain Dev*. 2005; 27 (7): 483–7.
60. Whitelaw A, Christie S, Pople I. Transforming growth factor-beta1: A possible signal molecule for posthemorrhagic hydrocephalus. *Pediatr Res*. 1999; 46 (5): 576–80.
61. Chow LC, Soliman A, Zandian M, et al. Accumulation of transforming growth factor-beta2 and nitrated chondroitin sulfate proteoglycans in cerebrospinal fluid correlates with poor neurologic outcome in preterm hydrocephalus. *Biol Neonate*. 2005; 88 (1): 1–11.
62. Lipina R, Reguli S, Nováčková L, et al. Relation between TGF-beta 1 levels in cerebrospinal fluid and ETV outcome in premature newborns with posthemorrhagic hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*. 2010; 26 (3): 333–41.
63. Kallankari H, Kaukola T, Ojaniemi M, et al. Chemokine CCL18 predicts intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *Ann Med*. 2010; 42 (6): 416–25.
64. Silva AM, Smith RN, Lehmann CU, et al. Neonatal nucleated red blood cells and the prediction of cerebral white matter injury in preterm infants. *Obstet Gynecol*. 2006; 107 (3): 550–6.
65. Depoorter A, Neumann RP, Barro C, et al. Neurofilament Light Chain: Blood Biomarker of Neonatal Neuronal Injury. *Front Neurol*. 2018; 9: 984.
66. Ekingen E, Yilmaz M, Yildiz M, et al. Utilization of glial fibrillary acidic protein and galectin-3 in the diagnosis of cerebral infarction patients with normal cranial tomography. *Niger J Clin Pract*. 2017; 20 (4): 433–7.
67. Yang Z, Wang KK. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci*. 2015; 38 (6): 364–74.
68. Kostović I, Kostović-Srzić M, Benjak V, et al. Developmental dynamics of radial vulnerability in the cerebral compartments in preterm infants and neonates. *Front Neurol*. 2014; 5: 139.
69. Nosarti C, Rushe TM, Woodruff PW, et al. Corpus callosum size and very preterm birth: relationship to neuropsychological outcome. *Brain*. 2004; 127 (9): 2080–9.
70. Milligan DW. Outcomes of children born very preterm in Europe. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010; 95 (4): 234–40.
71. McNally MA, Soul JS. Pharmacologic Prevention and Treatment of Neonatal Brain Injury. *Clin Perinatol*. 2019; 46 (2): 311–25.
72. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, et al. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (11): CD005495.
73. Juul SE, Pet GC. Erythropoietin and neonatal neuroprotection. *Clin Perinatol*. 2015; 42 (3): 469–81.
74. Rangarajan V, Juul SE. Erythropoietin: Emerging role of erythropoietin in neonatal neuroprotection. *Pediatr Neurol*. 2014; 51: 481–8.
75. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 2010 (7): CD000174.
76. Foglia EE, Roberts S, Stoller JZ, et al. Trial of indomethacin prophylaxis in preterms investigators. Effect of prophylactic indomethacin in extremely low birth weight infants based on the predicted risk of severe intraventricular hemorrhage. *Neonatology*. 2018; 113 (2): 183–6.
77. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017; 14 (10): 1–24.
78. Lingam I, Robertson NJ. Magnesium as a neuroprotective agent: A review of its use in the fetus, term infant with neonatal encephalopathy, and the adult stroke patient. *Dev Neurosci*. 2018; 40 (1): 1–12.
79. Park WS, Sung SI, Ahn SY, et al. Optimal timing of mesenchymal stem cell therapy for neonatal intraventricular hemorrhage. *Cell Transplant*. 2016; 25 (6): 1131–44.
80. Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Arch Dis Child*. 1981; 56 (12): 900–4.