

INTRAKRANIJSKA ULTRASONOGRAFIJA U DIJAGNOSTICI PERINATALNOG OŠTEĆENJA MOZGA

INTRACRANIAL ULTRASONOGRAPHY IN DIAGNOSTICS OF PERINATAL BRAIN LESIONS

Vlatka Mejaški-Bošnjak, Vlasta Đuranović, Tomislav Gojmerac, Goran Krakar

SAŽETAK

U radu je prikazan pregled dijagnostičkih mogućnosti intrakranijske ultrasonografije mozga u novorođenčadi, napose u dijagnostici i praćenju ishoda perinatalnog oštećenja mozga: peri-intra-ventrikularnog krvarenja (PV-IVH) u nedonoščadi, hipoksično-ishemičnog oštećenja u došlošene i nedonešene novorođenčadi te fokalnog ishemičnog oštećenja tipa infarkta velikih cerebralnih arterija (najčešće ACM). Navedena je patogeneza pojedinih tipova perinatalnog oštećenja mozga, incidencija, stupnjevanje te ultrazvučni dijagnostički kriteriji.

Ultrazvučne preglede potrebno je obavljati u određenom vremenskom slijedu, i za dijagnostiku peri-intraventrikularnih krvarenja i za dijagnostiku hipoksično-ishemičnih oštećenja mozga.

Tip, opseg i lokalizacija oštećenja određuju prognozu neurorazvojnog ishoda novorođenčadi s perinatalnim oštećenjem mozga, pa u tom smislu povoljnu prognozu imaju blaži stupnjevi krvarenja, dok su neurorazvojna odstupanja povezana s hipoksično-ishemičnim oštećenjem mozga i težim stupnjevima krvarenja. Periventrikularna leukomalacija najčešći je uzrok neurorazvojnih odstupanja u djece, napose je cistična često povezana s cerebralnom paralizom.

KLJUČNE RIJEČI: Intrakranijska ultrasonografija, perinatalno oštećenje mozga, peri-intraventrikularno krvarenje, hipoksično-ishemično oštećenje mozga, prognoza neurorazvojnog ishoda

ABSTRACT

We present an overview of intracranial ultrasonography in neonates and infants, particularly in the diagnostics of perinatal brain haemorrhagic and hypoxic-ischemic lesions, focal vascular lesions in preterm and term neonates, as well as the follow up of structural reorganization. The pathogenesis of all mentioned lesions is related to perinatal risk factors, leading to disturbed perfusion of the brain (hypo/hyperperfusion), precipitated by poor autoregulation of cerebral blood flow and immaturity of cerebral vessels.

The grading system, ultrasonographic diagnostic criteria and the timing of the diagnostics for both periventricular and hypoxic ischemic lesions are considered.

The type, size and localisation of perinatal lesions predict the prognosis of neurodevelopmental outcome. Peri-intraventricular haemorrhages of lower grade have a favourable prognosis; whereas neurodevelopmental disorders are related to a more severe grade of intraventricular haemorrhages and hypoxic ischemic lesions. Periventricular leukomalacia is the most common type of neurodevelopmental disorders, whereby the cystic form is in most cases related to cerebral palsy.

KEY WORDS: Intracranial ultrasonography, perinatal brain lesion, peri-intraventricular hemorrhage, hypoxic-ischaemic brain lesion, prognosis of neurodevelopmental outcome

Perinatalni neurorizični čimbenici¹ patogenetski najčešće dovode do hemoragičnog i/ili hipoksično-ishemičnog oštećenja mozga. Nedonoščad je posebno ugrožena skupina novorođenčadi za nastanak hemoragičnog i

hipoksično-ishemičnog oštećenja mozga, a incidencija navedenih ozljeda to je veća što je niža gestacijska dob, tj. što je nedonoščad nezreljija.² Unatoč stalnom poboljšanju intenzivne njege i terapije nedonoščadi, još se uvijek procjenjuje da 20–30% nedonoščadi ima perinatalno oštećenje mozga, najčešće krvarenje.³ Nedonoščad je tako izrazito podložna perinatalnom oštećenju mozga zbog razvojnog stadija i nezrelosti cerebralnih vaskularnih struktura, kao i mehanizma regulacije cerebralne cirkulacije,^{3, 4} te selektivne maturacijski ovisne vulnerabilnosti priventrikularne bijele tvari.⁵⁻⁸

Ustanova: Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16

Prispjelo: 15.11.2004.

Prihvaćeno: 30.11.2004.

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Vlatka Mejaški-Bošnjak, dr. med., Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za pedijatriju, Odjel neuropedijatrije, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, Hrvatska

PERI-INTRAVENTRIKULARNO KRVARENJE (PV-IVH) U NEDONOŠČADI

Najčešće je mjesto nastanka krvarenja u nedonoščadi **germinativni matriks**, embrionalna struktura koja prema kraju gestacije postupno nestaje, ali još postoji između 26. i 32. tjedna gestacije, a nalazi se ispod prednjih rogova lateralnih komora, no može se širiti i prema straga.⁹ Iz tog mjesta krvarenje se može širiti prema okolnim peri- i intraventrikularnim strukturama, stoga govorimo o zasebnom entitetu **peri-intraventrikularnog krvarenja (PV-IVH)** nedonoščadi.¹⁰⁻¹²

Incidencija PV-IVH ovisi o gestacijskoj dobi. Procjenjuje se da oko 70% svih PV-IVH nastaje do 3. dana, a 90% u prvih 7 dana nakon porođaja.¹³

Ograničeno krvarenje u germinativni matriks najblaži je oblik **subependimnog krvarenja (SEH)**, a daljnjim širenjem dolazi do prodora krvi u ventrikularni sustav pa nastaje **intraventrikularno krvarenje (IVH)** manjeg ili većeg opsega. Opsežno krvarenje može se širiti iz germinativnog matriksa i u okolni parenhim, periventrikularnu bijelu tvar i/ili bazalne ganglije. Tako nastaje **intraparenhimsko krvarenje (IPH)**. Naziv **peri-intraventrikularno krvarenje (PV-IVH)** prikladan je jer obuhvaća sva moguća mjesta krvarenja u nedonoščadi, koja počinju u germinativnom matriksu, uključujući njihovo širenje.

Među mnogim do sada predloženim klasifikacijama za stupnjevanje PV-IVH, najviše se rabi klasifikacija prema Papile i sur.,¹⁰ tj. stupnjevanje I-IV, pri čemu **I. stupanj** odgovara **SEH-u**, **II. stupanj IVH** manjeg opsega **bez dilatacije komora**, **III. stupanj** opsežnom **IVH s dilatacijom komora**, a **IV. stupanj intraparenhimskom krvarenju** (slika 1 a, b).

Ultrasonografija posjeduje veliku senzitivnost i specifičnost u dijagnostici PV-IVH, koja uspoređena s CT-om ili obdukcijom iznosi oko 95%.

SEH, tj. krvarenje prvog stupnja u germinativni matriks, ako je izolirano, može se jednostavno dijagnosticirati ultrazvukom. U tipičnim slučajevima prikazuje se kao hiperehogeno okruglasta tvorba vidljiva i u frontalnim i sagitalnim presjecima u subependimnom području na razini n. caudatusa ili u području talamokaudalne brazde. U području germinativnog matriksa, SEH može biti jednostran ili obostran, ili je s druge strane prisutno opsežnije krvarenje. Manji SEH može se potpuno resorbirati tijekom nekoliko tjedana, a veći ostavljaju subependimnalne ciste, što se može vidjeti ponavljanim ultrazvučnim pregledima. Velika većina PV-IVH u nedonoščadi otpada na ova najblaža krvarenja koja obično prolaze klinički nezamjetljivo.

Početni SEH može tijekom idućih dana prelaziti u opsežnije krvarenje, što treba kontrolirati ultrazvukom.



Slika 1a, b Intraventrikularno krvarenje II (IVH 2) – u frontalnom (a) i sagitalnom (b) presjeku – hiperehogeni sadržaj u komorama obostrano

Figure 1a, b *Intraventricular haemorrhage grade II (IVH 2) - in frontal (a) and sagittal (b) section - hyperechogenic mass in ventricles bilaterally*

Ako se krvarenje iz subependimnog germinativnog matriksa širi u komore, nastaje **IVH**.

Svježiji **IVH III.** stupnja homogeno je hiperehogeno i opsežno krvarenje, ispunjava poput odljeva i širi komore, što se vidi i u sagitalnim i frontalnim presjecima. Ponavljanim ultrazvučnim pregledima tijekom nekoliko idućih dana, zapažaju se promjene nalaza, tj. postupno nestajanje ugruška od homogeno hiperehogenog, preko stadija u kojem još postoji ehogen rub ugruška,

dok je unutrašnjost hipoehogena. Nakon tog stadija dolazi do daljnjeg smanjivanja i retrakcije ugruška, a nadomještava ga anehogeni cerebrosposinalni likvor.

Vrlo opsežan IVH dovodi najčešće do **posthemoragične dilatacije komora (PHVD)**, koja stoga može biti prolazna ili progresivna, pa je u posljednjem slučaju riječ o posthemoragičnom hidrocefalusu.¹⁴

Približno 80% posthemoragičnih dilatacija komora se stabilizira, od toga 1/3 spontano, u nešto više od jedne trećine djelovanjem nekirurške terapije sprječava se razvoj posthemoragičnog hidrocefalusa. Pritom se dimenzije lateralnih komora potpuno normaliziraju ili ostaje neprogresivna dilatacija lateralnih komora zbog atrofičnih promjena moždanog parenhima, tzv. **ventrikulomegalija**. Za razliku od progresivne, "opstruktivne" posthemoragične dilatacije komora u slučaju ventrikulomegalije, tj. dilatacije komora zbog atrofije mozga, dilatirane komore imaju normalan oblik, neravne konture, uz čestu asimetriju oblika i dimenzija, nema povećanja intrakranijskog tlaka, niti poremećaja perfuzije cirkulacije mozga, a porast opsega glave je često smanjen.^{11,14}

Procjenjuje se da 8–22% posthemoragičnih ventrikularnih dilatacija prijeđe u posthemoragični hidrocefalus koji zahtijeva neurokirurško liječenje, tj. operativni zahvat derivacije likvora šantom. Nakon provedenoga neurokirurškog liječenja, ponavljanim ultrasonografskim pregledima može se kontrolirati položaj šanta te evaluirati uspjeh liječenja, tj. smanjenje i postupnu normalizaciju dimenzija komora, odnosno nastanak komplikacija liječenja šantom.

U donošene novorođenčadi IVH nastaje rijetko, u 4–5% djece, i obično je samo pokazatelj teške osnovne bolesti novorođenčeta, npr. asfiksije, sepse ili drugih kliničkih stanja koja mogu dovesti do poremećaja perfuzije mozga i/ili hemoragične dijateze, npr. bolesti jetre ili hematološke bolesti.

IV. stupanj krvarenja, tj. intraparenhimsko krvarenje (IPH), prikazuje se ultrazvukom kao homogena hiperehogena masa koju čini intraventrikularno krvarenje i krvarenje u okolni parenhim. Intraparenhimsko krvarenje obično je jednostrano.

U donošene novorođenčadi intraparenhimsko krvarenje može nastati kao komplikacija tromboembolije u tijeku kakve teže osnovne bolesti koja se komplicira diseminiranom intravaskularnom koagulopatijom ili policitemijom, npr. sepsa, asfiksija, prirodna srčana greška i dr. Najčešće je sjedište tromboembolije a. cerebri medija u čijem vaskularnom oskrbnom području dolazi do hemoragičnog infarkta i krvarenja. Ultrasonografski se to oštećenje prikazuje u akutnoj fazi nakon oštećenja nehomogenom hiperehogenošću različite

veličine, čiji smještaj odgovara vaskularnom opskrbnom području a. cerebri medije (slika 2 a, b).

Neurorazvojni ishod nedonoščadi s PV-IVH ovisi o stupnju krvarenja, a ponajviše o strukturnim oštećenjima moždanog parenhima koje ostavljaju. SEH i IVH II obično ne ostavljaju značajnija strukturna oštećenja, najčešće je riječ o manjim subependimskim cistama u slučaju SEH-a, ili blagoj asimetričnoj dilataciji komora s ehogenijim rubovima i/ili intraventrikularnim septama u slučaju blagog IVH-a. Većina studija neurorazvojnog praćenja djece s PV-IVH-om, stupnja SEH i IVH II, koja ne ostavljaju strukturna oštećenja, imaju povoljan neurorazvojni ishod, a to znači u više od 80% te djece potpuno uredan ishod. Stoga se SEH i IVH II zajedničkim imenom nazivaju "nekomplikiranim krvarenjima", uzimajući u obzir činjenicu da ne ostavljaju ni strukturna niti neurorazvojna odstupanja.¹⁵⁻¹⁷

Intraventrikularna krvarenja težeg stupnja, tj. IVH III, imaju nepovoljniju prognozu jer ostavljaju u velikoj većini slučajeva strukturna oštećenja u rasponu od ventrikulomegalije umjerenog do težeg stupnja zbog atrofičnih promjena periventrikularnog parenhima, ili se pak dodatno kompliciraju razvojem posthemoragičnog hidrocefalusa. Većina te djece ima blaža ili teža neurorazvojna odstupanja, najčešće neuromotorni poremećaji tipa spastične cerebralne paralize ili blažega neuromotornog odstupanja. Stoga je nužno neurorazvojno praćenje djece s težim stupnjevima krvarenja te njihovo uključivanje u terapijske postupke ako pokazuju odstupanja u razvoju motorike, jer je uz prisutnost posthemoragičnih strukturnih oštećenja mozga malo vjerojatno da će ta odstupanja biti prolazna.^{15,16,18}

Nedonoščad s IPH-om koji ostavlja posthemoragičnu porencefaliju, imaju hemiparezu spastičnog ili miješanog tipa zbog parenhimske destrukcije periventrikularnih kortikospinalnih putova ili strijatuma. Porencefalija koja nastaje zbog tromboembolične komplikacije vaskularnog područja, najčešće a. cerebri medije, uvjetuje teško i višestruko neurološko odstupanje te djece, tipa spastične cerebralne paralize, epilepsije, a u opsežnijih oštećenja i intelektualnog deficita te poremećaja senzoričke.^{15,16,18}

HIPOKSIČNO-ISHEMIČNO PERINATALNO OŠTEĆENJE MOZGA

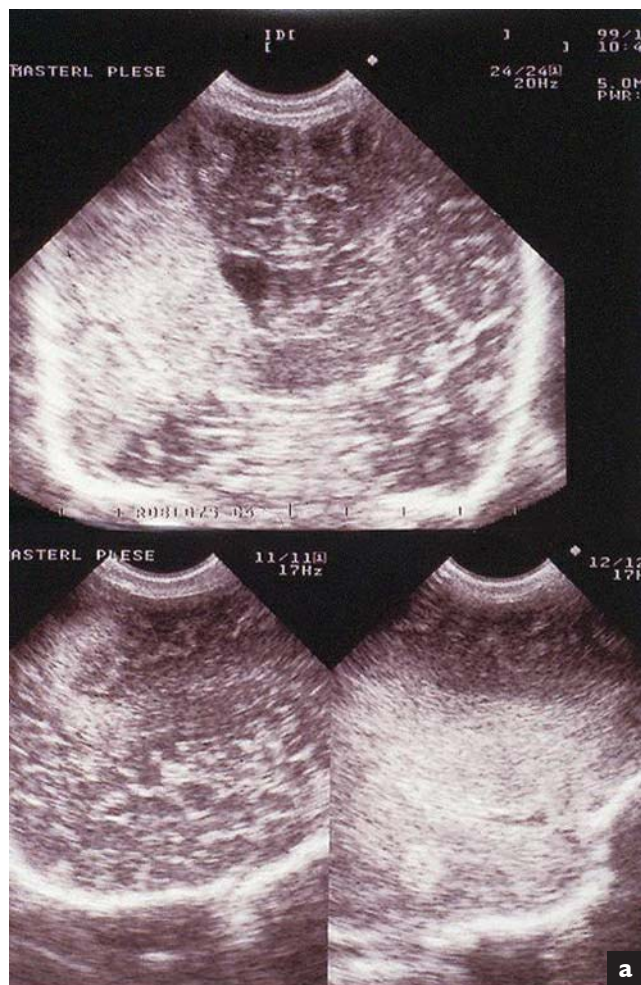
Dok je peri-intraventrikularno krvarenje zastupljeno u 20–30% nedonoščadi, hipoksično-ishemično oštećenje mozga zastupljeno je u 7–26% nedonoščadi.¹⁹

Periventrikularna leukomalacija (PVL) lokaliziran je oblik hipoksično-ishemičnog oštećenja u nedonoščadi, a uzrokovana je ishemijom zbog hipoperfuzije periventrikularne bijele tvari. Ultrazvukom se

može razlikovati odnosno pratiti više razvojnih stadija PVL-a; prema Weisglas-Kuperus: PVL 1 "flares" (nekavitirajuća manja trokutasta periventrikularna hiperehogenost); PVL 2 "flares" s ventrikulomegalijom; PVL 3 opsežna periventrikularna hiperehogenost koju slijedi policistična transformacija.²⁰

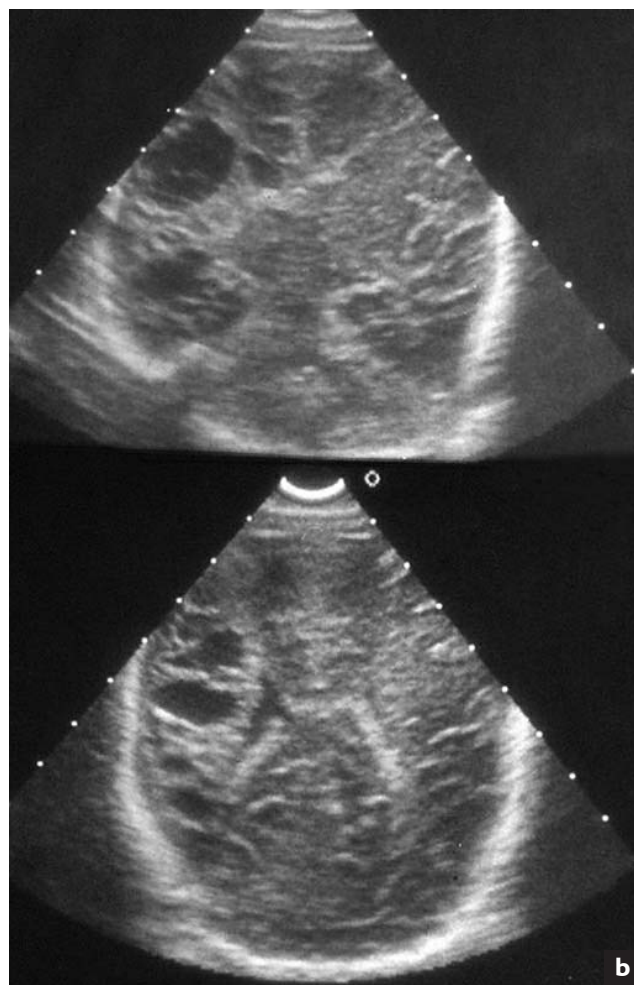
Kliničke studije neurorazvojnog praćenja djece s PVL-om, pokazale su da ta skupina djece ima loš neuro-razvojni ishod, a gotovo neizostavne sekvele jesu spastična cerebralna paraliza, a nekada i pridružena neuro-razvojna odstupanja.¹⁹

Neurološki ishod djeteta s PVL-om predodređuje lokalizacija lezije, njezina veličina i vrsta, tj. cistična ili



Slika 2a Frontalni presjek u novorođenačkoj dobi – akutni stadij s hiperehogenim promjenama parenhima i promijenjenom sonografskom strukturom u vaskularnom području opskrbe a. cerebri medije (gore). Drugi parasagitalni presjek lijeve strane i isti presjek infarkt zahvaćenog područja (dolje).

Figure 2a Frontal section in neonatal age - acute stage with hyperechogenic parenchymal changes and altered sonographic structure in vascular supply of a. cerebri media (top). Second parasagittal section left and the same section of infarctus affected area (below)



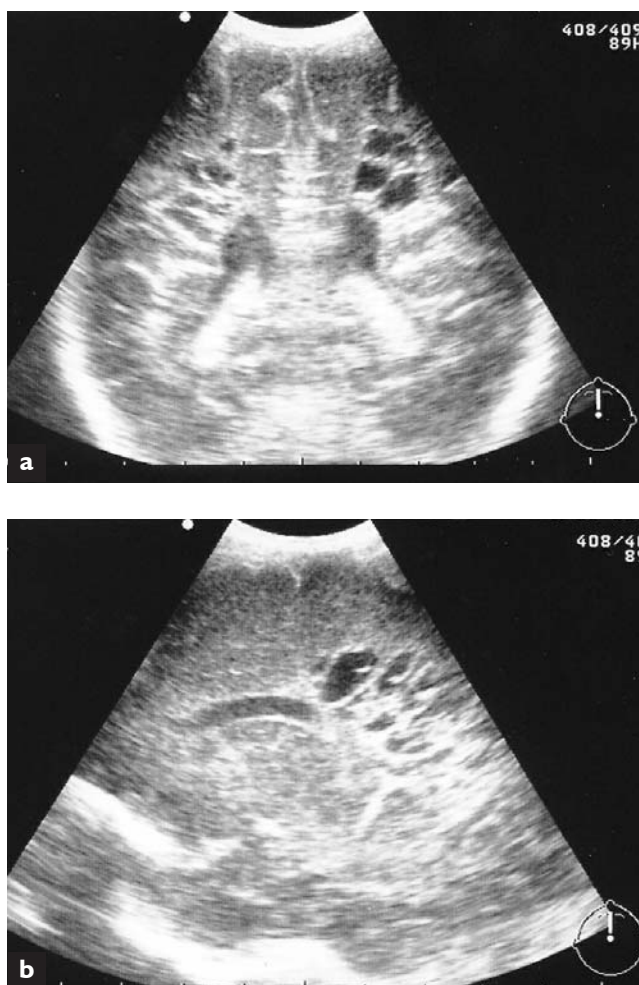
Slika 2b Infarkt a. cerebri medije nakon 3 mjeseca pokazuje stvaranje multiplih šupljina u infarkt zahvaćenom parenhimu

Figure 2b Infarctus a. cerebri mediae after 3 months showing formation of multiple cavities in infarctus area

nekavitirajuća. Posebno nepovoljnu prognozu ima obostran frontalni i okcipitalni cistični PVL koji predstavlja neuropatološki korelat spastične diplegije ili tetrapareze, pri čemu manje opsežan, frontalni PVL uvjetuje spastičnu diplegiju, a obostran okcipitalni cistični PVL spastičnu tetraparezu s pridruženim neuro-razvojnim odstupanjem^{19,21} (slika 3 a, b).

Necistični je PVL obično praćen blažim oblicima cerebralne paralize, te je njegova ultrasonografska dijagnostika od velike praktične važnosti. Ranim uključivanjem djece s tim tipom PVL-a u medicinsku gimnastiku, može se postići značajno funkcionalno poboljšanje.

Hipoksično-ishemično oštećenje mozga u terminu rođene novorođenčadi pokazuje značajne razlike u



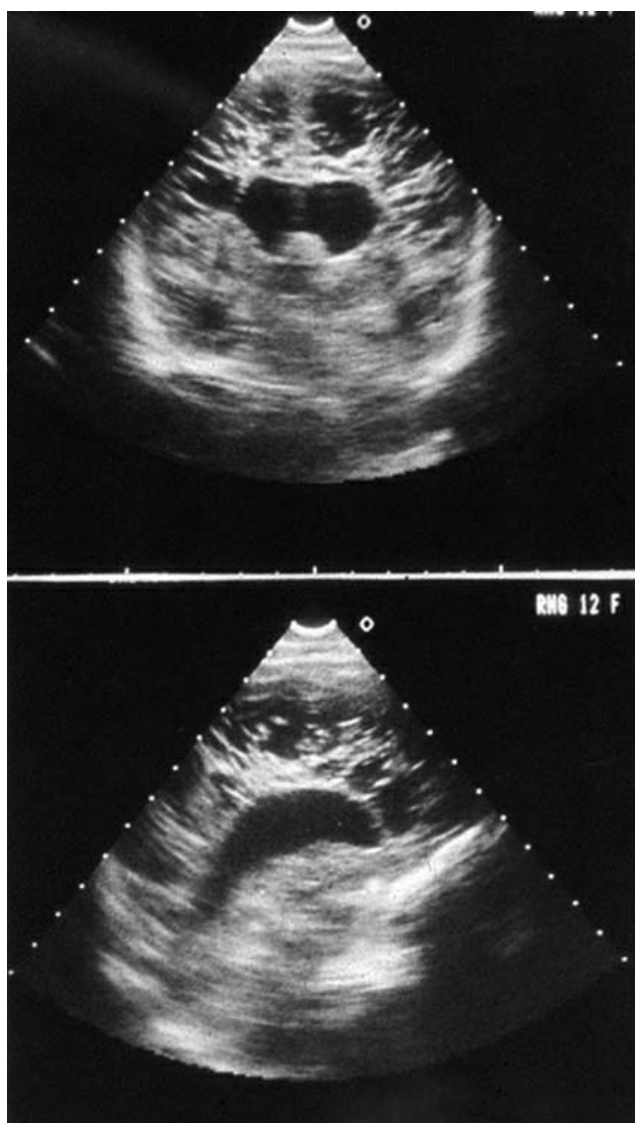
Slika 3a, b Cistični obostran PVL u području trigonuma u frontalnom (a) i u sagitalnom presjeku (b) u dobi od 5 tjedana.

Figure 3a, b Cystic bilateral PVL in trigonum area in frontal (a) and sagittal (b) section at the age of 5 weeks

pogledu zastupljenosti i razmještaja u odnosu na istovrsno perinatalno oštećenje mozga nedonoščadi. Incidencija hipoksično-ishemične encefalopatije težih stupnjeva iznosi 1–5/1000 donošene novorođenčadi. Razmještaj hipoksično-ishemičnih oštećenja mozga pokazuje izrazitu predilekciju za područja korteksa i supkortikalne bijele tvari (kortiko-supkortikalno područje), a u težim slučajevima oštećenjem mogu biti zahvaćeni bazalni gangliji i moždano deblo.²²

Razlikujemo dva osnovna tipa hipoksično-ishemičnog oštećenja:

- **Selektivna nekroza neurona** koja nastaje zbog izrazite *podložnosti neurona* korteksa, bazalnih ganglija i moždanog debla *prema hipoksiji*.²³



Slika 4 UZV nalaz subkortikalne leukomalacije u dobi od 12 tjedana s cističnim promjenama u čitavoj subkortikalnoj bijeloj tvari

Figure 4 US findings of subcortical leukomalation at the age of 12 weeks with multiple cystic changes affecting whole subcortical white matter

- **Supkortikalna leukomalacija (SCL)**, pretežno *ishemično oštećenje mozga*, graničnog vaskularnog opskrbnog područja triju velikih cerebralnih arterija, koji se očituje brojnim sitnim cističnim infarktima u području supkortikalne bijele supstancije, najčešće simetrično, obostrano pretežno parasagitalno²³ (slika 4).

U slučaju **razvoja SCL-a** naziru se već nakon nekoliko tjedana mrljasta hipoehogena područja, osobito u supkortikalnoj bijeloj supstanciji. Nakon nekoliko idućih tjedana, počinju se razvijati cistične promjene pa-

rasagitalno, unutar još uvijek izrazito ehogenog parenhima mozga. Konačan nalaz SCL-a prisutan je oko 12. tjedna, dajući supkortikalnoj bijeloj supstanciji tipičan izgled saća, tj. multiplih cisti. U drugim slučajevima djece s hipoksično-ishemičnom encefalopatijom, nakon faze edema pri kontrolnim ultrazvučnim pregledima, u iduća tri mjeseca u dojenačkom razdoblju postupno proširivanje fisure interhemisferike i okolnih subarahnoidnih prostora, govori o razvoju **kortikalne atrofije**. Kortikalna atrofija je strukturni završni stadij različitih prethodnih tipova lezija, uključujući nekrozu neurona korteksa.²⁴

Oba tipa hipoksično-ishemične lezije mozga u terminu rođene djece (kortikalna nekroza i supkortikalna leukomalacija) dovode do značajnog poremećaja u razvoju kore mozga te se klinički očituju mikrocefalijom.^{25,26}

Hipoksično-ishemična oštećenja mozga u donošene novorođenčadi su rijetka, ali su jedan od najčešćih uzroka neuroloških odstupanja, koja su obično višestruka (neuromotorni, mentalni razvoj, smetnje u ponašanju, epilepsija) odražavajući oštećenje korteksa.^{25, 26}

Većina studija praćenja neurorazvojnog ishoda djece s hipoksično-ishemičnom encefalopatijom, ističu općenito nepovoljnu prognozu te djece.

Ultrazvučni nalaz hipoksično-ishemičnih oštećenja omogućuje identifikaciju djece koja će imati lošu prognozu. To posebno vrijedi za SCL, razvoj koje se ultrasonografijom može dijagnosticirati u prvim tjednima nakon hipoksično-ishemične encefalopatije, u koje vrijeme beziznimno sva zahvaćena djeca imaju cerebralnu paralizu tetraparetskog tipa, a predominantna zahvaćenost ekstremiteta ovisi o opsegu SCL-a. Unatoč rano primijenjenoj medicinskoj gimnastici, nema funkcionalnog oporavka, što znači da difuzni obostrani infarkti bijele tvari mozga ne mogu biti reorganizirani neuroplastičnim procesima. Sva djeca sa SCL-om imaju epilepsiju, većina mioklonu i klinički se prezentiraju kao Westov sindrom, potom oštećenja senzoričke, najčešće vida.^{25,26}

Kortikalna atrofija različitog stupnja, koju susrećemo kao ultrazvučni nalaz u donošene djece s asfiksijom, može imati varijabilno prognostičko značenje (višestruka teža odstupanja ili blaža neurorazvojna odstupanja). Ako je prisutno teže neuromotorno odstupanje, ono ima tetraparetski obrazac i više zahvaća gornje ekstremitete, no tijekom vremena pokazuje postupan funkcionalan oporavak.

Neurorazvojni ishod djece s fokalnom ishemičnom lezijom najčešće područja a. cerebri medije, također je nepovoljan zbog spastične kontralateralne hemipareze, ali i pridruženih neurorazvojnih odstupanja, napose epilepsije.^{27,28}

INDIKACIJE ZA TRANSFONTANELNU ULTRASONOGRAFIJU U PERINATALNO NEURORIZIČNE DJECE

Transfontanelna ultrasonografija omogućuje dijagnostiku i praćenje ishoda perinatalnog oštećenja mozga. Zbog poznatih prednosti u odnosu prema drugim dijagnostičkim metodama, kao što su CT i MRI pretraga mozga, a to su prije svega dijagnostička pouzdanost i jednostavnost primjene, ultrasonografiju smatramo pretragom izbora u dijagnostici perinatalnog oštećenja u ovoj specifičnoj populaciji perinatalno ugrožene djece.

Zbog izrazite podložnosti perinatalnom oštećenju mozga, ultrasonografiju treba provesti u *sve nedonoščadi, osobito one gestacijske dobi ispod 35 tjedana*. Ultrasonografiju treba provesti i u *terminske novorođenčadi s asfiksijom*, napose s kliničkom slikom hipoksično-ishemične encefalopatije, perinatalnom infekcijom, novorođenčadi s intrauterinim zastojeom rasta te majki s dijabetesom i Rh izoimunizacijom i drugim stanjima koja dovode do hemoragijske dijateze.

LITERATURA

1. Levene MI, Fawer CL, Lamont RF. Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Arch Dis Child* 1982;57:410.
2. Berger R, Garnier Y. Pathophysiology of perinatal brain injury. *Brain Res Rev* 1999;30:107-134.
3. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*, 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2001.
4. Milligan DWA. Failure of autoregulation and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Lancet* 1980;1:896-98.
5. Armstrong D, Norman MG. Periventricular leukomalacia in neonates: Complications and sequelae. *Arch Dis Child* 1974;49:367-75.
6. Takashima S, Tanaka K. Development of cerebrovascular architecture and its relationship to periventricular leukomalacia. *Arch Neurol* 1978;35:11-6.
7. Evrard P. Pathophysiology of perinatal brain damage. *Dev Neurosci* 2001;23:171-174.
8. Bhutta AT, Anand KJS. Vulnerability of the developing brain. Neuronal mechanisms. *Clin Perinatol* 2002;29:357-372.
9. Lou H, Volpe JJ. Pathogenesis of hypoxic-ischemic encephalopathy and germinal matrix haemorrhage. U: Robertson NRC, ed. *Textbook of neonatology*. Edinburgh: Churchill-Livingstone. 1986;pp 543-5.
10. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffer H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular haemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500g. *Pediatrics* 1978;92:529-34.
11. Grant EG. Sonography of the premature brain: intracranial haemorrhage and periventricular leukomalacia. *Neuroradiology* 1986;28:476-79.
12. Grant EG, Wong W, Tessler, Perrella R. Cerebrovascular ultrasound imaging. *Clinics of North America* 1988;26:1111-32.

13. Partridge JC, Babcock DS, Steichen JJ, Bokkyung KH. Optimal timing for diagnostic cranial ultrasound in low birth-weight infants: Detection of intracranial hemorrhage and ventricular dilatation. *J Pediatrics* 1983;102:281-7.
14. Levene MI, Starte DR. A longitudinal study of post-haemorrhagic ventricular dilatation in the newborn. *Arch Dis Child* 1981;56:905-10.
15. Lukinović N. Ultrazvučni pregled u dijagnozi i prognozi periventrikularnog krvarenja frontalnog režnja nedonoščadi. Sveučilište u Zagrebu: Medicinski fakultet 1986, Disertacija.
16. Mejaški-Bošnjak V. Neurorazvojno praćenje perinatalno ugrožene djece s ventrikulomegalijom. Sveučilište u Zagrebu: Medicinski fakultet 1989, Disertacija.
17. Williams ML, Lewandowski LJ, Coplan J, D'Eugenio DB. Neurodevelopmental outcome of preschool children born preterm with and without intracranial hemorrhage. *Develop Med Child Neurol* 1987;29:243-9.
18. Levene MI. Cerebral ultrasound and neurologic impairment: telling the future. *Arch Dis Child* 1990;65:469-71.
19. De Vries LS, Dubowitz LMS. Cystic leukomalacia in preterm infant: Site of lesion in relation to prognosis. *Lancet* 1985;2:1075-6.
20. Weisglas-Kuperus, Baerts W et al. Neonatal cerebral ultrasound, neonatal neurology and perinatal conditions as predictors of neurodevelopmental outcome in very low birth-weight infants. *Early Human Develop* 1990;31:131-148.
21. Fawer C, Diebold P, Calame A. Periventricular leukomalacia and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Arch Dis Child* 1987;62:30-6.
22. Levene MI, Kornberg J, Williams THC. The incidence and severity of post-asphyxial encephalopathy in full-term infants. *Early Hum Dev* 1985;11:21-26.
23. Hill A, Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy. In: Robertson NRC (Eds) *Textbook of neonatology*. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1986.
24. Takashima S, Armstrong DL, Becker LE. Subcortical leukomalacia. Relationship to development of the cerebral sulcus and its vascular supply. *Arch Neurol* 1978;35:470-472.
25. Mejaški-Bošnjak V, Bešenski N, Lujčić L et al. Hypoxic-ischemic brain damage in term neonates – the relation of neurodevelopmental handicap to cranial ultrasound findings. *Neurologia Croatica* 1993;41:117-129.
26. Mejaški-Bošnjak V, Bešenski N, Đuranović V et al. Cerebral palsy in children with subcortical leukomalacia. *Neurologia Croatica* 1994;43:221-31.
27. Đuranović V, Mejaški-Bošnjak V, Duplančić R et al. Cranial ultrasonography and pulsating color doppler in the diagnostics of perinatal cerebral infarctions in infants. *Neurologia Croatica* 1994;47:105-118.
28. De Vries LS, Groenendaal F, Eken P, van Haastert IC, Rademaker KJ, Meiners LC. Infarcts in the vascular distribution of the middle cerebral artery in preterm and full term infant. *Neuropediatrics* 1997;28:88-96.