

# **LA RISONANZA MAGNETICA CEREBRALE NEL NEONATO PRETERMINE DI PESO MOLTO BASSO (VLBW): INDICAZIONI CLINICHE E SIGNIFICATO PROGNOSTICO**

## **INTRODUZIONE**

Negli ultimi 30 anni si è assistito a numerosi passi avanti nella medicina perinatale e nelle cure neonatali, portando ad un drastico miglioramento della sopravvivenza dei bambini di peso molto basso alla nascita (VLBW).

I dati di sopravvivenza dei VLBW degli ultimi anni sono molto incoraggianti (circa 85%<sup>1</sup>); purtroppo gli studi di follow-up a medio-lungo termine presentano dati piuttosto preoccupanti di disabilità a lungo termine. Gli autori riportano dati riguardanti disabilità maggiori, quali paralisi cerebrali, nel 5-15%, difficoltà scolastiche nel 30-50% e problemi di comportamento, tra cui deficit di attenzione/iperattività nel 20-30% dei VLBW<sup>2-4</sup>.

Le lesioni cerebrali nel prematuro sono soprattutto emorragia della matrice germinale (GMH), emorragia intraventricolare (IVH), idrocefalo post-emorragico, leucomalacia periventricolare (PVL). È più probabile che quadri più severi si manifestino in prematuri di più bassa età gestazionale, più basso peso alla nascita e in quei piccoli più compromessi fin dalle prime ore dopo la nascita.

Mentre la patogenesi e classificazione dell'emorragia intraventricolare è piuttosto nota, negli ultimi anni si sta approfondendo la conoscenza della cosiddetta leucomalacia periventricolare. È un danno della sostanza bianca in sede periventricolare, che sembra comprendere due tipi di lesioni: cistiche e diffuse/non-cistiche; le prime sono caratterizzate da necrosi focale

della sostanza bianca che interessa tutte le cellule; le seconde sono più frequenti ma meno severe, interessano specifici tipi di cellule, soprattutto gli oligodendrociti, precursori delle cellule gliali che andranno ad avvolgere gli assoni, preparando quindi il processo di mielinizzazione che avviene normalmente dopo il termine, con successiva disorganizzazione dello stesso processo<sup>5</sup>.

Studi di risonanza magnetica cerebrale (RMN) cerebrale che vanno a valutare i cambiamenti dei movimenti di diffusione dell'acqua all'interno della sostanza bianca (DTI=diffusion tensor imaging), hanno dimostrato che vi sono alcune aree in cui vi è un eccessivo aumento di segnale (diffuse excessive high signal intensity - DEHSI) rispetto al normale segnale della sostanza bianca, nelle quali l'acqua diffonde liberamente in tutte le direzioni e non solo parallelamente alla direzione degli assoni come ci si aspetterebbe da un normale processo di maturazione degli stessi (che consiste in ispessimento degli assoni, delle loro membrane e dei costituenti intracellulari)<sup>6</sup>. Volpe ipotizza che l'assenza di preferenziale direzione della diffusività dell'acqua nei piccoli prematuri con aree di eccessivo aumento di segnale alla RMN cerebrale possano essere principalmente correlate alla distruzione di preoligodendrociti e successiva mancanza di maturazione e avvolgimento degli assoni<sup>7</sup>. Non tutti gli Autori peraltro concordano con questa ipotesi.

La presenza di lesioni cistiche della sostanza bianca ben correla con la diagnosi di paralisi cerebrale a distanza, mentre deficit cognitivi/di comportamento sembrano legati alla presenza di lesioni diffuse della stessa<sup>7</sup>. La natura della relazione tra danno diffuso della sostanza bianca e problemi cognitivi/comportamentali non è tuttavia ancora ben chiara.

Gli sforzi di molti Autori sono dedicati alla ricerca di fattori di rischio che possano predisporre ad esiti a lungo termine: in particolare la CLD, l'essere nato SGA, l'utilizzo di steroidi post-natali, la corioamnionite materna, la necessità di farmaci inotropi nell'immediato periodo post-natale sembrano più frequentemente comportare problemi di sviluppo a distanza<sup>8-10</sup>.

Studi che vanno a valutare la presenza di anomalie cerebrali alla RMN cerebrale e potenziali fattori di rischio, hanno rilevato una stretta correlazione fra lesioni maggiori della sostanza bianca e la presenza di ipotensione importante che ha necessitato di inotropi e sepsi provate<sup>11</sup>.

Importanti sono anche gli studi che sono rivolti alla ricerca di metodiche per l'identificazione precoce di danno cerebrale.

### **ECOGRAFIA CEREBRALE – RMN CEREBRALE**

L'ecografia cerebrale viene comunemente usata nelle terapie intensive neonatali (TIN) come esame di routine nelle prime settimane e pre-dimissione, mentre sta sempre più prendendo piede l'utilizzo della RMN cerebrale eseguita ad una età gestazionale corrispondente al termine.

Entrambe le tecniche presentano vantaggi e svantaggi:

- *ecografia cerebrale*: non invasiva, non costosa, utilizzabile al letto del paziente, può essere ripetuta spesso ogni qualvolta lo si ritenga necessario; le fontanelle anteriore e posteriore rappresentano un'ottima finestra acustica; è peraltro dipendente dall'operatore, dalla sonda, dalla macchina, dalle dimensioni della fontanella, non riesce a valutare bene la fossa cranica posteriore e le regioni corticali, oltre che la maturazione della mielina.

- *RMN cerebrale*: tecnica non invasiva, riproduce immagini ad alta definizione del cervello, distinguendo fra sostanza bianca e grigia, permette di valutare la maturazione delle stesse; d'altro canto è costosa, ha dei tempi di attesa e a volte richiede una sedazione del piccolo paziente.

Diversi studi hanno messo a confronto le due metodiche per valutarne sia la capacità di diagnosi di lesioni cerebrali, sia la possibilità di utilizzarle per una prognosi clinica a distanza.

L'ecografia cerebrale permette di identificare lesioni quali emorragia intraventricolare (IVH) di diversa gravità, emorragia del foglietto germinativo (GMH), emorragia intraparenchimale (IPH), leucomalacia periventricolare (PVL); manca tuttavia di sensibilità e specificità nella diagnosi di lesioni della sostanza bianca, se confrontata con la RMN cerebrale eseguite ad un'età corrispondente al termine<sup>12-14</sup>.

Mediante l'ecografia cerebrale si possono identificare le lesioni cistiche, mentre è più difficile identificare le lesioni diffuse.

Spesso sono evidenti anomalie di segnale (iperecogenicità) a livello periventricolare di diverso grado (il più severo quando questa iperecogenicità è superiore a quella dei plessi corioidei); sebbene la presenza di iperecogenicità severa, soprattutto se persistente dopo le prime settimane, possa avere un discreto valore predittivo per lesioni cistiche all'RMN<sup>12</sup>, in generale alterazioni di segnale all'ecografia cerebrale non sembrano in grado di predire lesioni della sostanza bianca quali lesioni cistiche, diffuse ed emorragie puntiformi visibili con la RMN (poca specificità), così come la RMN cerebrale stessa è in grado di identificare

piccole lesioni necrotiche della SB, non identificate con l'ecografia cerebrale (scarsa sensibilità)<sup>12-14</sup>.

L'ecografia cerebrale ha invece buona sensibilità nell'identificare lesioni cerebrali più severe, come infarto parenchimale (IPH), emorragie intraventricolari severe (IVH III°-IV°)<sup>14</sup>, dilatazione ventricolare<sup>15</sup>.

Proprio per questa buona capacità di identificare lesioni severe, contrapposta a scarsa sensibilità nell'identificare lesioni diffuse, che sono comunque a rischio di comportare la presenza di una paralisi cerebrale infantile (CP), alcuni Autori suggeriscono che la RMN cerebrale, in quanto meglio in grado di predire una futura CP<sup>16</sup>, debba essere eseguita prima della dimissione a tutti i VLBW a rischio, nonostante l'ecografia cerebrale sia negativa. Gli stessi Autori non definiscono tuttavia quali siano i criteri di rischio.

Il gruppo della deVries, particolarmente esperto di ecografia cerebrale, afferma, un po' in controtendenza, che l'ecografia cerebrale, qualora normale in più esami ripetuti nel tempo allo stesso paziente, sia in grado di escludere al 99% lesioni cerebrali maggiori alla RMN cerebrale eseguita in età scolare<sup>17</sup>. Viene riscontrata poca corrispondenza tra ecografia cerebrale e RMN per quel che riguarda le lesioni minori; inoltre la finalità dello studio era quella di identificare problemi neuromotori maggiori, mentre non vengono considerati problemi di apprendimento-attenzione-concentrazione che si sa essere molto frequenti nei ragazzi nati prematuri in età pre-scolare/scolare (più del 40% dei nati <33 settimane di gestazione)<sup>18</sup>, e problemi motori minori (cosiddetti minor motor dysfunction), meglio predetti con la RMN cerebrale<sup>19</sup>.

Mirmiran et al.<sup>16</sup> hanno quantizzato la capacità delle due tecniche di predire l'outcome a distanza: la RMN cerebrale ha dimostrato una sensibilità e specificità rispettivamente dell'86% e 89% nel predire la paralisi cerebrale a 31 mesi, contro il 43% e 82% rispettivamente dell'ecografia cerebrale. Constantinou et al.<sup>20</sup> ottengono risultati simili di sensibilità e specificità della RMN cerebrale nel predire lo stesso tipo di outcome sfavorevole, rispettivamente 91% e 84% a 18 mesi; i risultati sono ancora migliori se si associa alla tecnica di imaging una valutazione neurocomportamentale a 36 settimane e lo studio dei movimenti generalizzati a 52 settimane.

### **CIRCONFERENZA CRANICA E SVILUPPO CEREBRALE**

Il terzo trimestre di gravidanza e i primi mesi dopo la nascita sono caratterizzati da una veloce crescita del cervello<sup>21</sup>. Nei bambini più grandi, i volumi cerebrali correlano in generale con l'intelligenza, così come l'altezza<sup>22</sup>. La circonferenza cranica (cc) ben correla con il volume cerebrale e può essere utilizzata come misura della crescita cerebrale<sup>23</sup>.

La misura della circonferenza cranica alla nascita correla poco con il grado di intelligenza in età matura, suggerendo che è la velocità di crescita post-natale piuttosto che pre-natale che determina la misura della circonferenza cranica in età più avanzata<sup>24</sup>.

Altri hanno dimostrato come nei pazienti pretermine sia la crescita post-natale piuttosto che la appropriatezza del peso alla nascita per età gestazionale che determina il futuro sviluppo neuro-evolutivo, sebbene non abbiano determinato a che età corrisponda questo periodo post-natale<sup>22</sup>.

Cooke<sup>25</sup> ha valutato dal punto di vista intellettivo (QI) 194 VLBW all'età di 4, 8 e 15 anni e ne ha valutata la relazione con la crescita della circonferenza

cranica: ha riscontrato che il quoziente intellettivo era significativamente correlato alla circonferenza cranica alla nascita, 4 e 15 anni, suggerendo che è la crescita post-natale più importante rispetto a quella intrauterina come determinante del QI. Valutando però la presenza di minimo impaccio motorio mediante un test differente, risultava che questo era correlato nei prematuri alla crescita della circonferenza cranica immediatamente dopo la nascita e prima della dimissione.

Danni perinatali della sostanza bianca sembrano essere correlati a una scarsa crescita successiva di entrambe la sostanza bianca e grigia<sup>26</sup>.

## **SCOPO DEL LAVORO**

Lo scopo primario dello studio è quello di confrontare i risultati della RMN cerebrale con quelli dell'ecografia cerebrale, valutandone il valore prognostico a distanza per quel che riguarda problemi neurologici maggiori. Inoltre si vuole cercare di vedere se la velocità di crescita della circonferenza cranica dalla nascita alla dimissione, possa aiutare a porre una prognosi a distanza.

## **PAZIENTI E METODI**

Sono stati considerati eleggibili tutti i bambini nati prematuri dal gennaio 2005 al dicembre 2006 con peso <1000 gr, ricoverati nella Patologia Neonatale di Camposampiero.

Su tutti i pazienti sono stati eseguiti:

- Misurazione di peso e circonferenza cranica con calcolo dei rispettivi percentili alla nascita e al momento della dimissione
- RMN cerebrale ad un'età corrispondente al termine
- ecografie cerebrali seriate
- visite di follow-up presso lo stesso Ospedale

I dati raccolti sono stati riportati in tabelle.



### Ecografia cerebrale

L'esame è stato eseguito per tutti i pazienti in prima, terza, settima giornata, quindi ogni 1-2 settimane fino alla dimissione e ad un'età corrispondente al termine.

È stato utilizzato l'ecografo modello En Visor della Philips; l'ecografia cerebrale eseguita con sonda 12 MHz, eseguite proiezioni coronali (5 scansioni) e sagittali (5 scansioni: centrale a livello di corpo calloso e due laterali -ventricolo laterale e periferia- per ciascun emisfero cerebrale).

Gli esecutori dell'esame erano tre medici della Patologia Neonatale con la stessa esperienza nell'esecuzione della metodica, tutte le immagini sono state riviste dalla persona che ha compilato la tesi.

Dal momento che all'esame eseguito ad un'età corrispondente al termine possono non essere più visibili i segni di anomalie, anche importanti, visualizzate durante le prime settimane di vita, per ogni paziente sono stati raccolti i dati più importanti riscontrati durante tutta la degenza e classificati così secondo uno score di valore crescente con l'aggravarsi delle lesioni riscontrate. È stata ripresa una classificazione di gravità proposta da Rademaker<sup>17</sup>, (Tab.1) in cui a score crescente corrisponde gravità maggiore delle lesioni .

SCORE	1	2	3
<b>RISULTATO ECOGRAFIA CEREBRALE</b>	Normale o Iperecogenicità periventricolare isolata	IVH 1°-2° Piccola cPVL isolata.  Una o più delle lesioni citate.	IVH 3°-4°. Multiple aree di cPVL. Emorragia intraparenchimale. Dilatazione ventricolare post-emorragica. Aree di poroencefalia. Emorragia FCP.  Una o più delle lesioni citate.

Tab.1: Score di gravità in base alle lesioni riscontrate all'ecografia cerebrale.

IVH=Emorragia intraventricolare; cPVL=leucomalacia cistica periventricolare; FCP=fossa cranica posteriore

### RMN cerebrale diretta

L'esame è stato eseguito ad un'età corrispondente al termine (38-42 settimane).

Lo strumento è il modello 1 Tesla della General Electric; è stata usata una bobina per ginocchio. Sono state eseguite le seguenti scansioni: T2 assiale – Flair coronale – T1 sagittale - DWI .

Una volta ottenuto il consenso dai genitori, il piccolo è stato sedato con cloralio idrato 20-50 mg/kg, posizionati specifici tappi per orecchie adattati alle dimensioni dei padiglioni dei piccoli e monitorizzati i parametri vitali; in sala era presente, oltre al tecnico della RMN, un medico neonatologo.

Le lesioni e/o strutture cerebrali sono state così valutate <sup>27</sup> (vedi Tab.2).

<b>STRUTTURA / LESIONE</b>	<b>T1 PESATA</b>	<b>T2 PESATA</b>	<b>LOCALIZZAZIONE</b>
Dettagli della sostanza bianca		Aumentata intensità di segnale, bande, ...	Sostanza bianca periventricolare
Mielinizzazione delle vie della sostanza bianca	Aumentata intensità di segnale	Ridotta intensità di segnale	Braccio posteriore della capsula interna Solco centrale Corona radiata
Infarto emorragico intraparenchimale	Area cistica: ridotta intensità di segnale. Area emorragica: aumentata intensità di segnale	Area cistica: aumentata intensità di segnale Area emorragica: ridotta intensità di segnale	Adiacente / in comunicazione con i ventricoli laterali; associata con IVH
Leucomalacia cistica periventricolare	Ridotta intensità di segnale, sovrapponibile al LCR	Aumentata intensità di segnale, sovrapponibile al LCR	Sostanza bianca periventricolare
Emorragia del foglietto germinativo	Aumentata intensità di segnale	Ridotta intensità di segnale	Matrice germinale, caudale/temporale
Emorragia intraventricolare	Aumentata intensità di segnale	Ridotta intensità di segnale	All'interno di ventricoli laterali
Emorragia extracerebrale	Aumentata intensità di segnale	Ridotta intensità di segnale	Emisferica o fossa cranica posteriore
Lesioni puntate della sostanza bianca	Aumentata intensità di segnale	Ridotta intensità di segnale	Sostanza bianca periventricolare
Eccessivo diffuso aumento di segnale (DEHSI)	Ridotta intensità di segnale	Aumentata intensità di segnale	Sostanza bianca
Dilatazione ventricolare			
Aumento degli spazi extracerebrali			
Emorragia cerebellare	Aumentata intensità di segnale	Ridotta intensità di segnale	Emisferi cerebellari
Lesioni dei gangli della base e talamiche	Cistiche: ridotta intensità di segnale Emorragiche: aumentata intensità di segnale	Cistiche: aumentata intensità di segnale Emorragiche: ridotta intensità di segnale	Nuclei caudato o lentiforme del talamo

Tab.2: Strutture/lesioni cerebrali riscontrate alla RMN cerebrale e come appaiono nelle diverse scansioni.

È stato assegnato uno score di gravità alle varie lesioni, utilizzato nel medesimo studio utilizzato per l'ecografia, di valore crescente con l'aggravarsi delle lesioni riscontrate (Tab. 3)<sup>17</sup>.

Si è tenuto conto inoltre dello studio di Dyet et al<sup>27</sup> che valutano l'influenza sui valori di QS valutato a 18 mesi per ogni tipo di lesione alla RMN cerebrale.

SCORE	1	2	3
<b>RISULTATO RISONANZA MAGNETICA CEREBRALE</b>	Normale	IVH 1°-2°  Lesioni puntate Lieve dilatazione ventricolare Lieve aumento spazi extracerebrali Non completa mielinizzazione DEHSI  Una o più delle lesioni citate.	IVH 3°-4°.  Multiple aree di cPVL. Infarto emorragico. Dilatazione ventricolare post-emorragica. Aree di poroencefalia. Emorragia/atrofia cerebellare. Assenza/Ritardo di mielinizzazione PLIC  Una o più delle lesioni citate.

Tab.3: Score di gravità in base alle lesioni riscontrate alla RMN cerebrale. IVH=emorragia intraventricolare, PLIC=braccio posteriore della capsula interna, DEHSI=eccessivo aumento di segnale nella sostanza bianca, cPVL=leucomalacia cistica periventricolare.

### Misure antropometriche

Ogni bambino alla nascita veniva pesato e misurato in lunghezza e circonferenza cranica e tali misure rapportate a curve di crescita per valutarne il percentile in base all'età gestazionale (considerata dalla data dell'ultima mestruazione materna).

Tali misurazioni sono state fatte ad ogni visita di follow-up.

Fino ad un'età corrispondente al termine è stata utilizzata una curva di crescita specifica per prematuri, dalla 22° settimana<sup>28</sup>, quindi le curve di crescita del CDC (Center for Disease Control and Prevention), realizzate nel 2000<sup>29</sup>, differenziate maschio-femmina dalla nascita a 36 mesi.

### Visite di follow-up

Le visite di follow-up sono state eseguite ad un'età corrispondente a 40 settimane, 3-6-12-18 mesi: ad ogni visita sono stati raccolti dati auxologici (peso e circonferenza cranica), è stato eseguito un'esame neurologico-comportamentale completo, all'età di 6 e 18 mesi è stata somministrata una scala di valutazione di sviluppo secondo Griffith<sup>30-31</sup>.

Ai 12 mesi, per ogni bambino è stato valutato il grado di disabilità, utilizzando i criteri già menzionati da Costello et al.<sup>32</sup>

- Disabilità grave (*paralisi cerebrale con perdita di funzione, ritardo mentale con QS <70, deficit sensoriale con applicazione di protesi*)
- Disabilità lieve (*Problemi motori e posturali, deficit cognitivi, difficoltà emotive e relazionali, ritardo di linguaggio*)
- Disabilità assente

per cui ad ogni bambino è stato assegnato uno score da 1 a 3 a seconda che non presentasse disabilità (score=1), o lieve (score=2) o grave (score=3).

Come definizione di Paralisi Cerebrale, è stata utilizzata l'ultima del 2006<sup>33</sup>: "Cerebral palsy (CP) describes a group of permanent disorders of the development of movement and posture causing activity limitation, that are attributed to non-progressive disturbances that occurred in the developing fetal or infant brain. The motor disorders of cerebral palsy are often accompanied by disturbances of sensation, perception, cognition, communication, and behaviour, by epilepsy, and by secondary musculoskeletal problems."

Non è stata somministrata la Scala di sviluppo, in quanto secondo protocollo si somministra ai nostri pazienti a 6 e 18 mesi, si è utilizzato invece il

criterio clinico dell'esame neurologico classico (Amiel-Tison<sup>34</sup>), valutazione del linguaggio, del comportamento, del rapporto con i genitori e l'esaminatore, il grado di attenzione-concentrazione, la capacità di obbedire ad ordini semplici, piuttosto che la incapacità a fermarsi ed ascoltare; si è valutata inoltre la presenza di eventuali deficit sensoriali (udito-vista).

## **RISULTATI**

Tra il giugno 2004 e il dicembre 2006 sono nati 38 bambini con PN <1000 gr. Di questi, 10 sono deceduti durante la degenza. Tutti i bambini dimessi (28) hanno eseguito gli esami ecografici, 26 hanno eseguito la RMN cerebrale (i genitori di 2 bambini non hanno dato il consenso all'esame), di questi, 24 (86% del campione iniziale) si sono presentati al follow-up dei 12 mesi e quindi sono stati arruolati nello studio. Erano 16 maschi e 8 femmine, la mediana dell'età gestazionale alla nascita era 27 settimane (24-29 sg), la media del peso alla nascita 778 gr (570-980 gr). 15 pazienti erano gemelli bigemini, anche se non entrambi i gemelli arruolati nello studio in quanto uno dei due non possedeva i criteri oggetto di studio.

La seguente tabella (Tab. 4) riporta i dati dei pazienti:

n. paziente	EG	PN	%ile Cc nascita	%ile Cc dimissione	Ecografia cerebrale	RMN cerebrale	Esito clinico
1	27	944	25-50	25	Normale	Normale	Normale
2	30	854	3	10	IVH3°+ cPVL + VM	cPVL + PLIC + les puntate + VM	CP + RM
3	26	734	50	25-50	Iperecogenicità periventricolare	GMH + VM	Lieve ritardo motorio
4	27	890	75	50	Iperecogenicità periventricolare	Normale	Normale
5	27	800	25	50	Iperecogenicità periventricolare	Normale	Normale
6	26	767	25	3	Normale	DEHSI	Normale
7	29	676	<3	3	Iperecogenicità periventricolare	Normale	Normale
8	24	760	75	25	Iperecogenicità periventricolare	Lieve ritardo mielinizzazione	Normale
9	27	980	90	25	IVH 3° + VM	DEHSI + lieve ritardo mielinizz + les puntate + VM	Ritardo motorio
10	26	615	<3	25	Normale	Normale	Normale
11	26	570	10	<3	Normale	Normale	Normale
12	24	660	50-75	50	Iperecogenicità periventricolare	Aumento spazi extracerebrali	Normale
13	27	650	3-10	3	Normale	Normale	Normale
14	25	580	25	<3	Normale	Normale	Normale
15	26	850	50	10	IVH3°+ cPVL	Lesioni puntate	Normale
16	25	800	75	<3	IVH 2° + iperecg periventricolare	IVH 2° + cervelletto	CP + RM
17	24	730	75	25	Normale	Normale	
18	29	920	50	10	Iperecogenicità periventricolare	Normale	Normale
19	27	570	<3	<3	GMH	GMH + aumento ECS	Normale
20	25	900	90-97	50	Normale	Normale	Lieve ritardo psico-motorio
21	27	880	50	50	Iperecogenicità periventricolare	Normale	Normale
22	27	975	50	25	Iperecogenicità periventricolare	Normale	Normale
23	27	790	10	>10	Normale	Normale	Normale
24	27	865	25-50	50	Normale	Normale	Normale

Tab.4: caratteristiche della popolazione di bambini con PC < 1000 gr.

EG=età gestazionale, cc=circonferenza cranica, IVH=emorragia intraventricolare, cPVL=leucomalacia cistica periventricolare, VM=dilatazione ventricolare, GMH=emorragia della matrice germinale, PLIC=ritardo mielinizzazione braccio posteriore della capsula interna, DEHSI=eccessivo aumento intensità di segnale della sostanza bianca, ECS=spazi extracerebrali, CP=paralisi cerebrale, RM=ritardo mentale

I risultati dell'ecografia cerebrale, classificati per gravità, sono stati i seguenti: 19 bambini hanno presentato ecografia normale, 2 lievemente-moderatamente alterata, 3 gravemente alterata (vedi Figura 1).

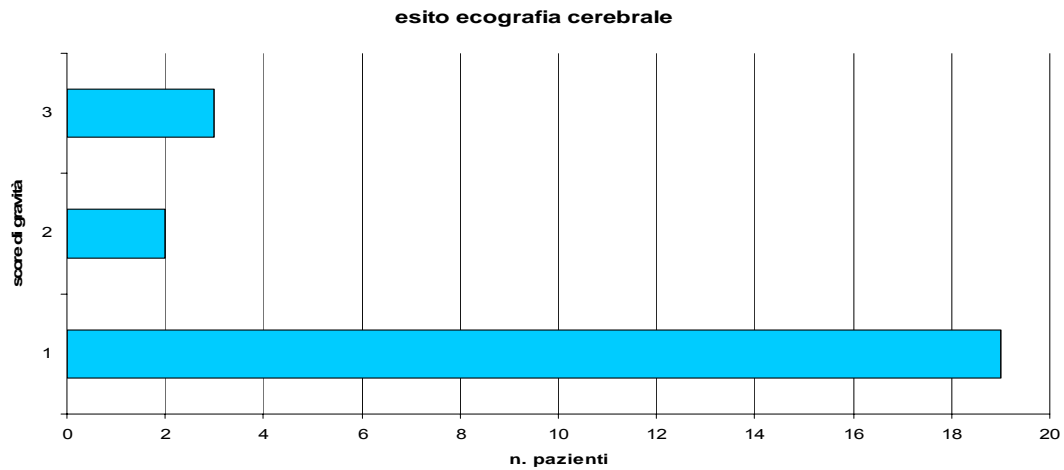


Fig.1: Risultati dell'ecografia cerebrale classificati in ordine di gravità.  
Score di gravità: 1 normale, 2 lievemente-moderatamente alterata, 3 molto alterata

Per quel che riguarda la RMN cerebrale, classificati per gravità, 15 hanno presentato RMN normale, 6 lievemente-moderatamente alterata, 3 gravemente alterata (vedi Figura 2).

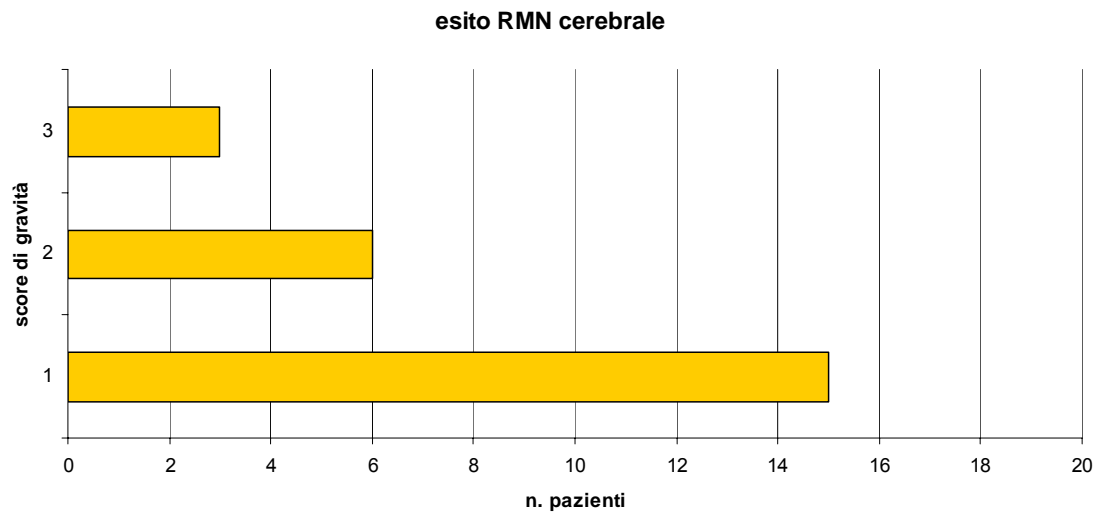


Fig.2: Risultati della RMN cerebrale classificati in ordine di gravità.  
Score di gravità: 1 normale, 2 lievemente-moderatamente alterata, 3 molto alterata



Al follow-up dei 12 mesi, 18 pazienti risultavano di normale sviluppo, 4 con lieve-media disabilità, 2 con grave disabilità (Figura 3).

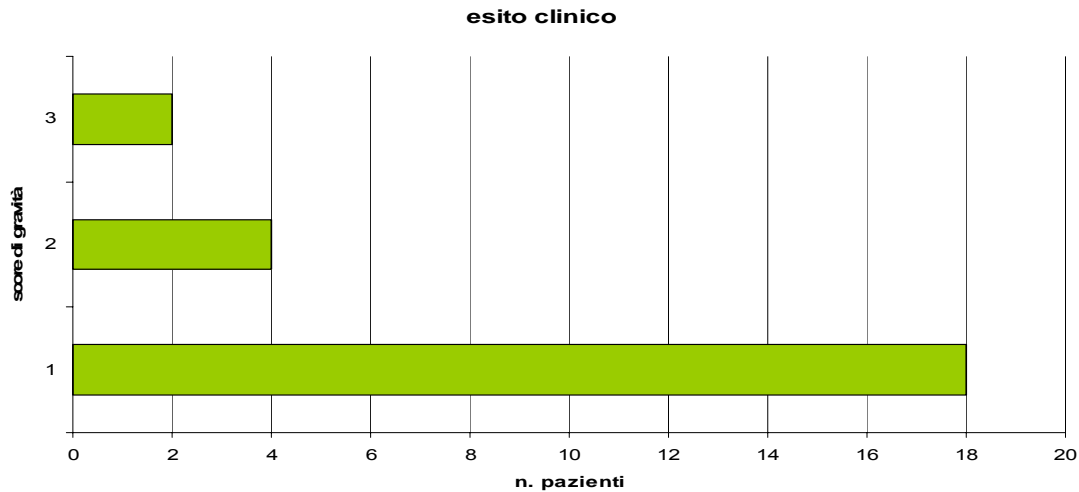


Fig.3: Risultati dell'esito clinico classificati in ordine di gravità. Score di gravità: 1 non disabilità, 2 disabilità lieve, 3 disabilità grave

L'obiettivo primario dello studio era quello di confrontare i risultati della RMN cerebrale con quelli dell'ecografia cerebrale, valutandone il valore prognostico a distanza per quel che riguarda disturbi di sviluppo maggiori. Pertanto come prima valutazione, abbiamo confrontato gli esiti della RMN cerebrale con quelli dell'ecografia e successivamente i due con l'esito clinico. Abbiamo costruito le tre tabelle di contingenza in cui si confrontavano rispettivamente l'esito dell'ecografia cerebrale con quello della RMN cerebrale, quindi gli esiti di entrambe le tecniche di imaging con l'esito clinico.

I risultati sono stati i seguenti:

		esito eco cerebrale			Totale complessivo
		1	2	3	
esito RMN	1	15			15
	2	4	1	1	6
	3		1	2	3
Totale complessivo		19	2	3	24

Tabella 5: confronto fra esito della ecografia cerebrale e della RMN cerebrale.

La maggior parte dei pazienti con PN<1000 gr (62%) non hanno presentato anomalie in entrambi gli esami di imaging.

Il 79% dei bambini con ecografia normale avevano anche RMN normale, il rimanente RMN moderatamente alterata, nessuno aveva RMN gravemente alterata. Il 50% dei bambini con ecografia moderatamente alterata avevano lo stesso grado di gravità alla RMN cerebrale, il rimanente aveva alterazioni gravi a quest'ultima. 2/3 dei pazienti con ecografia con gravi alterazioni avevano lo stesso grado di gravità alla RMN cerebrale, 1/3 aveva alterazioni moderate. Tutti i pazienti con RMN normale avevano anche ecografia cerebrale normale; il 66% dei bambini con RMN moderatamente alterata avevano ecografia normale; il 2/3 dei bambini con RMN gravemente alterata avevano ecografia gravemente alterata. Nessun paziente con anomalie gravi alla RMN ha presentato ecografia cerebrale normale e viceversa.

esito eco cerebrale	esito clinico			Totale complessivo
	1	2	3	
1	16	3		19
2	1		1	2
3	1	1	1	3
Totale complessivo	18	4	2	24

Tabella 6: confronto fra esito dell'ecografia cerebrale ed esito clinico.

L'84% dei pazienti con ecografia normale risultava normale ad 1 anno di età, il rimanente 16% presentava disabilità lieve, nessuno ha presentato disabilità grave. Dei 2 pazienti con ecografia moderatamente alterata, 1 risultava normale, 1 gravemente compromesso clinicamente. Dei 3 pazienti con ecografia molto alterata, 1 è risultato normale all'esame clinico, 1 con disabilità lieve, 1 solo con disabilità grave.

		esito clinico			
esito RMN		1	2	3	Totale complessivo
1		13	2		15
2		5	1		6
3			1	2	3
Totale complessivo		18	4	2	24

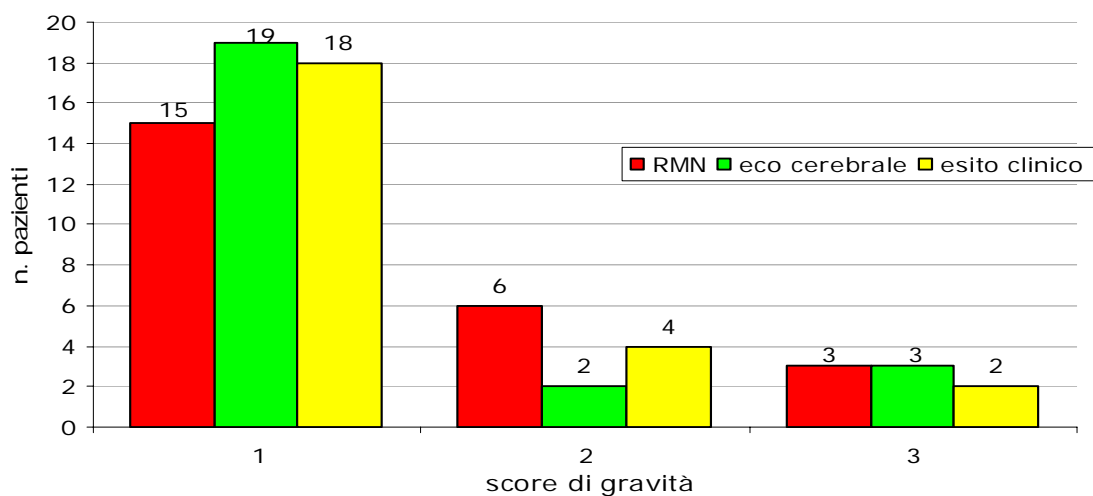
Tabella 7: confronto fra esito della RMN cerebrale ed esito clinico.

L'86% dei pazienti con RMN normale è risultato normale ad 1 anno di età, il rimanente 14% presentava disabilità lieve, nessuno ha presentato disabilità grave. Dei 6 pazienti con RMN moderatamente alterata, l'83% è risultato normale, 1 disabilità lieve, nessuno con gravi problemi neurologici.

Dei tre pazienti con RMN molto compromessa, nessuno è risultato normale clinicamente, 2 molto compromessi e 1 con disabilità lieve.

Poichè il nostro campione è poco numeroso, applicare dei test statistici ci sembrava poco significativo; abbiamo ritenuto più opportuno ragionare sulle caratteristiche del campione confrontando i valori (frequenze) delle tre variabili e analizzarne le possibili differenze.

Figura 4: confronto fra esito di RMN cerebrale, ecografia cerebrale ed esito clinico



La figura permette un confronto degli esiti dal punto di vista globale: vi è un numero sovrapponibile di pazienti con anomalie gravi agli esami di imaging, molto vicino al numero di pazienti per cui è stata diagnosticata una disabilità grave.

Il 16.6% dei bambini risultati normali alla visita non avevano RMN normale. All'RMN cerebrale sono risultati un maggior numero di esami con anomalie rispetto all'ecografia, sebbene non di grado severo.

Dal momento che abbiamo riscontrato che ecografia e RMN non danno differenze sostanziali nelle valutazioni cliniche ad 1 anno di età per quel che riguarda gli esiti gravi, abbiamo deciso, per incrementare il numero del campione, di arruolare in un secondo momento altri 8 pazienti, che hanno eseguito RMN cerebrale per motivi diversi: 3 per approfondire il quadro ecografico che dimostrava la presenza di alcune anomalie, 1 perchè nato con PN <1500 gr, <3<sup>o</sup>ile per età gestazionale, 2 perchè gemelli di bassa età gestazionale.

Le caratteristiche di questo secondo campione erano le seguenti (Tab. 8):

n. paziente	EG	PN	%ile cc nascita	%ile cc dimissioni	Ecografia cerebrale	RMN cerebrale	Esito clinico
1	34	1850	25	25	cPVL	cPVL + lesioni puntate	normale
2	33	1300	3	3	Normale	DEHSI	Lieve ritardo motorio
3	31	1294	75	10	IVH 4° + poroencefalia	IVH + infarto emorragico + cervelletto	CP + RM
4	26	1030	90	75	Iperecog periventricol	Aumento spazi extracerebrali	Normale
5	26	1010	90	75	Iperecog periventricol	Aumento spazi extracerebrali	Normale
6	27	1034	97	25	IVH 4° + poroencefalia	IVH + infarto emorragico + DEHSI + cervelletto + VM	CP
7	30	1222	25	3	cPVL	Piccola cPVL	normale
8	28	1350	75	50	Normale	Normale	normale

Tab.8: caratteristiche della popolazione di bambini aggiunta in un secondo momento.

EG=età gestazionale, cc=circonferenza cranica, IVH=emorragia intraventricolare, cPVL=leucomalacia cistica periventricolare, VM=dilatazione ventricolare, DEHSI=eccessivo aumento intensità di segnale della sostanza bianca, CP=paralisi cerebrale, RM=ritardo mentale

I risultati del nuovo campione complessivo erano i seguenti:

		esito eco cerebrale			Totale complessivo
esito RMN		1	2	3	
1		16			16
2		7	3	1	11
3			1	4	5
Totale complessivo		23	4	5	32

Tabella 9: confronto fra esito della ecografia cerebrale e della RMN cerebrale.

Il 70% di coloro che presentano ecografia normale hanno anche RMN cerebrale normale, mentre il 30% rimanente ha presentato anomalie lievi-moderate. Nessuno ha presentato anomalie gravi.

Il 75% di bambini che hanno presentato anomalie moderate all'ecografia avevano lo stesso grado di anomalia alla RMN, il 25% un quadro grave alla RMN, nessuno RMN normale.

Ancora, l'80% dei bambini con anomalie gravi all'ecografia cerebrale avevano anomalie gravi anche alla RMN cerebrale, il rimanente 20% anomalie lievi, nessuno aveva RMN normale.

Tutti i pazienti con RMN normale non presentavano anomalie all'ecografia cerebrale; il 63% dei bambini con RMN moderatamente alterata avevano ecografia normale, dei rimanenti la maggior parte aveva lo stesso grado di gravità, 1 su 4 aveva ecografia molto grave.

		esito clinico			
esito eco cerebrale		1	2	3	Totale complessivo
	1	19	4		23
	2	3		1	4
	3	1	1	3	5
Totale complessivo		23	5	4	32

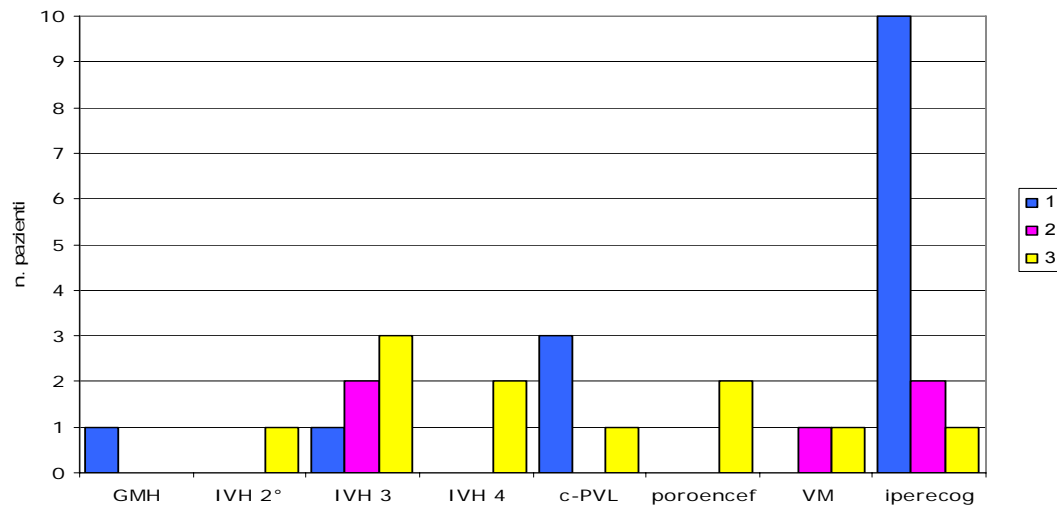
Tabella 10: confronto fra esito dell'ecografia cerebrale ed esito clinico.

L'82% dei pazienti con ecografia normale risultava normale ad 1 anno di età, il rimanente 18% presentava disabilità lieve, nessuno ha presentato disabilità grave. Dei 4 pazienti con ecografia moderatamente alterata, 3 risultavano normali, 1 gravemente compromesso clinicamente. 3 dei 5 pazienti con ecografia molto alterata è risultato essere molto grave ad 1 anno di età, 1 è risultato normale, 1 ha presentato problemi lievi.

Il 17,4% dei bambini con ecografia normale ha presentato dei problemi ad 1 anno (1 dei quali disabilità grave), il 25% di quelli con ecografia moderatamente alterata, ha presentato problemi gravi.

Si riporta qui sotto la figura con le singole lesioni all'ecografia cerebrale ed esito clinico.

Figura 5: lesioni all'ecografia cerebrale ed esito clinico



I pazienti che presentavano IVH di 4° e poroencefalia hanno avuto esiti gravi a distanza nel 100% dei casi.

Esito RMN	esito clinico			Totale complessivo
	1	2	3	
1	14	2	0	16
2	9	2	0	11
3	0	1	4	5
Totale complessivo	23	5	4	32

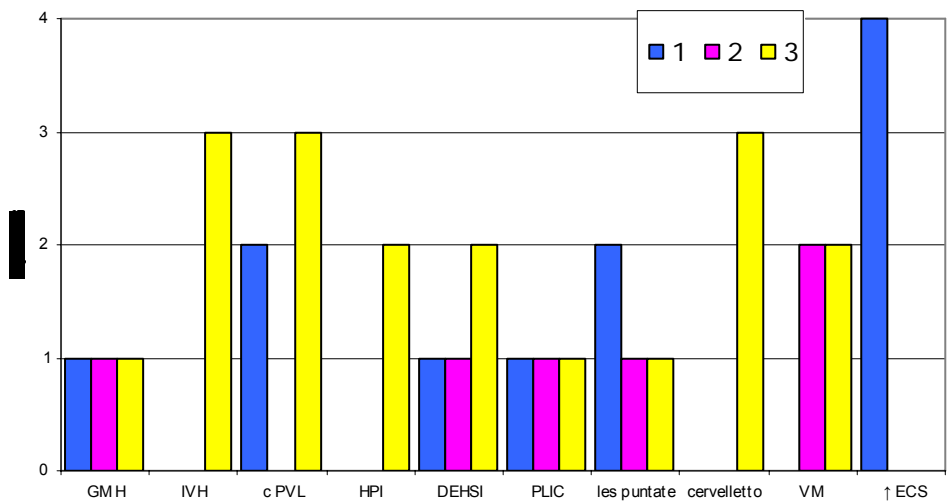
Tabella 11: confronto fra esito della RMN cerebrale ed esito clinico.

L'87% dei pazienti con RMN normale è risultato normale ad 1 anno di età, il rimanente 13% presentava disabilità lieve, nessuno ha presentato disabilità grave. Degli 11 pazienti con RMN moderatamente alterata, l'81% è risultato normale, il rimanente 18% con disabilità lieve, nessuno con disabilità grave.

Dei 5 pazienti con RMN molto compromessa, nessuno è risultato normale clinicamente, 4 molto compromessi, 1 lievemente compromesso.

Si riporta qui sotto la figura con le singole lesioni alla RMN cerebrale ed esito clinico.

Figura 6: Lesioni alla RMN cerebrale ed esito clinico

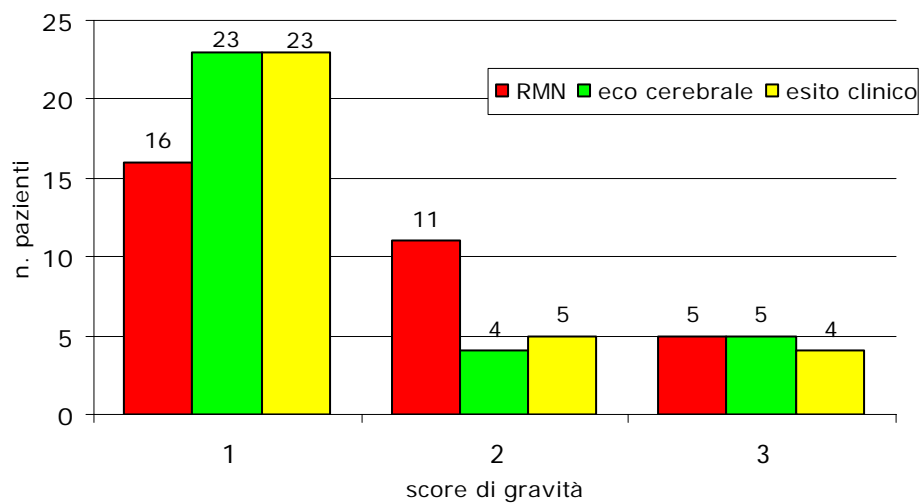


La presenza di segni di progressa IVH, emorragia intraparenchimale e alterazioni cerebellari si associano al 100% a gravi esiti a distanza.

La dilatazione ventricolare si associa al 50% ad esiti moderati, nel 50% ad esiti gravi.

La seguente figura riassume i risultati:

Figura 7: confronto tra esiti di RMN cerebrale, di eco cerebrale ed esito clinico





Si conferma il dato che il numero di RMN ed ecografie molto alterate sono uguali, praticamente sovrapponibili al numero di bambini con gravi problemi neurologici. Aumenta invece il numero di bambini con ecografia ed esito clinico normale ed RMN con anomalie (27,4%).

Una finalità secondaria della tesi era quella di valutare se la misura della circonferenza cranica (cc) alla dimissione potesse essere un fattore prognostico, in particolare negativo qualora vi fosse un eccessivo rallentamento di crescita della stessa rispetto alla nascita.

Abbiamo deciso empiricamente trattarsi di grave rallentamento della velocità di crescita della circonferenza cranica quei casi in cui, poste le misure nella curva di crescita ogni settimana, e quindi corrette per età gestazionale, per lo stesso paziente il valore percentile della circonferenza cranica era sceso di oltre il 50% delle posizioni (50 percentili) rispetto al percentile associato al valore di circonferenza cranica misurato alla nascita (es. 95<sup>ile</sup> alla nascita e 10<sup>ile</sup> alla dimissione).

Abbiamo quindi classificato i pazienti in due gruppi, assegnando il valore 1 se non presentavano il suddetto rallentamento di velocità di crescita, 2 se lo scarto importante era presente.

4 pazienti hanno presentato importante rallentamento della velocità di crescita della circonferenza cranica, 28 no. 3 di questi 4 hanno presentato ulteriore lieve rallentamento nella crescita della circonferenza cranica a 12 mesi.

Sono stati incrociati la velocità di crescita della circonferenza cranica con gli esiti clinici.

I risultati sono riportati nella tabella seguente (Tab. 12):

Velocità di crescita cc	esito clinico			Totale complessivo
	1	2	3	
1	23	4	1	28
2		1	3	4
<b>Totale complessivo</b>	<b>23</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>32</b>

Tab.12: confronto tra velocità di crescita della circonferenza cranica (cc) ed esito clinico

Nessun paziente con importante rallentamento della velocità di crescita della circonferenza cranica è normale ad 1 anno di età: il 75% presenta disabilità grave, il rimanente 25% disabilità lieve.

Al contrario, il 3.5% di pazienti che ha presentato una velocità di crescita maggiore era severamente compromesso, il 14% lievemente, l'82% non presentava anomalie.

Le due successive tabelle (Tab 13-14) di contingenza riportano i dati della velocità di crescita della circonferenza cranica in rapporto ai risultati dei due esami di imaging.

esito eco cerebrale	Velocità di crescita cc		Totale complessivo
	1	2	
1	23	0	23
2	3	1	4
3	2	3	5
<b>Totale complessivo</b>	<b>28</b>	<b>4</b>	<b>32</b>

Tab.13: confronto tra velocità di crescita circonferenza cranica (cc) ed esito dell'ecografia cerebrale

Nessun paziente con ecografia normale ha presentato importante rallentamento della crescita della circonferenza cranica.

Dei 4 pazienti che invece hanno presentato il rallentamento, 3 presentavano un esame molto alterato, 1 moderatamente.

esito RMN	Velocità di crescita cc		
	1	2	Totale complessivo
1	16	0	16
2	11	0	11
3	1	4	5
<b>Totale complessivo</b>	<b>28</b>	<b>4</b>	<b>32</b>

Tab.14: confronto tra velocità di crescita circonferenza cranica (cc) ed esito dell'a RMN cerebrale

Nessun bambino con RMN normale o moderatamente alterata ha presentato importante rallentamento della crescita della circonferenza cranica, contro 4/5 di quelli che hanno presentato lesioni gravi alla stessa. Tutti i bambini con importante rallentamento della crescita della circonferenza cranica avevano lesioni gravi alla RMN cerebrale.

Per ulteriormente approfondire l'aspetto della circonferenza cranica, abbiamo voluto vedere se nascere con circonferenza alla nascita molto piccola per età gestazionale (SGA: <10%ile), potesse essere un fattore prognostico sfavorevole.

Abbiamo costituito due nuovi gruppi dove al gruppo 1 appartenevano i bambini con circonferenza cranica alla nascita  $\geq 10\%$ ile e al gruppo 2 quelli con circonferenza cranica alla nascita <10%ile. Abbiamo quindi incrociato questi dati con l'esito clinico (vedi tab.15).

Misura cc alla nascita	esito clinico			
	1	2	3	Totale complessivo
1	20	4	3	27
2	3	1	1	5
<b>Totale complessivo</b>	<b>23</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>32</b>

Tab.15: confronto tra misura della circonferenza cranica (cc) alla nascita ed esito clinico

Il 74% dei pazienti nati con circonferenza cranica >10%ile sono risultati normali ad 1 anno, il rimanente quasi equamente distribuiti tra gli altri 2

esiti. Il 60% dei pazienti con circonferenza cranica alla nascita <10<sup>o</sup>ile è risultato normale ad 1 anno, i rimanenti 2 pazienti equamente distribuiti tra gli altri 2 esiti.

## **DISCUSSIONE**

Abbiamo confrontato l'ecografia cerebrale con la RMN cerebrale in un gruppo di 32 bambini. Il campione non è particolarmente numeroso, il che rende difficile eseguire test di significatività statistica e a volte ci ha portato a confrontare fra loro numeri particolarmente piccoli.

Purtuttavia, la percentuale di bambini con peso alla nascita <1000 gr dimessi che hanno eseguito gli esami di imaging considerati e si sono presentati al follow-up dei 12 mesi è stato molto buono, con un'adesione dell'85%, il che significa probabilmente che la popolazione di quel gruppo di bambini è stata ben rappresentata.

Di questo gruppo, l'80% di coloro che presentavano ecografia cerebrale normale avevano anche RMN normale, così come i 2/3 di coloro che presentavano gravi anomalie alla ecografia, le presentavano anche alla RMN.

Se poi consideriamo tutto il campione di bambini, in cui aumentano in proporzione soprattutto i casi con anomalie agli esami di imaging e cliniche, si nota come vi sia un lieve calo di percentuale di coloro con entrambi gli esami normali (70%) ed aumenti la percentuale di coloro con entrambi gli esami molto alterati (80%). Si conferma anche il dato che l'ecografia non ha mai perso un paziente che ha poi presentato anomalie gravi alla RMN, ma che ha sottostimato i casi di danno moderato alla RMN (circa 1/3).

Nel complesso, l'ecografia cerebrale si è dimostrata abbastanza affidabile come metodica di imaging, in particolare nell'identificare i quadri che poi si sono confermati fortemente compromessi alla RMN cerebrale (80%); questo probabilmente perchè sono stati considerati tutti gli esami ecografici eseguiti per lo stesso paziente durante tutto il ricovero e non solo in un preciso momento della degenza, in modo da non perdere quadri anomali che nelle settimane possono risolversi, così come suggerito dal gruppo della De Vries<sup>17</sup>. Come la stessa, inoltre, anche il nostro studio ha dimostrato che un'ecografia cerebrale normale esclude nel 100% dei casi anomalie severe a distanza di 1 anno, mentre è in grado di predire nel 60% dei casi esiti gravi.

La RMN cerebrale si è dimostrata in generale più affidabile nella capacità di predire sia esiti favorevoli che estremamente gravi: infatti un esame normale ha escluso al 100% la presenza di disabilità grave e un esame fortemente alterato ha predetto la stessa nell'80% dei casi.

In particolare, come riporta la figura 6, abbiamo riscontrato che la presenza di tre tipi di anomalie, quali l'infarto emorragico, anomalie cerebellari (emoragia, atrofia) e la persistenza di segni di pregressa IVH, sono state predittive di esito grave a distanza nel 100% dei casi.

Anche L'IVH di 4° e la poroencefalia riscontrate all'ecografia, si sono accompagnate ad esito grave nel 100% dei casi.

Sicuramente il fatto che l'ecografia cerebrale sottostima il numero di quadri gravi è legato ai limiti intrinseci della stessa di valutare la fossa cranica posteriore, ben visualizzabile invece con la RMN cerebrale.

La dilatazione ventricolare alla RMN cerebrale si è rivelata anch'essa fattore prognostico negativo, nel 50% di danno moderato, nel rimanente 50% di danno grave. L'ecografia cerebrale ha individuato solo il 50% dei pazienti con questo tipo di anomalie, in particolare quelli per cui coesistevano altre lesioni gravi.

La presenza di DEHSI è stata riscontrata solo in 4 pazienti (12,5%), se confrontata con altri studi in cui è riscontrata nell'80% dei pazienti<sup>27</sup>; peraltro in 3 su 4 bambini in cui era presente si è associata ad esiti moderati-gravi.

Più discordanti sono stati i dati di disabilità lieve: abbiamo infatti trovato che la RMN ha individuato in un numero nettamente superiore all'ecografia anomalie lievi-moderate e anche rispetto al numero di bambini che hanno presentato una clinica con anomalie lievi-moderate.

In realtà non siamo sicuri si possano sovrapporre i concetti di esame lievemente compromesso → clinica lievemente compromessa.

In effetti è anche difficile ad un'età di 12 mesi individuare problemi lievi, che diventano sicuramente più manifesti in età scolare. Si sa che il 20-40% di bambini nati prematuri presentano problemi cosiddetti di "minor motor function"<sup>18-19</sup>, che si manifestano con ridotte abilità di motricità fine, ridotta capacità di attenzione-concentrazione, che diventano evidenti soprattutto quando un bambino frequenta le scuole elementari.

Abbiamo poi voluto vedere se un importante rallentamento della crescita della circonferenza cranica dopo la nascita potesse essere un fattore prognostico negativo. La decisione di scegliere un rallentamento tale per cui la circonferenza cranica alla dimissione si trovasse almeno 50 percentili sulla

curva di crescita inferiori alla posizione della nascita, è stata empirica, dal momento che non esistono studi in letteratura che valutino tale parametro, se non quello già citato di Cooke<sup>25</sup>, che ha riscontrato una correlazione tra crescita della circonferenza cranica dalla nascita alla dimissione e minimo impaccio motorio in età scolare, peraltro senza definire un valore numerico di questo rallentamento della crescita.

In effetti, il 75% dei bambini che hanno presentato l'item considerato ha presentato anche gravi esiti ad 1 anno, il rimanente 25% esiti lievi-moderati. Possiamo concludere quindi che presentare un importante rallentamento della crescita della circonferenza cranica alla dimissione rispetto alla nascita sia un fattore prognostico sfavorevole.

Tutti questi piccoli avevano anche RMN gravemente alterata e l'80% di coloro che hanno presentato esiti gravi alla RMN hanno presentato anche importante rallentamento della crescita della circonferenza cranica.

Aver presentato quindi RMN gravemente alterata e importante rallentamento della crescita della circonferenza cranica alla dimissione sono stati predittivi di sicuri esiti a distanza, per la maggior parte dei casi gravi.

Non appare così stretto il legame con i risultati dell'ecografia cerebrale.

Nella nostra classificazione di gravità delle lesioni alla RMN cerebrale abbiamo in particolare considerato alterazioni a carico della sostanza bianca, la quale in effetti è più colpita rispetto alla grigia in questo tipo di popolazione, o per lo meno primitivamente. Gli studi di sviluppo del cervello fetale infatti dimostrano infatti che i progenitori delle cellule che andranno poi a formare i neuroni corticali e le cellule gliali derivano dalla zona germinativa ventricolare e subventricolare, che sono proprio le zone più colpite nel cervello del piccolo prematuro. Dopo la 24° settimana di

gestazione, la migrazione neuronale è completa, ma la matrice germinale produce ancora precursori gliali, che poi diventeranno oligodendrociti ed astrociti. Nelle fasi più tardive questi ultimi migrano negli strati più superficiali della corteccia e sono fondamentali per la sopravvivenza neuronale e il normale sviluppo della corteccia stessa<sup>35</sup>. Sembra infatti che anche IVH di grado minore comportino un ridotto volume corticale<sup>36</sup>.

E' possibile quindi che il danno grave, più frequente nei piccoli prematuri, di solito entro la 30-32° settimana di gestazione, vada a danneggiare in modo irreparabile cellule e tratti di sostanza bianca già maturi e comprometta anche la possibilità di formare nuove cellule che possano sopperire alla funzione di quelle distrutte, comportando una futura permanente riduzione globale dei volumi cerebrali.

Infine, la tabella che confronta la misura della circonferenza cranica alla nascita e l'esito clinico non dimostra sostanziali differenze di outcome tra coloro che sono nati con circonferenza cranica normale per età o SGA (piccoli per età gestazionale). Sembra quindi che i fattori intrauterini pre-natali che hanno determinato una crescita della circonferenza cranica non ottimale non siano altrettanto influenti sull'esito finale come invece lo sono i fattori post-natali.

## **CONCLUSIONI**

La RMN è l'esame di scelta per identificare le strutture e/o lesioni cerebrali ed è l'esame migliore per predire l'outcome a distanza.

Peraltro l'ecografia cerebrale ha dimostrato di essere un esame con buona capacità di escludere lesioni maggiori alla RMN cerebrale e predire quadri clinici severi.



Visti gli sforzi organizzativi e i costi che l'esecuzione della RMN cerebrale richiede, in particolare in alcuni centri non di terzo livello, riteniamo ragionevole suggerire l'esecuzione di quest'ultima nei casi in cui l'ecografia cerebrale seriata identifichi anomalie, anche di grado lieve.

Riteniamo inoltre importante tracciare le curve di crescita della circonferenza cranica per tutti i nati prematuri, soprattutto quelli molto compromessi o con anomalie all'ecografia cerebrale seriata, ed eseguire in coloro che presentano importante rallentamento della crescita, RMN cerebrale.

La finalità di questi esami deve rimanere quella di ipotesi precoce di esito non completamente favorevole a distanza in modo da seguire strettamente questi piccoli, in particolare quelli con lesioni non gravi, in modo da poter proporre precocemente supporti per ottimizzarne le potenzialità di sviluppo.

Nei nostri pazienti eseguiremo delle valutazioni in età pre-scolare in modo da meglio interpretare i quadri RMN, in particolare quelli con lesioni di lieve-media gravità.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Feb;196(2):147.e1-8.
2. Perlman JM. Neurobehavioral deficit in premature graduates of intensive care-potential medical and neonatal environment risk factors. *Pediatrics* 2001; 108:1339-48.
3. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H et al. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:725-731.
4. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birth weight and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev* 1999; 53:193-218.
5. Volpe JJ. *Neurology of the newborn.* 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders 2001.
6. Counsell SJ, Shen Y, Boardman JP et al. Axial and radial diffusivity in preterm infants who have diffuse white matter changes on magnetic resonance imaging at term-equivalent age. *Pediatrics.* 2006 eb;117(2):376-86.
7. Volpe JJ. Cerebral white matter injury of the premature infant-more common than you think. *Pediatrics*;112:176-180.
8. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant: overview of clinical aspects, neuropathology and pathogenesis. *Sem Pediatr Neurol.* 1998;5:135-151.
9. Murphy BP, Inder TE, Huppi PS et al. impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 2001;107:217-221.

10. Borradori Tolsa C, Zimine S, Warfield SK et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infant born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res* 2004;56:132-138.
11. Inder TE, WellsSJ, Mogridge NB et al. Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *J Pediatrics* 2003;143:171-179.
12. Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infant. *Pediatrics* 2001;107:719-727.
13. Inder TE, Anderson NJ, Spencer C et al. White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MRI findings at term. *Am J Neuroradiol* 2003;24:805-809.
14. Debillon T, N'Ghyen S, Muet A et al. Limitation of ultrasonography for diagnosing white matter damage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F275-F279.
15. de Vries LS, Rademaker KJ, Groenendaal F et al. Correlation between neonatal cranial ultrasound, MRI in infancy and neurodevelopmental outcome in infant with a large intraventricular haemorrhage with or without unilateral parenchymal involvement. *Neuropediatrics* 1998;29:180-188.
16. Mirmiran M, Barnes PD, Keller K et al. Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 2004;114:992-998.
17. Rademaker KJ, Uiterwaal CSP, Beek FJA et al. Neonatal cranial ultrasound versus MRI and neurodevelopmental outcome at school age in

children born preterm. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005;90:F489-F493.

18. Arnaud C, Daubisse-Marliac L, White-Koning M et al. Prevalence and associated factors of minor neuromotor dysfunctions at age 5 years in prematurely born children: the EIPAGE Study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007 Nov;161(11):1053-61

19. Abernethy LJ, Klafkowski G, Foulder-Hughes L et al. Magnetic resonance imaging and T2 relaxometry of cerebral white matter and hippocampus in children born preterm. Pediatr Res. 2003 Dec;54(6):868-74.

20. Constantinou JC, Adamson-Macedo EN, Mirmiran M et al. Movement, imaging and neurobehavioral assessment as predictors of cerebral palsy in preterm infants. J Perinatol. 2007 Apr;27(4):225-9.

21. Dobbing J, Sands J. Quantitative growth and development of human brain. Arch Dis Child 1973;48:757-767.

22. Cooke RW, Lucas A, Yudkin PL et al. Head circumference as an index of brain weight in the fetus and newborn. Early Hum Dev 1977;1:145-149.

23. Kitchen WH, Doyle LW, Ford GW. Very low birth weight and growth to 8 years. Head dimension and intelligence. Am J Dis Child 1992;146:46-50.

24. Brennan TL, Funk SG, Frothingham TE. Disproportionate intra-uterine head growth and developmental outcome. Dev Med Child Neurol 1985;27:746-750.

25. Cooke RWI. Are there critical periods for brain growth in children born preterm? Arch Dis Child Fetal Ed 2006;91:F17-F20.

26. Peterson BS, Anderson AW, Ehrenkranz R et al. Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants. Pediatrics 2003;111:939-948.

27. Dyet LE, Kennea N, Counsell S et al. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics* 2006;118:536-548.
28. Fenton TR. *BMC Pediatr* 2003; 3 (1): 13
29. CDC growth chart 2000; <http://www.cdc.gov/growthcharts/>
30. Griffiths R. *The Abilities of Babies*. London, United Kingdom: University of London Press; 1954
31. Griffiths R. *The Abilities of Young Children*. London, United Kingdom: Child Development Research Centre; 1970
32. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N et al. Improved Survival Rates With Increased Neurodevelopmental Disability for Extremely Low Birth Weight Infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005;115:997–1003;
33. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A et al. Definition and Classification of CP April 2006.
34. Amiel-Tison C, Grenier A. *Neurologic Assessment Within the First Year of Life*. New York, NY: Oxford University Press; 1986.
35. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001: 45-47.
36. Vasileiadis GT, Gelman N, Han VKM et al. uncomplicated intraventricular hemorrhage is followed by reduced cortical volume at near-term age. *Pediatrics* 2004;114:e367-e372.