

# Ενδοκοιλιακή Αιμορραγία

*Shahab Noori*

Η ενδοκοιλιακή αιμορραγία (intraventricular hemorrhage, IVH) αποτελεί μία μείζονα επιπλοκή της προωρότητας. Αν και ο όρος αναφέρεται στην αιμορραγία εντός του συστήματος των κοιλιών του εγκεφάλου, η IVH περιλαμβάνει επίσης την αιμορραγία που περιορίζεται στη βλαστική στιβάδα (βαθμίδα I), την αιμορραγία που επεκτείνεται στις πλάγιες κοιλίες χωρίς (βαθμίδα II) ή με διάταση των κοιλιών (βαθμίδα III) και την περικοιλιακή παρεγχυματική αιμορραγία (βαθμίδα IV). Αν και η περικοιλιακή αιμορραγία (βαθμίδα IV) μπορεί να θεωρηθεί ξεχωριστή νοσολογική οντότητα (Inder et al, 2017), για τους σκοπούς του παρόντος κεφαλαίου, ο αρχικός ορισμός της IVH χρησιμοποιείται και για τις τέσσερις βαθμίδες (Papile et al, 1978). Ενδοκοιλιακή αιμορραγία εμφανίζεται περίπου στο ένα τρίτο των εξαιρετικά πρόωρων νεογνών (28η εβδομάδα κύησης) (Stoll et al, 2010) και αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλική παράλυση, νευροαναπτυξιακή δυσλειτουργία, υδροκέφαλο και θάνατο σε αυτούς τους ασθενείς (Adams-Chapman et al, 2018; Mukerji et al, 2015).

Παρόλο που η IVH εμφανίζεται και στα τελειόμehνα νεογνά, τα πρόωρα νεογνά είναι ιδιαίτερα ευάλωτα λόγω της δομικής και λειτουργικής ανωριμότητας του εγκεφάλου. Στα πρόωρα νεογνά, η εστία της αιμορραγίας εντοπίζεται στη βλαστική στιβάδα (Εικ. 20.1 έως 20.3). Στο σημείο αυτό συντελείται ο έντονος πολλαπλασιασμός των μελλοντικών νευρωνικών και γλοιακών κυττάρων και για αυτό ο εν λόγω ιστός παρουσιάζει αγγειοβρίθεια και έντονη μεταβολική δραστηριότητα (Bassan, 2009). Αυτή η αγγειακή κοίτη διαθέτει αρκετά χαρακτηριστικά που την προδιαθέτουν σε αιμορραγία. Το τριχοειδικό δίκτυο αποτελείται από λεπτοτοιχωματικά εύθραυστα αγγεία που δεν περιβάλλονται από πυκνό στηρικτικό ιστό (Ballabh, 2010). Κείται μέσα σε μία αρτηριακή τελική ζώνη, γεγονός που το καθιστά ιδιαίτερα ευάλωτο σε βλάβες από υποαιμάτωση-επαναιμάτωση (du Plessis, 2008). Η συμβολή μεταξύ μυελικών, χοριοειδών και θαλαμοραβδωτών φλεβών σχηματίζει την τελική φλέβα, η οποία πραγματοποιεί μία στροφή 180° πορευόμενη εντός της βλαστικής στιβάδας και αποχετεύεται στην έσω εγκεφαλική φλέβα, γεγονός που την καθιστά επιρρεπή σε συμφόρηση εάν εκδηλωθεί μεγάλη αιμορραγία της βλαστικής στιβάδας

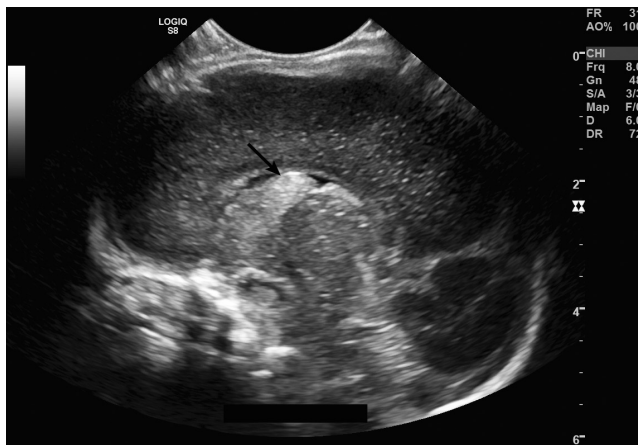
(Bassan, 2009, Hambleton and Wigglesworth, 1976). Αυτή η φλεβική συμφόρηση αυξάνει τον κίνδυνο περικοιλιακού αιμορραγικού εμφράκτου (βαθμίδα IV, Εικ. 20.4 και 20.5). Μέχρι την υποστροφή της, που συντελείται μεταξύ 28ης και 36ης εβδομάδας κύησης, η βλαστική στιβάδα παραμένει ευάλωτη σε αιμορραγία (Bassan, 2009; Hambleton and Wigglesworth, 1976).

Εκτός από τη δομική ανωριμότητα, ο εγκέφαλος των πρόωρων νεογνών παρουσιάζει και δομική ανωριμότητα. Η αυτορρύθμιση της εγκεφαλικής αιματικής ροής (cerebral blood flow, CBF), δηλαδή η ικανότητα να διατηρείται η CBF σχετικά σταθερή παρά τις διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης, είναι λιγότερο αναπτυγμένη στα πρόωρα νεογνά και το επιπεδωμένο τμήμα της καμπύλης αυτορρύθμισης είναι αρκετά μικρό (Soul et al, 2007; Vesoulis et al, 2016; Wong et al, 2008). Επομένως, ο εγκέφαλος των εξαιρετικά πρόωρων νεογνών είναι επιρρεπής σε υπο- και υπεραιμάτωση. Πράγματι, η διαταραχή της αυτορρύθμισης της CBF σχετίζεται με την εμφάνιση IVH στα πρόωρα νεογνά (O'Leary et al, 2009; Vesoulis et al, 2016). Μία ακόμα λειτουργική ανωριμότητα του εγκεφάλου που έχει αναφερθεί πρόσφατα είναι ότι ο πρόσθιος εγκέφαλος (συμπεριλαμβανομένου του φλοιού, του θαλάμου και των βασικών γαγγλίων) δεν διαθέτει αγγειακή κοίτη υψηλής προτεραιότητας στα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά (Noori et al, 2009). Έτσι, σε αντίθεση με τον οπίσθιο εγκέφαλο που επί υποξίας ή χαμηλής πίεσης αιμάτωσης παρουσιάζει αγγειοδιαστολή, ο πρόσθιος εγκέφαλος αυτών των ασθενών μπορεί να παρουσιάζει αγγειοσυστολή. Αυτή η ανωριμότητα των αγγείων του πρόσθιου εγκεφάλου μπορεί να κάνει τη βλαστική στιβάδα περισσότερο επιρρεπή σε βλάβες από υποαιμάτωση-επαναιμάτωση, οι οποίες πολλές φορές προηγούνται της IVH.

Αν και η ευπάθεια του ανώριμου εγκεφάλου αποτελεί τον βασικό παράγοντα, η παθογένεση της IVH είναι πολυ- παραγοντική και περιλαμβάνει την ανωριμότητα ή/και τη δυσπροσαρμοστικότητα στη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, άλλων οργάνων όπως η καρδιά και οι πνεύμονες. Επιπλέον, οι παρεμβάσεις που στοχεύουν στην υποστήριξη των πρόωρων νεογνών ώστε να επιβιώσουν στο εξωμήτριο περιβάλλον μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για IVH (βλ.



**Εικ. 20.1** Εικόνα υπερηχογραφήματος εγκεφάλου ενός πρόωρου νεογνού, ηλικίας 2 ημερών το οποίο γεννήθηκε την 25η εβδομάδα κύησης. Πρόκειται για μία αριστερή πλάγια τομή του εγκεφάλου κατά τον οβελιαίο άξονα στην οποία απεικονίζεται ο κερκοφόρος πυρήνας (Α), ο θάλαμος (Β) και το χοριοειδές πλέγμα (Γ). Με τα βέλη σημειώνεται η κερκοφοροθαλαμική αύλακα. Η απουσία αυξημένης ηχογένειας μπροστά από την κερκοφοροθαλαμική αύλακα υποδηλώνει την απουσία αιμορραγίας στη βλαστική σιβάδα.



**Εικ. 20.2** Εικόνα υπερηχογραφήματος εγκεφάλου ενός πρόωρου νεογνού, ηλικίας 2 ημερών, το οποίο γεννήθηκε την 25η εβδομάδα κύησης (το ίδιο με εκείνο της Εικ. 20.1). Πρόκειται για μία δεξιά πλάγια τομή του εγκεφάλου κατά τον οβελιαίο άξονα. Με το βέλος σημειώνεται η αυξημένη ηχογένεια μπροστά από την κερκοφοροθαλαμική αύλακα, η οποία παραπέμπει σε IVH βαθμίδας I.

παρακάτω). Ακολουθεί περαιτέρω συζήτηση για την αιτιολογία, τους παράγοντες κινδύνου, την παθοφυσιολογία και την κλινική έκβαση της IVH με βάση ένα περιστατικό δίδυμων που γεννήθηκαν την 26η εβδομάδα κύησης.

## ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

Δύο δίδυμα, αρρένα νεογνά της Καυκάσιας φυλής γεννή-



**Εικ. 20.3** Εικόνα υπερηχογραφήματος εγκεφάλου ενός πρόωρου νεογνού, ηλικίας 2 ημερών, το οποίο γεννήθηκε την 25η εβδομάδα κύησης (το ίδιο με εκείνο της Εικ. 20.1). Με το βέλος σημειώνεται η δεξιά IVH βαθμίδας I.



**Εικ. 20.4** Εικόνα υπερηχογραφήματος εγκεφάλου ενός πρόωρου νεογνού, ηλικίας 1 ημέρας, το οποίο γεννήθηκε την 25η εβδομάδα κύησης. Πρόκειται για μία τομή του εγκεφάλου κατά τον μετωπιαίο άξονα. Με το μαύρο βέλος σημειώνεται η δεξιά υποεπενδυματική αιμορραγία με πιθανή επέκταση εντός της κοιλίας χωρίς κοιλιομεγαλία (πιθανή IVH βαθμίδας II). Με το λευκό βέλος σημειώνεται η αιμορραγία της βλαστικής σιβάδας με επέκταση στην αριστερή κοιλία και πιθανή περικοιλιακή συμμετοχή (πιθανή IVH βαθμίδας IV).

θηκαν την 26η εβδομάδα κύησης με καισαρική τομή λόγω ισχιακής προβολής και πρόωρου τοκετού. Η μητέρα ήταν μία υγιής 30χρονη που δεν παρουσίασε επιπλοκές στη διάρκεια της κύησης. Έλαβε ένα σχήμα βηταμεθαζόνης 2 ημέρες πριν τον τοκετό. Δεν παρατηρήθηκε πρόωρη ρήξη υμένων και δεν εφαρμόστηκε καθυστερημένη απολίνωση ή άμελξη (milking) του ομφάλιου λώρου. Το Apgar score στο πρώτο και το πέμπτο λεπτό ήταν 7 και 8, αντίστοιχα



**Εικ. 20.5** Εικόνα υπερηχογραφήματος εγκεφάλου ενός πρόωρου νεογνού, ηλικίας 1 ημέρας, το οποίο γεννήθηκε την 25η εβδομάδα κύησης (το ίδιο με εκείνο της Εικ. 20.4). Πρόκειται για επανεξέταση κατά τον μετωπιαίο άξονα την 6η μεταγεννητική ημέρα. Η αμφοτερόπλευρη περικοιλιακή ηχογένεια παραπέμπει σε αιμορραγικό έμφρακτο (βαθμίδα IV).

και στα δύο νεογνά. Τα νεογνά τέθηκαν υπό συνεχή θετική πίεση αεραγωγών (continuous positive airway pressure, CPAP) λόγω αυξημένου αναπνευστικού έργου και στη συνέχεια διασωληνώθηκαν στην αίθουσα τοκετών λόγω εμφάνισης αναπνευστικής δυσχέρειας. Και τα δύο έλαβαν από μία δόση επιφανειοδραστικού παράγοντα και τέθηκαν υπό συμβατικό μηχανικό αερισμό.

## Άσκηση

### Ερωτήσεις

1. Ποια είναι η επίπτωση της IVH στα πρόωρα νεογνά που γεννιούνται την 26η εβδομάδα κύησης;
2. Ποιοι παράγοντες αυξάνουν τον κίνδυνο για IVH στο παραπάνω περιστατικό;
3. Ποιοι παράγοντες δρουν προστατευτικά ενάντια στην εμφάνιση IVH στο παραπάνω περιστατικό;

### Απαντήσεις

#### 1. Ποια είναι η επίπτωση της IVH στα πρόωρα νεογνά που γεννιούνται την 26η εβδομάδα κύησης;

Περίπου το ένα τέταρτο και το ένα τρίτο των νεογνών πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (very low birth weight, VLBW < 1500 g) και των νεογνών εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (extremely low birth weight, ELBW < 1000 g) αντίστοιχα, εμφανίζουν IVH. Παρά τη διαρκή πρόοδο της νεογνολογίας και την αυξανόμενη επιβίωση των ELBW νεογνών, η επίπτωση της IVH δεν έχει μεταβληθεί την τελευταία δεκαετία. Στο δίκτυο του National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), η επίπτωση της IVH στα νεογνά που γεννήθηκαν την 26η εβδομάδα ήταν 33% (Stoll et al, 2010). Η επίπτωση είναι πολύ υψηλότε-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 20.1** Επίπτωση της IVH Όλων των Βαθμίδων στα Πρόωρα Νεογνά ≤ 28 Εβδομάδων Κύησης που Επέζησαν > 12 ώρες.

| Ηλικία Κύησης (Εβδομάδες) | Επίπτωση |
|---------------------------|----------|
| 22                        | 64%      |
| 23                        | 56%      |
| 24                        | 48%      |
| 25                        | 40%      |
| 26                        | 33%      |
| 27                        | 28%      |
| 28                        | 22%      |
| Όλα                       | 34%      |

Από Stoll BJ et al: Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network, *Pediatrics* 126:443–456, 2010.

ρη στο όριο της βιωσιμότητας (Πίνακας 20.1). Η συνολική επίπτωση της σοβαρής IVH (βαθμίδα III και IV) στα νεογνά με ηλικία κύησης ≤ 28 εβδομάδων ισούται με 16% και το ποσοστό αυτό δεν έχει μεταβληθεί κατά την τελευταία δεκαετία (Stoll et al, 2010; Adams-Chapman et al, 2018).

#### 2. Ποιοι παράγοντες αυξάνουν τον κίνδυνο για IVH στο παραπάνω περιστατικό;

Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για IVH είναι η ακραία προωρότητα, το αρρεν φύλο και το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας με ανάγκη για μηχανικό αερισμό. Ένας άλλος παράγοντας που αποδείχθηκε πρόσφατα ότι αυξάνει τον κίνδυνο για IVH είναι η απουσία πλακουντιακής μετάγγισης. Η καθυστερημένη ή η φυσιολογική απολίνωση του ομφάλιου λώρου διευκολύνει τη μετάβαση από την εμβρυϊκή στη μεταγεννητική ζωή. Αρκετές μελέτες αναφέρουν χαμηλότερα ποσοστά IVH στα περιστατικά με καθυστερημένη απολίνωση του ομφάλιου λώρου, με αποτέλεσμα σήμερα αυτή να συνιστάται, για τουλάχιστον 30 με 60 δευτερόλεπτα, στα ζωντά πρόωρα νεογνά (Baenziger et al, 2007; Committee Opinion No. 684, 2017; Ghavam et al, 2014; Rabe et al, 2008; Sommers et al, 2012). Παρά την παραπάνω σύσταση, δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για τους υποκείμενους προστατευτικούς μηχανισμούς της καθυστερημένης απολίνωσης. Η πιο σταδιακή αύξηση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης, συγκριτικά με την απότομη αύξηση, μπορεί να μειώνει τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας η οποία παρατηρείται σε ένα υποσύνολο πρόωρων νεογνών που εμφανίζουν αργότερα IVH. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα κατέδειξαν επίταση της πνευμονικής αιματικής ροής όταν το ζώο αναπνέει και εξακολουθεί να είναι προσαρτημένο στην πλακουντιακή κυκλοφορία (Bhatt et al, 2013). Αυτή η επίταση της πνευμονικής αιματικής ροής οδηγεί σε αύξηση της παροχής της αριστερής κοιλίας και

σε επίταση της συστηματικής αιματικής ροής. Επομένως, η προστατευτική επίδραση της καθυστερημένης απολίνωσης μπορεί, τουλάχιστον εν μέρει, να σχετίζεται με την άμβλυνση της εγκεφαλικής υποαιμάτωσης η οποία είναι συχνή στα πρόωρα νεογνά υψηλότατου κινδύνου για IVH.

Πράγματι, οι περισσότερες μελέτες σε ανθρώπους, αλλά όχι όλες, έχουν καταδείξει υψηλότερους δείκτες CBF στα πρόωρα νεογνά στα οποία εφαρμόστηκε καθυστερημένη απολίνωση του ομφάλιου λώρου (Baenziger et al, 2007; Popat et al, 2016; Sommers, 2012). Η διαπίστωση ανάλογων αιμοδυναμικών πλεονεκτημάτων και η μείωση της IVH με την άμελη του ομφάλιου λώρου (Hosono et al, 2009; Katheria et al, 2015; Takami et al, 2012) υποδηλώνει ότι η πλακουντιακή μετάγγιση (μεγαλύτερος κυκλοφορούν όγκος) μπορεί να διαδραματίζει σημαντικότερο ρόλο από ότι άλλοι πιθανοί μηχανισμοί (Noori and Seri, 2015). Αν και τόσο η καθυστερημένη απολίνωση του ομφάλιου λώρου όσο και η άμελη φαίνεται να προσφέρουν όφελος, ο αποτελεσματικότερος τρόπος εφαρμογής των δύο μεθόδων παραμένει αδιευκρίνιστος. Πράγματι, μία πρόσφατη, μεγάλη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη (randomized control trial, RCT) υπογραμμίζει αυτό το σημείο, καθώς δεν διαπίστωσε μείωση του συνδυασμένου καταληκτικού σημείου του θανάτου και της μείζονος νοσηρότητας (συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής IVH) με την εφαρμογή καθυστερημένης απολίνωσης του ομφάλιου λώρου έναντι της άμεσης απολίνωσης (Tarnow-Mordi et al, 2017).

### 3. Ποιοι παράγοντες δρουν προστατευτικά ενάντια στην εμφάνιση IVH στο παραπάνω περιστατικό;

Ο κίνδυνος για IVH μετριάζεται από αρκετούς παράγοντες στο παρουσιαζόμενο περιστατικό. Τα δίδυμα έλαβαν ένα πλήρες σχήμα προγεννητικών στεροειδών, μία παρέμβαση που έχει επανειλημμένα αποδειχθεί αποτελεσματική στη μείωση της επίπτωσης της IVH. Η καισαρική τομή μπορεί επίσης να ασκεί κάποια προστατευτική επίδραση. Πράγματι, ο κοιλιακός τοκετός και ο παρατεταμένος τοκετός έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για IVH (Leviton et al, 1991; Shankaran et al, 1996), πιθανόν λόγω αυξημένης φλεβικής πίεσης στον εγκέφαλο (Inder et al, 2017). Ωστόσο, αυτή η συσχέτιση δεν αποτελεί σταθερό εύρημα, ιδίως σε πιο πρόσφατες μελέτες (Bhatta, 2011; Riskin et al, 2008). Το Apgar score των διδύμων ήταν ικανοποιητικό, γεγονός που υποδηλώνει ότι όταν γεννήθηκαν η κατάστασή τους ήταν ευνοϊκή από πλευράς φυσιολογίας. Το χαμηλό Apgar score και η ανάγκη για αναζωογόνηση στην αίθουσα τοκετών αυξάνουν τον κίνδυνο για IVH (Riskin et al, 2008). Γενικά τα νεογνά με χαμηλό Apgar score, και ειδικά εκείνα που χρειάζονται θωρακικές συμπίεσεις διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο για μυοκαρδιακή δυσλειτουργία, υπόταση, μειωμένη καρδιακή παροχή, επηρεασμένη αυτορρύθμιση της CBF, πνευμονική υπέρταση και υποξία, τα οποία συμβάλλουν στην παθογένεση της IVH.

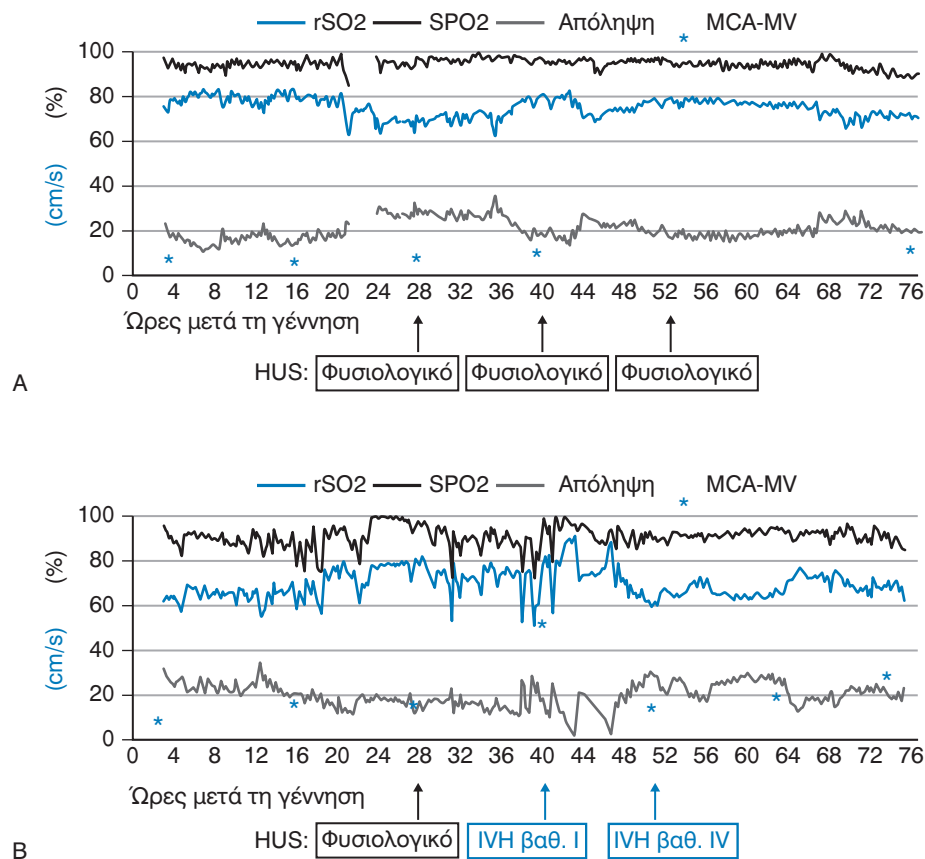
## ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

Το Δίδυμο Α αποσυνδέθηκε από τη συσκευή της CPAP 24 ώρες μετά τη γέννηση, ενώ το Δίδυμο Β ετέθη υπό υψίσυχο ταλαντευτικό αερισμό (high frequency oscillatory ventilation) 44 ώρες μετά τη γέννηση, λόγω σημαντικής κατακράτησης διοξειδίου του άνθρακα (CO<sub>2</sub>). Και τα δύο δίδυμα θεωρήθηκαν αιμοδυναμικά σταθερά και δεν έλαβαν αγγειοσυσπαστικά/ινότροπα φάρμακα. Ωστόσο, το δίδυμο Β είχε μέση αρτηριακή πίεση κάτω από 26 mm Hg (23-25 mm Hg) για αρκετές ώρες κατά την πρώτη ημέρα ζωής. Ο χρόνος τριχοειδικής επαναπλήρωσης και η παραγωγή ούρων ήταν φυσιολογικά. Κανένα από τα δίδυμα δεν παρουσίασε υπερνατρίαμία ή υπεργλυκαιμία κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής του. Ομοίως, δεν διαπιστώθηκε θρομβοπενία ή διαταραχές της πήξης. Το δίδυμο Α είχε ανοιχτό αρτηριακό πόρο (PDA) με διάμετρο 3,5 mm και αριστεροδεξιά διαφυγή 18 ώρες μετά τη γέννηση, η οποία παρέμεινε αμετάβλητη στις 41 ώρες και ως εκ τούτου έλαβε αγωγή με ινδομεθακίνη. Το δίδυμο Β είχε PDA με δεξιοαριστερή διαφυγή 18 ώρες μετά τη γέννηση. Το μέγεθος του PDA παρέμεινε αμετάβλητο, αλλά η διαφυγή μετατράπηκε σε αριστεροδεξιά 41 ώρες μετά τη γέννηση. Αρχικά, ο PDA δεν αντιμετωπίστηκε και η διάμετρός του ελαττώθηκε στα 1,8 mm 76 ώρες μετά τη γέννηση. Στη συνέχεια, όμως, η διάμετρός του αυξήθηκε και προκάλεσε αιμοδυναμική αστάθεια αρκετές ημέρες αργότερα, οπότε πραγματοποιήθηκε σύγκλειση με χορήγηση ινδομεθακίνης. Το δίδυμο Β παρουσίασε ετερόπλευρη IVH βαθμίδας Ι στο υπερηχογράφημα εγκεφάλου σε ηλικία 41 ωρών, η οποία εξελίχθηκε σε αμφοτερόπλευρη αιμορραγία βαθμίδας IV 51 ώρες μετά τη γέννηση. Το δίδυμο Α δεν παρουσίασε IVH. Τα δίδυμα παρακολουθούνταν στενά στο πλαίσιο μίας μελέτης παρατήρησης. Η Εικόνα 20.6 παρουσιάζει τον περιοχικό κορεσμό του εγκεφάλου σε οξυγόνο (cerebral regional oxygen saturation, CrSO<sub>2</sub>) όπως αυτός μετρήθηκε με φασματοσκοπία εγγύς υπέρυθρης ακτινοβολίας (near-infrared spectroscopy, NIRS) και την υπολογιζόμενη εγκεφαλική κλασματική απόληψη οξυγόνου (calculated cerebral fractional oxygen extraction, CFOE) σε συνδυασμό με τα υπερηχογραφικά ευρήματα των δύο διδύμων κατά τη μεταβατική περίοδο.

## Άσκηση

### Ερωτήσεις

1. Τι μας αποκαλύπτει η Εικ. 20.6 για τα φυσιολογικά γεγονότα που οδηγούν στην IVH;
2. Αυξάνει η υπόταση τον κίνδυνο για IVH;
3. Συνέβαλε ο PDA στην εμφάνιση IVH στο δίδυμο Β;
4. Οδήγησε η εφαρμογή υψίσυχνου αερισμού ή το υψηλό CO<sub>2</sub> σε IVH;
5. Ποιες είναι οι πιθανότητες εμφάνισης υδροκέφαλου στο δίδυμο Β;



**Εικ. 20.6** Μεταβολές του περιοχικού κορεσμού του εγκεφάλου σε οξυγόνο ( $\text{CrSO}_2$ , μπλε), του κορεσμού σε οξυγόνο μέσω παλμικής οξυμετρίας ( $\text{SpO}_2$ , μαύρο), της εγκεφαλικής κλασματικής απόδοσης οξυγόνου (απόδοση, γκρι) και της μέσης ταχύτητας ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA-MV, μπλε αστερίσκοι) στο δίδυμο A (A) και στο δίδυμο B (B) τις πρώτες 76 ώρες μετά τη γέννηση. Βλέπε κείμενο για λεπτομέρειες. HUS, Υπερηχογράφημα εγκεφάλου.

## Απαντήσεις

### 1. Τι μας αποκαλύπτει η Εικ. 20.6 για τα φυσιολογικά γεγονότα που οδηγούν στην IVH;

Η Εικ. 20.6 εμφανίζει τις αλλαγές στα υποκατάστατα της CBF τις 3 πρώτες ημέρες μετά τη γέννηση, ένα διάστημα στο οποίο ανιχνεύονται το 90% των περιστατικών της IVH στα πρόωρα νεογνά. Χάρη στην πρόοδο της τεχνολογίας, η NIRS έχει καταστεί διαθέσιμη για κλινικές εφαρμογές και χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο τόσο σε κλινικά περιβάλλοντα όσο και σε έρευνες που πραγματοποιούνται στις μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών. Η χρήση φωτός στο φάσμα της υπέρυθρης ακτινοβολίας καθιστά εφικτό τον έλεγχο των ιστών σε βάθος περίπου 2 cm. Καθώς η οξυαιμοσφαιρίνη και η δεοξυαιμοσφαιρίνη απορροφούν το φως σε διαφορετικά μήκη κύματος, η σχετική συγκέντρωση μπορεί να υπολογιστεί και να παρουσιαστεί ως ποσοστό του κορεσμού σε οξυγόνο από τη συσκευή της NIRS. Επειδή το μεγαλύτερο μέρος του αίματος των ιστών εντοπίζεται στο φλεβικό σύστημα (70%–75%), ο υπολογιζόμενος κορεσμός σε οξυγόνο αντιστοιχεί κυρίως στον φλεβικό κορεσμό. Η

μέτρηση του κορεσμού σε οξυγόνο μέσω παλμικής οξυμετρίας ( $\text{SpO}_2$ ) καθιστά εφικτό τον υπολογισμό της CFOE ως  $(\text{SpO}_2 - \text{CrSO}_2) / \text{SpO}_2$ . Εάν η προσφορά οξυγόνου μειωθεί, θα ενεργοποιηθεί ένας αντιρροπυστικός μηχανισμός που συνίσταται σε αύξηση της απόδοσης οξυγόνου από τους ιστούς. Με άλλα λόγια, μία αύξηση ή μία μείωση της CBF θα οδηγήσει, αντίστοιχα, σε μείωση ή αύξηση της CFOE. Αυτή η αντίστροφη σχέση έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για την εκτίμηση των μεταβολών της CBF. Όμως, αυτή η υπόθεση ισχύει μόνο όταν οι άλλοι παράγοντες καθορισμού της προσφοράς οξυγόνου (αιμοσφαιρίνη,  $\text{SpO}_2$ , μερική πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα) και κατανάλωση (μεταβολισμός) παραμένουν σταθεροί και η αναλογία φλεβικού προς τριχοειδικό και αρτηριακό αίμα δεν μεταβάλλεται.

Το άλλο υποκατάστατο της CBF που παρουσιάζεται στην εικόνα είναι η μέση ταχύτητα ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία (middle cerebral artery mean flow velocity, MCA-MV). Για να ελεγχθεί η αιματική ροή μέσω ενός αγγείου, χρειάζεται η ταχύτητα της ροής και η διάμετρος του αγγείου. Δεδομένης της ανακρίβειας που χαρακτηρίζει τις μετρήσεις της διαμέτρου των μικρών αγγείων, η μέτρηση της

ροής στη MCA είναι ανέφικτη. Ωστόσο, επί απουσίας σημαντικής μεταβολής της διαμέτρου του αγγείου, οι μεταβολές της MCA-MV μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως υποκατάστατο των μεταβολών της CBF. Τέλος, τόσο η CFOE όσο και η MCA-MV είναι περισσότερο χρήσιμες ως δείκτες μεταβολής και όχι ως δείκτες απόλυτης τιμής της περιοχικής CBF. Η Εικ. 20.6 παρουσιάζει ότι τα πρότυπα των μεταβολών που συντελούνται στην CFOE και στην MCA-MV είναι διαφορετικά στα δύο δίδυμα. Το δίδυμο Β ξεκινά με υψηλότερη CFOE και παρουσιάζει μεγαλύτερη μεταβλητότητα και ευρύτερες διακυμάνσεις της CFOE από ότι το δίδυμο Α. Η αρχικά υψηλή CFOE υποδηλώνει ότι η CBF ήταν χαμηλή μετά τη γέννηση ενώ η μετέπειτα μείωση της CFOE υποδηλώνει βελτίωση της CBF. Μετά τη βελτίωση της CBF, ανιχνεύθηκε IVH βαθμίδας Ι στο υπερηχογράφημα εγκεφάλου (head ultrasound, HUS) 36 ώρες μετά τη γέννηση. Σημειώθηκε περαιτέρω πτώση της CFOE και αύξηση της MCA-MV, κάτι που υποδηλώνει περαιτέρω αύξηση της CBF μετά την οποία παρουσιάστηκε IVH βαθμίδας IV στο HUS 44 ώρες μετά τη γέννηση.

Η εκτίμηση των υποκατάστατων της CBF χρησιμοποιώντας διαφορετικές τεχνολογίες ανέδειξε ότι τα πρόωρα νεογνά με χαμηλή CBF λίγο μετά τη γέννηση διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για IVH (Kluckow and Evans, 2000; Meek et al, 1999). Κάποιες μελέτες, που χρησιμοποίησαν τη διαλείπουσα μέτρηση του  $\text{CrSO}_2$  και τον υπολογισμό της CFOE με NIRS, ανέφεραν ότι η χαμηλή CBF επιμένει σε αυτόν τον πληθυσμό για πάνω από μία εβδομάδα (Verhagen, 2010). Κατά αντιπαράβολή, άλλες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η ίδια τεχνολογία τις πρώτες ημέρες μετά τη γέννηση, ανέφεραν υψηλότερη CBF (χαμηλότερη CFOE) στη διάρκεια του 24ωρου που προηγήθηκε της ανίχνευσης της IVH (Alderliesten et al, 2013). Η ανακολουθία που παρατηρείται ανάμεσα σε αυτές τις δύο εμφωλεασμένες (nested) μελέτες μπορεί να σχετίζεται με τη διάρκεια και τη χρονική στιγμή της παρακολούθησης (Noori and Seri, 2015). Όταν η εγκεφαλική οξυγόνωση παρακολουθούταν συνεχώς και προοπτικά και η χρονική στιγμή εμφάνισης της IVH ελεγχόταν με τακτικά HUS σε πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης < 28 εβδομάδων, προέκυψαν ενδείξεις για βλάβη δύο φάσεων (δηλαδή, ισχαιμία-επαναιμάτωση) η οποία προηγήθηκε της εκδήλωσης της IVH (Noori, 2014). Οι ασθενείς που εμφάνισαν IVH αργότερα παρουσίασαν μία περίοδο υποαιμάτωσης/ισχαιμίας την πρώτη μεταγεννητική ημέρα, όπως αποδείχθηκε από τον χαμηλό  $\text{CrSO}_2$  και την υψηλή CFOE (Εικ. 20.7). Στη συνέχεια, παρατηρήθηκαν αύξηση του  $\text{CrSO}_2$  και μείωση της CFOE που υποδηλώνουν επιστροφή της CBF σε φυσιολογικά επίπεδα (δηλαδή, επαναιμάτωση) στο τέλος της πρώτης ημέρας και κατά τη διάρκεια της δεύτερης μεταγεννητικής ημέρας, μετά από την οποία ανιχνεύθηκε η IVH (Noori, 2014).

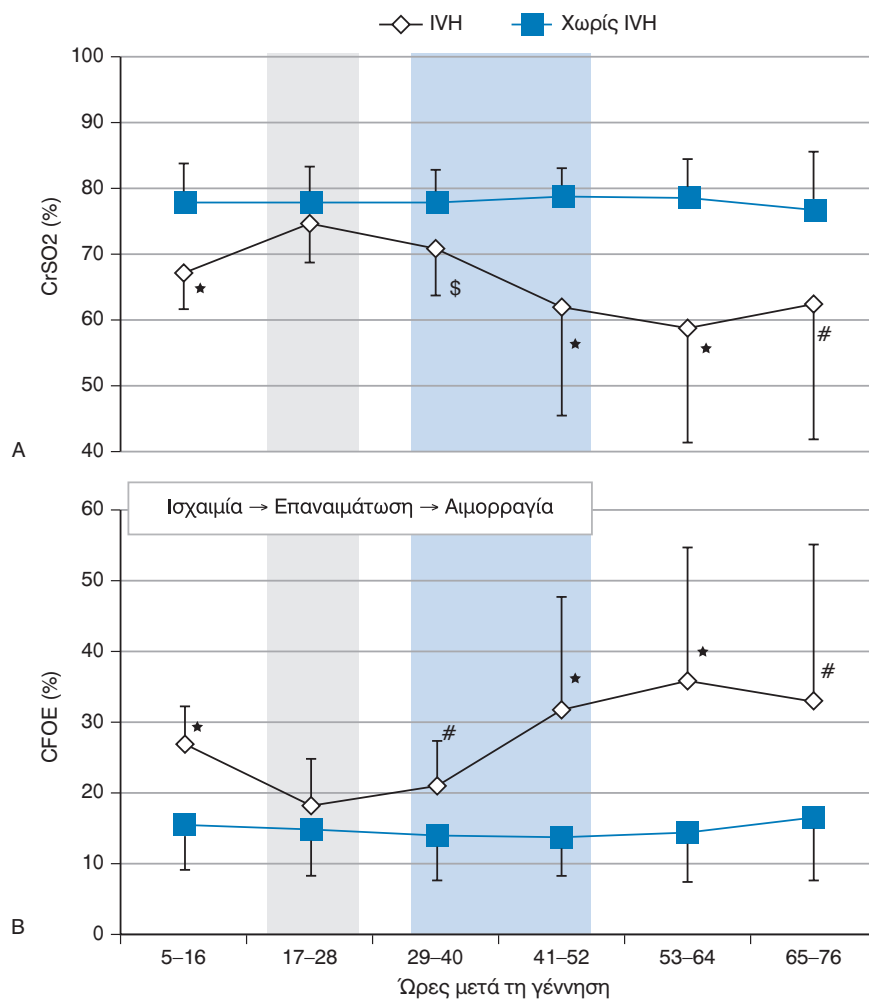
## 2. Αυξάνει η υπόταση τον κίνδυνο για IVH;

Η υπόταση έχει αναγνωρισθεί από καιρό ως παράγοντας κινδύνου για IVH (Pellicer et al, 2009; Watkins et

al, 1989). Η υπόταση μπορεί να προδιαθέσει σε IVH μειώνοντας την CBF και συμβάλλοντας έτσι στην ισχαιμική φάση της παθογένεσης της IVH (βλ. παραπάνω). Ωστόσο, δεν έχει αποσαφηνιστεί τι συνιστά υπόταση στα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά, ιδίως κατά τη μεταβατική περίοδο. Ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος ορισμός της υπότασης είναι μέση αρτηριακή μικρότερη από την ηλικία κύησης σε εβδομάδες (Stranak, 2014). Ωστόσο, αυτός ο αυθαίρετος ορισμός που βασίζεται σε μία τιμή αποκοπής δεν λαμβάνει υπόψη τους αυτορρυθμιστικούς λειτουργικούς και ισχαιμικούς ουδούς της CBF (Noori et al, 2018). Επιπλέον, ο ορισμός αυτός δεν περιλαμβάνει τον αντίκτυπο άλλων συνυπαρχόντων παραγόντων. Αυτό είναι σημαντικό, επειδή παράγοντες όπως η υποξία (Low et al, 1993), η μεταβολική οξέωση (Goldstein et al, 1995) και η υπερκαπνία (μέσω διαταραχής της αυτορρύθμισης της CBF) (Kaiser et al, 2005; Noori, 2014) μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εγκεφαλικής βλάβης όταν συνυπάρχουν με υπόταση.

Η απόφαση για τον τρόπο αντιμετώπισης της υπότασης εμπεριέχει ένα άλλο δίλημμα. Παρόλο που τα αγγειοσπαστικά/ινότροπα φάρμακα, εάν τιτλοποιηθούν, μπορούν να βελτιώσουν την CBF στα υποτασικά πρόωρα νεογνά (Pellicer, 2005), ενδέχεται να ενισχύσουν τη φάση επαναιμάτωσης. Επειδή τα υποτασικά πρόωρα νεογνά έχουν απολέσει την ικανότητα της αυτορρύθμισης της CBF, η εσφαλμένη τιτλοποίηση των φαρμάκων που προκαλούν σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης θα οδηγήσει σε υπεραιμάτωση (Munro et al, 2004). Συνεπώς αν στα υποτασικά πρόωρα νεογνά, που πιθανώς έχουν χαμηλή CBF, χορηγηθούν απρόσφορα υψηλές δόσεις αγγειοσπαστικών/ινότροπων φαρμάκων θα αυξηθεί πολύ ο κίνδυνος εμφάνισης IVH, γιατί ενισχύονται και οι δύο φάσεις της ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Αν και ο ουδός μπορεί να διαφέρει, η υπόταση αντιμετωπίζεται σχεδόν πάντα. Αυτό θέτει μία μείζονα πρόκληση που συνίσταται στην ποσοτικοποίηση της συμβολής της υπότασης καθαρής, της χορηγούμενης αγωγής και της υποκείμενης αιτίας της υπότασης στον παρατηρούμενο αυξημένο κίνδυνο που διατρέχουν τα υποτασικά πρόωρα νεογνά να εμφανίσουν IVH. Πρόσφατα, μία Γαλλική προοπτική πληθυσμιακή μελέτη κοόρτης σε πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης μικρότερη των 29 εβδομάδων διαπίστωσε ότι η αντιμετώπιση της μεμονωμένης υπότασης (οριζόμενης ως μέση αρτηριακή πίεση μικρότερη από την ηλικία κύησης σε εβδομάδες χωρίς άλλα κλινικά σημεία καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας) στη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου συσχετίστηκε με υψηλότερες πιθανότητες επιβίωσης χωρίς σοβαρή νοσηρότητα συμπεριλαμβανομένης της IVH (Durrmeyer et al, 2017). Το εύρημα μίας ακόμα ισχυρότερης συσχέτισης με τη χαμηλότερη αρτηριακή πίεση (δηλαδή, με την υπόταση οριζόμενη ως μέση αρτηριακή πίεση μικρότερη από την ηλικία κύησης σε εβδομάδες μείον 5) αυξάνει την πιθανότητα της αιτιολογικής συσχέτισης.

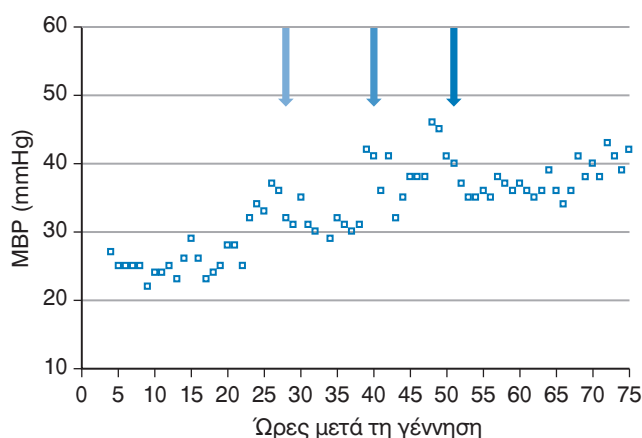
Στο παρουσιαζόμενο περιστατικό, το δίδυμο Β παρουσί-



**Εικ. 20.7** Μεταβολές του περιοχικού κορεσμού του εγκεφάλου σε οξυγόνο ( $\text{CrSO}_2$ ) και της εγκεφαλικής κλασματικής απόληψης οξυγόνου (CFOE) σε δύο ομάδες πολύ πρόωρων νεογνών με (μαύρο) και χωρίς (μπλε) ενδοκοιλιακή αιμορραγία (IVH) τις πρώτες 3 μεταγεννητικές ημέρες. Η ομάδα χωρίς IVH παρουσίασε σταθερές τιμές  $\text{CrSO}_2$  (Α) και CFOE (Β), ενώ η ομάδα με IVH παρουσίασε ένα χαρακτηριστικό πρότυπο μεταβολών. Η ομάδα με IVH είχε χαμηλότερο  $\text{CrSO}_2$  και υψηλότερη CFOE τις πρώτες 12 ώρες παρακολούθησης, και ακολούθησε φυσιολογικοποίηση αυτών των παραμέτρων (σημειώνεται με γκρι χρώμα) λίγο πριν από τις δύο χρονικές περιόδους παρακολούθησης στη διάρκεια των οποίων ανιχνεύθηκε η IVH (σημειώνεται με μπλε χρώμα). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η αρχική εγκεφαλική υποαιμάτωση ακολουθείται από μία περίοδο επαναιμάτωσης πριν την εμφάνιση της IVH. Μετά τη δεύτερη χρονική περίοδο παρακολούθησης, ο  $\text{CrSO}_2$  μειώθηκε και η CFOE αυξήθηκε, γεγονός που υποδηλώνει μία μείωση της CBF κατά την εμφάνιση της IVH και μετά από αυτή. Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων: \*  $p<0,005$ , #  $p<0,04$  και \$  $p<0,05$ . Οι τιμές αντιπροσωπεύουν τη μέση σταθερή απόκλιση (standard deviation, SD) των δεδομένων που καταγράφονται σε κάθε 12ωρη περίοδο συλλογής δεδομένων. (From Noori S, McCoy M, Anderson MP, et al: Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to peri/intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants, *J Pediatr* 164:264–270.e1–e3, 2014.)

αζε πράγματι υπόταση για αρκετές ώρες την πρώτη μεταγεννητική ημέρα (Εικ. 20.8), η οποία συνυπήρχε με υψηλότερη CFOE. Συνεπώς, μπορεί η χαμηλή αρτηριακή πίεση να συνέβαλλε στη φάση της εγκεφαλικής υποαιμάτωσης. Το δίδυμο Β δεν αντιμετωπίστηκε με αγγειοσυσπαστικά/

ινότροπα φάρμακα, γιατί ο θεράπων ιατρός θεώρησε ότι δεν υπήρχαν ενδείξεις καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας. Αν και η παρουσία κλινικών ή/και εργαστηριακών ενδείξεων κυκλοφορικής καταστολής θα αύξαναν αναμφίβολα τον κίνδυνο που σχετίζεται με την υπόταση (Batton et al, 2007;



**Εικ. 20.8** Μεταβολές της μέσης αρτηριακής πίεσης (MBP) στο δίδυμο Β στη διάρκεια των 3 πρώτων ημερών μετά τη γέννηση. Η MBP ήταν χαμηλότερη από την ηλικία κύησης σε εβδομάδες (26) για λίγες ώρες την πρώτη μεταγεννητική μέρα. Το πράσινο, το κόκκινο και το ερυθροκύανο βέλος αντιπροσωπεύουν τη χρονική στιγμή του HUS που κατέδειξε απουσία IVH, IVH βαθμίδας I και IVH βαθμίδας IV, αντίστοιχα. Βλέπε κείμενο για λεπτομέρειες.

Dempsey et al, 2009), η διάρκεια της υπότασης φαίνεται να είναι εξίσου σημαντική, τουλάχιστον ως προβλεπτικός παράγοντας της μακροπρόθεσμης έκβασης (Goldstein et al, 1995; Hunt et al, 2004).

Τέλος, αν και υπάρχουν ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι η υπόταση αυξάνει τον κίνδυνο για IVH, καθώς και μερικές ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι η κατάλληλη και έγκαιρη αντιμετώπιση μπορεί να αμβλύνει τις δυνητικές αρνητικές επιδράσεις της υπότασης στον εγκέφαλο (Pellicer et al, 2009; Vesoulis, 2016), ασφαλή συμπεράσματα μπορούν να προκύψουν μόνο από καλοσχεδιασμένες, προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, μελέτες. Δυστυχώς, για πολλούς λόγους, συμπεριλαμβανομένων των δυσκολιών στη λήψη της συγκατάθεσης και της μεροληψίας των κλινικών ιατρών υπέρ της χορήγησης αγωγής, η διεξαγωγή μίας τέτοιας μελέτης είναι επί του παρόντος ανέφικτη. Ωστόσο, αρκετές υπό εξέλιξη μελέτες που εξετάζουν διαφορετικούς οδούς για την αντιμετώπιση της χαμηλής αρτηριακής πίεσης θα επιλύσουν, καλώς εχόντων των πραγμάτων, αυτό το δίλημμα.

### 3. Συνέβαλε ο PDA στην εμφάνιση IVH στο δίδυμο Β;

Καθώς η πνευμονική αγγειακή αντίσταση ελαττώνεται ταχέως στη διάρκεια των πρώτων λίγων λεπτών μετά τη γέννηση, η διαφυγή διαμέσου του PDA μετατρέπεται σταδιακά σε αριστεροδεξιά (Noori et al, 2012). Εντός 4 ωρών από τη γέννηση, το 95% των πρόωρων νεογνών παρουσιάζουν αμιγή ή καθ' υπερβολή αριστεροδεξιά διαφυγή (Kluckow and Evans, 2000). Αν και δεν έχει αποδειχτεί,

η ανεπαρκής αντιρρόπηση της διαφυγής οδηγεί σε υποαιμάτωση. Οι περισσότερες μελέτες σε ανθρώπους, αλλά όχι όλες, έχουν καταδείξει υψηλή CFOE (δηλαδή, χαμηλή CBF) επί παρουσίας ενός σημαντικού PDA και φυσιολογικοποίηση της CFOE μετά τη σύγκλειση του πόρου (Chock et al, 2016; Lemmers, 2008, 2016). Αν ο PDA διαδραματίζει πράγματι κάποιον ρόλο στην εγκεφαλική υποαιμάτωση, η πιο κρίσιμη χρονική στιγμή φαίνεται να είναι στην αρχή της μεταβατικής περιόδου. Πράγματι, έχει βρεθεί ότι ένας μεγάλος PDA τις πρώτες μεταγεννητικές ώρες αποτελεί ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα της ροής στην άνω κοίλη φλέβα, η οποία είναι υποκατάστατο της CBF (Kluckow and Evans, 2000). Αυτή η θεωρία υποστηρίζεται από την αποτελεσματικότητα της προφυλακτικής χορήγησης ινδομεθακίνης στη μείωση της επίπτωσης της IVH και της PDA. Ωστόσο, η επίδραση του PDA και της ινδομεθακίνης στην CBF και την IVH καθώς και η αλληλεπίδραση μεταξύ τους είναι πολύ πιο περίπλοκες, γιατί η προστατευτική επίδραση της ινδομεθακίνης μπορεί να μην πηγάζει κατά κύριο λόγο από τη σύγκλειση του PDA. Πράγματι, παρά την ισοδύναμη αποτελεσματικότητα στη σύγκλειση του PDA, η προφυλακτική χορήγηση ιβουπροφαίνης δεν επιδρά καθόλου στην επίπτωση της IVH. Εντούτοις, η στενή σχέση μεταξύ σημαντικού PDA και χαμηλής CBF υποδηλώνει πράγματι ότι ο PDA μπορεί να συντελεί στην ισχαιμική φάση που προηγείται της IVH.

Παρά τη μεγάλη διάμετρο του PDA στο δίδυμο Β, στο περιστατικό αυτό ο πόρος δεν συνέβαλλε στην εγκεφαλική υποαιμάτωση, γιατί η διαφυγή ήταν δεξιοαριστερή την πρώτη μέρα. Ωστόσο, η αυξημένη πνευμονική αγγειακή αντίσταση σε συνδυασμό με το σοβαρότερο σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας στο δίδυμο Β μπορεί να συνέβαλλαν στην εγκεφαλική υποαιμάτωση μέσω μείωσης του προφορτίου και της παροχής της αριστερής κοιλίας. Επειδή ο PDA λειτουργεί σαν βαλβίδα εκτόνωσης της αυξημένης πίεσης της δεξιάς κοιλίας, δεν χορηγήθηκε, και ορθώς, αγωγή με στόχο τη σύγκλειση του PDA.

### 4. Οδήγησε η εφαρμογή υψίσυχνου αερισμού ή το υψηλό CO<sub>2</sub> σε IVH;

Ο αερισμός θετικής πίεσης μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την καρδιαγγειακή λειτουργία. Οι μεταβολές που επιφέρει ο αερισμός θετικής πίεσης στην CBF έχουν συσχετιστεί με την παθογένεση της IVH (Perlman et al, 1983). Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει ότι η αύξηση της θετικής πίεσης των αεραγωγών οδηγεί σε μείωση της συστηματικής φλεβικής επιστροφής και σε αύξηση της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (Cheifetz et al, 1998; Polglase et al, 2005). Οι μεταβολές αυτές μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την οξυγόνωση και τη συστηματική αιματική ροή. Αν και αυτά τα ευρήματα από λίγες μελέτες σε νεογνά είναι ανακόλουθα, οι περισσότερες έχουν καταδείξει παρόμοιες αλλά ηπιότερες επιδράσεις συγκριτικά με το ζωικό μοντέλο (Abdel-Hady et al, 2008; Beker et al, 2014;

de Waal et al, 2007; Hausdorf and Hellwege, 1987). Ο βαθμός των επιδράσεων που ασκεί η θετική πίεση των αεραγωγών στην καρδιαγγειακή λειτουργία εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την ενδοτικότητα των πνευμόνων. Όταν οι πνεύμονες είναι πιο ευένδοτοι, η ενδοθωρακική πίεση μεταδίδεται ευκολότερα στο αγγειακό δίκτυο. Συνεπώς, εάν η μέση πίεση των αεραγωγών είναι υπερβολική για τη σοβαρότητα της πνευμονοπάθειας και τη μειωμένη ενδοτικότητα, είναι πιο πιθανό να οδηγήσει σε συστηματική υποαιμάτωση, μειωμένη CBF και αυξημένη φλεβική επιστροφή, γεγονός που συμβάλλει στην παθογένεση της IVH. Στο δίδυμο B, η μέση πίεση των αεραγωγών ήταν αυτή που αντιστοιχεί στη σοβαρότητα της πνευμονοπάθειας οπότε είναι απίθανο να έχει διαδραματίσει κάποιον ρόλο. Ο υψίσυχνος αερισμός είχε αρχικά συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση IVH (N Engl J Med, 1989; Wiswell et al, 1996) που αποδόθηκε εν μέρει στην επηρεασμένη φλεβική επιστροφή και τις ταχείες μεταβολές του CO<sub>2</sub> (N Engl J Med, 1989; Clark et al, 1996). Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες δεν διαπίστωσαν καμία συσχέτιση ανάμεσα στον υψίσυχνο αερισμό και την IVH (Clark et al, 1996; Cools et al, 2015).

Το CO<sub>2</sub> ασκεί έντονη επίδραση στα εγκεφαλικά αγγεία, ιδίως μετά την πρώτη μεταγεννητική ημέρα (Levene et al, 1988; Noori, 2014; Pryds et al, 1989; Tyszczuk et al, 1998). Η υποκαπνία οδηγεί σε αγγειοσύσπαση και μείωση της CBF. Αντίστροφα, η υπερκαπνία προκαλεί αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αγγείων και οδηγεί σε αύξηση της CBF. Άρα η υποκαπνία και η υπερκαπνία μπορεί να επιδεινώσουν τη βλάβη από υποαιμάτωση και επαναιμάτωση, αντίστοιχα, και θεωρητικά αυξάνουν τον κίνδυνο για IVH. Ωστόσο, η υποκαπνία δεν έχει συσχετιστεί με την IVH, αν και έχει συσχετιστεί σαφώς με την ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη. Η ασθενής ή μηδενική επίδραση του CO<sub>2</sub> στα εγκεφαλικά αγγεία στη διάρκεια της πρώτης μεταγεννητικής ημέρας όταν εκτυλίσσεται συνήθως η φάση υποαιμάτωσης της IVH μπορεί να εξηγήσει την απουσία συσχέτισης μεταξύ υποκαπνίας και IVH (Levene, 1988; Noori, 2014; Pryds et al, 1989; Tyszczuk et al, 1998). Από την άλλη, κάποιες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναφέρει μία συσχέτιση ανάμεσα στην IVH και τόσο στην υπερκαπνία όσο και στις σημαντικές αυξομειώσεις του CO<sub>2</sub> (Ambalavanan et al, 2015; Fabres et al, 2007; Kaiser et al, 2006; McKee, 2009). Εκτός του ότι αυξάνει την CBF, η υπερκαπνία επηρεάζει την αυτορρύθμιση της CBF, γεγονός που θα μπορούσε να επιδεινώσει περαιτέρω τη βλάβη από επαναιμάτωση (Kaiser et al, 2005; Noori, 2014). Τα προκαταρκτικά ευρήματα υποδηλώνουν ότι μία μερική πίεση του CO<sub>2</sub> στο αρτηριακό αίμα (PaCO<sub>2</sub>) που ξεπερνά τις αρχικές τιμές της 6ης δεκάδας (σε mm Hg) ασκεί σημαντικότερη επίδραση στην CBF στα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά στη διάρκεια των πρώτων 3 μεταγεννητικών ημερών (Εικ. 20.9) (Noori, 2014). Αν και δεν έχει διαπιστωθεί καμία σχέση αιτίου-αιτιατού, τα επιδημιολογικά

ευρήματα και η βιολογική αληθοφάνεια (biologic plausibility) υποδηλώνουν έντονα ότι η υπερκαπνία διαδραματίζει κάποιον ρόλο στην παθογένεση της IVH. Τα δίδυμα είχαν διαφορετικές τιμές CO<sub>2</sub> στη διάρκεια των πρώτων 3 ημερών (Εικ. 20.10). Το δίδυμο B παρουσίασε μεγαλύτερες αυξομειώσεις και πιο ακραίες τιμές CO<sub>2</sub> (Εικ. 20.10 και 20.11). Επιπλέον, πολύ υψηλές τιμές CO<sub>2</sub> προηγήθηκαν της εξέλιξης της IVH από βαθμίδα I σε IV, και ενδέχεται να συνέβαλλαν στην εμφάνιση της IVH.

### 5. Ποιες είναι οι πιθανότητες εμφάνισης υδροκέφαλου στο δίδυμο B;

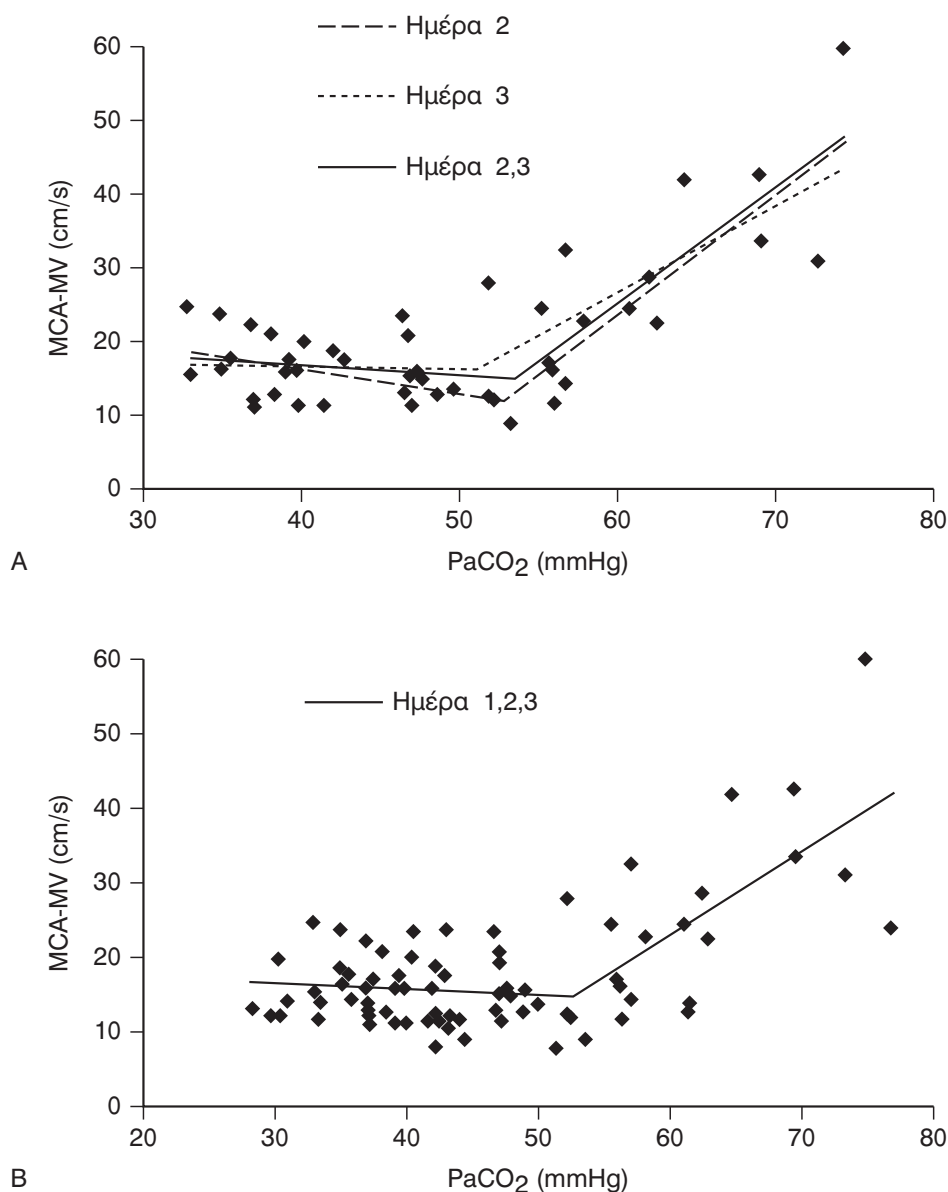
Με την επέκταση της IVH και την εξαγγείωση αίματος εντός του συστήματος των κοιλιών του εγκεφάλου, μπορεί να παρατηρηθεί σχηματισμός θρόμβων και να προκληθεί αποφρακτικό υδροκέφαλο (Εικ. 20.12 και 20.13). Η επίπτωση του υδροκέφαλου αυξάνεται στα περιστατικά με IVH υψηλότερης βαθμίδας. Επί IVH βαθμίδας IV (όπως στο παρουσιαζόμενο περιστατικό), η επίπτωση του μεθαιμορραγικού υδροκέφαλου ισούται με 28% στο ένα τρίτο περίπου αυτών των ασθενών καθιστώντας αναγκαία την τοποθέτηση μόνιμης παροχέτευσης (Christian et al, 2016).

## ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

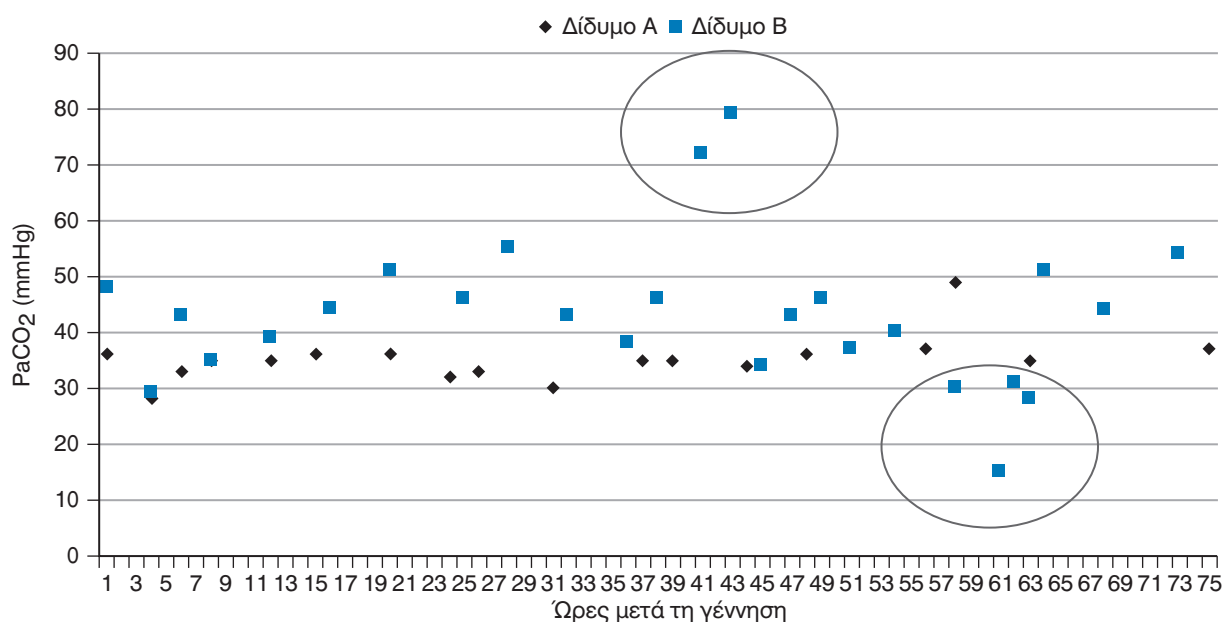
Το δίδυμο B παρουσίασε αποφρακτικό υδροκέφαλο για τον οποίο τοποθετήθηκε κοιλοπεριτοναϊκή παροχέτευση. Κατά τα άλλα η πορεία της νοσηλείας του δεν παρουσίασε επιπλοκές και έλαβε εξιτήριο για το σπίτι επί αναπνοής αέρα *δωματίου* 37 εβδομάδες μετά την τελευταία έμμηνη ρύση της μητέρας του. Το δίδυμο A παρουσίασε ένα επεισόδιο σήψης από χρυσίζοντα Σταφυλόκοκκο (*Staphylococcus aureus*), και έλαβε εξιτήριο για το σπίτι επί αναπνοής αέρα *δωματίου* 38 εβδομάδες μετά την τελευταία έμμηνη ρύση της μητέρας του. Η *οικογένεια μετακόμισε σε άλλον νομό όπου τα νεογνά ετέθησαν υπό μακροχρόνια παρακολούθηση*.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

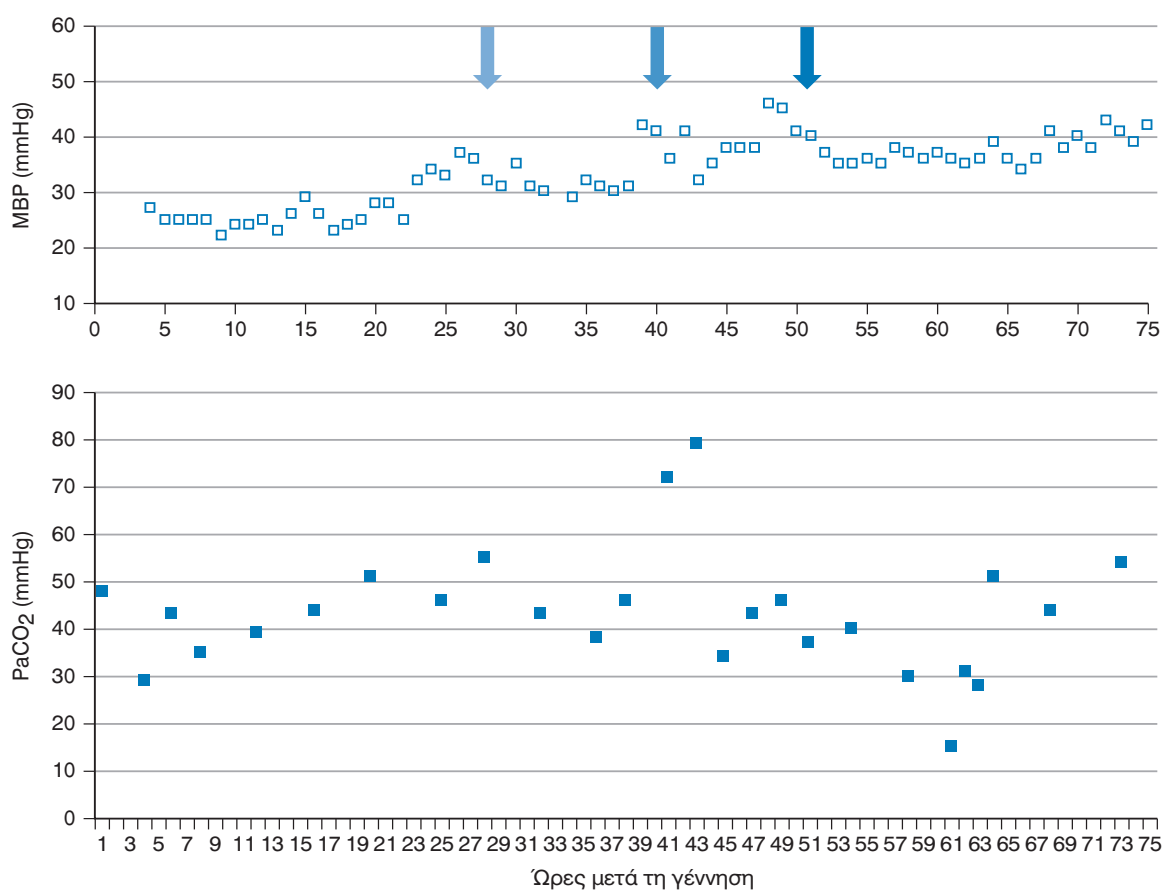
Το περιστατικό με τα δίδυμα αναδεικνύει την περιπλοκότητα της παθογένεσης της IVH και την αλληλεπίδραση μεταξύ καρδιαγγειακού και αναπνευστικού συστήματος στο υπόβαθρο του ευάλωτου ανώριμου εγκεφάλου. Αν και είχαν τους ίδιους προγεννητικούς παράγοντες κινδύνου και γεννήθηκαν φαινομενικά στην ίδια κατάσταση, οι κλινικές πορείες τους διαφοροποιήθηκαν την πρώτη μεταγεννητική ημέρα. Ενώ η αναπνευστική κατάσταση του διδύμου Α βελτιώθηκε και αποσωληνώθηκε επιτυχώς προς το τέλος της πρώτης μεταγεννητικής ημέρας, η αναπνευστική υποστήριξη του διδύμου Β κλιμακώθηκε την πρώτη μέρα και ακολούθησε εφαρμογή υψίσυχνου αερισμού προς το τέλος της δεύτερης ημέρας. Παρατηρήθηκαν επίσης δια-



**Εικ. 20.9** Σχέση μεταξύ CO<sub>2</sub> και δείκτη της CBF. Τα διαγράμματα παρουσιάζουν την κατά τμήματα διγραμμική παλινδρόμηση (piece-wise bilinear regression) που αναδεικνύει το σημείο καμπής της σχέσης MCA-MV-PaCO<sub>2</sub>. Το διάγραμμα A παρουσιάζει τα σημεία καμπής σε PaCO<sub>2</sub> ίση με 52,7 mm Hg για τη δεύτερη μέρα (διακεκομμένη γραμμή, R<sup>2</sup> = 0,74, p<0,0001), 51,0 mm Hg για την τρίτη μέρα (διάστικτη γραμμή, R<sup>2</sup> = 0,60, p<0,034), και 53,2 mm Hg για τη δεύτερη και τρίτη μέρα συνδυαστικά (ενιαία γραμμή, R<sup>2</sup> = 0,66, p<0,0001). Το διάγραμμα B παρουσιάζει το σημείο καμπής σε PaCO<sub>2</sub> ίση με 51,7 mm Hg (R<sup>2</sup> = 0,49, p<0,0001) για όλα τα σημεία δεδομένων, συμπεριλαμβανομένης της πρώτης μεταγεννητικής ημέρας. MCA-MV, Μέση ταχύτητα ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία· PaCO<sub>2</sub>, μερική πίεση του CO<sub>2</sub> στο αρτηριακό αίμα. (Από Noori S, Anderson M, Soleymani S, et al: Effect of arterial CO<sub>2</sub> on cerebral blood Flow in preterm infants during the early postnatal transition, Acta Paediatr 103:e334–9, 2014.)



**Εικ. 20.10** Μεταβολές της μερικής πίεσης του  $\text{CO}_2$  στο αρτηριακό αίμα ( $\text{PaCO}_2$ ) στο δίδυμο Β (κόκκινα τετράγωνα) στη διάρκεια των πρώτων 3 ημερών μετά τη γέννηση. Προσέξτε τις μεγαλύτερες αυξομειώσεις και τις και πιο ακραίες τιμές στο Δίδυμο Β. Βλέπε κείμενο για λεπτομέρειες,



**Εικ. 20.11** Μεταβολές της μέσης αρτηριακής πίεσης (MBP) και της μερικής πίεσης του  $\text{CO}_2$  στο αρτηριακό αίμα ( $\text{PaCO}_2$ ) στο δίδυμο Β. Το πράσινο, το κόκκινο και το ερυθροκίανο βέλος αντιπροσωπεύουν τη χρονική στιγμή του HUS που κατέδειξε απουσία IVH, IVH βαθμίδας I και IVH βαθμίδας IV, αντίστοιχα. Η υψηλή  $\text{PaCO}_2$  επί αυξημένης MBP προκάλεσε μεγάλη ανησυχία γιατί η αυτορρύθμιση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας παρουσιάζει προοδευτική έκπτωση όσο η  $\text{PaCO}_2$  αυξάνεται πάνω από τη φυσιολογική τιμή. Αυτό μπορεί να επιδεινώσει τη βλάβη από επαναιμάτωση. Η εμφάνιση της IVH και η εξέλιξή της σε βαθμίδα 4 συνέπεσε με αυτήν την περίοδο.



**Εικ. 20.12** Εικόνα υπερηχογραφήματος εγκεφάλου ενός πρόωρου νεογνού, ηλικίας 20 ημερών το οποίο γεννήθηκε την 25η εβδομάδα κύησης. Πρόκειται για τομή του εγκεφάλου κατά τον μετωπιαίο άξονα, η οποία αναδεικνύει έναν μεθαιμορραγικό υδροκέφαλο.



**Εικ. 20.13** Εικόνα υπερηχογραφήματος εγκεφάλου ενός πρόωρου νεογνού, ηλικίας 20 ημερών το οποίο γεννήθηκε την 25η εβδομάδα κύησης (το ίδιο με εκείνο της Εικ. 20.12). Πρόκειται για μία τομή του εγκεφάλου κατά τον οβελιαίο άξονα, η οποία αναδεικνύει έναν μεθαιμορραγικό υδροκέφαλο.

φορές στην κατάσταση του καρδιαγγειακού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων της αρτηριακής πίεσης, της CBF και των προτύπων ροής του PDA, οι οποίες επηρέασαν αναμφίβολα τις διαφορές στην κατάσταση του αναπνευστικού συστήματος. Αν και αμφότερα τα δίδυμα κινδυνεύουν από νευροαναπτυξιακές διαταραχές, το δίδυμο Β κινδυνεύει πολύ περισσότερο δεδομένης της IVH βαθμίδας IV και του επιδεινούμενου υδροκέφαλου που καθιστά αναγκαία τη στενή παρακολούθησή.

νεύουν από νευροαναπτυξιακές διαταραχές, το δίδυμο Β κινδυνεύει πολύ περισσότερο δεδομένης της IVH βαθμίδας IV και του επιδεινούμενου υδροκέφαλου που καθιστά αναγκαία τη στενή παρακολούθησή.

## ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abdel-Hady H, Matter M, Hammad A, El-Refaay A, Aly H. Hemodynamic changes during weaning from nasal continuous positive airway pressure. *Pediatrics*. 2008;122:e1086-e1090.
- Adams-Chapman I, Heyne RJ, DeMauro SB, et al. Neurodevelopmental impairment among extremely preterm infants in the Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2018;141(5):pii: e20173091. doi:10.1542/peds.2017-3091.
- Alderliesten T, Lemmers PM, Smarius JJ, van de Vosse RE, Baerts W, van Bel F. Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very preterm infants who develop peri-intraventricular hemorrhage. *J Pediatr*. 2013;162:698-704.e2.
- Ambalavanan N, Carlo WA, Wragge LA, et al. Pao2 in surfactant, positive pressure, and oxygenation randomised trial (SUP-PORT). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100:F145-F149.
- Baenziger O, Stolkin F, Keel M, et al. The influence of the timing of cord clamping on postnatal cerebral oxygenation in preterm neonates: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2007;119:455-459.
- Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res*. 2010;67:1-8.
- Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol*. 2009;36:737-762.
- Batton B, Batton D, Riggs T. Blood pressure during the first 7 days in premature infants born at postmenstrual age 23 to 25 weeks. *Am J Perinatol*. 2007;24:107-115.
- Batton BJ, Li L, Newman NS, et al. Feasibility study of early blood pressure management in extremely preterm infants. *J Pediatr*. 2012;161:65-69.e1.
- Beker F, Rogerson SR, Hooper SB, Wong C, Davis PG. The effects of nasal continuous positive airway pressure on cardiac function in premature infants with minimal lung disease: a crossover randomized trial. *J Pediatr*. 2014;164:726-729.
- Bhatt S, Alison BJ, Wallace EM, et al. Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. *J Physiol*. 2013;591:2113-2126.
- Cheifetz IM, Craig DM, Quick G, et al. Increasing tidal volumes and pulmonary overdistention adversely affect pulmonary vascular mechanics and cardiac output in a pediatric swine model. *Crit Care Med*. 1998;26:710-716.
- Chock VY, Rose LA, Mante JV, Pun R. Near-infrared spectroscopy for detection of a significant patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2016;80:675-680.
- Christian EA, Jin DL, Attenello F, et al. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000-2010. *J Neurosurg Pediatr*. 2016;17:260-269.
- Clark RH, Dykes FD, Bachman TE, Ashurst JT. Intraventricular hemorrhage and high-frequency ventilation: a meta-analysis of prospective clinical trials. *Pediatrics*. 1996;98:1058-1061.
- Committee Opinion No. 684: Delayed umbilical cord clamping

- after birth. *Obstet Gynecol.* 2017;129:e5-e10.
- Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD000104.
- Dempsey EM, Al Hazzani F, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94:F241-F244.
- de Waal KA, Evans N, Osborn DA, Kluckow M. Cardiorespiratory effects of changes in end expiratory pressure in ventilated newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:F444-F448.
- du Plessis AJ. Cerebrovascular injury in premature infants: current understanding and challenges for future prevention. *Clin Perinatol.* 2008;35:609-641.
- Durrmeyer X, Marchand-Martin L, Porcher R, et al. Abstinence or intervention for isolated hypotension in the first 3 days of life in extremely preterm infants: association with short-term outcomes in the EPIPAGE 2 cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102:490-496.
- Fabres J, Carlo WA, Phillips V, Howard G, Ambalavanan N. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics.* 2007;119:299-305.
- Ghavam S, Batra D, Mercer J, et al. Effects of placental transfusion in extremely low birthweight infants: meta-analysis of long- and short-term outcomes. *Transfusion.* 2014;54:1192-1198.
- Goldstein RF, Thompson RJ, Oehler JM, Brazy JE. Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 1995;95:238-243.
- Hambleton G, Wigglesworth JS. Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Arch Dis Child.* 1976;51:651-659.
- Hausdorf G, Hellwege HH. Influence of positive end-expiratory pressure on cardiac performance in premature infants: a Doppler-echocardiographic study. *Crit Care Med.* 1987;15:661-664.
- High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. The HIFI Study Group. *N Engl J Med.* 1989;320:88-93.
- Hosono S, Mugishima H, Fujita H, et al. Blood pressure and urine output during the first 120 h of life in infants born at less than 29 weeks' gestation related to umbilical cord milking. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94:F328-F331.
- Hunt RW, Evans N, Rieger I, Kluckow M. Low superior vena cava flow and neurodevelopment at 3 years in very preterm infants. *J Pediatr.* 2004;145:588-592.
- Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. In: Volpe JJ, ed. *Neurology of the Newborn*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017:637-698.
- Kaiser JR, Gauss CH, Pont MM, Williams DK. Hypercapnia during the first 3 days of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2006;26:279-285.
- Kaiser JR, Gauss CH, Williams DK. The effects of hypercapnia on cerebral autoregulation in ventilated very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2005;58:931-935.
- Katheria AC, Truong G, Cousins L, Oshiro B, Finer NN. Umbilical cord milking versus delayed cord clamping in preterm infants. *Pediatrics.* 2015;136:61-69.
- Kluckow M, Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82:F182-F187.
- Lemmers PM, Benders MJ, D'Ascenzo R, et al. Patent ductus arteriosus and brain volume. *Pediatrics.* 2016;137(4):e20153090.
- Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics.* 2008;121:142-147.
- Levene MI, Shortland D, Gibson N, Evans DH. Carbon dioxide reactivity of the cerebral circulation in extremely premature infants: effects of postnatal age and indomethacin. *Pediatr Res.* 1988;24:175-179.
- Leviton A, Fenton T, Kuban KC, Pagano M. Labor and delivery characteristics and the risk of germinal matrix hemorrhage in low birth weight infants. *J Child Neurol.* 1991;6:35-40.
- Low JA, Froese AB, Galbraith RS, Smith JT, Sauerbrei EE, Derrick EJ. The association between preterm newborn hypotension and hypoxemia and outcome during the first year. *Acta Paediatr.* 1993;82:433-437.
- McKee LA, Fabres J, Howard G, Peralta-Carcelen M, Carlo WA, Ambalavanan N. Paco<sub>2</sub> and neurodevelopment in extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2009;155:217-221.e1.
- Meek JH, Tyszczyk L, Elwell CE, Wyatt JS. Low cerebral blood flow is a risk factor for severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81:F15-F18.
- Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;136:1132-1143.
- Munro MJ, Walker AM, Barfield CP. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics.* 2004;114:1591-1596.
- Noori S, Anderson M, Soleymani S, Seri I. Effect of carbon dioxide on cerebral blood flow velocity in preterm infants during postnatal transition. *Acta Paediatr (Oslo Nor.)* 1992;2014;103:e334-e339.
- Noori S, McCoy M, Anderson MP, Ramji F, Seri I. Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to peri/intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2014;164:264-270.e1-3.
- Noori S, McLean CW, Wu TW, et al. Hypotension in the premature infant: diagnosis and treatment. In: Perlman JM, Cilio MR, Polin RA, eds. *Neurology: Neonatology Questions and Controversies*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2018.
- Noori S, Seri I. Hemodynamic antecedents of peri/intraventricular hemorrhage in very preterm neonates. *Semin Fetal Neonatol.*

- tal Med.* 2015;20:232-237.
- Noori S, Stavroudis TA, Seri I. Systemic and cerebral hemodynamics during the transitional period after premature birth. *Clin Perinatol.* 2009;36:723-736.
- Noori S, Wlodaver A, Gottipati V, McCoy M, Schultz D, Escobedo M. Transitional changes in cardiac and cerebral hemodynamics in term neonates at birth. *J Pediatr.* 2012;160:943-948.
- O'Leary H, Gregas MC, Limperopoulos C, et al. Elevated cerebral pressure passivity is associated with prematurity-related intracranial hemorrhage. *Pediatrics.* 2009;124:302-309.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92:529-534.
- Pellicer A, Bravo MC, Madero R, Salas S, Quero J, Cabañas F. Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: impact on neurodevelopment. *Pediatrics.* 2009;123:1369-1376.
- Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, et al. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics.* 2005;115:1501-1512.
- Pelzman JM, McMenamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med.* 1983;309:204-209.
- Polglase GR, Morley CJ, Crossley KJ, et al. Positive end-expiratory pressure differentially alters pulmonary hemodynamics and oxygenation in ventilated, very premature lambs. *J Appl Physiol (1985).* 2005;99:1453-1461.
- Popat H, Robledo KP, Sebastian L, et al. Effect of delayed cord clamping on systemic blood flow: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2016;178:81-86.e2.
- Pryds O, Greisen G, Lou H, Friis-Hansen B. Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr.* 1989;115:638-645.
- Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. *Neonatology.* 2008;93:138-144.
- Ray Chaudhuri Bhatta S, Keriakos R. Review of the recent literature on the mode of delivery for singleton vertex preterm babies. *J Pregnancy.* 2011;2011:186560.
- Riskin A, Riskin-Mashiah S, Bader D, et al. Delivery mode and severe intraventricular hemorrhage in single, very low birth weight, vertex infants. *Obstet Gynecol.* 2008;112:21-28.
- Shankaran S, Bauer CR, Bain R, Wright LL, Zachary J. Prenatal and perinatal risk and protective factors for neonatal intracranial hemorrhage. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150:491-497.
- Sommers R, Stonestreet BS, Oh W, et al. Hemodynamic effects of delayed cord clamping in premature infants. *Pediatrics.* 2012;129:e667-e672.
- Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, et al. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatr Res.* 2007;61:467-473.
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126:443-456.
- Stranak Z, Semberova J, Barrington K, et al. International survey on diagnosis and management of hypotension in extremely preterm babies. *Eur J Pediatr.* 2014;173:793-798.
- Takami T, Suganami Y, Sunohara D, et al. Umbilical cord milking stabilizes cerebral oxygenation and perfusion in infants born before 29 weeks of gestation. *J Pediatr.* 2012;161:742-747.
- Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, et al. Delayed versus immediate cord clamping in preterm infants. *N Engl J Med.* 2017;377:2445-2455.
- Tysczuk L, Meek J, Elwell C, Wyatt JS. Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. *Pediatrics.* 1998;102:337-341.
- Verhagen EA, ter Horst HJ, Keating P, et al. Cerebral oxygenation in preterm infants with germinal matrix-intraventricular hemorrhages. *Stroke J Cereb Circ.* 2010;41:2901-2907.
- Vesoulis ZA, Liao SM, Trivedi SB, Ters NE, Mathur AM. A novel method for assessing cerebral autoregulation in preterm infants using transfer function analysis. *Pediatr Res.* 2016;79:453-459.
- Vesoulis ZA, Ters NE, Foster A, Trivedi SB, Liao SM, Mathur AM. Response to dopamine in prematurity: a biomarker for brain injury? *J Perinatol.* 2016;36(6):453-458.
- Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. *Early Hum Dev.* 1989;19:103-110.
- Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, et al. High-frequency jet ventilation in the early management of respiratory distress syndrome is associated with a greater risk for adverse outcomes. *Pediatrics.* 1996;98:1035-1043.
- Wong FY, Leung TS, Austin T, et al. Impaired autoregulation in preterm infants identified by using spatially resolved spectroscopy. *Pediatrics.* 2008;121:e604-e611.