



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Марија Д. Радовановић

**ПРОГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ  
НЕУРОСОНОГРАФСКИХ И  
ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФСКИХ НАЛАЗА  
КОД ДЕЦЕ КОД КОЈЕ ЈЕ  
ДИЈАГНОСТИКОВАНА  
ПЕРИВЕНТРИКУЛАРНА/  
ИНТРАВЕНТРИКУЛАРНА  
ХЕМОРАГИЈА**

докторска дисертација

Крагујевац, 2023.



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU  
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Marija D. Radovanović

**PROGNOSTIČKI ZNAČAJ  
NEUROSONOGRAFSKIH I  
ELEKTROENCEFALOGRAFSKIH NALAZA KOD  
DECE KOD KOJE JE DIJAGNOSTIKOVANA  
PERIVENTRIKULARNA/  
INTRAVENTRIKULARNA HEMORAGIJA**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2023.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Marija D. Radovanović

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF  
NEUROSONOGRAPHIC AND  
ELECTROENCEPHALOGRAPHIC FINDINGS IN  
CHILDREN DIAGNOSED WITH  
PERIVENTRICULAR/  
INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2023.

<b>Аутор</b>
Име и презиме: <b>Марија Радовановић</b>
Датум и место рођења: 27.12.1971. Крагујевац
Садашње запослење: УКЦ Крагујевац, Клиника за педијатрију
<b>Докторска дисертација</b>
Наслов: <b>Прогностички значај неуросонографских и електроенцефалографских налаза код деце код које је дијагностикована перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија</b>
Број страница: 86
Број слика: 28 слика, 24 табеле, 24 графикона
Број библиографских података: 159
Установа и место где је рад израђен: УКЦ Крагујевац, Клиника за педијатрију
Научна област (УДК): медицина, ужа научна област: педијатрија
Ментор: <b>Доц. др Драгана Савић</b> , доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Педијатрија
<b>Оцена и одбрана</b>
Датум пријаве теме: 15.09.2022.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-867/16 од 15.11.2022.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњеност услова кандидата: 1. <b>Проф. Др Биљана Вулетић</b> , редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, председник; 2. <b>Проф. Др Димитрије Николић</b> , редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија, члан ; 3. <b>Проф. Др Зоран Игрутиновић</b> , ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан; 4. <b>Доц.Др Невена Фолић</b> , доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан; 5. <b>Доц. Др Сања Кнежевић</b> , доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан;
Комисија за оцену и одбране докторске дисертације:
Датум одбране дисертације:

<b>Autor</b>
Ime i prezime: <b>Marija Radovanović</b>
Datum i mesto rođenja: 27.12.1971, Kragujevac
Sadašnje zaposlenje: UKC Kragujevac, Klinika za pedijatriju
<b>Doktorska disertacija</b>
Naslov: <b>Prognostički značaj neurosonografskih i elektroencefalografskih nalaza kod dece kod koje je dijagnostikovana periventrikularna/intraventrikularna hemoragija</b>
<b>Broj stranica:</b> 86
<b>Broj slika:</b> 28 slika, 24 tabele, 24 grafikona
<b>Broj bibliografski podataka:</b> 159
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: UKC Kragujevac, Klinika za pedijatriju
Naučna oblast (UDK): medicina, pedijatrija, uža naučna oblast: pedijatrija
Mentor: <b>Doc.dr Dragana Savić</b> , docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, za užu naučnu oblast Pedijatrija
<b>Ocena i odbrana</b>
Datum prijave teme: 15.09.2022.
Broj odluke I datum prihvatanja teme doktorske disertacije: IV-03-867/16 од 15.11.2022.
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenost uslova kandidata: 1. <b>Prof. dr Biljana Vuletić</b> , redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Pedijatrija, predsednik; 2. <b>Prof. dr Dimitrije Nikolić</b> , redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu za užu naučnu oblast Pedijatrija, član; 3. <b>Prof. dr Zoran Igrutinović</b> , vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Pedijatrija, član; 4. <b>Doc. Dr Nevena Folić</b> , docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Pedijatrija, član; 5. <b>Doc. dr Sanja Knežević</b> , docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Pedijatrija, član;
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacija:
Datum odbrane disertacije

<b>Author</b>
Name and surname: <b>Marija Radovanović</b>
Date and place of birth: 27.12.1971.
Current employment: University Clinical Center, Kragujevac, Pediatric Clinic
<b>Doctoral Dissertation</b>
Title: <b>Prognostic significance of neurosonographic and electroencephalographic findings in children diagnosed with periventricular/intraventricular hemorrhage</b>
<b>No. of pages:</b> 86
<b>No. of images:</b> 28 images, 24 tables, 24 graphs
<b>No. of bibliographic data:</b> 159
Institution and place of work: University Clinical Center, Kragujevac, Pediatric Clinic
Scientific area (UDK): medicine, pediatrics, narrow scientific field of Pediatrics
<b>Mentor:</b> <b>Asst. Dr Dragana Savić</b> , Assistant professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrow scientific field of Pediatrics
<b>Grade and Dissertation Defense</b>
Topic Application Date: 15.09.2023.
Decision number and date of acceptance of the doctoral: IV-03-867/16 од 15.11.2022.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate:
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Prof. dr Biljana Vuletić</b>, Full professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrow scientific field of Pediatrics, president;</li> <li>2. <b>Prof. dr Dimitrije Nikolić</b>, Full professor of Medical Faculty, University of Belgrade,, for the narrow scientific field of Pediatrics, member;</li> <li>3. <b>Prof. dr Zoran Igrutinović</b>, Associate professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrow scientific field of Pediatrics, member;</li> <li>4. <b>Asst. Dr Nevena Folić</b>, Assistant professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrow scientific field of Pediatrics, member;</li> <li>5. <b>Asst. Dr Sanja Knežević</b>, Assistant professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrow scientific field of Pediatrics, member;</li> </ol>
Commission for evaluation and defense of doctoral:
Date of Dissertation Defense:

Захваљујем се свом ментору, Доц. др Драгани Савић на подршци и сарадњи.

Својој деци, супругу и родитељима.

Деци...

Марија Радовановић

## АПСТРАКТ

**Увод:** Перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија (ПВХ/ИВХ) има значајан утицај на неуролошки развој деце због бројних компликација и секвела.

**Циљ рада:** Испитивање утицаја перивентрикуларне/интравентрикуларне хеморагије различитог степена на дугорочне неуроразвојне исходе и утврђивање прогностичког значаја неуросонографских и електроенцефалографских налаза.

**Материјали и методе:** Клиничка опсервациона аналитичка, ретроспективна кохортна студија којом је обухваћено 102-је деце рођене пре термина и у термину код које је неуросонографски дијагностикована (ПВХ/ИВХ) током неонаталног периода. Контролну групу чини 102-је деце која су имала нормалан неуросонографски налаз. Период праћења је био седам година. Праћени су неуросонографски и електроенцефалографски налази, као и неуролошки развој деце.

**Резултати:** У првој години живота, хипертонус, оштећење вида, слуха и епилепсија а након седам година праћења, психомоторна ретардација, церебрална парализа, когнитивни поремећаји и епилепсија били су најчешћи неуроразвојни исходи у обе посматране групе испитаника са хеморагијом III и IV градуса. У групи са I и II градусом хеморагије неуроразвојни исходи су били значајно ређи. Неуросонографски налази су стационарни након 3. месеца од рођења. Патолошка ЕЕГ активност има лошији прогностички значај.

**Закључак:** ПВХ/ИВХ градус III и IV удружена са перивентрикуларном леукомалацијом код претерминске новорођенчади има значајан утицај на неуроразвојне исходе. Неуросонографски и електроенцефалографски прегледи су значајни за дијагностику и праћење еволуције хеморагије, као и развоја компликација и секвела које би се спречиле или бар ублажиле правовременом раном применом мера превенције и терапије.

### Кључне речи:

церебрална интравентрикуларна хеморагија, перивентрикуларна леукомалација, неуросонографија, електроенцефалографија, новорођенче, неуролошки развој



## APSTRAKT

**Uvod:** Periventrikularna/intraventricularna hemoragija (PVH/IVH) ima značajan uticaj na neurološki razvoj dece zbog brojnih komplikacija i sekvela.

**Cilj rada:** Ispitivanje uticaja periventrikularne/intraventricularne hemoragije različitog stepena na dugoročne neurorazvojne ishode i utvrđivanje prognostičkog značaja neurosonografskih i elektroencefalografskih nalaza.

**Materijali i metode:** Klinička opservaciona analitička, retrospektivna kohortna studija kojom je obuhvaćeno 102-je dece rođene pre termina i u terminu kod koje je neurosonografski dijagnostikovana (PVH/IVH) tokom neonatalnog perioda. Kontrolnu grupu čini 102-je dece koja su imala normalan neurosonografski nalaz. Period praćenja je bio sedam godina. Praćeni su neurosonografski i elektroencefalografski nalazi, kao i neurološki razvoj dece.

**Rezultati:** U prvoj godini života, hipertonus, oštećenje vida, sluha i epilepsija a nakon sedam godina praćenja, psihomotorna retardacija, cerebralna paraliza, kognitivni poremećaji i epilepsija bili su najčešći neurorazvojni ishodi u obe posmatrane grupe ispitanika sa hemoragijom III i IV gradusa. U grupi sa I i II gradusom hemoragije neurorazvojni ishodi su bili značajno ređi. Neurosonografski nalazi su stacionarni nakon 3. meseca od rođenja. Patološka EEG aktivnost ima lošiji prognostički značaj.

**Zaključak:** PVH/IVH gradus III i IV udružena sa periventrikularnom leukomalacijom kod pretermijske novorođenčadi ima značajan uticaj na neurorazvojne ishode. Neurosonografski i elektroencefalografski pregledi su značajni za dijagnostiku i praćenje evolucije hemoragije, kao i razvoja komplikacija i sekvela koje bi se sprečile ili bar ublažile pravovremenom ranom primenom mera prevencije i terapije.

### **Ključne reči:**

cerebralna intraventricularna hemoragija, periventrikularna leukomalacija, neurosonografija, elektroencefalografija, novorođenče, neurološki razvoj

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Periventricular/intraventricular hemorrhage (PVH/IVH) has a significant impact on the neurodevelopment of children due to numerous complications and sequelae.

**Objectives:** Examination of the impact of periventricular/intraventricular hemorrhage of varying degrees on long-term neurodevelopmental outcomes and determination of the prognostic significance of neurosonographic and electroencephalographic findings.

**Methods:** The clinical, observational, retrospective cohort study included 102 preterm and interm neonates diagnosed with PVH/IVH by transfontanellar neurosonography. The control group consisted of 102 neonates, with a regular neurosonographic finding. The follow-up period was seven years. Neurosonographic and electroencephalographic findings, as well as the children's neurological development, were monitored.

**Results:** In the first year of life, hypertonus, impaired vision, hearing and epilepsy, and after seven years of follow-up, psychomotor retardation, cerebral palsy, cognitive disorders and epilepsy were the most common neurodevelopmental outcomes in both observed groups of subjects with grade III and IV hemorrhage. Neurodevelopmental outcomes were significantly less common in the group with grade I and II hemorrhage. Neurosonographic findings are stationary after the 3rd month after birth. Pathological EEG activity has a worse prognostic significance.

**Conclusion:** PVH/IVH grade III and IV associated with periventricular leukomalacia in preterm infants has a significant impact on neurodevelopmental outcomes. Neurosonographic and electroencephalographic examinations are important for the diagnosis and monitoring of the evolution of hemorrhage, as well as the development of complications and sequelae that could be prevented or at least mitigated by timely and early use of preventive measures and therapy.

### **Keywords:**

cerebral intraventricular hemorrhage, periventricular leucomalacia, neurosonography, electroencephalography, neonate, neurodevelopment

## САДРЖАЈ

<b>1. УВОД</b> .....	1
<b>1.1. Перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија</b> .....	1
1.1.1. Инциденца .....	1
1.1.2. Етиологија.....	2
1.1.3 Патогенеза .....	3
Вентрикуларна зона – герминални матрикс .....	4
Вулнерабилни период у развоју мозга и неуропластицитет.....	6
1.1.4. Време настанка хеморагије .....	8
1.1.5. Класификација хеморагије према еволуцији .....	8
1.1.6. Клиничка слика .....	9
1.1.7. Дијагностика.....	9
ПВХ/ИВХ градус I .....	10
ПВХ/ИВХ градус II.....	10
ПВХ/ИВХ градус III .....	11
ПВХ/ИВХ градус IV .....	12
1.1.8. Компликације .....	15
1.1.9. Секвеле.....	17
1.1.10. Превенција.....	17
1.1.11. Терапија .....	19
<b>1.2. Хипоксично-исхемична енцефалопатија</b> .....	20
<b>1.3. ПВХ/ИВХ и ПВЛ</b> .....	24
<b>1.4. Трансфонтанеларна неуросонографија</b> .....	25
1.4.1. Избор апарата и сонди.....	26
1.4.2. Предности и недостаци неуросонографије.....	26
<b>1.5. Електроенцефалографија</b> .....	27
<b>2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ</b> .....	29
2.1. Циљеви.....	29
2.2. Хипотезе.....	29
<b>3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДЕ</b> .....	31
3.1. Врста студије .....	31
3.2. Популација која се истражује .....	31
3.3. Узорковање .....	31

3.4. Варијабле које се мере у студији .....	31
3.5. Снага студије и величина узорка.....	32
3.6. Статистичка обрада података .....	32
<b>4. РЕЗУЛТАТИ .....</b>	<b>34</b>
4.1. Структура испитаника у истраживању .....	34
4.2. Фактори ризика у вези са трудноћом.....	34
4.3. Демографске карактеристике новорођенчета .....	36
4.4. Дистрибуција ПВХ/ИВХ према градусима и према термину порођаја.....	42
4.5. ПВХ/ИВХ и ПВЛ .....	43
4.6. Еволуција неуросонографских налаза након дијагностиковане ПВХ/ИВХ .....	44
4.7. Еволуција електроенцефалографских налаза након дијагностиковане ПВХ/ИВХ.....	48
4.8. Корелација између неуросонографских и ЕЕГ налаза .....	51
4.9. Секвеле након ПВХ/ИВХ.....	53
<b>5. ДИСКУСИЈА .....</b>	<b>60</b>
<b>6. ЗАКЉУЧАК.....</b>	<b>71</b>
<b>7. ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>74</b>

## 1. УВОД

### 1.1. Перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија

**Перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија (ПВХ/ИВХ)** је интракранијална хеморагија карактеристична за претерминску новорођенчад, често удржена са перинаталном асфиксијом и представља најчешћи облик неонаталне хеморагије. Пораст броја ПВХ/ИВХ се приписује увођењу интензивне неонаталне неге која омогућава преживљавање претерминске новорођенчади веома ниске гестације (1).

ПВХ/ИВХ, која се у литератури назива и крварење из герминалног матрикса (ГМ-ИВХ), је компликација превременог порођаја која може довести до доживотних развојних последица (2; 3). ПВХ/ИВХ се дефинише као абнормално крварење у перивентрикуларном и/или интравентрикуларном региону са или без повећања вентрикула, дијагностиковано неуросонографски или магнетном резонанцом (4).

ПВХ/ИВХ је најчешћа интракранијална хеморагија код новорођенчета, карактеристична за претерминску новорођенчад, мада се ретко може јавити и код новорођенчади рођене близу термина или у термину (5). Тада се везује за асфиксију и анатомске карактеристике крвних судова овог подручја (6). Интравентрикуларна хеморагија може настати и спонтано без очигледне трауме (7).

Облик интракранијалне хеморагије који је везан за гестациону незрелост и нагле промене церебралног артеријског притиска, и настаје у вентрикуларној зони (герминалном матриксу) у 90% случајева, или у хориоидном плексусу у 10% случајева и шири се у коморе (интравентрикуларна хеморагија - ИВХ) или у мождани паренхим (интрапаренхимна хеморагија - ИПХ). Пошто крварење настаје из субепендималног герминалног матрикса поједини аутори овај облик хеморагије називају субепендималном.

Напретком медицине, интензивне неге и терапије, све је већи број преживеле претерминске новорођенчади. У бројним студијама описани су разни начини дијагностике, превенције и терапије, како би се компликације и секвеле спречиле или бар ублажиле (4).

#### 1.1.1. Инциденца

Инциденца ПВХ/ИВХ је опала од 1980-и година. Међутим, због побољшане неонаталне неге која је довела до повећаног преживљавања екстремно незрелих новорођенчади, апсолутни број случајева је остао висок (8). Јавља се код 25% до 30% новорођенчади са веома малом телесном масом (1000-1500 g), док је инциденца код новорођенчади са екстремно малом телесном тежином ( $\leq 999$  g) чак и већа 45% (9; 10; 11; 12). Учесталост ПВХ/ИВХ према подацима из литературе варира од 40% до 60%. Варијације инциденце су у блиској вези са гестационим добом, тако да је ПВХ нађена код 60% претерминске новорођенчади до 28. недеље гестације, у 40% праћених пре 34. недеље гестације. У вези с тим, може се рећи да ће свако друго новорођенче са порођајном телесном масом испод 1.500 g имати ПВХ. Инциденца хеморагије градуса I је између 20-40% код новорођенчади рођене пре 32 недеље гестације и са порођајном телесном масом мањом од 1500 g (13; 14; 15). Процент већих степена хеморагије је посебно велики међу незрелијом новорођенчади, а инциденца је у обрнутој вези са гестационом зрелошћу и порођајном телесном масом (11). Иако је ова врста хеморагије

карактеристична првенствено за превремено рођену новорођенчад чак и у до 50% , неке студије су објавиле инциденце од око 3,5% до 5% код новорођенчади рођене у термину (16).

Код новорођенчади рођене у термину учесталост ПВХ/ИВХ је око 4%, а у 10% случајева започиње из хоридног плексуса.

Заступљеност градуса хеморагије: ПВХ/ИВХ градус I 35%, градус II 40% (7).

Око 50% преживеле претерминске новорођенчади са веома малом порођајном (грабус III и IV) (17).

Интравентрикуларна хеморагија се јавља у 20-25% претерминске новорођенчади са ниском телесном масом на рођењу и може бити удружена са значајним секвелама. Они су и у већем ризику за развој постхеморагијског хидроцефалуса и перивентрикуларне леукомалације. Чак 75% њих који су имали паренхималну хеморагију имаће значајне неуроразвојне поремећаје. (18). телесном масом имало је евидентно крварење ултразвучно дијагностиковано током неонаталног периода и 65% хеморагија је виђено током прве недеље живота. Око 50% хеморагија захватају герминални матрикс, (грабус I), 35% су интравентрикуларне, (грабус II) и испуњавају мање од 50% вентрикула, 15% постају много теже форме

Инциденца хеморагије градуса I је између 20-40% код новорођенчади рођене пре 32. недеље гестације и са порођајном телесном масом мањом од 1500g. Инциденца ПВХ/ИВХ код превремено рођене новорођенчади према студији која је упоређивала неуросонографске налазе и налазе магнетне резонанце износи 16,2% (19).

### 1.1.2. Етиологија

Ток трудноће, антенатална хеморагија мајке, одсуство примене кортикостероида пренатално, хориоамнионитис, вагинални порођај, као и гестацијска старост мања од 32 недеље гестације утичу значајно на настанак ПВХ/ИВХ (20).

Опстетрички фактори су раније доста оптуживани за улогу у настанку ПВХ/ИВХ. Постоје радови који указују на повећану инциденцу крварења код карличне презентације плода у односу на предњачење главом, као и чешћу ПВХ/ИВХ код вагиналних порођаја него код порођаја завршених царским резом. Међутим, постоје и мишљења, изведена на основу мерења гасних анализа пупчаника током порођаја и одређивања Апгар скорa, да нема сигнификантог односа између ацидозе и ниске оцене Апгар скорa према повећању ризика од ПВХ/ИВХ.

Прематуритет је значајан етиолошки фактор у настанку ПВХ/ИВХ. Најчешће јављају у периоду од 28-32. недеље гестације, са порођајном телесном масом мањом од 1500 g.

Транспорт у перинатолошки центар повећава инциденцу ПВХ/ИВХ, тако да новорођенчад веома ниске ПТМ која су рођена у породилиштима удаљеним од интензивне неонаталне неге чешће имају хеморагију (у 79% случајева), за разлику од рођених у перинатолошком центру, која нису захтевала транспорт (ПВХ у 29% случајева).

Манипулација са новорођенчетом током боравка у одељењу интензивне неге треба да буде минимална, јер повећава могућност настанка хеморагије.

Хиперкапнија ( $pCO_2 > 6$  kPa) и ацидоза ( $pH < 7.1$ ), према мишљењу многих аутора представљају значајан фактор ризика за ПВХ/ИВХ. Многи аутори налазе да се код 80% испитиване новорођенчади ниске ПТМ развила ПВХ-ИВХ, при чему је више од половине имало средњу или тешку форму хеморагије. Давање хиперосмоларног раствора натријум бикарбоната након првог дана живота је такође значајно повезано са ризиком од настанка ПВХ/ИВХ.

Респираторни дистрес синдром (РДС) је индиректно повезан са ПВХ/ИВХ, јер доприноси хиперкапнији, пнеумотораксу и порасту дијастолног крвног притиска. Механичка вентилација са пнеумотораксом као компликацијом или акутном опструкцијом ендотрахеалног тубуса, у року од 6 часова изазива ПВХ/ИВХ, која је највероватније последица нагле системске хипертензије. Претерминска новорођенчад која имају тежи РДС имају чешће и ПВХ/ИВХ, без обзира на гестациону старост (7).

Примена сурфактанта који поништава дејство простагландина, стабилизује церебрални крвни проток, што смањује учесталост ПВХ/ИВХ (21).

Фрагилност крвних судова, праћен недостатком глијалних ћелија, знатно доприноси настанку хеморагије.

Акутне промене системског притиска (пораст артеријског притиска) услед инфузија крви или плазме, као и варијације у протоку, могу допринети настанку ПВХ-ИВХ. Такође, има података да хипертензија након примене фенобарбитона може изазвати хеморагију.

Коагулопатија је сигнификантно повезана са ПВХ/ИВХ у првим сатима након рођења, а уз то значајно утиче на ширење хематома (22).

Ductus arteriosus persistens (DAP), посебно његово затварање индометацином (који инхибира синтезу простагландина, али утиче и на смањење агрегације тромбоцита) или хирушки (лигатуром) које доводи до изненадног скока системског крвног притиска, раније се доводило у везу са ПВХ/ИВХ. Неуросонографско праћење пре и након затварања DAP-а је показало да нема значајнијих доказа о настанку ПВХ/ИВХ, нити ширења већ постојећег хематома, због чега се може закључити да DAP није значајнији фактор у развоју хеморагије.

Хориоамнионитис значајно утиче на настанак интравентрикуларне хеморагије, вентрикуломегалије и конвулзија (23).

Пренатална примена кортикостероида и завршетак порођаја царским резом, значајно смањује ризик за настанак ПВХ/ИВХ (24).

Примена инотропних лекова повећава ризик а пренатална примена кортикостероида смањује ризик од настанка ПВХ/ИВХ (25).

### 1.1.3 Патогенеза

Патогенеза ПВХ/ИВХ је мултифакторијална. Фактори који утичу на настанак хеморагије могу се поделити на:

- интраваскуларне,
- васкуларне и
- екстраваскуларне.

Интраваскуларни фактори укључују регулацију протока и притисак у фрагилној васкулатури герминативног матрикса, интерреакције тромбоцита и капилара, као и поремећаје коагулације.

- Велике флукуације притиска. Новорођенчад која су на механичкој вентилацији имају већу предиспозију за нагле промене протока, а тиме и настанак ПВХ/ИВХ.
- Повећање церебралног протока. Код претерминске новорођенчади регулација церебралне циркулације је пасивна (26). Повећању церебралног протока доприносе: примена мидријатика, трахеална сукција, пнеумоторакс, ексангвинотрансфузија, брзе инфузије колоидних раствора и хиперосмоларних раствора, конвулзије, лигатура DAP-а, хиперкапнија. (27)

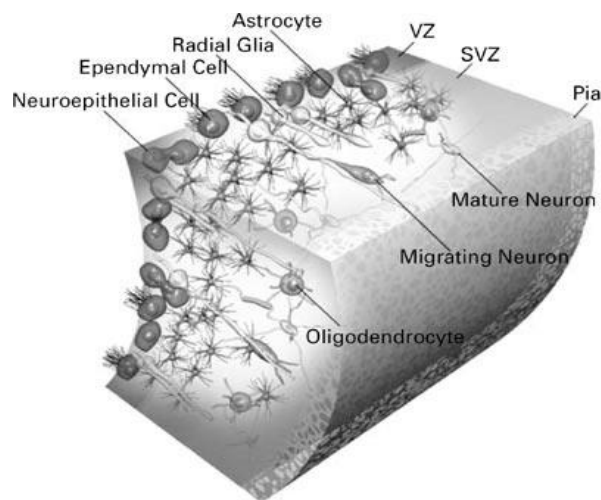
- Повећање церебралног венског протока је удружено са РДС-ом, пнеумотораксом, високим континуираним позитивним притиском, порођајем и асфиксијом
- Смањење церебралног протока настаје пре и постнатално услед хипотензије настале код асфиксије (28).

Васкуларни фактори се односе на крвне судове герминалног матрикса. Незрели крвни судови имају танак зид, широк лумен, слабије развијен мишићни и везивни слој. Ендотелне ћелије садрже више митохондрија него ендотел других крвних судова, тако да они имају велике потребе за оксидативним метаболизмом, што их чини још вулнерабилнијим на хипоксијско-исхемијске лезије (29). Незрели крвни судови ове веома васкуларизоване зоне, нарочито субепендимне вене, могу бити изложене различитим факторима, што уз лошу ткивну потпору представља предиспонирајући фактор за настајање ПВХ/ИВХ код превремено рођене новорођенчади (30).

Екстраваскуларни фактори се односе на околне структуре герминалног матрикса које дају веома малу везивну подршку капиларима у којима код претерминске новорођенчади постоји повећана фибринолитичка активност која олакшава ширење и мањих хеморагија (31).

### Вентрикуларна зона - герминални матрикс

**Вентрикуларна зона** (стари назив - **герминални матрикс**, по неким ауторима и герминативни матрикс) је рудиментарна ембрионална желатинозна структура која се налази вентролатерално од пода бочне коморе, у нивоу Monro-овог отвора, а непосредно изнад главе и тела nucleus caudatus-a. Ово подручје је место најинтензивније пролиферације примитивних мултипотентних ћелија које се диференцирају у неуроне, астроците и олигодендроглију, одакле они мигрирају у кортекс (Слика 1).



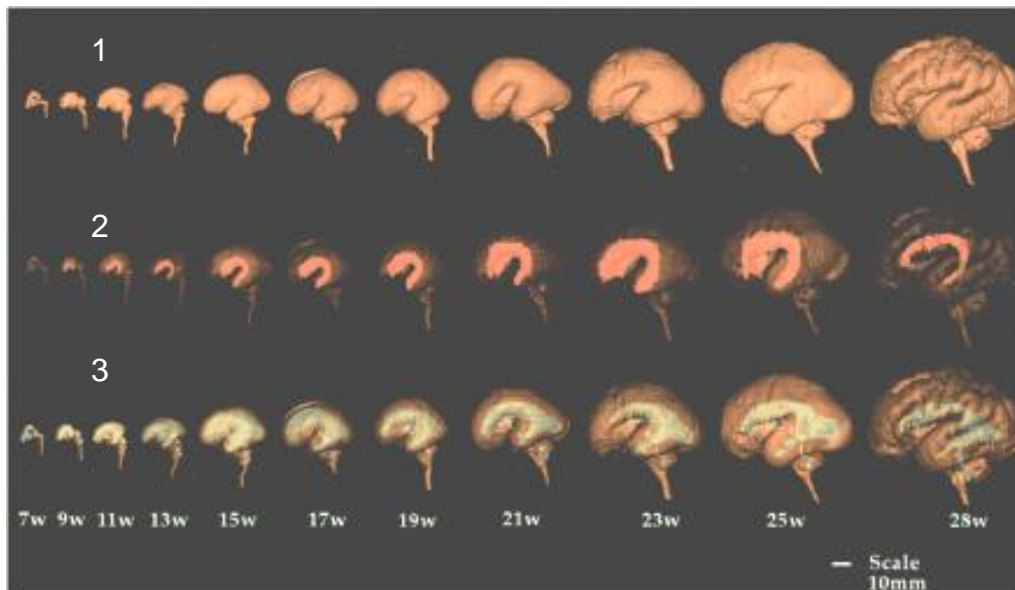
**Слика 1.** Герминални матрикс (вентрикуларна зона)  
Available: [www.nature.com/.../v32/n1s/images/1703937f1.jpg](http://www.nature.com/.../v32/n1s/images/1703937f1.jpg)

Најизраженији део вентрикуларне зоне се издваја као ганглијски брежуљак у подручје интервентрикуларног отвора и ту се ствара највећи део неурона базалних ганглија. Вентрикуларна зона је најпроминентнија између 24. и 32. недеље гестације. До 24. недеље гестације неурони напуштају ову зону, а до 32. недеље гестације и глија



ћелије које мигрирају у церебралне хемисфере. Након овог периода, са сазревањем и престанком продукције ћелија, ова зона нестаје од 34. до 36. недеље гестације, али све док постоји представља значајну предиспозицију за хеморагију. Након тог периода наведена зона не представља место хеморагије што и објашњава чињеницу да новорођенчад рођена у термину немају хеморагију у овој зони.

Инволуција најпре почиње око тела *nucleus caudatus*-а ширећи се према напред, тако да је субпендимално ткиво уз главу *nucleus caudatus*-а последњи регион перзистирања вентрикуларне зоне. Ово објашњава зашто претерминска новорођенчад до 28. недеље гестације има хематом око тела *nucleus caudatus*-а, а након 28. недеље гестације у подручју главе *nucleus caudatus*-а (Слика 2).



**Слика 2.** Компаративни сукцесивни развој:

1. мозга, 2. герминалног матрикса и 3. коморног система.

Available: [www.ajnr.org/cgi/content/figsonly/22/2/382](http://www.ajnr.org/cgi/content/figsonly/22/2/382)

Склоност ка хеморагији из вентрикуларне зоне се везује за њену јако растреситу грађу (желатинозна структура), испуњеност ћелијама у митотичкој деоби, богату васкуларизацију из оба слива (каротидног и вертебробазиларног) са јако фрагилним крвним судовима, танких зидова, а релативно великог пречника, оскудно развијеним мишићним слојем, са недовољно развијеним интерендотелијалним везама и базалном мембраном, и често са слабијим контактом са периваскуларним глијалним структурама. Хеморагија из капиларне мреже услед наглих промена церебралног крвног протока, много је чешће у пределу главе *nucleus caudatus*-а и код новорођенчади веома ниске гестације може се ширити постериорно све до темпоралног пола бочне коморе.

Велики значај у ширењу ПВХ/ИВХ игра брза конгестија венског система и коагулопатија. Наведени фактори доводе до руптуре крвних судова вентрикуларне зоне. ПВХ/ИВХ је често удружена са перивентрикуларном леукомалацијом насталом услед асфиксије, услед чега долази до некрозе перивентрикуларне беле масе, а тиме и оштећења кортикоспиналних влакана у пределу капсуле интерне.

Хеморагија код новорођенчади обично започиње у герминалном вентрикуларној зони, који је извор будућих неурона и глијалних ћелија у незрелом мозгу (10; 32), Вентрикуларна зона почиње да нестаје до 28. недеље и генерално се не виђа код новорођенчади рођене у термину (33). Крвни судови у герминалном матриксу су фрагилни па уз недостатак церебралне ауторегулације као и због флукуација у

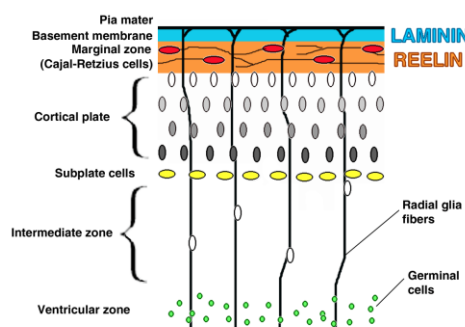
церебралном крвотоку, долази до руптуре крвних судова што резултира хеморагијом или ограниченим на вентрикуларну зону, али чешће и пропацијом на бочну комору (34). Због незрелости вентрикуларне зоне, базална мембрана, перицити и дистални крајеви астроцита, такође могу бити дефектни (35) Паренхим базалне ламине је релативно мекан и крхке структуре због недостатка фибронектина и колагена. Зидови крвних судова су грацилнији и веће површине попречног пресека па тиме и склонији руптури. Смањено присуство глијалног фибриларног киселог протеина у вентрикуларној зони смањује чврстину структуре цитоскелета. Структурне варијанте субпендималних вена изазивају крхкост герминалног матрикса, као и склоност тромбози. Густа васкуларизација такође доприноси крхкости герминалног матрикса, посебно када је новорођенче изложено хипоксији. Недостатак ауторегулације за модулацију лумена услед флукутантне промене крвног притиска је значајан фактор такође (35; 36).

### Вулнерабилни период у развоју мозга и неуропластицитет

**Вулнерабилни период** или критично раздобље у развоју мозга представља период интензивног развоја и модификовања неурона. Тада су неурони посебно осетљиви на бројне факторе који могу на њих утицати, тако што ће довести до њиховог оштећења, а процес репарације је делимичан или потпуно немогућ. Уколико не дође до адекватне репарације, остају трајна оштећења у виду поремећаја моторике, сензибилитета, говора, слуха и вида. Сматра се да већу моћ репарације имају сензитивни путеви. Раним стимулационим третманом, а користећи сазнања о неуропластицитету, значајно се могу поправити сензо-моторни дефицити. Стимулација мора бити адекватна, учестала, у довољно дугом временском периоду и конзистентна, праћена мотивацијом.

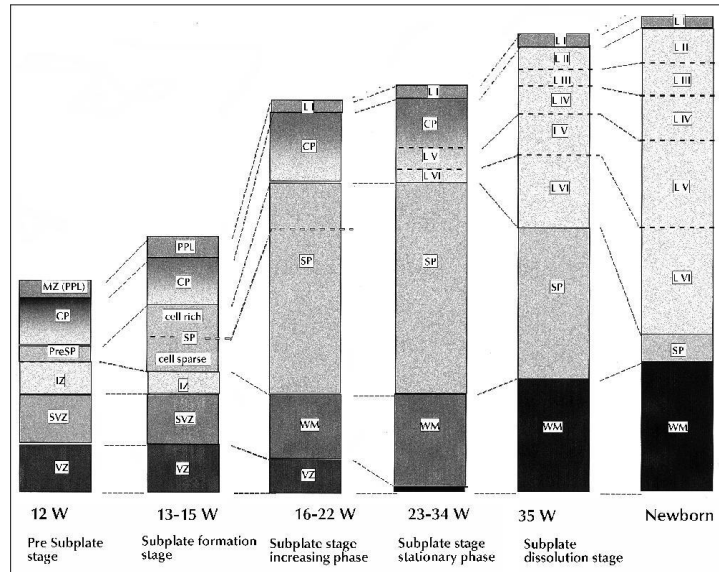
**Неуропластицитет** (пластицитет мозга, кортикални пластицитет или кортикално ремапирање) представља способност мозга да патолошке промене настале под утицајем егзогених фактора умањи или потпуно репарира.

Лезије неурона и неуронских веза које настају током хеморагије или асфиксије могу се кориговати формирањем нових колатералних веза и неурогенезом, чиме се надокнађују оштећене анатомске структуре, а самим тим и враћају поједине функције мозга. Око 14. недеље гестације формира се кортикални слој (subplate layer) који је испуњен феталним неуронима који имају велико релативно диференцирано једро, које се временом постепено смањује. Ове ћелије имају способност миграције и диференцијације у зону лезије, чиме долази до репарације дефекта. Након вулнерабилног периода већина синапси је већ формирана и није их могуће модификовати (Слика 3 и 4).



**Слика 3.** Локализација subplate неурона

Available: [image.absoluteastronomy.com/images/encycloped](http://image.absoluteastronomy.com/images/encycloped).

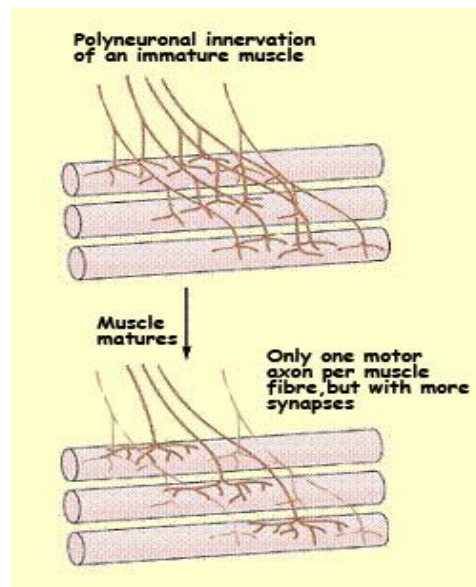


**Слика 4.** Фазе развоја subplate неурона

Available: [www.john-libbey-eurotext.fr/fr/revues/medecin](http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/revues/medecin).

Аферентни неурони након оштећења могу да створе нове или модификују постојеће синапсе, процесом синаптичке реорганизације (Слика 5) (37). Процес обухвата:

1. бујање и повећање броја терминалних завршетака у постојећој зони аксона,
2. ширење, продор терминалних завршетака у нове суседне зоне и
3. продужење терминалних завршетака у друге зоне.



**Слика 5.** Синаптичка реорганизација

Available: [thebrain.mcgill.ca/.../a\\_09\\_m\\_dev\\_4b.jpg](http://thebrain.mcgill.ca/.../a_09_m_dev_4b.jpg)

Денервациона суперсензитивност представља способност појединих преосталих влакана да имају повећану сензитивност на неуротрансмитере и тиме доведу до активације путева што може довести до репарације оштећене функције (38).

#### 1.1.4. Време настанка хеморагије

Постоје докази да се ПВХ/ИВХ може наћи код мртворођених, али и код живорођених (интраутерино настала), мада хеморагија најчешће настаје након рођења. Највећи број података у литератури указује да се ПВХ/ИВХ најчешће дешава у првој недељи живота, 50% хеморагија настаје у току првих 24 сата од рођења, 90% свих хеморагија настаје у првих 72 сата након рођења (39). ПВХ/ИВХ најчешће се јавља у првој недељи живота до 65% (13), а 78% према подацима из студије Goddard-Finegold и сарадника (40). Док се у неким студијама помиње да 2/3 хеморагија настаје у првих 6 часова након рођења, у другима се реферише о равномерној расподелености хеморагија у прва 3 дана живота (7). 20-40% хеморагија настаје током прве недеље живота (1; 41; 13). Одложена хеморагија настаје код 10-15% новорођенчади након прве недеље живота (7).

Оптимално време за постављање дијагнозе ПВХ/ИВХ неуросонографским прегледом је од 4. до 7. дана након рођења уз период праћења до 14. дана (41). Претпоставља се да се ПВХ/ИВХ развија најчешће баш у прва 3 дана живота, због сазревања регулаторног васкуларног система новорођенчади, који тек након овог периода може одржавати стабилност церебралног крвног протока и поред варијација у системском крвном притиску. Касни настанак хеморагија је редак, али се ПВХ/ИВХ може развити и 4 недеље након рођења, без обзира на телесну масу на рођењу (42; 43).

#### 1.1.5. Класификација хеморагије према еволуцији

У литератури постоје бројни покушаји класификације ПВХ/ИВХ. Од времена када је ПВХ/ИВХ постала доступна визуелизацији (ЦТ, неуросонографија, МР) постоји тежња да се степен ширења хематома јединствено прикаже што би олакшало даља истраживања и допринело бољем разумевању описаних промена.

Најшире прихваћен систем класификације, степеновања (градирања) ПВХ/ИВХ је заснован на ЦТ налазима, према месту настанка хеморагије и одсуству или присуству дилатације комора. Класификацију су објавили Rapille и сарадници, први пут 1978. а ревизију, 1990. године (Табела 1) (44; 45; 16). Последњих година појављују се радови са много предлога да се ова класификација замени другом дескриптивнијом и прецизнијом (46; 47) али је она и даље у широкој употреби и од тих налаза зависи одлука о лечењу (48).

У литератури, након ове класификације најчешће се помиње модификована класификација, која садржи три групе: прва је блажа хеморагија која би одговарала хеморагијама градуса I и II, умерена (градус III) и тешка (градус IV) или хеморагије ниских градуса (I и II) и високих градуса (III и IV) (47). Такође, мада значајно ређе постоји и класификација која обухвата блажу хеморагију (градуси I и II) и тешку хеморагију (градуси III и IV) (49). (ПВХ/ИВХ градус IV или, интрапаренхимална хеморагија (ИПХ), према новијој литератури се назива перивентрикуларна паренхимска инфекција (ПВХИ) (50).

Градација ПВХ/ИВХ има недостатака, јер даје податке само о тренутном изгледу хеморагије, а обзиром да је то еволутивни процес који се из дана у дан мења доводећи понекад и до дилатације комора, промене локализације и опсежности хематома, па је самим тим могућа и промена степена хеморагије.

Градус	Неуросонографски налаз - место хеморагије
Градус I	Субепендимални регион и/или герминални матрикс.
Градус II	Субепендимална хеморагија која продире у коморе, без дилатације комора.
Градус III	Субепендимална хеморагија која продире у коморе, са дилатацијом комора.
Градус IV	Интравентрикуларна хеморагија у паренхиму мозга, интрапаренхимална хеморагија (ИПХ). Према новијој литератури перивентрикуларна паренхимска инфаркција (ПВХИ)

Табела 1. Класификација ПВХ/ИВХ по Rapille-у (1978., ревизија 1990.).

### 1.1.6. Клиничка слика

Клиничко испољавање ПВХ/ИВХ је различито:

- Код већине деце је асимптоматско, нарочито за хеморагије I и II степена или показује суптилне знаке који се лако превиде. ПВХ/ИВХ се најчешће дијагностикује приликом рутинског неуросонографског прегледа новорођенчета.
- Неуролошки поремећаји: тек наглашен или одсутан Мого-ов рефлекс, хипотонија, летаргија, апнеа и сомноленција. Значајно погоршање општег стања јавља се најчешће током 2. и 3. дана након рођења.
- Друга подгрупа деце ће имати изненадни, необјашњиви пад хематокрита, а самим тим могу имати знаке који указују на анемију (бледило, слаба перфузија) или хеморагични шок.
- Друга крајност је изненадно и сифгнификантно погоршање општег стања удружено са анемијом, метаболичком ацидозом, нестабилношћу вредности глукозе, респираторном ацидозом, апнеом, хипотонијом и ступором. Физикални налази у вези са овим знацима укључују слабу перфузију, бледо-сиву боју коже, ирегуларност дисања, знаке респираторног дистреса укључујући ретракцију, диспнеју и тахипнеју, хипотонију и измену менталног статуса као што је смањена осетљивост, иритабилност или кома. Такође се могу јавити и други неуролошки знаци као што су напета фонтанела и/или конвулзије, поремећај тонуса (хипотонија или хипертонија). Тежи неуролошки поремећаји су чешћи код хеморагија градуса III и IV. Прогресија може бити брза и може резултирати настанком шока или леталним исходом.
- Између две наведене крајности, могу се јавити различити степени испољавања неуролошких и системских поремећаја (1).

### 1.1.7. Дијагностика

Постављање дијагнозе перивентрикуларне-интравентрикуларне хеморагије заснива се на анамнези, клиничкој слици, лабораторијским анализама, али најпрецизнија је свакако трансфонтанеларна неуросонографија, као најпрактичнија метода, мада када није доступна, дијагноза се поставља и на основу ЦТ или МР налаза

ендокранијума (26; 1; 9). Интензивнијом применом магнетне резонанце (МР) ендокранијума, објављен је већи број радова који упоређују ове две дијагностичке методе. МР има своје предности због прецизније визуализације анатомских структура и патолошких промена, као и због стационарности налаза. Недостатак је неопходност примене седације. Уколико се новорођенче налази у инкубатору, зависно од кисеоника, није могуће урадити МР преглед, за разлику од неуросонографских прегледа који се могу радити више пута кад год је потребно. Компјутеризовану томографију треба избегавати због високих доза зрачења (51).

Трансфонтанеларна неуросонографија је метода избора за дијагностику и праћење ПВХ/ивх, јер се и најмања хеморагија код вредности хематокрита ликвора од 8% до 10% разликују од ликвора или можданог ткива због разлике у акустичној импеданци. Максимална дијагностичка ефикасност ултразвука за ПВХ/ИВХ је 96% у 7. дану и 100% у 30. дану живота, због чега у овом периоду треба прегледати сву ризичну новорођенчад. Обзиром на еволуцију хеморагије, неопходно је даље праћење, према потреби и на основу првог налаза (52).

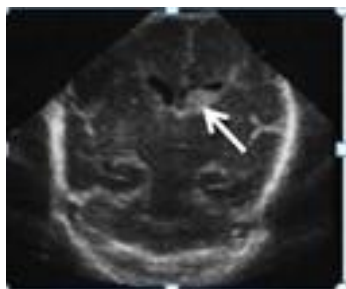
**ПВХ/ИВХ градус I** или субепендимална хеморагија, јавља се обично у нивоу главе *nucleus caudatus-a* као хомогена хиперехогеност. На короналним приказима хематом се визуелизује испод и бочно од предњег рога бочне коморе, непосредно иза Монго-овог отвора (Слика 6). На парасагиталним приказима хематом се визуелизује изнад *sulcus terminalis-a* и личи на главу змије чије тело представља хориоидни плексус бочне коморе. Неопходно је да се хематом приказује у короналним и парасагиталним приказима. Већи хематоми својим присуством врше притисак на истострану бочну комору (52).



Слика 6. ПВХ градус I (коронални пресек).

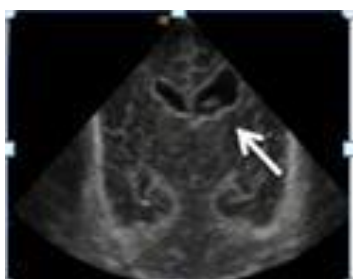
Током времена постепено долази до ресорпције хематома, а након две до четири недеље на месту хематома уочиће се субепендимална псеудоциста. У центру се уочава смањена ехогеност, ивице су хиперехогене. Цисте могу бити и септиране. Постепено долази до регресије циста, због испуњења глијом, и до потпуне нормализације неуросонографског налаза (52). Хеморагија градус I која настаје у вентрикуларној зони, испуњава мање од 10% запремине коморе (7).

**ПВХ/ИВХ градус II** настаје продирањем крви из субепендималне зоне у коморе које остају су нормалне величине (Слика 7). Хиперехогена зона хематома наредних недеља постаје анехогена због ресорпције хематома. У око 80% случајева хематом продире у коморе (52). Хеморагија градус II испуњава од 10-50% запремине коморе (7).

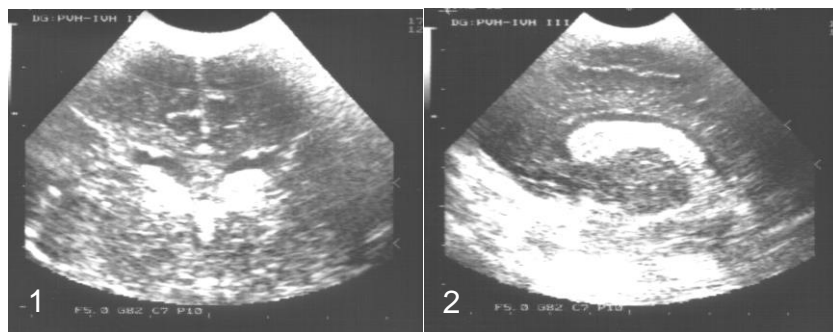


Слика 7. ПВХ/ИВХ градус II (коронални пресек).

ПВХ/ИВХ градус III се визуелизује као изразита хиперехогеност која испуњава најпре бочне коморе, а затим се шири у трећу и четврту комору. Коморни систем је дилатиран (Слика 8,9) (52).

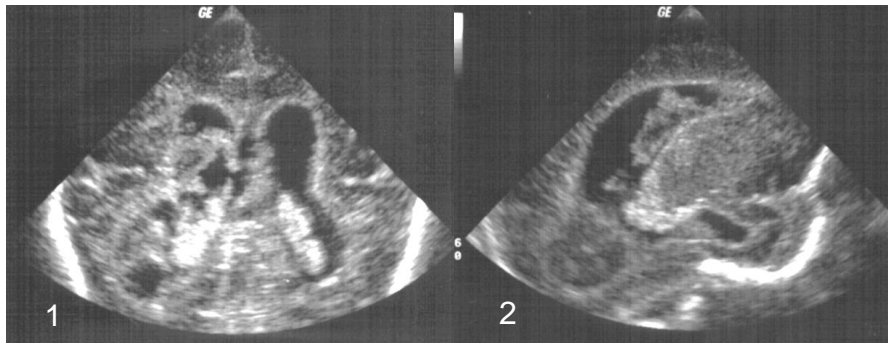


Слика 8. ПВХ/ИВХ градус III (коронални пресек).



Слика 9. ПВХ/ИВХ градус III - свежи хематоми са почетном дилатацијом комора (1. коронални пресек, 2. парасагитални пресек)

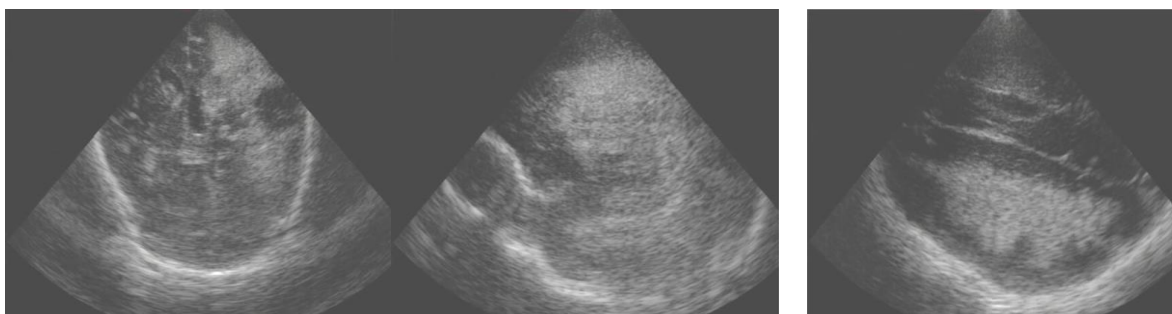
Током периода од 2-3 месеца интравентрикуларни хематом почиње да се ресорбује, уочава се хипоехогенот у центру и хиперехогени зидови комора, задебљали услед хемијског венитритиса, изазваног присуством крви у ликвору (Слика10) (10).



**Слика 10.** ПВХ/ИВХ градус III - ресорпција хематома у коморама  
(1. коронални пресек, 2. парасагитални пресек)

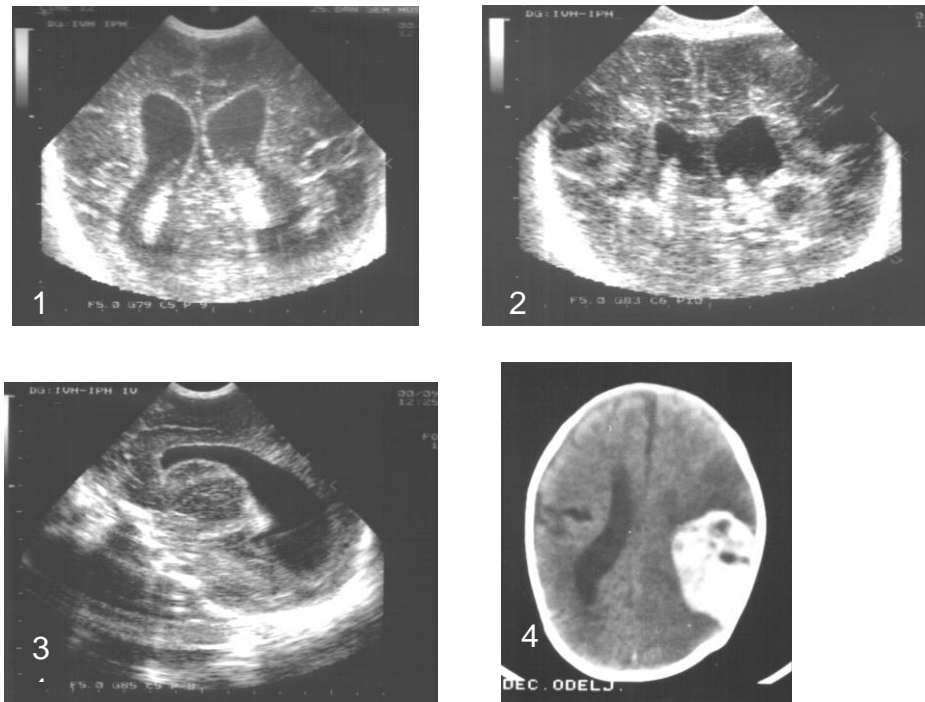
Ако приликом неуросонографског праћења хематом остаје хиперехоген неколико недеља, онда треба размишљати о папилому хориоидног плексуса, а уколико је ресорпција започела у центру, а затим се поново јавила хомогена хиперехогеност, треба сумњати на рехеморагију (поновна хеморагија). Постхеморагијски хидроцефалус се може развити примарно, услед опструкције Sylvius-овог акведукта угрушком, или касније, у току ресорпције хематома, услед опструкције Luschka-иних и Magendie-евог отвора због арахноидитиса. Вентрикуларна дилатација (вентрикуломегалија), може бити пролазна и повући се спонтано, без интервенције или прогредирати у хипертензивни интерни хидроцефалус који захтева пласиране вентрикулоперитонеланог шанта (52). Хеморагија градус III, испуњава више од 50% запремине коморе и условљава њену дилатацију (7).

**ПВХ/ИВХ градус IV** или секундарна интрапаренхимна хеморагија (ИПХ), шрема новој литератури перивентрикуларна паренхимска инфаркција (ПВХИ), представља проширење перивентрикуларног хематома у мождани паренхим и коморни систем или изоловано у паренхиму (Слика 11,12). Обично се дешава током првог дана живота. Хематом се визуелизује као хиперехогеност нејасних граница локализована фронтално или паријетално. Пропагација хеморагије у паренхим мозга у већини случајева је последица хеморагије у ткиву које је исхемично. Уколико је хеморагија већих димензија може условити померање Sylvius-ове фисуре или интерхемисферичне пукотине на супротну страну (52).



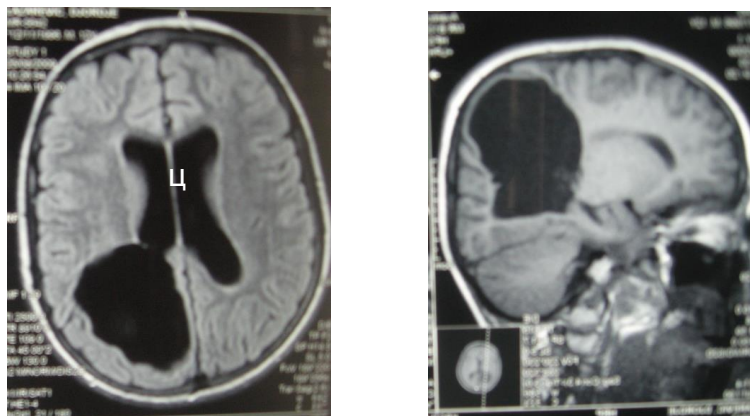
**Слика 11.** ПВХ/ИВХ градус IV  
(1. и 2. коронални пресек, 3. парасагитални пресек)





**Слика 12.** ПВХ/ИВХ - пропација хематома из коморе у паренхим  
**1.** и **2.** коронални пресек, **3** парасагитални пресек, **4.** ЦТ налаз

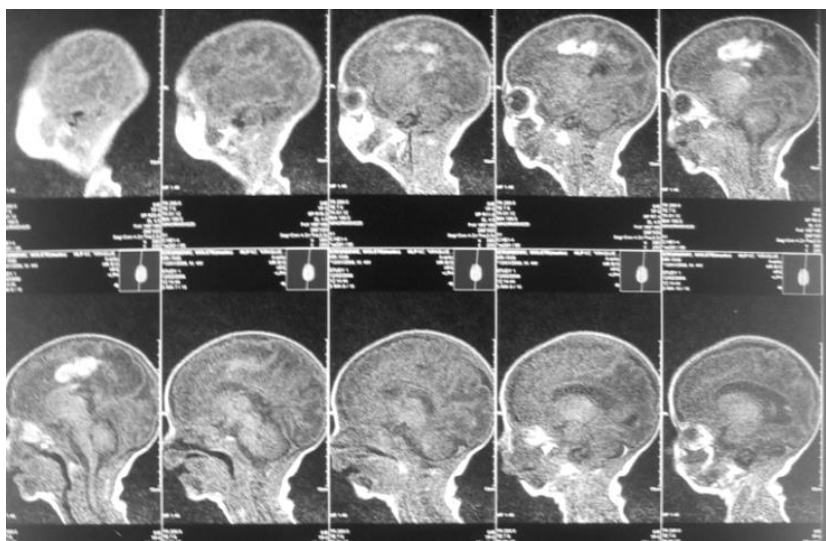
Интрапаренхимни хематом током времена се ресорбује, уочава се централна ехогеност, а остаје хиперехогени прстен (10-14. дана). Заостају мање или веће цисте, а након ретракције околног нормалног можданог ткива настају септе у организованом угрушку (3-4 недеље). Даљом фрагментацијом и ресорпцијом током 8-10 недеља настаје поренцефалична циста која може комуницирати са коморама (слика 13) (52).



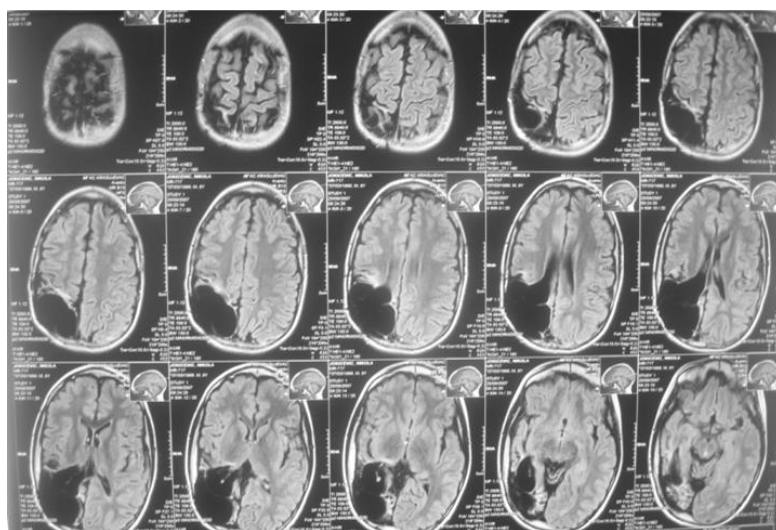
**Слика 13.** Поренцефалична циста (МР налаз)

ПВХ/ИВХ градус IV и/или ИПХ се може дијагностиковати и помоћу ЦТ и МР прегледа ендокранијума. Предност има неуросонографија због могућности понављања прегледа и портабилности апарата, а наравно за преглед није потреба седација новорођенчета.

МР налази након 3 недеље од појаве интрапаренхимне хеморагије и у узрасту од 7 година (Слике 14 и 15).

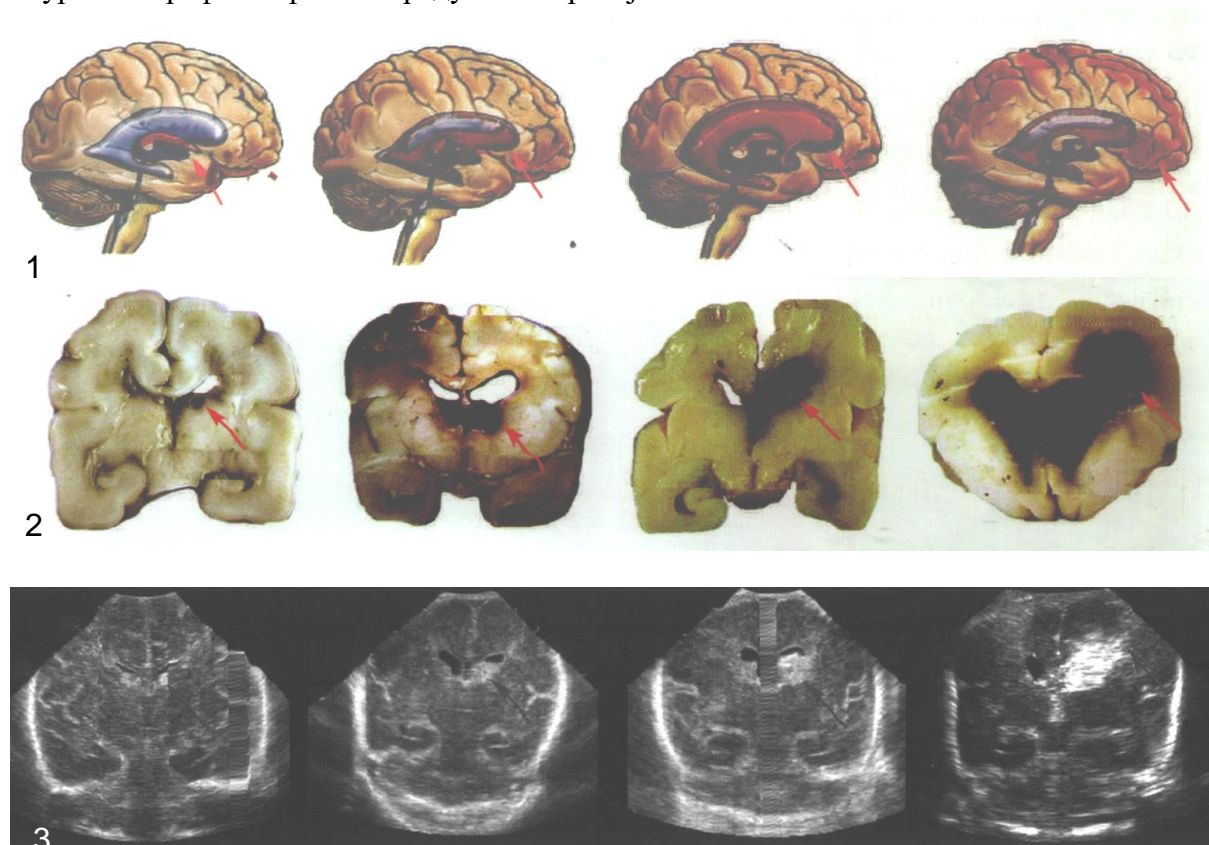


**Слика 14.** ПВХ/ИВХ градус IV у узрасту од 3 недеље – МР налаз



**Слика 15.** МР налаз код дечака узраста 7 година код кога је током неонаталног периода неуросонографски дијагностикована ПВХ/ИВХ градус IV

На слици 16 приказани су упоредни анатомски, патоанатомски и неуросонографски прикази градуса хеморагије.



Слика 16 . Упоредни приказ градуса ПВХ/ИВХ:

1. анатомски приказ, 2. патоанатомски приказ, 3 неуросонографски приказ  
 позајмљено: Обрадовић С. Неуросонографска дијагностика, Медицински факултет, Крагујевац, Крагујевац, 2009.

### 1.1.8. Компликације

**Компликације** ПВХ/ИВХ су: вентрикуломегалија, постхеморагијски хидроцефалус (опструктивни и неопструктивни), субдуралне ефузије, септираност комора, деструкција субепендималног герминативног матрикса уз настанак поренцефаличних циста, перивентрикуларни венски инфаркти и најређе, менингитис (1).

**Вентрикуломегалија** представља благо или средње проширење комора до до 16 mm, које може бити симетрично или асиметрично, при чему је очуван облик, односно конкавитет спољашњег зида бочне коморе. Вентрикуломегалија може бити пролазна (хеморагија III и IV степена, пурулентни менингитис, ПВЛ и др.), трајна (код конгениталних анормалија или може код атрофије мозга). Вентрикуломеглија може бити и прогресивна и тада еволуира у хидроцефалус (52).

Прогресивна венстрикуларна дилатација обично је удружена са мањим повећањем притиска ликвора. Изразито повећање притиска ликвора може узроковати перивентрикуларни едем, смањење церебралне перфузије. Важно је да се направи диференцијација између пацијената који развијају прогресивну венстрикуларну дилатацију и оних који развијају стабилну венстрикуломегалију (53).

**Постхеморагијски хидроцефалус** настаје као последица присуства крви у коморама, што може довести до опструкције протока ликвора кроз Sylvius-ов канал,

Luschka-ин и Magendie-ев отвор (Слика 17 и 18). Јавља се у 4% новорођенчади која су имала ПВХ/ИВХ (7).

Ризик од настанка постхеморагичног хидроцефалуса, износи чак 75% испитаника са ПВХ/ИВХ градус IV и они имају значајне неуроразвојне поремећаје (18).

Постхеморагијски хидроцефалус се чешће виђа код хеморагија III и IV степена и јавља се у 30-50% случајева, а код 25-30% испитаника развија се прогресивни постхеморагијски хидроцефалус који 3 до 4 пута повећава ризик од застоја у психомоторном развоју (54). Рана интервенција повољно утиче на постхеморагијски хидроцефалус (55).

Неуропатолошке промене ПВХ/ИВХ су последице деструкција вентрикуларне зоне, лезија перивентрикуларне беле масе и дилатација комора (11; 56).

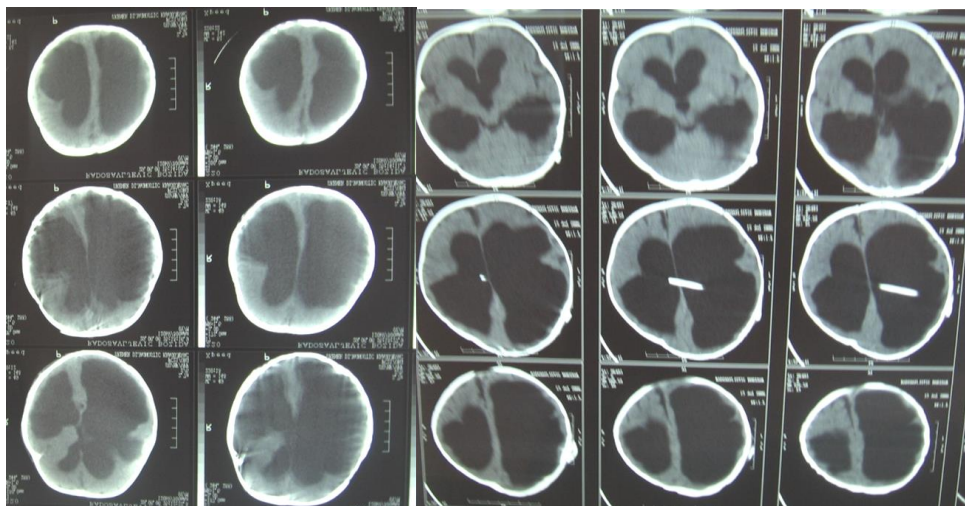
У праћењу постхеморагијске вентрикуларне дилатације неопходно је да се направи разлика између оних случајева који захтевају хируршки третман због прогресивног хидроцефалуса (тј. оних са повећаним интракранијалним притиском) и оних код којих је дилатација настала услед церебралне атрофије (оних са ниским интракранијалним притиском), и код којих дилатација комора настаје *ex vacuo* и који не захтевају хирушку интервенцију (53).

Споропрогресивни хидроцефалус траје недељама и настаје као последица облитерантног арахноидитиса или због поремећаја ресорпције ликвора у арахноидним ресицама



**Слика 17.** Постхеморагијски хидроцефалус.  
(1. и 2. коронални пресек, 3. парасагитални пресек)

Хиперинтензни прогресивни постхеморагијски хидроцефалус се развија у периоду од 1. до 4. недеље од рођења, најчешће током друге недеље. Долази до значајне дилатације комора, што условљава и нагли пораст обима главе. Узрок развоја хидроцефалуса је поремећај циркулације настао компресијом околног ткива, а тиме и крвних судова, или поремећајем апсорпције ликвора, ретко због угрушка. Понекад долази до спонтане регресије хидроцефалуса (~arrested~ хидроцефалус), али чешће долази до прогресије. Учестали неуросонографски прегледи, мерење величине и облика комора, пресудни су за даље терапијске поступке



Слика 18. Постхеморагијски хидроцефалус- ЦТ налаз

### 1.1.9. Секвеле

Неуролошке секвеле након ПВХ/ИВХ, чешће и озбиљније када новорођенче има и перинаталну асфиксију, у вези су са деструкцијом церебралног паренхима и развојем постхеморагијског хидроцефалуса и то су: хипотонија, хипертонија, централни поремећај координације, церебрална парализа, хемипареза, когнитивни поремећаји, психомоторна ретардација, неонаталне конвулзије, сметње вида, сметње слуха, поремећаји понашања, оштећење fine моторике, поремећај говора, епилепсија, а у последње време све актуелнији хиперкинетски синдром и поремећај пажње. Секвеле су последица деструкције церебралног паренхима (оштећења веза које постоје између неурона и глија ћелија) и развоја постхеморагијског хидроцефалуса (1).

Неуроразвојни поремећаји представљају групу хроничних међусобно повезаних поремећаја функције централног нервног система насталих услед конгениталних малформација или раних церебралних оштећења. Најзначајнији су церебрална парализа и ментална ретардација. Оштећење вида и слуха спадају у сензорна оштећења. Суптилнији неуроразвојни поремећаји функције су: поремећаји говора, сметње у учењу, поремећај пажње и хиперактивност (АДХД), минимална церебрална дисфункција или развојни поремећаји координације, поремећаји у понашању и социјално-емоционалне потешкоће (57).

### 1.1.10. Превенција

Обзиром да ПВХ/ИВХ представља значајан узрок морбидитета и морталитета код претерминске новорођенчади, неопходно је спроводити превенцију која обухвата пренаталне и постнаталне мере.

Пренаталне мере превенције:

- Спровођење мера за спречавање настанка превремених порођаја (препознавање високоризичних трудноћа и рана примена адекватне терапије), према подацима из литературе у Француској су смањили број превремених порођаја за 31% (58).

- Обављање порођаја у специјализованим центрима за превремено рођену новорођенчад, транспорт "*in utero*" (59).
- Предност давати вагиналном порођају и што је више могуће избегавати форцепс, вакуум и царски рез.
- Пренатална примена кортикостероида који убрзавају матурацију плућа. Протективи ефекат настаје матурацијом крвних судова герминативног матрикса и инхибицијом синтезе простагландина (46).
- Пренатална примена витамина К (на сваких 5 дана по 10 ml у једној дози); најмање 4 часа пре порођаја посебно код жена које су биле на терапији фенобарбитон-ом или фенитоин-ом (60).
- Код мајки које имају идиопатску тромбоцитопеничну пурпуру или алоимуноу тромбоцитопенију, пренатално дати кортикостероиде, имуноглобулине и по потреби дати феталну трансфузију тромбоцита. (7).
- Не користити рутински фенобарбитон пренатално, јер не утиче на учесталост ПВХ/ИВХ. Примећено је да је код новорођенчади којој је пренатално дат фенобарбитон, значајно повећана инциденца РДС-а и потреба за применом механичке вентилације. Они су такође имали нижи Апгар скор због седативног ефекта фенобарбитона (61).

#### Постнаталне мере превенције:

- Примена мера за збрињавање новорођенчета након порођаја: постављање новорођенчета у лежећи положај и главе дуж средње линије (неправилно позиционирање може утицати на враћање венске крви у југуларној вени), физикална терапија се не спроводи јер може изазвати промене интракранијалног притиска, пласирање тубуса, само ако је неопходно, избегавање лумбалних пункција, учесталих аспирација секрета, мерења телесне масе и других манипулација (39).
- Избегавање агресивних мера неонаталне реанимације, правовремено кориговање ацидобазног статуса и хиперкапније, избегавање примене брзе инфузије течности, смањење употребе хипертоничних раствора (62).
- Спречавање настанка хипертензије услед претеране манипулације са новорођенчетом, сукције, брзе инфузије течности, апнее, пнеумоторакса и хиперкапније; децу на респиратору треба релаксирати, како се не би сударали респираторни покушаји са радом респиратора.
- Примена свеже смрзнуте плазме ради корекције дефицита фактора коагулације (63). Примена трансфузије тромбоцита код тромбоцитопеније није значајније утицала на превенцију ПВХ/ИВХ (64).
- Индометацин у малим дозама смањује проток крви кроз мозак и флукуације артеријског притиска. Превентивно примењен смањује учесталост ПВХ/ИВХ Ретко се јавља некротизирајући ентероколитис (65).
- Етамсилат стабилизује фрагилне крвне судове вентрикуларне зоне и спречава синтезу простагландина, тако да је индикуван у превенцији (66). Мада постоје и радови по којима нема значаја у превенцији хеморагије. (67).
- Примена витамина Е који као антиоксиданс смањује продукцију слободних радикала и штити ендотел од хипоксијско-исхемијских оштећења, у превенцији се не препоручује (68; 69).
- Рутинска примена фенобарбитона се не препоручује у превенцији хеморагија (70). Међутим смањује тежину ПВХ/ИВХ и морталитет новорођенчади са ПВХ/ИВХ, омогућава бољу размену гасова и ацидобазну хомеостазу, смањује

инциденцу тензионих компликација механичке вентилације и треба га примењивати код новорођенчади са ризиком за настанак ПВХ/ИВХ или са насталом ПВХ/ИВХ (67).

- Примена протокола за збрињавање новорођенчета након рођења смањује инциденцу са 34,8% на 26,3% за све градусе хеморагија, али је смањење израженније за градусе III и IV степена. Рођење ван терцијарног центра значајно повећава ризик за настанак ПВХ/ИВХ (39).

### 1.1.11. Терапија

Интравентрикуларна хеморагија је често удружена са хипоксично-исхемичном енцефалопатијом и поремећајима који захватају друге органске системе.

#### Медикаментна терапија

##### Антиконвулзивна терапија:

Фенбарбитон у почетној дози од 10-20 mg/kg/ТМ i.v., брзином од 5 mg/min., затим 5 mg/kg i.v. на 5 минута до престанка напада. Доза одржавање је 3-5 mg/kg/24h парентерално или перорално.

Мидазолам у дози од 0.1-0.3 mg/kg/h ТМ у спорој i.v. инфузији.

Индометацин смањује системски крвни притисак, а при поремећеној ауторегулацији смањује церебрални крвни проток, инхибирајући деловање вазодилататора-простаглицина. Индометацин се даје профилактички код деце са телесном тежином од 500-1250 g, 6-11 сати после рођења. Доза је 0.1 mg/kg интравенски и понавља се на 24 сата за још две дозе. Пре прве дозе урадити ехокардиографски преглед да би се искључило присуство ductus arteriosus-a (DAP) (71).

– Контраиндикације за примену Индометацина су:

- изражено крварење на месту пункције вене,
- број тромбоцита мањи од 80,000/mm<sup>3</sup>,
- постојање некротизирајућег ентероколитиса,
- серумски креатинин >1.6 mg/dl
- диуреза <0.5 ml/kg/h за време 24 сата после последње дозе.

Примена индометацина у профилактичке сврхе, смањује учесталост DAP-а и настанак тешке интравентрикуларне хеморагије, али не утиче на побољшање неуросензорних оштећења што је праћено до узраста до 18 месеци, код новорођенчади са екстремно малом порођајном телесном масом (мање од 1500g) (72). Метаанализа која обухвата 10 студија указује да профилактичка примена индометацина значајно смањује ризик од настанка хеморагије III и IV степена (73).

Аntenатална примена кортикостероида смањује за 23% инциденцу ПВЛ, за 31% инциденцу ПВХ/ИВХ, за 5% ПВЛ удружену са ПВХ/ИВХ код претерминске новорођенчади и може да ублажи дугорочне неуроразвојне поремећаје (74).

Поред каузалне и антиконвулзивне терапије мора се обратити пажња на успостављање нормалне оксигенације са нормокапнијом, добре циркулације са адекватном системском тензијом, кориговање ацидозе, анемије, едема мозга и одржавање адекватне диурезе.

Ацетазоламид се може користити за смањење продукције цереброспиналног ликвора, али се не примењује код прогресивног хидроцефалуса и у случају када хидроцефалус дуже траје. Ефикасност у лечењу ране дилатације комора је мала.

Манитол у дози од 0,25 g/kg, 20% раствор, током 30-60 минута. За сада не постоје подаци о његовој ефикасности.

**Примена серијских лумбалних пункција** има значаја само код новорођенчади са екстремно малом порођајном телесном масом. Нема ефекта у акутној фази, већ тек када настану знаци постхеморагијског хидроцефалуса у циљу растерећења ликворског система. При свакој пункцији треба евакуисати у просеку 15-20 ml ликвора дневно. Треба напоменути да понављане пункције могу да повећају ризик од настанка менингитиса.

Понављане лумбалне пункције код новорођенчади са интракранијалном хеморагијом као терапијска метода, којом се уједно врши и превенција развоја интерног хидроцефалуса и као терапијска метода већ насталог хидроцефалуса. Спроводи се једино код интравентрикуларне и субарахноидне хеморагије. Повољан ефекат се постиже код претерминске новорођенчади. Повољан исход је имало 76% деце, а неповољан 24%. У контролној групи (новорођенчад код које нису рађене лумбалне пункције), повољан исход је имало 31% деце, а неповољан 69%, што указује на повољан ефекат терапијских лумбалних пункција у превенцији секвела ПВХ/ИВХ (75).

**Хирушко лечење ПВХ/ИВХ** је ограничено на интервенције у вези са постхеморагијским хидроцефалусом. Пошто већина новорођенчади са хидроцефалусом након ПВХ/ИВХ показује спонтану резолуцију у току неколико недеља од почетка, хирушка интервенција се може избећи. Међутим, код прогресивног хидроцефалуса, треба размотрити и хирушку декомпресију комора, најдаље до 60 дана. Хирушке опције укључују постављање вентрикулостоме и вентрикулоперитонеалног шанта. Право време и индикације за сваку од ових интервенција и даље остају контроверзне.

Постоје сигнификантни подаци, на основу анималних и неколико хуманих истраживања, који сугеришу да ранији хируршки третман постхеморагијског хидроцефалуса побољшава неуролошки исход али и оних који говоре у прилог тога да нема разлика у крајњем неуролошком исходу, без обзира на период када се хируршка интервенција урадила (76).

**Стем ћелије (*stem cells*)**. Постоје бројни покушаји у доступној литератури да се на неки начин омогући опоравак оштећених неурона. Највише пажње научне јавности привлачи теорија о примени матичних ћелија (стем ћелија), екстрахованих посебном методом из пупчане врпце. Оне су плурипотентне, могу да мигрирају и да се дифенцирају у различите врсте ћелија, што би омогућило замену оштећених неурона и тиме смањило или поправило различите дефиците, моторне, визуелне и аудитивне. За сада, још увек недостижна метода, али можда ће у будућности бити корисна за велики број деце која имају значајне хендикепе због раних церебралних оштећења (77).

## 1.2. Хипоксично-исхемична енцефалопатија

ПВХ/ИВХ често је удружена са хипоксично-исхемијском енцефалопатијом (ХИЕ), која условљава поремећај функције готово свих органских система, али примарно и највише централног нервног система.

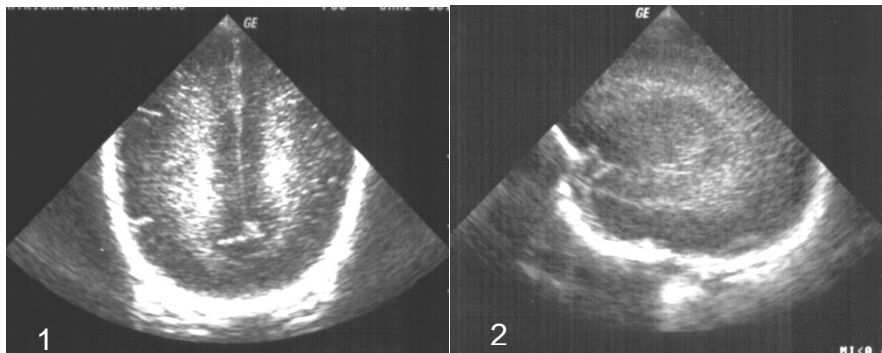
Трансфонтанеларна неуросонографија је данас прихваћена као метода избора за детекцију церебралних оштећења насталих услед ХИЕ, која се визуелизује неуросонографски као **перивентрикуларна леукомалација (ПВЛ)**

ПВЛ се описује у акутној, или ехогеној фази, која непосредно следи иницијалну инфаркцију и/или хеморагију и хроничној, или цистичној фази.

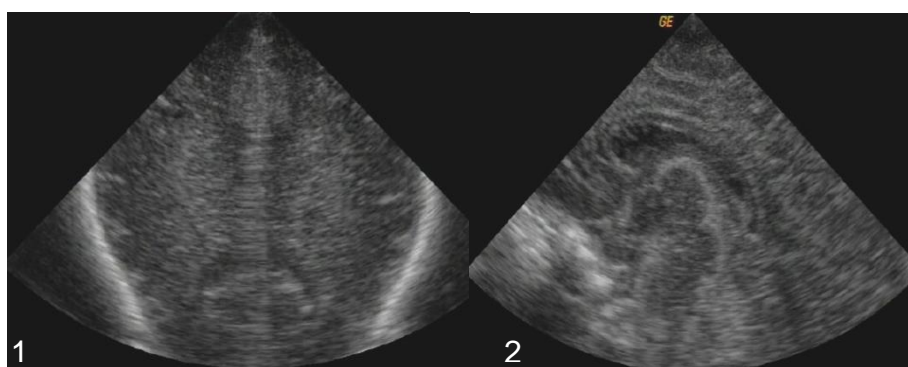
**1. У акутној фази** најчешће фронтално, латерално и супериорно од предњих рогова бочних комора виде зоне хиперехогености, које су билатералне, симетричне



(веома ретко унилатералне). У короналним приказима уочавају се троугласте, бљештаве зоне у белој маси короне радијате са врхом окренутим ка предњем рогу бочне коморе и базом ка кортексу. Хиперехогене зоне се могу уочити дуж читаве бочне коморе (од фронталног до окципиталног региона) (Слика 19 и 20).



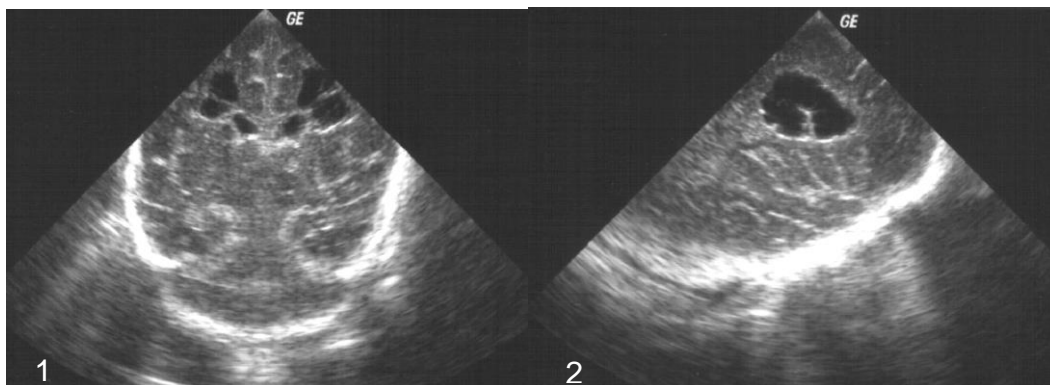
**Слика 19.** Акутна ПВЛ - перивентрикуларне хиперехогености (1. коронални пресек, 2. парасагитални пресек).



**Слика 20.** Акутна ПВЛ - перивентрикуларне хиперехогености се одржавају (40. дан) (1. коронални пресек, 2. парасагитални пресек).

Еволуција хиперехогених промена може ићи у правцу смањења транзиторне ехогености, или прелази у хроничну ПВЛ са карактеристичним цистама, вентрикуломегалијом и атрофијом.

**2. Хронична или цистична ПВЛ** се развија у периоду од 10-70 дана у регијама перивентрикуларне ехогености. Поренцефаличне цисте су локализоване напред у корони радијати, позади изнад вентрикуларног тригонума, или паралелно телима бочних комора Величина циста варира од 2-3 мм до неколико центиметра. Цисте нису никада повезане са коморама за разлику од поренцефаличних циста које се јављају након хеморагија и инфекција. Међутим, код великих циста временом долази до разарања епендима комора и стварања комуникације са коморама (псевдовентрикуле), посебно ако са хеморагијом градус IV (Слика 21).



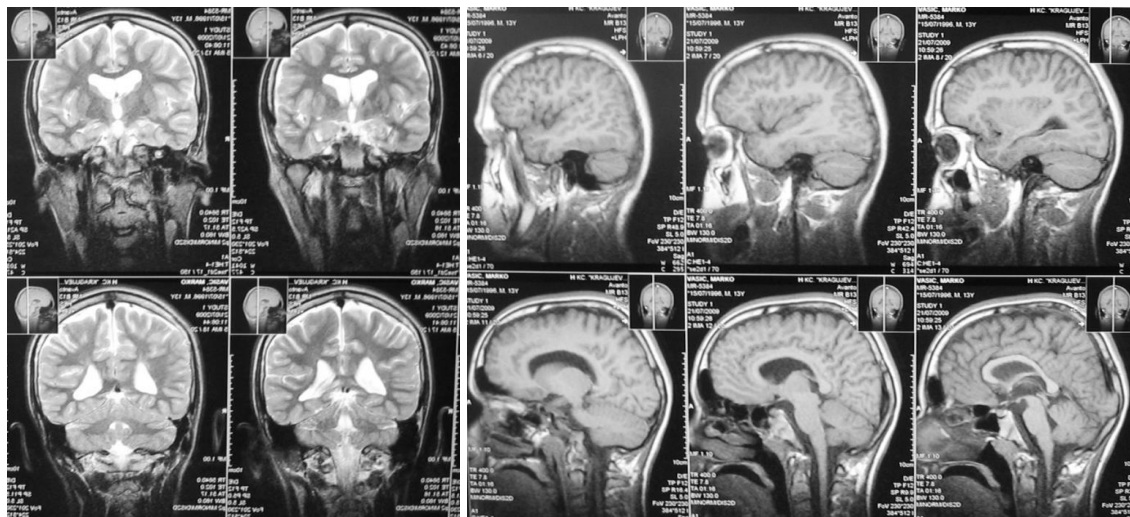
Слика 21. Хронична ПВЛ - билатералне цисте уз коморе.  
(1. коронални пресек, 2. парасагитални пресек)

Мање поренцефаличне цисте, временом се попуњавају глијом, у току 10-12 месеци, зато се и не могу видети пред крај одојачког периода, иако су виђене у неонаталном периоду. Велике цисте се не могу испунити глијом.

Током развоја цистичне ПВЛ, коморе се шире (вентрикуломегалија), али не мењају облик. У току 2-4 месеца од примарног инсулта долази до: **атрофије мозга** са карактеристичним знацима: проширење интерхемисферичне пукотине уз видљив фалкс у фронталним приказима, сулкуса и редукција величине гируса (посебно фронтално и паријетално). Услед смањења мождане масе настаје проширење комора "ex vacuo", значајније више фронталних, него окципиталних рогова, уз проширење треће коморе блажег степена (слика 22 и 23).

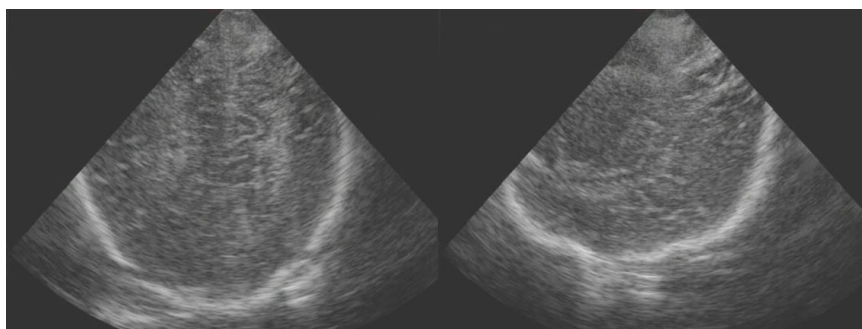


Слика 22. Атрофија мозга након ПВЛ.

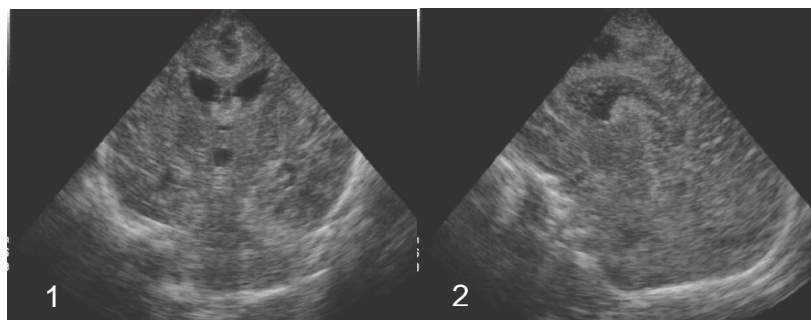


Слика 23. Атрофија мозга након ПВЛ. Дечак узраста 14 година.(МР налаз)

Субкортикална леукомалација (СЦЛ) је карактеристична за новорођенчад рођену у термину, када се у акутној фази уочавају дифузне хиперехогене зоне у белој маси непосредно испод кортекса. Локализоване су корони радијати субкортикално и центрум семиовале темпоралног и паријеталног режња. Промене у фронталном су режњу ретке. Велике субкортикалне лезије доводе често до потпуне кортикалне некрозе тих региона. Након 7 до 14 дана развијају поренцефаличне цисте, које могу имати трабекуларну грађу, док се истовремено у 89% случајева развија вентрикуломегалија (*ex vacuo*). Оне се делимично попуњавају током прве године живота (слика 24, 25 и 26).



Слика 24. СЦЛ 7. дан  
(1. коронални пресек, 2. парасагитални пресек)

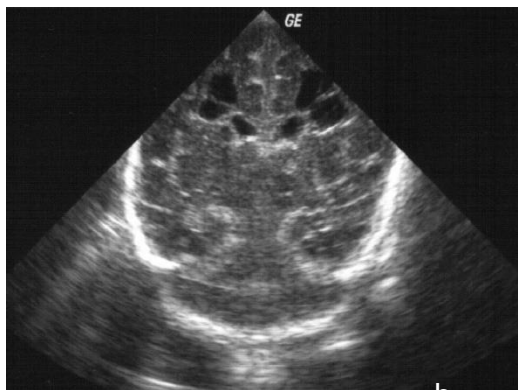


Слика 25. СЦЛ 20. дан  
(1. коронални пресек, 2 парасагитални пресек)



**Слика 26.** Хронична СЦЛ - цисте су локализоване непосредно испод кортекса.

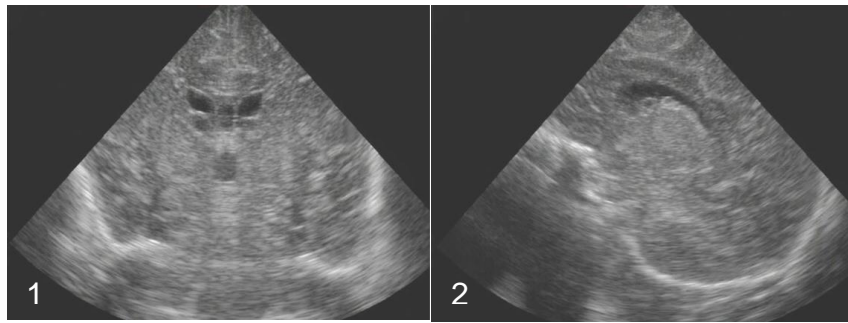
**Дифузна цистична леукомалација (ДЦЛ)** или цистична ПВЛ настаје код новорођенчади рођене пре термина када су удружене ПВЛ и СЦЛ, Цисте су локализоване од кортекса до комора, што неминовно доводи до изражене атрофије (слика 27).



**Слика 27.** ДЦЛ коронални пресек

### 1.3. ПВХ/ИВХ и ПВЛ

У доступној литератури у значајном проценту око 20-35% новорођенчади уз ПВХ/ИВХ има и ПВЛ. Коегзистенција ова два ентитета (дијагностикована неуросонографски) значајно погоршава неуролошки статус, а компликације и секвеле су чешће и знатно теже него код новорођенчади која имају само ПВХ/ИВХ или само ПВЛ (Слика 28). ПВХ/ИВХ и ПВЛ највероватније (према подацима из литературе) представљају патофизиолошку последицу два супротна краја истог церебралног перфузионог модела. Хеморагија настаје као последица хиперперфузије фрагилне капиларне мреже герминалног матрикса, а исхемична ПВЛ због хипоперфузије одговарајућих структура. Раније се ПВХ/ИВХ сматрала најзначајнијом за настанак тешких раних церебралних оштећења, али увођењем трансфонтанеларне неуросонографије као рутинске дијагностичке методе, потврђено је да је асфиксија значајнија, а да су промене које настају у белој маси опсежније, и да могу довести до најтеже форме, цистичне леукомалације, која извесно води дијагнози церебралне парализе (78).



**Слика 28.** ПВХ/ИВХ и ПВЛ  
(1. коронални пресек, 2. парасагитални пресек)

Перивентрикулрна леукомалација је последица исхемије у областима субепендималног ткива, што доводи до аксоналне дисрупције и некрозе перивентрикуларне беле масе оптичке радијације и беле масе у нивоу интервентрикуларних Монро-ових отвора, што резултира симетричним оштећењима која се клинички манифестују најчешће као спастична диплегија. Обзиром да ПВХ/ИВХ условљава настанак лезија паренхима, а посебно када је удружена са ПВЛ и може условити настанак епилетичних напада, а запажено је да се и код деце која немају нападе уочавају специфичне промене у електроенцефалографским налазима (79).

Код ПВХ/ИВХ, а нарочито градуса IV, долази до једностране некрозе дорзално и латерално од угла бочне коморе, а у основи је венска инфаркција. Зона оштећења је ширира од локализованог хематома, што иде у прилог чињеници да је ИПХ само компонентна знатно веће лезије, која је у основи исхемијска (80).

Новорођенчад са интравентрикуларном хеморагијом удруженом са перивентрикуларном леукомалацијом имају већи ризик за настанак неуроразвојних поремећаја. Претермински порођај и ниска гестациона старост су антенатални предиктори за оба ентитета (81).

#### 1.4. Трансфонтанеларна неуросонографија

**Трансфонтанеларна неуросонографија** је неинвазивна метода која омоућава прецизно откривање морфолошких промена на мозгу као и праћење њихове еволуције. Настала је почетком осамдесетих година реализацијом идеје да се велика фонтанела искористи као акустични прозор и употребом механичких сектор сонди са малом контактном површином.

У литератури се користе различити термини (синоними) за примену ултразвука кроз фонтанелу као што су ехосонографски преглед, ултразвучни преглед али најсвеобухватнији назив, који се данас најчешће користи је: трансфонтанеларна неуросонографија.

Трансфонтанеларна неуросонографија се наметнула у последњим деценијама као изванредна дијагностичка метода која је због своје неинвазивности, портабилности апарата, једноставности примене, као и могућности честог понављања прегледа, незаобилазна код све ризичне новорођенчади, али исто тако применљива током одојачког периода за уочавање разноврсних органских поремећаја и праћење еволуције верификованих патолошких промена. Комбинована са доплером може да омогући боље разумевање физиолошких промена као и праћење патофизиолошких промена у можданој циркулацији (52; 80). Постоје и подаци из литературе који указују да неуросонографским прегледом могу да се

превиде блаже и умерене лезије у паренхиму, које се могу да се уоче МР прегледом ендокранијума (82; 83)

#### 1.4.1. Избор апарата и сонди

За о неуросонографију користе се стационарни или портабилни "real-time" ултразвучни апарати (Б-мод) са секторским (или конвексним) сондама који приказују 18-45 слика у секунди и при чему слика има облик кружног исечка. Пожељно је да апарати имају уграђен доплер (*Doppler*) (пулсни, континуирани или колор) како би се могла проценити динамика мождане циркулације при прегледу. У јединицама интензивне неге за новорођенчад, користе се портабилни апарати, јер не захтевају транспорт, и омогућавају преглед и у инкубатору.

Употребљавају се: Doppler сонда од 5 MHz за новорођенчад; 7.5 MHz за превремено рођену новорођенчад, а код старије одојчади сонда од 3.5 MHz. Додирна површина сонде и главе треба да је што мања (до1x1cm), због чега сви велики произвођачи ултразвучних апарата нуде посебно дизајниране сонде за главу новорођенчета ("*neonatal head*") (52).

#### 1.4.2. Предности и недостаци неуросонографије

Поузданост неуросонографских налаза морфолошких оштећења мозга новорођенчади најбоље илуструје истоветност са налазима магнетне резонанце ендокранијума (МР) 79%, док је истоветност налаза комјутеризоване томографије (ЦТ) са налазима МР била 41% (84). Овај податак је најбоља препорука за примену трансфонтанеларне неуросонографије као примарне neuroimaging методе.

**Предности** над другим неурорадиолошким методама су:

1. преглед може да се обави било где јер су апарати портабилни,
2. за обављање прегледа није потребна седација
3. нема излагања јонизујућем зрачењу
4. лекар може самостално да обави преглед
5. прегледи могу често да се понављају и тиме је олакшано праћење еволуције промена,
6. визуелизује се динамички догађаји (пулзације артерија) у реалном времену
7. боље се визуелизују шупљине него на ЦТ-у
8. перивентрикуларни хематом се визуелизује дуже него на налазима ЦТ-а,
9. метода је није скупа, преглед кратко траје,
10. Doppler сондама се може измерити брзина протока крви отпор у артеријама мозга.

**Недостаци** ове методе су:

1. Прегледи могу да се обављају само док је велика фонтанела отворена
2. није адекватна за детекцију субдуралних, субарахноидалних, као и кортикалних патолошких промена због слабије визуелизације у блиском пољу поред сонде
3. услед расипања ултразвучних таласа долази до деформација слике што понекад отежава прецизно мерење уочених промена
4. резолуција слике је значајно лошија него код МР прегледа (52).

Резултати новијих студија на животињама сугеришу да излагање мозга фетуса или новорођенчета може довести до значајног повећања температуре на површини кости и мозга изнад тренутних препоручених безбедносних прагова. Забележени су порасте температуре између 4,3 и 5,6°C. Таква повећања температуре могу потенцијално утицати на структуру и функцију неурона, а такође могу утицати на бихејвиоралне и когнитивне функције, као што су памћење и учења. Па се препоручује да се ограничи примену Доплеровог режима, као и да смање укупно трајање прегледа (85).

### 1.4.3. Дијагностичке могућности неуросонографије

Прегледом се могу установити:

1. гестациона старост новорођенчета,
2. интракранијална хеморагија,
3. хипоксично-исхемична оштећења мозга,
4. знаци интраутериних инфекција,
5. пурулентни менингитис и његове компликације,
6. дилатација можданих комора и хидроцефлус
7. конгениталне аномалије мозга (укључујући и васкуларне),
8. цисте и тумори мозга,
9. динамика мождане циркулације применом Doppler-a

### 1.5. Електроенцефалографија

Електроенцефалографски (ЕЕГ) прегледи као и неуросонографски су неинвазивни, није потребна седација детета нити има ризика од јонизујућег зрачења. Најчешће се користи систем 10-20 за постављање електрода. Коректна интерпретација записа захтева примену минималних техничких стандарда за ЕЕГ налазе (*"Minimum Technical Requirements for Performing Clinical EEG"*) и ограничени сет термина за описивање налаза према водичу (86). Водич је дизајниран тако да опис ЕЕГ налаза, може да тумачи и неко ко није експерт у тумачењу. Сврха водича је да обезбеди стандардизовани формат налаза рутинске електроенцефалографије (ЕЕГ). Умерена поузданост ЕЕГ интерпретације међу лекарима који тумече налазе може се делимично објаснити различитим стиловима описивања који се користе (87). Постоји значајна варијабилност у посматрању смерница за описивање ЕЕГ налаза (88). Технологија даљинског приступа заснована на рачунару постала је софистициранија, а видео ЕЕГ је сада уобичајени начин ЕЕГ снимања, што доводи до потребе да се ревидира и ажурира раније упутство о „Писању ЕЕГ извештаја“ (89) Да би се помогло у стварању корисних информација за клиничке и истраживачке сврхе, препоручује се стандардизована терминологија за описивање ЕЕГ налаза (90).

ЕЕГ прегледи се обављају током будног стања и током спонтаног спавања или континуирано током 24 часа (Холтер ЕЕГ мониторинг). аЕЕГ (амплитудно интегрисани електроенцефалограм) или континуирани електроенцефалограм се заснива на праћењу мождане активности помоћу две или четири електроде, и највећи значај има у дијагностици икталних догађаја, као и диференцијацији икталне активности која није праћена и клиничким манифестним нападима у неонаталном периоду и у јединицама интензивне неге.

У опису налаза је неопходно навести да ли је пацијент будан, дрема, спава (навести достигнуту фазу НРЕМ спавања), или је у коми. Опис ЕЕГ налаза обухвата опис основне активности интерикталних промена, односно специфичних образаца, и

описије се као нормалан, неспецифичан и специфичан. Описује се основна активност у оквира делта, тета, алфа или бета активности уз навођење фреквенције таласа.

Патолошка основна активност се описује у виду депресије или успорења основне активности. Волтажа таласа се описује као ниска, средња или висока, али се препоручује нумеричко описивање у микроволтима (mV). Активност током хипервентилације, фотостимулације и провокације атенуацијом се такође описује уколико је патолошка.

Након идентификације стања током кога се описује ЕЕГ запис, описа основне активности наводе се уочене патолошке промене. Када су присутни интериктална епилептиформна пражњења (пароксизми), описује се локализација, морфологија (нпр. шиљак, оштар талас, мултиплишиљак-спори талас комплекс), образац (нпр. појединачно, у групама, насумичан, ритмичан, периодичан) и инциденца (нпр. ретко, повремено, интермитентно, учестало, континуирано). Фреквенција се описује у херцима (Hz), описује се и образац појављивања (нпр. појединачни, двоструки у групама, у низу), као и трајање. Поред тога, неке патолошке промене могу настати услед спољашња стимулације (нпр. ритмична периодична пражњења налик на иктално пражњење). Квантификовање пароксизмалних абнормалности се често изражава на субјективан начин и односи се на индивидуалне описе налаза (87; 91).

Неопходно је навести и присуство артефаката (техничког порекла, миогеног, кардиогеног, респираторног порекла или услед покрета (88).

Видео ЕЕГ је омогућава регистровање артефаката као и икталне активности која уз клинички корелат потврђује дијагнозу епилепсије. Описује се напад према терминологији класификације напада Међународне лиге против епилепсије (International League Against Epilepsy - ILAE), дужина трајања, стање свести и примењена терапија (92).



## 2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

### 2.1. Циљеви

Примарни циљ овог истраживања заснива се на идентификацији неуролошких секвела и компликација насталих у раном детињству које су у корелацији са неуросонографским и електроенцефалографским налазима.

У складу са овим примарним циљем, постављени су и специфични циљеви:

- утврдити значај неуросонографског прегледа у дијагностиковању и праћењу исхода перивентрикуларне/интравентрикуларне хеморагије (ПВХ ИВХ),
- утврдити значај налаза електроенцефалографског прегледа у праћењу исхода ПВХ/ИВХ од новорођеначког узраста до седме године живота,
- испитати корелацију неуросонографског и електроенцефалографског прегледа у праћењу исхода ПВХ/ИВХ,
- испитати повезаност ПВХ/ИВХ дијагностикованих у новорођеначком узрасту, са неуролошким секвалама у периоду до седме године живота,
- испитати корелацију неуросонографских налаза одређених градуса ПВХ/ИВХ са неуролошким секвелама (хипотонија, хипертонија, церебрална парализа, хемипареза, когнитивни поремећаји, психомоторна ретардација, неонаталне конвулзије, сметње вида, сметње слуха, поремећаји понашања, оштећење fine моторике, поремећај говора, епилепсија, хиперкинетски синдром) код деце узраста до седам година,
- испитати корелацију налаза електроенцефалографског прегледа код ПВХ/ИВХ удружене са перивентрикуларном леукомалацијом и настанка епилепсије код деце узраста до седам година,
- проценити значај понављања неуросонографског прегледа након дијагностиковања ПВХ/ИВХ током периода праћења,
- утврдити оптималну учесталост понављања неуросонографског и електроенцефалографског прегледа након дијагностиковања ПВХ/ИВХ

### 2.2. Хипотезе

- Значајна је улога неуросонографских прегледа у у дијагностиковању и праћењу исхода ПВХ/ИВХ,
- Електроенцефалографски преглед има значајно место у у праћењу исхода ПВХ/ИВХ од новорођеначког узраста до седме године живота,
- Постоји значајна корелација неуросонографског и електроенцефалографског прегледа у праћењу исхода ПВХ/ИВХ,
- Значајна је корелација неуросонографских налаза одређених градуса ПВХ/ИВХ са неуролошким секвелама (хипотонија, хипертонија, церебрална парализа, хемипареза, когнитивни поремећаји, психомоторна ретардација, неонаталне конвулзије, сметње вида, сметње слуха, поремећаји понашања, оштећење fine моторике, поремећај говора, епилепсија, хиперкинетски синдром) код деце узраста до седам година,
- Деца са перивентрикуларне/интравентрикуларном хеморагијом градус I и II

имају сличан неуролошки развој као и деца која нису имала хеморагију и мали ризик од настанка епилептичних напада. Деца која су имала перивентрикуларне/интравентрикуларну хеморагију градус III и IV имају честе неуролошке компликације и секвеле и значајан ризик од настанка епилептичних напада, а самим тим и лошију прогнозу.

- Електроенцефалографски преглед код деце са дијагностикованим ПВХ/ИВХ удружене са перивентрикуларном леукомалацијом је у значајној корелацији са настанком епилепсије код деце узраста до седам година,
- Не постоји оправдан разлог за неуросонографским прегледима након дијагностиковања ПВХ/ИВХ током целе прве године живота, јер је налаз стационаран након трећег месеца живота.

### 3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДЕ

#### 3.1. Врста студије

Клиничка опсервациона аналитичка, ретроспективна кохортна студија.

#### 3.2. Популација која се истражује

Испитивање обухвата децу, оба пола, од првог дана рођења до седме године живота, код којих је постављена дијагноза ПВХ/ИВХ у периоду од јануара 2010. до јануара 2014. године.

За ово истраживање постоји одлука Етичког одбора, Клиничког центра, Крагујевац, број 01/6693 Од 09.09.2013. године.

#### 3.3. Узорковање

Узорковање и груписање пацијената, извршиће се након неуросонграфски постављене дијагнозе ПВХ/ИВХ.

Испитаници ће бити разврстани у четири групе:

I група: Деца код које је дијагностикована ПВХ/ИВХ градус I

II група: Деца код које је дијагностикована ПВХ/ИВХ градус II

III група: Деца код које је дијагностикована ПВХ/ИВХ градус III

IV група: Деца код које је дијагностикована ПВХ/ИВХ градус IV

Посебно ће бити анализирана деца код које је уз ПВХ/ИВХ дијагностикована и ПВЛ (перивентрикуларна леукомалација).

Контролна група је формирана од деце одговарајућег узраста, оба пола исте гестације и порођајне телесне масе код које није постављена дијагноза ПВХ/ИВХ, односно који су имали уредан неуросонографски налаз.

Критеријуми за укључивање пацијената у студију су следећи: новорођенчад код којих је неуросонграфски постављена дијагноза ПВХ/ИВХ

Критеријуми за искључивања пацијената из студије су: новорођенчад код којих није неуросонграфски постављена дијагноза ПВХ/ИВХ, деца код којих су дијагностиковани тумори, конгениталне малформације, метаболички поремећаји, енцефалитис и трауме који су верификовани током периода праћења.

#### 3.4. Варијабле које се мере у студији

- Зависне варијабиле: поремећаји у неуролошком развоју (хипотонија, хипертонија, централни поремећај координације, церебрална парализа, хемипареза, когнитивни поремећаји, психомоторна ретардација, сметње вида, сметње слуха, поремећаји понашања, оштећење fine моторике, поремећај говора, хиперкинетски синдром и др.) и појава епилептичних напада у периоду праћења.
- Независне варијабле: перивентрикуларна-интравентрикуларна хеморагија са или без пратеће леукомалације.
- Збуњујуће варијабле: пол, узраст, порођајна телесна маса, порођајна телесна дужина, обим главе, начин завршетка порођаја, Апгар оцена, друга обољења, обољења мајке

током трудноће, као и примена лекова током трудноће, пратећа обољења новорођенчета.

### Неуросонографски прегледи

Неуросонографски прегледи су рађени у 3., 7., 14., 21. дану након рођења, у 4. и 6. недељи, у 3. и 6. месецу, након рођења и код деце код које је још увек отворена фонтанела и у узрасту до годину дана. Неуросонографски прегледи су обављани по стандардима за неуросонографске прегледе. Описивани су као нормални или патолошки (према градусима хеморагије). Коришћена је секторска сонда од 3,5 до 5 MHz.

### Електроенцефалографски прегледи

Електроенцефалографски прегледи су обављани по стандардима прописаним од стране Интернационалне лиге за борбу против епилепсије. Прегледи су рађени у 14. дану након рођења, у 4. и 8. недељи, у 3., 6., 9, и 12. месецу након рођења у 2., 4. и 6. години. Описивани су као нормални, неспецифични и специфични.

### 3.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка за доказивање постављених хипотеза истраживања израчуната је помоћу следећих полазних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа од 5 % ( $\alpha=0.05$ ) за једносмерно тестирање нулте хипотезе и најмање разлике у вредностима посматраних категоријских обележја од 20%, при чему је очекивана учесталост одређене категорије од интереса у контролној групи 20%. Уз овакве параметре потребно је најмање 128 испитаника у обе групе, тј. по 64 у свакој од посматраних група. Студијом је обухваћено 204 деце: 102 у групи испитаника и 102 у контролној групи.

### 3.6. Статистичка обрада података

Сви подаци биће тестирани адекватним дескриптивним и аналитичким статистичким методама, примереним типу и врсти података. За опис података биће коришћене мере централне тенденције и мере варијабилитета за континуалне варијабле, односно пропорције (процентуална заступљеност) појединих категорија када су у питању атрибутивна обележја. Значајност разлика између упоређиваних група испитаника у процентуалној заступљености појединих категорија биће испитивана  $\chi^2$  тестом, односно Fisher-овим тестом стварне вероватноће ако је учесталост појединих категорија мала, док ће разлике у вредностима континуалних варијабли бити тестиране Student-овим t-тестом за независне узорке, односно његовом непараметријском алтернативом Mann–Whitney U тестом, у зависности да ли је расподела нормална или не на основу Kolmogorov-Smirnov теста. За анализу разлика унутар испитиваних група у различитим временским интервалима праћења користиће се McNemar-ов тест - за два тренутка опсервације, односно Cochran Q тест – за више од два понављана мерења, с обзиром да ће се на такав начин пратити само категоријске варијабле. ANOVA тестом анализираће се разлике у вредностима континуалних варијабли између формираних подгрупа испитаника ако је у питању нормална дистрибуција, односно његовом алтернативом Kruskal-Wallis тестом уколико подаци не прате нормалну расподелу. Рачунаће се релативни ризик од појаве поремећаја у

неуролошком развоју и епилепсије као однос инциденце таквих исхода у испитиваним групама пацијената.

Повезаност ПВХ/ИВХ са пратећом леукомалацијом и патолошког ЕЕГ налаза и појаве епилептичних напада испитаће се бинарном логистичком регресијом, а јачина утицаја изразити помоћу сировог и коригованог *Odds Ratio*-а (OR) са припадајућим 95% интервалом поверења.

Јачина везе (корелација) између ултразвучног и електроенцефалографског налаза утврдиће се вредношћу коефицијента контингенције.

Резултати неуросонографских и електроенцефалографских прегледа који су вршени током времена су подвргнути тесту мере слагања *Kappa*, уз праг значајности од 0,05, како би се установило у ком периоду долази до највећих промена у стању пацијената, па како би се на основу тога утврдила оптимална учесталост прегледа.

Нулта хипотеза у свим анализама биће тестирана на нивоу значајности од 0,05. За све анализе користиће се комерцијални статистички програм *SPSS* верзија 20. Резултати ће бити приказани у виду табела и графикана.

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. Структура испитаника у истраживању

- Студијом је обухваћено 102-је деце код које је неуросонографски дијагностикована (ПВХ/ИВХ) током неонаталног периода. Контролну групу чини 102-је деце која су имала нормалан неуросонографски налаз.
- Расподела полова у групи пацијената са ПВХ/ИВХ, уочен је значајно већи број испитаника мушког пола него женског пола (68:34), док је у контролној групи била уједначена расподела полова (51:51). што је статистички значајна разлика ( $\chi^2=5,829$ ;  $p=0,016$ ).
- Узрост мајки од 18-41 године.
- У групи испитаника 61 (59,8%) новорођенчади рођено пре термина и 41 (40,2%) рођено у термину, а од тога 28 (68,3%) рођених у 38. недељи гестације, близу термина. Статистички значајно више новорођенчади је рођено пре термина, а статистичка значајност је задржана и током анализе по недељама гестације. У контролној групи било је 32 (31,4%) новорођенчади рођених пре термина и 70 (68,6%) рођених у термину. Разлика је статистички значајна ( $\chi^2=16,620$ ;  $p<0,001$ ).

### 4.2. Фактори ризика у вези са трудноћом

- **Болести мајке током трудноће**
  - **Гестациони дијабетес** имало је 12,7% мајки у групи испитаника и 10,8% мајки у контролној групи, што није статистички значајна разлика ( $\chi^2=0,189$ ;  $p=0,664$ ).
  - **Хипертензију** је имало 13,7% мајки у групи испитаника и 5,9% мајки у контролној групи, што није статистички значајна разлика ( $\chi^2=3,548$ ;  $p=0,060$ ).
  - **Анемију** је имало 9,8% мајки у групи испитаника и 2,9% мајки у контролној групи, што је статистички значајна разлика ( $\chi^2=4,026$ ;  $p=0,045$ ).
  - **Тромбофилију** је имало 6,9% мајки у групи испитаника и 2,9 % мајки у контролној групи, што није статистички значајна разлика ( $\chi^2=1,682$ ;  $p=0,195$ ).
  - **Хипотиреозу** је имало 3% мајки у групи испитаника и 0% у контролној групи, што није статистички значајна разлика ( $\chi^2=1,24$ ;  $p=0,01$ ) (Табела 2).

**Табела 2.** Дистрибуција испитаника према болестима мајке

болести мајке	Испитаници		контроле		p-vrednost
	n	%	n	%	
гестациони дијабетес	13	12,7	11	10,8	0,664
хипертензија	14	13,7	6	5,9	0,060
Анемија	10	9,8	3	2,9	0,045
тромбофилија	7	6,9	3	2,9	0,195
хипотиреоза	3	2,9	0	0,0	0,001

- **Одржавана трудноћа**

У групи испитаника 50% мајки је одржавало трудноћу, и 14,7% мајки у контролној групи, што је статистички значајна разлика (hi-kvadrat =29,028;  $p < 0,001$ ) (Табела 3).

**Табела 3.** Одржавана трудноћа

одржавана трудноћа	испитаници		контроле	
	n	%	n	%
не	51	50,0	87	85,3
да	51	50,0	15	14,7
укупно	102	100,0	102	100,0

- **Серклаж**

Серклаж је био индикован код 10,8% мајки испитаника и у контролној групи код ниједне мајке, што је статистички значајна разлика (hi-kvadrat=11,327;  $p = 0,001$ ) (Табела 4).

**Табела 4.** Дистрибуција испитаника према индикацији за серклаж

серклаж	испитаници		контроле	
	n	%	n	%
не	91	89,2	102	100,0
да	11	10,8	0	0,0
укупно	102	100,0	102	100,0

- **Близначка трудноћа**

Близначку трудноћу имало је 15% мајки испитаника и 7% мајки у контролној групи, што није статистички значајна разлика (hi-kvadrat 3,261;  $p=0,071$ ) (Табела 5).

**Табела 5.** Дистрибуција близначких трудноћа

близначка трудноћа	испитаници		Контроле	
	n	%	n	%
не	87	85,3	95	93,1
да	15	14,7	7	6,9
укупно	102	100,0	102	100,0

- **Начин завршетка порођаја**

Постоји статистички значајна разлика у начину завршетка порођаја између мајки у групи испитаника и у контролној групи (*Fisher*-ов тест тачне вероватноће;  $p=0,015$ ). Царски рез и порођај уз помоћ вакум екстракције били су чешћи у групи мајки деце која су имала ПВХ/ИВХ (Табела 6).

**Табела 6.** Дистрибуција испитаника према начину завршетка порођаја

начин завршетка порођаја	испитаници		контроле	
	n	%	n	%
природним путем	62	60,8	77	75,5
царски рез	36	35,3	25	24,5
вакум екстракција	4	3,9	0	0,0
укупно	102	100,0	102	100,0

### 4.3. Демографске карактеристике новорођенчета

- **Порођајна телесна маса**

Аритметичка средина и стандардна девијација порођајне телесне масе испитаника износила је  $2573,6 \pm 922,4$ g, док је код контрола износила  $3121,1 \pm 715,7$  g, што је статистички значајна разлика ( $t=4,736$ ;  $p<0,001$ ). Испитаници имају значајно ниже вредности порођајне телесне масе (Табела 7).



Табела 7. Порођајна телесна маса

порођајна телесна маса	as	sd	med	min	max	p-vrednost
испитаници	2573,6	922,4	2675,0	900,0	4500,0	<0,001
контроле	3121,1	715,7	3250,0	1400,0	4650,0	

- **Дистрибуција према порођајној телесној маси**

Постоји статистички значајна разлика у степену порођајне телесне масе између испитаника и контрола ( $U=3372,0$ ;  $p<0,001$ ) (Табела 8).

Табела 8. Дистрибуција према порођајној телесној маси

порођајна телесна маса	испитаници		контроле	
	n	%	n	%
мања од 1000 g	3	2,9	0	0,0
1000-1499 g	15	14,7	2	2,0
1500-1999 g	11	10,8	8	7,8
2000-2499 g	13	12,7	6	5,9
2500-2999 g	18	17,6	17	16,7
3000-3499 g	24	23,5	31	30,4
3500-3999 g	13	12,7	30	29,4
4000 g и више	5	4,9	8	7,8
укупно	102	100,0	102	100,0

- **Порођајна телесна дужина**

Аритметичка средина и стандардна девијација порођајне телесне дужине испитаника износила је  $47,5\pm 6,0$  cm, док је код контрола износила  $51,2\pm 4,5$  cm, што је статистички значајна разлика ( $t=4,991$ ;  $p<0,001$ ). Испитаници имају значајно ниже вредности порођајне телесне дужине (Табела 9).

Табела 9. Порођајна телесна дужина

порођајна телесна дужина	as	sd	med	min	max	p-vrednost
испитаници	47,5	6,0	48,5	34,0	57,0	<0,001
контроле	51,2	4,5	52,0	40,0	59,0	

- **Обим главе**

Аритметичка средина и стандардна девијација обима главе Испитаника износила је  $31,9 \pm 4,2$  cm, док је код контрола износила  $33,9 \pm 3,7$  cm, што је статистички значајна разлика ( $t=3,485$ ;  $p=0,001$ ). Испитаници имају значајно ниже вредности обима главе. (Табела 10).

Табела 10. Обим главе

обим главе	as	sd	med	min	max	p-vrednost
испитаници	31,9	4,2	33,0	24,0	40,0	0,001
контроле	33,9	3,7	34,0	25,0	52,0	

- **Гестациона старост**

Аритметичка средина и стандардна девијација гестационе старости испитаника износила је  $35,2 \pm 4,0$  недеља, док је код контрола износила  $37,6 \pm 2,6$  недеља, што је статистички значајна разлика ( $t=4,970$ ;  $p<0,001$ ). Испитаници имају значајно нижу гестациону старост (Табела 11).

Табела 11. Гестациона старост

гестациона старост	as	sd	med	min	max	p-vrednost
испитаници	35,2	4,0	36,5	26,0	40,0	<0,001
контроле	37,6	2,6	38,0	28,0	40,0	

Постоји статистички значајна разлика гестационе старости између испитаника и контрола ( $U=3438,0$ ;  $p<0,001$ ) (Табела 12).

Табела 12 . Дистрибуција према гестационој старости

гестациона старост	испитаници		контроле	
	n	%	n	%
26-28	9	8,8	1	1,0
29-31	14	13,7	4	3,9
32-34	17	16,7	9	8,8
35-37	21	20,6	18	17,6
38-40	41	40,2	70	66,6
Укупно	102	100,0	102	100,0

- **Апгар скор**

Медијана Апгар скорa код испитаника износила је 7 (опсег 1-10), док је код контрола износила 9 (опсег 7-10), што је статистички значајна разлика ( $U=2345,0$ ;  $p<0,001$ ). Нижи Апгар скор уочен је у групи испитаника у поређењу са контролном групом. (Табела 13).

**Табела 13.** Апгар скор

Апгар скор	as	sd	med	min	max	p-vrednost
испитаници	6,6	2,4	7,0	1,0	10,0	<0,001
контроле	8,7	0,8	9,0	7,0	10,0	

Статистички значајно нижи Апгар скор уочен је у групи испитаника у поређењу са контролном групом ( $U=2715,0$ ;  $p<0,001$ ) (Табела 14 и 15).

**Табела 14 .** Дистрибуција према Апгар скор оцени

Апгар скор	испитаници		контроле	
	n	%	n	%
1	7	6,9	0	0,0
2	3	2,9	0	0,0
3	4	3,9	0	0,0
4	8	7,8	0	0,0
5	8	7,8	0	0,0
6	14	13,7	0	0,0
7	11	10,8	6	5,9
8	22	21,6	36	35,3
9	21	20,6	44	43,1
10	4	3,9	16	15,7
укупно	102	100,0	102	100,0

Табела 15 . Дистрибуција према Апгар скор-у по групама

Апгар скор	испитаници		контроле	
	n	%	n	%
1-3	14	13,7	0	0,0
4-7	39	38,2	6	5,9
8-10	49	48,0	96	94,1
укупно	102	100,0	102	100,0

- **Удружене болести код новорођенчета**

**Конвулзије** је имало је 60,8% новорођенчади у групи испитаника и 13,7% у контролној групи, што је статистички значајна разлика ( $hi-kvadrat = 49,316$ ;  $p < 0,001$ ). **Хипогликемију** имало је 2,9% новорођенчади у групи испитаника и 4,9% у контролној групи, што није статистички значајна разлика (*Fisher*-ов тест тачне вероватноће;  $p = 0,721$ ).

**Иктерус** је имало је 21,6% новорођенчади у групи испитаника и 3,9% у контролној групи, што је статистички значајна разлика ( $hi-kvadrat = 14,282$ ;  $p < 0,001$ ).

**Ретинопатија прематуритета** (*Rethinopathy of prematurity ROP*) је дијагностикована код 11,8% новорођенчади у групи испитаника и 1,0% у контролној групи, што је статистички значајна разлика ( $hi-kvadrat = 9,941$ ;  $p = 0,002$ ).

**Анемију** имало је 23,5% новорођенчади у групи испитаника и 1% у контролној групи, што је статистички значајна разлика ( $hi-kvadrat = 24,115$ ;  $p < 0,001$ ).

**Сепсу** је имало 5,9% новорођенчади у групи испитаника и 2,0% у контролној групи, што није статистички значајна разлика (*Fisher*-ов тест тачне вероватноће;  $p = 0,279$ ).

**Аспирациону пнеумонију** имало је 4,9% новорођенчади у групи испитаника и 0% у контролној групи, што није статистички значајна разлика (*Fisher*-ов тест тачне вероватноће;  $p = 0,059$ ).

**Срчана мана** је дијагностикована код 12,7% новорођенчади у групи испитаника и 2% у контролној групи, што је статистички значајна разлика ( $hi-kvadrat = 8,707$ ;  $p = 0,003$ ).

**Респираторни дистрес синдром** је имало 22,5% новорођенчади у групи испитаника и 7,8% у контролној групи, што је статистички значајна разлика ( $hi-kvadrat = 8,559$ ;  $p = 0,003$ ) (Табела 16).

Неонаталне конвулзије, иктерус, ретинопатија, *Ductus arteriosus persistens* (DAP), респираторни дистрес синдром, анемија, били су статистички чешћи у групи испитаника него у контролној групи.

Табела 16. Удружене болести новорођенчета

удружене болести новорођенчета	испитаници		контроле		p-vrednost
	n	%	n	%	
конвулзије	62	60,8	14	13,7	<0,001
хипогликемија	3	2,9	5	4,9	0,721
иктерус	22	21,6	4	3,9	<0,001
ретинопатија	12	11,8	1	1,0	0,002
анемија	24	23,5	1	1,0	<0,001
сепса	6	5,9	2	2,0	0,279
аспирациона пнеумонија	5	4,9	0	0,0	0,059
срчана мана	13	12,7	2	2,0	0,003
респираторни дистрес синдром	23	22,5	8	7,8	0,003

Најчешће је дијагностикована срчана мана код 7,8% испитаника је хемодинамски значајан DAP (Табела 17).

Табела 17. Дистрибуција испитаника – срчана мана

срчана мана	испитаници		контроле	
	n=102	%	n=102	%
DAP	8	7,8	1	1,0
ASD	3	2,9	1	1,0
VSD	2	2,0	0	0,0

DAP- Ductus arteriosus persitens, ASD- атријални септални дефект, VSD- вентрикулрни септални дефект

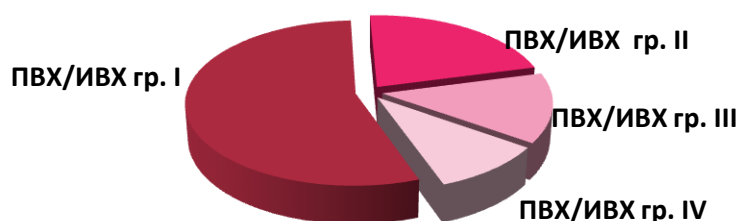
Трансфузију деплазматисаних еритроцита примило је 23,5% новорођенчади у групи испитаника и 1% у контролној групи, што је статистички значајна разлика (hi-kvadrat =24,115; p<0,001).

На механичкој вентилацији било је 22,5% новорођенчади у групи испитаника и 7,8% у контролној групи, што је статистички значајна разлика (hi-kvadrat=8,559; p=0,003).

#### 4.4. Дистрибуција ПВХ/ИВХ према градусима и према термину порођаја

Неуросонографским прегледом утврђено је присуство патолошких налаза у групи испитаника и то:

- **Градус I** 56 (54,9%), код претерминских 25 (44,6%) и терминских 31 (55,4%).
- **Градус II** 22 (21,6%) код претерминских 19 (86,4%) и терминских 3 (13,6%).
- **Градус III** (14) 14,7%, код претерминских 8 (100%) и терминских 0 (0%).
- **Градус IV** (10) 9,8% код претерминских 4 (40%) и терминских 6 (60%) (Графикон 1).



Графикон 1. Дистрибуција ПВХ/ИВХ према градусима

ПВХ/ИВХ је била билатерална код 31 (30,4%) испитаника. Слична је била учесталост, уколико је хеморагија била једнострана, десно 33 (32,4%), а лево 38 (37,3%).

Табела 18. Дистрибуција градуса ПВХ/ИВХ према гестационој старости

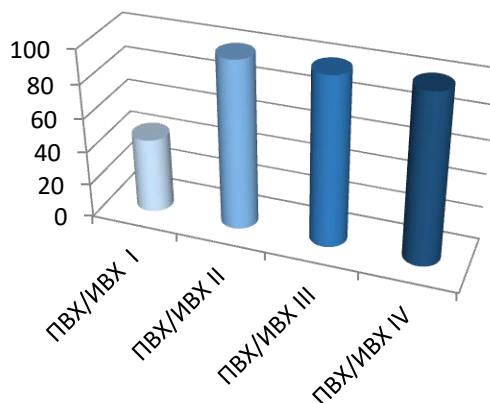
гестациона старост	Градус I		Градус II		Градус III		Градус IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
26-28	2	3,6	4	18,2	2	14,3	2	20,0
29-31	1	1,8	5	22,7	8	57,1	0	0,0%
32-34	10	17,9	2	9,1	4	28,6	1	10,0
35-37	12	21,4	8	36,4	0	0,0%	1	10,0
38-40	31	55,4	3	13,6	0	0,0%	6	60,0
Укупно	56	100,0	22	100,0	14	100,0	10	100,0

#### 4.5. ПВХ/ИВХ и ПВЛ

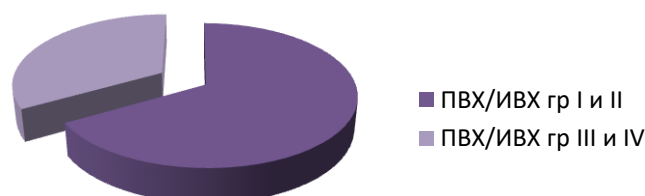
У групи испитаника 30,4% је имало само ПВХ/ИВХ, док је 69,6% имало ПВХ/ИВХ удружену са ПВЛ.

**Табела 19.** Дистрибуција испитаника са изолованом ПВХ/ИВХ и ПВХ/ИВХ и ПВЛ према градусима хеморагије

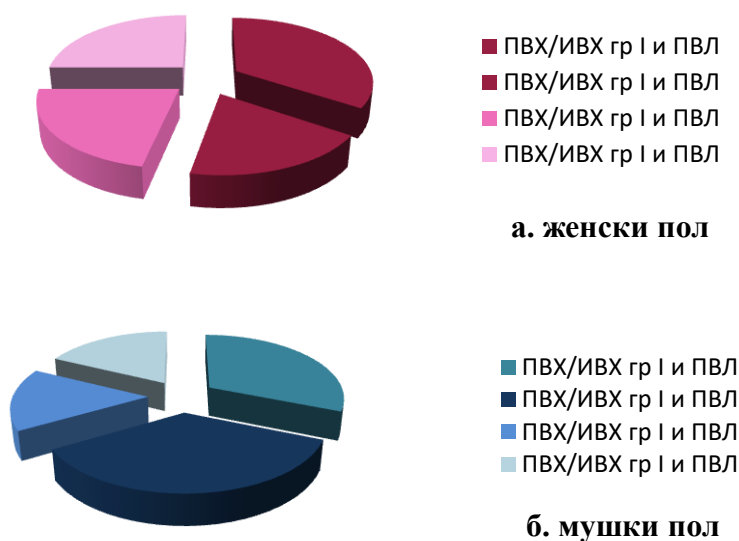
ПВХ/ИВХ градус	n	%
само ПВХ/ИВХ	31	30,4
ПВХ/ИВХ градус I и ПВЛ	25	24,5
ПВХ/ИВХ градус II и ПВЛ	22	21,6
ПВХ/ИВХ градус III и ПВЛ	14	13,7
ПВХ/ИВХ градус IV и ПВЛ	10	9,8
Укупно	102	100,0



**Графикон 2.** ПВХ/ИВХ и ПВЛ по градусима



**Графикон 3.** ПВХ/ИВХ и ПВЛ дистрибуција према групама градуса хеморагије



**Графикон 4.** ПВХ/ИВХ и ПВЛ дистрибуција према полу (уредан налаз и градуси I,II,III и IV) (а.женски пол, б.мушки пол).

#### 4.6. Еволуција неуросонографских налаза након дијагностиковане ПВХ/ИВХ

Постоји статистички значајно слагање резултата између свих прегледа у урађених у посматраним тренуцима ( $p < 0,0005$ ). Међутим, индикативно је да је слагање до 4. недеље одлично (мера слагања *Kappa* је већа 0,85), 6. недеље врло добро (мера слагања *Kappa* 0,79), док од претходних резултата највише одступају налази из 3. месеца (мера слагања *Kappa* је мање од 0,1), а после тога поново нема великих промена (мера слагања *Kappa* између резултата из 3. и 6. месеца 0,88) (Табела 19 и 20).

**Табела 19..** Резултати теста мере слагања *Kappa* за неуросонографске прегледе испитаника.

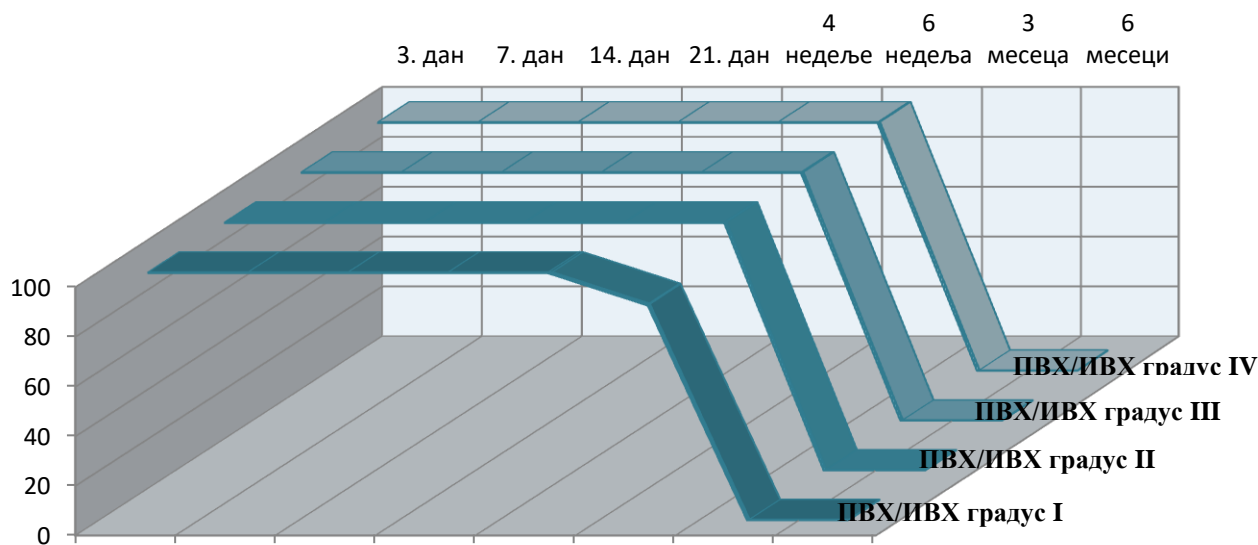
	3. дан	7. дан	14. дан	21. дан	4 недеље	6 недеља	3 месеца
7. дан	0.992 $p < 0,0005$						
14. дан	1 $p < 0,0005$	0.992 $p < 0,0005$					
21. дан	1 $p < 0,0005$	0.992 $p < 0,0005$	1 $p < 0,0005$				
4 недеље	0.984 $p < 0,0005$	0.976 $p < 0,0005$	0.984 $p < 0,0005$	0.984 $p < 0,0005$			
6 недеља	0.825 $p < 0,0005$	0.818 $p < 0,0005$	0.825 $p < 0,0005$	0.825 $p < 0,0005$	0.841 $p < 0,0005$		
3 месеца	0.197 $p < 0,0005$	0.197 $p < 0,0005$	0.197 $p < 0,0005$	0.197 $p < 0,0005$	0.207 $p < 0,0005$	0.290 $p < 0,0005$	
6 месеци	0.197 $p < 0,0005$	0.197 $p < 0,0005$	0.197 $p < 0,0005$	0.197 $p < 0,0005$	0.207 $p < 0,0005$	0.977 $p < 0,0005$	0.988 $p < 0,0005$



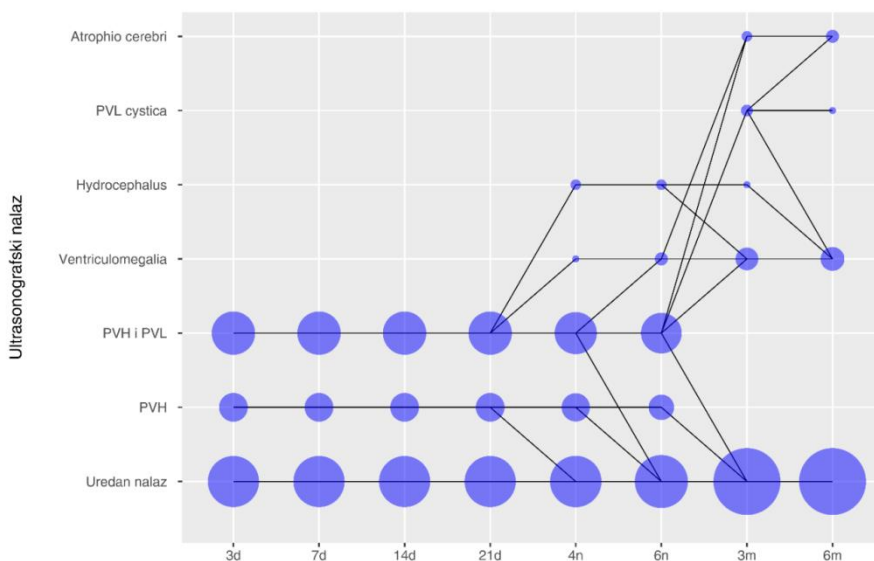
**Табела 20.** Резултати теста мере слагања *Kappa* за неуросонографске прегледе испитаника

	3. дан и 7.дан	7. дан и 14. дан	14. дан и 21.дан	21. дан и 4. недеља	4. недеља и 6.недеља	6. недеља и 3. месец	3.месец и 6. Месец
Карра мере слагања	1 p<0.0005	1 p<0.0005	1 p<0.0005	0.890 p<0.0005	0.793 p<0.0005	0.065 p<0.0005	0.884 p<0.0005

Код ПВХ/ИВХ градуса I и II након 3. месеца долази до нормализације неуросонографског налаза. (Графикон 5).

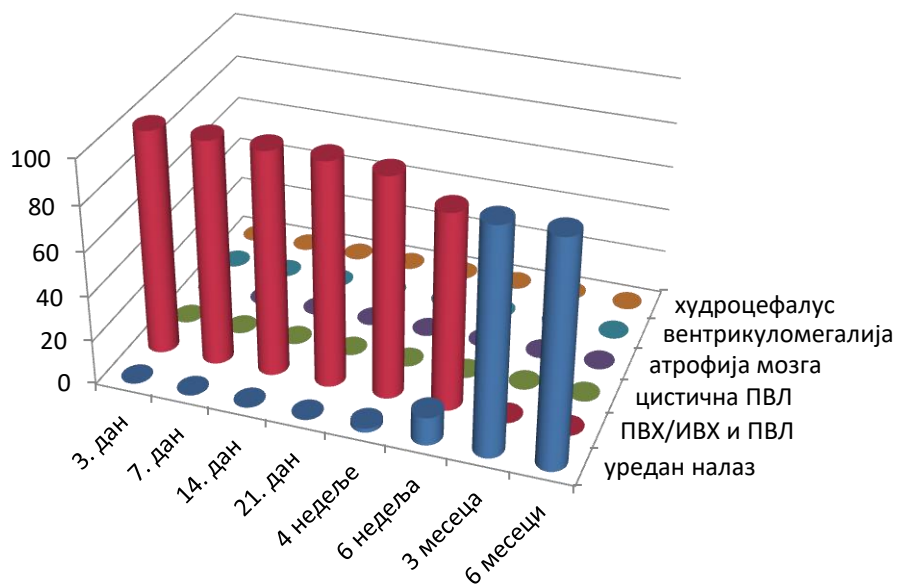


**Графикон 5.** Еволуција неуросонографских налаза током 6 месеци

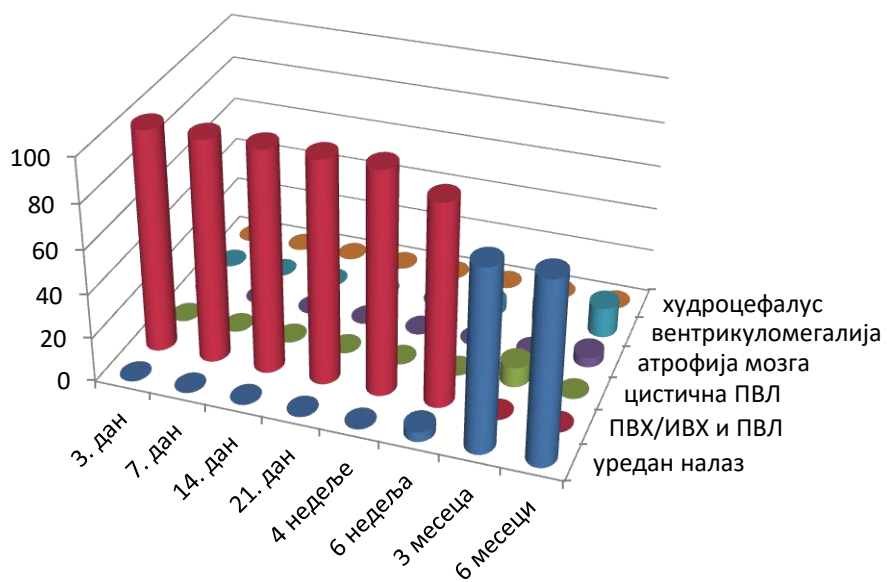


**Графикон 6.** Промена неуросонографских налаза у времену код испитаника и контрола за све градусе хеморагиј

Код ПВХ/ИВХ градус I и II значајно су ређи патолошки налази (Графикон 7 и 8).

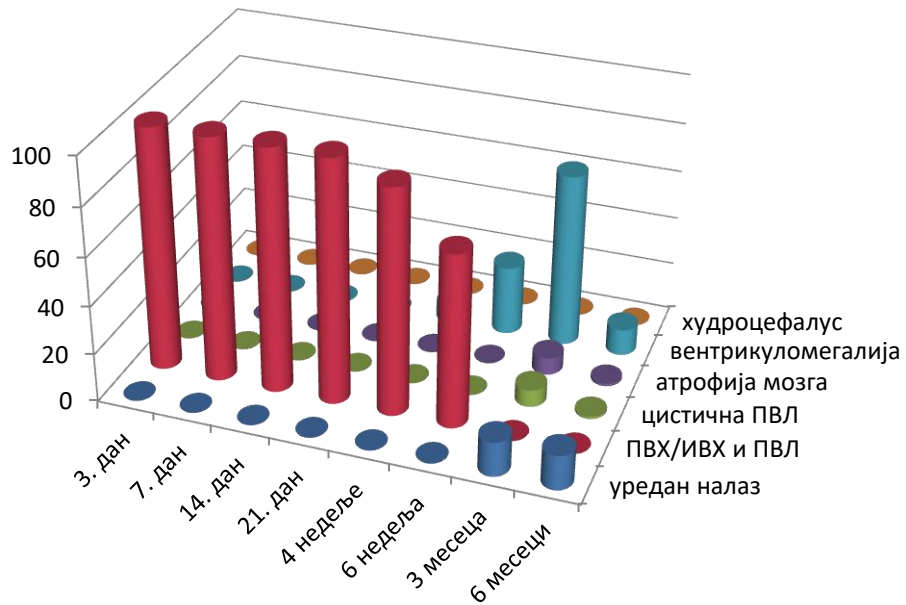


Графикон 7. Еволуција неуросонографских налаза након ПВХ/ИВХ градус I

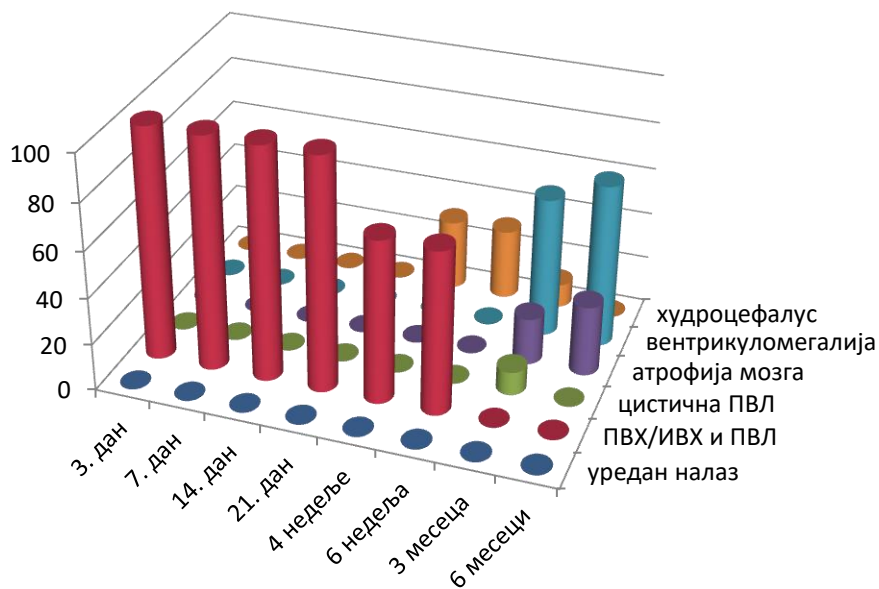


Графикон 8. Еволуција неуросонографских налаза након ПВХ/ИВХ градус II

Код ПВХ/ИВХ градус III и IV патолошки налаз се дуже одржава (Графикон 9 и 10).



Графикон 9. Еволуција неуросонографских налаза након ПВХ/ИВХ градус III



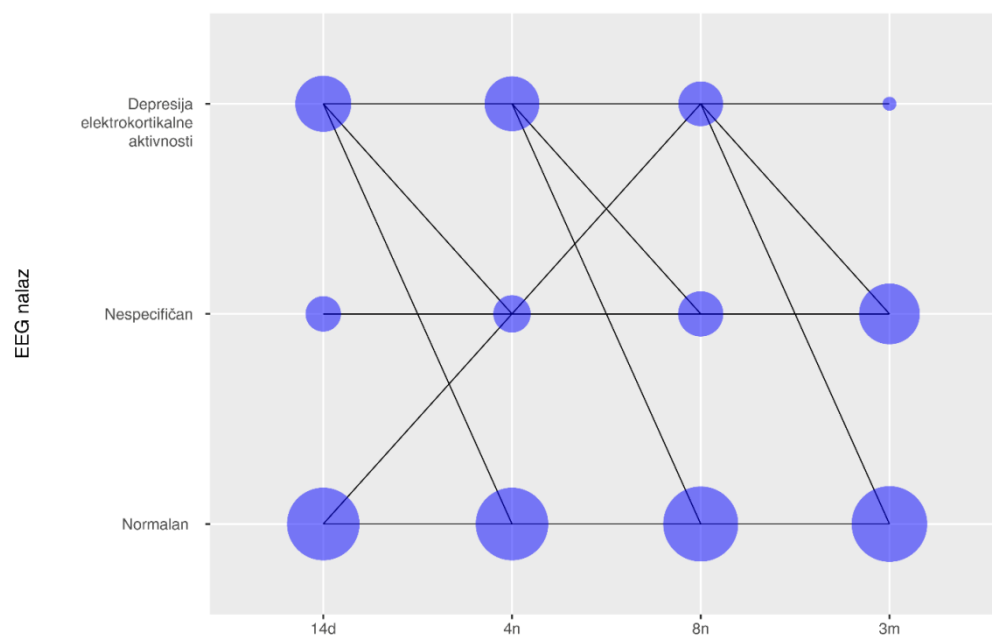
Графикон 10. Еволуција неуросонографских налаза ПВХ/ИВХ градус IV

#### 4.7. Еволуција електроенцефалографских налаза након дијагностиковане ПВХ/ИВХ

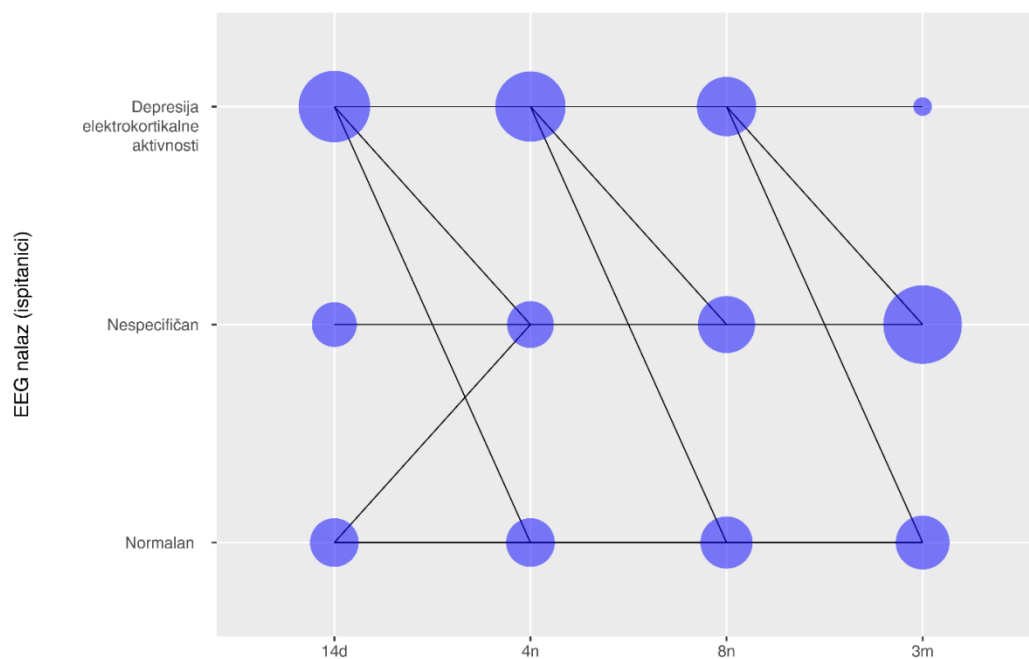
Постоји статички значајно поклапање свих резултата у посматраном периоду ( $p < 0.0005$ ) за тест мере слагања *Карра*. Међутим, индикативно је код узастопних прегледа поклапање најчешће веома добро (веће од 0.8), а само у два случаја добро (веће од 0.65 и мање од 0.8). То указује на то да нема наглих промена у стању пацијената, а да се највеће промене дешавају између 8. недеље и краја 3. месеца (тада је поклапање 0.668) и између 4. и 8. недеље (тада је поклапање 0.798). Наравно, у односу на први преглед 14. дана, с временом поклапање резултата опада и после годину и на даље дана оно је слабо (мање од 0.4). Преглед урађен у 6. месецу са свим накнадним прегледима има бар умерено слагање (веће од 0.5), што указује да након 6. месеци резултати показују већу стабилност него пре тога (Табела 21).

**Табела 21.** Резултати теста мере слагања *Карра* за ЕЕГ налазе испитаника

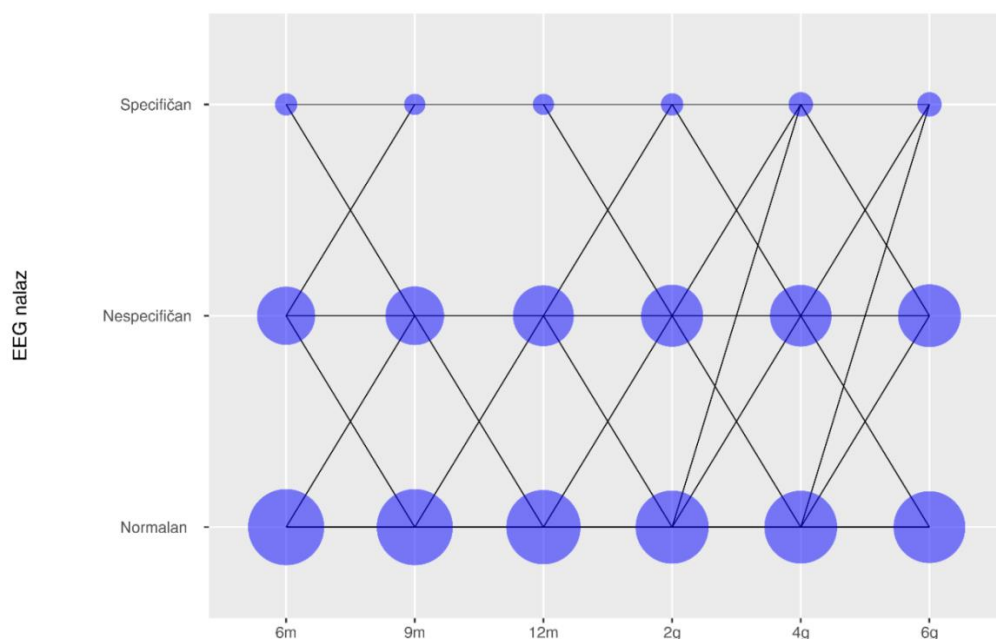
	14. дан	4. недеља	8. недеља	3. месец	6. месец	9. месец	12. месец	2. година	4. година
4. недеља	0.966 $p < 0.0005$								
8. недеља	0.781 $p < 0.0005$	0.798 $p < 0.0005$							
3. месец	0.489 $p < 0.0005$	0.517 $p < 0.0005$	0.668 $p < 0.0005$						
6. месец	0.445 $p < 0.0005$	0.448 $p < 0.0005$	0.592 $p < 0.0005$	0.852 $p < 0.0005$					
9. месец	0.431 $p < 0.0005$	0.434 $p < 0.0005$	0.568 $p < 0.0005$	0.813 $p < 0.0005$	0.951 $p < 0.0005$				
12. месец	0.388 $p < 0.0005$	0.390 $p < 0.0005$	0.508 $p < 0.0005$	0.719 $p < 0.0005$	0.856 $p < 0.0005$	0.904 $p < 0.0005$			
2. година	0.290 $p < 0.0005$	0.291 $p < 0.0005$	0.382 $p < 0.0005$	0.530 $p < 0.0005$	0.678 $p < 0.0005$	0.707 $p < 0.0005$	0.803 $p < 0.0005$		
4. година	0.248 $p < 0.0005$	0.249 $p < 0.0005$	0.328 $p < 0.0005$	0.478 $p < 0.0005$	0.586 $p < 0.0005$	0.597 $p < 0.0005$	0.693 $p < 0.0005$	0.890 $p < 0.0005$	
6. година	0.248 $p < 0.0005$	0.249 $p < 0.0005$	0.319 $p < 0.0005$	0.483 $p < 0.0005$	0.553 $p < 0.0005$	0.564 $p < 0.0005$	0.641 $p < 0.0005$	0.808 $p < 0.0005$	0.873 $p < 0.0005$



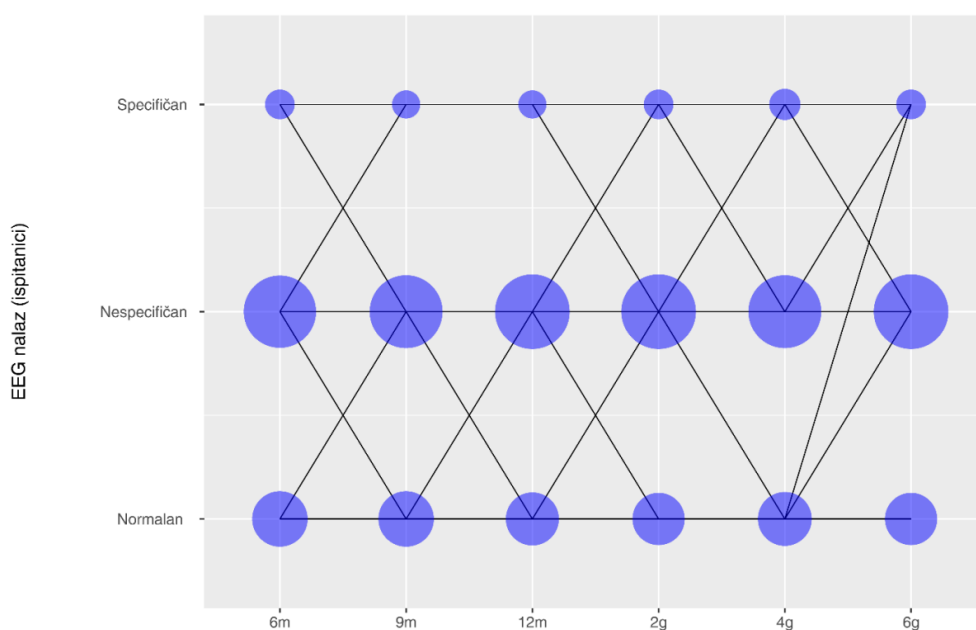
**Графикон 11.** Промена ЕЕГ налаза до 3. месеца у времену код испитаника и контрола



**Графикон 12.** Промена ЕЕГ налаза до 3. месеца у времену код испитаника и контрола



**Графикон 13 .** Промена ЕЕГ налаза од 6. месеца до 6. године у времену код испитаника и контрола

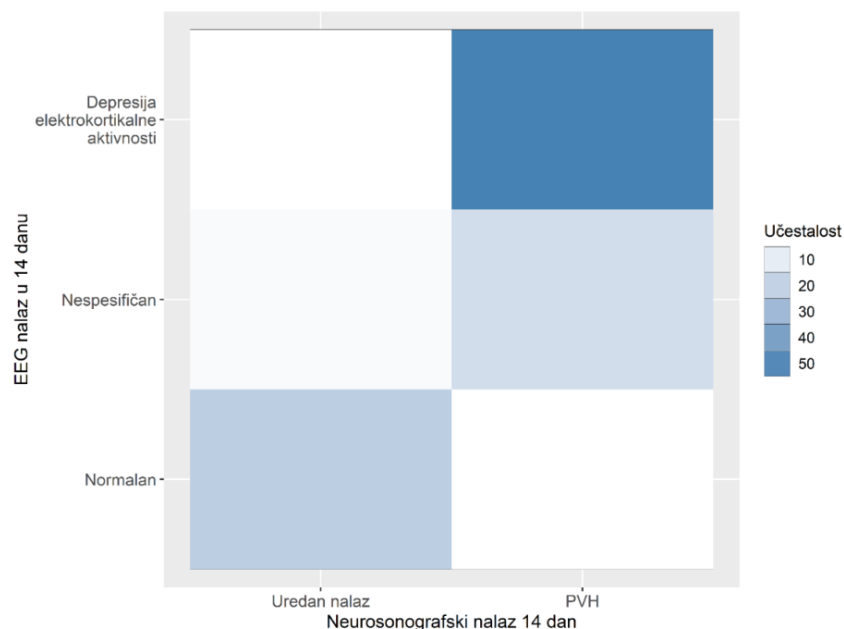


**Графикон 14.** Промена ЕЕГ налаза од 6. месеца до 6. године у времену код испитаника

Свеукупно у посматраном периоду дошло је до пораста учесталости испитаника са измењеним ЕЕГ налазима ( $b=1,176$ ;  $p<0,001$ ).

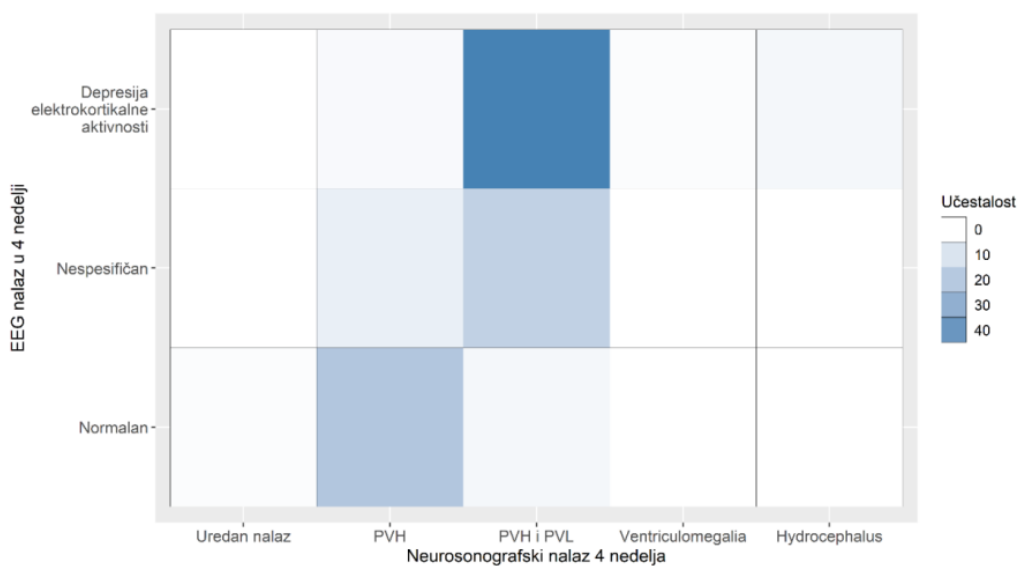
#### 4.8. Корелација између неуросонографских и ЕЕГ налаза

Постоји статистички значајна повезаност категорија неуросонографског и ЕЕГ налаза у 14. дану код испитаника ( $hi\text{-}kvadrat=57,259; p<0,001$ ) (Графикон 15).



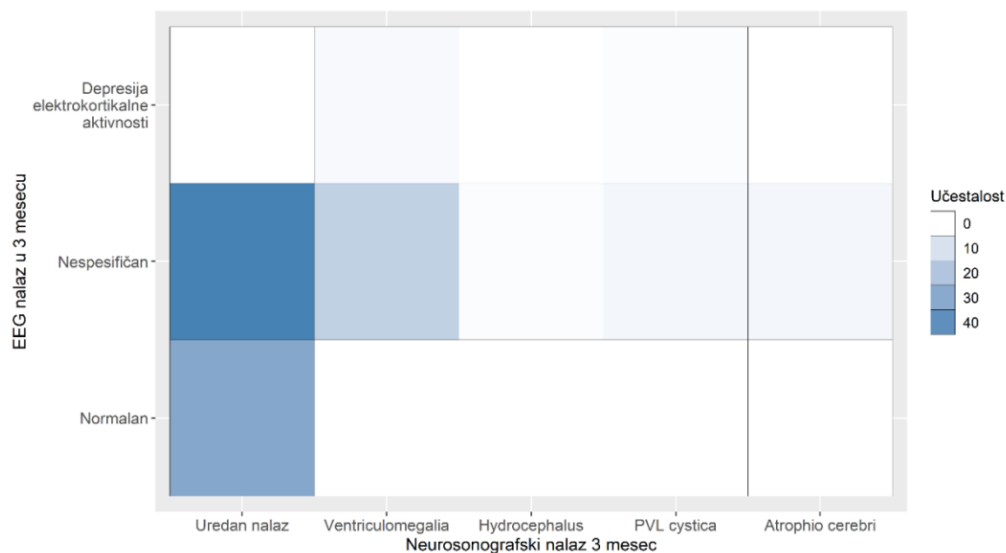
**График15.** Неуросонографски и ЕЕГ налази у 14. дану код испитаника

Постоји статистички значајна повезаност категорија неуросонографског и ЕЕГ налаза у 4. недељи код испитаника (*Fisher*-ов тест тачне вероватноће;  $p<0,001$ ) (Графикон 16).



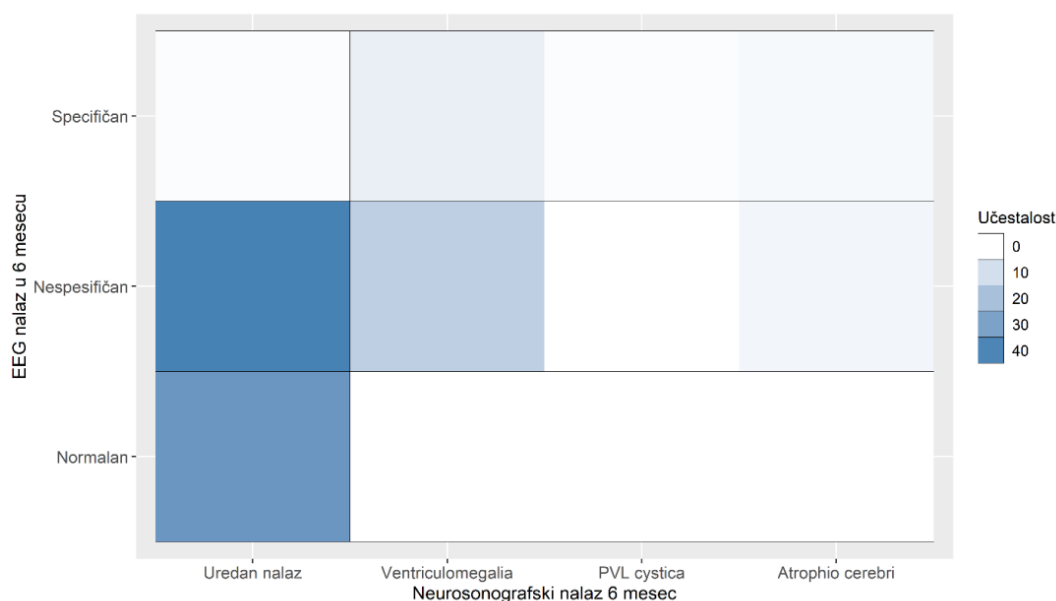
**Графикон 16.** Неуросонографски и ЕЕГ налази у 4. недељи код испитаника

Постоји статистички значајна повезаност категорија неуросонографског и ЕЕГ налаза у 3. месецу код испитаника (*Fisher*-ов тест тачне вероватноће;  $p < 0,001$ ). (Графикон 17).



**Графикон 17.** Неуросонографски и ЕЕГ налази у 3. месецу код испитаника

Постоји статистички значајна повезаност категорија неуросонографског и ЕЕГ налаза у 6. месецу код испитаника (*Fisher*-ов тест тачне вероватноће;  $p < 0,001$ ) (Графикон 18).



**Графикон 18.** Неуросонографски и ЕЕГ налази у 6. месецу код испитаника



#### 4.9. Секвеле након ПВХ/ИВХ

- Учесталост **хипотоније** у групи испитаника износила је 72,5% док је у контролној групи 27,5%, што је статистички значајна разлика ( $hi-kvadrat=41,490$ ;  $p<0,001$ ). Испитаници имају 7 пута чешће хипотонију.
- Учесталост **хипертонуса** у групи испитаника износила је 15,7% док је у контролној групи износила 1%, што је статистички значајна разлика ( $hi-kvadrat =14,439$ ;  $p<0,001$ ). Испитаници имају 18,8 пута чешће хипертонус.
- Учесталост **церебралне парализе** у групи испитаника износила је 16% у контролној групи износила 0%, што је статистички значајна разлика ( $hi-kvadrat =17,362$ ;  $p<0,001$ ). Испитаници имају значајно чешће церебралну парализу.
- Учесталост **когнитивних поремећаја** у групи испитаника износила је 25,5% у контролној групи износила 2,9%, што је статистички значајна разлика ( $hi-kvadrat =19,009$ ;  $p<0,001$ ). Испитаници имају значајно чешће когнитивне поремећаје.
- Учесталост **поремећаја понашања** у групи испитаника износила је 3,9% док у контролној групи износила 1,0%, што није статистички значајна разлика (*Fisher*-ов тест тачне вероватноће;  $p=0,318$ ).
- Учесталост **Хиперкинетски синдром** у групи испитаника износила је 5% у контролној групи износила 3,9%, што није статистички значајна разлика (*Fisher*-ов тест тачне вероватноће;  $p=0,369$ ).
- Учесталост **психомоторне ретардације** у групи испитаника износила је 20,6% у контролној групи износила 1,0%, што је статистички значајна разлика ( $hi-kvadrat =20,380$ ;  $p<0,001$ ). Испитаници имају 26,2 пута већу шансу за настанак психомоторне ретардације.
- Учесталост **поремећаја говора** у групи испитаника износила је 25,2% док је у контролној групи износила 2,0%, што је статистички значајна разлика ( $hi-kvadrat =23,844$ ;  $p<0,001$ ). Испитаници имају 17,1 пута већу шансу за настанак поремећаја говора.
- Учесталост **сметњи вида** у групи испитаника износила је 10,8% док је у контролној групи 0%, што је статистички значајна разлика ( $hi-kvadrat =11,627$ ;  $p=0,001$ ). Испитаници имају значајно чешће сметње вида.
- Учесталост **сметњи слуха** у групи испитаника износила је 3,9% док је у контролној групи износила 0%, што није статистички значајна разлика (*Fisher*-ов тест тачне вероватноће;  $p=0,121$ ).
- Учесталост **оштећења fine моторике** у групи испитаника износила је 9,8% док је у контролној групи износила 0%, што је статистички значајна разлика ( $hi-kvadrat =10,515$ ;  $p=0,001$ ). Испитаници имају значајно чешће оштећења fine моторике
- Учесталост **фебрилних напада** у групи испитаника износила је 4,9% док је у контролној групи износила 0,0%, што није статистички значајна разлика (*Fisher*-ов тест тачне вероватноће;  $p=0,059$ ).
- Учесталост **епилепсије** у групи испитаника износила је 15,7% док је у контролној групи износила 2,0%, што је статистички значајна разлика ( $hi-kvadrat =11,943$ ;  $p=0,001$ ). Испитаници имају 9,3 пута већу шансу за епилепсију.

Секвеле су биле статистички значајно учесталије у групи испитаника него у контролној групи, а најчешће су хипотонија, хипертонија, церебрална парализа, когнитивно оштећење, психомоторна ретардација, оштећење вида, оштећење слуха, оштећење fine моторике, поремећај говора и епилепсија (Табела 22).

Табела 22. Секвеле након ПВХ/ИВХ

	испитаници	контроле	OR (95% CI)	p-vrednost
хипотонија	74 (72,5%)	28 (27,5%)	7,0 (3,8 – 12,9)	<0,001
хипертонус	16 (15,7%)	1 (1,0%)	18,8 (2,4– 144,6)	<0,001
церебрална парализа	16 (15,7%)	0 (0,0%)	-	<0,001
когнитивни поремећај	26 (25,5%)	3 (2,9%)	-	<0,001
поремећај понашања	4 (3,9%)	1 (1,0%)	4,1 (0,5 – 37,5)	0,369
хиперкинетски синдром	5(5,0%)	4(3,9%)	-	1
психомоторна ретардација	21 (20,6%)	1 (1,0%)	26,2 (3,5 – 198,8)	<0,001
Поремећај говора	26 (25,5%)	2 (2,0%)	17,1 (3,9 – 74,3)	<0,001
оштећење вида	11 (10,8%)	0 (0,0%)	-	0,001
оштећење слуха	4 (3,9%)	0 (0,0%)	-	0,121
оштећење fine моторике	10 (9,8%)	0 (0,0%)	-	0,001
фебрилни напади	5 (4,9%)	0 (0,0%)	-	0,059
епилепсија	16 (15,7%)	2 (2,0%)	9,3 (2,1 – 41,6)	0,001

- Секвеле у контролној групи и у групи испитаника код претерминске новорођенчади у првој и у седмој години

У групи новорођенчади рођене пре термина највећи ризик за настанак неуролошких секвела забележен је у групи новорођенчади са ПВХ/ИВХ градусом III и IV. Али такође и у групи испитаника са хеморагијом I и II градуса, мада значајно ређе, уочене су неуролошке секвеле. У току прве године чешће су: хипотонија, хипертонија, поремећај вида, епилепсија и ређе поремећај слуха, у односу на групу испитаника. У узрасту до седме године значајно је повећан ризик за развој церебралне парализе, психомоторне ретардације, когнитивних поремећаја, оштећења вида, оштећења fine моторике, поремећаја говора и епилепсије. Није уочена статистичка значајност за поремећај понашања и хиперкинетски синдром (Табела 23).

- Секвеле у контролној групи и у групи испитаника код терминске новорођенчади у првој и у седмој години

У групи новорођенчади рођене у термину највећи ризик за настанак неуролошких секвела забележен је такође у групи новорођенчади са ПВХ/ИВХ градусом III и IV, а значајно ређе у групи са хеморагијом градуса I и II. У току прве године чешће су такође: хипотонија, хипертонус, поремећај вида, епилепсија и ређе поремећај слуха, у односу на групу испитаника. У узрасту до седме године значајно је повећан ризик за развој церебралне парализе, психомоторне ретардације, когнитивних поремећаја, оштећења вида, оштећења fine моторике, поремећаја говора и епилепсије. Није уочена статистичка значајност за поремећај понашања и хиперкинетски синдром (Табела 24).

Највећи ризик од неуролошких секвела је примећен у групи са III и IV градусом хеморагије код претерминске новорођенчади.

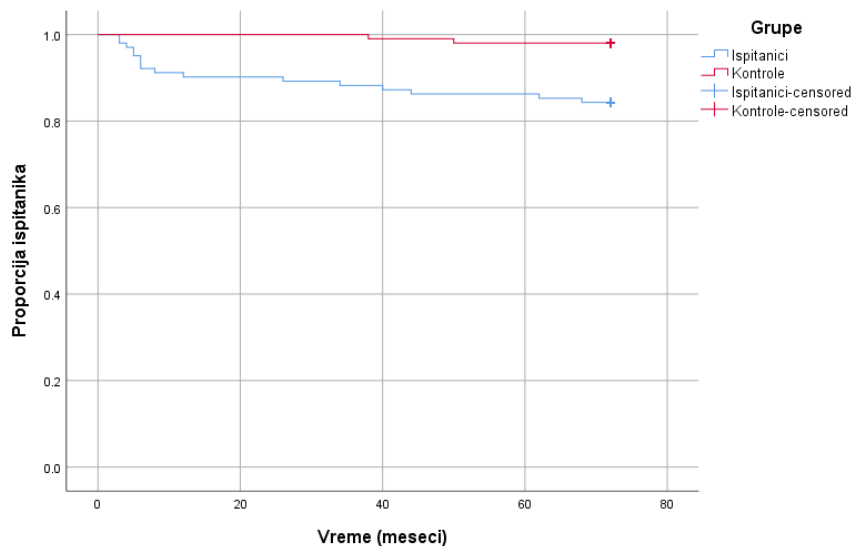
**Табела 23.** Секвеле у контролној групи и у групи испитаника код претерминске новорођенчади у првој и седмој години

секвеле	контролна група (без ПВХ/ИВХ)	група испитаника		p vrednost
		ПВХ/ИВХ Градус I и II	ПВХ/ИВХ Градус III и IV	
<b>прва година</b>				
хипотонија	9 (12,9%)	22 (62,9%)	2 (33,3%)	p 0,000
хипертонус	0 (0%)	1 (2,9%)	2 (33,3%)	P 0,000
оштећење вида	0 (0%)	1 (2,9%)	3 (50,0 %)	p 0,000
оштећење слуха	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,7%)	p 0,000
епилепсија	0 (0%)	0 (0%)	4 (66,7%)	p 0,000
<b>седма година</b>				
церебрална парализа	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)	p 0,000
когнитивно оштећење	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)	p 0,000
психомоторна ретардација	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)	p 0,000
оштећење вида	0 (0%)	1 (2,9%)	3 (50,0 %)	p 0,000
оштећење слуха	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,7%)	p 0,000
поремећај понашања	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,7%)	p 0,000
оштећење фине моторике	0 (0%)	0 (0%)	3 (50,0 %)	p 0,000
поремећај говора	1 (1,4%)	1 (2,9%)	5 (83,3%)	p 0,000
хиперкинетички синдром	4 (5,7%)	0 (0%)	0 (0%)	p 0,2970
епилепсија	1 (1,4%)	1 (2,9%)	1 (16,7%)	p 0,000
Без исхода	68 (66,7%)	33 (33,3%)	0 (0%)	p 0,000

**Табела 24.** Секвеле у контролној групи и у групи испитаника код терминске новорођенчади у првој и седмој години

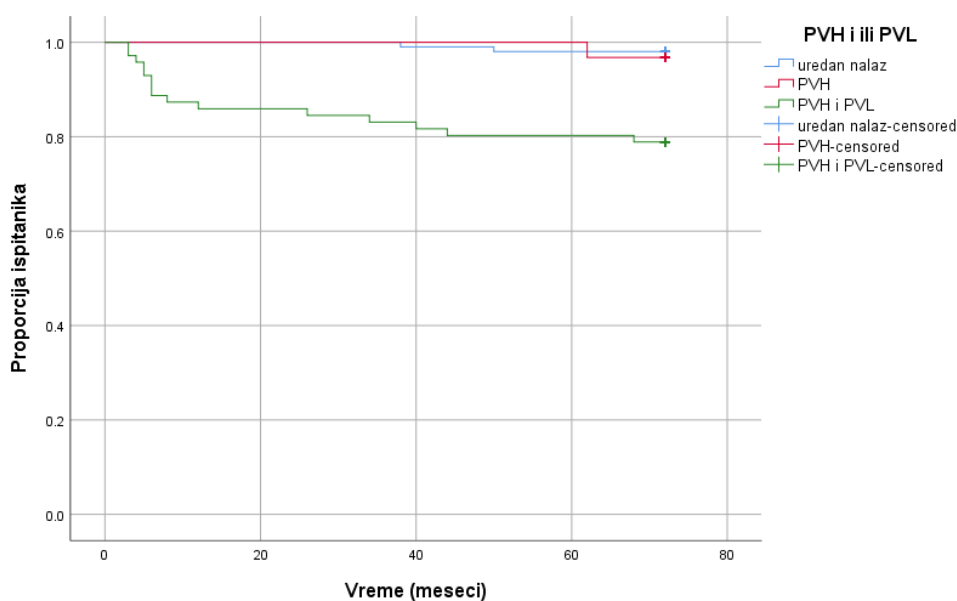
секвеле	контролна група (без ПВХ/ИВХ)	група испитаника		p value
		ПВХ/ИВХ Градус I и II	ПВХ/ИВХ Градус III и IV	
<b>прва година</b>				
хипотонија	19 (59,4%)	34 (79,1%)	16 (88,9%)	p 0,044
хипертонус	1 (3,1%)	7 (16,3%)	6 (33,3%)	P 0,016
оштећење вида	0 (0%)	2 (4,7%)	5 (27,8%)	p 0,001
оштећење слуха	0 (0%)	0 (0%)	16,7% (3)	p 0,002
епилепсија	0 (0%)	0 (0%)	6 (33,3%)	p 0,000
<b>седма година</b>				
перебрална парализа	0 (0%)	5 (11,6%)	5 (27,8%)	p 0,009
когнитивно оштећење	0 (0%)	5 (11,6%)	5 (27,8%)	p 0,009
психомоторна ретардација	1 (3,1%)	6 (14%)	9 (50%)	p 0,000
оштећење вида	0 (0%)	2 (4,7%)	5 (27,8%)	p 0,001
оштећење слуха	0 (0%)	0 (0%)	16,7% (3)	p 0,002
поремећај понашања	1 (3,1%)	2 (4,7%)	1 (5,6%)	p 0,910
оштећење фине моторике	0 (0%)	3 (7,0%)	4 (22,2%)	p 0,017
поремећај говора	1 (3,1%)	4 (9,3%)	16 (88,9%)	p 0,000
хиперкинетички синдром	0 (0%)	3 (7,0%)	1 (5,6%)	p 0,324
епилепсија	1 (3,1%)	4 (9,3%)	1 (5,6%)	p 0,000
Без исхода	28 (46,7%)	31 (51,7%)	1 (1,7%)	p 0,000

Процењена аритметичка средина времена до првог епилептичког напада код испитаника износила је 64,0 месеци (95% CI 60,0 – 67,9), а код контрола 71,5 месеци (95% CI 70,7 – 72,2), што је статистички значајна разлика ( $\chi^2=12,057$ ;  $df=1$ ;  $p=0,001$ ). Испитаници имају значајно раније први епилептични напад (Графикон 19).



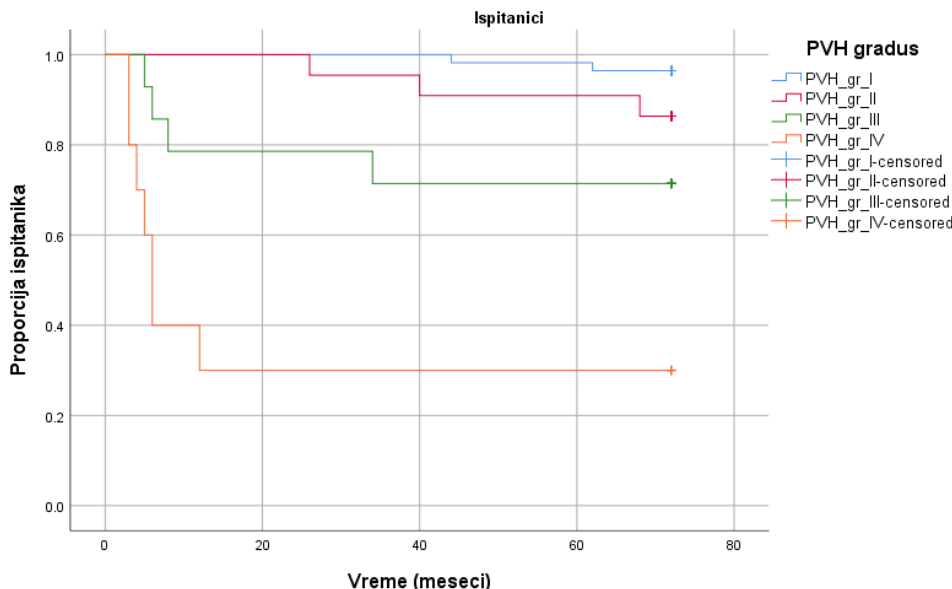
Графикон 19. Време јављања првог епилептичког напада

Процењена аритметичка средина времена до првог епилептичког напада код испитаника са уредним налазом износила је 71,4 месеци (95% CI 70,7 – 72,2), код испитаника са ПВХ/ИВХ износила је 71,7 месеци (95% CI 71,1-72,3), док је код испитаника са ПВХ/ИВХ и ПВЛ износила 60,6 месеци (95% CI 55,1 – 66,1), што је статистички значајна разлика  $\chi^2=21,625$ ;  $df=2$ ;  $p<0,001$ ). Испитаници са ПВХ/ИВХ и ПВЛ имају значајно раније први епилептички напад (Графикон 20).



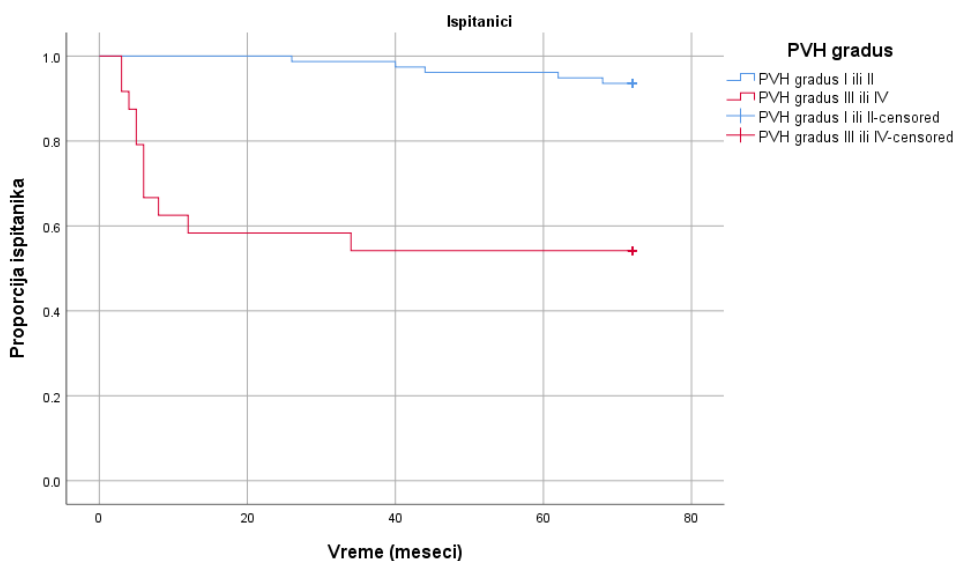
Графикон 20. Време јављања првог епилептичког напада код ПВХ/ИВХ и ПВЛ

Процењена аритметичка средина времена до првог епилептичног напада код испитаника са ПВХ/ИВХ градусом I износила је 71,3 месеца (95% CI 70,3 – 72,4), код градуса II износила је 68,3 месеца (95% CI 63,5-73,0), код градуса III износила је 55,2 месеца (95% CI 40,9-69,5) и код градуса IV износила је 25,5 месеци (95% CI 6,6 – 44,4), што је статистички значајна разлика (hi-kvadrat=50,774; df=3; p<0,001) (Графикон 21).



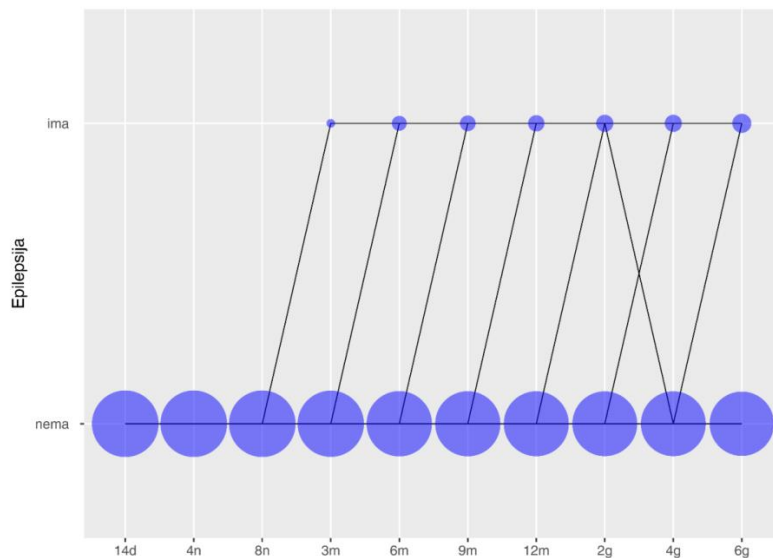
**Графикон 21.** Време јављања првог епилептичног напада код ПВХ/ИВХ према градусима

Процењена аритметичка средина времена до првог епилептичког напада код испитаника са ПВХ/ИВХ градусом I или II износила је 70,5 месеци (95% CI 68,9 – 72,0), док је код испитаника са ПВХ/ИВХ градусом III или IV износила 42,8 месеци (95% CI 29,9 – 55,7), што је статистички значајна разлика (hi-kvadrat=27,630; p<0,001). Испитаници са ПВХ/ИВХ градусом III или IV имају значајно раније први епилептични напад (Графикон 22).



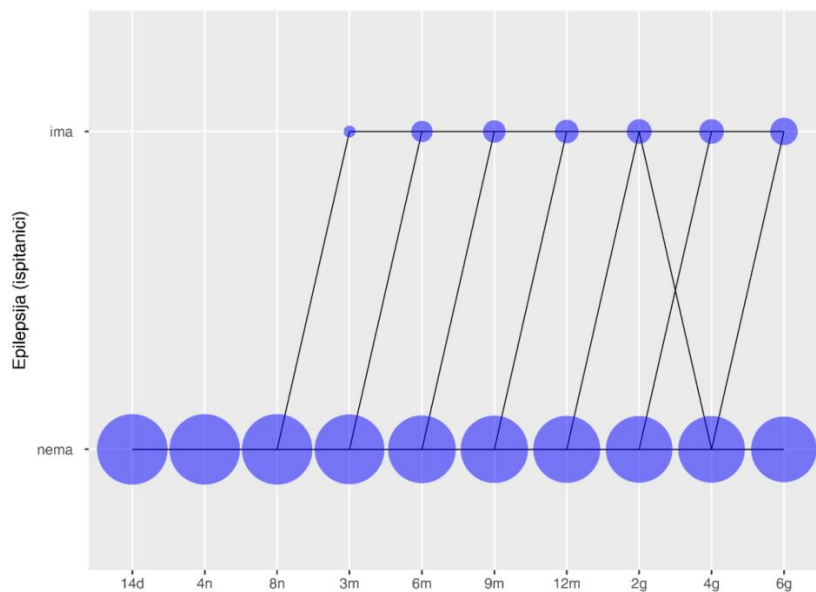
**Графикон 22.** Време јављања првог епилептичног напада код ПВХ/ИВХ према градусима (I и II) и (III и IV)

Свеукупно у посматраном периоду дошло је до пораста учесталости испитаника са епилептичким нападима ( $b=1,176$ ;  $p<0,001$ ) (графикон 23).



**Графикон 23 .** Учесталост испитаника са епилептичким нападима у посматраном периоду код испитаника и контрола

Свеукупно у посматраном периоду дошло је до пораста учесталости испитаника са епилептичким нападима ( $b=1,158$ ;  $p<0,001$ ) (Графикон 24).



**Графикон 24-** Учесталост испитаника са епилептичким нападима у посматраном периоду

## 5. ДИСКУСИЈА

Напретком медицине, интензивне неге и терапије, све је већи број преживеле претереминске новорођенчади. Прематуритет носи са собом велики ризик, а самим тим и бројне проблеме. Ипак најзначајнији су неуроразвојни поремећаји као последица перивентрикуларне/интравентрикуларне хеморагије посебно када је удружена са перивентрикуларном леукомалацијом.. Бројне студије показују да ће већина те деце имати значајне компликације и секвеле. Са сруге стране, у бројним студијама описани су разни начини дијагностике, превенције и терапије, како би се настале компликације и секвеле спречиле или бар ублажиле.

Испитивањем су обухваћена деца, по 102-је у групи испитаника и у контролној групи, оба пола, од првог дана након рођења до 7. године живота, рођена пре термина, у термину и после термина, код којих је постављена дијагноза ПВХ/ИВХ у првим данима након рођења.

У овој студији, ПВХ/ИВХ је сигнификантно била чешћа код испитаника мушког пола у односу на испитанике женског пола. Генерално, у општој популацији интракранијално крварење се среће чешће код старијих особа мушког пола, али тачан узрок за сада није познат.

Пренатални фактори који утичу на настанак хеморагије су превасходно везани за обољења мајке током трудноће. Иако је очекивано, није доказана статистичка значајност између групе испитаника и контролне групе код мајки које су имале гестациони дијабетес, хипертензију, анемију, хипотиреозу и тромбофилију. Треба узети у обзир да се ипак одређени број трудноћа не прати у континуитету, тако да је и мања шанса да се правовремено постави дијагноза

У групи испитаника порођај природним путем је био заступљен са 60,8%, док је царски рез био значајно мање заступљен са инциденцом од 35,3%. У студији коју су спровели *Balliseti* и сарадници, царски рез током порођаја, био је повезан са нижом инциденцом ИВХ, што сугерише да интрапартална траума и/или асфиксија могу фаворизовати ИВХ/ПВХ, посебно када се порођај заврши акушерском интервенцијом (вакум екстракција 3,9%). (93). Начин завршетка порођаја не утиче на инциденцу ПВХ/ИВХ код претерминске новорођенчади (94).

Мала порођајна телсна маса у групи испитаника  $2\ 573,6 \pm 922,4$ г, док је код контрола износила 3121,1, била је удружена са ниским Апгар скором-као клиничким маркером асфиксије и чешћим настанком ПВХ/ИВХ, у испитиваној групи.



Према подацима из студије хеморагија IV степена је чешћа код новорођенчади рођене са мањом порођајном телесном масом и са мањом гестацином старошћу, у однос на хеморагију III степена (95).

Хипотензија/исхемија, као део хемодинамских поремећаја насталих у склопу значајне перинаталне асфиксије, ИВХ/ПВХ, DAP, неонатална сепса, хиповолемије или прематуритет били је такође повезани са чешћим настанком ROP-а и потребом за применом инотропа (допамин). Ипак, изгледа да и други фактори, као што су пролонгирана кисеоника терапија, агресивна механичка вентилација и учестале трансфузије деплазматисаних еритроцита могу имати удела у настанку ПВХ/ИВХ и ROP -а (96; 97).

Познато је да је болест хијалиних мембрана или идиопатски РДС-у чешће заступљен код превремено рођене деце мушког пола, а у публикованим истраживањима РДС-у 3. степена и ПВХ/ИВХ III и IV степена су често удружени, нарочито у присуству пролонгиране механичке вентилације. Резултати ове студије указују да код превремено рођене новорођенчади учесталост ПВХ/ИВХ варира у зависности од гестацијске старости и респираторног статуса новорођенчета. Поремећаји у гасној размени (хипо/хипероксија, хиперкапнија и ацидоза), нарочито у прва три дана живота, фаворизују ослобађање ангиогених фактора и настанак ROP-а, са једне стране, односно руптуру фрагилних крвних судова герминалног матрикса незрелог мозга, са друге стране (98).

Примена механичке вентилације и трансфузије су статистички значајни фактори ризика за настанак ПВХ/ИВХ већих градуса, посебно када су удружене са ПВЛ, према добијеним резултатима.

Хипотензија, неонатална сепса, отворени дуктус артериозус, примена сурфактанта, инфекције мајке. Начин завршетка порођаја, Апгар скор и прерана руптура плодних овојака су значајни фактори за настанак хеморагије IV степена (99).

Недавна *Vincer*-ова студија показала је да су ниска гестацијска старост, примена постнаталног дексаметазона, перзистентни дуктус артериозус, болест хијалиних мембрана, реанимација након порођаја и ПВХ/ИВХ удружени са већом стопом развоја церебралне парализе, док је антенатална употреба кортикостероида повезана са нижом стопом (100). Новорођенчад рођена ван терцијарног центра, мушки пол и нижи Апгар скор су били повезани са већим ризиком од настанка III и IV градуса ПВХ/ИВХ. Хронична болест плућа, постнатална примена кортикостероида, перзистентни дуктус артериозус, некротизирајући ентероколитис, сепса и тешку ретинопатија били су знатно чешћи код новорођенчади са ИВХ било ког степена. Пнеумоторакс је повезан са већом инциденцом III и IV градуса ПВХ/ИВХ (93). Према студији коју су објавили Vesolous и сарадници неонаталне конвулзије у прва три дана након рођења су биле чешће код новорођенчади која су имала ИВХ и ПВЛ као и да су имали чешће касније неуроразвојне поремећаје, према подацима из студије успоренији развој говора, и указали су на значај континуираног мониторинга церебралних функција (101).

Резултати ове студије показују статистичку значајност за неонаталне конвулзије, иктерус, ретинопатију (ROP), Ductus arteriosus persistens (DAP), респираторни дистрес синдром и анемију, тако да је важно спровести све пренаталне мере зпревенције како би се наведени фактори ризика за настанак ПВХ/ИВХ смањили или потпуно избегли.

Клиничка манифестација ПВХ/ИВХ посебно за крварење степена I и II код већине новорођенчади је асимптоматско или показује суптилне знаке који се лако превиде. Друга крајност је нагло и значајно погоршање општег стања повезаног са анемијом, варијацијама вредности глукозе, метаболичком или респираторном ацидозом, апнејом, хипотонијом и комом. Тешки неуролошки поремећаји су чешћи код хеморагија III и IV степена. Прогресија може бити брза и може довести до шока или леталног исхода. Између два наведена екстрема може доћи до различитог степена испољавања неуролошких и системских поремећаја (1).

Резултати ове студије указују на присуство патолошких налаза у групи испитаника Градус I 56 (54,9%), код претерминских 25 (44,6%) и терминских 31 (55,4%)., Градус II 22 (21,6%) код претерминских 19 (86,4%) и терминских 3 (13,6%). Градус III (14) 14,7%, код претерминских 8 (100%) и терминских 0 (0%). Градус IV (10) 9,8% код претерминских 4 (40%) и терминских 6 (60%) што је слично као и у различитим студијама. Студије показују податке о учесталости превремено рођене новорођенчади са веома малом порођајном масом (мање од 1500г), што је у већини центара било око 20-30% (102; 14). У студији *Nilgün Köksal* учесталост ИВХ је била: 50% степена I, 17% степена II, 11% степена III и 22% степена IV 28%. Најчешће се јавља током прве недеље живота код 78% новорођенчади (103). Према *Chevallier*-у у инциденца је 36,2% од чега заступљеност хеморагија градус III и IV је 7,1%, односно према градусима хеморагије: градус I 17,0%, градус II 12,1%, градус III и градус 3,3%, IV 3,8% (104). Пораст инциденце ПВХ/ИВХ може се објаснити и значајно унапредовлим терапијским поступцима који се примењују у јединицама неонаталне интензивне неге, који омогућавају све већу стопу преживљавања новорођенчади са екстремно мало телесном масом на рођењу (мањом од 1000г). А са друге стране смањена учесталост ПВХ-ИВХ код новорођенчади веће телесне масе може се приписати савременом приступу порођају и нези новорођенчета (105).

У многобројним студијама до сада ПВХ/ИВХ је приказана као честа хеморагија код претерминске новорођенчади, због незрелости и развоја герминалног матрикса, али такође, значајно ређе, код новорођенчади рођене у термину може се дијагностиковати ПВХ/ИВХ. То се може објаснити, можда и понекад лошијом проценом гестацијске старости на рођењу, или да су рођени близу термина. Етиологија, локализација хеморагије, клиничка презентација и неуроразвојни поремећаји се разлику код претерминске новорођенчади и новорођенчади рођене у термину (106). У овој студији 68,3 % испитаника у групи новорођенчади рођене у термину је рођено у 38 недељи гестације ПВХ/ИВХ се најчешће јавља код новорођенчади рођене пре термина, посебно оних рођених пре 34. недеље гестације (107) што потврђују и ови резултати.

Постоје докази да се ПВХ/ИВХ може развити још интраутеринно, иако се најчешће хеморагија јавља након рођења. Највећи број података у литератури указује да се ПВХ/ИВХ најчешће јавља у првој недељи живота, 50% хеморагија се јавља у прва 24 сата од рођења, 90% свих хеморагија се јавља у прва 72 сата након рођења (7). Док се у неким студијама помиње да се 2/3 хеморагија јавља у првих 6 сати након рођења, у другим се говори о равномерној дистрибуцији хеморагија у прва 3 дана живота. 20-40% хеморагија се јавља током прве недеље живота (13; 41). Скоро 50% хеморагија јавља се у првих 6 до 8 сати након рођења, а најизраженије су трећег дана живота (108).

У првих 3-4 дана након рођења у већини неуросонографских налаза доминира едем. Прегледе код ризичне новорођенчади и новорођенчади код које постоји сумња на

хеморагију или асфиксију треба урадити до 7. дана живота. Због наведеног важно је понављати неуросонографске прегледе, након првог који треба поновити најкасније до 14. дана након рођења, затим, у 4. и 6. недељи, касније према иницијалном налазу и еволуцији промена, по потреби прегледе треба и чешће понављати (52).

*Lemons* сугерише да ПВХ/ИВХ степен I и II имају далеко бољу прогнозу од градуса III или IV (109). Интрапаренхимске хеморагије степена III или IV су често удружене са постхеморагичним хидроцефалусом (93). Хеморагија градуса IV има високу стопу морталитета до 80%, трајне последице, моторни дефицит чак 100% и когнитивно оштећење код 85% испитаника.

Резултати студије *Chinta* показују да је неуросонографски налаз био патолошки у 51 (25,62%) случаја код 199 асимптоматских новорођенчади рођене пре термина (110). Због тога, *Balardini* предлаже да неуросонографски преглед буде универзални скрининг за све превремено рођене бебе и да буде јединствен протокол за рано откривање различитих кранијалних абнормалности (111). *Haris* у својој студији подржава да скрининг треба да се спроводи код новорођенчади рођене пре термина са 30 недеља или мање, као што је препорука Америчке академије за неурологију и Дечјег неуролошког друштва (112).

Интракранијална хеморагија се оптимално дијагностикује између четвртог и седмог дана након рођења неуросонографским прегледом уз праћење до четрнаестог дана живота. Вентрикуларна дилатација се може уочити већ четрнаестог дана, уз накнадно праћење током три месеца. Правовремено обављен неуросонографски преглед, у прве две недеље живота, потврђује дијагнозу хеморагијских лезија са високом поузданошћу. Да би се предвиделе дугорочне последице, препоручује се рутински неуросонографски преглед око друге и шесте недеље живота. Рани налази могу показати знаке хеморагијских лезија, а одложени налази могу открити вентрикуломегалију као и цистичне лезије. Те прегледе треба обавити до трећег месеца старости или касније. Већина циста се визелизује у року од 60 дана од рођења. Понављање неуросонографских прегледа је оправдано уколико се потврди патолошки налаз (108). Према препорукама Америчке академије за педијатрију за неуросонографске прегледе, сва новорођенчад рођена  $\leq 30$  недеља гестације треба прегледати од 7- 10. дана након рођења. Поновљени преглед се препоручује у узрасту од 4 до 6 недеља или пре отпуста са клинике. Серијски и чешћи прегледи се препоручују када је налаз патолошки. ЦТ ендокранијума, као ни рутински МР преглед ендокранијума се не препоручује за постављање дијагнозе ПВХ/ИВХ (113). МР преглед ендокранијума се не користи рутински за постављање дијагнозе ПВХ/ИВХ, али је значајан за диференцијацију суспектних церебралних аномалија уочених неуросонографским прегледом (114). Такође је запажено да нема додатну предност над стандардним неуросонографским прегледом који се обавља у аксијалним, короналним и сагиталним пресецима код новорођенчета које је у ризику за настанак ПВХ/ИВХ (115). Резултати ове студије су у складу са наведеним препорукама.

Према смерницама које је објавио *Van Wezel-Meijler*, препоручује се да се серијски неуросонографски прегледи раде 1, 3, 7, 14, 21, 28 дана, а затим сваке друге недеље код новорођенчади рођене пре термина са гестационом старошћу мањом од 28 недеља или 1000. г и са гестационом старошћу већом 28 недеља, требало би да се ограничи на 1, 3, 7, 14 и 28 дана, на 6 недеља. У случају клинички или неуросонографске сумње на хеморагију, када су добијени налази, непоуздаи треба понављати прегледе (116). ПВХ/ИВХ је карактеристична за новорођенчад рођену пре

термина, јер се сазревање герминалног матрикса, завршава до 36. недеље. Али такође се може дијагностиковати код новорођенчади гестационе старости веће од 36. недеље, тако да је оправдано урадити неуросонографски преглед и код новорођенчади рођене у термину.

У праћењу постхеморагијске вентрикуларне дилатације неопходно је да се направи разлика између оних случајева који захтевају хируршки третман због прогресивног хидроцефалуса (тј. оних са повећаним интракранијалним притиском) и оних код којих је дилатација настала услед церебралне атрофије (оних са ниским интракранијалним притиском), и код којих дилатација комора настаје *~ex vacuo~* и који не захтевају операцију. Учестали неуросонографски прегледи, мерење величине и облика комора, пресудни су за даље терапијске поступке (117). Свакодневно мерење обима главе је значајно за праћење постхеморагијског хидроцефалуса и повећање у краћем временском периоду указује на потребу за понављањем неуросонографских прегледа. Хидроцефалус се може пратити мерењем или *Evans*-овог односа (однос пречника бифронталног рога и пречника бипариеталне кости) или односа фронталног и окципиталног рога (ФОХР), који је просек димензија фронталног и окципиталног рога подељен са бипариеталним пречником (118; 119). Иако оба мерења могу имати варијације, серијско мерење на неуросонографским прегледима је значајније. Неурохируршке консултације и интервенција су потребне када је  $\text{ФОХР} > 0,55$  и када постоје значајни клинички критеријуми као што су раздвојене сутуре, напета фонтанела и брадикардија (120). Једини статистички значајан фактор ризика за постхеморагични хидроцефалус је тежина ПВХ/ИВХ (121; 122). Пол, године, тежина нису значајни (121).

Већина новорођенчади која има акутну дилатацију након хеморагије, неће имати и постхеморагијски хидроцефалус, али хидроцефалус ће се развити у 10-15%. Мада наведени клинички знаци могу настати и 2-4 недеље након рођења и поред значајне дилатације комора и компресије кортекса, који се прогресивно истањује У 65% случајева, постхеморагијски хидроцефалус спонтано регредира или не прогредира. Прогресиван хидроцефалус који захтева пласирање вентрикуло-перитонеалног шанта и екстензивна ПВЛ такође представља неповољне прогностичке знаке (7).

Интравентрикуларна хеморагија чији је дензитет на неуросонографији већи од 1 cm, често је удружена са настанком моторних и когнитивних дефицита и високим морталитетом. Две су критичне детерминанте на основу којих се може предвидети крајњи исход ПВХ/ИВХ код новорођенчади. То су: опсег крварења и степен вентрикуларне дилатације (15).

Доступни подаци у литератури указују на велике разлике у преваленци неуроразвојних поремећаја. Већина ових варијација настаје због различитих методолошких приступа, јер не постоје званично уједначени критеријуми за одабир узорка, методе испитивања и дужине временског периода праћења и примењене терапије. Варијације у учесталости исхода такође одражавају разлике у различитим популацијама и примењених протокола у клиничкој пракси (123). Неколико ранијих студија указало је да хеморагије градуса I и II не утичу на настанак неуроразвојних поремећаја (48; 124; 50). Блажи степени хеморагија, могу имати утицај на неуролошки развој према другим објављеним студијама (93; 125) Међутим, новије студије показују да ПВХ/ИВХ има значајан утицај на поремећаје у неуролошком развоју деце који се уочавају и до школског узраста, али и касније током целог живота. Резултати ове студије подржавају наведене студије.

Прогноза ПВХ/ИВХ зависи од градуса хеморагије, удружености са перивентрикуларном леукомалацијом (ПВЛ), и других фактора (начин завршетка порођаја, недеља гестације, низак Апгар скор, респираторни дистрес синдром (РДС), конвулзије). Превремени порођај и ниска гестациона старост су пренатални фактори ризика за оба ентитета (ПВХ/ИВХ и ПВЛ) (126). За прогнозу, поред опсежности лезије такође су веома значајни регенеративни потенцијали (неуропластицитет) и модификација помоћу раног хабилитационог третмана. Захваљујући пластицитету мозга, могућ је значајан моторички опоравак током прве две године живота (43).

Уколико деца показују очигледна неуролошка оштећења моторике, већа је вероватноћа да су оштећењем захваћене и друге зоне сем моторних. Симптоми који су удружени са раним оштећењем мозга могу бити у вези са поремећајем слуха, вида, говора, понашања, хиперсензитивност на стимулусе, проблеми са пажњом, са спавањем, учењем, конвулзије (127).

Рађене су бројне студије које се баве испитивањем дугорочних неуроразвојних исхода код новорођенчади са ПВХ/ИВХ. Раније се сматрало да хеморагије I и II градуса не повећавају ризик од неуроразвојног оштећења (128; 124). Раупе наставља да подржава теорију да није утврђена разлика између новорођенчади која нису имала хеморагију и оних са градусом I и II (124). Међутим, неке недавне студије су ово оспориле и показано је да хеморагије ових градуса доводе донеуроразвојних оштећења (93; 125).

*Bolliseti* указује да чак и нижи степени ПВХ/ИВХ могу имати утицај на дугорочне неуроразвојне исходе код екстремно превремено рођене новорођенчади. Уочено је да чак и мања крварења у герминалном матриксу, код њих могу утицати на будућу миграцију неурона и глија ћелија унутар незрелог мозга (93).

У случајевима када се јавила само изолована ПВХ/ИВХ I и II степена, без пратеће перивентрикуларне леукомалације, прогноза је веома добра (7).

ПВХ/ИВХ III и IV степена, а посебно када је удружена са ПВЛ, значајно чешће утиче на неуролошки развој код претерминске новорођенчади. Али има мало студија које указују да и хеморагије I и II степена доводе до развоја секвела како код новорођенчади рођене пре термина тако и код новорођенчади рођене у термину током дугорочних праћења, што је у сагласности са резултатима ове студије.

Обзиром да ПВХ/ИВХ може да утиче на неуролошки развој и код новорођенчади рођене у термину, потребно је радити и неуросонографске прегледе и код рођених у термину и пратити неуролошки развој.

Интравентрикуларна хеморагија и цистична перивентрикуларна леукомалација су тешке компликације у неонатаном периоду који могу условити настанак церебралне парализе и застој у неуролошком развоју. Могу се јавити независно или бити удружени, а најчешће се јављају код новорођенчади рођених пре термина, мање од 34 недеље гестације. Када су заступљене у вишим градусима, већи је ризик за поремећаје неуролошког развоја код преживелих (107)

Резултати ове студије у показују да у групи новорођенчади рођене пре термина највећи ризик за настанак неуролошких секвела је запажен у групи новорођенчади са ПВХ/ИВХ са градусом III и IV. Али такође и у групи испитаника са хеморагијом I и II

градуса, мада значајно ређе уочене су неуролошке скевеле. У току прве године чешће су: хипотонија, хипертонија, поремећај вида, епилепсија и ређе поремећај слуха, у односу на групу испитаника. У узрасту до седме године значајно је повећан ризик за развој церебралне парализе, психомоторне ретардације, когнитивних поремећаја, оштећења вида, оштећења fine моторике, поремећаја говора и епилепсије. Није уочена статистичка значајност за поремећај понашања и хиперкинетски синдром.

У групи новорођенчади рођене у термину највећи ризик за настанак неуролошких секвела забележен је такође у групи новорођенчади са ПВХ/ИВХ градуса III и IV значајно ређе у групи са хеморагијом градуса I и II. У току прве године чешће су такође: хипотонија, хипертонија, поремећај вида, епилепсија и ређе поремећај слуха, у односу на групу испитаника. У узрасту до седме године значајно је повећан ризик за развој церебралне парализе, психомоторне ретардације, когнитивних поремећаја, оштећења вида, оштећења fine моторике, поремећаја говора и епилепсије. Није уочена статистичка значајност за поремећај понашања и хиперкинетски синдром.

*Foster* и сарадници су показали да је благо до умерено кашњење у развоја говора чешћи код деце предшколског узраста која су рођена пре термина ( $\leq 33$  недеље гестације) (129).

Према студији коју су објавили *Boyle* и сарадници, дечаци су имали већу преваленцију за неуроразвојне поремећаје у целини и за одређени број одабраних инвалидитета у поређењу са девојчицама. Преваленција за неуроразвојне поремећаје је порасла са 12,84% на 15,04% током 12 година, посебно се односи на аутизам, поремећај пажње и хиперактивност и друге застоја у развоју, док је губитак слуха показао значајан пад (130).

У овој студији, током прве године, хипертонус, оштећење вида и/или слуха и епилепсија су били значајно повезани са хеморагијом III и IV градуса, како код новорођенчади рођене у термину, тако и код новорођенчади рођене пре термина

У групи новорођенчади рођене пре термина, учесталост хипотоније била је висока (око 80%), без обзира на степен хеморагије. Овако велика варијабилност у клиничкој експресији ИВХ/ПВХ, повезана са гестацијским узрастом, делимично се може објаснити чињеницом да се рефлексна активност и мишићни тонус смањују пропорционално са смањењем гестацијске старости, па је хипотонија чешћа у популацији превремено рођених (18; 65).

Након седмогодишњег праћења резултати су показали да су у групи испитаника са хеморагијом III и IV градуса, когнитивни поремећаји, психомоторна ретардација и церебрална парализа били најчешћи неуроразвојни исходи у обе групе. У групи рођених пре термина око 10% случајева.

Хипертонус је чешћи код хеморагија III и IV градуса док је хипотонија била слично заступљена код свих градуса хеморагије око 80-90% и није поуздан показатељ озбиљности хеморагије.

Хипертонус, оштећење вида, слуха и епилепсија су чешће код хеморагије III и IV градуса у првој години, али је значајно да је до седме године код више од 10% деце дијагностикована церебрална парализа, психомоторна ретардација, епилепсија, поремећај говора и когнитивних функција код ПВХ/ИВХ I и II. Градуса. Због тога је

веома важно наставити дугорочно праћење неуролошког развоја код деце, бар до седме године, а уколико се уоче промене и касније. Праћење треба наставити и након престанка праћења неуросонографског налаза, јер се хеморагије повуку најчешће до узраста од два месеца, а неуросонографски налаз након трећег месеца је стационаран. Али секвеле се развијају и након наведеног периода.

У студији *Vohr*-а у коју је укључен 1151 пацијент, 25% је имало патолошки налаз током неуролошког прегледа, 37% је имало индекс менталног развоја нижи од 70 према *Bayley II* индексу менталног развоја, 29% имало је индекс 70, 9% је имало оштећење вида, а 11% оштећење слуха (131).

У *Basan*-овој студији која пратила промене у узрасту од од 12 до 66 месеци 60% имало поремећај тонуса, а 26% оштећење вида. Поремећаји у неуролошком развоју уочени су за грубу моторику у 73%, фину моторику 59%, оштећење вида 46%, поремећаје говора 38% и когнитивне поремећајеу 50%. Тешкоће у обављању свакодневних активности запажено је код 33% а поремећај социјализације код 20% испитаника (132).

*Neubauer* студија даје податке да су деца која су имала блаже хеморагије имала нормалан развој у 38% испитаника, минималне у 46% и значајне неуроразвојне поремећаје у 15% испитаника, а за теже хеморагије 22% испитаника, минималне у 11% и значајне неуроразвојне поремећаје у 67% испитаника (133).

Резултати *Bollisety* студије указују да од 1472 преживелих, новорођенчад са ПВХ/ИВХ III – IV степена су имали веће стопе застоја у неуролошком развоју у 17,5%, церебралну парализу у 30% испитаника, глувоћу у 8,6% и слепило код 2,2% испитаника. Новорођенчад са ПВХ/ИВХ I и II степена такође су имали повећане стопе неуросензорног оштећења (22% према 12,1%), застоја у психомоторном развоју (7,8% према 3,4%), церебралну парализу (10,4% према 6,5%) и глувоћу (6,0 % према 2,3%) у поређењу са групом без ПВХ/ИВХ у којој је било 1043 испитаника (93).

У *EPIPAGE* студији, новорођенчад која су имала ПВХ/ИВХ градус I имали су церебралну парализу у 6,8%, а код градуса II 8,1% испитаника на основу неуросонографског налаза на основу не на основу МРИ прегледа (134). У аустралијској кохорти која се састојала од више од 2.000 новорођенчади 21,3% новорођенчади са степеном I-II ГМХ-ИВХ је имало повећану стопу неуросензорног оштећења, застоја у психомоторном развоју, церебралну парализу 10,4% и оштећење слуха у узрасту до 3 године. Стопа настанка церебралне парализе је била прилично висока 6,8% код новорођенчади код које није дијагностикована хеморагија (135) У поређењу са наведеним студијама, стопа церебралне парализе од 35 до 55% за превремено рођену новорођенчади гестационе старости мање од 28 недеља са хеморагијом I и II степена наведена је у студији *Klebermass-Schrehof* и сарадника (136). У I студији испитиван је утицај ИВХ на неуроразвојне поремећаје и уочено је да се церебрална парализа јавља код 33% новорођенчади рођене пре термина у 24-26 недељи гестације у поређењу са 5% рођених у 31-32 недељи гестације (137). Што је новорођенче рођено значајно раније пре термина, већи је ризик за настанак већих степена хеморагије (132). Такође студија *Wu Wang*-а потврђује да новорођенче ниже гестационе старости има већи ризик за настанак хеморагије (138).

*Hintz* наводи да у групи коју је чинило 441 дете којима је урађен BSID III когнитивни скор 5.9% је имало мањи скор од 70, 22% скор мањи од 85, а средња

вредност скорa  $\pm$  СД била је  $91.8 \pm 14$ . Умерена до тешка форма церебралне парализе дијагностикована је код 2.9%, тешки поремећаји вида код 0.7%, а тешка оштећења слуха код 8% испитаника (139).

Новија истраживања показују повећан ризик за добијање нижих вредности коефицијента интелигенције код деце са већим степенима ПВХ/ИВХ и ПВЛ (4).

ПВХ/ИВХ I и II градуса имају значајно повољније неуроразвојне исходе у поређењу са хеморагијом III или IV градуса (108). Постхеморагични хидроцефалус се чешће виђа код хеморагија III и IV степена јавља се у 30-50% степена, а код 25-30% испитаника развија се прогресивни постхеморагијски хидроцефалус који 3 до 4 пута повећава ризик од застоја у психомоторном развоју (140; 117). Ризик од постхеморагијског хидроцефалуса је повећан, код ПВХ/ИВХ градуса III и IV а чак код 75% прегледаних уочени су значајани неуроразвојни поремећаји (18). Хеморагије I и II степена су најчешће клинички асимптоматске и имају одличну прогнозу са мало компликација (141).

У *Mukerji* мета-анализи је показано да тешки степени ПВХ/ИВХ могу бити значајно повезани са дугорочним неуроразвојним исходима у односу на блаже ПВХ/ИВХ (50).

Деца која су имала ПВХ/ИВХ удружену са ПВЛ имају већи ризик од развоја неуроразвојних поремећаја (126). Превремени порођај и ниска гестациона старост су пренатални фактори ризика за оба ентитета (126). Ретка, али озбиљна компликација ПВЛ је цистична ПВЛ која најчешће доводи до атрофије мозга (81).

Хеморагија IV градуса има високу стопу морталитета до 80%, трајне секвеле у виду церебралне парализе у чак 100% и когнитивно оштећење код 85% преживелих испитаника (93).

У овој студији ПВХ/ИВХ је била билатерална код 31 (30,4%) испитаника. *Davis*-ова студија обухвата 2218 новорођенчади код којих је билатерална хеморагија била присутна код 70%, а постхеморагијски хидроцефалус код 58% испитаника, неуроразвојни поремећаји, умерено до тешке формне церебралне парализе и скор према *Bayley* III скали мањи од 70 били су чешћи након билатералних хеморагија и постхеморагијског хидроцефалуса. Конвулзије су биле чешће код новорођенчади који су имали билатералну хеморагију и код њих је смртност била 63% у поређењу са унилатералном хеморагијом где је тај проценат 38%. Уколико се развије постхеморагијски хидроцефалус имаће лошији исход у 76%, за разлику од испитаника код којих се хидроцефалус није развио и код којих износи 48% (142).

У систематском прегледу и метаанализи дугорочних исхода новорођенчади са ПВХ/ИВХ коју су објавили *Mukerji* и сарадници утврђено је да виши степени хеморагије могу бити повезани са неповољним дугорочним неуроразвојним исходима, а блажи ПВХ/ИВХ могу имати исти исход као и да није било хеморгије (50).

Према подацима које је Објавио *Wang* и сарадници, новорођенчад која су имала ПВХ/ИВХ свих градуса удружену са цистичном перивентрикуларном леукомалацијом, имала су већи ризик од патолошких неуроразвојних исхода у односу на новорођенчад која су имала само цистичну перивентрикуларну леукомалацију у узрасту до 2 године (143).



Деца која су имала перивентрикуларну леукомалацију и вентрикуломегалију, требало би да буду укључена у праћење развоја да би могле да се правовремено примене мере ране интервенције (144).

*Vesolous* и сарадници су указали на значај континуираног мониторинга церебралних функција у раном неонаталном периоду код новорођенчади са ПВХ/ИВХ или ПВЛ (101). У *Davis*-овој студији сугерисано је да је потребно континуирано праћење или учесталим понављањем ЕЕГ прегледа или применом аЕЕГ-а (амплитудно интергисан електроенцефалограм) т.ј. континуирани електроенцефалограм, да би се дијагностиковале неонаталне конвулзије које могу бити и суптилне или само верификоване на ЕЕГ-у, да би се правовременом применом терапије спречили неуроразвојни поремећаји који су чести након ПВХ/ИВХ и ПВЛ (101). Примена аЕЕГ-а је валидна за детекцију већине напада код ризичне новорођенчади (145). Континуирани ЕЕГ мониторинг је значајан за диференцирање клинички манифетних конвулзија и икталних промена и промена у ЕЕГ запису које немају иктални карактер (146). аЕЕГ има високу предиктивну вредност и за краткорочни и за дугорочни исход. Образци патолошке основне активности, одсуство циклуса спавање-будност и иктална активност чешћи су код новорођенчади код које је дијагностикована ПВХ/ИВХ и ПВЛ. Најновије студије су показале да аЕЕГ првим сатима или током првих дана живота може бити предиктор неуроразвојних поремећаја у 2 и 3 године за претерминску новорођенчад (147). Дугорочни неуроразвојни исход се може предвидети помоћу аЕЕГ/ЕЕГ-а са тачношћу од 75-80% већ у 24 постнатална сата код претерминске новорођенчади са веома малом порођајном телесном масом, такође код новорођенчади која су имала уредан неуросографски налаз у прва три дана након рођења, у 82% је била потврђена предикција за нормалан развој (148). аЕЕГ је значајан за детекцију субклиничких напада, и примену терапије јер се тиме смањује ризик за настанак неуроразвојних поремећаја, као и за детекцију тежих лезија и рану примену церебралне протекције односно хипотермије, већ у првих 24 сата након рођења (149). Примена хипотермије (хлађења главе) нема ефекта код новорођенчади рођених у термину са тешким аЕЕГ абнормалностима (депресија основне активности) и учесталим конвулзијама, али доводи до умањења тежине неуроразвојних поремећаја код новорођенчади такође рођене у термккну са блажим аЕЕГ абнормалностима (150).

У овој студији специфичне промене у ЕЕГ налазима, као и епилепсија били су чешћи у групи новорођенчади рођене пре термина, код којих је дијагностикована ПВХ/ИВХ градуса III или IV, удружених са ПВЛ.

Неуросографски прегледи су метода избора за постављање дијагнозе ПВХ/ИВХ и након трећег месеца су стационарни, а у електроенцефалографским налазима, тек од 3. месеца се уочавају значајне специфичне промене, које су последица оштећења након ПВХ/ИВХ, а уколико специфичне промене уоче, постоји и ризик за појаву епилептичних напада. Неуросографским прегледи омогућавају визуелизацију морфолошких промена условљених хеморагијом, електроенцефалографски прегледи указују на функционалне поремећаје у кортексу, чиме се допуњују.

Клиничке студије указују да је спонтана електрична активност сензитивна на рана церебрална оштећења (151). Према редоследу догађаја од хипоксије и исхемије долази до некрозе ткива и појаве циста (5).

Многе студије потврђују повезаност између патолошких ЕЕГ налаза тежих степена хеморагије. У студији коју је спровео *Yang*, рађен је аЕЕГ у групи од 56 новорођенчади гестационе старости од 4 до 33. недеље и закључио је да патолошки налази уочени у групи новорођенчади са тежом хеморагијом (Градус III I IV) (49). Такође код хеморагија тежег степана патолошки ЕЕГ налази су чешћи (152).

Патолошка основна ЕЕГ активност има лош прогностички значај у 89% случајева (153). Према *Okumura* студији било је 83% описаних уредних неуросонографских налаза код деце која су имала нормалан ЕЕГ налаз. 92% деце је имало нормалан неуролошки развој, што указује да ЕЕГ који није патолошки има високу предиктивну вредност за нормалан развој (154).

Патолошки ЕЕГ налази у постнаталном периоду код претерминске новорођенчади код које је дијагностикованан ПВЛ су чешћи него у контролној групи и указују на већу инциденцу церебралне парализе когнитивних поремећаја (155). Постнатално у серијским ЕЕГ налазима уочена је депресија основне активности, а наредним налазима уочени су патолошки налази (156).

Епилепсија је чешћа код деце код које је дијагностикована ПВЛ (157). Епилепсија је била значајно повезана са исхемијским лезијама. Након дијагностиковања раних лезија таламуса у ЕЕГ налазима су регистровани континуирани шиљак талас комплекси током спороталасног спавања, након постхеморагијског хидроцефалуса уочен је хипсаритмијски образац. Секундарно настала церебеларна атрофија, поред епилепсије условила је чешћу појаву поремећаја когнитивног развоја (158). *Ronen* и сарадници закључују да је епилепсију имало 34% (29% рођених у термину и 48% рођених пре термина) и да је епилепсија удружена са заостајањем у психомоторном развоју и церебралном и парализом (159).

## 6. ЗАКЉУЧАК

- ✓ ПВХ/ИВХ градус I и II је чешћа код новорођенчади рођене близу термина или ретко у термину, ПВХ/ИВХ градус III и IV је чешћа код новорођенчади рођене пре термина.
- ✓ Смањивањем фактора ризика за развој ПВХ/ИВХ коришћењем пренаталних и постнаталних превентивних мера смањује се могућност настанка компликација и секвела или бар ублажавање.
- ✓ Добијени резултати студије указују на оправданост примене неуросонографских прегледа, као и оптималну учесталост прегледа и дужину праћења у односу са градус хеморагије и временски период након појаве хеморагије.
  - Неопходно је дијагностиковати хеморагију што је раније могуће за новорођенчад рођену пре термина, али и за новорођенчад рођену у термину и пратити еволуцију неуросонографских налаза.
  - Први неуросонографски преглед треба урадити у првих седам дана након рођења, јер је инциденца појаве хеморагије највећа до 7. дана.
  - Неуросонографске прегледе би требало радити у 3., 7., 14., 21., дану након рођења, а уколико се патолошки налаз одржава, понављати прегледе.
  - Контролни преглед треба урадити у узрасту од 4-6 недеља, а уколико се патолошки налаз одржава (вентрикуломегалија, хидроцефалус, цистична леукомалација...) понављати преглед по потреби једанпут недељно или једанпут у две недеље, или сваких месец дана и након наведеног периода док се не уочи стационаран налаз.
  - Код ПВХ/ИВХ градус I и II након 4-6 недеља долази до нормализације налаза.
  - Код ПВХ/ИВХ градус III и IV налаз се дуже одржава и прелази у цистичну леукомалацију, вентрикуломегалију или атрофију мозга.

- Када је ПВХ/ИВХ удружена са ПВЛ значајније су секвеле и патолошки налаз се дуже одржава.
- Обзиром да ПВХ/ИВХ може проћи потпуно асимптоматски, и да се може јавити и код новорођенчади рођене близу термина и ретко у термину, као и да може да настане и у првих седам дана након рођења, предлаже се обављање неуросонографских прегледа у првих седам дана након рођења у породицишту, ради постављања дијагнозе, а затим и праћења еволуције хеморагије и спречавања развоја могућих компликација.
- Поред хеморагије и леукомалације, неуросонографским прегледом се откривају и други патолошки налази (конгениталне аномалије, вентрикуломегалија, урођене цисте и цисте друге етиологије, калцификације, артериовенске малформације, инфекције, тумори итд.), што такокође оправдана њихову рутинску примену.
- Обављање серијских неуросонографских прегледа омогућава откривање погоршања налаза, чиме би се правовремено спречиле последице изазване првенствено развојем постхеморагичног хидроцефалуса, који изазива најтеже неуроразвојне последице. Оптимално време када је потребно обавити неуросонографски преглед је важно за клиничку праксу и утиче на смањење непотребног понављања неуросонографских прегледа јер ће сви остали налази после трећег месеца бити стационарни према нашим резултатима
- ✓ ПВХ/ИВХ има значајан утицај на неуролошки развој. Теже секвеле се јављају након хеморагије III и IV градуса, али и хеморагије I и II степена градуса, мада значјано мање утичу на неуролошки развој новорођенчади рођене пре термина и ређе код новорођенчади рођене у термину.
- ✓ Када је ПВХ/ИВХ удружена са ПВЛ значајније су компликације и секвеле и патолошки налаз се дуже одржава.
- ✓ Најчешће неуролошке секвеле су: хипотонија, церебрална парализа, психомоторна ретардација, оштећење вида, оштећење слуха, когнитивно оштећење, оштећење fine моторике, говорни поремећаји и епилепсија.
- ✓ Истовременим праћењем неуросонографских прегледа и неуролошког развоја омогућава се правовремено спровођење стимулационог и дефектолошког третмана тиме и ублажавање секвела.
- ✓ Постоји значајна корелација између неуросонографских и електроенцефалографских налаза за прогностички значај развоја компликација и секвела.
- ✓ Истовремено праћење неуросонографских прегледа и праћење неуролошког развоја код деце код је дијагностикована ПВХ/ИВХ градуса III и IV, удружене са ПВЛ и електроенцефалографских налаза јер је код те деце је запажена већа инциденца појаве епилептичних напада и специфичних промена у ЕЕГ налазима.

- ✓ Код деце која су имала ПВХ/ИВХ, а која немају нападе уочавају специфичне промене у електроенцефалографским налазима.
- ✓ Правовременим електроенцефалографским прегледима омогућило би се верификовање специфичних промена које указују на могућност јављања епилептичних напада, а захваљујући класификацији клинички препознатих напада и примени адекватне терапије смањио би се број напада или би дошло до престанка напада, а уколико дете нема нападе, свакако ће бити праћени током одређеног периода.
- ✓ Родитељима треба навестити да постоји могућност да дете има и епилептичне нападе. Неопходно је и да им се опишу врсте напада које деца могу да имају, да би их правовремено препознали.
- ✓ Резултати студије указују да је потребно код деце код које је дијагностикована ПВХ/ИВХ, пратити неуролошки развој све до школског узраста, како би се уочиле и минималне потешкоће као и тешка оштећења и на тај начин омогућило благовремено спровођење лечења. За адекватно праћење неуролошког развоја неопходан је тим који укључује неуропедијатра, дечјег неуролога, физијатра, психолога, педагога, логопеда, соматопеда, офталмолога, оториноларинголога и дечјег психијатра.

Многобројне студије, експериментални радови, као и неуросонографско праћење, допринели су бољем разумевању узрока, еволуције, компликација и секвела перивентрикуларне/интравентрикуларна хеморагије, али свакако у будућности се очекују нове методе дијагностике, превенције и лечења хеморагија које би требало значајно да промене тренутне резултате у корист повољнијег исхода и значајно бољег квалитета живота деце код које је у неонаталном периоду дијагностикована перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија.

## 7. ЛИТЕРАТУРА

1. Annibale JD., Hill J.: Periventricular-intraventricular haemorrhage, *Pediatrics, Neonatology, eMedicine. com*, 2000. updated Jul 24 2018. Available at <https://emedicine.medscape.com/article/976654-overview#a4>.
2. Tortora D, Severino M, Sedlacik J, Toselli B, Malova M, Alessandro Parodi A, et al. Quantitative susceptibility map analysis in preterm neonates with germinal matrix-intraventricular hemorrhage. *J Magn Reson Imaging*. 2018;48(5):1199–1207.
3. Novak CM, Ozen M, Burd I. Perinatal brain injury: mechanisms, prevention, and outcomes. *Clin Perinatol* 2018;45(2):357-75.
4. Gotardo JW, Volkmer NFV, Stangler GP, Dornelles AD, Bohrer BBA, Carvalho CG. Impact of peri-intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in the neurodevelopment of preterms: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; e02, 14(10).
5. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant from pathogenesis to prevention. *s.l. : Brain and Developm*, 1997;19:519-524,
6. Volpe J. Intracranial hemorrhage germinal matrix hemorrhage of the premature infant. *Neurology of the newborn*. 1995;403-463.
7. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126(3):443–456.
8. Owens R. Intraventricular hemorrhage in the premature neonate. *Neonatal Netw*.2005; 24(3):55-71.
9. Roze E, Kerstjens JM, Maathuis CG, ter Horst HJ, Bos AF. Risk factors for adverse outcome in preterm infants with periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics*. 2008; 122;(1):46-52.
10. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet and Neurol*. 2009;8(1):110-124.

11. Volpe J. Intracranial Hemorrhage. Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage of the Premature Infant. *Neurology of the Newborn*, ed 5. Philadelphia, Saunders Elsevier . 2008;517-588.
12. Jain NJ, Kruse LK, Demissie K, Khandelwal M. Impact of mode of delivery on neonatal complications:trends between 1997 and 2005. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(6):491–500.
13. Antoniuk S, da Silva RV. Periventricular and intraventricular hemorrhage in the premature infants. *Rev Neurol*. 2000;(3):238-243.
14. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M et al. Trends in mortality and morbidity for very low birthweight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002; 110:1431-1451.
15. Papile LA. Intracranial hemorrhage In: Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal-Perinatal Medicine Vol II*. St. Louis. Mosby 2000;879-887.
16. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: subdural, primary subarachnoid, intracerebellar, intraventricular (term infant), and miscellaneous. *Neurology of the Newborn*. 4th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 2001;397–423.
17. Perlman JM, Rollins N. Surveillance protocol for the detection of intracranial abnormalities in premature neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:822-6.
18. McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinato* 2008;(4):777-792.
19. Hayakawa K, Tanda K, Nishimoto M, Nishimura A, Kinoshita D, Sano Y. The Incidence of Intraventricular Hemorrhage in Low-Birth-Weight Infants: Assessment by Magnetic Resonance Imaging. *Neuropediatrics*. 2022;53(4):246-250.
20. Almeida BA, Rios LT, Araujo Júnior E, Nardoza LM, Moron AF, Martins MG. Antenatal corticosteroid treatment for the prevention of peri-intraventricular haemorrhage in preterm newborns: a retrospective cohort study using transfontanelle ultrasonography. *J. Ultrason*. 2017;17:(69):91-95.
21. Goddard-Finegold J.: Pharmacologic prevention of intraventricular hemorrhage, in *Current Topics of Neonatology* ed. T.I. Iansen and N. McIntosh WB Saunders Company Ltd, London, 1997;170-201.
22. Canterino JC, Verma U, Visintainer PF, Elimian A, Klein SA, Tejani N.: Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia, *Obstet Gynecol* 2001;97:(1):135-39.
23. De Felice C., Toti P, Laurini RN et al: Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis, *J Pediatr* 2001;138 (1):101-104.

24. Badiie Z. Intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. Associated risk factors in Isfahan, Iran. *Saudi Med J.* 2007;28:(9):1362-6.
25. Lee JY, Kim HS, Jung E, Kim ES, Shim GH, Lee HJ, Lee JA, Choi CW, Kim EK, Kim BI, Choi JH. Risk factors for periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants. *J Korean Med Sci.* 2010;25(3):418-2.
26. Milligan DW. Failure of autoregulation and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Lancet.* 1980;26:1(8174):896-8.
27. Perlman JM, Risser R. Can asphyxiated infants at risk for neonatal seizures be rapidly identified by current high-risk markers? *Pediatrics.* 1996;97(4):456-62.
28. Govaert P., Smets K., Mattys E. Oostra A. Neonatal focal temporal lobe or arterial wall hemorrhagic infarction. *Arch. J DisChild Fetal Neonatal Ed.* 1999;15:53-6.
29. Volpe JJ. Major problems in clinical pediatrics). Philadelphia: W. B. Saunders, Neurology of the newborn ed 2 1987:(22);311-361.
30. Anstron JA, Brown WR., Moodz DM, Thore CR, Challa Vr, Block SM Subependymal veins in premature neonates: 2004. Implications for hemorrhage. *Pediatr Neurol* 2004;30:46-53.
31. Goddard-Finegold J. Periventricular, intraventricular hemorrhages in the premature newborn. Update on pathologic features, pathogenesis and possible means of prevention. *Arch Neurol* 1984;41:766-771.
32. Del Bigio MR. Cell proliferation in human ganglionic eminence and suppression after prematurity-associated hemorrhage. *Brain,* 2011;134:1344-1361.
33. Perlman JM. The relationship between systemic hemodynamic perturbations and periventricular-intraventricular hemorrhage- a historical perspective. *Semin Pediatr and Neurol.* 2009;16(4):191-9.
34. 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.
35. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res.* 2010;67:1:1-8.
36. Luo J, Luo Y, Zeng H, Reis C, Chen S. Research Advances of Germinal Matrix Hemorrhage: An Update Review. *Cell Mol Neurobiol.* 2019;39:1-10.
37. Brauth, S. E., Hall, W. S., & Dooling, R. J. (Eds.). *Plasticity of development.* Cambridge, MA: The MIT Press. (1991).



38. Kostović J., Lukinović N, Judas M. Et al: Structural basis of the developmental plasticity in the human cortex. The role of the transient subplate zone, *Metabolic Brain Disease*, 1989; (18):17:23-4.
39. Ferreira DM, Girão ALA, E Silva AVS, Chaves EMC, de Almeida PC, Freire VS, de Carvalho REFL. Application of a Bundle in the Prevention of Peri-Intraventricular Hemorrhage in Preterm Newborns. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2020;34::5-11.
40. Goddard-Finegold J, Armstrong D. Intraventricular hemorrhage, following volume expansion after hypovolemic hypotension in the newborn beagle. *J Pediatr*. 1982;100:796-799.
41. Canadian Pediatric Society. Routine screening cranial ultrasound examinations for the prediction of long term neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Paediatr Child Health*, 2001;6:39–52.
42. Bergman I, Bauer RE, Ramada MA et. Al: Intracerebral hemorrhage in the full-term infant, *Pediatrics*, 1985;74:488.
43. Avery GB., *Neonatology, Neurologic Disorders*. Fourth Ed by Avery GB, Fletcher MA, McDonald MG, JB Lipnicoff Comp. Philadelphia 1994;49:1117-39.
44. 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(4):529-34.
45. Papille Lu-Ann: Pre-school neurodevelopmental outcome of preterm infants with Grade I and II periventricular, intraventricular hemorrhage. *Amer J Dis Child* 1990;144:1242.
46. Leviton A, Kuban K, Paneth N. Intraventricular hemorrhage grading scheme: time to abandon? *Acta Paediatr*. 2007;96:1254-1256.
47. Vasileiadis GT, Gelman N, Han VKM, et al. Uncomplicated intraventricular hemorrhage is followed by reduced cortical volume at near-term age. *Pediatrics*. 2004;114:367–372.
48. Whitelaw A. A different view: there is value in grading intraventricular hemorrhage. *Acta Paediatr*. 2007;96(9):1257–1258.
49. Yang L, Xu W, Yan CY. [Background patterns and sleep-wake cycles on amplitude-integrated electroencephalography in preterm infants with periventricular-intraventricular hemorrhage]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016;18(10):965-970.
50. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2015;136:1132-1143.

51. Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan F, Azzopardi D et al. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics*. 2001;107:719-727.
52. Obradović S. Neurosonografska dijagnostika, Medicinski fakultet, Kragujevac, Kragujevac, 2009.
53. Persson EK, Hagberg G, Uvebrant P. Hydrocephalus prevalence and outcome in a population-based cohort of children born in 1989-1998. *Acta Paediatr*. 2005;94(6):726-32.
54. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, Horwood LJ, Volpe JJ. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:37-41.
55. Cizmeci MN, Khalili N, Claessens NHP, et al. Assessment of Brain Injury and Brain Volumes after Posthemorrhagic Ventricular Dilatation: A Nested Substudy of the Randomized Controlled ELVIS Trial. *J Pediatr*. 2019;208:191-7.
56. Heneka MT, Rodríguez JJ, Verkhratsky A. Neuroglia in neurodegeneration. *Brain Res Rev* 2010; 63(1-2):189-211.
57. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes., Behrman RE, Butler AS, editors. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington (DC): National Academies Press (US).2007.
58. Papiernik E. Prevention of preterm births: a perinatal study in Haguenau, France. *Pediatrics* 1985;76:154.
59. Clark CE, et al. Risk factors analysis of IVH in low birth weight infants. *Journal of Pediatrics* 1981;99:625-628.
60. Morales WJ. Prevention of intraventricular hemorrhage in very-low-birth weight infants by maternally administered phenobarbital. *Obstet Gynecol*.1986;68:298-299.
61. Kaempf JW. Antenatal prenatal phenobarbital for the prevention of periventricular and intraventricular hemorrhage: a double blind, randomized placebo controlled, multihospital trial. *J Pediatr* 1990;117:933-938.
62. Omar SY. Blood pressure responses to care procedures in ventilated preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:920-924.
63. Van De Bor M. Incidence and prediction of periventricular-intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *J Perinatal Med*.1987;15:333-339.
64. Andrew M. A randomized, controlled trial of platelet transfusion in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr* 1983;123:285.

65. Ment LR, Vohr B, Allan W: Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 2000;105(3):485-91.
66. Ment LR. Beagle puppy model of intraventricular hemorrhage: Ethamsylate studies. *Prostaglandins*. 1984;27:245.
67. Konstatinidis G.T. Fenobarbiton i etamstilat u prevenciji I terapiji intarkranijalnog krvarenja novorođenčeta. Doktorska disertacija, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, 1999;117-118.
68. Sinha S. Vitamin E supplementation reduces frequency of periventricular hemorrhage in very preterm babies. *Lancet*.1987;28;1(8531):466-71
69. Phelps DL. Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: a randomized, controlled, double-masked trial. *Pediatrics* 1987;79:489.
70. Kuban KC. Hemorrhage, phenobarbital and fluctuating cerebral blood flow velocity in the neonate. *Pediatrics* 1988;82:548.
71. Asha Pur:IVH-PVH Management and Prophylaxis,, Rational document for CSMC Clinival Guidelines and Los Angeles, 95-241.
72. Schmidt B Davis P, Moddemann D. et al: Trial of indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators, *N Eng J Med*, 2011;344 (26):1966-1972.
73. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 7:CD000174.
74. Canterino JC, Verma U, Visintainer PF, Elimian A, Klein SA, Tejani N.: Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia, *Obstet Gynecol* 2001;(1):135-39.
75. Nikolić D., Dimitrijević N., Bojanin D, Bogičević D., Terapijske lumbalne punkcije kod novorođenčeta sa intrakranijalnom hemoragijom, 2. Kongres pedijatara Jugoslavije, Novi Sad,1998. /sažetak:11.18/.
76. Persson EK, Hagberg G, Uvebrant P. Hydrocephalus prevalence and outcome in a population-based cohort of children born in 1989-1998. *Acta Paediatr*. 2005;94(6):726-32.
77. Blakeslee S. 'Rewired' Ferrets Overturn Theories of Brain Growth. *New York Times*. In *Nature*, April 20, 2000 .
78. Pidcock FS, Graziani, Lj, Stanlez C, et al: Neurosonografic features of periventricular echodensitis associated with cerebral palsy in preterm infants. *J. Pediatr* 1990;(116):417-422.,
79. Guzzetta F, Battaglia D, Veredice C, Donvito V, Pane M, Lettori D, Chiricozzi F, Chieffo D, Tartaglione T, Dravet C. Early thalamic injury associated with epilepsy and continuous spike-wave during slow sleep. *Epilepsia*. 2005;46(6):889-900.

- . Volpe JJ, Pasternak JF. Parasagittal cerebral injurz in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: clinical and neuroradiologic features. *Journal of pediatrics* 1997;(91):472-476.
81. Vergani P, Locatelli A, Doria V, Assi F, Paterlini G, Pezzullo JC, Ghidini A. Intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in preterm infants. *Obstet Gynecol.* 2004;104(2):225-31.
82. Leijser LM, de Bruïne FT, van der Grond J, Steggerda SJ, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Is sequential cranial ultrasound reliable for detection of white matter injury in very preterm infants?. *Neuroradiology.* 2010;52:5:397-406.
83. Whyte HE, Blaser S. Limitations of routine neuroimaging in predicting outcomes of preterm infants. *Neuroradiology.* 2013;552:3-11.
84. Keeney S.E., Adcock E.W., McArdle C.B.: Prospective Observations of 100 High-Risk Neonates by High-Field (1.5 Tesla) Magnetic Resonance Imaging of the Central Nervous System. II. Lesions Associated with Hypoxic-Ischaemic Encefalopathy. *Pediatrics.* 1991; 87:(4):431-8.
85. Lalzad A, Wong F, Schneider M. Neonatal Cranial Ultrasound: Are Current Safety Guidelines Appropriate? *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(3):553-560.
86. Gerber PA, Chapman KE, Chung SS, et al. Interobserver agreement in the interpretation of EEG patterns in critically ill adults. *J Clin Neurophysiol.*2008;25:241–249.
87. Beniczky S, Aurlien H, Brøgger JC, et al. Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE. *Epilepsia* 2013; 54:1112–1124.
88. Tatum WO, Selioutski O, Ochoa JG, Clary HM, Cheek J, Drislane FW, Tsuchida TN. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 7: Guidelines for EEG Reporting. *Neurodiagn J.* 2016 ;56(4):285-293.
89. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 7: guidelines for writing EEG reports. *J Clin Neurophysiol.* 2006;23:118–121.
90. Kaplan PW, Benbadis SR. How to write an EEG report. *Neurology* 2013;(1):S43–S46.
91. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, et al. American clinical neurophysiology society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30:1–27.
92. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51:676–685.

93. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics*. 2014;133(1):55–62.
94. Ljustina S, Berisavac II, Berisavac M, Kovacević-Vukolić L, Velicković-Aleksić V, Marković N. Analysis of intracranial hemorrhage grade in preterm singleton pregnancies delivered vaginally or by cesarean section. *Vojnosanit Pregl* 2013;70(3):255-8.
95. 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;2:6:5:279-85.
96. Knezevic S, Stojanovic N, Knezevic J. Analysis of Risk Factors in the Development of Retinopathy of Prematurity. *Srp Arh Celok Lek* 2011;139:433-8.
97. Catenacci M, Miyagi S, Wickremasinghe AC, Lucas SS, de Alba Campomanes AG, Good WV, Clyman RI, Dopamine-resistant hypotension and severe retinopathy of prematurity, *J Pediatr*, 2013;163(2):400-5.
98. Hauspurg AK, Allred EN, Vanderven DK et al. Blood gases and Retinopathy of prematurity: the ELGAN Study, *Neonatology*. 2011;99(2)104-111.
99. Sarkar S, Bhagat I, Dechert R, Schumacher RE, Donn SM. Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: comparison of risk factors and short-term neonatal morbidities between grade 3 and grade 4 intraventricular hemorrhage. *Am J Perinatol*. 2009;26:419-24.
100. Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson DA, Scot., Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a populationbased study. *Pediatrics* 2006; 118:1621-1626.
101. Vesoulis ZA, Inder TE, Woodward LJ, Buse B, Vavasseur C, Mathur AM. Early electrographic seizures, brain injury, and neurodevelopmental risk in the very preterm infant. *Pediatr Res*. 2014;75(4):564-9.
102. Batton D G, Holtrop P, DeWitte D, Pryce C, Roberts C. Current gestational age-related incidence of major intraventricular hemorrhage. *J Pediatr*. 1994;125:623-625.
103. Köksal N, Baytan B, Bayram Y, Nacarküçük E: Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Indian J Pediatr*. 2002;69:561–564.
104. Chevallier M, Debillon T, Pierrat V, Delorme P, Kayem G, Durox M, Goffinet F, Marret S, Ancel PY., Neurodevelopment EPIPAGE 2 Writing Group. Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: result. of the EPIPAGE 2 cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:518:1-12.
105. Koenigsberger MR. Avances en la neurología neonatal, 1950-2000 [Advances in neonatal neurology: 1950-2000]. *Rev Neurol*. 2000;31(3):202-11.

106. Shahina Bano, Vikas Chaudhary, Umesh Chandra Garga, Sachchidanand Yadav and Sachin Kumar Singh. Intracranial hemorrhage in the newborn. Intech open. Published: September 10th 2014 DOI:10.5772/58476).
107. Hack MB, Taylor HG. Perinatal brain injury in preterm infants and later neurobehavioral function. JAMA 2000;284:1973-4.
108. Julia A. E. Radic, Michael Vincer and P. Daniel McNeely. Outcomes of intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in a population-based cohort of very preterm infants born to residents of Nova Scotia from 1993 to 2010. J Neurosurg Pediatr. 2015;15:(6); 580-8.
109. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research 2001;107:(1):1
110. Chinta VP. Evaluation of cranial sonography indices in infants and neonates. Int J Med Sci, Public, 2016;5:1492-1495.
111. Ballardini E, Tarocco A, Baldan A, Antoniazzi E, Garani G, Borgna-Pignatti C. Universal cranial ultrasound screening in preterm infants with gestational age 33-36 weeks. A retrospective analysis of 724 newborns. Pediatr Neurol;51:790-794.
112. Harris NJ, Palacio D, Ginzler A, Richardson CJ, Swischuk L. Are routine cranial ultrasounds necessary in premature infants greater than 30 weeks gestation? Am J Perinatol 2007;24:17-21.
113. Hand IL, Shellhaas RA, Milla SS., COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, SECTION ON NEUROLOGY, SECTION ON RADIOLOGY. Routine Neuroimaging of the Preterm Brain. Pediatrics. 2020;146:5.
114. Sanapo L, Whitehead MT, Bulas DI, Ahmadzia HK, Pesacreta L, Chang T, du Plessis A. Fetal intracranial hemorrhage: role of fetal MRI. Prenat Diagn. 2017;37:8:827-836.
115. Van der Knoop BJ, Zonnenberg IA, Verbeke JIML, de Vries LS, Pistorius LR, van Weissenbruch MM, Vermeulen RJ, de Vries JIP. Additional value of advanced neurosonography and magnetic resonance imaging in fetuses at risk for brain damage. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2020;5:(3):348-358
116. Van Wezel-Meijler, G. Neonatal Cranial Ultrasonography 1st edn., 53 Springer, Berlin, 2007.
117. Persson EK, Hagberg G, Uvebrant P. Hydrocephalus prevalence and outcome in a population-based cohort of children born in 1989-1998. Acta Paediatr 2005;94:726-732.

118. El-Dib M, Limbrick DD, Inder T, Whitelaw A, Kulkarni AV, Warf B, Volpe JJ, de Vries LS. Management of Post-hemorrhagic Ventricular Dilatation in the Infant Born Preterm. *J Pediatr.* 2020;226:16-27:3.
119. Ingram MC, Huguenard AL, Miller BA, Chern JJ. Poor correlation between head circumference and cranial ultrasound findings in premature infants with intraventricular hemorrhage. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;14:184-9.
120. Wellons JC, Shannon CN, Holubkov R, Riva-Cambrin J, Kulkarni AV, Limbrick DD, Whitehead W, Browd S, Rozzelle C, Simon TD, Tamber MS, Oakes WJ, Drake J, Luerssen TG, Kestle J., Hydrocephalus Clinical Research Network. Shunting outcomes in posthemorrhagic hydrocephalus: results of a Hydrocephalus Clinical Research Network prospective cohort study. *J Neurosurg Pediatr.* 2017;20:1:19-29.
121. Flores G, Amaral-Nieves N, De Jesús O, Vigo J. Risk Factors for Developing Hydrocephalus in Neonatal Intraventricular Hemorrhage. *P R Health Sci J.* 2020;39:1:55-57.
122. Klinger G, Osovsky M, Boyko V, Sokolover N, Sirota L, Lerner-Geva L, Reichman B. Risk factors associated with post-hemorrhagic hydrocephalus among very low birth weight infants of 24-28 weeks gestation. *J Perinatol.* 2016;36:557-63.
123. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes, Behrman RE, Butler AS, editors. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention.* Washington (DC): National Academies Press (US). 2007;11
124. Payne AH, Hintz SR, Hibbs AM, Walsh MC, Vohr BR, Bannet CM et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age neonates with low-grade periventricular-intraventricular hemorrhage. *JAMA Pediatr.* 2013;167(5):451-459.
125. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minich N, Hack M. Grades I–II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 2006;149(2):169–173.
126. Patrizia Vergani, Anna Locatelli, Valentina Doria, Francesca Assi, Giuseppe Paterlini, John C Pezzullo et al. Intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in preterm infants. *Obstet Gynecol.* 2004;104:225-231.
127. Wolke D, Meyer R. Cognitive status, language attainment, and pre-reading skills of 6-years-old very preterm children and their peers: Bavarian Longitudinal study. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41(2):94-109.
128. Whitelaw A. A different view: there is value in grading intraventricular hemorrhage. *Acta Paediatr.* 2007;96:1257–1258.
129. Foster-Cohen SH, Friesen MD, Champion PR, Woodward LJ. High prevalence/low severity language delay in preschool children born very preterm. *J Dev Behav Pediatr.* 2010;31(8):658-67.

130. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Kogan MD. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics*. 2011;127(6):1034-42.
131. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ. et al, Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics*.2000;05:(6):1216-26.
132. Bassan H, Benson CB, Limperopoulos C, et al. Ultrasonographic features and severity scoring of periventricular hemorrhagic infarction in relation to risk factors and outcome. *Pediatrics*.2006;117(6):2111–2118.
133. Neubauer AP, Voss W, Kattner E. Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *Eur J Pediatr*. 2008;167:1:87-95.
134. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Marret S, Pierrat V, Vieux R, et al. PY, EPIPAGE Study Group: Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: the EPIPAGE prospective cohort. *Acta Paediatr* 2011;100:370-378.
135. Whitelaw A. Core concepts: intraventricular hemorrhage. and *Neoreviews*, 2011; 12(2):94–101.
136. Klebermass-Schrehof K, Czaba C, Olischar M, Fuiko R, Waldhoer T, Rona Z, Pollak A, Weninger M: Impact of low-grade intraventricular hemorrhage on long-term neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Childs Nerv Syst* 2012;28:2085-2092.
137. Ancel PY, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, Dehan M, N'Guyen S, Escande B, Burguet A, Thiriez G, Picaud JC, André M, Bréart G, Kaminski M., EPIPAGE Study Group. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age. and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics*. 2006;117:828-35.
138. Wu T, Wang Y, Xiong T, Huang S, Tian T, Tang J, Mu D. Risk factors for the deterioration of periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Sci Rep*. 2020; 10(1):13609.
139. Hintz SR, Barnes PD, Bulas D, Slovis TL, Finer NN, Lisa A. Wraga LA et al. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants. *Pediatrics* 2015;135:32–42,
140. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, Horwood LJ, Volpe JJ. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:37-41.



141. Starr R, De Jesus O, Shah SD, et al. Periventricular And Intraventricular Hemorrhage. [Updated 2022 Jun 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing . 2022.
142. Davis A, Hintz S, Goldstein R, Ambalavanan N, Bann CM, Stoll BJ et al. Outcomes of extremely preterm infants following severe intracranial hemorrhage. *J Perinatol.* 2014; 34:203–208.
143. Wang LW, Lin YC, Tu YF, Wang ST, Huang CC and Taiwan Premature Infant Developmental Collaborative Study Group. Isolated Cystic Periventricular Leukomalacia Differs from Cystic Periventricular Leukomalacia with Intraventricular Hemorrhage in prevalence, Risk. Factors and Outcomes in Preterm Infants. *Neonatology.* 2017;111(1):86-92. .
144. Gardner MR. Outcomes in children experiencing neurologic insults as preterm neonates. *Pediatr Nurs.* 2005;31(6):448:451-6.
145. Shah DK, Mackay MT, Lavery S, Watson S, Harvey AS, Zempel J, Mathur A, Inder TE. Accuracy of bedside electroencephalographic monitoring in comparison with simultaneous continuous conventional electroencephalography for seizure detection in term infants. *Pediatrics.* 2008;121(6):1146-54.
146. Wusthoff CJ. Diagnosing neonatal seizures and status epilepticus. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30(2):115-21.
147. Scoppa A, Casani A, Cocca F, Coletta C, De Luca MG, Di Manso G, Grappone L, Pozzi N, Orfeo L aEEG in preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2012;25(4):131-132.
148. Wikström S, Pupp IH, Rosén I, Norman E, Fellman V, Ley D, Hellström-Westas L. Early single-channel aEEG/EEG predicts outcome in very preterm infants. *Acta Paediatr.* 2012;101(7):719-26.
149. Whitelaw A. Is there clinical benefit from early electroencephalography monitoring in very preterm infants? *Acta an Paediatr.* 2012;101(7):690-1.
150. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Robertson CM, Thoresen M, Whitelaw A, Gunn AJ. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005;19-25;365(9460):663-70.
151. Pezzani C, Radvanyi-Bouvet MF, Relier JP, Monod N. Neonatal electroencephalography during the first twenty-four hours of life in full-term newborn infants. *Neuropediatrics.* 1986; 17(1):11-8.
152. Gurses C, Gross DW, Andermann F, Bastos A, Dubeau F, Calay M, Eraksoy M, Bezci S, Andermann E, Melanson D. Periventricular leukomalacia and epilepsy: incidence and seizure pattern. *Neurology.* 1999;52(2):341-5.

153. Pisani F, Piccolo B, Cantalupo G, Copioli C, Fusco C, Pelosi A, et al. Neonatal seizures and postneonatal epilepsy: a 7-y follow-up study. *Pediatric Research* 2012;72:186-93.
154. Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Watanabe K. Developmental outcome and types of chronic-stage EEG abnormalities in preterm infants. *Dev Med Child Neurol*.2002;44(11):729-34.
155. Biagioni E, Bartalena L, Boldrini A, Pieri R, Cioni G. Electroencephalography in infants with periventricular leukomalacia: prognostic features at preterm and term age. *J Child Neurol*.2000;15(1):1-6.
156. Watanabe K, Hayakawa F, Okumura A. Neonatal EEG: a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants. *Brain Dev*. 1999;21(6):361-72.
157. Aso K, Abdab-Barmada M, Scher MS. EEG and the neuropathology in premature neonates with intraventricular hemorrhage. *J Clin Neurophysiol* 1993;10(3):304-13.
158. Radic JA, Vincer M, McNeely PD. Outcomes of intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in a population-based cohort of very preterm infants born to residents of Nova Scotia from 1993 to 2010. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;15:580-8.
159. Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures. *Neurology* 2007;69:1816-22.

## СКРАЋЕНИЦЕ

<b>АДХД</b>	Attention deficit hyperactivity disorder
<b>аЕЕГ</b>	амплитудно интегрисан електроенцефалограм
<b>АСД</b>	атријални септални дефект
<b>ВСД</b>	вентрикуларни септални дефект
<b>гн</b>	гестациона недеља
<b>ДАП (ДАР)</b>	Ductus arteriosus persistens
<b>ДЦЛ</b>	дифузна цистична леукомалација
<b>ЕЕГ</b>	електроенцефалограм
<b>и.в.</b>	интравенски
<b>и.м.</b>	интрамускуларно
<b>ИВХ</b>	интравентрикуларна хеморагија
<b>ИПХ</b>	интрапаренхимна хеморагија
<b>МР</b>	магнетна резонанца
<b>ПВХ</b>	перивентрикуларна хеморагија
<b>ПВХИ</b>	перивентрикуларна паренхимска инфаркција
<b>ПТМ</b>	порођајна телесна маса
<b>РДС</b>	респираторни дистрес синдром
<b>РОП (ROP)</b>	Rethynopathy of prematurity
<b>СГМ</b>	субепендимални герминативни матрикс
<b>СЦЛ</b>	субкортикална леукомалација
<b>ТМ</b>	телесна маса
<b>ХИЕ</b>	хипоксично-исхемична енцефалопатија
<b>ЦП</b>	церебрална парализа
<b>ЦТ</b>	компјутеризована томографија

**БИОГРАФИЈА**

**Др Марија (Драган) Радовановић** (девојачко презиме Давидовић) рођена је 27.12.1971. године у Крагујевцу, где је завршила основну школу и Гимназију као носилац дипломе "Вук Караџић". Медицински факултет у Крагујевцу, уписала је школске 1990/91. године, а дипломирала 1997. године са просечном оценом 9,00 (девет). Током школске 1993/94. и 1995/96. године, била је студент демонстратор на предмету анатомија. Била је стипендиста Министарства за науку и технологију Србије, 1998. године. Од октобра 1998. до септембра 1999. године била је запослена као научни сарадник на Педијатријској клиници КБЦ-а Крагујевац. Специјализацију из педијатрије започела је 01.10.1999. године, када је примљена у стални радни однос на Педијатријску Клинику КБЦ-а Крагујевац. Специјалистички испит из педијатрије положила је са одличном оценом на Медицинском факултету у Крагујевцу, 08.03.2004. године. Усмени магистарски испит положила је са одличним успехом у јуну 2006. године. У априлу 2007. године похађала је континуирану едукацију из Трансфонтанеларне неуросонографије, организоване на Медицинском факултету у Крагујевцу. Звање магистра медицинских наука стекла је 2010. године на Медицинском факултету у Крагујевцу. Магистарска теза под називом "Праћење неуролошких параметара у деце код које је неуросонографски дијагностикована перивентрикуларна-интравентрикуларна хеморагија". Ментор Проф. др Слободан Обрадовић. У јуну 2011. године изабрана је за сарадника у настави за ужу научну област педијатрија Медицинског факултета у Крагујевцу. 2012. и 2016. године изабрана је у звање асистента за ужу научну област Педијатрија. Била је учесник домаћих стручних скупова и скупова са међународним учешћем из области педијатрије, перинатологије, епилептологије и неурологије, као и епилептолошких школа и едукативних курсева. Учествовала је у објављивању монографије и уџбеника за последипломску наставу. У децембру 2019. године стекла је Сертификат за извођење наставе на енглеском језику који додељује Универзитет у Крагујевцу.

**Радови потребни за пријаву завршене докторске дисертације**

1. **Radovanovic M**, Obradovic S, Simovic A, Radovanovic S, Medovic R, et al. Evolution of Neurosonographic Findings After Periventricular/Intraventricular Hemorrhage. *Iran J Pediatr.* 2022;32(6):e114437. doi: 10.5812/ijp-114437. **M23** IF 0,625
2. Djordjevic N, Dragas-Milovanovic D, **Radovanovic M**, Radosavljevic M, Obradovic S, Jakovljevic M, Milovanovic D, Milovanovic J, Jankovic S: CYP1A2 genotype affects carbamazepine pharmacokinetics in children with epilepsy, *Eur J Clin Pharmacol*, 2016;72;4;439-445 DOI 10.1007/s00228-015-2006-9 **M22** IF 2.902
3. Vujic A, Obradovic S, Igrutinovic Z, Protrka Z, Jankovic M, **Radovanovic M**, Stajic N, Medovic R, Jankovic S. Moyamoya syndrome in Schimke immuno-osseous dysplasia: A case report, *Vojnosanitetski pregled* 2022 OnLine-First Issue 00, Pages: 22-22 <https://doi.org/10.2298/VSP210829022V> **M23** IF 0,245

**Образац 1**

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

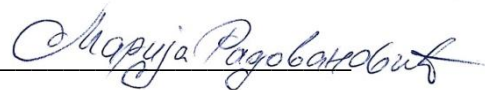
Прогностички значај неуросонографских и електроенцефалографских налаза код деце код које је дијагностикована перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 21.03.2023, године,



потпис аутора

**Образац 2**

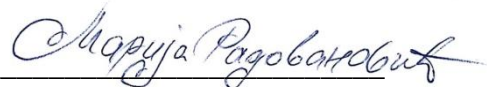
**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

Прогностички значај неуросонографских и електроенцефалографских налаза код деце  
код које је дијагностикована перивентрикуларна/интравентрикуларна  
хеморагија

истоветне.

У Крагујевцу, 21.03.2023. године,



потпис аутора

## Образац 3

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Марија Радовановић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Прогностички значај неуросонографских и електроенцефалографских налаза код деце код које је дијагностикована перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

---

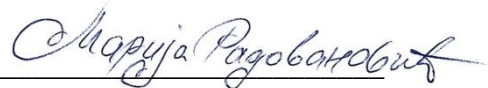
<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.



припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Крагујевцу, 21.03.2023. године,



потпис аутора

---

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>