



## ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΙΔΟΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΕΝΥ

### ΟΔΗΓΟΣ ΠΑΙΔΟΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2021

#### ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Επιτροπή Παιδονευροχειρουργικής και Διαταραχών ΕΝΥ

Γ. Μαρκογιαννάκης

Β. Τσιτούρας

Χ. Χαμηλός

#### Επιβλέποντα Μέλη Δ.Σ. ΕΝΧΕ

Α. Πρασσάς

Π. Τσιτσόπουλος

# ΜΕΘΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΙΑ ΝΕΟΓΝΩΝ- POSTHEMORRHAGIC HYDROCEPHALUS (PHH)

Παναγιώτης Βαρούτης

Βασίλης Τσιτούρας

*Β' Νευροχειρουργική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο*

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ενδοκοιλιακή αιμορραγία (Intraventricular Hemorrhage- IVH) αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας των νεογνών, ιδίως πρόωρων και χαμηλού βάρους γέννησης. Η εστία της IVH εντοπίζεται σε τριχοειδικό επίπεδο στα αγγεία της υποεπενδυματικής βλαστικής στιβάδας (Germinal Matrix) ενώ η ακριβής αιτιολογία της, μολονότι πολυπαραγοντική, αποδίδεται κυρίως στην εγγενή ευθραυστότητα των αγγείων της βλαστικής στιβάδας και των μεταβολών της εγκεφαλικής αιματικής ροής κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής. Παράγοντες κινδύνου όπως η προωρότητα και η σημαντικού βαθμού IVH αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης μεθαιμορραγικής υδροκεφαλίας (PHH), εγκεφαλικής παράλυσης και νοητικής υστέρησης. Ακόμα και νεογνά με μέτριου βαθμού IVH βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης αναπτυξιακών διαταραχών. Κατά προσέγγιση 30-50% των νεογνών με σοβαρού βαθμού IVH, θα εμφανίσουν μεθαιμορραγική διάταση του κοιλιακού συστήματος του εγκεφάλου (Posthemorrhagic Ventricular Dilatation - PHVD), ενώ το 20-40% των παραπάνω ασθενών θα αντιμετωπιστεί με τοποθέτηση μόνιμου κοιλιοπεριτοναϊκού συστήματος- βαλβίδας παροχέτευσης ENY (Ventriculo - Peritoneal / VP shunt). Οι δύο πυλώνες στην αντιμετώπιση της PHVD είναι η μείωση της ανάγκης τοποθέτησης - εξάρτησης των ασθενών από VP shunts καθώς και η πρόληψη της δευτεροπαθούς εγκεφαλικής βλάβης που προκαλεί η αυξημένη ενδοκράνια πίεση (Intra- Cranial Pressure / ICP), η συνυπάρχουσα φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες που προκαλεί η απελευθέρωση

ελεύθερων ριζών σιδήρου. Η βέλτιστη κλινική παρακολούθηση της PHVD παραμένει ασαφής, ωστόσο η συχνότερα χρησιμοποιούμενη στρατηγική αντιμετώπισης επί του παρόντος αποτελεί η χρήση προσωρινών μέσων πρόσβασης στο κοιλιακό σύστημα με δυνατότητα παροχέτευσης ENY (π.χ. υποδόριο ρεζερβουάρ, σύστημα παροχέτευσης ENY μεταξύ του κοιλιακού συστήματος και του χώρου υπό την επικράνια απονεύρωση-ventriculosubgaleal shunt, εξωτερική κοιλιακή παροχέτευση). Η τοποθέτηση κοιλοπεριτοναϊκής βαλβίδας εξακολουθεί να αποτελεί το κύριο εργαλείο στη φαρέτρα της νευροχειρουργικής - επεμβατικής αντιμετώπισης.

## ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

**Ενδοκοιλιακή αιμορραγία, προωρότητα, μεθαιμορραγική διάταση των κοιλιών, υδροκεφαλία**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ενδοκοιλιακή αιμορραγία (IVH) αποτελεί σοβαρή επιπλοκή της προωρότητας, και παρά τις εξελίξεις στη περιγεννητική φροντίδα και θεραπευτική των νεογνών, εξακολουθεί να αποτελεί κύριο πρόβλημα στην ιατρική κοινότητα παγκοσμίως. Η υποεπενδυματική βλαστική στιβάδα (germinal matrix), πλούσια σε αγγείωση, αποτελεί την περιοχή ανάπτυξης πρόδρομων νευρώνων και κυττάρων της γλοίας. Η έναρξη της IVH πραγματοποιείται στην εν λόγω περιοχή υπό τη δράση σύνθετων παραγόντων, ωστόσο αναγνωρίζονται δύο κύριες αιτίες, η εγγενής ευθραυστότητα των αγγείων την βλαστικής στιβάδας καθώς και οι μεταβολές σε τοπικό επίπεδο της εγκεφαλικής αιματικής ροής (Owens, 2005; Kenet *et al.*, 2011).

Πρόωρα νεογνά που εμφανίζουν IVH διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεθαιμορραγικής υδροκεφαλίας (ΡΗΗ), εγκεφαλικής παράλυσης, νοητικής υστέρησης και αναπτυξιακών διαταραχών (Beaino *et al.*, 2011).

Χάρης στις εξελίξεις στη θεραπευτική και στην τεχνολογική ανάπτυξη, οι μονάδες εντατικής θεραπείας νεογνών, έχουν πετύχει υψηλά ποσοστά επιβίωσης ακόμα και σε αρκετά πρόωρα νεογνά. Ενδεικτικά αναφέρονται ποσοστά επιβίωσης νεογνών με βάρος γέννησης 500-1000 γρ. της τάξης του 70%. Ωστόσο οι περιπτώσεις IVH και PHH εξακολουθούν να παίζουν σημαντικό ρόλο στη θνησιμότητα και θνητότητα των νεογνών αυτών ακόμα και σήμερα, καθώς τα αυξημένα ποσοστά επιβίωσης ακόμα και εξαιρετικά πρόωρων νεογνών έχουν αυξήσει τον αριθμό των νεογνών που επιζούν με PHH (Adams-Chapman *et al.*, 2008).

Σε πρόωρα νεογνά που γεννιούνται πριν την 30<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, η επίπτωση της IVH ανέρχεται στο 10-20 %, ενώ το 35-45% των νεογνών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (<750 γρ.) θα εμφανίσει σοβαρού βαθμού IVH. Περισσότερα από 50% , τα επεισόδια της IVH συμβαίνουν το 1<sup>ο</sup> 24ωρο της ζωής, ενώ μόλις το 5% μετά την 4<sup>η</sup> ημέρα της εξωμήτριας ζωής. Κατά προσέγγιση, 30-50 % των νεογνών με σοβαρού βαθμού IVH θα αναπτύξουν PHH και επιπλέον στο 20-40 % των τελευταίων η αντιμετώπιση θα κλιμακωθεί με τοποθέτηση κοιλιοπεριτοναϊκής βαλβίδας (VP shunt) (Bassan, 2009).

## **ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ, ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ, ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Σε πρόωρα νεογνά, η εκκίνηση του καταρράκτη που τελικά θα οδηγήσει στον κλινικό σύνδρομο του PHH, λαμβάνει χώρα στο τριχοειδικό επίπεδο των μικρών αγγείων της υποεπενδυματικής βλαστικής στιβάδας (germinal matrix - GM), το οποίο εντοπίζεται μεταξύ του κερκοφόρου πυρήνα και του θαλάμου στο επίπεδο του τρήματος του Monro (Robinson, 2012). Η GM, που περικλείει το εμβρυϊκό κοιλιακό σύστημα, συρρικνώνεται σταδιακά και υποστρέφει περίπου την 36<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Πρόδρομα κύτταρα των νευρώνων και των κυττάρων της γλοίας προέρχονται από τη GM, ενώ στην συνέχεια μεταναστεύουν σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. Χαρακτηριστικό της GM αποτελεί η πλούσια αγγείωση, που υποστηρίζει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των παραπάνω πληθυσμών πρόδρομων κυττάρων. Στα πλαίσια της προωρότητας το

αγγειακό σύστημα της GM φιλοξενείται σε ένα ελλειπές δομικά περιβάλλον, καθιστώντας το ευάλωτο σε αιμορραγία και βλάβη ειδικά σε καταστάσεις αιμοδυναμικής αστάθειας. Σε μικροαγγειακό επίπεδο η GM αποτελεί μια ευαίσθητη δομή χάρις στην αφθονία αγγειογενών αιμοφόρων και την έλλειψη περιαγγειακών κυττάρων, ενώ διαθέτει ένα μη πλήρως διαφοροποιημένο βασικό έλασμα χωρίς την παρουσία ισχυρών μεσοκυττάρων συνδέσεων και όξινης ινώδους γλοιακής πρωτεΐνης (GFAP) μεταξύ των αστροκυττάρων που περιβάλλουν τη GM. Το τριχοειδικό δίκτυο της GM αποτελείται από άτυπα, εύθραυστα και ανώριμα αγγεία με λεπτά τοιχώματα και υψηλή μεταβολική δραστηριότητα (Volpe, 2008).

Τα εύθραυστα αγγεία της GM καταλαμβάνουν τις μεθοριακές ζώνες της αρτηριακής άρδευσης και παροχετεύονται απευθείας στο εν τω βάθει φλεβικό σύστημα του Γαληνού, εμφανίζοντας υψηλή διαπερατότητα και ευαισθησία όταν υπόκεινται σε συνθήκες υποξίας, επαναιμάτωσης, φλεβικής στάσης και αυξημένης φλεβικής πίεσης. Σε μικροανατομικό επίπεδο ως εστία φλεβικής συμφόρησης αναγνωρίζεται η τελική φλέβα, κύριο στέλεχος του φλεβικού συστήματος της GM, η πορεία της οποίας προσομοιάζει του αγγλικού γράμματος U καθώς διέρχεται από τη βλαστική στιβάδα, οδηγώντας σε αύξηση της εγκεφαλικής φλεβικής πίεσης και κατ' επέκταση στην αιμορραγία (Taylor, 1995). Η αιμορραγία των τριχοειδών της GM μπορεί να διασπάσει την στιβάδα του επενδύματος και να επεκταθεί εντός του κοιλιακού συστήματος (πλάγιες κοιλίες) - ενδοκοιλιακή αιμορραγία - IVH.

Οι αυτορυθμιστικοί μηχανισμοί του εγκεφάλου, που επιτρέπουν τη διατήρηση σταθερής εγκεφαλικής αιματικής ροής ανεξάρτητα από τις μεταβολές της εγκεφαλικής πίεσης διήθησης και της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, δεν έχουν πλήρως αναπτυχθεί σε πρόωρα νεογνά κατά την ενδομήτρια ζωή. Ως εκ τούτου, μεταβολές στην αρτηριακή πίεση έχουν άμεσο αντίκτυπο στην κυκλοφορία του εγκεφάλου, φαινόμενο που ονομάζεται "κατάσταση παθητικής πίεσης – pressure passive state" και προδιαθέτει σε τραυματισμό των εύθραυστων αγγείων της GM. Παράγοντες όπως το χαμηλό βάρους γέννησης, η υπόταση, η υπερκαπνία, η υποξία και η υπογλυκαιμία που συνήθως

συνοδεύουν την προωρότητα, οδηγούν σε παρατεταμένη αγγειοδιαστολή των αγγείων του εγκεφάλου, αυξάνοντας τον κίνδυνο IVH (Lou, Lassen and Friis-Hansen, 1979).

Επιπλέον φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως η χοριοαμνιονίτιδα προκαλούν έκκριση κυτταροκινών που βλάπτουν τα κύτταρα του ενδοθηλίου και οδηγούν σε αιμοδυναμικές αλλαγές, διαταράσσοντας τον πηκτικό και αυτορρυθμιστικό μηχανισμό του εγκεφάλου, αυξάνοντας τον κίνδυνο IVH (Babnik *et al.*, 2006).

Συμπερασματικά, η παθογένεια της αιμορραγίας στη βλαστική στιβάδα, παραμένει πολυπαραγοντική και οφείλεται στον συνδυασμό αγγειακών, ενδοαγγειακών και εξωαγγειακών παραγόντων κινδύνου (**Πίνακας 1.**)

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ενδοαγγειακοί παράγοντες</b>                                                  |
| Μεταβολές εγκεφαλικής αιματικής ροής                                             |
| Διαταραχές αιμοπεταλίων, πηκτικού μηχανισμού                                     |
| <b>Αγγειακοί παράγοντες</b>                                                      |
| Ανατομική αγγειακή αρχιτεκτονική                                                 |
| Εύθραυστη- ανώριμη μικροαγγειακή δομή της βλαστικής στιβάδας                     |
| <b>Εξωαγγειακοί παράγοντες</b>                                                   |
| Διαταραχή περιαγγειακού υποστηρικτικού ιστού στην περιοχή της βλαστικής στιβάδας |
| Αυξημένη ινωδολυτική δραστηριότητα βλαστικής στιβάδας                            |

**Πίνακας 1.** Παθοφυσιολογία Ενδοκοιλιακής Αιμορραγίας στη Μεθαιμορραγική Υδροκεφαλία των Νεογνών

Όσον αφορά την ταξινόμηση (**Πίνακας 2.**), η σοβαρότητα της αιμορραγίας σε πρόωρα νεογνά αξιολογείται με βάση την έκταση της αιμορραγίας (εάν εντοπίζεται στο επίπεδο της GM ή εάν επεκτείνεται στο κοιλιακό σύστημα), την συμμετοχή της λευκής ουσίας (ενδοπαρεγχυματικά) και/ή τη διάταση του κοιλιακού συστήματος.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Βαθμός I                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Υποεπενδυματική αιμορραγία στην βλαστική στιβάδα ± ενδοκοιλιακή αιμορραγία (< 10 % <sup>1</sup> ) |
| Βαθμός II                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ενδοκοιλιακή αιμορραγία (10-50% του κοιλιακού συστήματος)                                         |
| Βαθμός III                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ενδοκοιλιακή αιμορραγία (> 50% του κοιλιακού συστήματος με διάταση των πλάγιων κοιλιών)           |
| Βαθμός IV <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Αιμορραγικό έμφρακτο στην περικοιλιακή λευκή ουσία σύστοιχα με την ενδοκοιλιακή αιμορραγία        |
| 1. Το ποσοστό αναφέρεται στο συνολικό μέγεθος των πλάγιων κοιλιών<br>2. Ο Βαθμός IV της αιμορραγίας αναφέρεται πλέον ως περικοιλιακό αιμορραγικό έμφρακτο που οφείλεται στην διαταραχή της φλεβικής παροχέτευσης των προμηκικών φλεβών της λευκής ουσίας στην τελική φλέβα σε υποεπενδυματικό επίπεδο, απόρροια της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας |                                                                                                   |

**Πίνακας 2.** Σύστημα ταξινόμησης Ενδοκοιλιακής Αιμορραγίας (Papile et al., 1978; Volpe, 2008)

Η πιο σοβαρή μορφή της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, το περικοιλιακό αιμορραγικό έμφρακτο, εμφανίζεται κυρίως στον βρεγματικό και μετωπιαίο λοβό, και στο 25% των ασθενών σημειώνεται αμφοτερόπλευρα. Ανάλογα με την εντόπιση, μπορεί να προκαλέσει διαταραχή κινητικών και συμπληρωματικών δεματίων της λευκής ουσίας ενώ συχνά οδηγεί στον σχηματισμό μίας ή περισσότερων κύστεων σε συνέχεια με τις πλάγιες κοιλίες. Κλινικά οι ασθενείς εμφανίζουν εγκεφαλική παράλυση με σπαστική ημι-τετραπάρεση στο 50% των περιπτώσεων, ενώ στις πιο σοβαρές μορφές εμφανίζονται επιπλοκές με υψηλή θνητότητα (ενδοπνευμονική αιμορραγία, βρεφικοί σπασμοί, κινητική αναπηρία) και επιπλέον νοητική υστέρηση.

Ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων (**Πίνακας 3.**) έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση ενδοκοιλιακής αιμορραγίας (Lu et al., 2016). Οι κυριότεροι από αυτούς είναι το χαμηλό βάρος γέννησης (<1500 gr) και η προωρότητα (<32 εβδομάδες κύησης) ενώ η κύρια ομάδα ασθενών περιλαμβάνει πρόωρα νεογνά με ανοιχτό αρτηριακό πόρο που χρήζουν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής στα πλαίσια του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας, οι μητέρες των οποίων δεν έχουν λάβει κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια της κύησης.

Στις επιπλοκές της IVH περιλαμβάνονται το περικολιακό αιμορραγικό έμφρακτο και η εμφάνιση μεθαιμορραγικής υδροκεφαλίας (post hemorrhagic hydrocephalus-PHH), με την τελευταία να αποτελεί τη πιο σοβαρή. Σε ορισμένες περιπτώσεις η PHH είναι προσωρινή και λύεται αυτόματα, ωστόσο η μεγαλύτερη πλειοψηφία θα αντιμετωπιστεί με προσωρινή ή μόνιμη νευροχειρουργική παρέμβαση. Η PHH εμφανίζεται στο 1/3 των πρόωρων νεογνών με IVH και πολύ χαμηλό βάρος γέννησης. Το 50 % των νεογνών με σοβαρού βαθμού IVH θα αναπτύξει PHH, ενώ το 15% αυτών θα χρειαστεί χειρουργική αντιμετώπιση (Adams-Charpman *et al.*, 2008).

Η PHH μπορεί:

1. Να είναι αποφρακτική ως αποτέλεσμα υποεπενδυματικής ίνωσης ή οξείας απόφραξης του υδραγωγού του εγκεφάλου ή του τρήματος του Monro  
ή
2. Να είναι επικοινωνούσα ως αποτέλεσμα της διαταραχής στην απορρόφηση του ENY λόγω χημικής αραχνοειδίτιδας (Whitelaw and Aquilina, 2012)

Πρωταρχικό ρόλο στη δημιουργία της PHH διαδραματίζει η χρόνια αποφρακτική αραχνοειδίτιδα στην περιοχή του οπίσθιου κρανιακού βόθρου. Κύριος μεσολαβητής στην παθογένεια του PHH είναι ο Μεταμορφωτικός Αυξητικός Παράγοντας  $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$  - TGF  $\beta$ ), που ανευρίσκεται στα αιμοπετάλια και παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της ίνωσης. Βιβλιογραφικά, η παρουσία του TGF- $\beta$  στο ENY σχετίζεται με ανάπτυξη PHH και ανάγκη αντιμετώπισης με μόνιμο κοιλιοπεριτοναϊκό καθετήρα (VP shunt) (Volpe, 2008).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Χαμηλό βάρος γέννησης (<1500 γρ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Πρωωρότητα (<32 <sup>η</sup> εβδομάδα κύησης)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Κορτικοστεροειδή : η χρήση από μητέρες υψηλού κινδύνου πρόωρου τοκετού μειώνει τον κίνδυνο IVH                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Μεταφορά νεογνού σε διαφορετική ιατρική μονάδα                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Αναπνευστική δυσχέρεια με επεισόδια υποκαπνίας, υπερκαπνίας, υποξίας , αλκαλαιμίας: προκαλούν διακυμάνσεις στην εγκεφαλική αιματική ροή και αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης με σοβαρή υποξυγοναιμία                                                                                                                                                                                             |
| Ταχεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης μετά από αλγινό ερέθισμα (π.χ. αναρρόφηση εκκρίσεων αναπνευστικού) ή ταχεία ενδοφλέβια bolus χορήγηση υγρών : προκαλούν αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής                                                                                                                                                                                                    |
| Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής: προκαλεί διακυμάνσεις στην εγκεφαλική αιματική ροή και αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση στην αίθουσα τοκετών                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Τοκετός μεταξύ 00:00 – 07:00 πμ : σχετίζεται με πτώση της ποιότητας των προσπαθειών αναζωογόνησης                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Υπόταση, ειδικά στις περιπτώσεις που θα χρειαστεί χορήγηση αγγειοσυσπαστικών                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Πιθανοί παράγοντες κινδύνου: μεταλλάξεις γονιδίων των παραγόντων του πηκτικού μηχανισμού (V Leiden), εμφάνιση μητρικής προεκλαμψίας, χρήση ινδομεθακίνης και ασπιρίνης από τη μητέρα, ισχιακή προβολή κατά τον τοκετό, καθυστερημένη απολίνωση ομφάλιου λώρου, χορήγηση διττανθρακικών στο νεογνό, μεταβολική οξέωση, υποθερμία, πνευμοθώρακας, διαταραχές πήξης και αιμοπεταλίων, πτώση αιματοκρίτη |

**Πίνακας 3.** Παράγοντες κινδύνου Ενδοκοιλιακής Αιμορραγίας

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ , ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Κλινικά η ενδοκοιλιακή αιμορραγία που ευθύνεται για τη μεθαιμορραγική υδροκεφαλία των νεογνών εκδηλώνεται με τρεις μορφές.

- 1) Σιωπηλή/ λανθάνουσα κλινική εικόνα: Κλινικά σιωπηλή IVH σε πρόωρα νεογνά εμφανίζεται χωρίς συμπτώματα στο 25-50 % των περιπτώσεων και διαπιστώνεται από υπερηχογραφικό έλεγχο ρουτίνας
- 2) Προοδευτικά επιδεινούμενη κλινική εικόνα: η πιο συχνή κλινική μορφή με εξέλιξη εντός ημερών. Χαρακτηρίζεται από μη ειδικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν διαταραχή στο επίπεδο συνείδησης, υποτονία, μειωμένη αυτόματη και σκόπιμη κινητικότητα και διαταραχές στην οφθαλμοκινητικότητα. Σε ορισμένες περιπτώσεις προστίθενται διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας.
- 3) Οξέως επιδεινούμενη κλινική εικόνα: η πιο καταστροφική και πιο σπάνια μορφή που εξελίσσεται εντός λεπτών- ωρών και περιλαμβάνει:
  - Κώμα, λήθαργο
  - Ακανόνιστες αναπνευστικές κινήσεις, υποαερισμός ή άπνοια
  - Κινήσεις απεγκεφαλισμού
  - Γενικευμένες, κυρίως τονικές, επιληπτικές κρίσεις
  - Μυϊκή αδυναμία του τύπου χαλαρής τετραπάρεσης
  - Διαταραχές κρανιακών νεύρων με κατάργηση του φωτοκινητικού αντανακλαστικού της κόρης του οφθαλμού
  - Προβάλλουσα πρόσθια πηγή, υπόταση, βραδυκαρδία, πτώση του αιματοκρίτη, μεταβολική οξέωση, απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης

Εμμένουσα υπερχολερυθριναιμία που δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλη αιτιολογία, παρατηρείται συχνά στα πρώιμα στάδια IVH. Το 17% των ασθενών με IVH θα εμφανίσει επιληπτικές κρίσεις (γενικευμένες τονικές ή ήπιες - subtle κρίσεις) ενώ το ποσοστό αυξάνεται στο 40% των ασθενών με περικολιακό αιμορραγικό έμφρακτο (Βαθμός IV

στην ταξινόμηση της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας) (Volpe, 2008; Takenouchi and Perlman, 2012).

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και της μεθαιμορραγικής υδροκεφαλίας των νεογνών αποτελεί το διακρανιακό υπερηχογράφημα (cranial ultrasonography). Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου ανήκουν η ευκολία στην διενέργειά του χωρίς μετακίνηση του ασθενούς, η υψηλή ευαισθησία της μεθόδου στην ανίχνευση οξείας IVH και η έλλειψη ιονίζουσας ακτινοβολίας. Μολονότι πρόωρα νεογνά (<30<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης) διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης IVH, αποτελεί ισχυρή σύσταση η διενέργεια διακρανιακού υπερηχογραφήματος σε όλα τα νεογνά με ηλικία γέννησης κάτω από τη 32<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, καθώς και σε νεογνά με ηλικία γέννησης > 32<sup>ης</sup> εβδομάδας που νοσούν σοβαρά, εμφανίζουν αιμοδυναμική αστάθεια και εκδηλώνουν νευρολογική σημειολογία (Sauve, 2001).

Η συνήθης πρακτική σε μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών περιλαμβάνει τη διενέργεια διακρανιακού υπερηχογραφήματος σε υψηλού κινδύνου νεογνά την 1<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 7<sup>η</sup>, 15<sup>η</sup> και 30<sup>η</sup> ημέρα καθώς και πριν από το εξιτήριο του ασθενούς (Brouwer *et al.*, 2015).

Ωστόσο η χρήση του διακρανιακού υπερηχογραφήματος αδυνατεί να εντοπίσει αιμορραγία που εντοπίζεται στην παρεγκεφαλίδα καθώς και ήπιες βλάβες που αφορούν τη λευκή, την φλοιϊκή και εν τω βάθει φαιά ουσία. Επιπλέον, σε πρόωρα νεογνά με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης που εμφανίζουν ήπια μορφή IVH, η παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου μόνο με διακρανιακό υπερηχογράφημα, αυξάνει τον κίνδυνο της υποδιάγνωσης (Parodi *et al.*, 2015).

Επικουρικά στη διάγνωση χρησιμοποιείται η μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging - MRI) που αποτελεί ένα ισχυρό εργαλείο για την αξιολόγηση του κεντρικού νευρικού συστήματος πρόωρων νεογνών ενώ δύναται να εντοπίσει και να ποσοτικοποιήσει με μεγάλη ακρίβεια μη κυστικές διάχυτες βλάβες της λευκής ουσίας του εγκεφάλου. Η χρήση της ωστόσο είναι περιορισμένη σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, και κυρίως εφαρμόζεται σε νεογνά που έχει τεθεί η διάγνωση, με σκοπό τον εντοπισμό της θέσης και του μεγέθους της IVH και την αξιολόγηση των συνεπειών αυτής σε δομές της λευκής ουσίας **(Εικόνα 1, 2)**.

Όσον αφορά τη διάγνωση της μεθαιμορραγικής υδροκεφαλίας, αυτή στηρίζεται επίσης στη χρήση του διακρανιακού υπερηχογραφήματος. Το μέγεθος του κοιλιακού συστήματος αξιολογείται ποσοτικά, ενώ το μέγεθος των πλάγιων κοιλιών υπολογίζεται σε στεφανιαίο επίπεδο από τη μέση γραμμή έως το έξω όριο της πλάγιας κοιλίας (Levene, 1981).

Σε αρκετές περιπτώσεις η διάταση του κοιλιακού συστήματος δεν εξελίσσεται πλευρικά (προς την κυρτότητα των ημισφαιρίων) αλλά παρατηρείται στρογγυλοποίηση αυτού ή διάταση με κατεύθυνση ινιακά. Σε αυτές τις περιπτώσεις η διάγνωση θα στηριχτεί σε υπερηχογραφικές μετρήσεις του εύρους αναφοράς του πρόσθιου κέρατος της πλάγιας κοιλίας, της θαλαμο-ινιακής απόστασης και του εύρους της 3<sup>ης</sup> κοιλίας.

- Εύρος πρόσθιου κέρατος (για την ανάδειξη της διάτασης σχήματος μπαλονιού): 95<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση, 3 χιλ
- Θαλαμο-ινιακή απόσταση (για την ανάδειξη διάτασης με κατεύθυνση ινιακά): 95<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση, 25 χιλ
- Εύρος 3<sup>ης</sup> κοιλίας: 95<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση, 2 χιλ

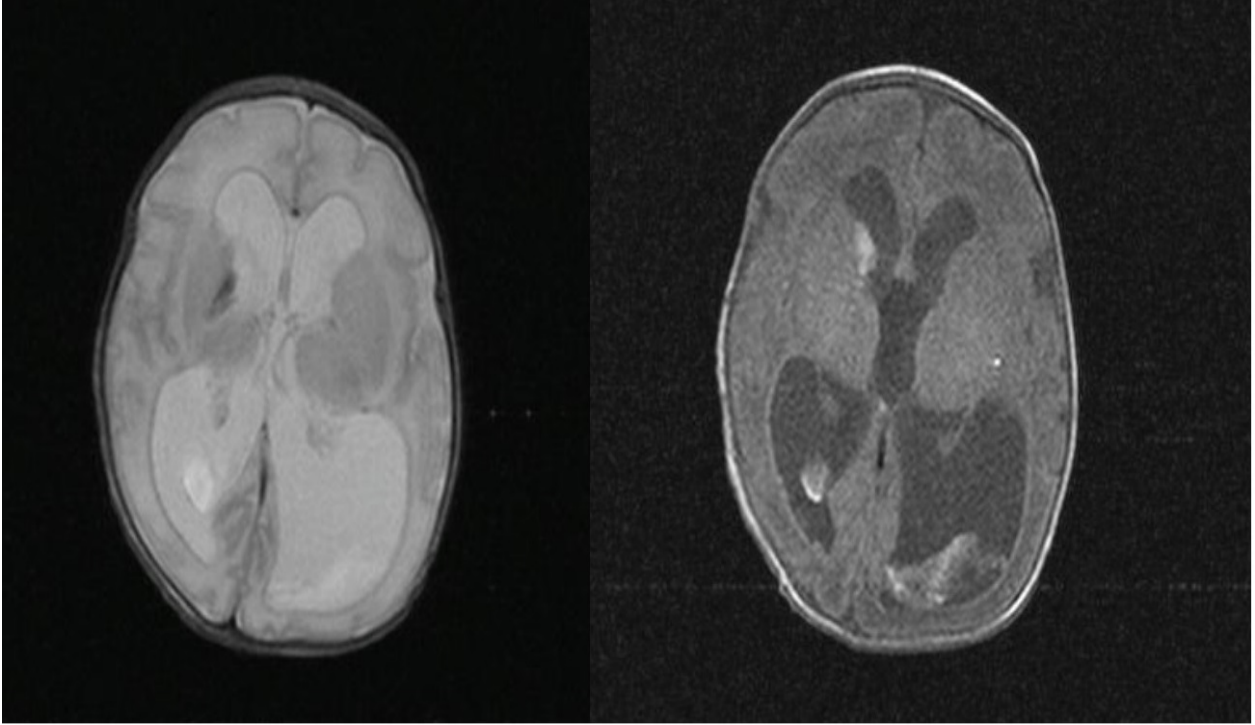
Μέτρηση 1 χιλιοστού πάνω από την 95<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση αμφοτερόπλευρα για κάθε εύρος αναφοράς αποτελεί εναλλακτική διάγνωση για την μεθαιμορραγική διάταση των κοιλιών (Davies *et al.*, 2000).

Σε περιπτώσεις μεθαιμορραγικής υδροκεφαλίας, απαραίτητο στάδιο στην διαγνωστική προσέγγιση αποτελεί ο αποκλεισμός της διάτασης του κοιλιακού συστήματος που οφείλεται σε καταστροφή και απώλεια λευκής ουσίας. Στον **Πίνακα 4** συνοψίζονται τα κυρίαρχα χαρακτηριστικά στα οποία θα στηριχτεί η διαφοροδιάγνωση (Whitelaw and Aquilina, 2012).

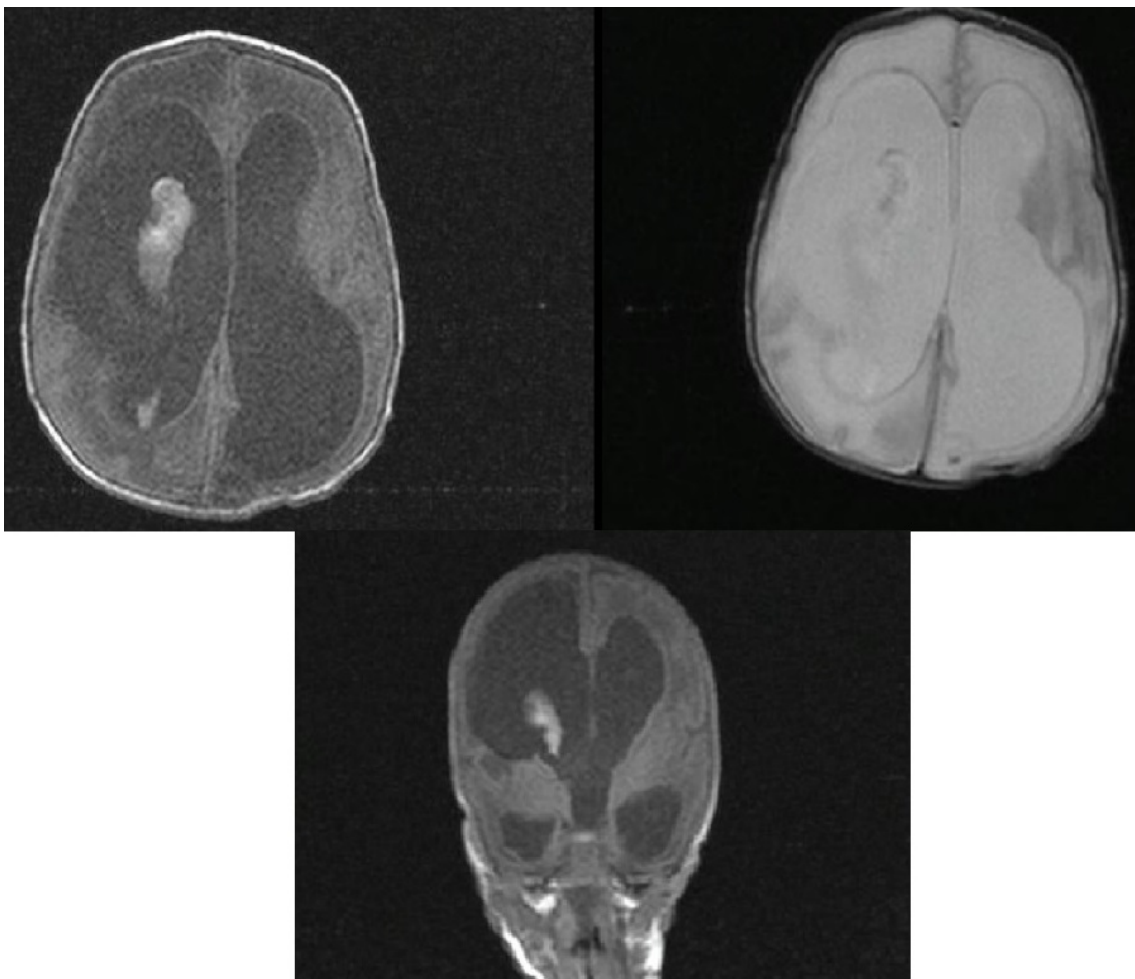
|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Διάταση κοιλιακού συστήματος λόγω αιμορραγίας            | Πίεση του ENY (μέση φυσιολογική τιμή 3mmHg) αυξημένη ή στο ανώτερο φυσιολογικό όριο (6mmHg), η διάταση μπορεί να εξελιχθεί προοδευτικά ή οξέως, το σχήμα των πλάγιων κοιλιών προσομοιάζει με μπαλόνι, η περίμετρος κεφαλής αυξάνει εκθετικά |
| Διάταση κοιλιακού συστήματος λόγω απώλειας λευκής ουσίας | Η διάταση εξελίσσεται με αργό ρυθμό σε διάστημα εβδομάδων, τα όρια των πλάγιων κοιλιών είναι ακανόνιστου σχήματος, η πίεση του ENY είναι φυσιολογική, ο ρυθμός αύξησης της περιμέτρου κεφαλής είναι φυσιολογικός ή σχετικά αργός            |

**Πίνακας 4.** Διάταση Κοιλιακού Συστήματος λόγω Αιμορραγίας vs. Απώλειας Λευκής Ουσίας

Η ταξινόμηση του βαθμού και της σοβαρότητας της IVH στηρίζεται στις παραπάνω απεικονιστικές μεθόδους.



***Εικόνα 1.** Ενδοκοιλιακή Αιμορραγία με Μεθαιμορραγική Υδροκέφαλία, T1 και T2 ακολουθίες MRI εγκάρσιων τομών πρόωρου νεογνού με ενδοκοιλιακή αιμορραγία βαθμού III, το οποίο αντιμετωπίστηκε αρχικά με τοποθέτηση reservoir και μετέπειτα με VP shunt.*



*Εικόνα 2. Ενδοκοιλιακή Αιμορραγία με Μεθαιμορραγική Υδροκεφαλία, T1 και T2 ακολουθίες MRI σε εγκάρσιες και στεφανιαίες τομές πρόωρου νεογνού με ενδοκοιλιακή αιμορραγία βαθμού IV (με περικοιλιακό αιμορραγικό έμφρακτο και σχηματισμό πορεγκεφαλικής κύστης στο ΔΕ ημισφαίριο). Στην T2 ακολουθία διαπιστώνεται παρεγχυματική βλάβη στην ινιακή περιοχή AP.*

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Πρωταρχικό ρόλο στην αντιμετώπιση της μεθαιμορραγικής υδροκεφαλίας (Post Hemorrhagic Hydrocephalus - PHH) κατέχει η πρόληψη των επιπλοκών που τον συνοδεύουν. Η PHH αποτελεί βασικό αίτιο θνητότητας και νευρολογικής θνησιμότητας και σχετίζεται με αυξημένη ενδοκράνια πίεση και μπορεί να οδηγήσει έμμεσα σε βλάβη του εγκεφαλικού παρεγχύματος μέσω της μειωμένης εγκεφαλικής αιματικής ροής και της μειωμένης οξυγόνωσης του εγκεφάλου, καθώς και μέσω της απελευθέρωσης

βλαπτικών ελεύθερων ριζών και κυττοκινών. Επιπλέον άμεσα μπορεί να προκαλέσει μηχανική βλάβη σε νευρικά δεμάτια που διέρχονται περικολιακά (Bassan, 2009).

## Παρακολούθηση

Με βάση τη έκτασης της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας η παρακολούθηση των ασθενών γίνεται ως εξής:

- Σε μικρή ενδοκοιλιακή αιμορραγία (Βαθμός I-II): Διακρανιακός υπέρηχος τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες και προ εξιτηρίου
- Σε μεγάλη ενδοκοιλιακή αιμορραγία (Βαθμός >II): Διακρανιακός υπέρηχος τακτικά τουλάχιστον 2 φορές την εβδομάδα μέχρι το εξιτήριο του ασθενούς (Brouwer *et al.*, 2015)

Βοηθητικά, διαδοχικές μετρήσεις του δείκτη αντίστασης (resistance index - RI<sup>1</sup>) με χρήση Doppler υπερηχογράφου, δύναται να εντοπίσουν περιπτώσεις αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης. Ο δείκτης αντίστασης υπολογίζεται στο επίπεδο της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας και είναι αξιόπιστος στην ανίχνευση μειωμένης εγκεφαλικής αιματικής διήθησης που οφείλεται σε αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης.

Η μέτρηση της περιμέτρου κεφαλής (ΠΚ) κατέχει επίσης ουσιαστικό ρόλο στην παρακολούθηση των νεογνών με IVH. Ο φυσιολογικός ρυθμός αύξησης της ΠΚ είναι 1χιλ/ημέρα σε πρόωρα μεταξύ 26<sup>ης</sup>- 32<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης και 0.7χιλ/ημέρα σε πρόωρα μεταξύ 32<sup>ης</sup>- 40<sup>ης</sup> εβδομάδας. Ο ρυθμός αύξησης της ΠΚ αυξάνεται σε νεογνά με PHH. Εμμένουσα αύξηση ΠΚ κατά 2χιλ/ημέρα θεωρείται παθολογική. Πρακτικά η ανάδειξη των μικρών μεταβολών της ΠΚ ανά ημέρα είναι προβληματική λόγω της

---

<sup>1</sup> RI= (συστολική ταχύτητα - διαστολική ταχύτητα) / συστολική ταχύτητα. Όταν αυξάνεται η ενδοκράνια πίεση σε επίπεδο που δεν μπορεί να γίνει ανεκτή από το νεογνό, η τελο-διαστολική ταχύτητα μειώνεται σταδιακά μέχρι το μηδενικό επίπεδο υποδεικνύοντας διαταραχή στην εγκεφαλική διήθηση. RI> 0.85 σε διαδοχικές μετρήσεις υποδηλώνει αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης

σχετικής υποκειμενικότητας (απαιτεί μέτρηση από το ίδιο άτομο, την ίδια ώρα της ημέρας), ωστόσο συνεχιζόμενη αύξηση της τάξης των 4 χιλ/ 2 ημέρες αποτελεί αξιόπιστο κριτήριο για τη λήψη αποφάσεων. Αύξηση 14 χιλ σε διάστημα 7 ημερών αποτελεί αδιαμφισβήτητα παθολογικό ρυθμό αύξησης (Whitelaw and Aquilina, 2012).

Νεογνά με ΡΗΗ υποβάλλονται σε τακτικό κλινικό έλεγχο με έμφαση στα σημεία της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης όπως προβάλλουσα υπό τάση πρόσθια πηγή, διάσταση των ραφών, άπνοια, έμετοι, διαταραχή επιπέδου εγρήγορσης, υποτονία, υπερτονία, διεγερτικότητα, ενδοκράνια πίεση > 9 mmHg.

## Μορφές αντιμετώπισης

Στην θεραπευτική κύριος στόχος είναι η εξάντληση των διαθέσιμων εργαλείων για την αποφυγή του τελικού σταδίου που αποτελεί η τοποθέτηση κοιλιοπεριτοναϊκού συστήματος παροχέτευσης ENY (VP shunt). Ωστόσο υπό αμφισβήτηση βρίσκονται έως σήμερα ο χρόνος και το είδος της νευροχειρουργικής παρέμβασης.

1. Οσφυονωτιαίες Παρακεντήσεις: Τουλάχιστον 10 ml/kg ENY θα πρέπει να αφαιρούνται με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 1 ml/kg/min. Ταχεία αφαίρεση ENY μπορεί να προκαλέσει άπνοια, βραδυκαρδία και αποκορεσμό. Η τεχνική αυτή σήμερα δεν συστήνεται στη αντιμετώπιση της ΡΗΗ καθώς δεν δύναται να αποτρέψει την κλιμάκωση της θεραπείας με τοποθέτηση VP shunt και έχει αποτύχει στην αποφυγή των νευροαναπτυξιακών διαταραχών, ενώ ο κίνδυνος λοίμωξης του ΚΝΣ ανέρχεται στο 7% (Whitelaw and Aquilina, 2012).
2. Ακεταζολαμίδα και Φουροσεμίδα: Η χρήση τους είχε προταθεί με σκοπό της μείωση της παραγωγής ENY, ωστόσο η αποτελεσματικότητά τους δεν έχει αποδειχθεί (Hack and Cohen, 1998).
3. Ενδοκοιλιακή έγχυση στρεπτοκινάσης, ουροκινάσης και ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (TPA): Επίσης η χρήση τους απέτυχε να αποτρέψει την τοποθέτηση VP shunt (C.A. *et al.*, 2014; Luyt *et al.*, 2019).

4. Προσωρινή αντιμετώπιση ΡΗΗ με ενδοκοιλιακές συσκευές: Εφαρμόζονται ευρέως σήμερα και η χρήση τους αποσκοπεί στη παροχέτευση ΕΝΥ για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα. Σε αυτές περιλαμβάνονται το κοιλιακό ρεζερβουάρ (Ommaya reservoir), η εξωτερική κοιλιακή παροχέτευση (External Ventricular Drainage / EVD) και το σύστημα παροχέτευσης ΕΝΥ που επικοινωνεί το κοιλιακό σύστημα με τον χώρο υπό την επικράνια απονεύρωση (Ventriculo - Subgaleal shunt). Η χρήση της EVD έχει ερευνηθεί μόνο σε μελέτες παρατήρησης και κύριο μειονέκτημά της αποτελεί ο υψηλός κίνδυνος επιμόλυνσης και λοίμωξης του ΚΝΣ. Συγκριτικές μελέτες δεν έχουν αναδείξει αξιοσημείωτες διαφορές στη χρήση των παραπάνω μεθόδων. Ωστόσο η χρήση του reservoir ή του ventriculosubgaleal shunt έχει θετικά αποτελέσματα ως προσωρινό μέτρο αντιμετώπισης της ΡΗΗ έως ότου το νεογνό αναπτυχθεί ώστε να ανεχτεί την τοποθέτηση του VP shunt. Ειδικά το κοιλιακό reservoir θεωρείται το standard της θεραπείας σήμερα καθώς η τοποθέτηση του απαιτεί μια απλή νευροχειρουργική επέμβαση, ο κίνδυνος λοίμωξης είναι μικρός και η διαχείρισή του δεν απαιτεί υπερεξειδικευμένο προσωπικό (Whitelaw and Aquilina, 2012; L., 2013).
5. Ενδοσκοπική 3<sup>η</sup> κοιλιοστομία με ή χωρίς καυτηριασμό του χοριοειδούς πλέγματος (endoscopic third ventriculostomy (ETV) ± choroid plexus cauterization (CPC)): Η χρήση της έχει αρκετούς περιορισμούς και συστήνεται να επιχειρείται σε επιπλεγμένες περιπτώσεις δυσλειτουργίας του VP shunt (C.A. *et al.*, 2014).
6. Τοποθέτηση κοιλιοπεριτοναϊκού συστήματος ΕΝΥ (VP shunt): Εξακολουθεί να αποτελεί τη επεμβατική μέθοδο εκλογής στην αντιμετώπιση της ΡΗΗ. Ωστόσο παράγοντες όπως το χαμηλό βάρος πρόωρων νεογνών, η παρουσία θρόμβων στο κοιλιακό σύστημα και κλινική αστάθεια των ασθενών δημιουργούν επιφυλάξεις για την αποτελεσματικότητα του συστήματος. Γενικά στον θεραπευτικό αλγόριθμο η συνηθισμένη πρακτική είναι η τοποθέτηση ενός προσωρινού reservoir και μετέπειτα η τοποθέτηση VP shunt εφόσον είναι απαραίτητο. Τα ποσοστά δυσλειτουργίας του συστήματος από επιμόλυνση ή μηχανική απόφραξη αυξάνονται σε περίπτωση που η τοποθέτηση πραγματοποιηθεί τις

πρώτες 35 ημέρες μετά τη γέννηση ή εάν το πρωτεϊνικό φορτίο του ENY ξεπερνά το 1.5 γρ/ λτ. Χωρίς να έχει τεκμηριωθεί το σύνηθες όριο για την τοποθέτηση του VP shunt είναι το βάρος του νεογνού > 2-2.5 kg. Επιπλέον κριτήρια που εφαρμόζονται για την τοποθέτηση του VP shunt είναι η απουσία λοίμωξης και ο αριθμός των ερυθροκυττάρων στο ENY < 100/ χιλ<sup>3</sup>. Σημειώνεται πως η μέθοδος εξυπηρετεί την αντιμετώπιση και δεν αποτελεί θεραπεία, ενώ ασθενείς με VP shunt διατρέχουν τον κίνδυνο της δυσλειτουργίας του συστήματος που επηρεάζει αντίστροφα την πρόγνωση των νεογνών με PHH (Adams-Chapman *et al.*, 2008; L., 2013; Mazzola *et al.*, 2014).

7. Νευροενδοσκοπική διενέργεια πλύσεων και αφαίρεση θρόμβων (Neuroendoscopic lavage): Η τεχνική αποσκοπεί στην πρώιμη απομάκρυνση παραγόντων του αίματος από το κοιλιακό σύστημα σε πρόωρα νεογνά ως πρώτη γραμμή επεμβατικής αντιμετώπισης. Τα πρώτα αποτελέσματα μπορεί να είναι ενθαρρυντικά, ωστόσο η εφαρμογή της απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό και εφαρμόζεται από παιδονευροχειρουργούς με εμπειρία στον τομέα της ενδοσκοπίας καθώς χαρακτηρίζεται από σχετικά υψηλό διεγχειρητικό κίνδυνο. Η χρησιμότητά της, βρίσκεται υπό αξιολόγηση σχετικά με τη μείωση της ανάγκης τοποθέτησης VP shunt και την αποφυγή νευροαναπτυξιακών διαταραχών (Schulz *et al.*, 2014).

Καταληκτικά η στενή συνεργασία και συμβουλευτική μεταξύ νεογνολόγων και παιδονευροχειρουργών είναι αναγκαία και αποτελεί εγγύηση στη διαχείριση και αντιμετώπιση πρόωρων νεογνών με PHH.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adams-Chapman, I. *et al.* (2008) 'Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion', *Pediatrics*. *Pediatrics*, 121(5). doi: 10.1542/peds.2007-0423.
2. Babnik, J. *et al.* (2006) 'Intrauterine inflammation and the onset of peri-intraventricular hemorrhage in premature infants', *Biology of the Neonate*. Karger Publishers, 90(2), pp. 113–121. doi: 10.1159/000092070.
3. Bassan, H. (2009) 'Intracranial Hemorrhage in the Preterm Infant: Understanding It, Preventing It', *Clinics in Perinatology*. Clin Perinatol, pp. 737–762. doi: 10.1016/j.clp.2009.07.014.
4. Beaino, G. *et al.* (2011) 'Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: The EPIPAGE prospective cohort', *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. John Wiley & Sons, Ltd, 100(3), pp. 370–378. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.02064.x.
5. Brouwer, A. J. *et al.* (2015) 'Treatment of neonatal progressive ventricular dilatation: A single-centre experience', *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Taylor and Francis Ltd, 28, pp. 2273–2279. doi: 10.3109/14767058.2013.796167.
6. C.A., M. *et al.* (2014) 'Pediatric hydrocephalus: Systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 2: Management of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants', *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. A.M. Flannery, Department of Neurological Surgery, Saint Louis University, 3565 Vista, St. Louis, MO 63110, United States. E-mail: flanneam@slu.edu: American Association of Neurological Surgeons (E-mail: jnevro@virginia.edu), 14(Supplement 1), pp. 8–23. doi: <http://dx.doi.org/10.3171/2014.7.PEDS14322>.
7. Davies, M. W. *et al.* (2000) 'Reference ranges for the linear dimensions of the intracranial ventricles in preterm neonates', *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. BMJ Publishing Group, 82(3). doi: 10.1136/fn.82.3.f218.
8. Hack, M. and Cohen, A. R. (1998) 'Acetazolamide plus furosemide for periventricular dilatation: Lessons for drug therapy in children', *Lancet*. Elsevier B.V., pp. 418–419. doi: 10.1016/S0140-6736(05)79181-9.

9. Kenet, G. *et al.* (2011) 'Neonatal IVH - Mechanisms and management', *Thrombosis Research*. Thromb Res, 127(SUPPL. 3). doi: 10.1016/S0049-3848(11)70032-9.
10. L., M. (2013) 'Surgical treatment of posthemorrhagic infantile hydrocephalus', *Minerva Pediatrica*. L. Massimi, Department of Pediatric Neurosurgery, Institute of Neurosurgery, Largo A. Gemelli 8, 00168 Rome, Italy. E-mail: lmassimi@email.it: Edizioni Minerva Medica (Corso Bramante 83-85, Torino 10126, Italy), 65(4), pp. 417–425. Available at: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed14&NEWS=N&AN=369942586>.
11. Levene, M. I. (1981) 'Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound', *Archives of Disease in Childhood*. BMJ Publishing Group, 56(12), pp. 900–904. doi: 10.1136/ad.56.12.900.
12. Lou, H. C., Lassen, N. A. and Friis-Hansen, B. (1979) 'Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant', *The Journal of Pediatrics*. J Pediatr, 94(1), pp. 118–121. doi: 10.1016/S0022-3476(79)80373-X.
13. Lu, H. *et al.* (2016) 'Risk Factors for Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants Born at 34 Weeks of Gestation or Less Following Preterm Premature Rupture of Membranes', *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. W.B. Saunders, 25(4), pp. 807–812. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.011.
14. Luyt, K. *et al.* (2019) 'Ten-year follow-up of a randomised trial of drainage, irrigation and fibrinolytic therapy (DRIFT) in infants with post-haemorrhagic ventricular dilatation', *Health Technology Assessment*. NIHR Journals Library, 23(4), pp. 1–116. doi: 10.3310/hta23040.
15. Mazzola, C. A. *et al.* (2014) 'Pediatric hydrocephalus: Systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 2: Management of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants', *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. American Association of Neurological Surgeons, 14, pp. 8–23. doi: 10.3171/2014.7.PEDS14322.
16. Owens, R. (2005) 'Intraventricular hemorrhage in the premature neonate.', *Neonatal network : NN*. Neonatal Netw, pp. 55–71. doi: 10.1891/0730-0832.24.3.55.
17. Papile, L. A. *et al.* (1978) 'Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm', *The Journal of Pediatrics*.

J Pediatr, 92(4), pp. 529–534. doi: 10.1016/S0022-3476(78)80282-0.

18. Parodi, A. *et al.* (2015) 'Low-grade intraventricular hemorrhage: Is ultrasound good enough?', *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Taylor and Francis Ltd, 28, pp. 2261–2264. doi: 10.3109/14767058.2013.796162.

19. Robinson, S. (2012) 'Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: Pathophysiology and current treatment concepts: A review', *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. J Neurosurg Pediatr, pp. 242–258. doi: 10.3171/2011.12.PEDS11136.

20. Sauve, R. (2001) 'Routine screening cranial ultrasound examinations for prediction of long term neurodevelopmental outcomes in preterm infants', *Paediatrics and Child Health*. Pulsus Group Inc., pp. 39–43. doi: 10.1093/pch/6.1.39.

21. Schulz, M. *et al.* (2014) 'Neuroendoscopic lavage for the treatment of intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in neonates: Clinical article', *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. American Association of Neurological Surgeons, 13(6), pp. 626–635. doi: 10.3171/2014.2.PEDS13397.

22. Takenouchi, T. and Perlman, J. M. (2012) 'Intraventricular hemorrhage and white matter injury in the preterm infant', in *Neurology*. Elsevier Inc., pp. 27–45. doi: 10.1016/B978-1-4377-3611-3.00003-1.

23. Taylor, G. A. (1995) 'Effect of germinal matrix hemorrhage on terminal vein position and patency', *Pediatric Radiology*, 25(SUPPL. 1). doi: 10.1007/bf03545578.

24. Volpe, J. (2008) 'Intracranial hemorrhage: germinal matrix- intraventricular hemorrhage of the premature infant', in *Neurology of the newborn*. 5th Ed. Elsevier, Philadelphia, pp. 517–588.

25. Whitelaw, A. and Aquilina, K. (2012) 'Management of posthaemorrhagic ventricular dilatation', *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. doi: 10.1136/adc.2010.190173.