

Czynniki ryzyka encefalopatii

Risk factors for preterm encephalopathy

Kornacka Maria K., Bokinić Renata, Bargieł Agata

Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Encefalopatia w powszechnym rozumieniu neonatologicznym to termin odnoszący się do zespołu objawów klinicznych, który występuje u noworodków donoszonych w pierwszych dniach życia na skutek powstałego urazu niedokrwienno-niedotlenieniowego. Przyjmując jednak encyklopedyczną definicję encefalopatii jako rozlane lub wieloogniskowe uszkodzenie mózgu spowodowane różnymi czynnikami, można, jak sądzę, zastosować ją do wszystkich pacjentów, u których doszło do urazowych, niedokrwiennych czy toksycznych uszkodzeń mózgu, a więc także do noworodków o każdej dojrzałości.

W odróżnieniu jednak od noworodków donoszonych, u których czynnikami sprawczymi encefalopatii niedokrwienno-niedotlenieniowej są przede wszystkim przyczyny wewnątrzmaciczne, u noworodków urodzonych przedwcześnie istnieje wiele czynników, które uszkadzają komórkę nerwową w okresie pourodzeniowym. Na ich występowanie mają w dużej mierze wpływ elementy prowadzonej przez neonatologów koniecznej intensywnej terapii.

W artykule omawiamy najczęstsze zaburzenia biochemiczne i przyczyny kliniczne uszkadzające komórkę nerwową i mogące mieć wpływ na zaburzenia przyszłego rozwoju.

Słowa kluczowe: **wcześnieiak / encefalopatia niedokrwienno-niedotlenieniowa /
/ zakażenie wewnątrzmaciczne / zaburzenia biochemiczne / surfaktant /
/ bezdechy / encefalopatia bilirubinowa /**

Summary

Encephalopathy in a common neonatological sense is a term referring to a complex of clinical symptoms occurring in term infants in the first days of their life as a result of hypoxic-ischemic lesions. However, if we accept the encyclopedic definition of encephalopathy as a vast or multifocal brain lesions caused by a variety of factors, we may use the term to describe all patients with traumatic, hypoxic or toxic brain lesions, and therefore also newborns at different levels of maturity.

Contrary to term newborns, in which case the hypoxic-ischemic encephalopathy are mostly intrauterine, for preterm infants there is a number of factors which destroy neural tissue postnatally. The occurrence of those factors is often influenced by elements of essential intensive care.

The article describes the most common biochemical disturbances and clinical causes.

Key words: **premature infant / hypoxic-ischemic encephalopathy /
/ intrauterine infection / hyperglycemia / biochemical disturbances /
/ surfactant / apnea / bilirubin encephalopathy /**

Adres do korespondencji:

Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka
Szpital Kliniczny im Ks. Anny Mazowieckiej
ul. Karowa 2, 0-315 Warszawa
tel. 022-59-66-155, fax 022-59-66-484
e-mail: mariak@szpitalkarowa.pl

Otrzymano: 01.07.2009
Zaakceptowano do druku: 01.08.2009

Czy możemy mówić o encefalopatii noworodków przedwcześnie urodzonych? Termin ten określa zespół objawów klinicznych, który występuje u noworodków donoszonych w pierwszych dniach życia na skutek powstałego obrazu niedokrwienno-niedotlenieniowego. Niedojrzały mózg noworodka urodzonego przedwcześnie nie jest w stanie wygenerować tych wszystkich objawów [1, 2].

Wykładniki niedotlenienia i ocena dobrostanu u noworodka donoszonego prowadzona jest w oparciu o liczne metody biofizyczne i markery biochemiczne. Stosowanie kompleksowe tych metod pozwala zwykle w sposób dość precyzyjny rozpoznać zagrożenie płodu, ukończyć ciążę w odpowiednim czasie, ratując tym samym życie płodu i chroniąc dziecko przed zaburzeniami rozwoju [3]. Jednak ocena niedotlenienia noworodka przedwcześnie urodzonego na podstawie dostępnych, stosowanych w codziennej praktyce położniczej metod jest mało wiarygodna. Podobnie, punktacja noworodka według skali Apgar i parametry równowagi kwasowo-zasadowej z krwi pępowinowej nie odzwierciedlają w sposób adekwatny stanu pourodzeniowego noworodków o znacznej niedojrzałości, a także źle korelują z przyszłym rozwojem tych dzieci [4]. Czy można więc mówić o encefalopatii wcześniaka, a jeżeli tak, to jakie są jej czynniki ryzyka?

Przyjmując encyklopedyczną definicję encefalopatii jako rozlane lub wielogniskowe uszkodzenie mózgu spowodowane różnymi czynnikami, można, jak sądzę, zastosować ją do wszystkich pacjentów, u których doszło do urazowych, niedokrwiennych czy toksycznych uszkodzeń mózgu, a więc także do noworodków o każdej dojrzałości.

W odróżnieniu jednak od noworodków donoszonych, u których czynnikami sprawczymi encefalopatii niedokrwienno-niedotlenieniowej są przede wszystkim przyczyny wewnątrzmaciczne, u noworodków urodzonych przedwcześnie istnieje wiele czynników, które uszkodzają komórkę nerwową także w okresie pourodzeniowym.

W rozwoju mózgu istnieje kilka szczególnie istotnych okresów rozwojowych. Pierwszy to 10-14 tydzień ciąży, w którym dochodzi do formowania struktur mózgowych.

Neurogeneza jest procesem głównie prenatalnym i powinna kończyć się około 20 tygodnia życia płodowego. Kształtowanie kory mózgowej odbywa się między 20 i 40 tygodniem życia płodowego. Czynniki toksyczne działające w tym okresie na rozwijający się płód, w tym także nieprawidłowe odżywianie matki, doprowadzają do opóźnienia przyszłego rozwoju psychoruchowego i zaburzeń zachowania. Drugi okres burzliwego rozwoju przypada między 28 a 40 tygodniem ciąży, kiedy to mózg płodu zwiększa trzykrotnie swoją masę. Tak więc gdy noworodek rodzi się przedwcześnie i pozbawiony jest optymalnego środowiska wewnątrzmacicznego, okres najbardziej burzliwego rozwoju i wzrastania mózgu dokonuje się w warunkach nieprawidłowych.

Od niedawna wiadomo, że nowe neurony powstają również podczas późniejszych okresów rozwojowych, także u osobników dorosłych. Mielinizacja i synaptogeneza zaczyna się około 35 tygodnia życia płodowego i trwa przez miesiące i lata. Równocześnie dokonuje się zanik części neuronów (nawet do 50%), co odbywa się już od 20 tygodnia życia płodowego. Pozwala to na dostosowywanie liczby neuronów do skutecznych połączeń w sieciach neuronalnych. Zanikanie niektórych połączeń synaptycznych występuje w okresie późniejszym, około 40 tygodnia życia

płodowego. Nadmiar synaps prowadzi do ryzyka zagrożenia zaburzeniami funkcjonalnymi. Zaburzenia krążeniowe, infekcyjne lub metaboliczne są czynnikami pourodzeniowymi odpowiedzialnymi za uszkodzenie neuronów [5,6].

Jednym z czynników najbardziej uszkodzającym mózg, działających w życiu płodowym, jest zakażenie wewnątrzmaciczne a zwłaszcza wewnątrzowodniowe. Stan zapalny kosmówki, owodni błon płodowych otaczających płód jest niebezpieczny dla matki i dziecka. Jest on najważniejszym czynnikiem sprawczym porodu przedwczesnego i mózgowego porażenia dziecięcego. Badania eksperymentalne prowadzone na zwierzętach udowodniły związek pomiędzy zakażeniem wewnątrzmacicznym, podwyższonym stężeniem cytokin w płynie owodniowym i osoczu płodu i uogólnioną reakcją zapalną płodu (FIRS) a wylewami dokomorowymi, uszkodzeniem istoty białej mózgu oraz mózgowym porażeniem dziecięcym. Te morfologiczne zmiany są szczególnie nasilone, gdy obserwujemy histopatologiczne zmiany zapalne w obrębie pępowiny (*funisitis*). Zapalenie naczyń pępowinowych jest związane ze zwiększonym ryzykiem wylewów dokomorowych, uszkodzeniem istoty białej, zmianami leukomalacyjnymi i mózgowym porażeniem dziecięcym [6, 7, 8, 9].

Uszkodzenie mózgu, do którego doszło w życiu płodowym, może ulec nasileniu pod wpływem wielu czynników. Najważniejsze z nich to: zaburzenia krążenia, zaburzenia układu krzepnięcia krwi i wtórne niedotlenienie. Destrukcyjny wpływ tych nieprawidłowości na płód może być spotęgowany bardzo licznymi czynnikami pourodzeniowymi. I tak różnorakie zabiegi pielęgnacyjne i procedury lecznicze, stosowane w intensywnej terapii u ciężko chorych noworodków, mogą zaburzać perfuzję w OUN i prowadzić do utraty autoregulacji przepływu krwi przez naczynia mózgowe, a w ostateczności do zmian martwiczych i krwotocznych. Nasilenie tych zmian w mózgu uwidacznia się w zapisie EEG w postaci obniżenia czynności podstawowej mózgu, zmian ogniskowych i czynności napadowej [6, 10].

Dla normalnego rozwoju i wzrastania mózgu potrzebna jest odpowiednia ilość substancji metabolicznych – przede wszystkim glukozy, która jest najważniejszym źródłem energii. Mózg jest szczególnie wrażliwy na wahania glikemii, które powodują znaczne zaburzenia przepływu mózgowego. Zaburzenia homeostazy glukozy mogą prowadzić do przewlekłej glukotoksyczności. Złuszczanie stany hipoglikemiczne wywierają silny efekt wazodilatacyjny. I tak przy stężeniu glukozy we krwi wynoszącym 40mg/dl przepływ krwi w naczyniach mózgowych wzrasta o 150%, a przy stężeniu 30mg/dl o 200%. Istotne znaczenie ma także fakt, że hipotensja w odpowiedzi na hipoglikemię jest szczególnie częsta u noworodków przedwcześnie urodzonych [11].

Spadek glukozy pociąga za sobą wzrost neurotransmiterów pobudzających, co klinicznie objawia się drgawkami niemymi rozpoznawalnymi w EEG lub manifestującymi się klinicznie. W stanach hipoglikemicznych stężenie kwasu glutaminowego wzrasta o 240%, a asparaginowego o 175%. W przypadku hipoglikemii ocena EEG jest niezwykle istotna. Efekt wazolidatacyjny naczyń mózgowych u donoszonych noworodków dotyczy kory i wzgórza i występuje właściwie wyłącznie w sytuacji całkowitego braku dowozu glukozy, wówczas gdy w EEG obserwujemy linię izoelektryczną. U noworodków przedwcześnie urodzonych poszerzenie naczyń mózgowych rozpoczyna się przy stężeniu glukozy we krwi poniżej 30mg/dl i nie zawsze towarzyszą temu zmiany w EEG.

Podanie dożylnie glukozy szybko niweluje to niekorzystne zjawisko [12, 13].

Kolejnym uszkadzającym mózg zjawiskiem biochemicznym, obserwowanym u intensywnie leczonych wcześniaków, jest hiperglikemia. Toksyczne działanie hiperglikemii stymulującej wzrost kwasu mlekowego wynika z wewnątrzkomórkowej kwasicy.

Przyspiesza ona i nasila niedokrwienne uszkodzenie mózgu poprzez zwiększenie utlenowania lipidów, podobnie wpływa na powstawanie wolnych rodników tlenowych, a dodatkowo zaburza funkcjonowanie mózgowego transportera glukozy – glut 3 [13, 14, 15].

Największym regulatorem krążenia mózgowego jest dwutlenek węgla. Hiperkapnia występuje przede wszystkim u noworodków przewlekle wentylowanych z objawami dysplazji oskrzelowo-płucnej. Wzrost PaCO₂ o 1mmHg wywołuje wzmożenie przepływu mózgowego o 7-8% i obniżenie tym samym oporu naczyniowego. Uszkadzające działanie hiperkapnii na komórki nerwowe jest kontrowersyjne. Prawdopodobny zakres uszkadzającego działania PaCO₂ mieści się w granicach 65-80mmHg. Takie stężenia powodują zmiany aktywności enzymów mitochondrialnych, obniżenie metabolizmu komórek mózgowych i wzrost śródkomórkowego wapnia. Proces stymulowany jest przez zależną od jonów wapnia kinazę typu IV (Ca MKIV) i wzrost CREB-białka odpowiedzialnego za działanie cAMP, i wywołuje kaskadę niekorzystnych zjawisk w neuronach [16]. Zakłóceniu ulega metabolizm komórek nerwowych spowodowany zahamowaniem dowozu związków energetycznych i tlenu, co z kolei wywołuje zaburzenie funkcji pompy sodowo-potasowej i depolaryzację błony komórkowej. Dochodzi do uwalniania neurotransmiterów i nadmiernego pobudzenia receptorów oraz do przenikania jonów wapnia do wnętrza komórek nerwowych. Jony wapnia aktywują proteazy, fosfolipazy i endonukleazy, doprowadzając do uszkodzenia błon komórkowych, uwalniania wolnych rodników i obumierania neurocytów [17]. Końcowym etapem zaburzeń przepływu jest porażenie naczyń (*vasoparalysis*). Na rozległość niedokrwienego ogniska uszkodzenia mózgu (zawału mózgu) wpływają takie dodatkowe czynniki: czas trwania i stopień niedokrwienia, sieć naczyń krążenia obocznego, rzut minutowy serca, czynniki hemoreologiczne i wybiórcza wrażliwość na niedotlenienie. Bardziej wrażliwe są młode filogenetycznie struktury, np. komórki piramidowe czy warstwy kory mózgu. W zależności od stopnia niedotlenienia i wydolności mechanizmów zabezpieczających może dojść do powstania martwicy niepełnej lub pełnej. Ogniska martwicy niepełnej charakteryzują się ubytkami komórek nerwowych (np. komórek piramidowych kory mózgowej lub komórek strefy Sommera hipokampa), natomiast komórki glejowe są zachowane lub ulegają rozplemowi. W martwicy pełnej dochodzi do uszkodzenia wszystkich elementów parenchymy, co manifestuje się jako zawał błądy, krwotoczny lub wtórnie ukrwotoczny [6, 18, 19].

Najbardziej niekorzystnym zjawiskiem biochemicznym, wpływającym destrukcyjnie na mózg niedojrzałego dziecka jest obniżone stężenie PaCO₂. Podczas terapii oddechowej zjawisko to występuje stosunkowo często, choć trudno je odnotować w okresowo wykonywanych badaniach równowagi kwasowo-zasadowej. Punktem wyjścia hiperkapnii jest przewlekle niedotlenienie i wzrost PaCO₂, powodujący aktywację obwodowych chemo-receptorów z następowym przyspieszeniem oddechów.

Spadek prężności PaCO₂ powoduje skurcz głębokich tętnic mózgowych i tym samym zmniejszenie przepływu krwi, niedokrwienie i martwicę istoty białej. Hipokapnia odpowiedzialna jest więc za powstawanie zmian leukomalacyjnych mających zasadniczy, negatywny wpływ na nieprawidłowy przyszły rozwój dziecka. Zaburzenia autoregulacji krążenia mózgowego i zwolnienie przepływu krwi to także czynniki sprawcze krwawień dokomorowych [16, 20, 21].

Surfaktant jest lekiem ratującym życie noworodków o znacznej niedojrzałości. Podawany jest profilaktycznie w pierwszych minutach życia lub leczniczo. Jednak podanie surfaktantu zwiększa przepływ mózgowy i tym samym zmniejsza utlenowanie mózgu. Efekt ten jest najbardziej zaznaczony 60 minut po podaniu tego leku. U noworodków, u których w pierwszych dniach życia obserwowano krwawienia dokomorowe, odnotowywano obniżenie średniego ciśnienia systemowego tuż przed podaniem surfaktantu. Spostrzeżenie to ma ważne implikacje kliniczne i podnosi znaczenie działania sterydów prenatalnych, które pozwalają na zmniejszenie konieczności stosowania surfaktantu, a także stabilizują ciśnienie systemowe i mózgowie, obniżając tym samym odsetek krwawień śródczaszkowych [22, 23].

Przetrwwały przewod tętniczy o hemodynamicznej istotności niekorzystnie wpływa na krążenie mózgowie poprzez hipoperfuzję mózgu i nasilenie zmian krwotocznych. Te zmiany są szczególnie nasilone podczas zabiegu podwiązania przewodu tętniczego. Hormon natriuretyczny wytwarzany przez kardiomyocyty komórek serca przeciwdziała mechanizmowi powodującemu niewydolność krążenia i niweluje częściowo niekorzystne zmiany związane z zaburzeniami objętości krwi krążącej. Hormon ten, a także jego frakcja mózgowa NBMP, jest podwyższony u dzieci z hemodynamicznie zmiennym przewodem tętniczym [24, 25, 26].

Niekorzystnym objawem klinicznym, występującym bardzo często u noworodków urodzonych przedwcześnie, są bezdechy połączone z bradykardią. W oparciu o badania z zastosowaniem NIRS – spektroskopia w bliskiej podczerwieni – wykazano spadek stężenia hemoglobiny, a tym samym obniżenie utlenowania mózgu, podczas bezdechów, szczególnie u tych noworodków, u których obserwowana jest równocześnie bradykardia. W tym aspekcie kofeina ma duże znaczenie terapeutyczne. Znane badania Szmidta dowodzą korzystnego wpływu długotrwałego jej podawania na obniżenie częstości mózgowego porażenia dziecięcego [27].

Termin encefalopatia bilirubinowa oznacza przewlekle zmiany mózgowie w przebiegu hiperbilirubinemii. Stężenia bilirubiny, przy których dochodzi do tych zmian u noworodków przedwcześnie urodzonych, nie są znane. Wiadomo, że toksyczność bilirubiny u wcześniaków jest znacznie większa niż u noworodków donoszonych, z uwagi na niedojrzałość bariery krew-mózg. Encefalopatia ta charakteryzuje się zmianami hiperdensyjnymi w jądrach podkorowych [28].

Ocena niekorzystnych zjawisk uszkadzających neurony u noworodków przedwcześnie urodzonych jest trudna. Opisane zjawiska mają szczególnie destrukcyjne działanie, gdy występują z dużą częstotliwością lub mają charakter przewlekły. Wydaje się, że monitorowanie zmian przy zastosowaniu zintegrowanego EEG, zwłaszcza w pierwszych 72 godzinach życia, może mieć znaczenie prognostyczne u noworodków o znacznej niedojrzałości.

Kornacka M. K, et al.

Ocena utlenowania mózgu za pomocą NIRS powinna także znaleźć szersze zastosowanie w klinice niedojrzałego wcześniaka [29].

Położnicze i neonatologiczne metody zmniejszające stopień uszkodzenia neuronów i poprawiające jakość życia noworodków o znacznej niedojrzałości są rozliczne i obejmują:

- zapobieganie porodom przedwczesnym
- antybiotykoterapię ciężarnych
- sterydy prenatalne
- resuscytację niskimi prężnościami tlenu - FiO₂ - 40% ↓
- wczesne podanie surfaktantu
- wentylację nieinwazyjną
- normotensję
- ocenę istotności hemodynamicznej przewodu tętniczego
- normokapnię
- allopurinol
- insulinę i.v.

20. Fritz K, Delivoria-Papadopoulos M. Mechanisms of injury to the newborn brain. *Clin Perinatol*. 2006, 33, 573-591.
21. Haynes R, Billiards S, Borenstein N, [et al.]. Diffuse axonal injury in periventricular leukomalacia as determined by apoptotic marker fractin. *Pediatr Res*. 2008, 63, 656-661.
22. Recent Advances in Neonatal Medicine. An International Symposium Honoring Prof. Henry L. Halliday. Würzburg, October 7-9, 2005. *Biol Neonate*. 2005, 88, 248-268.
23. Hellstrom-Westas L, Bell A, Sor L, [et al.]. Cerebroelectric depression following surfactant treatment in preterm neonates. *Pediatrics*. 1992, 89, 643-647.
24. EL-Khuffash A, Molloy A. Are B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro-BNP useful in neonates? *Arch Dis Child Fetal neonatal Ed*. 2007, 92, F320-F324.
25. EL-Khuffash A, Davis P, Walsh K, [et al.]. Cardiac troponin T and N-terminal-pro-B type natriuretic peptide reflect myocardial function in preterm infants. *J Perinatol*. 2008, 28, 482-486.
26. Kabra N, Schmidt B, Roberts R, [et al.]. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: Results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *J Pediatr*. 2007, 150, 229-234.
27. Schmidt B, Roberts R, Davis P, [et al.]. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007, 357, 1893-1902.
28. Amin S, Charafeddine L, Guillet R. Transient Bilirubin Encephalopathy and Apnea of Prematurity in 28 to 32 Weeks Gestational Age Infants. *J Perinatol*. 2005, 25, 386-390.
29. Hellström-Westas L. Continuous electroencephalography monitoring of the preterm infant. *Clin Perinatol*. 2006, 33, 633-647.

Piśmiennictwo

1. Gonzales de Dios J, Moya M. Perinatal asphyxia, hypoxic-ischemic encephalopathy and neurological sequelae in full-term newborns: an epidemiological study 1. *Rev Neurol*. 1996, 24, 812.
2. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, [et al.]. Cooling for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Chochrane Database of Systematic Reviews*. 2007, Issue 2, DOI 10.1002/14651858 CD003311.
3. Skoczylas M, Ludański T. Ocena porównawcza płodowej pulsoksymetrii oraz komputerowej kardiokografii w prognozowaniu pourodzeniowego stanu noworodka. *Ginekol Pol*. 2003, 74, 1284-1289.
4. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetrics and Gynecologists and Committee on Obstetrics Practice. The Apgar Score. *Pediatrics*. 2006, 117, 1444-1447.
5. Levitt P. Structural and functional maturation of the developing primate brain. *J Pediatr*. 2003, 143, 35-45.
6. Volpe J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009, 8, 110-124.
7. Dammann O, Leviton A. Role of the fetus in perinatal infection and neonatal brain damage. *Curr Opin Pediatr*. 2000, 12, 99-104.
8. Hatzidaki E, Gialnakis E, Maraka S, [et al.]. Risk factors for periventricular leukomalacia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009, 88, 110-115.
9. Li A, Chau V, Poskitt K, [et al.]. White matter injury in term newborns with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res*. 2009, 65, 85-89.
10. Toet M, van der Meij W, de Vries L, [et al.]. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (cerebral function monitor) and standard electroencephalogram in neonates. *Pediatrics*. 2002, 109, 772-779.
11. du Plessis A. Cerebrovascular injury in premature infants: current understanding and challenges for future prevention. In: *Clinics in Perinatology*. Ed. Spitzer A, White R. Philadelphia: Saunders. 2008, 35, 609-643.
12. Pryds O, Greisen G, Friis-Hansen B. Compensatory increase of CBF in preterm infants during hypoglycaemia. *Acta Paediatr Scand*. 1988, 77, 632-637.
13. Park W, Chang Y, Lee M. Effects of hyperglycemia or hypoglycemia on brain cell membrane function and energy metabolism during the immediate reoxygenation-reperfusion period after acute transient global hypoxia-ischemia in the newborn piglet. *Brain Res*. 2001, 901, 102-108.
14. Heimann K, Peschgens T, Kwicien R, [et al.]. Are recurrent hyperglycemic episodes and median blood glucose level a prognostic factor for increased morbidity and mortality in premature infants <math><= 1500\text{ g}</math>? *J Perinat Med*. 2007, 35, 245-248.
15. Kairamkonda V, Khashu M. Controversies in the management of hyperglycemia in the ELBW infant. *Indian Pediatr*. 2008, 45, 29-38.
16. Zhou W, Liu W. Hypercapnia and hypocapnia in neonates. *World J Pediatr*. 2008, 4, 192-196.
17. Fabres J, Carlo W, Phillips V, [et al.]. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics*. 2007, 119, 299-305.
18. Fritz K, Zubrow A, Mishra O, [et al.]. Hypercapnia - induced modifications of neuronal function in the cerebral cortex of newborn piglets. *Pediatr Res*. 2005, 57, 299-304.
19. Leijser L, de Bruine F, Steggerda S, [et al.]. Brain imaging findings in very preterm infants throughout the neonatal period: part I. Incidences and evolution of lesions, comparison between ultrasound and MRI. *Early Hum Dev*. 2009, 85, 101-109.