

VALORE E LIMITI DELLA RISONANZA MAGNETICA NELLA DIAGNOSTICA DELL'ENCEFALOPATIA NEONATALE

Ferdinando Calzolari

Unità Operativa di Neuroradiologia – Dipartimento di Neuroscienze
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Ferdinando Calzolari

Unità Operativa di Neuroradiologia – Dipartimento di Neuroscienze Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara
Corso Giovecca 203, 44100 Ferrara - tel: +39 0532 236656; fax: +39 0532 740803; e-mail: f-calzolari@libero.it

ABSTRACT

Magnetic resonance (MR) represents a valuable tool for monitoring development and diagnosing pathology in the term and preterm brain. Conventional MR techniques and advanced MR techniques such as diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy are particularly useful for early diagnosis of neonatal encephalopathy. In newborn with encephalopathy MR allows to suspect a variety of unexpected infectious, metabolic and traumatic pathologies beyond intrapartum asphyxia. Moreover, through MR the neuroradiologist can give to the clinician important information about the timing of the insult, especially if serial imaging is acquired not only in the acute and subacute phase of the illness, but also during the fetal life.

Key words: *magnetic resonance, diffusion-weighted imaging, neonatal encephalopathy, timing*

RIASSUNTO

La risonanza magnetica (RM) ha un importante ruolo nel monitoraggio della maturazione cerebrale e nella diagnosi delle malattie del sistema nervoso centrale del neonato a termine e prematuro. Tecniche RM convenzionali e avanzate quali l'imaging della diffusione e la spettroscopia sono particolarmente utili per la diagnosi precoce dell'encefalopatia neonatale; oltre all'asfissia perinatale possono essere sospettate altre eziologie di tipo infettivo, metabolico e traumatico. Attraverso la RM il neuroradiologo può offrire al clinico importanti informazioni sul timing dello insulto, soprattutto qualora sia possibile effettuare esami non soltanto nella fase acuta e subacuta dell'encefalopatia, ma anche durante la vita fetale.

Parole chiave: *risonanza magnetica, diffusion-weighted imaging, encefalopatia neonatale, timing*

INTRODUZIONE

Il rapido progresso della diagnostica per immagini ha avuto e continua ad avere immediate ripercussioni sui vari aspetti della medicina. Al continuo miglioramento nella rappresentazione puramente morfologica dei tessuti normali e patologici si associa ora la crescente possibilità di descrivere anche aspetti fisio-patologici, biochimici e "funzionali" di vari organi e apparati. Ciò comporta una vera rivoluzione nell'attività medica, con evidenti conseguenze non solo sugli aspetti puramente diagnostici, ma anche terapeutici, prognostici, medico-legali, organizzativi e gestionali. Tecniche convenzionali e "funzionali" di risonanza magnetica (RM) consentono ora dettagliate analisi del cervello normale e patologico, addirittura in epoca fetale (1,2); in particolare la RM trova oggi ampio spazio di applicazione nella diagnostica per immagini dell'encefalopatia neonatale (3-10).

L'encefalopatia neonatale ha un'incidenza da 1 a 6 ogni 1000 nati e rappresenta la principale causa di inabilità psico-motoria nei nati a termine (11,12). Il 15-20 % dei bambini affetti muore in epoca neonatale, mentre un ulteriore 25% presenta deficits neurologici permanenti (11). L'eziologia è multifattoriale, comprendendo l'asfissia o sindrome ipossico-ischemica perinatale, lo stroke, alterazioni metaboliche congenite o acquisite, infezioni e traumi (5). Studi sui fattori di rischio

della encefalopatia neonatale hanno individuato fattori "antepartum" (ipotensione materna, trattamento per l'infertilità, malattie tiroidee); solo pochi casi sono stati associati a fattori di rischio "intrapartum" (estrazione con forcipe, parto podalico, prolasso del cordone ombelicale, abruptio placentae, febbre materna), mentre complicazioni post-natali (distress respiratorio, sepsi, shock) si verificano soltanto nel 10% dei nati a termine (11).

L'asfissia perinatale o sindrome ipossico-ischemica perinatale non va considerata, pertanto, un sinonimo di encefalopatia perinatale, ma ne rappresenta una possibile causa, comunque tra le meno frequenti. Segni di asfissia intrapartum non sono stati dimostrati nella maggioranza dei neonati con sintomi neurologici (13). Altri studi riportano che in oltre il 75% dei casi di encefalopatia perinatale non ci sarebbero segni clinici di ipossia intrapartum (14).

L'asfissia perinatale viene definita una grave alterazione dell'apporto di ossigeno al feto che si verifica durante il primo o secondo stadio del parto; la diagnosi deve essere confermata da ipossiemia, ipercapnia e acidosi metabolica nel sangue del cordone ombelicale, basso e persistente punteggio di Apgar, e alterazioni di vari organi, compreso il sistema nervoso centrale (15,16).

Soprattutto dal punto di vista ostetrico e medico-legale si discute molto sul ruolo dell'asfissia perinatale nella genesi dell'encefalopatia

neonatale, sulle cause dell' asfissia perinatale e, d'altra parte, se l'asfissia diagnosticata durante il parto possa essere presente prima dell'inizio del travaglio (13,16,17).

La RM rappresenta un'indispensabile metodica diagnostica non solo per la definizione delle alterazioni anatomo-patologiche caratteristiche dell' encefalopatia neonatale, ma anche per ipotizzare l'eziologia e l'epoca dell'insulto, indirizzare verso il corretto trattamento ed esprimere un giudizio prognostico (1,3-5,18-21). Il neuroradiologo deve conoscere, ottimizzare e utilizzare adeguatamente le numerose tecniche di RM, convenzionali e "avanzate", allo scopo di interpretare al meglio le immagini sulla base delle indispensabili notizie cliniche fornite dall'ostetrico e dal neonatologo.

RISONANZA MAGNETICA

Il bambino non è un piccolo adulto, e il neonato non è un piccolo bambino (18). Le peculiari caratteristiche ed esigenze del neonato e la rapida evoluzione del sistema nervoso centrale soprattutto nei primi giorni e nelle prime settimane di vita rendono indispensabile una perfetta conoscenza delle tecniche RM, che devono essere adeguate al piccolo paziente (1,3,18,22).

Aspetti preliminari: sedazione, precauzioni e sicurezza

La corretta esecuzione di un esame RM ad un neonato richiede stretta collaborazione e grande affiatamento tra neuroradiologo, tecnico di radiologia, infermiere e neonatologo (3).

E' indispensabile che ogni soggetto sottoposto a RM mantenga una perfetta immobilità durante l'intera durata dell'esame. Lo studio dell'encefalo neonatale può durare 15-20 minuti o più, a seconda del tipo di apparecchio impiegato e dei quadri riscontrati.

Per ottenere l'immobilità è spesso possibile evitare la sedazione farmacologica eseguendo l' esame durante il sonno spontaneo, più probabile dopo il pasto ed un periodo di veglia forzata. Qualora si renda necessaria la sedazione viene generalmente usato cloralio-idrato ad una dose di 25-50 mg/Kg, somministrato oralmente, attraverso sondino nasogastrico o per via rettale (3,18,22).

Il rumore dell'apparecchio può disturbare il sonno, soprattutto quando il neonato percepisce un forte ed improvviso rumore all'inizio delle varie sequenze; in genere è meglio tollerato il regolare e cadenzato rumore durante le sequenze. Un artificio per evitare bruschi sussulti può essere quello di generare una breve sequenza "spuria" prima della vera e propria sequenza diagnostica (18).

L'eccessivo rumore, in particolare quello caratteristico di alcune sequenze "veloci" come quelle utilizzate per la valutazione della "diffusione", potrebbe comunque non solo disturbare ma anche danneggiare l'apparato uditivo ancora in evoluzione. Considerando che a volte il rumore può superare anche i 100 dB, è indispensabile una protezione dal trauma acustico, utilizzando cotone o altro materiale modellabile da inserire nei condotti uditivi esterni (3,18,22).

Il neonato può muoversi durante il sonno. Pertanto è conveniente contenere il capo ed il corpo con cuscinetti o strutture morbide; un'adeguata fasciatura limita eventuali movimenti e garantisce anche l'omeostasi termica (3).

Tutto il personale, non solo della radiologia ma anche della neonatologia, deve essere a conoscenza dei potenziali pericoli dell'elevato campo magnetico e rimuovere ogni oggetto metallico dal neonato e dai suoi indumenti (22).

Un neonatologo di esperienza deve essere presente durante l'esame, per verificare le condizioni di sicurezza e vigilare sul piccolo paziente, monitorando frequenza cardiaca, ritmo respiratorio, saturazione di

ossigeno, temperatura e pressione arteriosa (22).

Attualmente sono disponibili incubatrici compatibili con le apparecchiature RM che rendono più agevoli e sicuri gli esami, in particolare nei prematuri e neonati affetti da encefalopatia neonatale (23).

Apparecchiature e tecniche di esame standard

La qualità delle immagini RM dipende dal rapporto segnale/rumore. Tale rapporto può essere ottimizzato impiegando bobine più piccole di quelle normalmente usate per lo studio dell'encefalo dell'adulto. In assenza di bobine "dedicate", disponibili sul mercato ma poco diffuse nei vari centri, il capo del neonato può essere posizionato nella bobina normalmente utilizzata per lo studio del ginocchio dell'adulto; d'altra parte la bobina standard per l'encefalo consente di esaminare con ottimo dettaglio la colonna vertebrale del neonato (3, 18).

Vari fattori e parametri concorrono alla formazione dell'immagine RM; saranno riassunti alcuni concetti fondamentali in quanto la descrizione tecnica dettagliata di tali aspetti esula dagli scopi di quest' articolo.

La "scala dei grigi" che caratterizza le immagini RM dipende in larga parte dai tempi di rilassamento T1 e T2. Essi sono rispettivamente l'espressione del "recupero" della magnetizzazione longitudinale e trasversale dei protoni idrogeno precedentemente "eccitati" dalle radiofrequenze caratteristiche dei vari tipi di sequenze. I tempi di rilassamento T1 e T2 sono caratteristici di ogni tessuto; d'altra parte l'acquisizione delle immagini può essere "sbilanciata" utilizzando sequenze che privilegiano l'effetto del T1 o del T2 (1). Il relativo accorciamento del T1 e l'allungamento del T2 si traducono con un aumento di segnale nell' immagine. Nella scala dei grigi l'aumento del segnale corrisponde ad uno spostamento verso il bianco (iperintensità), mentre la diminuzione del segnale verso il nero (ipointensità).

Il cervello del neonato differisce profondamente da quello dell'adulto per il suo elevato contenuto di acqua e la scarsa componente di sostanza bianca mielinizzata; la componente idrica è oltremodo preponderante nell'encefalo del neonato prematuro. Per ottenere un ottimale rapporto segnale/rumore ed una buona risoluzione di contrasto tra i tessuti normali e patologici è necessario quindi adattare le caratteristiche delle sequenze, tenendo conto che il relativo aumento di acqua comporta un allungamento dei tempi di rilassamento T1 e T2 dell'encefalo neonatale rispetto a quello dell'adulto (3,22).

Normalmente vengono acquisite immagini dipendenti sia dal T1 che dal T2, in almeno due (o tre) piani ortogonali, sfruttando la peculiare multiplanarità della RM ottenibile con acquisizioni "dirette", senza l'ausilio di successive elaborazioni attraverso il software, e, tantomeno, senza la necessità di spostare il paziente.

Nel neonato le immagini dipendenti dal T2 possono offrire un buon contrasto tra sostanza grigia e sostanza bianca non mielinizzata; le immagini dipendenti dal T1 consentono la distinzione tra sostanza bianca mielinizzata e non mielinizzata, in particolare quelle ottenute con la cosiddetta sequenza "inversion recovery" (IR), che esaspera il contrasto T1-dipendente (1,18).

La sequenza "fluid-attenuated inversion recovery" (FLAIR) consente di ottenere immagini dipendenti dal T2 con soppressione dell'elevato segnale del liquor tipico di queste immagini; queste sequenze non hanno dimostrato particolari vantaggi nella valutazione della mielinizzazione o nella diagnosi di lesioni di tipo ipossico-ischemiche in fase precoce, mentre sono più utili nella rappresentazione degli esiti di queste lesioni (24).

Tecniche di angio-RM flusso-dipendenti rendono possibile la rappresentazione delle principali strutture arteriose e venose, anche senza l'uso di mezzo di contrasto (MDC); il loro impiego è particolarmente indicato nel sospetto di lesioni ischemiche focali o trombosi dei seni (3).

Infine, anche in RM può essere utilizzato il MDC, sostanza parama-

gnetica che determina accorciamento del T1, e quindi un aumento di segnale nei tessuti e nelle strutture vascolari a lento flusso in cui si trova in maggior concentrazione. Il MDC viene in genere somministrato alla dose di 0.2 ml/Kg per via endovenosa; dopo la perfusione, si raccomanda il lavaggio con soluzione fisiologica della vena incannulata per evitare effetti irritativi del farmaco sull'endotelio. Il MDC diffonde nei tessuti caratterizzati da alterazione di barriera emato-encefalica; per tale motivo lo impiego del MDC in RM è particolarmente indicato nelle sospette lesioni infettive del sistema nervoso centrale (3).

"Diffusion Weighted Imaging" ed altre tecniche RM avanzate

Le tecniche di "Diffusion Weighted Imaging" (DWI) si basano sul movimento delle molecole di acqua, diversificato tra il compartimento extra ed intracellulare ed influenzato dalla distribuzione e dall'orientamento dei neuroni, delle cellule gliali e degli assoni che caratterizzano il tessuto nervoso. In un liquido puro la diffusione avviene in modo casuale in ogni direzione, e viene definita isotropica; nei tessuti, ed in particolare nel tessuto nervoso prevale la diffusione anisotropica, lungo il decorso delle fibre nervose. L'anisotropia è maggiore nella sostanza bianca rispetto alla sostanza grigia, in relazione all'organizzazione delle fibre nervose in fasci o tratti meglio definiti (25).

Il fenomeno della diffusione può essere valutato attraverso tre tipi di elaborazione e rappresentazione delle immagini: 1) immagini ottenute dopo l'eliminazione dell'effetto dell'anisotropia - cosiddette immagini isotrope o "pesate" in diffusione - valutabili soltanto qualitativamente e soggettivamente; 2) elaborazione di mappe del coefficiente apparente di diffusione (apparent diffusion coefficient - ADC), ottenute dopo eliminazione dell'effetto del T2, valutabili oggettivamente e quantitativamente attraverso l'analisi di regioni di interesse; 3) ricostruzione del cosiddetto "tensore di diffusione", calcolato su 6 diversi assi di orientamento, utile per valutazioni quantitative che possono rappresentare collegamenti corticali o alterazioni microstrutturali (1,26, 27).

La diffusione e l'anisotropia variano durante lo sviluppo dell'encefalo in relazione alla progressione della mielinizzazione (1,28). Gli stessi parametri si modificano in modo caratteristico in caso di lesioni di varia natura e rendono utile la DWI nella diagnostica dell'encefalopatia perinatale ed in particolare della sindrome ipossico-ischemica (1,3,6,8,9,26,29-32).

La tecnica di perfusione (PWI - perfusion weighted imaging), la RM funzionale (fMR - functional magnetic resonance) e la spettroscopia (MRS - magnetic resonance spectroscopy) rappresentano altre tecniche complementari alla RM convenzionale.

La PWI implica la somministrazione a bolo di MDC ed è utilizzata nell'adulto in associazione alla diffusione nella diagnostica delle lesioni ischemiche in fase acuta. Questa tecnica è raramente impiegata nei neonati in quanto gli esili accessi venosi e l'uso di sottili ago-cannule limitano la velocità di somministrazione del MDC e quindi l'attendibilità dell'indagine (3,18).

La fMR offre la possibilità di studi sull'attivazione selettiva corticale durante stimoli o esecuzioni di compiti; questa tecnica sfrutta il principio della riduzione nelle aree attive della relativa concentrazione della desossiemoglobina, sostanza paramagnetica che si comporta come un mezzo di contrasto naturale. Gli studi durante esecuzione di compiti più o meno complessi implicano una completa collaborazione del soggetto; nei neonati è possibile utilizzare solamente stimoli passivi, quali ad esempio la stimolazione luminosa o acustica, e valutare la relativa risposta nelle aree corticali corrispondenti (1,18,33).

Tra queste ultime tecniche, la MRS è forse quella che trova maggiori applicazioni nella diagnosi dell'encefalopatia perinatale. La MRS è in grado di estrarre informazioni quali-quantitative sul contesto chimico

in cui si trovano i nuclei dell'idrogeno o di altri elementi. Dopo avere selezionato alcune piccole regioni di interesse dell'encefalo, è possibile ottenere in corrispondenza di queste aree "spettri" che esprimono la concentrazione di importanti metaboliti quali l'N-acetil-aspartato, il lattato, la colina, la creatina-fosfocreatina, il mio-inositolo, il glucosio ed altri ancora. La concentrazione di queste sostanze varia durante la maturazione cerebrale e differisce tra tessuto sano e tessuto patologico di varia natura (1,10).

Aspetti RM normali dell'encefalo nel prematuro e nel nato a termine

La maturazione cerebrale, che peraltro prosegue dopo la nascita, comporta continue variazioni della morfologia e, soprattutto, del segnale dell'encefalo neonatale: è fondamentale saper riconoscere gli aspetti RM normali onde non confonderli con quadri patologici.

Considerando dapprima aspetti puramente morfologici, l'opercolizzazione dell'insula inizia alla 20^a settimana di età gestazionale; i principali solchi degli emisferi cerebrali divengono ben evidenti tra la 26^a e la 28^a settimana. Durante l'ultimo trimestre di gravidanza i giri corticali ed i solchi appaiono rispettivamente più prominenti e più profondi tra la 40^a e la 44^a settimana. Alla nascita è possibile riconoscere alla RM quasi tutte le circonvoluzioni visibili nel cervello dell'adulto (1) (Figura 1).

Le variazioni di segnale si verificano continuamente fino al termine della maturazione cerebrale, continuando dopo la nascita, in alcuni casi fino all'adolescenza. Rispetto alla sostanza grigia, la sostanza bianca del prematuro ha un segnale relativamente omogeneo e basso nelle immagini T1-dipendenti e segnale alto nelle immagini T2-dipendenti. Questo tipo di segnale esprime un allungamento del T1 e del T2 rispetto all'encefalo dell'adulto, dovuto all'alto contenuto in acqua della sostanza bianca immatura (Figura 2). Con la progressione della maturazione il segnale

Figura 1. RM, immagine assiale T2-dipendente. Normale aspetto dei solchi emisferici cerebrali in neonato a termine. Il segnale relativamente ipointenso, bilaterale e simmetrico, che rende più demarcati i solchi di Rolando esprime il processo di mielinizzazione dell'area motoria e sensitiva primaria.

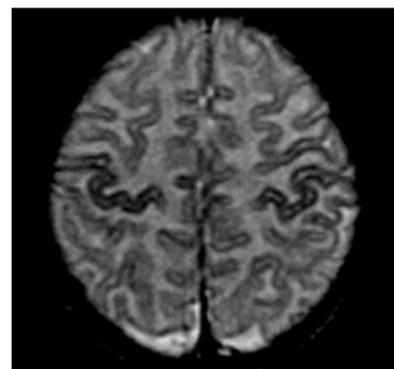
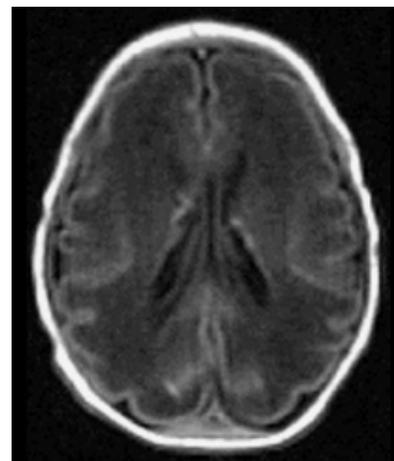


Figura 2. RM, immagine assiale T1-dipendente. Prematuro di 12 giorni, nato alla 30a settimana; la notevole ipointensità della sostanza bianca causata dalla elevata componente idrica dell'encefalo immaturo ostacola la diagnosi di encefalopatia perinatale.



della sostanza bianca aumenta nelle immagini T1-dipendenti; l'accorciamento del T1 è più rapido nel primo anno di vita, mentre il decremento diviene poi progressivamente più lento. L'accorciamento dei tempi di rilassamento della sostanza bianca nel corso dello sviluppo è probabilmente determinato da vari fattori quali: la progressiva riduzione del contenuto idrico, la comparsa di precursori della mielina e, infine, la formazione della mielina stessa (1,34). Sono, comunque, le immagini T2-dipendenti che consentono la migliore differenziazione delle varie strutture del cervello dei nati pre-termine (4). Bande ipointense nelle immagini T2-dipendenti localizzate in sede periventricolare sono state descritte nei prematuri, in particolare prima della 30^a settimana. Si crede che tali reperti possano rappresentare cellule gliali in fase di migrazione "radiale" (4,35). Insulti durante la vita intrauterina comportano il prolungamento della persistenza di queste bande oltre la 40^a settimana (1).

Il processo di mielinizzazione inizia nel tronco encefalico nella 29^a settimana e procede cranialmente, fino a raggiungere il centro semiovale alla 42^a settimana. Negli emisferi cerebrali la mielinizzazione inizia in corrispondenza del solco di Rolando (Figura 1), nell'area motoria e sensitiva primaria, per poi estendersi in avanti e all'indietro (1). Tra la 37^a e la 40^a settimana la RM dimostra l'avvenuta mielinizzazione nel braccio posteriore della capsula interna. La mielinizzazione avanza con diversa velocità nelle diverse regioni dell'encefalo: l'intervallo tra lo inizio ed il completamento del processo è relativamente breve - 6 settimane - nel braccio posteriore della capsula interna, mentre è molto più lungo - 69 settimane - nel lobo frontale. Il processo di mielinizzazione si estrinseca con tempi e velocità differenti nelle immagini T1 e T2-dipendenti. Alcuni studi hanno dimostrato che il progressivo accorciamento del T1 nella sostanza bianca sarebbe maggiormente correlato all'aumento di colesterolo e glicolipidi durante la formazione della mielina dagli oligodendrociti. D'altra parte, il progressivo accorciamento del T2 correlerebbe maggiormente con il processo di "spiralizzazione" della mielina attorno agli assoni e alla presenza di acidi grassi poli-insaturi nelle membrane (1).

Le immagini fortemente T2-dipendenti e quelle T1-dipendenti ottenute con sequenza IR sono le più indicate a fornire un alto contrasto tra la sostanza bianca già mielinizzata e quella non mielinizzata. Alla nascita, nel neonato a termine è possibile riconoscere come mielinizzati fasci relativi alle vie acustiche, vestibolari e sensitive ed iniziano ad essere riconoscibili le vie ottiche. In particolare appaiono mielinizzati il tegmento del ponte, i corpi quadrigemini inferiori, il lemnisco mediale, i corpi genicolati, il braccio posteriore della capsula interna, il nucleo ventro-postero-laterale del talamo, e parte dell'area acustica primaria, della corona radiata e della regione perirolandica (18) (Figura 3).

Durante lo sviluppo dell'encefalo si verifica infine una progressiva e fisiologica riduzione della diffusione e, contemporaneamente, un aumento dell'anisotropia, aspetti anch'essi legati alla maturazione cerebrale ed in particolare al processo di mielinizzazione (1,28).

Quadri RM di encefalopatia neonatale

La RM è in grado di documentare alterazioni di diverso substrato anatomo-patologico ed eziopatogenetico, ed in particolare di tipo ipossico-ischemico, emorragico, infettivo, metabolico, e traumatico (3-5,18).

Insulti di probabile natura ipossico-ischemica

La letteratura descrive i parametri per definire l'encefalopatia ipossico-ischemica legata ad eventi intrapartum (14). Sono inoltre riportati numerosi dati sulla semeiotica RM sul danno encefalico di tipo ipossico-ischemico diagnosticato in epoca perinatale (1,5,6,8,18,26,29-31).

I quadri riscontrati nei nati a termine sono differenti da quelli dei prematuri.

Nei nati a termine le alterazioni RM sembrano dipendere dalle caratteristiche degli insulti ipossico-ischemici, rispettivamente di tipo "acuto e profondo" o "prolungato e parziale" (5).

Fenomeni altrimenti definiti di "media" o "moderata" ipotensione sembrano determinare più frequentemente alterazioni di segnale in sede parasagittale, bilaterale e simmetrica, in corrispondenza di territori vascolari "di confine" (Figura 4); in fase acuta tali alterazioni cortico-sottocorticali appaiono ipointense nelle immagini T1-dipendenti e iperintense nelle immagini T2-dipendenti, in relazione alla presenza di edema (5,18). Gli esiti stabilizzati di queste lesioni configurano il quadro di ulegria, caratterizzato da un aspetto fungiforme delle circonvoluzioni (18).

Più gravi condizioni di asfissia comportano in genere alterazioni dei talami, in particolare del nucleo ventro-postero-laterale, dei nuclei lenticolari, della corteccia perirolandica, dell'ippocampo e della parte

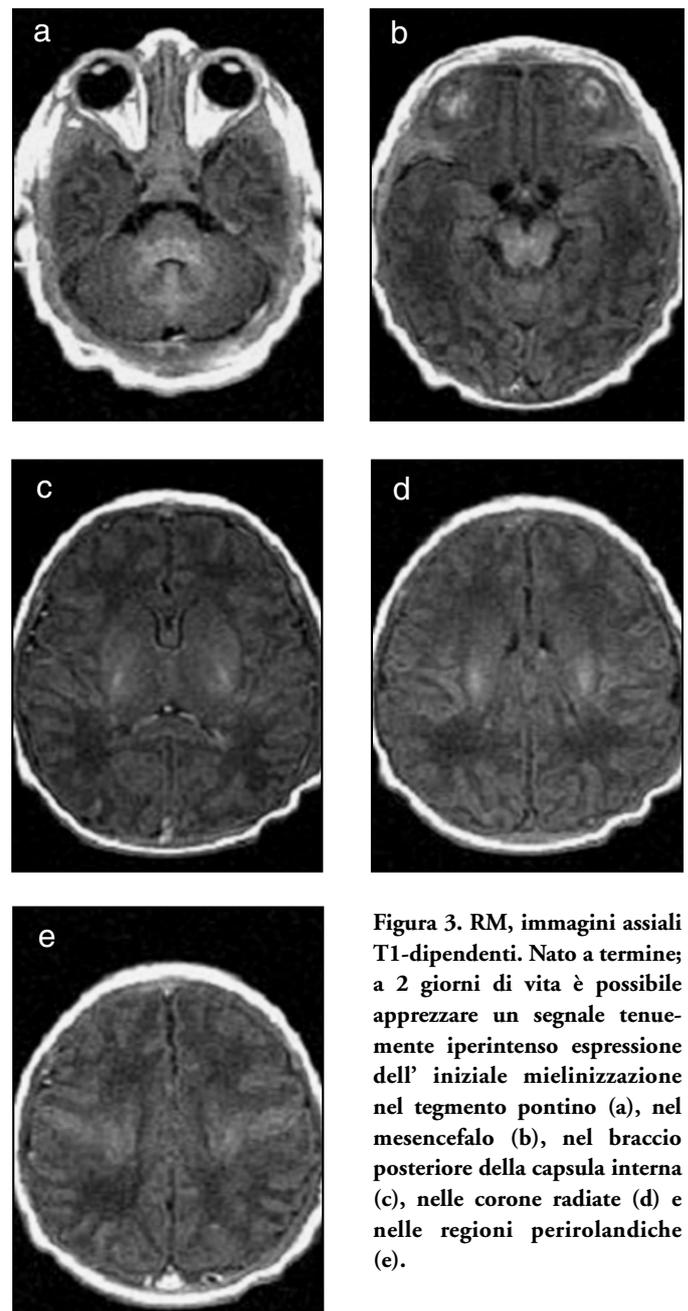
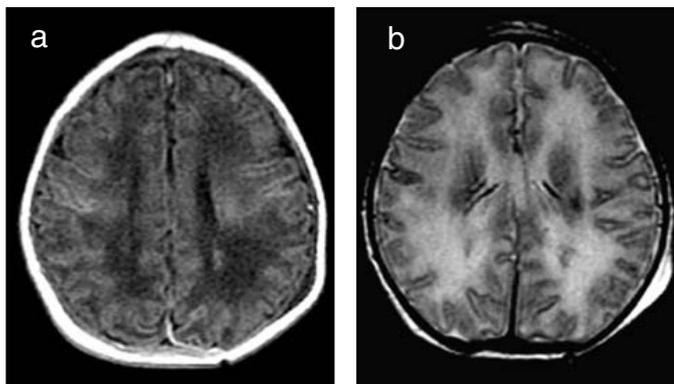


Figura 3. RM, immagini assiali T1-dipendenti. Nato a termine; a 2 giorni di vita è possibile apprezzare un segnale tenuemente iperintenso espressione dell'iniziale mielinizzazione nel tegmento pontino (a), nel mesencefalo (b), nel braccio posteriore della capsula interna (c), nelle corone radiate (d) e nelle regioni perirolandiche (e).

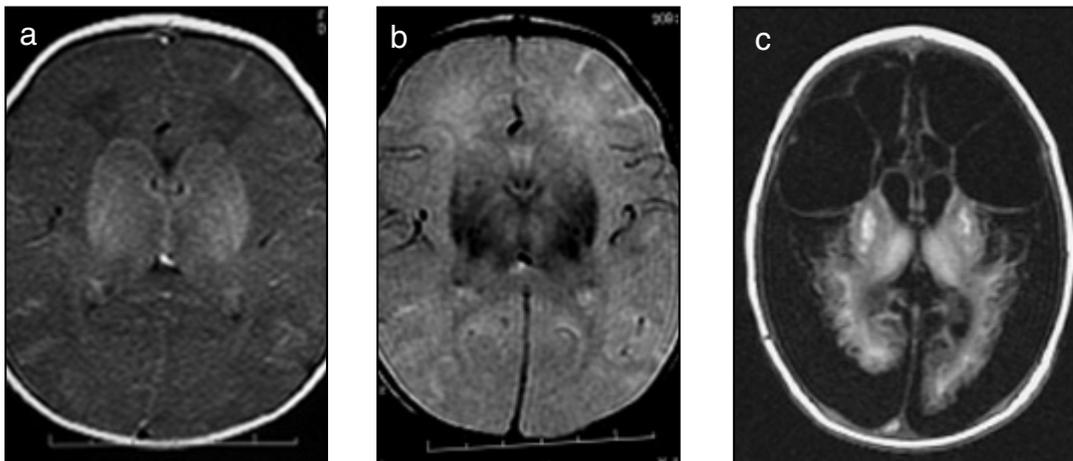
Figura 4. RM, immagini assiali T1 (a) e T2-dipendenti (b). Nato a termine di 3 giorni con storia di sofferenza ipossico-ischemica di tipo "moderato". In sede parietale parasagittale bilaterale si rileva un'alterazione di segnale (relativa ipointensità in T1 e iperintensità in T2) compatibile con edema cerebrale.



dorsale del mesencefalo, aree caratterizzate da intensa attività metabolica e alta richiesta energetica in epoca perinatale (5,18). In fase acuta (1° e 2° giorno) queste alterazioni appaiono in genere ipointense nelle immagini T1-dipendenti e iperintense in quelle T2-dipendenti; dopo 2-3 giorni possono apparire iperintense in T1 ed eventualmente ipointense in T2 dopo 6-10 giorni (Figura 5a, b). Gli esiti a distanza sono caratterizzati da ipotrofia dei nuclei della base e della corteccia, associata alla possibile presenza di cavitazioni nei casi più gravi (18) (Figura 5c).

Le alterazioni di tipo ipossico-ischemico più frequenti nei prematuri rientrano nel quadro conosciuto come leucomalacia periventricolare. Tali alterazioni sono state inizialmente attribuite ad insulti di tipo

Figura 5. RM, immagini assiali T1-dipendenti (a,c) e T2-dipendenti (b). Neonato con storia di asfissia perinatale. A 3 giorni di vita (a,b) il diffuso segnale ipointenso in T1 (scarsa differenziazione tra corteccia e sostanza bianca sottocorticale), la scomparsa dei solchi e le piccole dimensioni dei ventricoli denotano una condizione di grave edema cerebrale diffuso. Anomalo segnale iperintenso in T1 e ipointenso in T2 dei nuclei della base; la netta ipointensità in T2 già evidente a 3 giorni di vita potrebbe far sospettare gravi fenomeni di asfissia profonda iniziati anche prima della nascita. Un esame di controllo effettuato dopo 23 giorni (c) dimostra gravissime alterazioni caratterizzate da grosse cavitazioni frontali, involuzione delle restanti porzioni degli emisferi cerebrali, ipotrofia e anomalo segnale iperintenso nei nuclei lenticolari.



ipossico-ischemico in territori "di confine", che nell'encefalo immaturo si situerebbero in prossimità delle pareti dei ventricoli. Più recenti studi hanno confutato questa teoria, non avendo dimostrato arterie profonde a decorso "ventriculofugo" e, d'altra parte, ipotizzando teorie eziopatogenetiche alternative, basate su ipotesi infettive, sulla vulnerabilità selettiva degli oligodendrociti associata ad una eventuale assonopatia del feto (4,36-39).

Nella leucomalacia periventricolare i reperti RM possono essere variegati, in relazione non tanto alle ipotizzate e possibili differenze nel meccanismo dell'insulto, quanto al tempo intercorso tra lo insulto stesso e l'esecuzione dell'esame.

Alterazioni periventricolari puntiformi e diffuse, caratterizzate da segnale particolarmente iperintenso nelle immagini T1-dipendenti e ipointenso nelle immagini T2-dipendenti sono state riferite a fasi relativamente precoci dall'insulto (Figura 6); i reperti ipointensi in T2 non risaltano prima della 34^a settimana, in relazione alla fisiologica presenza delle bande ipointense periventricolari precedentemente descritte (18). Sono più difficili da diagnosticare in fase acuta lesioni relativamente ipointense in T1 e iperintense in T2, che possono confondersi con il segnale analogo e tipico della sostanza bianca del prematuro (4,18). In fase subacuta sono invece facilmente riconoscibili piccole cavitazioni periventricolari, che possono essere poi "inglobate" nei ventricoli. Sono invece tipici e patognomonici i reperti RM riferibili agli esiti a distanza della leucomalacia periventricolare, più frequenti nella parte posteriore degli emisferi cerebrali. Essi sono caratterizzati da riduzione di spessore e ritardo di mielinizzazione della sostanza bianca periventricolare, associata a dilatazione ex-vacuo dei ventricoli che possono avere irregolari profili di tipo "festonato" ed assumono aspetto parallelo, di tipo cosiddetto "colpocefalico", in sede parieto-occipitale (Figura 7). Si riconoscono infine ipoplasia del corpo calloso, in particolare del corpo e dello splenio, e discreta dilatazione dei solchi emisferici in corrispondenza delle regioni alterate (4,18).

La DWI sembra più sensibile delle sequenze convenzionali nelle fasi precoci delle alterazioni ipossico-ischemiche sia del nato a termine che del prematuro (1,3,6,8,26,40). La riduzione della diffusione e dell'ADC nelle fasi iperacute dell'insulto ischemico è verosimilmente causata da accumulo intracellulare di macromolecole e dall'edema citotossico (1). Le alterazioni della diffusione sono particolarmente evidenti nei primi 4 giorni dall'evento acuto e si riducono alla fine della prima settimana - cosiddetta "pseudonormalizzazione" - quando divengono evidenti le alterazioni nell'imaging convenzionale (3,6). Gravi lesioni della sostanza grigia profonda possono presentare minore riduzione della diffusione rispetto ad altrettante gravi lesioni della sostanza bianca (6). In alcuni

Figura 6. RM, immagini assiali T1 (a) e T2-dipendenti (b). Puntiformi alterazioni di segnale (iperintense in T1 e ipointense in T2) in sede periventricolare, compatibili con leucomalacia periventricolare in fase subacuta-cronica.

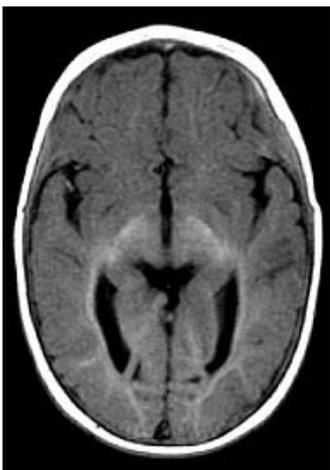
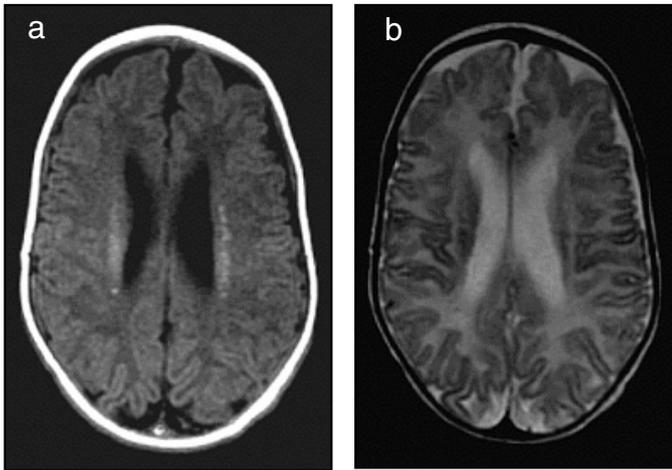
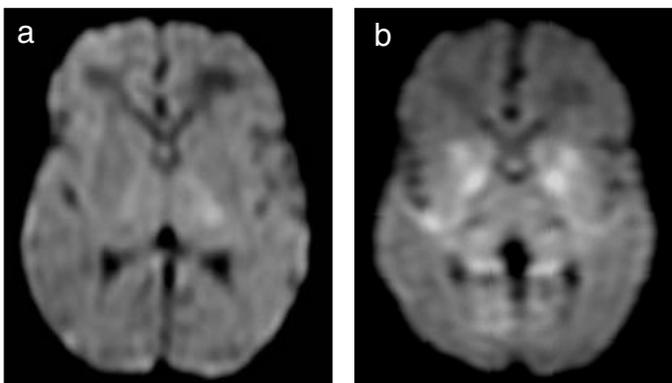


Figura 7. RM, immagine assiale T1-dipendente. Esiti stabilizzati di leucomalacia periventricolare, caratterizzati da dilatazione "ex vacuo" dei corni occipitali dei ventricoli laterali e riduzione di spessore della sostanza bianca adiacente.

Figura 8. RM, immagini assiali dipendenti dalla "diffusione". Encefalopatia perinatale in nato a termine. La DWI non dimostra alterazioni nel primo girone di vita (a), mentre in quarta giornata (b) il segnale iperintenso nei nuclei della base esprime riduzione della diffusione e verosimile edema citotossico.



casi di encefalopatia ipossico-ischemica l'anomala riduzione della diffusione non è stata descritta prima di 72 ore (8) (Figura 8).

Esperienze preliminari riportano invece come la MRS sia più precoce della DWI nella diagnosi dell'asfissia perinatale fin dal primo giorno, quando nelle aree ischemiche sarebbero già documentabili anomali reperti di incremento del lattato e riduzione dell'N-acetil-asparato (10).

Le lesioni ischemiche focali si verificano in maggioranza nei nati a termine, ove si manifestano frequentemente con crisi epilettiche. L'etiologia comprende malattie cardiache, fenomeni embolici, infezioni, anomalie della coagulazione; la causa di molti infarti neonatali resta comunque sconosciuta. Come nello stroke dell'adulto, la DWI è più precocemente sensibile della RM convenzionale, grazie alla dimostrazione dell'edema citotossico; invece, la "pseudonormalizzazione" dell'anomalia della diffusione si verifica prima nell'infarto del neonato rispetto a quello dell'adulto (5). Molto spesso l'infarto interessa il territorio di distribuzione della arteria cerebrale media e dei suoi principali rami, la cui occlusione può essere ben dimostrata dall'angio-RM (3,5). Studi di PWI hanno descritto reperti sia di ipo che di iperperfusione nelle lesioni ischemiche del neonato: ciò potrebbe essere determinato dal momento di esecuzione dell'esame rispetto all'epoca dell'insulto e da fenomeni di riperfusione nelle aree ischemiche (3).

Emorragie

Le emorragie spontanee sono rare nei nati a termine. Cause più frequenti sono l'emorragia dei plessi corioidei ed emorragie intraparenchimali causate da trombosi venose. In quest'ultimo caso è sempre consigliabile eseguire un'angio-RM per la valutazione delle principali strutture venose superficiali e profonde (18).

I fenomeni emorragici sono più frequenti nei prematuri, ove possono essere riscontrate emorragie intraventricolari e/o della matrice germinativa (4,18). Le componenti emorragiche intraparenchimali appaiono in genere iperintense in T1 e ipointense in T2 (4). Le emorragie intraventricolari sono facilmente diagnosticate dagli esami ultrasonografici (US); in questi casi la RM è più importante nella valutazione dell'idrocefalo post-emorragico, in particolare per la ricerca di coaguli intraventricolari che possono ostacolare la circolazione liquorale (18). Sempre nei prematuri possono essere riscontrate emorragie intraparenchimali puntiformi nella sostanza bianca, di cui è possibile la natura ischemico-emorragica per le variabili caratteristiche del segnale nelle immagini T2-dipendenti.

Patologia infettiva

Tra le infezioni del complesso TORCH (toxoplasmosis, others, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex virus) l'infezione da herpes simplex virus è quella che più frequentemente si presenta con segni neurologici alla nascita (5). La RM evidenzia edema cerebrale diffuso con scarsa distinzione tra sostanza grigia e sostanza bianca; come nell'encefalopatia ipossico-ischemica può rilevarsi anomalo segnale iperintenso in T1 nella corteccia e nei nuclei della base (18).

Le alterazioni da cytomegalovirus dipendono dal momento in cui si verifica l'infezione. Se avviene nei primi mesi di gravidanza si possono riscontrare microcefalia, idrocefalo, calcificazioni periventricolari e anomalie corticali; in fasi più tardive sono tipiche le alterazioni della sostanza bianca e lesioni pseudo-cistiche temporali (18) (Figura 9).

In caso di toxoplasmosi, la RM è più sensibile della tomografia computerizzata (TC) nella diagnosi delle lesioni non calcificate, spesso

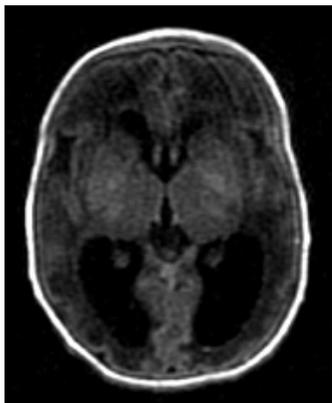


Figura 9. RM, immagine assiale T1-dipendente. Neonato di 7 giorni con infezione prenatale da cytomegalovirus. Idrocefalo, anomala ipointensità della sostanza bianca ed aspetto di tipo "lissencefalico" della corteccia.



Figura 10. RM, immagine assiale T1-dipendente ottenuta dopo mdc. Nato a termine di 22 giorni con infezione da Lysteria. L'anomala assunzione del contrasto delle meningi (freccie) è compatibile con tessuto flogistico. Possibile condizione di edema, viste le piccole dimensioni dei ventricoli e la scarsa visibilità dei solchi.

caratterizzate da assunzione di MDC. Assunzione contrastografica meningeale ed endependimale, edema, emorragie ed infarti possono essere rilevati nelle meningiti batteriche, da Escherichia Coli, Streptococco, Lysteria monocytogenes, Stafilococco Aureo (5,18) (Figura 10).

La DWI è particolarmente utile nella diagnosi differenziale delle lesioni di tipo ascessuale, caratterizzate da netta riduzione della diffusione al contrario di altre lesioni di tipo cistico, ad esempio necrotico-tumorali (26).

Malattie metaboliche

RM convenzionale, DWI e MRS sono particolarmente utili nella diagnosi differenziale delle assai numerose malattie metaboliche, molte delle quali caratterizzate da aspetti abbastanza tipici alla RM. Le lesioni tipiche di queste malattie sono molto frequentemente simmetriche, come nella encefalopatia ipossico-ischemica. Alcune alterazioni metaboliche prediligono la sostanza bianca, altre la sostanza grigia profonda, altre ancora, come le encefalopatie mitocondriali possono colpire entrambe. La DWI e la MRS forniscono elementi utili alla precocità e specificità della diagnosi, come ad esempio l'elevato "picco" del lattato nelle encefalopatie mitocondriali (5,18).

Traumi perinatali

Il trauma intrapartum può causare gravi lesioni come ematomi sottodurali (Figura 11). Se localizzati in fossa cranica posteriore essi possono provocare compressione del tronco encefalico con prognosi

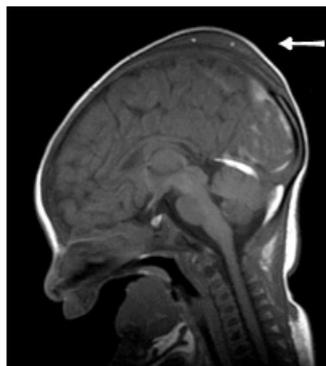


Figura 11. RM, immagine sagittale T1-dipendente. Reperti iperintensi attorno al verme cerebellare riferibili ad ematoma sottodurale. Cefaloematoma (freccia).

infausta. La TC può ancora essere sufficiente nella diagnosi delle gravi lesioni emorragiche post-traumatiche, ma la RM offre indubbiamente il vantaggio della multiplanarità e di una migliore analisi della fossa cranica posteriore (5).

DISCUSSIONE

La RM ha evidenti potenzialità nella diagnostica dell'encefalopatia perinatale. Una delle maggiori difficoltà del neuroradiologo è stabilire la differenza tra quadri normali e patologici, in relazione alle repentine variazioni del cervello del neonato, sia fisiologiche, determinate dalla maturazione cerebrale, sia patologiche, causate dall'evoluzione delle lesioni dalla fase acuta alla fase cronica. Per stabilire il concetto di normalità occorre basarsi sull'esperienza e sui dati della letteratura. E' comunque assai difficile poter contare su campioni completamente normali sotto ogni aspetto: infatti esistono sempre motivazioni cliniche per sottoporre un neonato a RM e, d'altra parte, anche i casi definiti "controllo" dalla letteratura sono pur sempre casi patologici in senso lato (8). Per tale motivo gioca un ruolo fondamentale l'esperienza, raggiungibile soltanto con la pratica frequente della neuroradiologia pediatrica.

Notizie cliniche dettagliate sono indispensabili per l'interpretazioni dei quadri. Lesioni simili per sede e segnale possono avere eziologie completamente diverse. Ad esempio encefalopatie metaboliche possono simulare quadri di asfissia perinatale; errori del metabolismo devono essere sospettati quando non sono documentati eventi intrapartum sufficienti a spiegare il grado di encefalopatia o in caso di persistente ipoglicemia o lattico-acidosi (5).

Molto spesso lesioni di differente eziologia possono essere bilaterali e simmetriche; pertanto esse non vanno confuse con normali aspetti legati al processo di mielinizzazione, e viceversa (3).

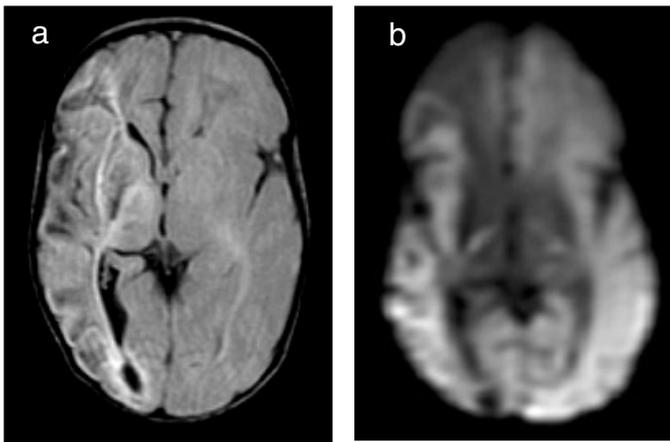
Le difficoltà diagnostiche ed interpretative possono aumentare in caso di quadri sovrapposti di diversa eziologia o di insulti della stessa natura che si verificano in tempi diversi, anche durante la vita interauterina, e si manifestano quindi con lesioni in diverso stadio evolutivo (Figura 12).

La corretta interpretazione del quadro neuroradiologico dipende anche dall'esatta conoscenza non solo dell'età anagrafica, ma anche dell'età gestazionale del paziente; occorre infatti valutare lo

aspetto del cervello correlandolo con il grado di prematurità e la corrispondente maturazione cerebrale. Studi RM hanno comunque dimostrato un differente aspetto tra il cervello normale di un prematuro ad un'età equivalente al termine e quello di un nato a termine, confermando differenze dello sviluppo dell'encefalo ex utero (4).

L'interpretazione dei reperti è inoltre influenzata dal momento in cui viene eseguito l'esame rispetto al momento dell'insulto. Nel neonato la RM viene eseguita raramente in fase acuta, soprattutto a causa dei

Figura 12. RM, immagini assiali: sequenza FLAIR-T2 (a) e DWI (b). Nato a termine di 4 giorni; storia di grave sofferenza fetale e convulsioni neonatali. L'ipotrofia dell'emicrania e dell'emisfero cerebrale destro, associata a dilatazione del corno occipitale ed anomalo segnale iperintenso periventricolare sono espressione di un insulto non recente intervenuto nelle ultime fasi della gravidanza. A sinistra la scarsa visibilità dei solchi e del ventricolo e la scarsa differenziazione tra sostanza grigia e bianca potrebbe essere compatibile con edema cerebrale da lesione ischemica recente (a). La bilaterale riduzione della diffusione (b), se analizzata isolatamente, non consente di differenziare tra loro la lesione acuta caratterizzata dall'edema e quella cronica dalla gliosi. A destra la riduzione della diffusione potrebbe comunque essere determinata sia da tessuto di tipo gliotico-cicatrizziale, sia da una "sovrapposizione" di una lesione ischemica recente.



problemi legati al trasporto e all'assistenza del piccolo paziente encefalopatico, specie se prematuro (18). Molti dati della letteratura si basano su esami eseguiti nei primi giorni di vita, in assenza di una comparabile distanza dal sospettato momento dell'insulto (6,8,9,29,31,40). Reperti RM di asfissia neonatale sono stati peraltro descritti in fase acuta - 6 ore dall'evento - in un paziente in cui erano sicuramente noti il momento e la durata dell'insulto (41).

La DWI è sicuramente più sensibile della RM convenzionale nella diagnosi precoce delle lesioni di tipo ipossico-ischemico, ma occorre tenere presente la possibilità di falsi negativi nelle prime ore, la successiva fase di "pseudonormalizzazione" dovuta all'evoluzione dell'edema citotossico e le difficoltà interpretative causate dalla coesistenza di lesioni precedenti (6,8,9,32,41).

La corretta analisi delle immagini dipendenti dalla diffusione merita altre considerazioni di tipo tecnico. Nei casi normali queste immagini non consentono la differenziazione tra sostanza grigia e sostanza bianca, che diviene invece pronunciata in condizioni ipossico-ischemiche. Occorre pertanto visualizzare e documentare le immagini utilizzando un'adeguata finestra della scala dei grigi (7). Errori possono essere evitati rappresentando correttamente il cervelletto, frequentemente risparmiato dal danno ipossico-ischemico (6).

Conoscere il momento dell'insulto è fondamentale per l'interpretazione del quadro RM, per eseguire l'esame nel momento più corretto e per impiegare le varie tecniche disponibili sulla base dei loro limiti temporali. Spesso però il "timing" dell'insulto non è conosciuto e addirittura ne viene richiesta al neuroradiologo una possibile stima sulla base del quadro RM. Ciò si verifica in particolare per stabilire o escludere un'eventuale correlazione con un insulto intrapartum.

Il maggiore impiego della RM fetale contribuirà a fornire ulteriori ele-

menti sul momento dell'insulto; lesioni di tipo ischemico del feto sono state infatti dimostrate intorno alla 28^a settimana (42).

Uno studio su un'ampia casistica di neonati con encefalopatia perinatale sottoposti a RM suggerisce che la maggioranza delle lesioni, di tipo ipossico-ischemico, si verifica nel periodo immediatamente perinatale (43). Quest'analisi potrebbe comunque essere viziata dalle modalità di selezione dei pazienti ed occorre comunque considerare una più vasta gamma di ipotesi eziologiche di inaspettata natura oltre a quella dell'asfissia perinatale (44). Ad esempio sono state recentemente chiamate in causa alterazioni placentari come responsabili di morbilità e mortalità perinatale e di leucomalacia periventricolare (45,46).

La MRS sembra offrire una maggior sensibilità della DWI nella diagnosi di encefalopatia ipossico-ischemica nel primo giorno di vita (10). Quadri negativi o scarsamente indicativi forniti dalla RM convenzionale e dalla DWI associati a reperti positivi della MRS potrebbero quindi fornire utili elementi per confermare o sconfessare con relativa precisione il sospetto di una lesione acuta, causata da un insulto recente.

La definizione del corretto timing dell'insulto è comunque utile non solo all'ostetrico e al medico legale, ma anche al neonatologo. La diagnosi precoce e l'associazione delle varie tecniche nelle prime ore e nei primi giorni di vita è particolarmente importante nell'individuazione di una possibile "finestra" terapeutica, anche in relazione al fenomeno temporale della cosiddetta "biphasic energy failure" tipico dell'encefalopatia ipossico-ischemica perinatale (10,47).

Per questi motivi potrebbe essere particolarmente utile eseguire l'esame RM già nel primo giorno di vita o in ogni caso nel più breve tempo possibile dall'insulto, per fornire un'"istantanea" dello encefalo neonatale e documentare eventuali reperti che siano semeiologicamente databili prima della nascita.

La RM fornisce utili elementi anche per esprimere un giudizio prognostico, particolarmente importante per i genitori e i familiari del piccolo paziente (20,21). Negli esiti a distanza della encefalopatia perinatale tecniche avanzate quali la fMR possono essere applicate nel bambino più grande per valutare lo sviluppo psico-motorio e la riorganizzazione corticale conseguente alle lesioni riportate (48). La fMR potrebbe quindi rivelarsi particolarmente utile nell'elaborazione di programmi di riabilitazione.

La RM rappresenta sempre un'esame di seconda scelta rispetto all'esame US (49,50). Tuttavia la RM consente una migliore differenziazione delle lesioni ed è più precisa nel definire sede ed estensione delle alterazioni di tipo ipossico-ischemico (51). Con la RM sono più facilmente diagnosticabili piccole lesioni della sostanza bianca o localizzate in fossa cranica posteriore e, in generale, lesioni di scarsa entità (22,52,53). Reperti US negativi in fase precoce non possono escludere lesioni ischemiche focali (54). La RM è inoltre meno operatore-dipendente e consente un maggior accordo tra osservatori diversi (49).

CONCLUSIONI

La RM rappresenta uno strumento importante nella diagnostica dell'encefalopatia perinatale; essa contribuisce a fornire utili elementi per chiarire eziologia, prognosi, terapia, riabilitazione e problematiche medico-legali.

L'esatto momento dell'insulto non può tuttavia essere determinato con estrema precisione: i limiti della metodica consentono soltanto un'approssimazione che può variare da un minimo di uno o pochi giorni a più settimane, in un arco temporale comunque ben più lungo della durata del parto.

L'impiego di tecniche RM sempre più sofisticate e l'interpretazione di

quadri complessi richiedono un'esperienza specifica nel campo della neuroradiologia pediatrica.

Il neuroradiologo deve eseguire l'esame in modo tecnicamente corretto e stilare un referto che descriva accuratamente i reperti. La diagnosi di natura e meccanismi eziopatogenetici vanno eventualmente e chiaramente indicati soltanto come ipotesi probabilistiche. La diagnosi finale deve infatti scaturire dall'epicrisi collegiale tra neuroradiologo, ostetrico e neonatologo.

Questo approccio implica un'attività interdisciplinare e continue necessità di aggiornamento: il clinico deve sapere cosa richiedere e cosa pretendere dalla RM, il neuroradiologo come eseguire l'esame, cosa ricercare e come refertare.

Molti progressi sono ancora ipotizzabili nella tecnica e nell'interpretazione della RM in epoca neonatale. In particolare, allo scopo di miglio-

rare la diagnostica dell'encefalopatia perinatale sarebbe auspicabile aumentare il numero delle osservazioni. La RM potrebbe essere eseguita già in gravidanza al momento del sospetto di una sofferenza fetale. Successivamente potrebbe essere effettuata alla nascita e ancora entro la prima settimana per analizzare la fase acuta e subacuta, dopo un mese per stabilire gli esiti e fornire un preciso indirizzo prognostico, ed infine dopo un anno per valutare il grado di maturazione cerebrale.

Il numero delle osservazioni contribuisce ad aumentare le conoscenze per evitare errori. Anche Leonardo da Vinci commise degli errori nella sua pur dettagliata rappresentazione del feto e della placenta umana, probabilmente perché poté eseguire una sola dissezione di una donna gravida (55).

BIBLIOGRAFIA

1. Huppi PS, Inder TE. *Magnetic resonance techniques in the evaluation of the perinatal brain: recent advances and future directions. Semin Neonatol.* 2001; 6:195-210
2. Prayer D, Brugger PC, Prayer L. *Fetal MRI: techniques and protocols. Pediatr Radiol* 2004; 34:685-93
3. Rutherford M, Ward P, Allsop J, et al. *Magnetic resonance imaging in neonatal encephalopathy. Early Hum Dev* 2005; 81:13-25
4. Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan FM, et al. *Magnetic resonance imaging of preterm brain injury. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88:F269-74
5. Khong PL, Lam BC, Tung HK, et al. *MRI of neonatal encephalopathy. Clin Radiol* 2003; 58:833-44
6. Rutherford M, Counsell S, Allsop J, et al. *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in term perinatal brain injury: a comparison with site of lesion and time from birth. Pediatrics* 2004; 114:1004-14
7. McKinney AM, Teksam M, Felice R, et al. *Diffusion-weighted imaging in the setting of diffuse cortical laminar necrosis and hypoxic-ischemic encephalopathy. AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25:1659-65
8. Wolf RL, Zimmerman RA, Clancy R, et al. *Quantitative apparent diffusion coefficient measurements in term neonates for early detection of hypoxic-ischemic brain injury: initial experience. Radiology* 2001; 218:825-33
9. Forbes KP, Pipe JG, Bird R. *Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: detection with diffusion-weighted MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:1490-6
10. Barkovich AJ, Westmark KD, Bedi HS, et al. *Proton spectroscopy and diffusion imaging on the first day of life after perinatal asphyxia: preliminary report. AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:1786-94
11. Ferriero DM. *Neonatal brain injury. N Engl J Med* 2004; 351:1985-95
12. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, et al. *Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. J Pediatr* 2005; 146:453-60
13. Nelson KB, Leviton A. *How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? Am J Dis Child* 1991; 145:1325-31
14. MacLennan A. *A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. BMJ* 1999; 319:1054-9
15. Schneider H. *Birth asphyxia - an unsolved problem of perinatal medicine. Z Geburtshilfe Neonatol* 2001; 205:205-12
16. Low JA. *Determining the contribution of asphyxia to brain damage in the neonate. J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30:276-86
17. Scher M. *Perinatal asphyxia: timing and mechanisms of injury in neonatal encephalopathy. Curr Neurol Neurosci Rep* 2001; 1:175-84
18. Triulzi F, Baldoli C, Parazzini C. *Neonatal MR imaging. Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001; 9:57-82
19. Haataja L, Mercuri E, Guzzetta A, et al. *Neurologic examination in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy at age 9 to 14 months: use of optimality scores and correlation with magnetic resonance imaging findings. J Pediatr* 2001; 138:332-7
20. Coskun A, Lequin M, Segal M, et al. *Quantitative analysis of MR images in asphyxiated neonates: correlation with neurodevelopmental outcome. AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:400-5
21. Cowan F. *Outcome after intrapartum asphyxia in term infants. Semin Neonatol* 2000; 5:127-40
22. O'Shea TM, Counsell SJ, Bartels DB, et al. *Magnetic resonance and ultrasound brain imaging in preterm infants. Early Hum Dev* 2005; 81:263-71
23. Bluml S, Friedlich P, Erberich S, et al. *MR imaging of newborns by using an MR-compatible incubator with integrated radiofrequency coils: initial experience. Radiology* 2004; 231:594-601
24. Sie LT, Barkhof F, Lafeber HN, et al. *Value of fluid-attenuated inversion recovery sequences in early MRI of the brain in neonates with a perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Eur Radiol* 2000; 10:1594-601
25. Beaulieu C. *The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. NMR Biomed* 2002; 15:435-55
26. Mascalchi M, Filippi M, Floris R, et al. *Diffusion-weighted MR of the brain: methodology and clinical application. Radiol*

- Med* 2005; 109:155-97
28. Arzoumanian Y, Mirmiran M, Barnes PD, et al. Diffusion tensor brain imaging findings at term-equivalent age may predict neurologic abnormalities in low birth weight preterm infants. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1646-53
 29. Forbes KP, Pipe JG, Bird CR. Changes in brain water diffusion during the 1st year of life. *Radiology* 2002; 222:405-9
 30. Takeoka M, Soman TB, Yoshii A, et al. Diffusion-weighted images in neonatal cerebral hypoxic-ischemic injury. *Pediatr Neurol* 2002; 26:274-81
 31. Bydder GM, Rutherford MA, Cowan FM. Diffusion-weighted imaging in neonates.
 32. *Childs Nerv Syst* 2001; 17:190-4
 33. Robertson RL, Ben-Sira L, Barnes PD, et al. MR line-scan diffusion-weighted imaging of term neonates with perinatal brain ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:1658-70
 34. Barkovich AJ, Ferriero DM. Line-scan diffusion imaging of term neonates with perinatal brain ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:1577-9
 35. Born AP, Miranda MJ, Rostrup E, et al. Functional magnetic resonance imaging of the normal and abnormal visual system in early life. *Neuropediatrics* 2000; 31:24-32
 36. Counsell SJ, Kennea NL, Herlihy AH, et al. T2 relaxation values in the developing preterm brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1654-60
 37. Battin MR, Maalouf EF, Counsell SJ, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in very preterm infants: visualization of the germinal matrix, early myelination, and cortical folding. *Pediatrics* 1998; 101:957-62
 38. Nelson MD Jr, Gonzalez-Gomez I, Gilles FH. The search for human telencephalic ventriculofugal arteries. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12:215-22
 39. Rezaie P, Dean A. Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *Neuropathology* 2002; 22:106-32
 40. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* 2001; 50:553-62
 41. Dammann O, Hagberg H, Leviton A. Is periventricular leukomalacia an axonopathy as well as an oligopathy? *Pediatr Res* 2001; 49:453-7
 42. Bozzao A, Di Paolo A, Mazzoleni C, et al. Diffusion-weighted MR imaging in the early diagnosis of periventricular leukomalacia. *Eur Radiol* 2003; 13:1571-6
 43. Soul JS, Robertson RL, Tzika AA, et al. Time course of changes in diffusion-weighted magnetic resonance imaging in a case of neonatal encephalopathy with defined onset and duration of hypoxic-ischemic insult. *Pediatrics* 2001; 108:1211-4
 44. Garel C, Delezoide AL, Elmaleh-Berges M, et al. Contribution of fetal MR imaging in the evaluation of cerebral ischemic lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25:1563-8
 45. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 2003; 361:736-42
 47. Johnston MV. MRI for neonatal encephalopathy in full-term infants. *Lancet* 2003; 361:713-4
 48. Borradori Tolsa C, Zimine S, Warfield SK, et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res* 2004; 56:132-8
 49. Kumazaki K, Nakayama M, Sumida Y, et al. Placental features in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Pediatrics* 2002; 109:650-5
 50. Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1997; 100:1004-14
 51. Chu D, Huttenlocher PR, Levin DN, et al. Reorganization of the hand somatosensory cortex following perinatal unilateral brain injury. *Neuropediatrics* 2000; 31:63-9
 52. Miller SP, Ceppi Cozzio C, Goldstein RB, et al. Comparing the diagnosis of white matter injury in premature newborns with serial MR imaging and transfontanel ultrasonography findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1661-9
 53. Blankenberg FG, Loh NN, Bracci P, et al. Sonography, CT, and MR imaging: a prospective comparison of neonates with suspected intracranial ischemia and hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:213-8
 54. Sie LT, van der Knapp MS, van Wezel-Meijler G, et al. Early MR features of hypoxic-ischemic brain injury in neonates with periventricular densities on sonograms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:852-61
 55. Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ, et al. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics* 2001; 107:719-27
 56. Debillon T, N'Guyen S, Muet A, et al. Limitations of ultrasonography for diagnosing white matter damage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F275-9
 57. Cowan F, Mercuri E, Groenendaal F, et al. Does cranial ultrasound imaging identify arterial cerebral infarction in term neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90:F252-6
 58. Cataldi L, Fanos V. Leonardo da Vinci and his studies on the human fetus and the placenta. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2000; 71 Suppl 1:405-6