

# VALORE E LIMITI DELLE INDAGINI STRUMENTALI NELLA DIAGNOSTICA DELLA ENCEFALOPATIA NEONATALE

Gloria Cristofori, Lalla Tamisari, Pietro Guerrini

U.O. di Terapia Intensiva Neonatale. Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale.

Università degli Studi di Ferrara

*Indirizzo per corrispondenza:* Dott.ssa Gloria Cristofori

U.O. di Terapia Intensiva Neonatale. Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi di Ferrara.

Corso Giovecca, 203 - Ferrara

tel: +39 0532 236282; fax: +39 0532 203188; e-mail: gloria.cri@virgilio.it

## ABSTRACT

Neonatal encephalopathy is a clinical complex manifested by difficulty with initiating and maintaining respiration, depression of tone and reflexes, subnormal levels of consciousness and often by seizures, in the first week of life. The etio-pathogenic factors responsible of this syndrome are perinatal hypoxic-ischemic events, cerebral malformations, infections, metabolic or genetic diseases and traumatic lesions. Cranial ultrasounds, computed tomography and brain magnetic resonance are the neuroimaging techniques mostly used to study newborn cerebral morphology. Furthermore, EEG is helpful to assess cerebral maturation and functional disorders. This paper deals with the diagnostic use of ultrasounds and EEG in neonatal encephalopathy. These techniques are convenient and safe, are very helpful to study neonates with neurologic disorders in the first days of life, and allow the most correct therapeutic and prognostic approach.

**Key words:** *neonatal encephalopathy; Cranial ultrasound; Electroencephalography*

## RIASSUNTO

L'encefalopatia neonatale è un quadro clinico caratterizzato da disturbi della reattività, del tono e della motilità associato a difficoltà respiratoria, di alimentazione e ad eventuali convulsioni nella prima settimana di vita. Tra i diversi fattori eziopatogenetici responsabili di tale sindrome clinica, si identificano, oltre agli eventi ipossico-ischemici perinatali, malformazioni cerebrali, infezioni, malattie metaboliche, malattie genetiche e traumi. Attualmente l'ecografia cerebrale, la tomografia assiale computerizzata e la risonanza magnetica cerebrale sono le tecniche di neuroimaging più utilizzate per lo studio morfologico dell'encefalo neonatale. L'elettroencefalogramma permette inoltre di documentare il grado di maturazione cerebrale ed eventuali anomalie funzionali. Questo articolo presenta le possibilità diagnostiche dell'ecografia cerebrale e dell'EEG in corso di encefalopatia neonatale. Queste tecniche, di basso costo e di minima invasività, permettono lo studio del neonato con disturbi neurologici sin dai primi giorni di vita, favorendo un orientamento diagnostico, terapeutico e prognostico sempre più precoce ed adeguato.

**Parole chiave:** *encefalopatia neonatale; Ecografia cerebrale; Elettroencefalografia*

## INTRODUZIONE

L'encefalopatia neonatale è un quadro clinico caratterizzato da disturbi della reattività, del tono e della motilità associato a difficoltà respiratoria, di alimentazione e ad eventuali convulsioni nella prima settimana di vita (1). Tale condizione, che è generalmente riferita al neonato a termine, può essere determinata da diversi fattori eziopatogenetici ed è gravata da elevata mortalità e morbilità (2,3).

La valutazione clinica del neonato a termine con encefalopatia neonatale è spesso insufficiente nel determinare l'eventuale presenza, la natura e l'entità della lesione cerebrale (4). Benché in passato l'insulto ipossico-ischemico perinatale fosse indicato come la causa più comune di encefalopatia, dati recenti della letteratura dimostrano come di fronte ad un disturbo neurologico del neonato a termine si imponga una diagnostica differenziale con altre cause di danno cerebrale fetoneonatale quali malformazioni, infezioni, anomalie o malattie metaboliche, malattie genetiche o traumi (5,6).

Attualmente, anche secondo le più recenti raccomandazioni dell'American Academy of Neurology, l'ultrasonografia transfontanelle, la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica cerebrale sono le tecniche di neuroimaging riconosciute più utili per lo studio morfologico dell'encefalo neonatale (5-8). Solo l'impiego combinato di tali tecniche, associate a dati anamnestici, clinici e neurofisiologici (elettroencefalografia e potenziali evocati), può tuttavia presentare un definitivo significato diagnostico e prognostico nella maggior parte dei soggetti con encefalopatia (4,8,9).

In particolare la letteratura degli ultimi anni è ormai concorde nel riconoscere alla risonanza magnetica cerebrale un valore insostituibile nell'iter diagnostico del neonato con patologia neurologica e ne raccomanda l'uso nella prima settimana di vita (3,5,7,8). Tale tecnica presenta tuttavia alcuni limiti: oltre all'elevato costo richiede, specie nei neonati più gravi, tempi e modalità assistenziali che solo pochi centri sono in grado di garantire (3). Nella pratica clinica è pertanto ancora preziosa ed indispensabile la possibilità di impiego di indagini strumentali applicabili al

letto del paziente, non invasive e eseguibili in maniera seriata, quali l'ecografia cerebrale e l'elettroencefalografia (7,10).

## ULTRASONOGRAFIA

L'ecografia cerebrale è in grado di esplorare l'encefalo neonatale e di valutarne l'integrità anatomica definendo le caratteristiche del sistema ventricolare, della sostanza bianca periventricolare e sottocorticale, dei nuclei della base, della sostanza grigia corticale con esclusione delle regioni più periferiche e degli spazi pericerebrali (7,10). Sono pertanto ecograficamente diagnosticabili malformazioni, tumori, cisti, ventricoliti, anomalie vascolari, calcificazioni, emorragie intraventricolari ed intraparenchimali, ematomi subdurali ed emorragie cerebellari e della fossa posteriore (7,10). Per le sue caratteristiche di facile applicabilità e di ripetibilità, l'ecografia permette inoltre di monitorare una lesione dalla sua fase acuta sino all'eventuale esito stabilizzato. Questo può essere di evidente utilità anche per la conoscenza del processo eziopatogenetico e fisiopatologico responsabile della definitiva lesione cerebrale.

Sono riconosciute come lesioni acute da insulto perinatale alterazioni ecografiche quali:

- iperecogenicità diffusa con perdita della distinzione cortico-sottocorticale, dei solchi e delle circonvoluzioni associata a sistema ventricolare virtuale, indicativa di edema cerebrale (11,12);
- iperecogenicità focali o multifocali, intraparenchimali o periventricolare, indicative di danno ischemico e/o emorragico focale (11-13);
- iperecogenicità dei nuclei della base, indicativa di ipossimia cerebrale (13,14);
- iperecogenicità intraventricolare od extracerebrali, indicative di emorragia recente.

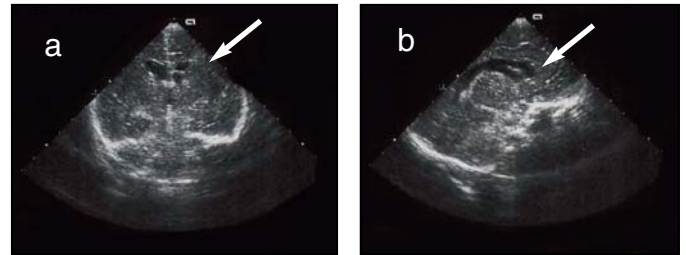
Le lesioni ecografiche, analogamente al danno anatomico, possono evolvere nel tempo o verso la normalizzazione, oppure verso la stabilizzazione di eventuali esiti. Alterazioni stabilizzate sono: ventricoli dilatati a profilo irregolare, lesioni cistiche (poroencefalia, cisti germinolitiche, leucomalacia periventricolare, encefalomalacia), allargamento della scissura interemisferica e degli spazi pericerebrali, marcata asimmetria ventricolare ed emisferica cerebrale o cerebellare, alterazioni della opercolarizzazione e dei solchi cerebrali, nonché alterazioni delle dimensioni delle circonvoluzioni e calcificazioni (14). Quando queste alterazioni sono presenti alla nascita sono compatibili con un danno prenatale oppure con anomalie di sviluppo; quando compaiono più tardivamente, in genere dopo il primo mese, sono suggestive di patologia perinatale. La datazione precisa dell'insulto è pertanto in funzione della possibilità di eseguire il più precocemente possibile l'indagine ultrasonografica e di monitorare l'evoluzione della lesione riscontrata.

### Malformazioni cerebrali

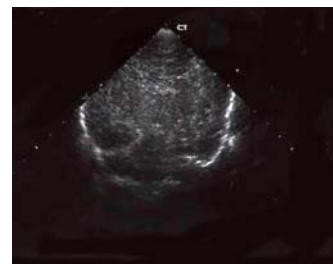
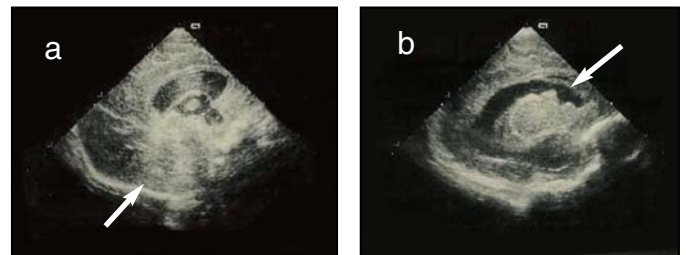
Un considerevole numero di malformazioni cerebrali, quali anencefalia ed idrocefalia, anomalie del corpo calloso, sindrome di Dandy Walker, sindrome di Arnold-Chiari ed agenesia del verme cerebellare, possono essere diagnosticate con l'ecografia fetale (7). L'ecografia neonatale può definire con maggior dettaglio le caratteristiche dell'encefalo malformato ed individuare ex novo quadri meno evidenti di anomalie strutturali quali agenesie parziali del corpo calloso, schizencefalia, polimicrogiria e pachigiria, lissencefalia ed eterotopie.

I pazienti con malformazioni cerebrali possono presentare difficoltà di adattamento alla nascita, disturbi della reattività e del tono muscolare, disturbi di alimentazione e convulsioni che mimano una encefalopatia neonatale acuta. Il decorso clinico si caratterizza tuttavia per la persistenza dei sintomi che rimangono immutati nelle epoche successive e che spesso evolvono in un quadro di paralisi cerebrale (15). Una quota

**M.N 36 settimane di età gestazionale; giorni 16. Ventricolite in neonato con sepsi e meningite da *Listeria Monocytogenes*. Taglio coronale anteriore (a) e longitudinale paramediano destro (b): ben visibile setto iperecogeno all'interno del corno frontale destro (freccia).**



**B.S. 32 settimane di età gestazionale; giorni 7. Encefalite in neonato con infezione congenita da CMV. Taglio longitudinale mediale (a): iperecogenicità diffusa con scarsa distinzione dei solchi e delle circonvoluzioni. Terzo ventricolo dilatato. Iperecogenicità irregolare cerebellare da emorragia cerebellare (freccia). Taglio longitudinale paramediano destro (b): iperecogenicità ed irregolarità della matrice germinale (freccia), discreta dilatazione del ventricolo laterale.**

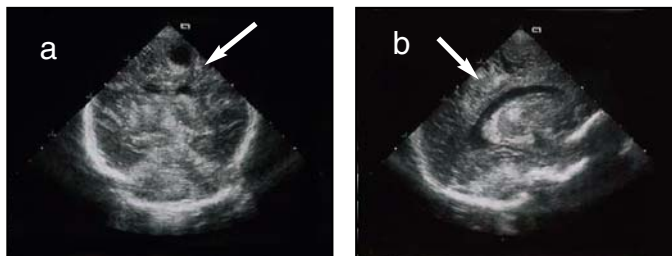


**B.S. 39 settimane di età gestazionale; giorni 3. Encefalopatia ipossico-ischemica grave. Taglio coronale anteriore: oblitterazione del sistema ventricolare, alterata ecogenicità di tutto il parenchima con assenza della distinzione delle scissure, dei solchi e delle circonvoluzioni. Quadro compatibile con edema cerebrale**

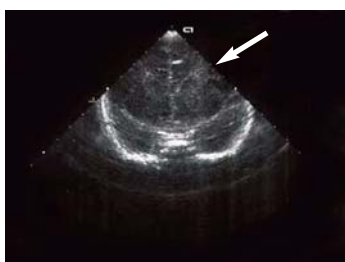


**B.S. 39 settimane di età gestazionale; giorni 38. Evoluzione di encefalopatia ipossico-ischemica. Taglio coronale anteriore: sistema ventricolare visualizzabile. Iperecogenicità bilaterale del talamo, iperecogenicità delle scissure e dei solchi con spessore delle circonvoluzioni ridotto. Quadro indicativo di grave danno dei nuclei della base ed iniziale atrofia cerebrale.**

**F.M.** 39 settimane di età gestazionale; mesi 2. Esiti di grave encefalopatia ipossico-ischemica. Taglio coronale mediano (a): ventricoli laterali ben visibili, iperecogenicità dei talami; encefalomalacia paramediana destra (freccia). Taglio longitudinale paramediano sinistro (b): iperecogenicità irregolare dei nuclei della base, encefalomalacia multicistica periventricolare (freccia)

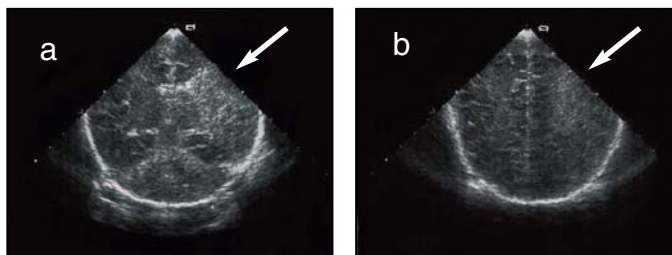


**M.J.** 42 settimane di età gestazionale; giorni 1. Malattia di Zellweger. Taglio coronale posteriore: ventricoli laterali paralleli ed irregolari, alterazioni del disegno corticale ed assenza della distinzione cortico-sottocorticale, compatibili con lissencefalia.



**B.V.** 39 settimane di età gestazionale; giorni 1. Infarto ischemico nel territorio della arteria cerebrale media destra. Taglio coronale anteriore: lieve iperecogenicità della regione periventricolare destra (freccia).

**B.V.** 39 settimane di età gestazionale; giorni 7. Infarto ischemico nel territorio della arteria cerebrale media destra. Taglio coronale anteriore (a): iperecogenicità irregolare del parenchima sottocorticale periventricolare destro. Taglio coronale posteriore (b): parenchima iperecogeno con perdita della distinzione cortico-sottocorticale.



di malformazioni cerebrali, più circoscritte, non presentano alcuna sintomatologia in epoca neonatale, queste possono essere documentate solo successivamente, a diverse epoche della vita, in caso di approfondimenti diagnostici per l'insorgenza di una sintomatologia neurologica (crisi convulsive, ritardo mentale, sordità o disturbi visivi) o come riscontri occasionali (16).

L'ecografia cerebrale neonatale, associata ad eventuali ulteriori segni clinici quali dismorfismi cranio-facciali, permette di porre con tempestività la diagnosi differenziale con le altre cause di encefalopatia e di scegliere le indagini laboratoristiche e strumentali adeguate all'inquadramento della patologia malformativa (15).

### Infezioni congenite e connatali

Dal punto di vista anatomico-patologico l'infezione da virus citomegalico determina meningoencefalite grave, vasculite con focolai ischemici intraparenchimali soprattutto a livello periventricolare, a cui segue poroencefalia, idrocefalia ed ipoplasia cerebellare e microcefalia (17). Gli aspetti ecografici sono differenti in relazione all'epoca di osservazione del paziente rispetto allo stadio della malattia. In fase precoce si potranno avere iperecogenicità dei solchi cerebrali e dell'ependima con focolai iperecogeni periventricolari; in fase tardiva sono caratteristiche immagini iperecogene di diverse dimensioni, spesso puntiformi, sia in sede periventricolare che in sede intraparenchimale, riferibili a calcificazioni, associate spesso a ventricolomegalia (18).

L'infezione da Toxoplasma determina meningoencefalite e vasculite con focolai periventricolari, ostruzione dell'acquedotto del Silvio ostruzione degli spazi liquorali subdurali con idrocefalia comunicante e calcificazioni subependimali e periventricolare diffuse (17). Tali lesioni determinano quadri ecografici sostanzialmente simili a quelli già descritti per l'infezione da virus citomegalico (18). Più caratteristiche sono le lesioni in corso di infezione da Rubellovirus, in cui si verificano focolai di necrosi calcifica da vasculite in zone peculiari quali i gangli della base, in corrispondenza dei quali l'ecografia evidenzia lesioni iperecogene puntiformi (18).

Le infezioni congenite di rado realizzano una sintomatologia neurologica neonatale, questa si può manifestare in corso di infezione recente, nei nati prematuri con basso peso alla nascita e si accompagna ad uno stato di compromissione generale e di insufficienza multiorgano.

Nelle infezioni batteriche connatali, i cui agenti più comuni sono E. Coli, Streptococco Beta Emolitico di Gruppo B e Listeria Monocitogenes, l'eventuale coinvolgimento neurologico è secondario alla sepsi ed è dovuto a meningite o meningoencefalite, i cui segni ecografici sono evidenti a 48-72 ore dopo l'inizio della sintomatologia (19). In fase acuta l'ultrasonografia transfontanellare rileva iperecogenicità ependimale, materiale iperecogeno adeso alla superficie ventricolare, iperecogenicità dei solchi e del parenchima, raccolte fluide extracerebrali. In fase cronica si documentano dilatazione ventricolare ed alterazioni parenchimali multicistiche (18).

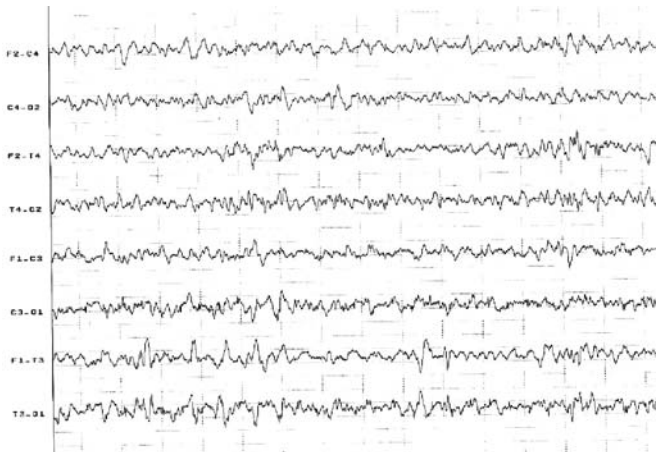
I dati anamnestici, le indagini sierologiche e gli accertamenti laboratoristici contribuiscono in maniera dirimente a formulare una corretta diagnosi. La possibilità di definire l'entità del danno cerebrale e di monitorarne l'evoluzione del tempo mediante le tecniche di neuroimaging è di innegabile valore prognostico.

### Disturbi e malattie metaboliche

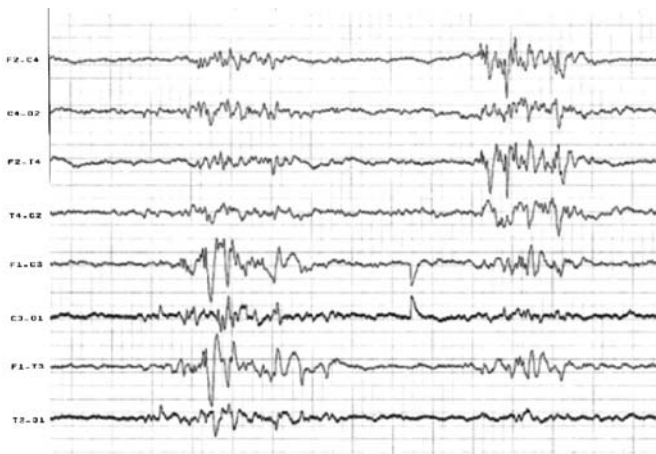
I disturbi metabolici che possono determinare alterazioni neurologiche nel neonato sono numerosi e ad eziopatogenesi diversa (20). In particolare si identificano anomalie metaboliche transitorie (quali ipoglicemia, iperbilirubinemia, ipo-ipernatremia) e malattie metaboliche propriamente dette tra cui le aminoacidopatie, le organico-acidurie, le malattie



**M.J. 42 settimane di età gestazionale; giorni 1. Malattia di Zellweger. Taglio coronale posteriore: ventricoli laterali paralleli ed irregolari, alterazioni del disegno corticale ed assenza della distinzione cortico-sottocorticale, compatibili con lissencefalia.**



**FE. 39 settimane di età gestazionale; giorni 5. Encefalopatia ipossico-ischemica grave: tracciato inattivo-parossistico alla registrazione EEG**



**B.V. 39 settimane di età gestazionale; giorni 2. Infarto ischemico cerebrale destro: anomalie focali parossistiche alla registrazione EEG.**



mitocondriali e perossisomiali, i deficit di piridossina ed i disturbi del metabolismo dei carboidrati. Per i disturbi metabolici transitori, responsabili di gravi alterazioni dello stato di vigilanza e del tono con convulsioni precoci e recidivanti, non sono segnalati pattern ecografici caratteristici. Solo per alcune forme di malattia metabolica possono essere documentate alterazioni ecografiche cerebrali alla nascita. E' il caso delle malattie perossisomiali (sindrome di Zellweger e adrenoleucodistrofia), di disturbi del metabolismo degli aminoacidi (iperglicinemia non chetotica) e del metabolismo degli acidi organici (deficit di piruvato deidrogenasi e piruvato carbossilasi) (21). In queste ultime lesioni cistiche della sostanza bianca sono state dimostrate in utero con l'ultrasonografia fetale. Nella maggior parte delle malattie metaboliche e degenerative le alterazioni della struttura cerebrale, così come la sintomatologia clinica, intervengono più tardivamente, in genere dopo il terzo mese di vita e non entrano pertanto in diagnosi differenziale con le patologie responsabili di encefalopatia neonatale. In caso di grave sindrome ipossico-ischemica, in assenza di fattori di rischio ante e perinatali, rimane tuttavia imperativa la ricerca e l'esclusione di eventuali alterazioni metaboliche di base che possono aver condizionato la risposta anomala allo stress fisiologico del travaglio e del parto (3).

### Encefalopatia ipossico-ischemica

Un insulto ipossico-ischemico grave si associa ad alterazioni cerebrali evidenziabili con l'ecografia (11,13,14). Numerosi studi hanno documentato l'affidabilità di questa metodica nel rilevare il danno dei nuclei della base, del talamo, della sostanza bianca periventricolare e di alcune regioni corticali; l'ecografia è ritenuta invece meno attendibile in caso di necrosi neuronale selettiva, di danno parasagittale o più in generale per la diagnosi di piccole lesioni parenchimali periferiche e della convessità (22).

Immediatamente dopo l'insulto ipossico-ischemico, l'ecografia cerebrale appare in genere normale. Entro 12-24 ore compaiono i segni di ischemia e di edema cerebrale rappresentati da iperecogenicità diffusa con perdita della distinzione ecostrutturale, sistema ventricolare virtuale e scarsa distinzione delle circonvoluzioni (12,13). A questa prima fase, se l'ipossia è stata di breve durata, può far seguito una normalizzazione dell'aspetto ecografico del parenchima, che avviene entro 7-10 giorni. In caso di mancata normalizzazione dell'aspetto ecografico, all'iperecogenicità diffusa segue una iperecogenicità focale in sedi tipiche, quali nuclei della base, talamo ed aree sottocorticali. Dopo 2-3 settimane sono evidenziabili gli esiti stabilizzati quali encefalomalacia multicistica, poroencefalia, atrofia dei nuclei della base, segni di atrofia cerebrale con dilatazione ventricolare e dilatazione dei solchi (14). Nei casi estremi si assiste al collasso delle strutture corticali.

L'evoluzione dell'immagine ecografica traduce l'evoluzione del danno cerebrale caratterizzato da una fase di ipoperfusione di 8-12 ore seguita dal periodo riperfusivo.

Evolutiva appare inoltre, nelle prime 72 ore di vita, la sintomatologia clinica come descritto da Sarnat e Sarnat nel 1976 (23).

Dati anche recenti della letteratura confermano l'attendibilità della ultrasonografia nella diagnosi degli insulti ipossico-ischemici più gravi e a questa metodica viene riconosciuta una elevata specificità (7,22,24). Il confronto con i risultati ottenuti dalla risonanza magnetica cerebrale, attualmente di comune utilizzo, dimostra tuttavia come alcuni tipi di lesione della sostanza bianca, focali e di piccole dimensioni, non vengano rilevati alla ecografia che persiste normale ai controlli seriati (7,22,24). Le alterazioni ecografiche caratteristiche della fase acuta dell'insulto ipossico-ischemico possono sovrapporsi a lesioni cerebrali preesistenti; in questi casi si rende imperativa una disamina veramente minuziosa dei fattori di rischio antenatali e dell'eventuale presenza di malattia genetica o metabolica,

complicata da una sindrome ipossico-ischemica (3,25).

### Infarti cerebrali

Negli ultimi anni, nell'ampio gruppo di lesioni cerebrali tradizionalmente classificate come ipossico-ischemiche, particolare attenzione è stata dedicata agli infarti arteriosi cerebrali, che sempre più vengono studiati come entità patologica a se stante (25,26).

Questa patologia presenta infatti caratteristiche eziopatogenetiche, cliniche e prognostiche del tutto peculiari se confrontate con i quadri anatomico-patologici tipici della encefalopatia ipossico-ischemica.

Gli eventi eziopatogenetici che possono intervenire nel periodo ante-intrapartum e postnatale, sono eterogenei e rimangono sconosciuti in circa il 50% dei casi. Il riscontro di tale condizione è più comune nel neonato a termine con normale adattamento alla nascita, che presenta convulsioni focali entro le prime 72 ore di vita (25-27).

Il valore diagnostico dell'ecografia in questo contesto clinico è controverso. Alcuni lavori della letteratura documentano che segni ecografici di infarto cerebrale possono essere rilevati solo nel 30% dei casi identificati alla risonanza magnetica (28). Cowen dimostra invece che tale percentuale sale all'87% quando l'ecografia viene effettuata dopo tre giorni dall'esordio della sintomatologia (26).

### Lesioni emorragiche

Il miglioramento dell'assistenza perinatale ha determinato negli ultimi quindici anni una marcata riduzione dell'incidenza delle emorragie intracraniche nel neonato a termine (29). In particolare sono meno frequenti l'emorragia subdurale e l'emorragia subaracnoidea, peraltro diagnosticabili ecograficamente solo nei casi più gravi associati ad asimmetria degli spazi pericerebrali o deviazione della scissura interemisferica. L'emorragia intraventricolare è di agevole identificazione ecografica e nel neonato a termine è generalmente dovuta a rottura di malformazioni artero-venose, aneurismi o coagulopatie. Le forme minori quali sanguinamenti minimi dei plessi corioidei o della parete subependimale possono decorrere del tutto asintomatiche (15).

### ELETTROENCEFALOGRAFIA

L'esame elettroencefalografico (EEG) è un indispensabile complemento alle indagini di neuroimaging per l'orientamento diagnostico e prognostico della encefalopatia neonatale. E' un esame aspecifico che non definisce il tipo di lesione ma permette di valutare la maturazione cerebrale, la presenza di eventuali pattern patologici e la loro evoluzione nel tempo (30,31). La depressione dell'attività bioelettrica con alterazioni della continuità, frequenza ed ampiezza si associa a danno neuronale acuto e recente, mentre anomalie della organizzazione e della maturazione sono presenti nella fase cronica del danno (32,33). Registrazioni EEG seriate possono pertanto contribuire alla identificazione del timing dell'insulto neuronale.

Nella letteratura più recente viene enfatizzata l'utilità in senso prognostico dell'EEG nella encefalopatia ipossico-ischemica. (34-38). Nella forma più grave il quadro EEG in prima giornata di vita è caratterizzato da tracciato discontinuo con parossismi di punte rapide e lente intercalate da soppressione completa dell'attività (burst-suppression) e può evolvere verso un tracciato isoelettrico indicativo di prognosi severa. Negli stadi meno gravi le anomalie EEG sono più lievi con attività di fondo meno compromessa. La normalizzazione nella prima settimana di vita, che può verificarsi anche in presenza di anomalie più gravi, è di significato prognostico favorevole. La persistenza della discontinuità dell'attività di fondo o di anomalie parossistiche focali e/o multifocali si accompagna invece ad un outcome sfavorevole.

Nei neonati con danno asfittico l'uso combinato dell'EEG con l'ultrasonografia e, soprattutto, con la RMN cerebrale permette già in prima settimana di vita una prognosi abbastanza accurata.

### CONCLUSIONI

L'inquadramento diagnostico della encefalopatia neonatale rimane una sfida per il neonatologo e per l'ostetrico. Nessuna metodica da sola è infatti in grado di chiarire in maniera esauriente il problema eziopatogenetico. A questo scopo sono importanti:

- la raccolta precoce ed accurata di tutte le informazioni anamnestiche, cliniche e strumentali;
- la valutazione di cause e concause diverse dalla patologia ipossico-ischemica nel determinismo della encefalopatia neonatale;
- un prolungato ed attento follow up.

Eventuali anomalie metaboliche, malattie degenerative o malformazioni cerebrali responsabili del disturbo neurologico neonatale possono infatti rendersi conclamate anche a distanza dall'iniziale insulto patogeno.

### BIBLIOGRAFIA

1. Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *Am J Dis Child* 1991; 145:1325-31
2. Shevell MI. The "Bermuda triangle" of neonatal neurology: cerebral palsy, neonatal encephalopathy, and intrapartum asphyxia. *Semin Pediatr Neurol* 2004; 11:24-30
3. Rutherford M, Ward P, Allsop J et al. Magnetic resonance imaging in neonatal encephalopathy. *Early Hum Dev* 2005; 81:13-25
4. Hoon AH Jr. Neuroimaging in the high-risk infant: relationship to outcome. *J Perinatol* 1995; 15:389-94
5. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 2005; 146:453-60
6. Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med* 2004; 351:1985-95
7. Barnes PD. Neuroimaging and the timing of fetal and neonatal brain injury. *J Perinatol* 2001; 21:44-60
8. Ment LR, Bada HS, Barnes P et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002; 58:1726-38
9. Accardo J, Kammann H, Hoon AH Jr. Neuroimaging in cerebral palsy. *J Pediatr* 2004; 145:S19-27
10. Volpe JJ. Specialized studies in the neurological evaluation. In Volpe JJ, ed. *Neurology of the Newborn*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: E.B. Saunders Company 2001
11. Babcock DS, Ball W Jr. Postasphyxial encephalopathy in full-term infants: ultrasound diagnosis. *Radiology* 1983; 148:417-23
12. Siegel MJ, Shackelford GD, Perlman JM, et al. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants: diagnosis and prognosis evaluated by ultrasound. *Radiology* 1984; 152:395-9

13. Eken P, Jansen GH, Groenendaal F et al. Intracranial lesions in the fullterm infant with hypoxic ischaemic encephalopathy: ultrasound and autopsy correlation. *Neuropediatrics* 1994; 25:301-7
14. Sargent MA, Poskitt KJ, Roland EH et al. Cerebellar vermian atrophy after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Neuroradiol* 2004; 25:1008-15
15. Wang LW, Huang CC, Yeh TF. Major brain lesions detected on sonographic screening of apparently normal term neonates. *Neuroradiology* 2004; 46:368-73
16. Tamisari L, Cristofori G, Boccacci S et al. Il danno neurologico connatale: è sempre possibile accertare al causa? Diagnosi postnatale. Danno neurologico connatale. Aspetti clinici e medico-legali. 3° Congresso Nazionale SIGIP. Ferrara, 11-13 ottobre 2001. Atti del congresso
17. Volpe JJ. Viral, protozoan, and related intracranial infections. In Volpe JJ, ed. *Neurology of the Newborn*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: E.B. Saunders Company 2001
18. Ometto A. Guida all'esecuzione ed interpretazione dell'ecografia cerebrale nel neonato. Quaderni di aggiornamenti in Pediatria. Milano: PLADA 1983
19. Volpe JJ. Bacterial and fungal intracranial infections. In Volpe JJ, ed. *Neurology of the Newborn*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: E.B. Saunders Company 2001
20. Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain Dev* 2003; 27:457-76
21. Volpe JJ. Hyperammoniemia and other disorders of amino acid metabolism. In Volpe JJ, ed. *Neurology of the Newborn*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: E.B. Saunders Company 2001
22. Childs AM, Cornette L, Ramenghi L et al. Magnetic resonance and cranial ultrasound characteristics of periventricular white matter abnormalities in newborn infants. *Clinical Radiology* 2001; 56:647-55
23. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33:696-705
24. Rutherford MA, Pennock JM, Dubowitz LM. Cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in hypoxic-ischaemic encephalopathy: a comparison with outcome. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36:813-25
25. 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
26. Cowan F, Mercuri E, Groenendaal F et al. Does cranial ultrasound imaging identify arterial cerebral infarction in term neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005; 90:F252-6
27. Mercuri E, Cowan F, Rutherford M et al. Ischaemic and haemorrhagic brain lesions in newborns with seizures and normal Apgar scores. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1995; 73:67-74
28. Golomb MR, Dick PT, MacGregor DL et al. Cranial ultrasonography has a low sensitivity for detecting arterial ischemic stroke in term neonates. *Am Child Neurol* 2003; 18:98-103
29. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: subdural, primary subarachnoid, intracerebellar, intraventricular (term infant), and miscellaneous. In Volpe JJ, ed. *Neurology of the Newborn*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: E.B. Saunders Company 2001
30. Lamblin MD, André M, Challamel MJ et al. EEG in premature and full-term newborns. *Maturation and glossary. Neurophysiol Clin* 1999; 29:123-219
31. Scher MS. Neonatal seizures and brain damage. *Pediatr Neurol* 2003; 29:381-90
32. Hayakawa F, Okumura A, Kato T et al. Determination of timing of brain injury in preterm infants with periventricular leukomalacia with serial neonatal electroencephalography. *Pediatrics* 1999; 104:1077-81
33. Hollier LM. Can neurological injury be timed? *Semin Perinatol* 2000; 24:204-14
34. Lamblin MD, Racoussot S, Pierrat V et al. Hypoxic-ischemic encephalopathy in full term newborns. Correlation between the neurological outcome and cranial ultrasound imaging and electroencephalogram recording. *Neurophysiol Clin* 1996; 26:369-78
35. Ivanov I, Neshterova M. The diagnostic and prognostic implications of brain hyperechogenicity in hypoxic-ischaemic encephalopathy grade II. *Eur J Ultrasound* 1998; 8:7-15
36. Biagioni E, Mercuri E, Rutherford M et al. Combined use of electroencephalogram and magnetic resonance imaging in full term neonates with acute encephalopathy. *Pediatrics* 2001; 107:461-8
37. Caravale B, Allemand F, Libenson MH. Factors predictive of seizures and neurologic outcome in perinatal depression. *Pediatr Neurol* 2003; 29:18-25
38. Sinclair DB, Campbell M, Byrne P et al. EEG and long term outcome of term infants with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 1999; 110:685-9