

## INDICE

INTRODUZIONE	pag 2
EMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICOLARE	pag 4
LEUCOMALACIA PERIVENTRICOLARE	pag 17
DANNO CEREBRALE NEI NEONATI VENTILATI	pag 28
OBIETTIVO DELLO STUDIO	pag 33
MATERIALI E METODI	pag 34
RISULTATI	pag 39
DISCUSSIONE	pag 47
CONCLUSIONI	pag 55

## INTRODUZIONE

Con l'introduzione nella gestione clinica dei prematuri, nati con peso alla nascita inferiore a 1000 grammi (ELBW, extremely low birth weight), della profilassi prenatale con steroidi, dell'utilizzo del surfattante artificiale, ed al miglioramento delle tecniche di ventilazione assistita si è assistito nell'ultimo ventennio ad un aumento della sopravvivenza di questi neonati

Infatti in Europa le nascite prima delle 33 settimane rappresentano circa 1.1-1.6% (1), e la mortalità è passata dal 30% degli anni '80 al 60-80% degli anni 90 (2, 3), fino al 90% degli ultimi anni (4), dato da correlare ovviamente all'età gestazionale e al peso alla nascita (tabella 1).

Purtroppo non si è registrato un simile miglioramento per ciò che concerne la morbilità, e le sequele a distanza soprattutto neurologiche (5).

Molti studi mostrano un alta incidenza di sequele neurologiche gravi, come paralisi cerebrale, ritardo mentale, epilessia, cecità, sordità neurosensoriale, nel 5-15 % dei prematuri nati sotto i 1500 grammi di peso, e sequele neurologiche più lievi come disturbi dell'apprendimento, del linguaggio, del comportamento, nel 25-50%

di essi (6,7,8). Se infatti negli anni '80 l'incidenza di disabilità neurologiche era del 12 %, ad oggi risulta essere ancora del 10 %, dato che sale fino al 40 % nei neonati di peso sotto 1000 grammi.

La percentuale di morbidità neurologica conseguente alla nascita pretermine è quindi rimasta più o meno invariata ed è inversamente proporzionale all'età gestazionale e al peso alla nascita del bambino (9).

Il neonato pretermine per la sua intrinseca immaturità è particolarmente esposto a vari insulti patogeni a carico dei diversi apparati fra questi il danno al sistema nervoso centrale assume un ruolo importante per la futura qualità di vita dei piccoli pazienti

Il danno cerebrale nel prematuro è prevalentemente a carico della sostanza bianca e differisce da quello del neonato a termine da un punto di vista neuropatologico e fisiopatologico, in relazione al differente grado di maturazione sia del tessuto cerebrale che del letto vascolare.

I quadri e neurologici più frequenti nel neonato prematuro, sono l'emorragia peri-intraventricolare e la leucomalacia periventricolare.

## EMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICOLARE

L'emorragia intraventricolare è una delle più frequenti complicanze neurologiche dei pretermine.

La sua frequenza attualmente è scesa dal 35-50% degli anni '80 al 25% circa (10).

La lesione fondamentale è rappresentata da un sanguinamento che inizia nella matrice germinativa subependimale, al di sotto dei ventricoli laterali, a livello del solco talamo-striato e della testa del nucleo caudato, vicino o posteriormente ai forami di Monro; nel neonato a termine e in circa il 10% dei neonati prematuri può originare dal plesso corioideo.

Il sito dell'emorragia nella matrice germinativa tende a variare con l'età gestazionale, studi hanno dimostrato un parallelo andamento caudo-craniale della quantità di flusso ematico, delle richieste metaboliche e dell'involutione della matrice germinativa che possono giustificare la diversa topografia delle lesioni alle varie età gestazionali (11).

La lesione è solitamente asimmetrica, essendo unilaterale nel 67% dei casi (12). L'esito neuropatologico di un'emorragia isolata della matrice germinativa è una lesione cistica.

Nell'80% dei casi l'emorragia periventricolare della matrice geminativa si propaga poi all'interno del sistema ventricolare, determinando un'emorragia intraventricolare(13).

L'emorragia intraventricolare (IVH) si verifica quando il sangue irrompe nel ventricolo laterale attraverso l'ependima, e se massiva può formare grossi coaguli all'interno dei ventricoli, determinandone la dilatazione.

La dilatazione acuta del sistema ventricolare è una complicanza relativamente frequente (circa il 50%) e nella maggior parte dei casi si risolve spontaneamente o rimane stabile.

La complicanza più importante dell'emorragia intraventricolare è l'idrocefalo post-emorragico che si verifica in circa il 25% dei casi (14).

L'idrocefalo può essere comunicante o non comunicante.

L'idrocefalo comunicante è secondario ad un'aracnoidite obliterativa nella fossa cranica posteriore o ad un impedimento al riassorbimento del liquor nel sistema liquorale ad opera di coaguli o materiale corpuscolato derivato dal sanguinamento.

Il decorso clinico è per lo più lento e un vero e proprio idrocefalo può non rendersi clinicamente evidente fino a diverse settimane dopo l'emorragia.

Nel tipo non comunicante l'ostruzione dell'acquedotto di Silvio, del forame di Monro o dei forami di Luschka e Magendie da parte di coaguli impedisce la circolazione del liquor.

In questi casi la dilatazione ventricolare è generalmente rapida e l'idrocefalo è clinicamente evidente in circa 2 settimane dall'emorragia.

Quando il sanguinamento si estende al parenchima cerebrale periventricolare si instaura l'emorragia parenchimale, un infarcimento emorragico cerebrale, che esita in cisti poroencefalica.

Benché si verifichi solo nel 10-15% dei neonati con emorragia è una causa importante di sequele a lungo termine.

Sono ipotizzati almeno due meccanismi nella eziopatogenesi della emorragia parenchimale.

Il primo è un infarcimento emorragico probabilmente determinato dall'aumento della pressione venosa nella sostanza bianca periventricolare, secondario all'ostruzione al deflusso nelle vene che attraversano la matrice germinativa derivante dall'ematoma subependimale (15).

Il secondo è legato all'emorragia intraventricolare che ostacolando l'afflusso di sangue alla sostanza bianca periventricolare, la rende più vulnerabile, anche attraverso il rilascio di mediatori

vasoattivi (16). Qualunque sia la patogenesi, è ormai noto che l'emorragia parenchimale periventricolare non è una semplice "estensione" dell'emorragia subependimale o intraventricolare, quanto piuttosto una diretta conseguenza.

Numerosi sono i fattori che nel neonato prematuro concorrono all'instaurarsi dell'emorragia peri-intraventricolare e schematicamente possono essere suddivisi in fattori intravascolari, vascolari ed extravascolari (17) (tabella 1).

**Tabella 1** Fattori patogenetici determinanti l'emorragia peri-intraventricolare

<b>Fattori intravascolari</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- instabilità del flusso cerebrale (perdita dell'autoregolazione)</li> <li>- incremento del flusso ematico cerebrale (ipertensione, rapida espansione della volemia, ipercapnia)</li> <li>- aumento della pressione venosa cerebrale (parto vaginale e travaglio, asfissia, disturbi respiratori)</li> <li>- diminuzione del flusso ematico cerebrale (ipotensione)</li> <li>- alterazioni della coagulazione o delle piastrine</li> </ul>
<b>Fattori vascolari</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fragilità delle pareti capillari (involuzione e rimodellamento letto capillare, endotelio fenestrato)</li> <li>- vulnerabilità della matrice germinativa all'ipossia (zone vascolari limite, elevata richiesta metabolica)</li> </ul>
<b>Fattori extravascolari</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stroma vascolare lasso</li> <li>- aumentata attività fibrinolitica</li> </ul>

Queste condizioni più facilmente si verificano nel neonato pretermine con distress respiratorio che necessita di ventilazione meccanica, (18).

La prematurità è condizione essenziale perché si abbia la presenza di una matrice germinativa metabolicamente attiva e riccamente vascolarizzata; è noto che circa il 12% dei VLBW sani presentano emorragie della matrice germinativa. La matrice germinativa è un'area gelatinosa localizzata nella zona periventricolare tra il nucleo caudato e il talamo a livello del forame di Monro o appena posteriormente a questo.

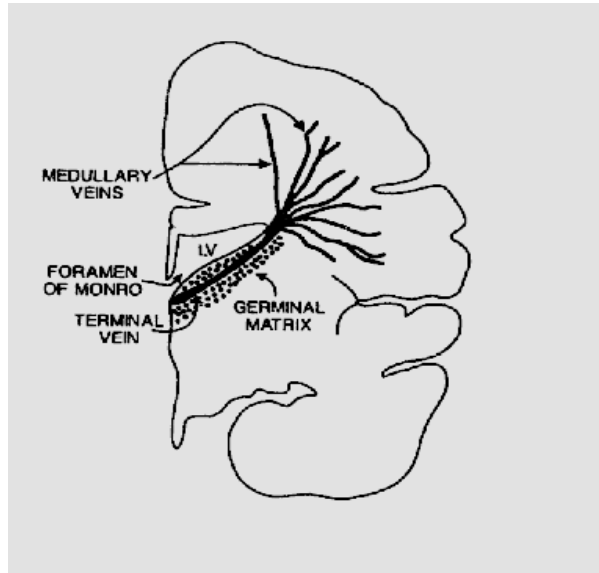
All'interno della matrice sono contenute cellule precursori dei neuroni e della glia. Benché i neuroni siano già migrati prima della ventiseiesima settimana, la matrice germinativa continua ad essere una struttura prominente fino alla trentaquattresima settimana di gestazione e cellule gliali primitive possono essere riscontrate nella matrice fino quasi a termine. Le caratteristiche anatomovascolari e metaboliche della matrice germinativa sono essenziali per lo sviluppo del danno conseguente ad ipossia-ischemia.

Il letto vascolare della matrice germinativa (figura 1) è costituito da fibre muscolari e collagene e da una piccola rete di vasi immaturi, con ampio diametro, ed un endotelio fenestrato privo di



membrana basale; l'esilità della parete è quindi il presupposto per la facilità alla rottura di tali vasi.

**Figura 1**



Inoltre la matrice germinativa è molto vulnerabile agli insulti ipossico-ischemici sia per l'intensa attività metabolica e l'elevato consumo di ossigeno delle cellule endoteliali, sia perché “zona di confine” tra i rami terminali delle arterie midollari e talamostriate.

Ruolo importante è rivestito anche dalla conformazione del letto venoso della matrice germinativa, in quanto la vena terminale ha un particolare decorso a “U”, contribuendo alla patogenesi dell'infarto emorragico con brusco aumento della pressione venosa e conseguente rottura dei capillari.

Il ruolo dell'insufficienza respiratoria è legato alle alterazioni del flusso ematico cerebrale secondarie all'ipossia, all'ipercapnia e al danno ipossico-ischemico dell'endotelio della matrice germinativa.

L'ipotesi prevalente è che alterazioni della pressione arteriosa e del flusso ematico nel letto vascolare immaturo della matrice germinativa possano iniziare il sanguinamento.

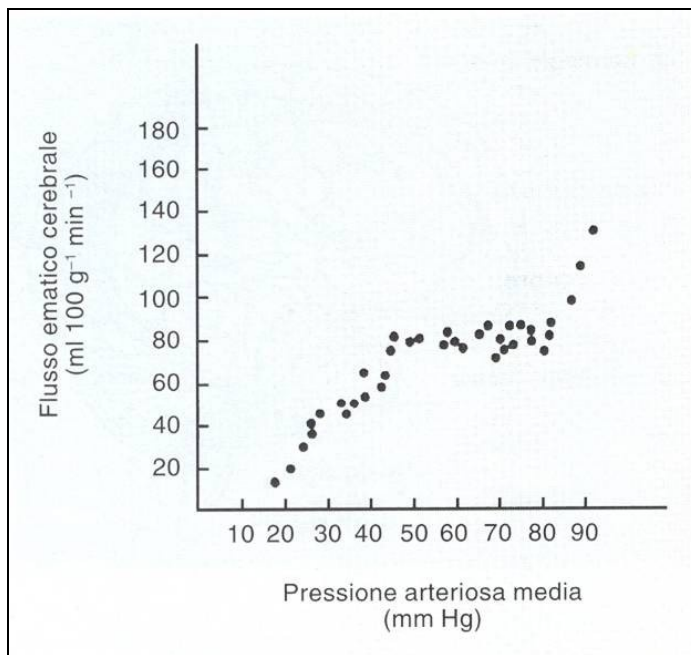
Due meccanismi sono stati proposti; il primo prevede che la vasodilatazione cerebrale secondaria all'ipossia e all'ipercapnia porti ad un iperafflusso nel letto capillare della matrice germinativa con incremento della pressione e conseguente rottura dei capillari.

Nel secondo meccanismo l'ipotensione determinerebbe un'alterazione dell'integrità vascolare, tanto che un successivo incremento della pressione arteriosa possa comportare un versamento dai capillari già lesionati (19).

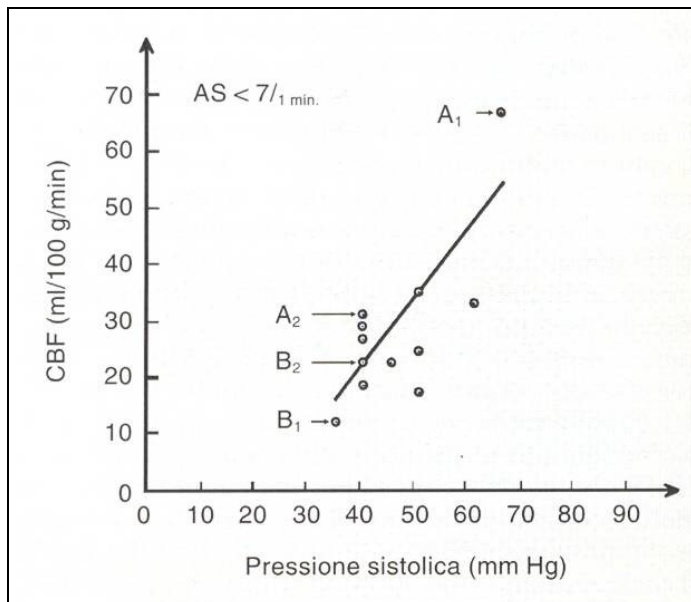
Entrambi questi meccanismi presuppongono uno scarso controllo dell'autoregolazione del flusso ematico cerebrale che è noto avvenire per un intervallo ristretto di variazioni di pressione nel neonato prematuro (figura 2).

**Figura 2** A) Esempio di meccanismo di autoregolazione cerebrale intatto. Adattato da Van de Bor and Walther and Papile *et al.* B) Esempio di perdita del meccanismo di autoregolazione cerebrale. Adattato da Lou *et al.*

A)

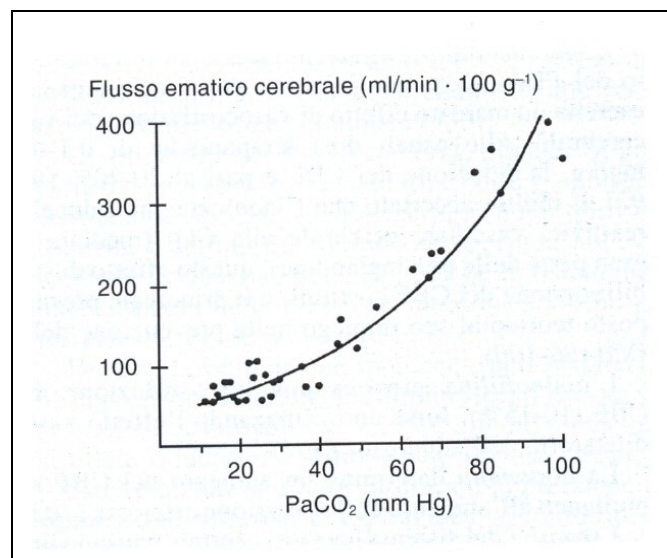


B)



Il flusso ematico cerebrale risponde all'ipossia quando la pressione parziale di ossigeno scende a valori estremamente bassi (12-15 mm Hg), mentre la regolazione con la Pa CO<sub>2</sub> avviene per valori fisiologici (20,21).

**Figura 3** Relazione tra flusso ematico e PaCO<sub>2</sub> da Hansen N.B. *et al*



L'ossigeno e l'anidride carbonica sono potenti regolatori del flusso ematico cerebrale, in particolare l'ipossia e l'ipercapnia causano un marcato incremento del flusso cerebrale mentre l'iperossia e l'ipocapnia hanno un effetto opposto anche se meno drammatico. L'ipossia e l'ipercapnia possono reversibilmente inibire i meccanismi di regolazione del flusso ematico cerebrale legati alla pressione e in queste circostanze il flusso cerebrale diventa "passivo" alle fluttuazioni di pressione sistemica, pertanto aumenti della pressione

arteriosa si accompagnano ad incremento del flusso ematico cerebrale, con rischio di lesioni emorragiche.

Un'eventuale riduzione della pressione arteriosa può provocare un'ipoperfusione cerebrale, con insulto ischemico e danno da riperfusione (22).

Diversi eventi neonatali quali il pneumotorace, l'ipotensione, l'acidosi, le convulsioni, l'espansione della volemia, l'infusione di bicarbonato, il trasporto, manovre dolorose (23,24,25), sono stati correlati con un rischio aumentato di emorragia, ma queste condizioni forse riflettono più la gravità del neonato e la necessità di trattamenti aggressivi piuttosto che un rapporto di causa-effetto con l'emorragia.

Incerto è il ruolo di disordini coagulativi, che possono contribuire alla patogenesi: la piastrinopenia nei neonati VLBW sembra correlata all'emorragia intraventricolare; inoltre nella matrice germinativa si ha un'intensa attività fibrinolitica, per cui facilmente piccoli stravasi ematici dai capillari possono evolvere in emorragie massive (26).

L'ecografia cerebrale tranfontanellare costituisce l'indagine di prima scelta per la diagnosi dell'emorragia peri-intraventricolare, essendo in questo caso un esame strumentale molto attendibile e versatile, eseguibile a "letto del paziente" e non invasivo.

La possibilità di eseguire ecografie cerebrali seriate ha chiarito il tempo d'insorgenza dell'emorragia peri-intraventricolare nel prematuro: nel 50% circa dei casi l'insorgenza si ha nel primo giorno di vita, nel 25% dei casi nel secondo giorno di vita, nel 15% dei casi nel terzo giorno di vita, quindi un esame ecografico eseguito al quarto giorno di vita è in grado di diagnosticare il 90 % delle emorragie peri-intraventricolari (27). Comunque nel 20-40 % dei neonati si verifica una progressione della lesione da tre a cinque giorni di distanza dalla diagnosi d'esordio.

Per l'emorragia intraventricolare sono state proposte due stadiazioni, basate sul riscontro ecografico, e sono quella proposta da Volpe e quella proposta da Papile.

La *classificazione di Volpe* (28) è così suddivisa:

- *I grado*: emorragia della zona germinativa o emorragia intraventricolare che occupa meno del 10% del ventricolo
- *II grado*: emorragia intraventricolare che occupa dal 10% al 50% del ventricolo
- *III grado*: emorragia intraventricolare che occupa più del 50% del ventricolo
- *Parenchimale*: quando si ha interessamento del parenchima encefalico periventricolare

La *classificazione di Papile* (29) è così suddivisa:

- *grado 1*: emorragia subependimale
- *grado 2*: emorragia endoventricolare senza dilatazione ventricolare
- *grado 3*: emorragia endoventricolare con dilatazione ventricolare
- *grado 4*: emorragia parenchimale

In letteratura molti studi relazionano l'outcome neurologico al grado di emorragia

- *Emorragia lieve (gradi 1 e 2)*. L'outcome di questi bambini è simile ai pretermine di pari età gestazionale senza emorragia: circa il 10% ha deficit maggiori, prevalentemente una diplegia spastica. In età prescolare presentano però una minore coordinazione visuo-motoria, pertanto sono più a rischio per disturbi dell'apprendimento in età scolare.

- *Emorragia moderata (grado 3)*. Circa il 40% presenta deficit neurologici maggiori sia motori (diplegia e quadriplegia) che cognitivi. Nelle prime classi elementari circa il 50% ha bisogno di un insegnante di sostegno e la percentuale sale nelle età successive.

- *Emorragia severa (grado 4)*. Circa l'80% manifesta deficit neurologici maggiori. Tra i disturbi motori l'emiparesi controlaterale al lato dell'emorragia è il più frequente.

- *Idrocefalo post-emorragico*. L'outcome dei bambini con idrocefalo comunicante che rispondono al trattamento con punture lombari seriate è lo stesso dei bambini con pari grado di emorragia senza dilatazione ventricolare. Quelli con idrocefalo ostruttivo che richiede intervento chirurgico hanno una prognosi meno favorevole, con un rischio circa doppio di deficit maggiori. L'intervento stesso di derivazione ventricoloperitoneale è gravato da una discreta mortalità (5-10%) nel post-operatorio, e tra i sopravvissuti il 70% potrebbe andare incontro ad infezioni .

Al momento attuale sembra che le emorragie periventricolari di grado moderato-grave siano predittive di outcome sfavorevole (30).



## LEUCOMALACIA PERIVENTRICOLARE

La leucomalacia periventricolare (PVL) è una lesione ipossico-ischemica che porta alla formazione di aree di necrosi nella sostanza bianca periventricolare, dorsalmente e lateralmente agli angoli esterni dei ventricoli laterali, con estensione al centro semiovale (corno frontale e corpo) ed alle radiazioni ottiche (corno occipitale) e acustiche (corno temporale).

Si presenta con una componente focale ed una diffusa. Nella prima sono coinvolte prevalentemente le regioni adiacenti agli angoli esterni dei ventricoli laterali e la lesione inizia come aree focali di necrosi coagulativa, che coinvolge tutti gli elementi cellulari, seguita da proliferazione di astrociti e macrofagi e formazione di aree gliotiche o cistiche.

Nella componente diffusa sono coinvolti i precursori degli oligodendrociti, con assottigliamento della sostanza bianca, senza esitare in cisti (6).

Dopo circa 2-3 settimane compaiono cavità cistiche, entro 2-4 mesi le cisti scompaiono per un processo di gliosi (31).

L'esito finale è una perdita di mielina nella sostanza bianca periventricolare e dilatazione dei ventricoli laterali (32).

Poiché l'area coinvolta comprende la sostanza bianca attraverso cui passano le vie discendenti dalla corteccia motoria, ed essendo le vie motorie per gli arti inferiori le più vicine ai ventricoli laterali, ne consegue che l'esito neuromotorio più frequente è la diplegia spastica.

Tanto più la lesione è estesa in senso laterale, tanto più sarà frequente il coinvolgimento anche degli arti superiori, configurando il quadro della quadriplegia spastica.

Un'altra possibile conseguenza sono i deficit visivi e uditivi per interessamento delle radiazioni ottiche ed acustiche (33,34).

I fattori di rischio per l'insorgenza della leucomalacia periventricolare sono legati sia a fattori materni (prolungata rottura delle membrane, corioamniosite) che a fattori propri del neonato (età gestazionale sotto le 32 settimane, peso alla nascita inferiore a 1500 grammi, gemellarità, ventilazione meccanica, ipotensione, ipossiemia, acidosi, ipocapnia, ECMO, pervietà del dotto di Botallo) (35).

Nell'incidenza della leucomalacia periventricolare si ha un picco d'incidenza intorno alla trentesima settimana che non è direttamente correlabile con l'età gestazionale.

Anche se una percentuale variabile tra il 25 e il 75% dei neonati con peso molto basso alla nascita (VLBW) che muoiono hanno lesioni

leucomalaciche riscontrate al tavolo autoptico, l'incidenza tra i sopravvissuti sarebbe stimata tra il 5 e 10%.

Studi comparativi tra ecografie cerebrali transfontanelle e autopsie hanno dimostrato che solo il 30-40% delle lesioni leucomalaciche sono diagnosticate prima del decesso (36).

La patogenesi della PVL è legata all'interazione di tre fattori principali:

- 1) le caratteristiche anatomiche della vascolarizzazione della sostanza bianca periventricolare
- 2) la perdita dell'autoregolazione del flusso ematico cerebrale
- 3) l'intrinseca vulnerabilità della sostanza bianca periventricolare, in particolare dei giovani e non ancora completamente differenziati oligodendrociti del prematuro (37).

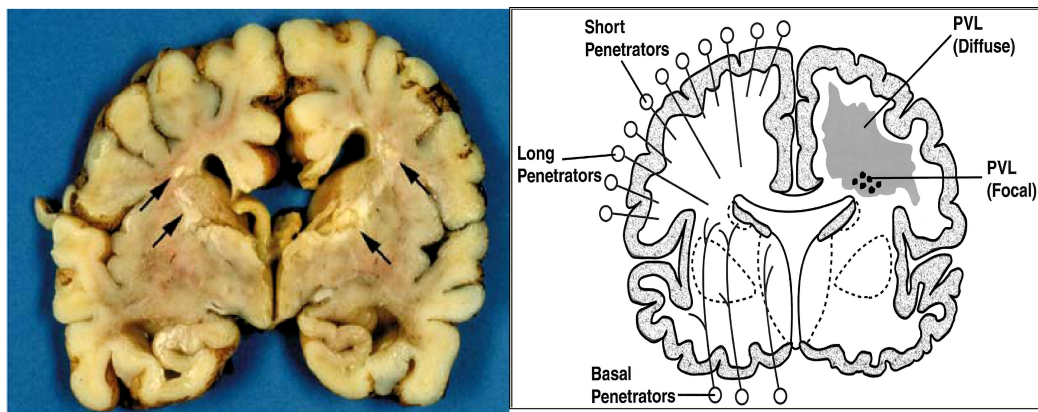
I primi due fattori interagiscono nel determinare l'insorgenza di ischemia.

La vascolarizzazione dell'encefalo del prematuro è assicurata dai rami penetranti lunghi e corti che dalla superficie della pia madre arrivano rispettivamente nella sostanza bianca della zona profonda periventricolare e nella porzione più sottocorticale (figura4).

Si tratta di rami terminali (perforanti corticali e midollari) che derivano prevalentemente dall'arteria cerebrale media e in minore

misura dalle cerebrali anteriore e posteriore e che si sviluppano nell'ultimo trimestre di gravidanza.

**Figura 4**



Tali rami sono poco sviluppati e poco anastomizzati tra loro, con facile tendenza all'ipoperfusione e scarsa capacità di resistere alle variazioni del flusso ematico cerebrale.

Nei neonati prematuri le aree di confine tra letti vascolari sono localizzate nella sostanza bianca periventricolare adiacente ai margini esterni dei ventricoli laterali.

Queste zone sono situate tra 3 e 10 mm dalla parete del ventricolo laterale, tra i rami terminali delle arterie “centrifughe” che

partono dal plesso corioideo e le arterie “centripete” che originano dalla superficie dell’encefalo.

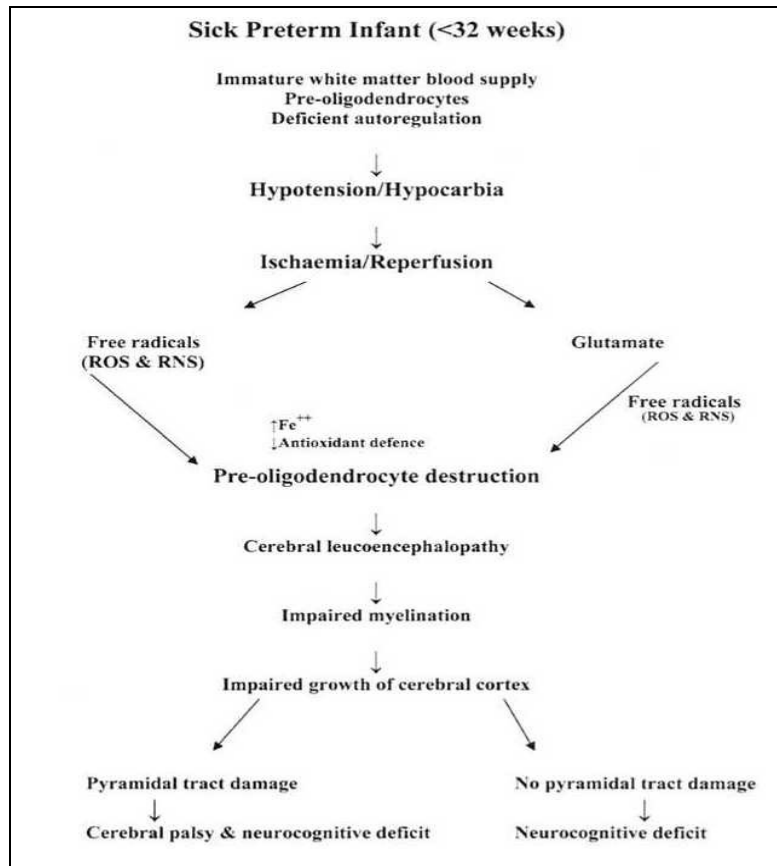
Il numero dei vasi centrifughi cresce con l’età gestazionale, la loro esiguità nel neonato pretermine rende ragione della vulnerabilità di questa zona al danno ischemico.

La relativa salvaguardia della corteccia cerebrale nel prematuro potrebbe essere dovuta alla presenza di una ricca rete di anastomosi tra le arterie meninge e le cerebrali anteriore, media e posteriore.

Queste anastomosi, particolarmente prominenti nel pretermine, tendono a diminuire con l’età gestazionale fino a una pressoché completa scomparsa a termine di gravidanza (38). Altro fattore implicato nella patogenesi del danno ischemico a livello della sostanza bianca periventricolare è il deficit del sistema di autoregolazione cerebrale, che come abbiamo già accennato nel pretermine è molto precario e risulta gravemente alterato in caso di asfissia, non permettendo di adeguare il flusso ematico cerebrale alle variazioni di pressione che insorgono nel circolo sistemico; pertanto il flusso ematico cerebrale diviene pressione-dipendente. Si possono quindi verificare notevoli deficit di flusso ematico cerebrale dopo variazioni relativamente modeste di pressione arteriosa media, per cui cadute brusche della pressione arteriosa sistemica possono provocare

grave diminuzione del flusso ematico cerebrale, particolarmente nelle regioni più suscettibili all'ipoperfusione, come appunto la sostanza bianca periventricolare (39,40). La suscettibilità all'insulto ipossico-ischemico della sostanza bianca è determinata anche dall'intensa attività metabolica, legata alla sintesi della mielina da parte degli oligodendrociti, che sono il maggior target dell'insulto ischemico nella leucomalacia periventricolare. Queste cellule sono particolarmente sensibili all'azione dei radicali liberi e ad alte concentrazioni di glutammato, che si generano nelle condizioni di ischemia e riperfusione, possedendo una scarsa attività antiossidante per via della loro immaturità (41,42) . (Figura 5)

Figura 5



Nel pretermine il rischio ischemico della sostanza bianca è accentuato da tutti gli eventi che alterano la pressione sistemica, come ipotensione, ipovolemia, shock, pervietà del dotto arterioso, ventricolo sinistro ipoplasico, crisi di apnea e bradicardia.

Anche la ventilazione meccanica, attraverso le variazioni del flusso ematico cerebrale e dei gas ematici può contribuire all'insorgenza del danno o aggravarlo; soprattutto l'ipocapnia marcata, causando vasocostrizione, può determinare ipoperfusione e ischemia (40), instaurando o peggiorando il danno alla sostanza bianca.

La frequente associazione tra PVL con infezioni materne, sepsi ed enterocolite necrotizzante suggerirebbe un ruolo dell'infiammazione e del sistema citochinico nella genesi della PVL. Non è ancora chiaro il meccanismo secondo cui l'infezione, le endotossine e il rilascio di citochine, individualmente o associate, potrebbero generare un danno ischemico e da riperfusione, forse alterando l'endotelio vasale e causando ipotensione sistemica.

Elevati livelli di citochine nel liquido amniotico, nel sangue cordonale e neonatale sono associati con l'insorgenza di danno alla sostanza bianca e sviluppo di paralisi cerebrale.

L'infezione intrauterina è considerata un importante fattore determinante il parto pretermine e la rottura prematura (PROM) delle membrane.

Diverse citochine (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) costituiscono il legame tra infezione intrauterina e parto pretermine; infetti in queste gravidane i livelli sierici fetali di IL-6 sono elevati.

Nel siero di donne con corioamniosite è stato riscontrato un aumento delle citochine pro-infiammatorie (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) e del GM-CSF.

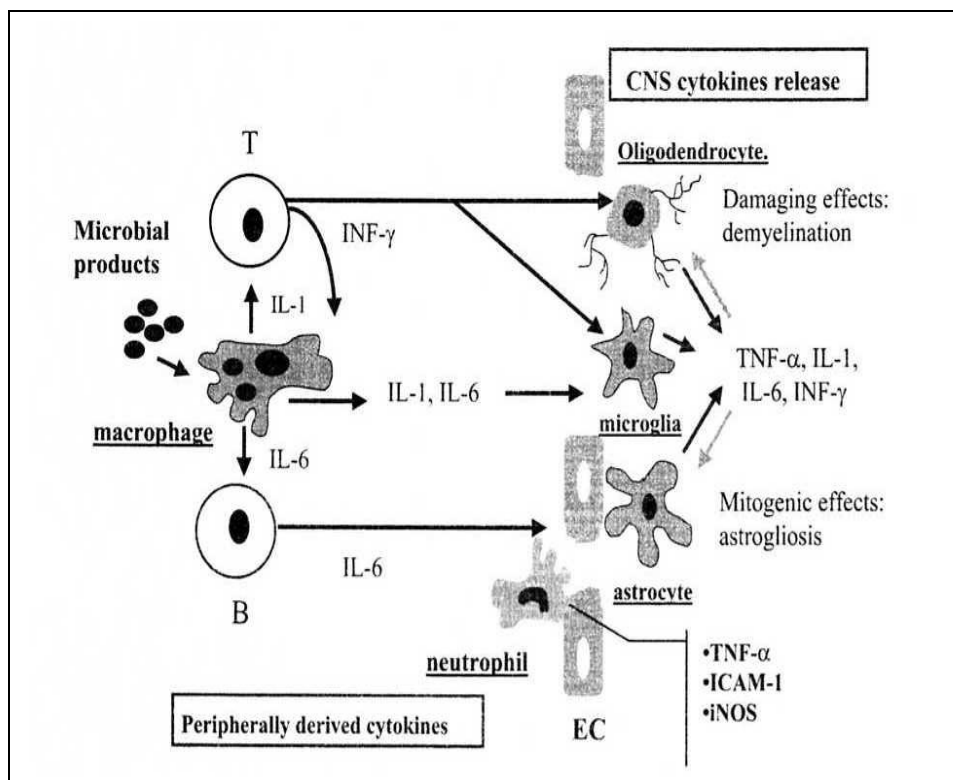
La combinazione di queste citochine stimola la sintesi e il rilascio di prostaglandine, contribuisce alla chemiotassi e



all'attivazione dei neutrofili, stimola la sintesi e il rilascio di metalloproteasi; innescando una cascata responsabile del parto pretermine.

Infine la concentrazione delle citochine risulta aumentata in seguito ad un insulto ipossico-ischemico; tale aumento è legato al rilascio durante l'ischemia di diverse molecole (fibrina, fibrinogeno, eparina, fibronectina, heat shock protein) che determinerebbero a livello cerebrale la produzione di citochine pro-infiammatorie (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ). Le citochine pro infiammatorie potrebbero interferire con lo sviluppo cerebrale danneggiando la maturazione dei pre-oligodendrociti ad oligodendrociti e il processo di mielinizzazione, inoltre stimolano la mitosi e la crescita degli astrociti (gliosi) ed intervengono nel processo di apoptosi post-ischemia (43) (Figura 6).

### **Figura 6**



In alcuni studi è stata evidenziata una relazione tra l'utilizzo postnatale di steroidi, in particolare del desametasone, con la leucomalacia periventricolare e la paralisi cerebrale, probabilmente per un effetto neurotossico, sulla divisione e sulla differenziazione delle cellule cerebrali e la sintesi della mielina.

Il meccanismo è forse legato alla presenza di solfiti o di qualche eccipiente nella preparazione del farmaco (44).

Nella fase iniziale del danno da PVL l'ecografia in genere è l'unica tecnica utilizzabile, essendo solitamente il neonato prematuro con danno anossico difficilmente trasportabile.

Il caratteristico reperto ultrasonografico è rappresentato da ecodensità lineari adiacenti agli angoli esterni dei ventricoli laterali, che dopo diverse settimane evolvono in aree cistiche che possono poi scomparire e lasciare il posto alla dilatazione ventricolare (45).

La De Vries ha proposto una stadiazione della PVL, mediante i reperti ecografici (46):

- *grado I*: aree di iperecogenicità periventricolare presenti per più di 7 giorni, senza evoluzione in pseudocisti (PVL microcistica)
- *grado II*: aree di iperecogenicità periventricolare che evolvono in piccole cisti a sede frontoparietale
- *grado III*: aree di iperecogenicità periventricolare che evolvono in grossolane cisti periventricolari a sviluppo sia frontoparietale che occipitale.
- *grado IV*: presenza di pseudocisti leucomalaciche sottocorticali.

Le tecniche ultrasonografiche attuali non sono sufficientemente sensibili per identificare tutti i bambini con leucomalacia periventricolare ed in effetti sono in grado di rilevare solo le lesioni più gravi. Inoltre all'ecografia transfontanellare risulta invisibile la forma diffusa della leucomalacia periventricolare (47).

Diversamente dall'emorragia peri-intraventricolare la leucomalacia periventricolare spesso si manifesta dopo la prima settimana di vita. Poiché non esiste un timing ottimale per poterla rilevare è comunque raccomandato che neonati VLBW eseguano un'ecografia cerebrale in prossimità della dimissione e se presentano lesioni cistiche o aumento di volume dei ventricoli cerebrali devono essere sottoposti ad attento follow up neurocomportamentale per paralisi spastica, deficit visivi e ritardo mentale.

Nell' outcome neurologico dei neonati con Leucomalacia periventricolare, le cisti estese in sede occipito-parietale hanno una prognosi negativa, il 60 % dei prematuri in questo caso sviluppa paralisi cerebrale, di tipo diplegia spastica, interessante gli arti inferiori, e in minima o nessuna parte gli arti superiori.

Se la leucomalacia cistica periventricolare è bilaterale comporta un rischio di grave handicap fino al 93% dei casi, con interessamento anche degli arti superiori; spesso le forme più gravi sono associate a disturbi visivi e cognitivi (48).

## DANNO CEREBRALE NEI NEONATI VENTILATI

I neonati pretermine con grave distress respiratorio sono particolarmente esposti al rischio di danno cerebrale, dato che le alterazioni della dinamica respiratoria, l'ipossia e l'acidosi che si verificano in corso di RDS interferiscono con l'emodinamica cerebrale direttamente o compromettendo l'autoregolazione cerebrale.

Inoltre le procedure assistenziali in un neonato affetto da distress respiratorio (ventilazione meccanica, prelievi, aspirazione delle vie aeree) o eventuali complicanze (pneumotorace) a loro volta contribuiscono ad alterare il circolo sistemico e cerebrale, potendo quindi causare danno ischemico od emorragico (49,50).

Il trattamento ventilatorio comporta rilevanti variazioni cardiocircolatorie che espongono i prematuri, dove già i meccanismi di autoregolazione del flusso ematico cerebrale sono precari, ad ulteriori alterazioni della perfusione e dell'ossigenazione cerebrale (28).

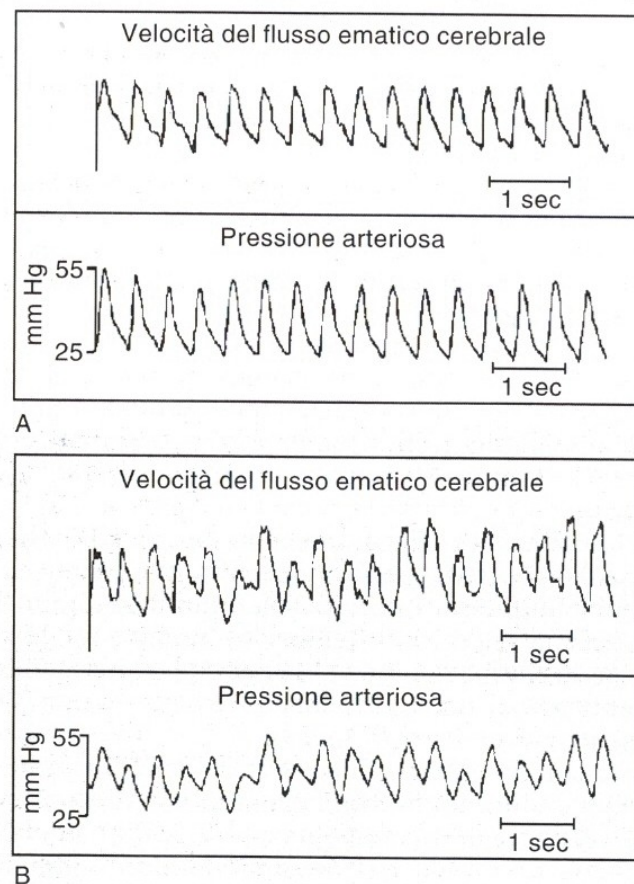
Gli effetti emodinamici indotti dalla ventilazione con pressione positiva intermittente (IPPV) sul circolo cerebrale del neonato determinano variazioni del flusso ematico cerebrale interessando sia il compartimento arterioso che venoso, tali variazioni sono più marcate quanto maggiori sono i valori di pressione impiegati e più prematuri i neonati (51).

Inoltre le fluttuazioni sono accentuate dalle ostruzioni delle vie aeree, dall'ipovolemia e dalla pervietà del dotto arterioso, quest'ultimo ha un effetto destabilizzante sul flusso ematico cerebrale in quanto lo espone direttamente alle variazioni della pressione polmonare (52).

La variabilità del flusso ematico cerebrale dipende soprattutto dall'interazione tra respiro spontaneo e ventilazione meccanica; l'asincronia tra respiro del paziente e l'impostazione del ventilatore accentua notevolmente le fluttuazioni a livello del circolo cerebrale, rendendo più marcate e irregolari le fisiologiche modificazioni della pressione intratoracica. Durante la ventilazione meccanica asincrona, se il neonato compie un'inspirazione durante la fase di espirazione del ventilatore, si determina una riduzione più accentuata della pressione intratoracica e della pressione sistemica, mentre se il neonato espira durante un'insufflazione del ventilatore, si ha un incremento notevole e brusco della pressione intratoracica e della pressione sistemica. Tali notevoli fluttuazioni delle pressione sistemica si ripercuotono a livello del flusso ematico cerebrale, causandone gravi e continue variazioni che hanno un ruolo importante nella patogenesi dell'emorragia intraventricolare in corso di RDS (figura7). Una stretta correlazione temporale tra pattern fluttuante del

flusso ematico cerebrale e insorgenza di emorragia intraventricolare è infatti stata dimostrata in neonati pretermine ventilati meccanicamente, in altri studi l'induzione di paralisi con pancuronio, stabilizzando la pressione arteriosa e quindi il flusso ematico cerebrale, avrebbe ridotto l'incidenza di emorragie intraventricolari (53).

**Figura 7** Velocità di flusso cerebrale e pressione arteriosa in pretermine con RDS. A) Pattern stabile. B) Pattern fluttuante



Il rischio di emorragia intraventricolare sarebbe direttamente proporzionale comunque all'entità della fluttuazione del flusso

ematico cerebrale; una variabilità del 10-13% si riscontra frequentemente nei neonati ventilati e non sembrerebbe essere correlata con lo sviluppo di emorragia (54).

L'identificazione dei neonati che respirano "contro" il ventilatore e la realizzazione di una ventilazione sincrona rivestono quindi un ruolo importante per la prevenzione del danno cerebrale.

Altrettanto importante è il corretto setting del ventilatore, evitando l'insorgenza di ipocapnia, iperossia o ipercapnia estrema, che comportando a loro volta un'alterazione del flusso ematico cerebrale potrebbero determinare un danno alla sostanza bianca.

Inoltre è stata osservata una correlazione tra il numero di giorni di ventilazione meccanica e l'insorgenza di danno cerebrale, non è chiaro se per l'aumento dell'esposizione a fattori di rischio quali per esempio l'alterazione dei gas ematici o se la necessità di una ventilazione prolungata sia in realtà espressione della severità della malattia (55).

Le procedure assistenziali a cui sono sottoposti i neonati ventilati li espongono ad ulteriore rischio di danno cerebrale per le variazioni al flusso ematico cerebrale che si vengono a determinare durante tali manovre.



L'aspirazione tracheale è una procedura frequentemente attuata nell'assistenza di tali pazienti, essa provoca un innalzamento della pressione arteriosa, un aumento della pressione venosa e notevoli brusche fluttuazioni pressorie. Inoltre l'aspirazione tracheale comporta bradicardia e ipossiemia con potenziale danno ischemico o emorragico cerebrale (56).

Una delle complicanze che spesso si verificano durante il trattamento ventilatorio è l'insorgenza di pneumotorace, che determina alterazioni circolatorie sistemiche.

In caso di pneumotorace iperteso si ha aumento della pressione venosa e riduzione della gittata cardiaca, compromettendo la perfusione e l'ossigenazione cerebrale, il successivo drenaggio determina un brusco aumento del flusso ematico cerebrale, con rottura dei capillari subependimali (57).

## OBIETTIVO DELLO STUDIO

Nella nostra terapia intensiva neonatale abbiamo voluto esaminare l'incidenza del danno cerebrale nei neonati prematuri con distress respiratorio ponendolo in relazione alla storia ostetrica e clinica per identificare quali potrebbero essere i fattori di rischio le migliori strategie terapeutiche per ridurre l'insorgenza del danno neurologico nei pretermine sottoposti a ventilazione meccanica.

Pertanto abbiamo condotto uno studio retrospettivo, eseguito su un campione selezionato ed omogeneo di neonati ricoverati dal mese di Luglio 2010 al mese di Agosto 2011, per prematurità e distress respiratorio neonatale. Tale studio ha valutato l'insorgenza di danno cerebrale e il probabile outcome neurologico in pazienti nati sotto le 32 settimane di età gestazionale e sottoposti a ventilazione meccanica.

## MATERIALI E METODI

Lo studio retrospettivo è stato effettuato su un campione omogeneo di 20 neonati, con età gestazionale inferiore od uguale alle 32 settimane, ricoverati per prematurità e distress respiratorio presso l'UTIN dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Catania, nel periodo compreso tra il mese di Luglio 2010 e il mese di Agosto 2011.

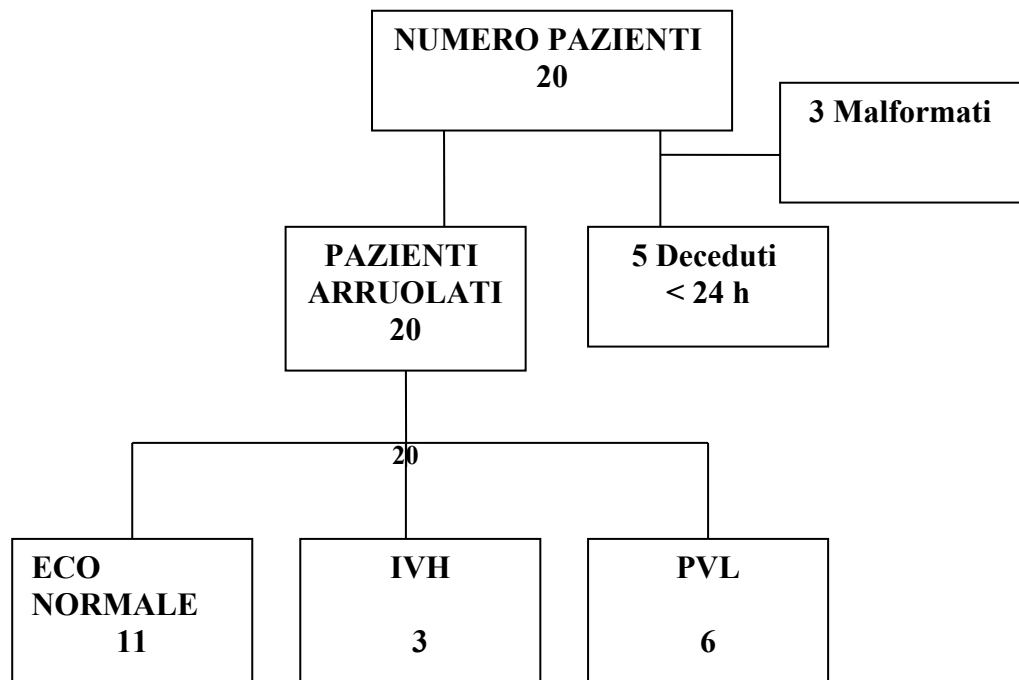
I pazienti sono stati arruolati secondo i seguenti criteri:

- 1) età gestazionale  $\leq$  32 settimane,
- 2) presenza di distress respiratorio,
- 3) assenza di malformazioni congenite.

8 neonati non sono stati inclusi nel nostro studio in quanto 3 presentavano malformazioni congenite e 5 erano deceduti prima delle 24 ore di vita (tabella 2).

Sono stati presi in considerazione diversi parametri: le modalità del parto, la nascita presso la nostra struttura o al di fuori di essa, l'indice di APGAR, la gemellarità, il sesso, l'eventuale esecuzione di trattamento profilattico corticosteroideo materno ,età gestazionale e al peso alla nascita.

## **Tabella 2**



Sono stati valutati i parametri clinici all'ingresso in reparto, quali presenza di acidosi, la  $pO_2$  e la  $pCO_2$ , la temperatura corporea, la frequenza cardiaca e respiratoria, l'ematocrito, la pressione arteriosa sistemica.

E' stata valutata la necessità e il tipo di supporto ventilatorio per assistere i pazienti (ventilazione convenzionale, IPPV nasale, CPAP nasale, INSURE).

Sono stati inoltre valutate le terapie farmacologiche somministrate durante il ricovero (surfattante, teofillina, ibuprofene,

amine adrenergiche, fenobarbital, midazolam, morfina, eritropoietina, trasfusioni).

A tutti i neonati sono stati eseguiti esami ecografici cerebrali seriatamente durante il ricovero. Gli esami iniziali sono stati eseguiti alla nascita al quarto, al settimo, al quindicesimo, al ventunesimo giorno di vita sulla base dell'esito dell'ecografia transfontanellare i neonati sono stati suddivisi in tre distinti gruppi: quadro cerebrale normale, leucomalacia periventricolare o emorragia intraventricolare.

Se l'esame era nella norma e il bambino era clinicamente stabile altri esami ecografici venivano ripetuti settimanalmente fino all'età gestazionale di 34 settimane, successivamente prima della dimissione ed all'età gestazionale corretta di 40 settimane .

Se l'esame ecografico era patologico veniva invece ripetuto settimanalmente fino alla dimissione e ricontrollato in base all'evoluzione periodicamente.

E' stata utilizzata la classificazione di Volpe per le emorragie ed De Vries per le PVL.

Per le iperecogenicità si è seguita la classificazione proposta da Pidcock :

- Lieve: iperecogenicità periventricolare di intensità minore rispetto a quella dei plessi corioidei

- Media: iperecogenicità periventricolare di intensità uguale ai plessi corioidei
- Severa: iperecogenicità periventricolare di intensità maggiore ai plessi corioidei o iperecogenicità che si estende per più di due volte il diametro ventricolare

Le iperecogenicità sono state divise anche secondo la durata in:

- Transitorie: se la durata è inferiore a 6 giorni
- Intermedie: se la durata è compresa fra 7 e 14 giorni
- Prolungate: se la durata è maggiore di 14 giorni

Le iperecogenicità prolungate ed intermedie come le alterazioni del profilo ventricolare sono state considerate come sofferenza della sostanza bianca periventricolare. Le transitorie sono state considerate nella norma.

Durante la degenza a tutti i neonati e' stata eseguita una valutazione neuropediatrica al momento della dimissione, valutando la partecipazione all'ambiente, i riflessi arcaici, il tono muscolare, l'aggancio visivo e soprattutto studiando i general movements (GMs). La valutazione dei GMs è stata correlata con il quadro ecografico, evidenziando i neonati con maggiore necessità di attento follow-up neuromotorio e rivalutazione ecografia, eventuale intervento

riabilitativo con fisiokinesiterapia e rivalutazione strumentale più approfondita mediante RMN.

## RISULTATI

Nel nostro studio sono stati arruolati venti neonati prematuri VLBW (11 femmine e 9 maschi) di cui undici nati presso la nostra struttura (inborn), con età gestazionale media di 29.7 settimane e peso alla nascita medio di 1302 grammi. Tre erano nati da parto vaginale, 17 invece da parto cesareo, 12 piccoli erano nati da gravidanze gemellari (tabella 5).

**Tabella 3** Caratteristiche demografiche dei neonati arruolati nello studio

<b>Numero pazienti</b>	20
Età gestazionale media	29.7 sett.
Peso alla nascita medio	1.302 gr.
Maschi	9
Femmine	11
Inborn	11 (55 %)
Outborn	9 (45 %)
Gemellarità	12 (60 %)
Parto vaginale	3 (15 %)
Parto cesareo	17 (85 %)

Lo studio ecografico ha mostrato un esame normale in 11 neonati (55% dei pazienti), mentre 3 prematuri hanno sviluppato un'emorragia intraventricolare (15%) e altri 6 hanno presentato un quadro di leucomalacia periventricolare (30%) (tabella 6).

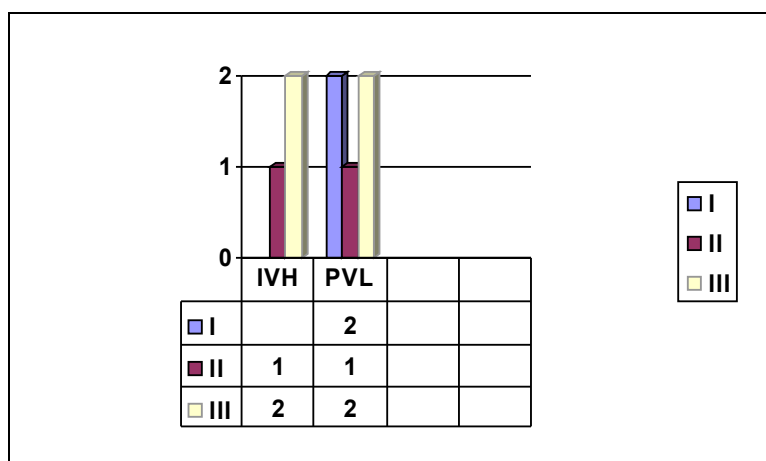
**Tabella 4** Suddivisione dei prematuri in base al quadro ecografico cerebrale

<b>Eco normale</b>	<b>IVH</b>	<b>PVL</b>
11 (55%)	3 (15%)	6 (30%)



Le IVH erano tutte di 2-3° grado. La PVL 2 di primo grado, 1 di secondo grado e 2 di terzo grado ( grafico 1)

**Grafico 1**



Abbiamo raccolto i dati sulle caratteristiche demografiche dei pazienti con ecografia cerebrale normale, con IVH e con PVL (tabella5).

**Tabella 5** Caratteristiche demografiche dei pazienti suddivisi in base al quadro ecografico

	Normale (n:11)	IVH (n: 3)	PVL (n: 6)
<b>Età gest. (sett.)</b>	30.3 (±1.73)	28.3 (±2.1)	29.5 (±1.4)
<b>Peso (gr.)</b>	1.370 (±294)	1.113 (±301)	1.271 (±205)
<b>Sesso</b>	F: 5 - M: 6	F: 2 - M: 1	F: 3 - M: 3
<b>Gemellarità</b>	6 (54.5%)	3 (50%)	2 (33.3%)
<b>Steroidi pren.</b>	8 (73%)	1 (33%)	6 (100%)
<b>Corioamniosite</b>	3 (27%)	3 (100%)	6 (100%)
<b>Parto vaginale</b>	2 (18%)	1 (33%)	0
<b>APGAR 1 min.</b>	7 (±1.2)	4 (±2.8)	6 (±1.2)
<b>5 min.</b>	8 (±1.1)	6 (±2.8)	8 (±1.2)
<b>Outborn</b>	6 (54.5%)	1 (33%)	2 (33%)
<b>Inborn</b>	5 (45.5 %)	2 (67 %)	4 (67 %)

Sia nei neonati con PVL che in quelli con IVH si è evidenziata un'età gestazionale più bassa rispetto ai neonati con quadro cerebrale normale. In aggiunta il peso alla nascita risulta essere minore nei prematuri con PVL e IVH, in confronto ai neonati con ecografia trasfontanellare nella norma.

Inoltre anche l'indice di APGAR ad 1 minuto risulta significativamente più basso in questi due gruppi di pazienti.

I neonati che hanno sviluppato PVL e IVH hanno una percentuale notevolmente maggiore di incidenza di corioamniosite materna (il 100% nella nostra casistica), paragonati a quelli con quadro cerebrale normale. Non sembrano esserci differenze tra i vari gruppi invece per quanto riguarda la modalità del parto, vaginale o cesareo, mentre risulta che per quanto riguarda la somministrazione prenatale di steroidi alla madre il gruppo con IVH ha una percentuale inferiore di profilassi steroidea.

Il confronto tra i diversi parametri clinici misurati al momento dell'ammissione (tabella 6), non evidenzia differenze significative, tra i tre gruppi di pazienti, per quanto riguarda il pH, la  $pO_2$  e la  $pCO_2$ , la temperatura corporea, la frequenza cardiaca, l'ematocrito e la pressione arteriosa sistemica.

**Tabella 6** Parametri clinici all'ammissione dei pazienti suddivisi in base al quadro ecografico

	<b>Normale (n:11)</b>	<b>IVH (n: 3)</b>	<b>PVL (n: 6)</b>
<b>pH</b>	7.23 ( $\pm$ 0.11)	7.32 ( $\pm$ 0.14)	7.24 ( $\pm$ 0.08)
<b>pO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	53.5 ( $\pm$ 18.6)	45.1 ( $\pm$ 11.3)	44.5 ( $\pm$ 6.6)
<b>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	50.7 ( $\pm$ 10.6)	47.6 ( $\pm$ 20)	51.4 ( $\pm$ 11.7)
<b>Temp. (°C)</b>	35.9 ( $\pm$ 0.6)	36.1 ( $\pm$ 0.17)	36.5 ( $\pm$ 0.65)
<b>F.C. (bpm)</b>	138 ( $\pm$ 23)	100 ( $\pm$ 53)	151 ( $\pm$ 28)
<b>F.R. (atti/min)</b>	60 ( $\pm$ 4.4)	58 ( $\pm$ 2.3)	60 ( $\pm$ 3.5)
<b>P.A. (mmHg)</b>			
Sistolica	46 ( $\pm$ 8.7)	60 ( $\pm$ 19)	51 ( $\pm$ 4.7)
Diastolica	27 ( $\pm$ 7.5)	36 ( $\pm$ 7.5)	35 ( $\pm$ 6)
Media	35 ( $\pm$ 7.8)	47 ( $\pm$ 14)	43 ( $\pm$ 4)
<b>Sat O<sub>2</sub> (%)</b>	88 ( $\pm$ 7.2)	74 ( $\pm$ 16.9)	89 ( $\pm$ 7)
<b>Ht (%)</b>	63.9 ( $\pm$ 8.1)	67.6 ( $\pm$ 9.2)	57.8 ( $\pm$ 5.7)

Abbiamo anche confrontato l'approccio terapeutico, valutando i farmaci somministrati durante la degenza. Tutti i pazienti con IVH e PVL avevano ricevuto somministrazione di surfattante, mentre solo 6 degli 11 pazienti con normale ecografia cerebrale sono stati trattati con surfattante. Nei pazienti con IVH è stata necessaria una seconda ed in certi casi una terza dose di surfattante.

Tutti i pazienti dei tre gruppi sono stati trattati con teofillina. Non si è osservata nessuna differenza significativa per quanto riguarda la somministrazione di ibuprofene, midazolam e morfina fra i vari gruppi.

Si è evidenziato un maggiore ricorso ad emotrasfusioni e all'utilizzo di amine adrenergiche nei pazienti con IVH, rispetto ai

pazienti con PVL e con ecografia cerebrale normale, che invece tra loro non mostrano per questo aspetto differenze significative.

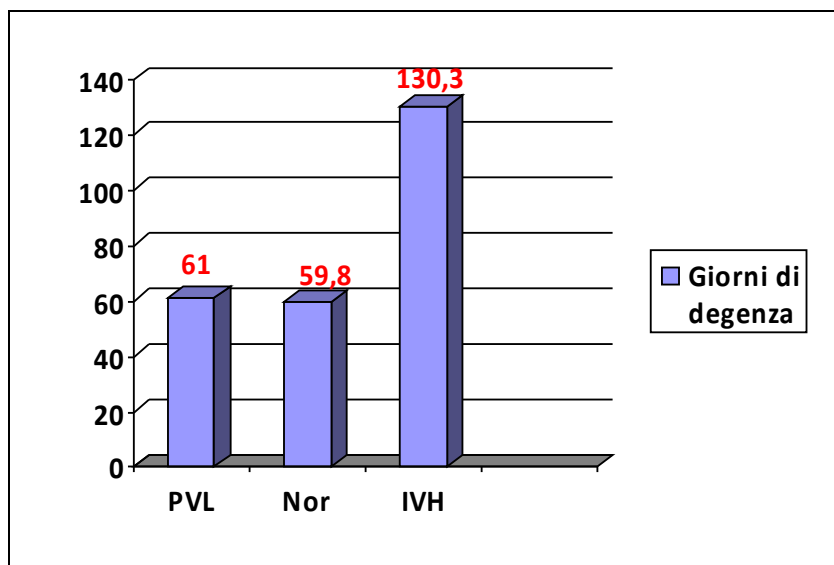
L'eritropoietina è stata somministrata a tutti i pazienti con IVH ed in percentuale lievemente minore nel gruppo di prematuri con PVL e in quello con ecocerebrale normale, senza differenza significativa tra questi due gruppi. Inoltre si è evidenziato un maggiore utilizzo di fenobarbital nei pazienti con IVH rispetto agli altri due gruppi, che mostrano tra loro simili percentuali. Nessun paziente ha ricevuto somministrazione di corticosteroidi (tabella 7).

**Tabella 7** Farmaci utilizzati nei vari gruppi di pazienti

	<b>Normale (n:11)</b>	<b>IVH (n: 3)</b>	<b>PVL (n: 6)</b>
<b>Surfattante</b>	6 (54%)	3 (100%)	5 (100%)
Numero dosi	1	3	1
<b>Teofillina</b>	11 (100%)	3 (100%)	6 (100%)
<b>Ibuprofene</b>	1 (9%)	1 (33%)	0
<b>Amine</b>	5 (45%)	3 (100%)	2 (33%)
<b>Eritropoietina</b>	8 (72%)	3 (100%)	4 (66%)
<b>Fenobarbital</b>	2 (18%)	3 (100%)	1 (16%)
<b>Midazolam</b>	1 (9%)	0	0
<b>Morfina</b>	1 (9%)	1 (33%)	0
<b>Trasfusioni</b>	5 (45%)	2 (66%)	3 (50%)
Numero trasf.	2	3	1
<b>Steroidi</b>	0	0	0

Tra i dati raccolti abbiamo considerato anche il numero di giorni di degenza, che è risultato significativamente maggiore nel gruppo di prematuri che hanno sviluppato IVH, rispetto ai neonati con PVL o con ecografia cerebrale normale (grafico 2).

**Grafico 2**



Per quanto concerne la necessità di supporto ventilatorio per il distress respiratorio si evidenzia che i pazienti che hanno presentato IVH o PVL sono stati sottoposti ad intubazione oro-tracheale e a ventilazione meccanica assistita (AC-ET) nella quasi totalità dei casi, uno solo dei pazienti che hanno sviluppato PVL è stato sottoposto alla procedura INSURE e successivamente è stato mantenuto in respiro spontaneo.

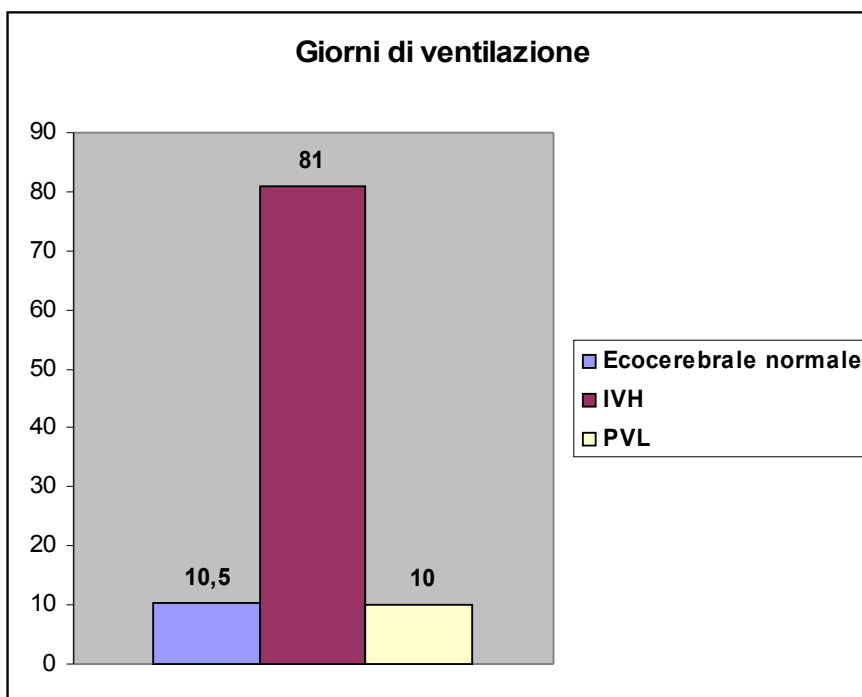
Per quanto riguarda i neonati con quadro ecografico normale si osserva un'omogenea distribuzione tra le varie modalità di ventilazione meccanica a cui sono stati sottoposti (AC-ET, n-IPPV, n-CPAP), con una percentuale maggiore di ventilazione per via nasale rispetto alla ventilazione per via oro-tracheale (con un rapporto di 2.7/1) (tabella 8).

**Tabella 8** Tipo di ventilazione meccanica a cui sono stati sottoposti i pazienti suddivisi in base al quadro ecografico

	<b>Normale (n:11)</b>	<b>IVH (n: 3)</b>	<b>PVL (n: 6)</b>
AC-ET	3 (27%)	3 (100%)	5 (83%)
Giorni di ventilazione	10.5 ( $\pm$ 6.9)	81 ( $\pm$ 30.8)	10 ( $\pm$ 17.9)
n-IPPV	2 (18%)	0	0
n-CPAP	3 (27%)	0	0
INSURE	3 (27%)	0	1

Un dato molto rilevante è la maggiore durata della ventilazione meccanica nei prematuri con IVH, probabilmente legato all'instaurarsi di idrocefalo postemorragico acuto in due pazienti, rispetto ai neonati con ecografia cerebrale normale e con PVL (con un rapporto di 7,7/1) (grafico 3).

**Grafico 3**

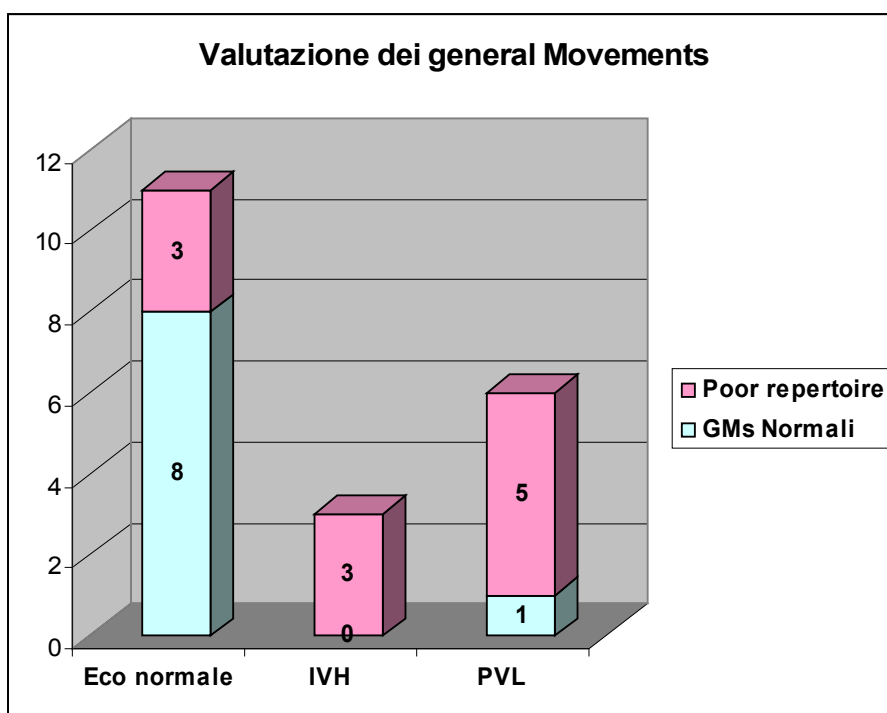


La valutazione neuropediatrica eseguita su tutti i neonati ha evidenziato che i general movements negli 11 prematuri con quadro ecografico normale erano patologici solo in tre casi, mentre tutti i neonati con IVH e 5 prematuri dei 6 con PVL presentavano GMs di tipo poor repertoire (grafico 4).

I 3 casi con ecografia normale GMs patologico avono presentato iperecogenicità transitorie prolungate

Nel gruppo delle PVL il paziente con GMs normale presentava PVL di I°.

**Grafico 4**



## DISCUSSIONE

Attualmente l'1,5% delle nascite sono pretermine. Il miglioramento dell'assistenza ai neonati prematuri ha portato ad un aumento della loro sopravvivenza a oltre il 90%. Purtroppo non si è osservato un miglioramento analogo per quanto riguarda la morbilità neurologica.

I prematuri che sopravvivono vanno spesso incontro a sequele neurologiche gravi (paralisi cerebrale, ritardo mentale, epilessia, cecità o sordità neurosensoriale) nel 10% circa dei casi e sequele neurologiche meno gravi (disturbi dell'apprendimento, del linguaggio, del comportamento) nel 25-50% dei casi.

La percentuale di morbilità neurologica conseguente alla nascita pretermine è quindi rimasta più o meno invariata, tale dato è legato alla maggiore quota di estremi prematuri che sopravvivono e che aumenta ovviamente la prevalenza delle patologie neurologiche correlate alla nascita pretermine, mentre per i neonati sopra i 1000 grammi di peso si è assistito ad una riduzione di danni neurologici, parallelamente al miglioramento della loro sopravvivenza.

Il danno cerebrale nel pretermine si manifesta con un danno ipossico-ischemico a livello della sostanza bianca, le cui lesioni fondamentali sono l'emorragia peri-intraventricolare e la leucomalacia periventricolare.



L'ecografia cerebrale è in grado di diagnosticare entrambi i tipi di lesione della sostanza bianca. Il timing dell'esame ecografico assume un ruolo importante, in quanto un danno cerebrale può avvenire durante un momento qualunque della gestazione, durante il parto o nel periodo neonatale. Così come raccomandato in più lavori scientifici (58), dovrebbero essere eseguiti esami ecografici seriati durante la degenza, di cui uno al momento dell'ammissione o entro il quarto giorno di vita, uno ad una settimana di vita e poi settimanalmente fino a raggiungere l'età gestazionale di 31 settimane, infine alla dimissione ed all'età gestazionale di 40 settimane, salvo diversa indicazione clinica.

Le teorie patogenetiche sull'IVH e sulla PVL suggeriscono che queste lesioni siano manifestazioni differenti di un danno cerebrale globale (59). Un possibile meccanismo di questo danno globale al sistema nervoso centrale del prematuro implica il ruolo dell'associazione tra corioamniosite materna e lo sviluppo di lesioni cistiche della sostanza bianca e paralisi cerebrali (60).

Nel nostro studio abbiamo valutato l'incidenza di danno cerebrale nei prematuri sotto l'età gestazionale di 32 settimane, affetti da distress respiratorio. Su 20 prematuri il 45% ha sviluppato un danno cerebrale, in 3 casi IVH, in 6 casi PVL, che quindi è risultata la

forma predominante di danno cerebrale nei nostri pazienti. Nella nostra casistica, seppur limitata a un piccolo numero di pazienti, l'incidenza di danno cerebrale alla sostanza bianca sembrerebbe sovrapponibile ai dati riportati in letteratura (Vermont-Oxford Network 2005 Database Summary) per quanto riguarda l'IVH, che infatti si riscontra nel 15% dei nostri pretermine.

Per ciò che concerne l'insorgenza di PVL invece si evidenzia un'incidenza maggiore, questa complicanza infatti si riscontra nel 30% dei nostri pazienti, contro il 15% della letteratura.

Probabilmente questo dato è da correlare con l'alta incidenza di corioamniosite nell'anamnesi dei nostri pretermine con PVL.

Dai dati raccolti abbiamo constatato che i prematuri con danno cerebrale avevano un'età gestazionale e un peso alla nascita inferiore; inoltre l'indice di APGAR ad 1 e 5 minuti si mostrava più basso.

Le condizioni cliniche all'ingresso sono risultate paragonabili tra i vari pazienti e anche l'intervento terapeutico e farmacologico non ha mostrato sostanziali differenze, tranne per ciò che concerne il bisogno di supporto trasfusionale e con amine adrenergiche che è stato più elevato nei prematuri con IVH.

Ciò che risulta evidente è il dato relativo alla maggiore durata della degenza dei pretermine con IVH rispetto agli altri gruppi. In

questi pazienti il distress respiratorio è stato più grave, infatti è stato necessario somministrare una o più dosi di surfattante, e utilizzare una ventilazione meccanica di tipo assistito, con IPPV per via oro-tracheale, con una durata della ventilazione maggiore rispetto ai prematuri con quadro ecografico normale o con PVL.

Infatti questi ultimi, nonostante siano stati sottoposti alla stessa modalità di ventilazione in 5 casi su 6, hanno avuto un rapido svezzamento dal respiratore e sono stati quindi ventilati per un numero inferiore di giorni.

I neonati con quadro ecografico normale sono stati sottoposti nella maggior parte dei casi ad una ventilazione “gentile” con IPPV o CPAP per via nasale oppure si sono mantenuti in respiro spontaneo subito dopo la somministrazione di surfattante.

Tutti questi dati suggeriscono un quadro clinico sicuramente più grave nei neonati con IVH, che presentano un grado maggiore di instabilità emodinamica e una patologia respiratoria sicuramente più severa, con un decorso più sfavorevole e la necessità di un trattamento più intensivo.

Invece i neonati che hanno successivamente sviluppato una PVL si presentano relativamente più stabili dal punto di vista clinico. L'esatta relazione tra distress respiratorio e IVH rimane ancora oscura,

potrebbe essere legata alle fluttuazioni del pH, dei gas ematici o a modificazioni della pressione intratoracica durante le ventilazione o manovre di accudimento, che determinerebbero un'alterazione del flusso ematico cerebrale.

Elemento importante da sottolineare è l'incidenza elevata di corioamniosite nei prematuri con IVH e PVL. Infatti nella nostra casistica il 100% dei pretermine con quadro ecografico cerebrale patologico presenta una storia di corioamniosite, che sappiamo essere implicata nella patogenesi del danno alla sostanza bianca e nell'eziologia del parto pretermine (61).

La valutazione neuromotoria è stata eseguita su tutti i prematuri al momento della dimissione, abbiamo riscontrato un'alta percentuale di prematuri con alterazione dei general movements, specialmente in quelli dove l'ecografia aveva evidenziato un quadro patologico. Prevedere l'outcome di questi pazienti al momento attuale è difficile, secondo i dati riportati in letteratura il valore prognostico dello studio dei general movements è alto, con rischio di elevata probabilità di evoluzione in paralisi cerebrale infantile in caso di anomalie dei GMs. Questi prematuri vengono da noi seguiti con uno stretto follow-up e avviati ad adeguati trattamenti riabilitativi.

Appare essenziale cercare di riconoscere e attuare una strategia di intervento ottimale nella gestione clinica di un neonato pretermine, che possa determinare una riduzione dell'incidenza di danno cerebrale e degli esiti neurologici conseguenti.

Per fare ciò è necessario intervenire su più livelli, a partire dal management prenatale, al periodo peri ed intra-partum, oltre che all'assistenza al prematuro nel reparto di terapia intensiva neonatale. E' importante quindi il ruolo di una corretta profilassi nel periodo prenatale, trattando con un'adeguata terapia antibiotica le gravide sottoposte a cerchiaggio o con infezioni vaginali o con rottura prematura delle membrane.

Specialmente in caso di minaccia di parto pretermine è imperativo somministrare corticosteroidi alla madre, preferibilmente il betametazone, evitando invece il desametazone che è associato con aumentato rischio di PVL. (62)

Il momento del parto pretermine deve essere affrontato da un'equipe di ostetriche e ginecologi che collaborino con neonatologi esperti in rianimazione neonatale, preferibilmente in una struttura di terzo livello (trasporto in utero), garantendo così in sala parto la migliore e più rapida assistenza possibile; durante le procedure di

rianimazione neonatale si deve evitare l'ipotermia e stabilizzare rapidamente il circolo del prematuro.

Importante inoltre una rianimazione non aggressiva, utilizzando la ventilazione con Neopuff, che garantisce dei volumi e dei valori pressori più controllati per i polmoni del prematuro (63). Cardine essenziale in caso di prematurità estrema è la somministrazione di surfattante previa intubazione oro-tracheale. Una volta in terapia intensiva neonatale occorre evitare procedure dolorose e "stressanti", cercando di manipolare il meno possibile il prematuro, se si ritiene necessario sedare il neonato (64).

E' importante mantenere l'omeostasi del prematuro, cercando di evitare variazioni della pressione arteriosa media e l'ipovolemia. Per quanto riguarda la ventilazione meccanica la strategia ottimale sarebbe di utilizzare una ventilazione "gentile" per via nasale, ove le condizioni cliniche e il grado di distress respiratorio lo consentano; in caso di ricorso ad intubazione per via oro-tracheale e ventilazione meccanica si dovrebbe usare una modalità SIMV, che determina minori alterazioni della pressione intratoracica e quindi minori variazioni del flusso ematico cerebrale; in ogni caso bisogna evitare l'instaurarsi di ipocapnia, iperossia o ipercapnia.

Sono state documentate variazioni di pressione arteriosa sistemica in corso di procedure come l'aspirazione tracheale, che pertanto deve essere eseguita in misura il meno possibile (65)).

L'infusione di bicarbonato in caso di acidosi metabolica deve essere limitato, se necessario è preferibile utilizzarlo diluito e somministrarlo lentamente (66). Andrebbe evitato anche l'uso postnatale di corticosteroidi , soprattutto il desametasone, che in diversi studi è associato con un'aumentata incidenza di paralisi cerebrali (67, 68).

## CONCLUSIONI

Appare evidente come per prevenire il danno cerebrale nei pretermine sia importante la prevenzione della nascita pretermine stessa, cercando di ritardare il momento del parto in modo da poter permettere al prematuro di continuare nell'utero materno la sua maturazione. Ovviamente il più delle volte non è possibile, quindi è importante una corretta gestione del parto pretermine, dove risulta di fondamentale importanza la collaborazione con i ginecologi per la profilassi materna steroidea ed antibiotica.

In un reparto di terapia intensiva neonatale l'assistenza terapeutica e il trattamento ventilatorio devono essere il meno invasivi possibile, anche se spesso risulta difficile scindere quest'esigenza dalla necessità di un approccio più aggressivo in caso di prematuri con condizioni cliniche estremamente gravi e quindi ad alto rischio di sviluppare complicanze a carico dei diversi organi, compreso il sistema nervoso centrale.

La nostra esperienza ha evidenziato che l'incidenza di danno cerebrale alla sostanza bianca è ancora piuttosto alta, nonostante il miglioramento dell'assistenza ai neonati prematuri. Questo è evidente soprattutto per la leucomalacia periventricolare, che, sebbene abbia



una sintomatologia iniziale e un quadro clinico meno eclatante rispetto all'emorragia peri-intraventricolare, è sicuramente ed ugualmente correlata con un outcome neurologico a distanza sfavorevole. E' risultato altresì evidente nei pazienti con danno cerebrale l'associazione con infezioni materne, per cui s'impone il corretto trattamento di ogni forma di corioamniosite, che potrebbe determinare una riduzione dell'incidenza di danno alla sostanza bianca.

## BIBLIOGRAFIA

1. Buitendijk S., Zeitlin J., Cuttini M., Langhoff-Ross J., Bottu J. *Indicators of fetal and infant health outcomes*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 111 (suppl 1): S66-77.
2. Victor Y.H., Yu M.D., *Developmental outcome of extremely preterm infants*. American Journal of Perinatology 2000; 17: 057-062.
3. Wilson-Costello D. Friedman H., Fanaroff A.A., Hack M. *Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s*. Pediatrics 2005; 115: 997-1003
4. Draper E.S., Manktelow B., Field D.J., James D., *Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: retrospective population based study*. BMJ 1999; 319: 1093-1097.
5. Bhutta A.T., Cleves M.A., Casey P.H., Cradock M.M., Anand K.J. *Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta analysis*. JAMA 2002; 288: 728-37.
6. Volpe J.J. *Neurology of the newborn* 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 1995
7. Klebanov P.K., Brooks-Gunn J., McCormick M.C. *School achievement and failure in very low birth weight children*. J Dev Behav Pediatr 1994; 15: 248-56
8. Hack M., Fanaroff A.A. *Outcome of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s*. Semin Neonatol 2000; 5: 89-106
9. Larroque B., Ancel P.Y., Marret S., Marchand L., André M., Arnaud C., Pierrat V., Razé J.C., Messer J., Thiriez G., Burguet A., Picaud J.C., Bréart G., Kaminski M. *Neurodevelopment disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study*. Lancet 2008; 371: 813-20
10. Whitelaw A. *Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions*. Semin Neonatol 2001; 6: 135-146
11. Pasternak JF, Groothuis DR, Fischer JM, Fischer DP. *Regional cerebral blood flow in the newborn beagle pup: the germinal matrix is a low flow structure*. Pediatr Res 1982; 16: 499-503
12. Guzzetta F. et al. *Periventricular intraparenchymal echodensities in the premature newborn: critical determinant of neurologic outcome*. Pediatrics 1986; 151: 197-202

13. McMenamin J.B., Shackelford G.D., Volpe J.J. *Outcome of neonatal intraventricular haemorrhage with periventricular echodense lesions*. Ann Neurol 1984; 15: 285-290
14. Murphy B.P., Inder T.E., Rooks V., Taylor G.A., Anderson N.J., Mogridge N., Horwood L.J., Volpe J.J. *Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome*. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2002; 87: 37-41
15. Gould S.J. *et al*. *Periventricular intraparenchymal cerebral haemorrhage in preterm infants: the role of venous infarction*. J Pathol 1987; 151: 197-202
16. Taylor G.A. *Effects of germinal matrix haemorrhage on terminal vein position and patency*. Pediatr Radiol 1995; 25: 37-40
17. Terrie E., Volpe I., Volpe J.J. *Mecanism of perinatal brain injury*. Semin Neonatal 2000; 5: 3-16
18. Volpe J.J. *Neurology of the newborn* 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 1995
19. Perry E.H., Bada H.S., Ray J.D., Korones S.B., Arheart K., Magill H.L. *Blood pressure increases, birth weight-dependent stability boundary, and intraventricular hemorrhage*. Pediatrics 1990;85:727-32
20. Collins M.P., Lorenz J.M., Jetton J.R., Paneth N. *Hypocapnia and other ventilated-risk factor for cerebral palsy in low birth weight infants*. Pediatr Res 2001; 50(6): 712-719
21. Kaiser J.R., Gauss C.H., Williams D.K. *The effects of hypercapnia on cerebral autoregulation in ventilated very low birth weight infants*. Pediatr Res 2005; 58(5): 931-935
22. Limperopoulos C., Bassan H., Kalish L. *et al*. *Current definition of hypotension do not predict cranial ultrasound findings in preterm infants*. Pediatrics 2007; 120: 966-977
23. Fanaroff J.M., Wilson-Costello D.E., Newmann N.S., Montpetite M.M., Fanaroff A.A., *Treated hypotension associated with neonatal morbidity and hearing loss in extremely low birth weight infants*. Pediatrics 2006; 117: 1131-1135
24. Anand K.J., *Clinical importance of pain and stress in preterm neonates*. Biol Neonate 1998; 73: 1-9
25. Papile L., Burstein J., Burstein R., Koffler H., Koops B. *Relationship of intravenous sodium bicarbonate infusions and cerebral intraventricular hemorrhage*. J Pediatr 1978; 93: 834-836

26. Lynch J.K., Hirtz D.G., DeVeber G. *et al.* Report of the national institute of neurological disorders and stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002; 109: 116-123
27. Kadri H., Mawla A.A., Kaah J. *The incidence, timing and predisposing factors of germinal matrix and intraventricular hemorrhage (GMH/IVH) in preterm neonates.* *Childs Nerv Syst* 2006; 22 :1086-1090
28. Volpe J.J. *Neurology of the newborn* 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 1995
29. Nakamura Y., Okudera T. *et al.* Germinal matrix hemorrhage of venous origin in preterm neonates. *Hum Patol* 1990; 21: 1059-1062
30. Owens R. *Intraventricular hemorrhage in the premature neonate.* *Neonatal Netw.* 2005; 24(3): 55-71
31. De Vries L., Rennie J.M. *Preterm brain injury.* Textbook of neonatology. 1999, Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 1252-1271
32. Blumenthal I. *Periventricular leukomalacia: a review.* *Eur J Pediatr* 2003; 163: 435-442
33. Shevell M.I., Majnemer A. Morin I. *Etiologic yield of cerebral palsy: a contemporary case series.* 2003; *Pediatr Neurol* 28: 352-359
34. Staudt M., Pavlova M., Bohm S., Grodd W., Krageloh-Mann I. *Pyramidal tract damage correlates with motor dysfunction in bilateral periventricular leukomalacia.* 2003; *Neuropediatrics* 34: 182-188
35. Saliba E., Marret S. *Cerebral white matter damage in the preterm infant: pathophysiology and risk factor.* *Semin Neonatol* 2001; 6: 121-133
36. Carson S.C., *et al.* *Value of sonography in the diagnosis of intracranial hemorrhage and periventricular leukomalacia: a post-mortem study of 35 cases.* *AJR Am J Roentgenol* 1990; 155: 595-601
37. Volpe J.J. *Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant* *Pediatric Research* 2001; 5: 553-562
38. Gilles F.H. *Telencephalic angiogenesis: a review.* *Dev Med Child Neurol* 2001; Suppl 86: 3-5
39. Dammann O., Allred E.N., Kuban K., Van Marter L.J., Pagano M., Sanocka U., Leviton A. *Systemic hypotension and white-matter damage in preterm infants.* *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 82-90

40. Collins M.P., Lorenz J.M., Jetton J.R., Paneth N. *Hypocapnia and other ventilation-related risk factors for cerebral palsy in low birth weight infants*. *Pediatr Res* 2001; 50: 712-719
41. Folkerth R.D. *Periventricular leukomalacia: overview and recent findings*. *Pediatr Dev Pathol* 2006; 9(1): 3-13
42. Volpe J.J. *Cerebral white matter injury of the premature infant- More common than you think* *Pediatrics* 2003; 112: 176-180
43. Nelson K.B., Grether J.K., Dambrosia J.M., Walsh E. Kohler S. *Neonatal cytokines and cerebral palsy in very preterm infants*. *Pediatric Res* 2003; 53: 600-607
44. Shinwell E.S., Karplus M., Reich D *et al*. *Early post-natal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000; 83: 177-181
45. Veyrac C., Couture A., Saguintaah M. Baud C. *Brain ultrasonography in the preterm infant*. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 626-635.
46. De Vries L.S., Eken P., Dubowitz L.M.S. *The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound*. *Behav Brain Res* 1992; 49: 1-6
47. [Leijser L.M.](#), [de Vries L.S.](#), [Cowan F.M.](#) *Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant*. *Early Hum Dev*. 2006 Dec;82(12):827-35.
48. Bass W.T., Schultz S.J., Burke B.L., White L.E., Khan J.H., Karlowicz M.G. *Indices of hemodynamic and respiratory functions in premature infants at risk for the development of cerebral white matter injury*. *Journal of Perinatology* 2002; 22: 64-71
49. Blumenthal I. *Periventricular leukomalacia: a review* *Eur J Pediatr* 2004; 163: 435-442
50. Bancalari E., Claure N., Gonzales A. *Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants*. *Biol Neonate* 2005; 88: 192-201
51. Mullaart R.A. *et al*. *Cerebral blood flow fluctuation in low-risk preterm newborn*. *Early Hum Devel* 1992; 30-41
52. Gressens P., Rogido M., Paindaveine B., Sola A. *The impact of neonatal intensive care practices on the developing brain*. *The journal of pediatrics* 2002; 140 (6): 646-653
53. Aly H. *Mechanical ventilation and cerebral palsy*. *Pediatrics* 2005; 115: 1765-1767
54. Petra M., Lemmers A., Van Schekven L.J., Van Bel F. *Cerebral oxygenation and cerebral oxygen extraction in the preterm infant:*

- the impact of respiratory distress syndrome. Exp Brain Res* 2006; 173: 458-467
55. Wilson A., Gardner M.N., Armstrong M.A., Folck B.F., Escobar G.J. *Neonatal assisted ventilation: predictors, frequency and duration in a mature managed care organization. Pediatrics* 2000; 105: 822-830
  56. Kaiser J.R., Gauss C.H., Williams D.K. *Tracheal suctioning is associated with prolonged disturbances of cerebral hemodynamics in very low birth weight infants. Journal of Perinatology* 2008; 28: 34-41
  57. Hill A. *et al. Relationship of pneumothorax to occurrence of intraventricular haemorrhage in the premature newborn. Pediatrics* 1982; 101:749
  58. Perlman J.M., Rollins N. *Surveillance protocol for the detection of intracranial abnormalities in premature neonates. Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154 (8): 822-826
  59. Dammann O., Leviton A., Gappa M., Dammann C.E.L. *Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation an long term outcome. BJOG: an international Journal of obstetrics and gynecology. March* 2005; 112 (1): 4-9
  60. Willoughby J.R.E., Nelson K.B. *Chorioamnionitis and brain injury. Clin Perinatol* 2002; 29: 603-621
  61. Goldenberg R.L., Culhane J.F. *Infections as a cause of preterm birth. Clin Perinatol* 2003; 30: 677-700
  62. Crowly P. *Prophylactic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2
  63. Kattwinkel J., Niermeyer S., Nadkarni V. *et al. Resuscitation of the newly born infant: an advisory statement from the pediatric working group of the international liaison committee on resuscitation. Resuscitation* 1999; 40: 71-88
  64. Anand K.J.S., Barton B.A. McIntosh N. *et al. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results frmo no pain study. Arch Pediatr* 1999; 153: 331-338
  65. Cordero L., Sananes M., Leona W. *Mechanically ventilated VLBW infants: a comparison of two arway suctioning frequencies. Pediatr Res* 2001; 49: 273
  66. Deorari A.K. *alkali therapy for neonates: ehere does it stand today? Indian Ped* 1997; 34: 613-619

67. Shinwell E.S. *et al.* *Early postnatal dexamethasone therapy is associated with increased incidence of cerebral palsy.* Hot topics; 1999
68. Eichenwald E.C., Stark A. *Management and outcomes of very low birth weight.* N Engl J Med 2008, 358;16: 1700-711