

SROVNÁNÍ MR SKÓROVACÍCH SYSTÉMŮ V PREDIKCI NEUROLOGICKÉHO VÝVOJE NOVOROZENCE S HYPOXICKO-ISCHEMICKOU ENCEFALOPATÍÍ

COMPARISON OF MRI SCORING SYSTEMS IN OUTCOME PREDICTION IN NEONATES WITH HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

původní práce

Lenka Bakaj Zbrožková¹
Jan Hálek^{2,3}
Kamila Michálková¹
Kateřina Langová⁴
Miroslav Heřman¹

¹Radiologická klinika LF UP a FN, Olomouc

²Novorozenecké oddělení LF UP a FN, Olomouc

³Dětská klinika LF UP a FN, Olomouc

⁴Ústav biofyziky LF UP, Olomouc

Přijato: 12. 2. 2017.

Korespondenční adresa:

MUDr. Lenka Bakaj Zbrožková
Radiologická klinika LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc
e-mail: zbrozkova.l@seznam.cz

Práce byla podpořena grantem UP: IGA_LF_2017_001 a RVO: LF UP 61989592.

Konflikt zájmů: žádný.

Hlavní stanovisko práce

MR mozku zhotovené po ukončení léčebné hypotermie u novorozenců s hypoxicko-ischemickou encefalopatií dokáže předpovědět neurologický vývoj u těchto dětí. Z dostupných MR skórovacích systémů nejlépe predikuje úmrtí nebo závažné postižení ve věku 18 měsíců Jyotiho skórovací systém.

SOUHRN

Bakaj Zbrožková L, Hálek J, Michálková K, Langová K, Heřman M. Srovnání MR skórovacích systémů v predikci neurologického vývoje novorozence s hypoxicko-ischemickou encefalopatií

Cíle: 1. Zhodnotit a klasifikovat nálezy na MR mozku novorozenců s hypoxicko-ischemickou encefalopatií, kteří podstoupili hypotermii, podle dostupných MR skórovacích systémů. 2. Stanovit, který ze skórovacích systémů nejlépe předpovídá úmrtí nebo těžké postižení u těchto dětí ve věku 18 měsíců.

Metodika: Soubor tvořilo 32 donošených novorozenců, u kterých bylo zhotoveno MR vyšetření mozku s využitím standardních sekvencí (T1, T2, T1 TIR, DWI a ADC). Nálezy na mozku byly klasifikovány podle pěti různých MR skórovacích systémů (autorů Barkovich et al., Jyoti et al. Rutherfordová et al., Shankaran et al., Rollinsová et al.) nalezených v elektronické databázi PubMed (Public/Publisher MEDLINE). Neurologický vývoj dětí byl zhodnocen podle klasifikace České neonatologické společnosti pro sledování pozdní morbidity novorozenců ve věku 18 měsíců. Statisticky byla stanovena míra shody jednotlivých skórovacích systémů s neurologickým nálezem v 18 měsících.

Major statement

Brain MRI performed after the therapeutic hypothermia completion in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy is able to predict neurological outcome. The Jyoti's scoring system has been proven to be the best in prediction of death or severe disability in children at the age of 18th months.

SUMMARY

Bakaj Zbrožková L, Hálek J, Michálková K, Langová K, Heřman M. Comparison of MRI scoring systems in outcome prediction in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy

Aims: 1. To evaluate and classify the brain MRI findings in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy who underwent therapeutic hypothermia using accessible MRI scoring systems. 2. To determine which scoring system is the best in prediction of death or severe disability at the age of 18 months.

Method: The brain MRI using standard sequences (T1, T2, T1 TIR, DWI and ADC) was performed in 32 term neonates. The findings were classified by 5 different MRI scoring systems (Barkovich et al., Jyoti et al., Rutherford et al., Shankaran et al. and Rollins et al.) found in the electronic PubMed (Public/Publisher MEDLINE) database. The neurological outcome was evaluated according to the Czech Neonatal Society classification for monitoring of late neonatal morbidity at the age of 18th months. The degree of agreement of each MRI scoring system with neurological outcome at the age of 18th months was statistically analysed.

Results: The pathological findings on brain MRI were present in 78.1%. The most

Výsledky: Patologický nález na MR mozku byl celkově přítomen v 78,1 %, dominantním nálezem bylo poškození hlubokých struktur šedé hmoty mozkové (thalamů v 56,2 %, bazálních ganglií ve 40,6 %) a kortikální a subkortikální léze (43,8 %). Vzájemné korelace mezi MR skórovacími systémy a neurologickým vývojem byly ve všech případech statisticky významné, nejsilnější vztah byl mezi skórovacím systémem Jyotiho et al. ($p < 0,0001$).

Závěr: MR mozku zhotovené po ukončení léčebné hypotermie u novorozenců s hypoxicko-ischemickou encefalopatií dokáže předpovědět neurologický vývoj u těchto dětí. Z dostupných MR skórovacích systémů nejlépe predikuje úmrtí nebo závažné postižení ve věku 18 měsíců Jyotiho skórovací systém.

Klíčová slova: hypotermie, hypoxicko-ischemická encefalopatie, magnetická rezonance, MR skórovací systém, novorozenec.

common findings were changes of deep gray matter (thalami in 56.2%, basal ganglia in 40.6%) followed by cortical and subcortical lesions (43.8%). Correlations between MRI scoring systems and neurological outcome were in all cases statistically significant. The strongest relationship was to Jyoti's scoring system ($p < 0.0001$).

Conclusion: Brain MRI performed after the therapeutic hypothermia completion in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy is able to predict their neurological outcome. The best MRI scoring system in prediction of death or severe disability in children at the age of 18th months is Jyoti's scoring system.

Key words: hypothermia, hypoxic-ischemic encephalopathy, magnetic resonance imaging, MRI scoring system, neonate.

ÚVOD

Hypoxicko-ischemická encefalopatie (HIE) je definována jako hypoxicko-ischemické poškození mozkové tkáně u donošených novorozenců, ke kterému nejčastěji dochází v době porodu, méně často v prenatálním nebo časném postnatálním období. Je jednou z nejvýznamnějších příčin morbidit a mortality u donošených novorozenců (1). Její incidence se udává v rozmezí od dvou do devíti případů na 1000 živě narozených dětí (2). Jedinou terapeutickou metodou, která prokazatelně zlepšuje prognózu dětí s HIE, je řízená léčebná hypotermie (3).

Diagnostika hypoxicko-ischemické encefalopatie je založena na klinickém obraze, laboratorních nálezech a elektroencefalografickém (EEG) vyšetření. Důležitou roli ve stanovení diagnózy, sledování průběhu nemoci a odpovědi na léčebnou hypotermii sehrávají i zobrazovací metody, ultrazvukové a především MR vyšetření.

Magnetická rezonance mozku u novorozenců s encefalopatií je schopná objasnit příčinu neurologického deficitu (hypoxicko-ischemická encefalopatie, vrozené metabolické vady, vrozená nebo perinatálně získaná infekční onemocnění, vrozené malformace nebo závažné porodní trauma, atd.). V případě prokázané HIE může MR identifikovat její etiologii a dobu vzniku, ovlivnit výběr dalších diagnostických vyšetření a terapeutického postupu a pokusit se stanovit prognózu (4). Rozsah postižení CNS u dětí s hypoxicko-ischemickou encefalopatií závisí na zralosti mozku, závažnosti a době trvání mozkové hypoperfuze. Při mírné hypoperfuzi dochází k redistribuci krevního toku do metabolicky aktivnějších

oblastí. Při MR vyšetření nacházíme postižení specifických oblastí kůry, nejčastěji kolem sulcus centralis, interhemisferické fissury a insuly. Kortikální změny bývají doprovázeny i změnou intenzity signálu v přilehlé subkortikální bílé hmotě (5, 6). V případě středně těžké hypoxie je sledovatelný obraz stranově symetrických parasagitálních hemisferálních infarktů, při kterých dochází k odumření tkáně korové a podkorové zóny v teritoriálních rozhraních zásobených hlavními mozkovými tepnami (5, 6). Pro těžkou hypoxii jsou typické léze v oblastech se zvýšenou metabolickou aktivitou a vyšším stupněm myelinizace, nejčastěji v bazálních gangliích (putamen, globus pallidus), thalamu a zadním raménku capsula interna. Dále mohou být přítomny patologické léze v hipokampu, perirolandické lokalitě, oblasti kortikospinálního traktu a senzomotorického kortexu. V nejzávažnějších případech nacházíme i postižení mozkového kmene (5, 6).

V nedávné době vzniklo několik skórovacích systémů nálezů na MR mozku u novorozenců s hypoxicko-ischemickou encefalopatií za účelem zhodnocení účinnosti léčby a prognózy (7–11). Z hlediska prognózy nebylo jejich vzájemné porovnání na jednom souboru pacientů dosud publikováno.

Cílem naší studie bylo: 1. Zhodnotit nálezy na MR mozku novorozenců s hypoxicko-ischemickou encefalopatií, kteří podstoupili hypotermii, podle dostupných MR skórovacích systémů, využívajících T1, T2 a DWI sekvence. 2. Stanovit, který ze skórovacích systémů nejlépe předpovídá úmrtí nebo těžké postižení u těchto dětí ve věku 18 měsíců.

METODIKA

Soubor pacientů

Studie probíhala na Novorozeneckém oddělení a Radiologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc v období od ledna 2010 do května 2015.

Soubor tvořilo 32 donošených novorozenců (gestační věk byl alespoň 36. týden těhotenství), 20 chlapců, 12 dívek. U těchto dětí byla na základě klinického nebo laboratorního nálezu prokázána nebo velmi pravděpodobná perinatální asfyxie (skóre podle Apgarové ≤ 5 v 10. minutě, potřeba mechanické ventilace v 10. minutě života, metabolická acidóza s $\text{pH} < 7,0$ nebo base deficit (BD) ≥ 16 mmol/l v prvních 60 minutách života z pupečnickové, arteriální, venózní nebo kapilární krve). Na základě hodnocení klinického stavu podle modifikovaného Sarnatova skóre trpěli novorozenci střední až závažnou encefalopatií, na amplitudou integrovaném elektroencefalografickém záznamu (aEEG) měli patologický nálezu. Bylo u nich možné zahájit léčebnou hypotermii v průběhu prvních 6 hodin života, která pozůstávala z celotělového chlazení pomocí chladicí podložky, kdy došlo k rychlému snížení tělesné teploty novorozence na 33,5 °C a dále byla tělesná teplota udržována v malém rozmezí 33–34 °C po dobu 72 hodin. Po ukončení léčebné hypotermie podstoupili všichni novorozenci MR vyšetření mozku.

Rodiče novorozenců byli seznámeni se všemi diagnostickými i léčebnými procedurami a podepsali informovaný souhlas. Ke zpracování získaných dat byl dán souhlas Etické komise Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci.

Technické parametry MR vyšetření

MR vyšetření byla zhotovena na 1,5T MR přístroji Magnetom Avanto (Siemens, Erlangen, Německo) za použití 12kanálové hlavové cívky typu phase array. Vyšetřovací protokol obsahoval následující sekvence: T1-vážená sekvence (v axiální a sagitální rovině, TR 584 ms, TE 13 ms, field of view 160, matrix 256 × 256), T1 TIRF sekvence (v axiální rovině, TR 7400 ms, TE 83 ms, TI 350 ms, field of view 200, matrix 256 × 256), T2-vážená sekvence (v axiální a koronální rovině, TR 6000 ms, TE 106 ms, field of view 200, matrix 256 × 256), zobrazení difuze (DWI, v axiální rovině, TR 3500 ms, TE 1003 ms, field of view 222, matrix 192 × 100, b hodnoty 0 s/mm², 500 s/mm² a 1000 s/mm²) spolu s ADC (apparent diffusion coefficient) mapami. V případě podezření na krvácení nebo trombózu splavů z výše uvedených sekvencí byly doplněny gradient-echo T2* nebo SWI (susceptibility-weighted imaging) sekvence a 2D time-of-flight MR venografie (MRV).

Princip hodnocení MR vyšetření

Výsledky MR vyšetření nezávisle hodnotili dva atestovaní radiologové specializující se na dětskou radiologii. Byli informováni o gestačním stáří novorozence a jeho věku v době MR vyšetření, informace o klinickém stavu dítěte neměli k dispozici. Jakákoliv neshoda v hodnocení nálezu byla řešena společným konsenzem.

Vizuální analýza MR vyšetření se týkala celé zobrazené mozkové tkáně se zaměřením na oblasti, které bývají nejčastěji

postiženy při hypoxicko-ischemické encefalopatii: capsula interna, talamus, bazální ganglia, paracentrální kůra, kortikospinální trakt, mozkový kmen, hipokampus, šedá a bílá hmota mozková v oblastech rozhraní zásobených velkými mozkovými tepnami, kůra v ostatních oblastech mozku, periventrikulární bílá hmota mozková, mozeček, corpus callosum, corona radiata, hypofýza, hypothalamus, optické chiasma, komorový systém a extraaxiální oblast (9, 12, 13).

MR skórovací systémy

Výběr literárních zdrojů byl proveden pomocí elektronické databáze PubMed (Public/Publisher MEDLINE) po zadání následujících klíčových slov: hypoxicko-ischemická encefalopatie, hypotermie, MR skórovací systémy/klasifikace a novorozenec. Vyhledávání nebylo jazykově ani časově omezeno. Výběr vhodných publikací byl rozšířen i na odkazy „RelatedArticles“ umístěné vždy vedle odpovídajícího článku. Tímto způsobem jsme našli pět MR skórovacích systémů nálezu na mozku u novorozenců s hypoxicko-ischemickou encefalopatií po provedené hypotermii (Barkovich et al., 1998 (7); Jyoti et al., 2006 (8); Rutherford et al., 2010 (9); Shankaran et al., 2012 (10); Rollins et al., 2014 (11)).

MR skórovací systém dle Barkoviche

V naší studii jsme použili „Basal ganglia/watershed“ (BG/W) skórovací systém, který zohledňuje jak postižení bazálních ganglií, tak oblastí rozhraní zásobených velkými mozkovými tepnami. Stupeň 0 v tomto skórovacím systému odpovídá normálnímu nálezu; stupeň 1 postižení bazálních ganglií a thalamů; stupeň 2 korovým lézím; stupeň 3 kombinací poškození bazálních ganglií, thalamů a kůry; nejvyšší stupeň 4 zodpovídá rozsáhlému postižení celé kůry, bazálních ganglií a thalamů (7).

MR skórovací systém dle Jyotiho

„Zjednodušený Jyotiho klasifikační systém“ má tři stupně. 1. stupeň odpovídá normálnímu nálezu nebo přítomnosti periferních abnormalit v rozsahu menším než 10 % hemisféry, nejsou přítomny centrální změny. Centrální změny v rozsahu méně než 30 % bez postižení zadního raménka capsula interna a/nebo fokální periferní léze zaujímající 10–30 % hemisféry jsou hodnoceny jako stupeň 2. Stupeň 3 představuje postižení zadního raménka capsula interna, centrální změny v rozsahu větším než 30 % a/nebo difúzní periferní léze v rozsahu větším než 30 % (8).

MR skórovací systém dle Rutherfordové

Rutherfordová et al. vytvořili skórovací systém s osmi stupni. Stupeň A odpovídá normálnímu nálezu; stupeň B minimálním změnám bazálních ganglií a thalamů s/nebo bez postižení kůry; stupeň C mírným změnám v bílé hmotě mozkové s/nebo bez postižení kůry; stupeň D mírným změnám v bazálních gangliích a thalamech s/nebo bez postižení kůry a s nejasným nebo abnormálním nálezem na zadním raménku capsula interna; stupeň E mírným změnám v bílé hmotě mozkové, bazálních gangliích a thalamech; stupeň F mnohočetným lézím v bílé hmotě mozkové s/nebo bez postižení kůry a s normálním nálezem v bazálních gangliích, thalamech a zadním raménku capsula interna; stupeň G těžkým změnám v bazálních gangliích a thalamech s fokálními lézemi v bílé hmotě a kůře a s abnormálním nálezem v zadním raménku

capsula interna; poslední stupeň H odpovídá závažnému poškození bazálních ganglií, thalamů, zadního raménka capsula interna, bílé hmoty mozkové a kůry (9).

MR skórovací systém dle Shankarana

Klasifikační systém má šest stupňů. Stupeň 0 odpovídá normálnímu nálezu; stupeň 1A minimálním mozkovým lézím bez známek poškození bazálních ganglií, thalamů, předního nebo zadního raménka capsula interna a parasagitálních infarktů; stupeň 1B rozsáhlejší mozkové léze bez známek poškození bazálních ganglií, thalamů, předního nebo zadního raménka capsula interna a parasagitálních infarktů; stupeň 2A poškození bazálních ganglií, thalamů, předního nebo zadního raménka capsula interna nebo parasagitální infarkt bez jakéhokoliv další mozkového léze; stupeň 2B poškození bazálních ganglií, thalamů, předního nebo zadního raménka capsula interna nebo parasagitální infarkt s další mozkovou lézí; stupeň 3 poškození celé hemisféry (10).

MR skórovací systém dle Rollinsově

Třístupňový klasifikační systém odpovídá následujícím nálezům: 0. stupeň – normální nálezu; 1. stupeň – fokální léze kůry nebo bílé hmoty, bez přítomnosti postižení bazálních ganglií, thalamů a parasagitálních infarktů; 2. stupeň – postižení bazálních ganglií, thalamů a/nebo rozhraní povodí zásobených velkými mozkovými tepnami s nebo bez rozsáhlého poškození hemisféry (11).

Vyšetření neurologického vývoje

Všechny děti byly ve věku 18 měsíců vyšetřeny dětským neurologem, vývojovým psychologem a v případě potřeby oftalmologem a otorinolaryngologem. Žádný z odborných lékařů nebyl informován o výsledku vyšetření magnetickou rezonancí ani o klinickém průběhu vývoje dítěte.

Ke zhodnocení neurologického stavu dítěte se použila klasifikace České neonatologické společnosti (ČNeoS) (14, 15) pro sledování pozdní morbidit novorozenců, která je odvozena z doporučení Evropské asociace perinatální medicíny (European Association of Perinatal Medicine). Výsledky byly vyhodnoceny jako normální (zdravé děti) nebo abnormální (dětí s mozkovou obrnou, epileptickým syndromem, těžkou poruchou růstu, těžkou vývojovou retardací, hluchotou a/nebo těžkou poruchou zraku). Děti, které zemřely před zhodnocením neurologického vývoje v 18 měsících věku, byly do studie zařazeny a jejich stav byl vyhodnocen jako abnormální.

Poté byly děti rozděleny do čtyř skupin: 1. skupina zdravých dětí; 2. skupina dětí s lehkým postižením; 3. skupina dětí s těžkým postižením; 4. skupina zemřelých dětí. Lehké postižení bylo definováno jako přítomnost mozkové obrny I. až II. stupně podle klasifikačního systému hrubé motoriky (Gross Motor Function Classification System – GMFCS), vývojové retardace s hodnotou Mental development index > 70, postižení sluchu a zraku mimo diagnostická kritéria pro těžké postižení, nepřítomnost rezistentního epileptického syndromu a/nebo těžkého postižení růstu. Těžké postižení bylo definováno jako přítomnost mozkové obrny III. až V. stupně podle klasifikačního systému hrubé motoriky (GMFCS), těžké vývojové retardace s hodnotou Mental development index < 70, hluchoty, slepoty, epileptického syndromu a/nebo těžkého postižení růstu.

Statistická analýza

Získaná data byla analyzována pomocí statistického software IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Jako první byla zhotovena popisná statistika. Poté byla vyhodnocena vzájemná korelace mezi škálami hodnocení výsledků na MRI a neurologického stavu pomocí Spearmanových korelačních koeficientů. K predikci neurologického vývoje v 18 měsících věku dítěte na základě hodnocení nálezu na MR mozku zhotoveném po narození byl použitý model logistické regrese, jako nezávislé proměnné byly postupně brány MR klasifikační systémy, závisle proměnná byla neurologický stav. Kvalita modelu byla posouzena pomocí Nagelkerkeho koeficientu R^2 . Jako poslední byla u nejlepšího modelu zhotovena kontingenční tabulka.

VÝSLEDKY

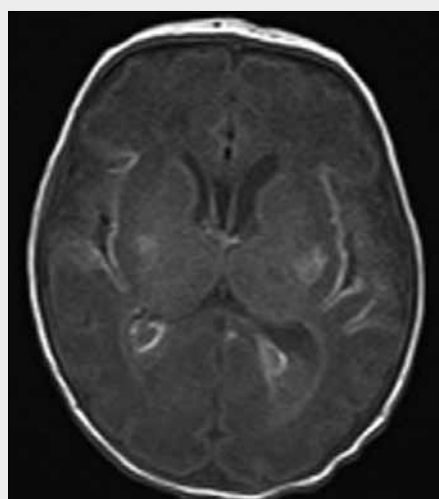
Soubor tvořilo 32 dětí, z toho 20 chlapců a 12 děvčat. Průměrný gestační věk byl $39 + 2$ ($35 + 4$ až $41 + 6$) týdnů. Průměrná porodní váha byla 3355 (2350–4500) g. Průměrná hodnota skóre dle Apgarové byla v 1. minutě 2 (0–10), v 5. minutě 3 (0–10) a v 10. minutě života 5 (1–10). Průměrná hodnota pH krve (pupečnickové nebo arteriální s odběrem do 60 minut od narození) byla 6,88 (6,65–7,24). MR vyšetření bylo u všech novorozenců provedeno po ukončení terapeutické hypotermie, průměrně v 9. (5.–17.) dnu života. Tři novorozenci zemřeli na novorozenecké jednotce intenzivní péče v období po ukončení hypotermie (průměrně ve 22. dnu života).

Při vyšetření magnetickou rezonancí byl patologický nálezu celkově přítomen v 78,1 % (25/32 případů). Zastoupení jednotlivých patologických jednotek je uvedeno v tabulce 1. Léze centrálních částí mozku byly přítomny častěji než léze periferní. Dominantním nálezem bylo poškození hlubokých struktur šedé hmoty mozkové, thalamů v 56,2 % (18/32 případů) a bazálních ganglií ve 40,6 % (13/32 případů) (obr. 1). 25%

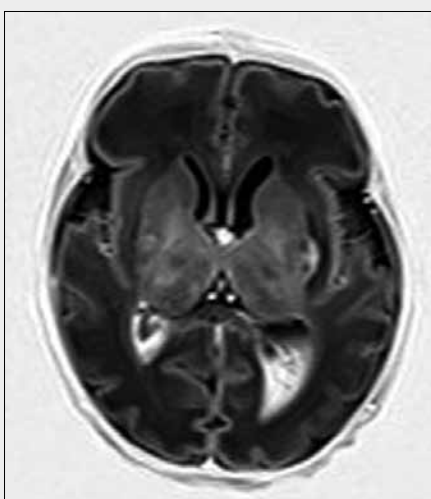
Tab. 1. MR nálezy u vyšetřovaných novorozenců
Table 1. MRI findings in the study group

MR nálezy	Počet novorozenců (n = 32)	Procentuální zastoupení (%)
normální nálezu	7	21,9
postižení bazálních ganglií	13	40,6
postižení thalamů	18	56,2
postižení zadního raménka capsula interna	8	25,00
kortikální a subkortikální léze	14	43,8
postižení bílé hmoty mozkové, parasagitální infarkty	4	12,5
postižení mozkového kmene	3	9,4
edém mozku se známkami herniace	1	3,1
atrofie mozečku	1	3,1
kavitace	1	3,1
krvácení do mozkového parenchymu	2	6,3
krvácení do komorového systému	1	3,1
krvácení pericerebrální a pericerebelární (SDH, SAH)	9	28,1
trombóza žilních splavů	1	3,1

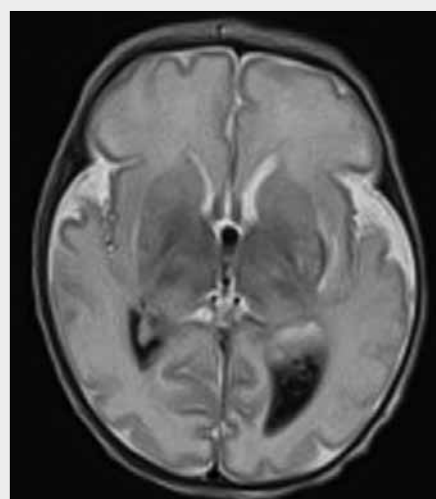
Procentuální zastoupení jednotlivých patologií nedává v součtu 100 %, protože u některých novorozenců byla zastoupena více než jedna patologie.



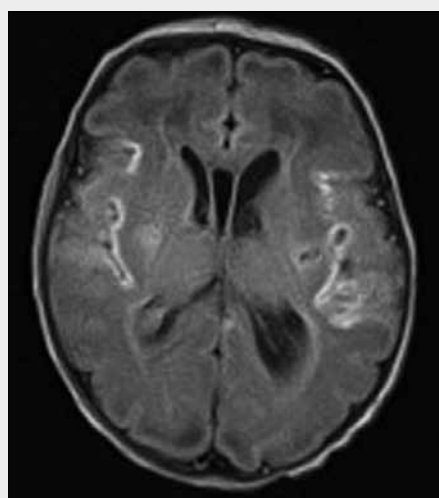
▲ Obr. 1A



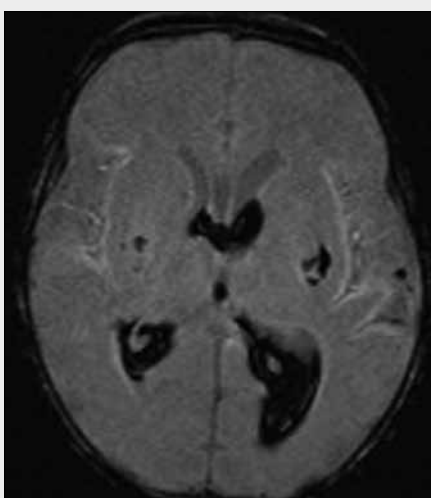
▲ Obr. 1B



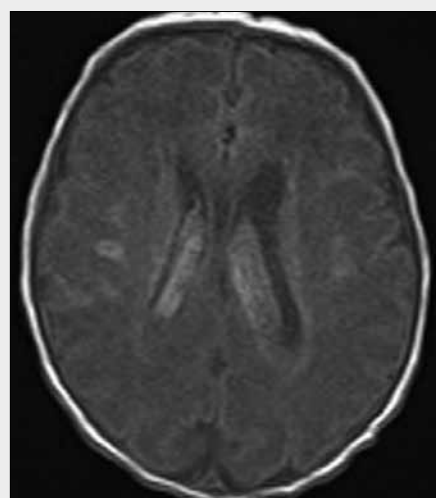
▲ Obr. 1C



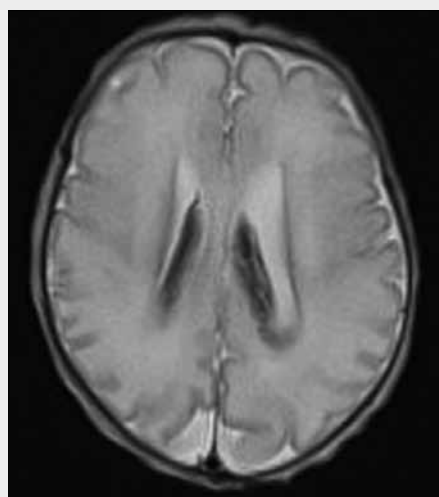
▲ Obr. 1D



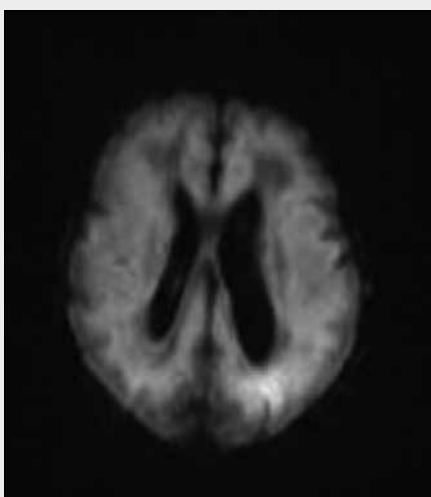
▲ Obr. 1E



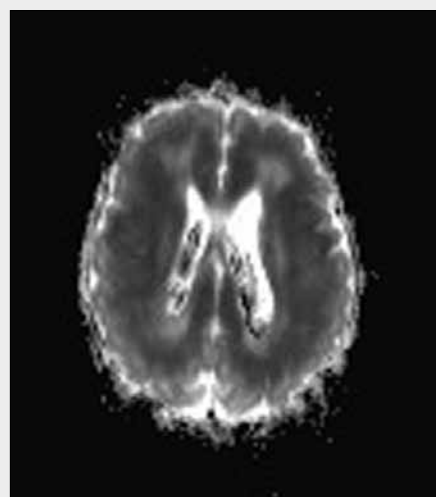
▲ Obr. 1F



▲ Obr. 1G



▲ Obr. 1H



▲ Obr. 1I

Obr. 1. MR vyšetření mozku u доношенého новорожденного (chlapec, gestační věk 39 + 1) s těžkou hypoxicko-ischemickou encefalopatií. Na snímcích A – T1 obraz; B – T1 TIR obraz; C – T2 obraz; D – T2 BLADE; E – SWI jsou patrné hypoxicko-ischemické léze v bazálních gangliích, thalamech, zadních raménkách capsula interna a kůry a subkortikální bílé hmoty v oblasti inzuly oboustranně. Hemocefalus v postranních komorách a III. komoře a hemoragická ložiska v thalamech oboustranně. Na snímcích F – T1 obraz; G – T2 obraz; H – DWI zobrazení; I – ADC mapa jsou sledovatelné rozsáhlé změny bílé hmoty mozkové a kůry odpovídající parasagitálním infarktům.

Fig. 1. Brain MRI of term neonate (boy, gestation age 39 + 1) with severe hypoxic-ischemic encephalopathy. Figures A – T1-weighted image; B – T1 TIR image; C – T2-weighted image; D – T2 BLADE; E – SWI image) show hypoxic-ischemic lesions in the both basal ganglia, thalami, posterior limbs of the internal capsulae, cortex and subcortical white matter in insula region. Hemocephalus in the both lateral ventricles and in the third ventricle and hemorrhagic lesions in both thalami. Figures F – T1-weighted image; G – T2-weighted image; H – DWI imaging; I – ADC maps) show extensive changes of white matter and cortex corresponding to parasagittal infarctions.

Tab. 2. **Popisná statistika**Table 2. **Descriptive statistic analysis**

			Neurologický status				celkem
			zdravý	mírné postižení	závažné postižení	úmrtí	
Shankaran	0	Count	7	0	0	0	7
		% of total	21,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	21,9 %
	1A	Count	6	1	0	0	7
		% of total	18,8 %	3,1 %	0,0 %	0,0 %	21,9 %
	2A	Count	6	0	7	2	15
		% of total	18,8 %	0,0 %	21,9 %	6,3 %	46,9 %
celkem		Count	19	1	9	3	32
		% of total	59,4 %	3,1 %	28,1 %	9,4 %	100,0 %
Barkovich BG/W	0	Count	7	0	0	0	7
		% of total	21,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	21,9 %
	1	Count	5	0	5	1	11
		% of total	15,6 %	0,0 %	15,6 %	3,1 %	34,4 %
	2	Count	6	1	0	0	7
		% of total	18,8 %	3,1 %	0,0 %	0,0 %	21,9 %
	3	Count	1	0	2	1	4
		% of total	3,1 %	0,0 %	6,3 %	3,1 %	12,5 %
	4	Count	0	0	2	1	3
		% of total	0,0 %	0,0 %	6,3 %	3,1 %	9,4 %
celkem		Count	19	1	9	3	32
		% of total	59,4 %	3,1 %	28,1 %	9,4 %	100,0 %
Jyot	1	Count	13	1	0	0	14
		% of total	40,6 %	3,1 %	0,0 %	0,0 %	43,8 %
	2	Count	4	0	2	0	6
		% of total	12,5 %	0,0 %	6,3 %	0,0 %	18,8 %
	3	Count	2	0	7	3	12
		% of total	6,3 %	0,0 %	21,9 %	9,4 %	37,5 %
celkem		Count	19	1	9	3	32
		% of total	59,4 %	3,1 %	28,1 %	9,4 %	100,0 %
Rollins	0	Count	7	0	0	0	7
		% of total	21,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	21,9 %
	1	Count	7	1	0	0	8
		% of total	21,9 %	3,1 %	0,0 %	0,0 %	25,0 %
	2	Count	4	0	9	3	16
		% of total	12,5 %	0,0 %	28,1 %	9,4 %	50,0 %
	3	Count	1	0	0	0	1
		% of total	3,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	3,1 %
celkem		Count	19	1	9	3	32
		% of total	59,4 %	3,1 %	28,1 %	9,4 %	100,0 %
Rutherford	a	Count	7	0	0	0	7
		% of total	21,9 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	21,9 %
	b	Count	3	0	0	0	3
		% of total	9,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	9,4 %
	c	Count	6	1	0	0	7
		% of total	18,8 %	3,1 %	0,0 %	0,0 %	21,9 %
	d	Count	2	0	5	2	9
		% of total	6,3 %	0,0 %	15,6 %	6,3 %	28,1 %
	g	Count	1	0	2	0	3
		% of total	3,1 %	0,0 %	6,3 %	0,0 %	9,4 %
	h	Count	0	0	2	1	3
		% of total	0,0 %	0,0 %	6,3 %	3,1 %	9,4 %
celkem		Count	19	1	9	3	32
		% of total	59,4 %	3,1 %	28,1 %	9,4 %	100,0 %

Tab. 3. **Vzájemná korelace mezi skórovacími systémy nálezů na MR a neurologického vývoje byla provedena pomocí Spearmanových korelačních koeficientů**

Table 3. **Correlation between MRI scoring systems and neurological outcome using Spearman's correlation coefficient**

		Neurologický status
Shankaran	Spearmanův korelační koeficient	0,667
	p	< 0,0001
Barkovich BG/W	Spearmanův korelační koeficient	0,441
	p	0,012
Jyoti	Spearmanův korelační koeficient	0,731
	p	< 0,0001
Rollins	Spearmanův korelační koeficient	0,606
	p	0,0002
Rutherford	Spearmanův korelační koeficient	0,729
	p	< 0,0001

Všechny korelace jsou statisticky významné, nejsilnější vztah je mezi skórovacím systémem Jyotiho et al. ($r = 0,731$, $p < 0,0001$).

Tab. 4. **Predikce výskytu úmrtí nebo závažného postižení dítěte ve věku 18 měsíců na základě zhodnocení nálezu na MR zhotoveném po ukončení hypotermie pomocí modelu logistické regrese**

Table 4. **Prediction of death or child's severe disability at the age of 18 months based on MRI finding made after hypothermia using logistic regression analysis**

	OR	95% CI pro OR	p	Nagelkerke R ²
Shankaran	nelze (mezi pacienty se stupněm 0 není žádné závažné postižení)			
Barkovich BG/W	2,385	1,151	4,945	0,019
Jyoti	17,794	2,982	106,197	0,002
Rollins	14,556	1,775	119,372	0,013
Rutherford	3,170	1,242	8,089	0,016

MR skórovací systém Jyotiho et al. nejlépe predikují výskyt závažného postižení u pacienta nebo úmrtí OR = 17,8 (95% CI 3,0–106,2). Při vyšším stupni na škále Jyotiho skórovacího systému se zvyšuje šance výskytu závažného postižení nebo úmrtí 17,8krát. Kvalita modelu byla posouzena pomocí Nagelkerkeho koeficientu R². Dle tohoto hodnocení je nejlepší opět model se skórovacím systémem Jyotiho et al.

zastoupení (8/32 případů) představovaly změny v zadních raměncích capsula interna, které se ve všech případech vyskytly spolu s poškozením centrální šedé hmoty mozku. V necelé polovině případů (43,8 %, 14/32 případů) byly detekovány kortikální a subkortikální léze. Parasagitální infarkty byly přítomny v 12,5 % (4/32 případů). Ojedinele jsme zaznamenali edém mozku se známkami herniace (3,1 %, 1/32 případů), pseudocysty v periventriculární lokalizaci (3,1 %, 1/32 případů) a trombózu žilních splavů (3,1 %, 1/32 případů). Vysoké procentuální zastoupení mělo krvácení (35,9 %, 12/32 případů). Pericerebrální a pericerebelární krvácení bylo přítomno ve 28,1 % (9/32 případů). Naproti tomu krvácení do mozko- vého parenchymu a komorového systému se vyskytovalo minimálně.

Nálezy z MR vyšetření mozku byly klasifikovány pomocí skórovacího systému Barkoviche (7), Jyotiho (8), Rutherfordové (9), Shankarana (10) a Rollinsové (11). Nejčastěji byl ve skórovacím systému podle Barkoviche zastoupen stupeň 1 (34,4 %, 11/32 případů), podle Jyotiho stupeň 1 (43,8 %, 14/32 případů), podle Rutherfordové stupeň D (28,1 %, 9/32 pří-

Tab. 5. **Kontingenční tabulka**

Table 5. **Contingency table**

			Neurologický status		celkem
			zdraví nebo lehké postižení	těžké postižení nebo úmrtí	
Jyot	1	Count	14	0	14
		%	100,0 %	0,0 %	100,0 %
	2	Count	4	2	6
		%	66,7 %	33,3 %	100,0 %
	3	Count	2	10	12
		%	16,7 %	83,3 %	100,0 %
celkem		Count	20	12	32
		%	62,5 %	37,5 %	100,0 %

U pacientů, kteří byli na Jyotiho MR skórovacím systému hodnoceni stupněm 1, nebyl žádný výskyt těžkého postižení nebo úmrtí – pravděpodobnost výskytu = 0 % (95% CI 0–19 %). U pacientů, kteří byli hodnoceni stupněm 2, byla pravděpodobnost výskytu těžkého postižení nebo úmrtí = 33 % (95% CI 4–78 %). U pacientů, kteří byli hodnoceni stupněm 3, byla pravděpodobnost výskytu těžkého postižení nebo úmrtí = 83 % (95% CI 52–98 %).

padů), podle Shankarana stupeň 2A (46,9 %, 15/32 případů) a podle Rollinsové stupeň 2 (50 %, 16/32 případů) (tab. 2).

Vzájemná korelace mezi škálami hodnocení výsledků na MR a neurologického vývoje byla provedena pomocí Spearmanových korelačních koeficientů (tab. 3). Všechny korelace byly statisticky významné, nejsilnější vztah byl mezi skórovacím systémem Jyotiho ($r = 0,731$, $p < 0,0001$).

K predikci neurologického vývoje v 18 měsících věku dítěte na základě hodnocení MR mozku zhotoveném po provedené hypotermii byl použit model logistické regrese, jako nezávislé proměnné byly postupně brány MR skórovací systémy, závisle proměnná byla „neurologický vývoj“. Jyotiho skórovací systém nejlépe predikoval výskyt závažného postižení u pacienta nebo úmrtí: OR = 17,8 (95% CI 2,982–106,197). Při vyšším stupni na Jyotiho skórovacím systému se zvyšovala pravděpodobnost výskytu závažného postižení nebo úmrtí 17,8krát. Kvalita modelu byla posouzena pomocí Nagelkerkeho koeficientu R². Dle tohoto hodnocení byl nejlepší opět model Jyotiho skórovacího systému (tab. 4). Pravděpodobnost výskytu těžkého postižení nebo úmrtí u dětí, které byly dle tohoto skórovacího systému hodnoceny stupněm 1, byla 0 % (95% CI 0 %–19 %), u dětí hodnocených stupněm 2 byla 33 % (95% CI 4 %–78 %) a stupněm 3 se zvýšila na 83 % (95% CI 52 %–98 %) (tab. 5).

DISKUSE

Hypoxicko-ischemická encefalopatie je nejčastější příčinou novorozenecké mortality a morbidity (16). Klinické vyšetření se zaměřením na neurologický stav novorozence a výsledky laboratorního vyšetření byly základem diagnostiky HIE. Začleněním amplitudou integrovaného elektroencefalografického vyšetření (aEEG) do diagnostiky došlo k rozpoznání dalších rizikových novorozenců a tím ke snížení počtu falešně negativních případů (17). Jedinou účinnou terapií hypoxicko-ischemické encefalopatie je řízená léčebná hypotermie (3), která prokazatelně snižuje mortalitu bez zvýšení morbidity (3). Je indikována u dětí se střední a těžkou HIE a je nutné ji zahájit do 6 hodin po narození (3). I když nález patologických změn na zobrazovacích metodách není zařazen mezi

podmínky pro zahájení léčebné hypotermie, jsou zobrazovací metody využívány před zahájením léčby, v jejím průběhu i po jejím skončení. Rutinně se používá transfontaneální ultrasonografie (UZ), dopplerovská sonografie a magnetická rezonance (MR).

UZ diagnostika hypoxicko-ischemické encefalopatie bývá v prvních hodinách obtížná. Můžeme nalézt obraz difuzního mozkového edému, který odpovídá akutní fázi generalizované mozkové ischemie (18). V následujících dnech bývá nález většinou zřetelnější. Názory na schopnost UZ predikovat neurologický vývoj u dětí s HIE se liší. Jongeling et al. (19) uvádí, že UZ dokáže předpovědět nepříznivý vývoj dítěte, zatímco jiní autoři tuto skutečnost nepotvrzují (20). Při dopplerovském vyšetření jsou změny mozkového průtoku (zvýšení jak systolické, tak především diastolické rychlostní komponenty spektrální křivky) a snížení indexu rezistence (RI) pod 0,56 schopny dle většiny studií predikovat nepříznivý vývoj (19, 21–24).

Magnetická rezonance dosahuje ze zobrazovacích metod nejvyšší senzitivity a specifity v diagnostice HIE (6, 25). Její výhodou oproti ultrazvuku je skvělý tkáňový kontrast, který umožní detekci i těch patologických ložisek, která by při UZ vyšetření nebyla patrná (26). MR odhalí patologické léze v 75–100 % případů. Dále umožňuje určit jejich přesnou lokalizaci a rozsah (26). Nejčastěji detekovanými patologiemi na MR u novorozenců s HIE jsou léze bazálních ganglií, thalamů a bílé hmoty mozkové na rozhraní povodí velkých mozkových cév (parasagitální infarkty) (8, 27, 28). Vzácnější jsou poškození kůry a zadního raménka capsula interna (8, 27).

Správné načasování MR vyšetření mozku je v diagnostice HIE klíčové. Podle výsledků různých studií lze co nej přesněji předpovědět neurologický a kognitivní vývoj dítěte z MR vyšetření zhotoveného ke konci 1. týdne až začátkem 2. týdne života (9, 21), přičemž Barkovich doporučuje zhotovit vyšetření mezi 4. až 8. dnem po narození (7). V tomto období nemá samotné vyšetření pro novorozence žádný negativní dopad. V posledních letech bylo publikováno několik studií zabývajících se možností předpovědi neurologického vývoje u dětí s HIE na základě nálezů na MR mozku zhotovené v novorozeneckém období (29–31).

Z výsledků studií vyplývá, že postižení bazálních ganglií a thalamů je odpovědné za vznik mozkové obrny (27). Léze v oblasti zadního raménka capsula interna odpovídají motorickému postižení (32). Patologická ložiska mozkového kmene bývají doprovázena ložisky v bazálních gangliích a thalamech a prognóza takto postižených dětí je infaustní. Změny v bílé hmotě mozkové vedou k atrofii mozkové tkáně, k pomalému růstu hlavy s následnou mikrocefalií a ke vzniku kognitivního deficitu (33).

V literatuře je popsáno pět různých MR skórovacích systémů (autorů Barkovich et al., Shankaran et al., Rutherfordová et al., Jyoti et al., Rollinsová et al.) nálezů na mozku novorozenců s HIE, které byly použity k předpovědi jejich vývoje v raném dětství.

V naší studii jsme prokázali, že vzájemná korelace u všech zmíněných MR skórovacích systémů s neurologickým vývojem dítěte je statisticky významná. Při vzájemném porovnání

MR skórovacích systémů jsme zjistili, že nejsilnější vztah má skórovací systém Jyotiho et al. (8) ($p < 0,0001$).

Pravděpodobnost, že děti, které dosáhly podle Jyotiho MR skórovacího systému stupeň 1, budou zdravé nebo jen s lehkým postižením, dosáhla v našem souboru 100 %. Jen jeden chlapec ze 14 dětí této skupiny měl atypickou hybnou poruchu s dystonií a převažující poruchou rovnováhy, klinicky hodnocenou jako lehké postižení, podle GMFCS klasifikace I. stupně. Ostatních 13 dětí bylo zcela zdrávo. Obdobné výsledky udávají i Jyoti et al. (8), děti se stupněm 1 podle skórovacího systému mají 89,5% pravděpodobnost dobrého vývoje. Podobné výsledky přináší i další publikace (34). Shankaran et al. (10) prokázali, že normální nález na MR mozku u dětí s HIE je spojen s normálním vývojem. Naproti tomu Rollins et al. (11) uvádějí ve své studii, že normální nález na MR mozku (stupeň 0) neznamena vždy normální kognitivní a jazykový vývoj dítěte v období kolem 24. měsíce. U dětí, které v naší skupině dosáhly podle Jyotiho skórovacího systému stupeň 2, je pravděpodobnost výskytu těžkého postižení nebo úmrtí 33 %. Z celkového počtu šesti dětí, které měly v našem souboru stupeň 2 podle Jyotiho skórovacího systému, měly dvě děti mentální retardaci a z toho jedna dívka i dětskou mozkovou obrnu V. stupně dle GMFCS. Zbýlé čtyři děti byly zcela zdravé. Rollins et al. (11) uvádějí, že případy s nižším stupněm na MR skórovacím systému jsou asociovány spíše s kognitivními poruchami než s motorickými potížemi, což je v souladu s našimi výsledky. Z důvodu malého počtu případů této kategorie v Jyotiho studii (8) nelze výsledky navzájem porovnat.

Na základě naší studie mají děti se stupněm 3 podle Jyotiho skórovacího systému pravděpodobnost výskytu těžkého postižení nebo úmrtí v 83 %. Tuto skupinu tvořilo celkem 12 dětí, z toho dvě děti byly zcela zdravé, tři děti zemřely a šest dětí mělo těžké postižení charakteru mentální retardace a dětské mozkové obrny (v jednom případě I. stupně dle GMFCS a v ostatních případech V. stupně dle GMFCS). Téměř shodnou hodnotu pravděpodobnosti těžkého postižení či úmrtí (90,9 %) uvádějí ve své práci Jyoti et al. (8), kde všech sedm pacientů mělo špatný neurologický vývoj. Obdobně i Barkovich uvádí, že vyšší stupeň na skórovacím systému koreluje s kognitivním a motorickým deficitem (7). Podobně jako Chaong (35) jsme prokázali, že novorozenci, kteří zemřeli na jednotce intenzivní péče, měli těžký nález na MR mozku (stupeň 3).

Vzájemné detailnější porovnání výsledků těchto studií nelze provést vzhledem k inkohorentnosti metodik spočívající v nejednotném souboru pacientů, odlišné době vyhotovení MR vyšetření, různém nastavení MR přístroje s různými typy sekvencí, rozdílnosti doby a způsobu vyhodnocení neurologického vývoje dětí a nejednotné statistické analýze.

ZÁVĚR

V naší práci jsme prokázali, že MR dokáže predikovat vývoj novorozence s hypoxicko-ischemickou encefalopatií. Při vzájemném porovnání různých MR skórovacích systémů dosáhl Jyotiho systém nejlepšího výsledku.

LITERATURA

1. **Rennie JM, Hagmann CF, Robertson NJ.** Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12(5): 398–407.
2. **O'Shea TM.** Cerebral palsy in very pre-term infants: new epidemiological insights. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8(3): 135–145.
3. **Jacobs SE, Berg M, Hunt R, et al.** Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1): CD003311.
4. **Lawn JE, Lee AC, Kinney M, et al.** Two million intrapartum-related stillbirths and neonatal deaths: where, why, and what can be done? *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 107(1): 5–19.
5. **Chao CP, Zaleski CG, Patton AC.** Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. *Radiographics* 2006; 26(1): 159–172.
6. **Shroff MM, Soares-Fernandes JP, Whyte H, Raybaud C.** MR imaging for diagnostic evaluation of encephalopathy in the newborn. *Radiographics* 2010; 30(3): 763–780.
7. **Barkovich AJ1, Hajnal BL, Vigneron D, et al.** Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19(1): 143–149.
8. **Jyoti R, O'Neil R, Hurrión E.** Predicting outcome in term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy using simplified MR criteria. *Pediatr Radiol* 2006; 36(1): 38–42.
9. **Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, et al.** Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(1): 39–45.
10. **Shankaran S, Barnes PD, Hintz SR, et al.** Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97(6): 398–404. Erratum in: *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99(3): 301.
11. **Rollins N, Booth T, Morriss MC, et al.** Predictive value of neonatal MRI showing no or minor degrees of brain injury after hypothermia. *Pediatr Neurol* 2014; 50(5): 447–451.
12. **Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al.** Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009; 361(14): 1349–1358.
13. **Twomey E, Twomey A, Ryan S, Murphy J, Donoghue VB.** MR imaging of term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy as a predictor of neurodevelopmental outcome and late MRI appearances. *Pediatr Radiol* 2010; 40(9): 1526–1535.
14. **Zoban P, Borek I, Budošová H, et al.** Změny incidence postižení vývoje u dětí s velmi nízkou až extrémně nízkou porodní hmotností ve 24 měsících korigovaného věku, narozených v letech 1997–2007. *Ces Gynekol* 2010; 75(5): 455–461.
15. **Zoban P, Borek I, Cvejnová T, et al.** Postižení vývoje dětí s nízkou porodní hmotností ve 24 měsících korigovaného věku, narozených v České republice v letech 2000–2009. *Ces Gynekol* 2012; 77(6): 572–578.
16. **van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ.** Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 645–654.
17. **Shalak LF, Lptook AR, Velaphi SC, Perlman JM.** Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics* 2003; 111(2): 351–357.
18. **Shen W, Pan JH, Chen WD.** Comparison of transcranial ultrasound and cranial MRI in evaluations of brain injuries from neonatal asphyxia. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(10): 18319–18326.
19. **Jongeling BR, Badawi N, Kurinczuk JJ, et al.** Cranial ultrasound as a predictor of outcome in term newborn encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2002; 26(1): 37–42.
20. **Boo NY, Chandran V, Zulfiqar MA, et al.** Early cranial ultrasound changes as predictors of outcome during first year of life in term infants with perinatal asphyxia. *J Paediatr Child Health* 2000; 36(4): 363–369.
21. **Kudrevičienė A, Lukoševičius S, Laurynaitienė J, et al.** Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging of the Brain in Hypoxic Full-Term Newborns. *Medicina (Kaunas)* 2013; 49(1): 42–49.
22. **Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, Post B, van der Lee JH.** Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *Pediatrics* 2013; 131(1): 88–98.
23. **Epelman M, Daneman A, Kellenberger CJ, et al.** Neonatal encephalopathy: a prospective comparison of head US and MRI. *Pediatr Radiol* 2010; 40(10): 1640–1650.
24. **Gerner GJ, Burton VJ, Poretti A, et al.** Transfontanellar duplex brain ultrasonography resistive indices as a prognostic tool in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy before and after treatment with therapeutic hypothermia. *J Perinatol* 2016; 36(3): 202–206.
25. **Prager A, Roychowdhury S.** Magnetic resonance imaging of the neonatal brain. *Indian J Pediatr* 2007; 74(2): 173–184.
26. **Dinan D, Daneman A, Guimaraes CV, et al.** Easily overlooked sonographic findings in the evaluation of neonatal encephalopathy: lessons learned from magnetic resonance imaging. *Semin Ultrasound CT MR* 2014; 35(6): 627–651.
27. **Okerefor A, Allsop J, Counsell SJ, et al.** Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics* 2008; 121(5): 906–914.
28. **Bakaj Zbrožková I, Hálek J, Michálková K, Heřman M.** Radiologické nálezy u do-nošených novorozenců s hypoxicko-ischemickou encefalopatií. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2017; 3: v tisku.
29. **Nanavati T, Seemaladinne N, Regier M, Yossuck P, Pergami P.** Can we predict functional outcome in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy by the combination of neuroimaging and electroencephalography? *Pediatr Neonatol* 2015; 56(5): 307–316.
30. **Hayes BC, Ryan S, McGarvey C, et al.** Brain magnetic resonance imaging and outcome after hypoxic ischaemic encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(5): 777–782.
31. **Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, et al.** Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* 2010; 340: 363.
32. **Rutherford MA, Pennock JM, Counsell SJ, et al.** Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1998; 102: 323–328.
33. **Steinman KJ, Gorno-Tempini ML, Glidden DV, et al.** Neonatal watershed brain injury on magnetic resonance imaging correlates with verbal IQ at 4 years. *Pediatrics* 2009; 123: 1025–1030. Erratum in: *Pediatrics* 123: 1611.
34. **Haataja L, Mercuri E, Guzzetta A, et al.** Neurologic examination in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy at age 9 to 14 months: use of optimality scores and correlation with magnetic resonance imaging findings. *J Pediatr* 2001; 138(3): 332–337.
35. **Cheong JL, Coleman L, Hunt RW, et al.** Prognostic utility of magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: substudy of a randomized trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166(7): 634–640.