



Argomento del Gruppo di Esperti: Cure mediche e pratica clinica

Monitoraggio neurologico nel neonato ad alto rischio: ecografia e RMN

Dudink J, Hellström-Westas L, Zimmermann L, Buonocore G, Gressens P, Pellicer A

Chi beneficia dello standard

- Neonati a termine e pretermine a rischio di danno cerebrale:
 - Neonati con encefalopatia ipossico-ischemica (EII)
 - Neonati con encefalopatia da altre cause (es. metaboliche)
 - Neonati con convulsioni, sospette o confermate
 - Neonati con necessità di cure intensive e/o chirurgia
 - Neonati con malformazioni congenite, sospette o confermate, del sistema nervosa centrale (SNC)
- Genitori

Chi applica lo standard

Professionisti sanitari, reparti di neonatologia, ospedali e servizi sanitari

Dichiarazione dello standard

Per migliorare la valutazione e l'outcome nei neonati a rischio di danno neurologico, vengono impiegate valutazioni neurologiche strutturate ed adeguate all'età, ed una serie di apparecchiature per lo studio dell'emodinamica cerebrale, del trasporto di ossigeno, dell'attività cerebrale e della diagnostica per immagini, a seconda delle necessità.

Razionale

I neonati che hanno bisogno di terapia intensiva costituiscono una popolazione ad alto rischio di sviluppare danno cerebrale, soprattutto nei primi giorni dopo la nascita, a causa dell'instabilità respiratoria, emodinamica e dei problemi infettivi o metabolici. I neonati a termine e pretermine esposti ad eventi ipossico-ischemici o infezioni, quelli con malformazioni congenite, con fattori di rischio prenatali (materni), con patologie neonatali che possono coinvolgere il SNC, o con prematurità, sono quelli maggiormente a rischio di danno cerebrale. Il riconoscimento precoce di alterazioni della funzione o della struttura cerebrale, sono importanti per l'attuazione di strategie di prevenzione e trattamento, così come per la predisposizione di un appropriato follow-up. La diagnosi precoce, ad esempio, di encefalopatia o convulsioni, ne permette una migliore gestione. L'anamnesi accurata, l'esame clinico strutturato e le osservazioni cliniche seriate, rappresentano strumenti base per individuare il prima possibile i neonati ad alto rischio. Inoltre, vista la vulnerabilità di questa popolazione, la gravità delle condizioni cliniche sottostanti e la complessità dell'assistenza, è preferibile utilizzare sistemi di monitoraggio continui, non invasivi, a letto del paziente. Ciò è possibile per il versante emodinamico e del trasporto di ossigeno, per la valutazione della connettività e funzione del SNC, per la valutazione della struttura cerebrale e delle manifestazioni cliniche neurologiche. L'obiettivo finale è quello di prevenire o ridurre il rischio di danno cerebrale, identificando precocemente i neonati ad alto rischio e migliorandone la gestione clinica.



Benefici

Benefici a breve termine

- Ridotta mortalità e morbilità (ad es., trombosi venosa dei seni, emorragie severe o dilatazione ventricolare post-emorragica) (1-11)
- Feedback diretto su interventi di neuroprotezione (ad es., eparina a basso peso molecolare per il trattamento della trombosi venosa cerebrale, posizionamento di reservoir ventricolari o di derivazioni ventricolo-peritoneali) (1-8)
- Miglioramento della valutazione della gravità del danno cerebrale, anche ai fini del reindirizzamento delle cure (ad es., in pazienti con encefalopatia ipossico ischemica -EII-, infarto arterioso, infarto venoso) (1-12)
- Disponibilità di biomarcatori legati alla prognosi, per studi su interventi di neuroprotezione (11-16)
- Disponibilità di dati prognostici per i medici e per i genitori (11-16)

Benefici a lungo termine

Programmi di follow-up più mirati (5,16-20)

- Migliore comprensione della fisiopatologia del danno cerebrale (5,12,14,17-19)
- Migliore valutazione dello sviluppo del cervello del neonato, come guida per future strategie di prevenzione ed intervento (5,16-19)

Componenti dello standard

Componente	Grado di evidenza	Indicatore di conformità allo standard
Per i genitori e la famiglia		
1. I genitori vengono informati dai professionisti sanitari sul ruolo della diagnostica per immagini, in ambito neurologico. (21)	A (Qualità moderata) B (Qualità alta)	Materiale informativo per il paziente
Per i professionisti sanitari		
2. I professionisti sanitari seguono una linea guida di reparto sul monitoraggio neurologico, incluso il neuroimaging, da applicare per i: <ul style="list-style-type: none">• neonati a termine con sospetto di danno cerebrale (1-5,9-13,15,16)• neonati molto pretermine (1-5,12)	A (Qualità alta) B (Qualità alta)	Report dell'audit, linea guida
3. Tutti i professionisti sanitari responsabili partecipano alla formazione sulle procedure di ecografia e RMN	B (Qualità alta)	Evidenza documentale della formazione
4. Vengono identificati team con speciale interesse nella diagnostica per immagini neurologica (ad es. infermieri, neonatologi, neurologi, neurofisiologi, radiologi, tecnici di radiologia e fisici). (18)	B (Qualità alta)	Linea guida



Per il reparto di neonatologia

5. È disponibile e regolarmente aggiornata una linea guida di reparto sul monitoraggio neurologico, inclusa la diagnostica per immagini del cervello, con procedure operative standardizzate su ecografia cerebrale (EC) e risonanza magnetica (RMN). (20,21,25-27)	A (Qualità alta) B (Qualità alta)	Linea guida
---	--------------------------------------	-------------

Per l'ospedale

6. Viene assicurata la formazione sull'ecografia cerebrale e sulla RMN. (20,21,25-27)	A (Qualità alta) B (Qualità alta)	Evidenza documentale della formazione
7. Si sostiene la presenza, in TIN, di un gruppo interdisciplinare per la valutazione neurologica del neonato ad alto rischio.	B (Qualità moderata)	Report dell'audit
8. Si forniscono le apparecchiature per la diagnostica per immagini neurologica (EC e RMN)	B (Qualità alta)	Report dell'audit

Per il servizio sanitario

9. I neonati ad alto rischio vengono trasferiti nelle TIN che dispongono di adeguate competenze ed apparecchiature per il monitoraggio neurologico. (17,28)	A (Qualità alta)	Report dell'audit, linee guida
---	------------------	--------------------------------

Dove andare - Sviluppi futuri dell'assistenza

Sviluppi futuri	Grado di evidenza
Per i genitori e la famiglia N/A	
Per i professionisti sanitari N/A	
Per il reparto di neonatologia	
<ul style="list-style-type: none">Sviluppare una visione completa dell'assistenza intensiva neurologica neonatale, che includa linee guida ed una stretta collaborazione con i neurologi.	B (Qualità moderata)
Per l'ospedale N/A	
Per il servizio sanitario	
<ul style="list-style-type: none">Monitorare incidenza, trattamento ed esiti a distanza di lesioni cerebrali come, ad esempio, l'emorragia intraventricolare. (18)Sviluppare competenze a livello multicentrico, condividendo gli archivi di immagini	A (Qualità alta) B (Qualità moderata)



Per iniziare

Passi iniziali

Per i genitori e la famiglia

- I genitori vengono informati verbalmente dai professionisti sanitari sul ruolo della diagnostica per immagini neurologica.

Per i professionisti sanitari

- Frequentare corsi di formazione sulle procedure di ecografia e risonanza magnetica (RMN).
- Identificare professionisti sanitari di riferimento, con uno speciale interesse sul monitoraggio neurologico neonatale.

Per il reparto di neonatologia

- Sviluppare ed implementare una linea guida di reparto sul monitoraggio neurologico, che includa la diagnostica per immagini neurologica.
- Sviluppare materiale informativo per i genitori sulla diagnostica per immagini cerebrale, considerando anche il punto di vista dei genitori.
- Fornire risorse per la formazione specifica sugli strumenti di diagnostica per immagini neurologica.

Per l'ospedale

- Favorire la frequenza di eventi formativi relativi all'ecografia cerebrale e alla RMN.

Per il servizio sanitario

- Creare sistemi per consentire il trasferimento in sicurezza dei neonati ad alto rischio in TIN con competenze e sistemi di monitoraggio neurologico..

Descrizione

Nonostante siano stati molti i progressi nell'assistenza neonatale, l'incidenza di disabilità del neurosviluppo tra i dimessi dalla TIN rimane elevata. Sebbene la mortalità, sia nei neonati pretermine che in quelli a termine gravemente compromessi, sia notevolmente diminuita, la popolazione di neonati a rischio di disabilità neurologica è ancora in aumento. (29,39)

La diagnostica neurologica per immagini è costituita da indagini di importanza fondamentale per fornire adeguate informazioni diagnostiche o prognostiche ai genitori. (1-5)

Il neuroimaging, nei neonati a rischio di danno cerebrale, è orientato a:

- a. Porre diagnosi di lesione cerebrale, in modo da attuare la gestione clinica più appropriata.
- b. Individuare precocemente lesioni associate a disabilità dello sviluppo neurologico a lungo termine.

La diagnosi precoce di danno cerebrale strutturale può indirizzare verso strategie di trattamento neuroprotettivo e/o neuroriabilitativo, e guidare la programmazione di un appropriato follow-up. Può anche aiutarci a comprendere la fisiopatologia. (1-5)

Le tecniche di diagnostica per immagini cerebrale, come l'EC, la RMN e la TC, vengono impiegate da diverse decine di anni e si sono dimostrate molto utili nel valutare lo sviluppo cerebrale e le sue lesioni. Tuttavia ci sono ancora molte sfide associate all'uso del neuroimaging neonatale, evidenziate di seguito. (5,11,13,25)

Una valutazione appropriata delle immagini del cervello del neonato richiede una conoscenza approfondita del danno cerebrale nel neonato (eziologia, fisiopatologia, prognosi), della neuroanatomia dello sviluppo (neuro-embriologia), dei vantaggi e degli



svantaggi delle diverse tecniche di neuroimaging, dei loro limiti e delle tempistiche ottimali di esecuzione. (5,11,13,25) Inoltre, il trasporto e la sedazione del neonato critico, sia per seguire la RMN che la TC, rappresentano spesso notevoli difficoltà. (25-27)

La corretta acquisizione delle immagini richiede personale dedicato.

Le modalità di neuroimaging più usate per il neonato sono l'EC e l'RMN. L'uso della TC è molto limitato, e, a causa delle radiazioni, andrebbe evitato. Questi sono i fattori di cui bisogna tener conto quando si scelgono modalità e tempistiche di esecuzione di diagnostica per immagini del cervello del neonato.

Per ognuna delle suddette modalità esistono vantaggi e svantaggi: (5,11,13,25-27)

<i>Ecografia cerebrale</i>	
Vantaggi	Svantaggi
<ul style="list-style-type: none">• Sicura, disponibile a letto del paziente• Identifica in maniera affidabile lesioni emorragiche severe (ad es., emorragie peri/intraventricolari nel pretermine) e danno grave della sostanza bianca• Dispone del doppler (per l'individuazione delle trombosi)• Vede lesioni specifiche, quali cisti germinolitiche, calcificazioni, vasculopatia lenticolostriatale• Permette valutazioni seriate (ad es., misurazioni dell'indice di Levene nella dilatazione ventricolare post- emorragica)	<ul style="list-style-type: none">• Difficoltà a identificare anomalie corticali• Difficoltà a identificare anomalie in fossa cranica posteriore (l'uso delle fontanelle posteriore e mastoidea può aiutare)• Meno affidabile nell'identificare piccole lesioni e danno sfumato della sostanza bianca• Difficoltà nel valutare la mielinizzazione
<i>RMN</i>	
Vantaggi	Svantaggi
<ul style="list-style-type: none">• Relativamente sicura (senza radiazioni)• Buona valutazione dell'intero cervello (inclusa la corteccia e la fossa cranica posteriore)• Informazioni dettagliate sullo sviluppo cerebrale (inclusa la mielinizzazione)• Informazioni affidabili sulla localizzazione e le dimensioni delle lesioni cerebrali• Affidabile nell'identificare piccole lesioni e danno sfumato della sostanza bianca• Sequenze speciali per scopi specifici: ad es., immagini in Diffusion Weighted (DWI) per l'edema citotossico, immagini in diffusion tensor (DTI) per l'analisi quantitativa	<ul style="list-style-type: none">• Carico e stress maggiore per neonati (spesso instabili) e per il gruppo medico: problemi col trasporto, sedazione, consumo di tempo• Costi elevati (dipende dall'ospedale)• Alcune lesioni sono più difficili da identificare (vasculopatia lenticolostriata, calcificazioni, cisti germinolitiche)



della sostanza bianca, venografia in risonanza magnetica (MRV) per la valutazione del sistema venoso, immagini in susceptibility weighted (SWI) per le emorragie, immagini con contrasto, per ascessi e tumori, angiografia di risonanza magnetica (MRA) per i vasi arteriosi.	
<i>TC</i>	
Vantaggi	Svantaggi
<ul style="list-style-type: none"> Buona visualizzazione delle strutture ossee Spesso più largamente disponibile, rispetto alla RMN 	<ul style="list-style-type: none"> Relativamente poco sicura (radiazioni) Poco contrasto di tessuto (risoluzione bassa) Può essere difficile identificare emorragie più vecchie di una settimana
•	•

Patologie e tecniche di neuroimaging raccomandate:*

*Sulla base di diversi fattori, inclusa la disponibilità, le competenze ed i protocolli locali.

Ecografia cerebrale (esempi)

- Condizioni neonatali ad alto rischio: ad es. prematurità (età gestazionale -EG- inferiore a 32 settimane), ritardo di crescita intrauterino, anomalie congenite (sindromi), necessità di rianimazione, encefalopatia ipossico-ischemica (EII), meningite/encefalite, malattie metaboliche, ipoglicemia sintomatica, iperbilirubinemia (oltre la soglia per la exsanguinotrasfusione), anemia acuta grave, cardiopatie congenite, post-chirurgia, pre- e post-ECMO, peggioramento clinico improvviso.
- Neonati con segni/sintomi neurologici: ad es. convulsioni, iper o ipotonia, movimenti anomali, stato di coscienza alterato, apnee centrali senza spiegazione, irritabilità ed agitazione inspiegate, micro o macrocefalia.

RMN (esempi)

- Sintomi neurologici non spiegati da altre diagnosi
- Convulsioni
- Ipoglicemia sintomatica
- Iperbilirubinemia grave con sintomi neurologici o alterazioni all'ecografia
- EII di grado II e III
- Emorragie peri/intraventricolari con dilatazione ventricolare post-emorragica o infarto venoso periventricolare
- Malformazioni congenite del SNC (sospette)
- Anomalie in fossa cranica posteriore
- Danno parenchimale (leucomalacia periventricolare- PVL>II, emorragie intraparenchimali, infarto, ecogenicità periventricolare disomogenea)
- Emorragia extracranica sintomatica



Timing suggerito per il neuroimaging

Ecografia cerebrale

Neonati a termine:

- Sintomi neurologici che fanno pensare a lesioni cerebrali: il prima possibile (per escludere problemi acuti che necessitano di intervento)
- Sospette malformazioni del SNC: in prima giornata di vita

Neonati pretermine:

- EG>28 settimane: ecografia nei giorni 1,3,7,14,21,28, a 6 settimane ed a termine
- EG<28 settimane: ecografia nei giorni 1,3,7,14,21,28, a settimane alterne fino a 34 settimane di EG, ed a termine
- Rendere più frequenti le ecografie in caso di anomalie o dopo episodi di peggioramento delle condizioni cliniche generali (ad es., anemia inspiegata, sintomi neurologici, emorragia peri/intraventricolare, dilatazione ventricolare post-emorragica, ecogenicità periventricolare disomogenea, chirurgia, EII, infezioni del SNC, malattie metaboliche, etc.)

RMN

Neonati a termine (esempi):

- Sintomi neurologici di origine non identificata: il prima possibile
- Encefalopatia ipossico-ischemica: in 4-7 giornata
- Sospetta lesione parenchimale (ad es., infarto arterioso): tra 3 e 7 giorni dopo l'evento

Neonati pretermine (esempi):

- Sintomi neurologici di origine non identificata: il prima possibile
- Neuroimaging di routine nel neonato estremamente prematuro: preferire l'età intorno al termine.

Fonti

1. Govaert P, De Vries LS. An Atlas of Neonatal Brain Sonography, 2nd Edition [Internet]. 2010 [cited 2018 Jun 14]. Available from: <https://www.wiley.com/en-us/An+Atlas+of+Neonatal+Brain+Sonography%2C+2nd+Edition-p-9781898683568>
2. Rutherford MA. MRI of the Neonatal Brain. 2002.
3. Barkovich AJ. MR imaging of the neonatal brain. Neuroimaging Clin N Am. 2006 Feb;16(1):117– 135, viii–ix.
4. Meijler G. Neonatal Cranial Ultrasonography [Internet]. [cited 2018 Jun 14]. Available from: <https://www.springer.com/la/book/9783642213199>
5. van Wezel-Meijler G, Steggerda SJ, Leijser LM. Cranial ultrasonography in neonates: role and limitations. Semin Perinatol. 2010 Feb;34(1):28–38.
6. Brouwer MJ, de Vries LS, Groenendaal F, Koopman C, Pistorius LR, Mulder EJH, et al. New reference values for the neonatal cerebral ventricles. Radiology. 2012 Jan;262(1):224–33.
7. Davies MW. Reference ranges for the linear dimensions of the intracranial ventricles in preterm neonates. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. 2000 May 1;82(3):218F–223.
8. Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. Arch Dis Child. 1981 Dec;56(12):900–4.



9. De Vries LS, Van Haastert I-LC, Rademaker KJ, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr*. 2004 Jun;144(6):815–20.
10. Pinto-Martin JA, Whitaker AH, Feldman JF, Van Rossem R, Paneth N. Relation of cranial ultrasound abnormalities in low-birthweight infants to motor or cognitive performance at ages 2, 6, and 9 years. *Dev Med Child Neurol*. 1999 Dec;41(12):826–33.
11. Plaisier A, Govaert P, Lequin MH, Dudink J. Optimal Timing of Cerebral MRI in Preterm Infants to Predict Long-Term Neurodevelopmental Outcome: A Systematic Review. *Am J Neuroradiol*. 2014 May 1;35(5):841–7.
12. Sánchez Fernández I, Morales-Quezada JL, Law S, Kim P. Prognostic Value of Brain Magnetic Resonance Imaging in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-analysis. *J Child Neurol*. 2017 Nov;32(13):1065–73.
13. Ment LR, Hirtz D, Hüppi PS. Imaging biomarkers of outcome in the developing preterm brain. *Lancet Neurol*. 2009 Nov;8(11):1042–55.
14. Ancel P-Y, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, et al. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics*. 2006 Mar;117(3):828–35.
15. Skiöld B, Vollmer B, Böhm B, Hallberg B, Horsch S, Mosskin M, et al. Neonatal Magnetic Resonance Imaging and Outcome at Age 30 Months in Extremely Preterm Infants. *J Pediatr*. 2011 Nov 3;160:559–566.e1.
16. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*. 2006;355(7):685–694.
17. Glass HC, Bonifacio SL, Peloquin S, Shimotake T, Sehring S, Sun Y, et al. Neurocritical care for neonates. *Neurocrit Care*. 2010 Jun;12(3):421–9.
18. Allen MC. Preterm outcomes research: a critical component of neonatal intensive care. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8(4):221–33.
19. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, Boyd R, Doyle LW. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 24;(11):CD005495.
20. Arthur R. Magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatr Radiol*. 2006 Jul;36(7):593–607.
21. Redshaw ME, Harvey ME. Explanations and information-giving: clinician strategies used in talking to parents of preterm infants. *BMC Pediatr*. 2016 Feb 11;16:25.
22. Ecury-Goossen GM, Camfferman FA, Leijser LM, Govaert P, Dudink J. State of the Art Cranial Ultrasound Imaging in Neonates. *JoVE J Vis Exp*. 2015 Feb 2;(96):e52238–e52238.
23. Steggerda SJ, Leijser LM, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Neonatal cranial ultrasonography: How to optimize its performance. *Early Hum Dev*. 2009 Feb 1;85(2):93–9.
24. de Vries LS, Benders MJNL, Groenendaal F. Imaging the premature brain: ultrasound or MRI? *Neuroradiology*. 2013 Sep;55 Suppl 2:13–22.
25. Plaisier A, Raets MMA, van der Starre C, Feijen-Roon M, Govaert P, Lequin MH, et al. Safety of routine early MRI in preterm infants. *Pediatr Radiol*. 2012 Oct;42(10):1205–11.
26. Hillenbrand CM, Reykowski A. MR Imaging of the Newborn: a technical perspective. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2012 Feb;20(1):63–79.
27. Sirin S, Goerick SL, Huening BM, Stein A, Kinner S, Felderhoff-Mueser U, et al. Evaluation of 100 brain examinations using a 3 Tesla MR-compatible incubator-safety, handling, and image quality. *Neuroradiology*. 2013 Oct;55(10):1241–9.



28. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):140–9.
29. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 2017 Aug 16;j3448.
30. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*. 2012 Dec 4;345(dec04 3):e7976–e7976.

Prima edizione, Novembre 2018

Ciclo vitale

5 anni/prossima revisione: 2023

Citazione raccomandata

EFCNI, Dudink J, Hellström-Westas L et al., European Standards of Care for Newborn Health: Neurological monitoring in the high-risk infant: ultrasound and MRI scanning. 2018.

Un ringraziamento a Fabrizio Sandri e Piero Catenazzi per la traduzione di questo standard in italiano