

Intrakranijska krvarenja u novorođenačkoj dobi

Strinić, Daniela

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:868993>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Daniela Strinić

**Intrakranijska krvarenja u novorođenačkoj
dobi**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Klinike za pedijatriju pod vodstvom dr.sc. Dorotee Ninković, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS KRATICA

- COL4A1 - gen koji kodira podjedinicu alfa-1 kolagena tip IV (engl. *collagen type IV alpha 1 chain coding gene*)
- COL4A2 - gen koji kodira podjedinicu alfa-2 kolagena tip IV (engl. *collagen type IV alpha 2 chain coding gene*)
- CT - kompjuterizirana tomografija (engl. *computed tomography*)
- ECMO - izvantjelesna membranska oksigenacija (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*)
- HSV - Herpes simplex virus
- HSV-1 - Herpes simplex virus, tip I
- HSV-2 - Herpes simplex virus, tip II
- IVH - intraventrikularno krvarenje (engl. *intraventricular hemorrhage*)
- MR - magnetska rezonancija (engl. *magnetic resonance imaging*)
- PVH - periventrikularno krvarenje (engl. *periventricular hemorrhage*)
- SAH - subarahnoidalno krvarenje (engl. *subarachnoid hemorrhage*)
- SŽS - središnji živčani sustav

SADRŽAJ

SAŽETAK	
SUMMARY	
1. UVOD	1
2. INTRAKRANIJSKA KRVARENJA	2
2.1. ETIOLOGIJA	2
2.2. EPIDEMIOLOGIJA	4
2.3. PREVENCIJA	5
2.4. ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA	6
2.5. LIJEČENJE	6
3. EKSTRACEREBRALNA INTRAKRANIJSKA KRVARENJA	8
3.1. EPIDURALNO KRVARENJE	8
3.2. SUBDURALNO KRVARENJE	10
3.3. SUBARAHNOIDALNO KRVARENJE	13
4. PERIVENTRIKULARNO I INTRAVENTRIKULARNO KRVARENJE	15
5. INTRAPARENHIMNO KRVARENJE	22
6. CEREBELARNO KRVARENJE	24
7. ZAKLJUČAK	28
8. ZAHVALE	29
9. LITERATURA	30
10. ŽIVOTOPIS	40

SAŽETAK

Naslov rada: Intrakranijska krvarenja u novorođenačkoj dobi

Autor: Daniela Strinić

Intrakranijska krvarenja predstavljaju patološko nakupljanje krvi unutar lubanjske šupljine. Nastaju najčešće u nedonoščadi, ali ih nalazimo i u donošene novorođenčadi. Ubrajaju se u najčešće ozljede mozga novorođenčadi, a ujedno su i najvažniji uzrok smrti u novorođenačkoj dobi. Predstavljaju velik izazov za neonatalnu medicinu zbog ozbiljnih neurorazvojnih posljedica koje ostavljaju za sobom.

Učestalost i vrsta intrakranijskog krvarenja razlikuju se s obzirom na gestacijsku dob. Učestalost krvarenja veća je što je manja gestacijska dob. Novorođenačka intrakranijska krvarenja mogu nastati zbog prirođenih i stečenih poremećaja. Najčešći uzroci su hipoksija, promjene perfuzije u moždanim krvnim žilama te mehanička trauma prilikom vaginalnog porođaja.

Klinički oblici intrakranijskog krvarenja novorođenčadi su epiduralno krvarenje, subduralno krvarenje, subarahnoidalno krvarenje, periventrikularno krvarenje sa širenjem u intraventrikularno krvarenje, intraparenhimno cerebralno krvarenje i cerebelarno krvarenje. Subduralna i intraparenhimna cerebralna krvarenja češće nastaju kod donošene novorođenčadi, dok su subarahnoidalna, intraventrikularna i cerebelarna krvarenja češća kod nedonoščadi. Klinička slika u pravilu je nespecifična i mora se potvrditi radiološkim slikovnim metodama kao što su ultrazvučna pretraga, kompjuterizirana tomografija i magnetska rezonancija.

Liječenje intrakranijskih krvarenja novorođenčadi sastoji se od intenzivnog nadzora i konzervativnog pristupa, a samo mali broj novorođenčadi zahtijeva neurokiruršku intervenciju. Prognoza intrakranijskog krvarenja ovisi o zrelosti mozga novorođenčeta, lokalizaciji i proširenosti krvarenja, podležećoj etiologiji i prisutnosti drugih poremećaja. Od ključne je važnosti rano prepoznavanje simptoma i znakova intrakranijskog krvarenja kako bi se spriječila daljnja progresija te uočile rane komplikacije.

Ključne riječi: novorođenačka intrakranijska krvarenja, novorođenčad, nedonoščad

SUMMARY

Title: Intracranial hemorrhages in neonates

Author: Daniela Strinić

Intracranial hemorrhage is defined as the pathologic accumulation of blood within the cranial cavity. It occurs mainly in prematures, but it can also occur in full-term infants. It is one of the most common brain injuries in newborns, and also the most important cause of death in newborns. It represents a major challenge to neonatal medicine due to the serious neurodevelopmental consequences it can lead to.

The frequency and type of intracranial hemorrhage vary with gestational age. The more immature is the newborn, the higher is the frequency of bleeding. Intracranial hemorrhage in neonates can occur due to congenital and acquired disorders. The most common causes are hypoxia, changes in perfusion in cerebral blood vessels and mechanical trauma during vaginal delivery.

Clinical types of intracranial hemorrhage in neonates are epidural hemorrhage, subdural hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, periventricular hemorrhage with extension to intraventricular hemorrhage, intraparenchymal cerebral hemorrhage, and cerebellar hemorrhage. Subdural and intraparenchymal cerebral hemorrhages are more common in full-term infants, while subarachnoid, intraventricular, and cerebellar hemorrhages are more common in preterm infants. The clinical presentation is generally nonspecific and must be confirmed by radiological imaging methods such as ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging.

Treatment of intracranial hemorrhage in neonates consists of intensive monitoring and conservative approach and only a small number of neonates require neurosurgical intervention. The prognosis of intracranial hemorrhage depends on the maturity of the newborn's brain, the localization and extent of the hemorrhage, the underlying etiology and the presence of other disorders. Early recognition of symptoms and signs of intracranial hemorrhage is crucial in preventing further progression and detecting early complications.

Key words: neonatal intracranial hemorrhage, neonates, premature infants

1. UVOD

Intrakranijska krvarenja definiraju se kao patološko nakupljanje krvi unutar lubanjske šupljine (1). Najčešća su u novorođenačkoj dobi i ozbiljan su klinički problem zbog učestalosti i pridruženih neuroloških komplikacija koje mogu dovesti i do smrti (2). Ubrajaju se među najvažnije uzroke smrti u novorođenačkoj dobi, a u djece koja prežive česte su trajne posljedice kao što su cerebralna paraliza, zaostajanje u psihomotornom razvoju, oštećenje vida, epilepsija i druge. Najčešći uzroci intrakranijskih krvarenja su hipoksija i promjene perfuzije odnosno tlaka u krvnim žilama mozga, dok su rjeđi uzroci mehanička trauma pri prolazu glave kroz porođajni kanal, poremećaji zgrušavanja i prirodene anomalije krvnih žila. Uz nabrojene uzroke postoje i brojni drugi faktori bitni za nastanak intrakranijskog krvarenja kao što su nezrelost novorođenčeta, rođilja primipara, starija rođilja multipara, nerazmjer glavice i zdjelice (kefalopelvina disproporcija), dugotrajan ili nagao porod, stav zatkom, primjena vakuumske ekstraktora te teški i naglo dovršen porod forcepsom (3). S napretkom porodništva smanjen je broj traumatskih krvarenja, ali je povećan broj intraventrikularnih krvarenja u prijevremeno rođene djece i djece niske rodne mase (4).

Klinički oblici intrakranijskog krvarenja novorođenčadi su:

- epiduralno krvarenje
- subduralno krvarenje
- subarahnoidalno krvarenje (SAH)
- periventrikularno i intraventrikularno krvarenje
- intraparenhimno cerebralno krvarenje
- cerebelarno krvarenje (2–5)

Subduralna i intraparenhimna krvarenja češća su kod donošene novorođenčadi, dok su subarahnoidalna, intraventrikularna i cerebelarna krvarenja češća kod nedonoščadi. (6)

2. INTRAKRANIJSKA KRVARENJA

2.1. ETIOLOGIJA

Intrakranijska krvarenja novorođenčadi mogu nastati zbog različitih nasljednih i stečenih poremećaja, no u velikom broju slučajeva etiologija ostaje nerazjašnjena. Etiologija se razlikuje s obzirom na gestacijsku dob novorođenčadi i mjesto krvarenja (7). Među uzroke koji najčešće dovode do krvarenja ubrajaju se hemoragijski moždani udar, krvarenje zbog nezrelosti, hemoragijska dijateza, genetski uzroci, infekcije, krvarenje uzrokovano traumom, krvarenje uzrokovano tumorom, vaskularne malformacije i maternalni rizični faktori (1,8).

1.1.1. Hemoragijski moždani udar

Perinatalni moždani udar definira se kao cerebrovaskularna lezija koja nastaje od 20. tjedna gestacije do 28. dana nakon poroda (9). Hemoragijski moždani udar predstavlja otprilike polovicu svih moždanih udara u djece, u usporedbi s 10-20% u odraslih. Incidencija u terminski rođene djece iznosi 1:6000 živorođene djece i većina slučajeva prezentira se u prvom tjednu nakon rođenja (8). Rizični faktori za hemoragijski moždani udar uključuju kongenitalnu srčanu bolest, fetalni distres, poremećaje koagulacije, infekcije, sepsu, poremećaje placente, primjenu izvantjelesne membranske oksigenacije (ECMO) i nedostatak vitamina K (9–11). Neonatalni hemoragijski moždani udar može nastati kao hemoragijska konverzija već postojećeg ishemijskog infarkta venskog ili arterijskog podrijetla ili kao primarno intracerebralno krvarenje. Neonatalni hemoragijski moždani udar nije samostalan entitet, već se dijeli na idiopatsko intraparenhimno krvarenje, hemoragijsku transformaciju već postojećeg arterijskog infarkta, cerebralnu trombozu venskih sinusa i hipoksijsko-ishemijsku encefalopatiju (8). Kliničke manifestacije hemoragijskog moždanog udara u prvim danima života su encefalopatija, parcijalne motorne konvulzije, hipotonija, apneja, odbijanje hrane (9). Dijagnoza se postavlja ultrazvučnom pretragom mozga, a potvrđuje magnetskom rezonancijom (MR). Posljedice perinatalnog moždanog udara uključuju kognitivna i senzorička oštećenja, poput mentalne retardacije, cerebralne paralize i epilepsije (11).

1.1.2. Krvarenje zbog nezrelosti

Krvarenje u germinativni matriks najčešće nastaje zbog nezrelosti i krhkosti cerebralnih krvnih žila nedonoščadi, s tim da je mogući nastanak krvarenja s ili bez prodora u moždane komore te širenja krvarenja u parenhim mozga, a može nastati i cerebelarno krvarenje (8,12).

1.1.3. Poremećaji koagulacije

Najčešća koagulopatija uzrokovana je nedostatkom vitamina K. Ostali slučajevi uključuju aloimunu trombocitopeniju kao uzrok parenhimskog krvarenja (11). Premda rijetko, uzrok može biti iatrogena koagulopatija koja se viđa kod novorođenčadi na ECMO-u (8).

1.1.4. Genetski uzroci

Geni COL4A1 i COL4A2 kodiraju lance kolagena tip IV. Dva pro α 1(IV) lanca, kodirana genom COL4A1, koji formiraju trimere s pro α 2(IV) lancem koji je kodiran genom COL4A2, glavna su komponenta bazalne membrane mnogih tkiva, uključujući krvne žile, bubrege i oči te održavaju vaskularni tonus i integritet endotela (13). Mutacije gena COL4A1 mogu dovesti do neonatalnog intrakranijskog krvarenja, cerebralne mikroangiopatije, porencefalije, aneurizmi, oftalmoloških poremećaja te nefropatije (14). Mutacije gena COL4A2 mogu dovesti do neonatalnog intrakranijskog krvarenja te porencefalije (15).

Kongenitalne trombofilije često se povezuju s venskim i arterijskim infarktima koji mogu rezultirati neonatalnim intrakranijskim krvarenjem (8). Novorođenčad vrlo niske tjelesne mase koja su heterozigotni nositelji protrombotskih mutacija kao što su mutacija faktora V Leiden ili mutacija protrombina imaju povećan rizik za razvoj krvarenja u germinativni matriks sa ili bez prodora u moždane komore (16).

1.1.5. Infekcije

Zbog specifične strukture središnjeg živčanog sustava (SŽS) te nezrelog imunološkog sustava, novorođenčad je pod visokim rizikom za nastanak infekcija. Nedonoščad s infekcijama SŽS-a ima višu stopu smrtnosti u usporedbi s donošenom novorođenčadi s infekcijama SŽS-a. Koagulopatija novorođenčadi može nastati uslijed diseminirane intravaskularne koagulacije u sklopu sistemske sepse, hepatocelularnog oštećenja te virusom inducirane trombocitopenije, a navedeno može rezultirati intrakranijskim krvarenjem (8).

Intrakranijsko krvarenje može nastati i kao komplikacija herpes simplex virus (HSV) encefalitisa koji mogu uzrokovati HSV-1 ili HSV-2. Prijenos virusa može biti vertikalni s majke na dijete prije ili za vrijeme poroda ili direktnim kontaktom s inficiranim sekretom u neonatalnom periodu (17).

Infekcija humanim parehivirusima može rezultirati intrakranijskim krvarenjem koje obično nastaje u prvom tjednu bolesti, a smatra se da je koagulopatija glavni mehanizam (18).

Listeria monocytogenes, parvovirus B19 i citomegalovirus također mogu biti uzročnici neonatalnog intrakranijskog krvarenja (8).

1.1.6. Krvarenje uzrokovano traumom

Normalan tijek poroda može biti dovoljno traumatičan da izazove intrakranijsko krvarenje u terminski donošene novorođenčadi (19).

Intrakranijsko krvarenje novorođenčadi može nastati tijekom produljenih i otežanih poroda, poroda na zadak i instrumentalno dovršenih vaginalnih poroda vakuumskom ekstrakcijom ili forcepsom (6,20,21). Produljeni i otežani porod može rezultirati istežanjem tvrde moždane ovojnice, rupturom vena u subduralnom prostoru i posljedično subduralnim krvarenjem (8).

1.1.7. Krvarenje uzrokovano kongenitalnim tumorom

Kongenitalni tumori mozga spadaju u 0,5-1,9% dječjih moždanih tumora i rijedak su uzrok intrakranijskog krvarenja. Definiiraju se kao tumori mozga koji se prezentiraju unutar 60 dana od rođenja (8). Zbog svog visokog potencijala rasta, 14-18% kongenitalnih tumora mozga spontano krvari (22). Najčešći kongenitalni tumori koji nastaju prije 22. tjedna gestacije su teratomi i hamartomi, a nakon 32. tjedna gestacije uglavnom nastaju gliomi, kao što su astrocitom i multiformni glioblastom (23,24).

1.1.8. Krvarenje zbog vaskularnih malformacija

Najznačajnije vaskularne malformacije u novorođenačkom razdoblju su aneurizmatska malformacija Galenove vene, malformacija duralnog sinusa te pialna arteriovenska fistula. Navedene malformacije rijetko se prezentiraju intrakranijskim krvarenjem, ali mogu ga oponašati na slikovnim radiološkim pretragama. Vaskularne malformacije poput kavernoma, duralnih arteriovenskih fistula i arterijskih aneurizmi, iako rijetke, također mogu rezultirati intrakranijskim krvarenjem (8).

1.1.9. Maternalni rizični faktori

Do intrakranijskog krvarenja u novorođenčeta mogu dovesti različiti maternalni faktori kao što su korištenje lijekova poput aspirina, konzumacija kokaina, hipertenzija u trudnoći, abrupcija placente, ali i razne autoimune bolesti majke (1).

2.2. EPIDEMIOLOGIJA

Incidencija i prevalencija intrakranijskog krvarenja ne mogu se sa sigurnošću utvrditi zbog činjenice da samo određen broj novorođenčadi s intrakranijskim krvarenjem ima simptome,

dok su ostala novorođenčad asimptomatska (6). Incidencije asimptomatske novorođenčadi i novorođenčadi sa simptomima intrakranijskog krvarenja razlikuju se ovisno o istraživanju, vjerojatno zbog razlika u proučavanim populacijama i razlika u osjetljivosti i vremenu provođenja slikovnih pretraga (1). U jednom retrospektivnom istraživanju novorođenčadi sa simptomima intrakranijskog krvarenja procijenjeno je da je incidencija intrakranijskog krvarenja 4,9 na 10000 živorođene djece (25). U jednom prospektivnom istraživanju u asimptomatske donošene novorođenčadi učinjen je MR mozga u dobi od prvog do petog tjedna života te je u 26% ispitanika dijagnosticirano intrakranijsko krvarenje (26). Najveći broj epidemioloških podataka daje istraživanje provedeno u Kaliforniji na 583340 novorođenčadi tjelesne mase 2500 - 4000 g. Intrakranijsko krvarenje nastalo je kod 1 od 1900 novorođenčadi rođenih vaginalno spontanim porodom, kod 1 od 860 novorođenčadi rođene vakuumskom ekstrakcijom te kod 1 od 664 novorođenčadi rođene forcepsom (27). Smatra se da je incidencija intrakranijskog krvarenja kod novorođenčadi rođene prije 34. tjedna između 15 i 20% (28). Točna incidencija i prevalencija vjerojatno su veće nego što se trenutno smatra s obzirom da je samo dio novorođenčadi simptomatska (6).

2.3. PREVENCIJA

2.3.1. Prevencija intrakranijskog krvarenja u prijevremeno rođene djece

Preventivne mjere uključuju pažljivo vođenje visokorizičnih trudnoća, liječenje bakterijske vaginoze koja može uzrokovati prijevremeni porod, prevenciju nadolazećeg prijevremenog poroda korištenjem tokolitika te primjenu magnezijeva sulfata. Optimalna ventilacija i stroga hemodinamska kontrola nedonoščeta temelji su prevencije intrakranijskog krvarenja, a samim time i njegove progresije te razvoja komplikacija (29,30).

2.3.2. Prevencija intrakranijskog krvarenja u terminske novorođenčadi

Najvažniji dio primarne prevencije je uspješan dovršetak vaginalnog poroda sa ili bez opstetričkih instrumenata. Cilj terapije je osigurati primjerenu ventilaciju, prevenirati metaboličku acidozu, održavati primjeren protok u vitalnim organima i kontrolirati moždanu aktivnost.

Novorođenčad s intrakranijskim krvarenjem smješta se u jedinice intenzivne njege. Bilo koji etiološki faktor koji se može korigirati, poput sepse, dehidracije, trombocitopenije, koagulopatije ili nedostatka vitamina K, korigira se promptno. Većina simptomatske novorođenčadi ne zahtijeva neurokiruršku intervenciju. Međutim, neurokirurška intervencija može biti od životne važnosti ukoliko dođe do naglog pogoršanja kliničkog statusa zbog povišenja intrakranijalnog tlaka posljedično masivnom intrakranijskom krvarenju ili posthemoragičnom hidrocefalusu (25).

2.4. ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA

Ultrazvučna dijagnostika je najčešće korištena dijagnostička metoda za pregled SŽS-a novorođenčadi u jedinicama intenzivnog liječenja. Ultrazvučna pretraga je lako dostupna, prijenosna, neinvazivna, visokoosjetljiva i visokospecifična, ne koristi ionizirajuće zračenje i stoga je metoda izbora za otkrivanje i praćenje intrakranijskih procesa, a samim time i krvarenja u novorođenčadi. Ultrazvučni pregledi mozga novorođenčadi mogu se obavljati sve dok je otvorena velika fontanela, a pomoću njih se može s velikom vjerojatnošću odrediti stupanj zrelosti mozga nedonoščeta, utvrditi postojanje razvojnih anomalija, procijeniti vrijeme nastanka određene lezije, pratiti njezinu progresiju ili regresiju te odrediti prikladnu terapiju (31).

Ultrazvučni pregled mozga najčešće se obavlja dok novorođenče boravi u inkubatoru. Potrebno je paziti na temperaturu u inkubatoru, osigurati mjere asepse te pokušati što manje pomicati novorođenče. Pregled se obavlja kroz otvorenu veliku prednju fontanelu, a ukoliko je ona mala, mogu nastati poteškoće prilikom pregleda. Osim kroz prednju fontanelu, pregled se može obavljati i kroz stražnju fontanelu, foramen magnum i mastoid temporalne kosti što je unaprijedilo dijagnostiku otkrivanja krvarenja u stražnjoj lubanjskoj jami te procjenu transverzalnog sinusa (31,32).

Prilikom ultrazvučnog pregleda novorođenčadi koriste se visokofrekventne ultrazvučne sonde koje daju divergentan snop. Jačina sondi ovisi o dobi novorođenčeta (33). Za pregled nedonošenog novorođenčeta najoptimalnija je visokofrekventna sonda jačine od 7,5 do 9 MHz, dok je kod starijeg dojenčeta to sonda jačine 3,5 MHz. Zahvaljujući napretku tehnologije, danas postoje nove generacije ultrazvučnih uređaja, poput trodimenzionalnih (3D) koji postižu statičku rekonstrukciju ploda u uterusu te 4D koji predstavljaju 3D prikaz u realnom vremenu (34).

Indikacije za ultrazvučnu pretragu mozga novorođenčadi su nedonošenost, postojanje perinatalnih rizičnih čimbenika poput porođajne traume, asfiksije, apneje, infekcija, dijabetesa majke, hemoragijske dijateze; neurološki poremećaji kao što su konvulzije, promjene mišićnog tonusa, slabo sisanje; makrocefalija, mikrocefalija te simptomi povišenog intrakranijalnog tlaka (31).

2.5. LIJEČENJE

Liječenje intrakranijskih krvarenja zahtijeva intenzivan nadzor novorođenčeta, a može biti konzervativno i kirurško. Metode liječenja intrakranijskih krvarenja uključuju smanjenje manipulacije novorođenčetom na minimum, pažljivo provođenje nužnih dijagnostičkih i

terapijskih zahvata, postavljanje novorođenčeta u inkubator s ciljem lakšeg promatranja, održavanja temperature i manje izloženosti infekciji te osiguravanje odgovarajućeg unosa tekućine, elektrolita i hranjivih tvari. Potrebno je održavati arterijsku perfuziju kako bi se izbjegla hipotenzija ili hipertenzija te očuvao moždani protok. Izbjegavanje hipokarbije, hiperkarbije i acidoze bit će moguće uz osiguravanje odgovarajuće oksigenacije i ventilacije. Povremeno je potrebno primijeniti transfuziju eritrocita ili trombocita, te nadomjesnu terapiju vitaminom K. Ukoliko postoji sumnja na moždani edem, potrebno je smanjiti unos tekućine i primijeniti furosemid i deksametazon. Ukoliko postoji sumnja na subduralni izljev, potrebno je razmotriti potrebu za hitnom neurokirurškom intervencijom (3,4).

3. EKSTRACEREBRALNA INTRAKRANIJSKA KRVARENJA

U ekstracerebralna intrakranijska krvarenja ubrajaju se epiduralno krvarenje, subduralno krvarenje i subarahnoidalno krvarenje (2).

3.1. EPIDURALNO KRVARENJE

Epiduralno krvarenje je krvarenje u prostoru između unutarnjeg zida koštane lubanje i tvrde moždane ovojnice. Predstavlja životno ugrožavajuće medicinsko stanje koje treba pravovremeno prepoznati i liječiti (2). Često je udruženo s kefalhematomom i nastaje traumom na porodu (35).

3.1.1. Epidemiologija

Incidencija epiduralnog krvarenja u novorođenčadi iznosi 2% svih novorođenačkih intrakranijskih krvarenja. (2) Akutni epiduralni hematomi kod novorođenčadi su rijetki jer je tvrda moždana ovojnica čvrsto pričvršćena na unutarnju površinu lubanje, osobito u blizini linija šavova.

3.1.2. Patogeneza

Epiduralno krvarenje u novorođenčadi najčešće je venskog podrijetla, a uzrok krvarenja su ozljede koje nastanu nad duralnim venskim sinusima ili puknuća emisijskih vena u blizini frakture. Epiduralno krvarenje može biti i arterijskog podrijetla, putem ogranaka srednje meningealne arterije, a karakteristika mu je brzi rast koji može dovesti do cerebralne hernijacije i smrti. U većini slučajeva epiduralnog krvarenja postoji linearna fraktura lubanje čiji pomični segmenti trgaju krvne žile (36). Epiduralnom krvarenju kod novorođenčadi u najvećem broju slučajeva prethodi porođajna trauma, a sam epiduralni hematom obično se razvija u stražnjoj lubanjskoj jami kao posljedica ozljede glave prilikom poroda (37). Opisani su i slučajevi epiduralnog krvarenja nakon pada novorođenčeta na glavu (38–40).

3.1.3. Klinička slika

Kliničku sliku novorođenčeta s epiduralnim krvarenjem karakterizira progresivno oticanje vlasišta praćeno znakovima povišenog intrakranijalnog tlaka tijekom prvih sati života kao što su ispupčenje prednje fontanele, hipotonija, povraćanje, stupor i koma. Epileptični napadaji pojavljuju se u približno 50% slučajeva (36,41). Ostali mogući simptomi epiduralnog krvarenja su iritabilnost novorođenčeta i bljedilo kože (42). Ukoliko je krvarenje venskog podrijetla, nastup znakova povišenog intrakranijalnog tlaka može biti odgođen (43).

3.1.4. Dijagnostika

Dijagnoza se postavlja slikovnim radiološkim metodama kao što su ultrazvuk ili CT. Ključ povoljnog ishoda je brza liječnička intervencija. Pojava znakova transtentorijalne (unkalne) hernijacije poput fiksirane, dilatirane ipsilateralne pupile, indikacija je za hitni CT ili MR. Karakterističan je konveksan, lentiforman izgled lezije (44).

3.1.5. Liječenje

Liječenje epiduralnog krvarenja može biti konzervativno i kirurško. Kirurška evakuacija metoda je izbora u liječenju epiduralnog krvarenja, a ishod je najčešće povoljan (36,45). Iako je kirurška evakuacija najčešća terapija, u literaturi su opisani i slučajevi novorođenčadi s epiduralnim krvarenjem liječene aspiracijom pratećeg kefalhematoma čiji je oporavak protekao bez posljedica. U svakom od ovih slučajeva epiduralni hematomi su nestali nakon aspiracije kefalhematoma budući da su navedene lezije komunicirale preko mjesta frakture (43).

3.2. SUBDURALNO KRVARENJE

Subduralno krvarenje predstavlja krvarenje ispod tvrde moždane ovojnice, tj. između prve i druge moždane ovojnice, u subduralnom prostoru (1).

3.2.1. Epidemiologija

Subduralno krvarenje najčešća je traumatska lezija i uglavnom se javlja u donešene novorođenčadi. Različita klinička istraživanja, provedena na temelju CT nalaza novorođenčadi s kliničkim simptomima, navode učestalost subduralnog krvarenja 4-11% (4). Kliničko istraživanje Rooksa i suradnika govori o znatno većoj učestalost subduralnog krvarenja (46% u asimptomatske donošene novorođenčadi) (46). Točna incidencija ne može se utvrditi budući da je velik broj novorođenčadi sa subduralnim krvarenjem bez simptoma.

3.2.2. Patogeneza

Rizični čimbenici za nastanak subduralnog krvarenja mogu biti fetalni i maternalni. U fetalne rizične čimbenike ubrajaju se makrocefalija, stav čelom ili licem, prezentacija zatkom ili nogama te blizanačka trudnoća. U maternalne rizične čimbenike spadaju uzak porođajni kanal, dugotrajan i otežan porod, instrumentalno dovršen porod forcepsom ili vakuumom te prijevremeni porod (4,47). Do subduralnog krvarenja nakon prvog tjedna života mogu dovesti i neonatalne konvulzije i niska gestacijska dob novorođenčeta (48).

Subduralno krvarenje započinje oštećenjem intraduralnih kapilara tijekom poroda. Hipoksičko-metabolički stres, izravni vanjski pritisak na tvrdu moždanu ovojnicu i aktivacija vazomotornog sustava zbog promjene u intrakranijalnom tlaku neki su od patogenetskih mehanizama koji za vrijeme kontrakcija mogu dovesti do subduralnog krvarenja (49). Jedan od uzroka subduralnog krvarenja novorođenčadi može biti i nedostatak vitamina D i kalcija u majke koji se uzrokuje slabost strukturalnog integriteta lubanje in utero i uzrokuje deformaciju lubanje prilikom poroda i posljedično može dovesti do intrakranijskog oštećenja i subduralnog krvarenja (50).

Subduralni hematomi mogu biti akutni, subakutni i kronični. Akutni subduralni hematomi razvijaju se unutar 72 sata od traume, subakutni subduralni hematomi nastaju između 3. i 20. dana od traume, a kronični subduralni hematomi razvijaju se 3 ili više tjedana nakon traume (49). Akutni subduralni hematomi nastaju zbog udara i ruptur mozgovnih vena i kortikalnih arterija i posljedica su ruptur krvnih žila uzrokovane direktnom vanjskom silom, ali i sudara lubanje u pokretu s nepokretnim predmetom. Zbog nagle deceleracije nastaju sile stezanja i dolazi do rotacijskog ubrzanja, a posljedično tome nastaju ozljede u moždanom

parenhimu. Subduralno krvarenje može nastati u novorođenčadi kao dio sindroma zlostavljanog djeteta i u ovom slučaju posljedica je trešnje i udaranja glavom o tvrdu podlogu. Ukoliko kod novorođenčeta istovremeno postoje hematomi nastali u različitom vremenskom periodu te nema znakova koagulopatije, potrebno je posumnjati na zlostavljanje (37).

Subduralno krvarenje javlja se u tri oblika. Prvi oblik nastaje kao posljedica razdora tentorija s ozljedom sinusa rektusa, lateralnih sinusa ili Galenove vene te s prodiranjem hematoma u supotentorijalni prostor. Postoje klinički znakovi kompresije moždanog debla, a ishod je najčešće letalan. Drugi oblik je posljedica razdora falksa cerebri s ozljedom donjeg sagitalnog sinusa, prodiranjem hematoma u interhemisferičnu fisuru iznad korpusa kalozuma i kasnije u supotentorijalni prostor. Prognoza je vrlo loša. Treći oblik karakteriziraju prekid površinskih vena na konveksitetu mozga te nastanak subduralnog hematoma koji tijekom narednih tjedana i mjeseci prelazi u kronični subduralni higrom (3).

3.2.3. Klinička slika

Klinička slika subduralnog krvarenja često je nespecifična te ovisi o mjestu nastanka krvarenja. Prvi oblik karakteriziraju teški neurološki poremećaji koji se pojavljuju u prvim satima života, a to su najčešće konvulzije, stupor, koma, nejednake zjenica s poremećenim odgovorom na svjetlo, izostanak okulocefaličkog refleksa te simptomi povišenog intrakranijalnog tlaka. Vrlo značajan može biti i rano prisutan opistotonus i rigidnost. Progresija krvarenja može dovesti do kompresije moždanog debla, respiratornog aresta i smrti. Drugi oblik rijetko je opisivani u literaturi. Točan opis kliničke slike nije zabilježen, ali s obzirom na lokalizaciju hematoma, vjerojatno je da početku nastaju bilateralni moždani znakovi. Vidljivi neurološki simptomi ne razvijaju se dok se hematom ne proširi infratentorijalno, što uzrokuje kliničku sliku sličnu kao kod razdora tentorija. Treći oblik može se prezentirati neurološkim simptomima kao što su iritabilnost, konvulzije ili apneja ili uopće ne mora imati izraženu kliničku sliku (2,4,47).

3.2.4. Dijagnostika

Dijagnoza se postavlja slikovnim radiološkim metodama. Na CT-u se karakteristično zamjećuju semilunarne hiperdenzne regije s konkavitetom okrenutim prema parenhimu mozga. Budući da CT koristi ionizirajuće zračenje, MR je metoda izbora. Ultrazvučna pretraga manje je osjetljiva u dijagnostici subduralnog krvarenja, stoga nije metoda izbora (51). Ne preporučuje se izvođenje lumbalne punkcije u dijagnostici subduralnog krvarenja zbog mogućnosti uzrokovanja hernijacije cerebelarnih tonzila u foramen magnum u prisutnosti subduralnog hematoma u stražnjoj lubanjskoj jami ili pak temporalnog režnja u

tentorijalnu incizuru u prisutnosti velikog unilateralnog konveksnog subduralnog hematoma (2).

3.2.5. Liječenje

Terapija subduralnog krvarenja može biti konzervativna i kirurška. Kraniotomija se izvodi u slučajevima obilnog krvarenja ili ukoliko je krvarenje zbog svoje lokalizacije nedostupno punkciji kroz fontanelu. Apsolutne indikacije za izvođenje kraniotomije su povišen intrakranijalni tlak i postojanje znakova moždane kompresije (4). U slučajevima traume glave kod zlostavljanja novorođenčadi, velikom subduralnom hematomu često može biti pridružena opsežna hipoksijsko-ishemijska encefalopatija s posljedičnim povišenim intrakranijalnim tlakom. U ovakvim slučajevima potrebno je biti na oprezu prilikom izvođenja kraniotomije budući da hitna evakuacija velikog subduralnog hematoma može rezultirati hipovolemijom s posljedičnim intraoperativnim zastojem srca (37).

3.2.6. Komplikacije

Od mogućih komplikacija subduralnog krvarenja izdvajaju se opstruktivni i resorptivni hidrocefalus. Opstruktivni hidrocefalus nastaje zbog opstrukcije protoka likvora u području akvedukta ili četvrte moždane komore. Simptomi i znakovi opstruktivnog hidrocefalusa pojavljuju se nekoliko dana nakon nastanka lezije. Resorptivni hidrocefalus nastaje kao posljedica zahvaćenosti arahnoidalnih granulacija, a pojavljuje se tek nakon nekoliko tjedana (4).

3.2.7. Prognoza

Novorođenčad s masivnim subduralnim krvarenjem i velikim simptomatskim razdorima tentorija i falksa ima lošu prognozu. Veliki postotak njih umire, a kod preživjelih zaostanu neurološki ispadi. Manja krvarenja imaju povoljniji ishod (2,4).

3.3. SUBARAHNOIDALNO KRVARENJE

Subarahnoidalni prostor nalazi se između srednje moždane ovojnice (lat. *arachnoidea mater*) i unutarne moždane ovojnice (lat. *pia mater*), a u njemu cirkulira cerebrospinalni likvor. Svako prisutstvo krvi u tom prostoru predstavlja subarahnoidalno krvarenje (SAH) (2).

3.3.1. Epidemiologija

Incidencija SAH-a iznosi 1%–2% u donošene novorođenčadi, a u nedonoščadi 10% (2). U jednom kliničkom istraživanju SAH pojavilo se u 42% novorođenčadi s teškom traumatskom ozljedom mozga, a bilo je udruženo s frakturama lubanje, edemom mozga, difuznom aksonalnom ozljedom, kontuzijom i intraventrikularnim krvarenjem (52).

3.3.2. Patogeneza

Subarahnoidalni prostor smješten je ekstracerebralno, a u njemu se nalaze velike krvne žile koje opskrbljuju mozak. Svaka ozljeda tih krvnih žila dovest će do SAH-a. SAH može nastupiti spontano kod rupture aneurizmi i tada je arterijsko, no najčešće nastaje zbog traume i tada je uglavnom venskog porijekla i udruženo s kontuzijama ili laceracijama moždanog parenhima. U slučajevima kada se nalazi iznad konveksiteta mozga, krv se može miješati s cerebrospinalnim likvorom i dovesti do iritacije moždanih ovojnica, kemijskog meningitisa, povišenja intrakranijalnog tlaka te posljedičnih glavobolja (53).

Subarahnoidalno krvarenje može biti primarno ili sekundarno. Primarno subarahnoidalno krvarenje u donošene novorođenčadi najčešće je posljedica traumatske ozljede glave s rupturom vena subarahnoidalnog prostora, a može nastati i krvarenjem iz malih krvnih žila leptomeningealnog spleta. Sekundarno subarahnoidalno krvarenje najčešće nastaje zbog širenja intraventrikularnog ili subduralnog krvarenja (3,4).

U faktore koji mogu uzrokovati subarahnoidalno krvarenje ubrajaju se nezrelost, vaginalni porođaj, porođajna trauma, hipoksija te nedostatak vitamina K (8,54).

3.3.3. Klinička slika

Klinička slika razlikuje se s obzirom na lokalizaciju i opseg krvarenja. Krvarenja manjeg opsega uglavnom prolaze bez značajnijih simptoma i posljedica. Krvarenja većeg opsega prezentiraju se napadajima cerebralnih konvulzija koje su najčešće fokalne, no mogu biti i generalizirane i najčešće nastanu u drugom danu života (3). Rijetko, masivna subarahnoidalna krvarenja mogu dovesti do katastrofalne deterioracije i naglog nastupa novorođenačke smrti uslijed hipoksije i perinatalne asfiksije (2,4).

3.3.4. Dijagnostika

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i potvrđuje lumbalnom punkcijom, tj. nalazom krvi u cerebrospinalnom likvoru te CT-om ili MR-om. Masivno subarahnoidalno krvarenje na CT-u prikazuje se kao opsežna kolekcija krvi iznad konveksiteta mozga. Ultrazvučna pretraga ne koristi se kao samostalna pretraga u dijagnostici subarahnoidalnog krvarenja jer često ne može dati pouzdane rezultate. Samom ultrazvučnom pretragom moguće je točno postaviti dijagnozu iznimno u slučaju velikih krvarenja koja uzrokuju proširenje fisura Silvii i tako ih učine vidljivima, no treba imati na umu da se široka fisura Silvii može normalno prikazati u nedonoščeta (2–4).

3.3.5. Liječenje

Liječenje ovisi o primarnome uzroku subarahnoidalnog krvarenja, a najčešće se sastoji od simptomatske kontrole konvulzija i prikladne njege (3).

3.3.6. Prognoza

Prognoza je u većini slučajeva dobra, a u korelaciji je s kliničkim simptomima. Novorođenčad s dokazanim SAH-om i minimalnim kliničkim simptomima i znakovima ima vrlo dobru prognozu. U 90% slučajeva dobar neurološki ishod imaju i donošena novorođenčad s primarnim SAH-om i konvulzijama. Rijetka masivna subarahnoidalna krvarenja mogu kao ishod imati teške neurološke posljedice, hidrocefalus ili smrt (2,4). Mogući uzroci nepovoljnog ishoda nakon tramatskog SAH-a su vazospazam, elektrolitni poremećaji, hipofizna ili hipotalamusna disfunkcija i hidrocefalus (55). Vodećim uzrokom smrti nakon SAH-a smatra se vazospazam koji se najčešće razvija u roku od 5 do 15 dana (56).

4. PERIVENTRIKULARNO I INTRAVENTRIKULARNO KRVARENJE

Periventrikularno krvarenje (PVH) predstavlja svako nakupljanje krvi u području oko moždanih ventrikula. Drugi naziv za PVH je krvarenje u germinativni matriks budući da se germinativni matriks u nedonoščadi nalazi oko moždanih ventrikula. Širenjem krvarenja dolazi do prodora krvi u okolno moždano područje koje čine moždane komore ispunjene cerebrospinalnom tekućinom. Kada krv ispuni moždane komore u postotku većem od 10%, krvarenje mijenja naziv u intraventrikularno (IVH). Što je veći postotak krvi u moždanim komorama, viši je i stupanj krvarenja (2,3).

4.1. Epidemiologija

Periventrikularno krvarenje s progrediranjem u intraventrikularno krvarenje najčešće je od svih oblika intrakranijskog krvarenja u novorođenčadi. U pravilu nastaje u nedonošene novorođenčadi. Incidencija krvarenja iznosi približno 15% i povećava se što je novorođenče nezrelije. U donošene novorođenčadi iznosi 1,6%, dok u izrazito nezrele novorođenčadi (gestacijska dob 24.-30. tjedan) doseže čak 50% (2). Približno 20% novorođenčadi vrlo niske rodne mase (<1500 grama) doživi ovaj oblik krvarenja (3). Kod nedonoščadi ekstremno male rodne mase (između 500 i 750 grama), IVH će nastati u 45% slučajeva. Intraparenhimno krvarenje prisutno je kod 15% novorođenčadi s IVH (2,57).

4.2. Patogeneza

Periventrikularno krvarenje nastaje u području germinativnog matriksa. Germinativni matriks, koji se nalazi između glave nukleusa kaudatusa i lateralnih ventrikula te oko trećeg ventrikula, visoko je vaskularizirana prolazna struktura u mozgu (3). U germinativnom matriksu nastaju neuroglijalni prekursori koji će se kasnije diferencirati u moždane oligodendroglijalne stanice, astrocite i GABA-ergične neurone koji migriraju prema moždanoj kori i talamusu (2,58–60). Pojavljuje se oko 16. tjedna gestacije, a najrazvijeniji je između 24. i 32. tjedna gestacije, kada je krvarenje najučestalije. Područje germinativnog matriksa prožeto je nezrelim krvnim kapilarama vrlo krhkih stijenki osjetljivih na hipoksiju i na promjene perfuzijskog tlaka. Poslije 34. tjedna gestacije germinativni matriks postupno nestaje, a samim time smanjuje se i mogućnost krvarenja u to područje. U polovine zahvaćene novorođenčadi krvarenje je bilateralno, a lijeva strana više je zahvaćena (3,4). Iako se IVH češće pojavljuje u nedonoščadi, može nastati i u donošene novorođenčadi. Tada je najčešće mjesto krvarenja glomus pleksusa koroideusa, a u manjeg broja krvarenje može nastati u talamusu, periventrikularnom moždanom parenhimu i u subependimalnom germinativnom matriksu u području talamokaudalnog žlijeba koji posljednji nestaje (4,61).

Rizični čimbenici koji predisponiraju razvoju krvarenja su brojni. Najvažniji fetalni rizični čimbenik za razvoj IVH je nedonošenost, a u ostale rizične čimbenike spadaju nizak Apgar zbroj, teški respiratorni distres sindrom, rana novorođenačka sepsa, hipoksija, hiperkapnija, plućna hemoragija, pneumotoraks, cerebralne konvulzije, hipotrofija, imuna trombocitopenija, manjak faktora X i V, infekcije, kongenitalni tumori... Mnogi od ovih čimbenika rizika dovode do poremećaja moždanog protoka krvi i tako djeluju na razvoj IVH. Maternalni rizični čimbenici su antenatalno krvarenje majke, korioamnionitis, liječenje majčine neplodnosti, hipertenzija u trudnoći, abrupcija placente, intrauterina aloimunizacija. Korioamnionitis majke povezan je s većom učestalošću težih oblika krvarenja, vjerojatno zbog proinflammatoryh citokina u amnijskoj tekućini koji pogoduju nastanku krvarenja. Krvarenje može nastati i prenatalno i tada je najčešće posljedica bolesti i stanja majke kao što je von Willebrandova bolest, majčina antikoagulacijska ili antiepileptička terapija, zlouporaba kokaina, trauma, kolestaza, febrilna bolest, komplikacija amniocenteze (2,62).

Patofiziološki mehanizmi nastanka krvarenja u nedonoščadi uključuju krhkost germinativnog matriksa zbog nezrelosti te poremećaje cerebrovaskularnog protoka krvi (63,64). Krhkost germinativnog matriksa posljedica je nedostatka strukturalne potpore zbog nezrelosti, a poremećaji u cerebrovaskularnom protoku povezani su s hipoksijom, ishemijom, reperfuzijom, izostankom autoregulacije protoka i povišenim krvnim tlakom (65,66). U donošene novorođenčadi krvarenje najčešće nastaje zbog porođajne traume, perinatalne asfiksije, hipoksijsko-ishemijske encefalopatije, koagulopatije, trombocitopenije, terapijske hipotermije, tromboze venskih sinusa, a rijetki uzroci su mutacija u genima za kolagen i ruptura arteriovenske malformacije (2,67–69).

Najveći broj krvarenja nastaje u prvom danu života, ostatak do kraja trećeg dana, no u gotovo sve novorođenčadi se javi u prvom tjednu života. Kod ekstremno nezrele novorođenčadi, krvarenja su moguća i nakon sedmog dana života. Krvarenje se javlja ranije što je nedonošče nezrelije (2,3).

4.3. Klinička slika

Klinička slika PVH-a i IVH-a može se prezentirati kao klinički nezamjetno stanje, fluktuirajući (saltatorni) sindrom te katastrofični sindrom (2,61). Klinički nezamjetno stanje pojavljuje se u 25-50% slučajeva IVH-a i karakterizira ga odsutnost kliničkih simptoma, a krvarenje se detektira rutinskim ultrazvukom. To su najčešće krvarenja blažeg stupnja (I. i dijelom II. stupanj) koja u pravilu prolaze bez simptoma i trajnih posljedica (70). Krvarenja težeg stupnja (III. i IV. stupanj) s proširenjem moždanih ventrikula ili intraparenhimnim krvarenjem mogu se prezentirati postupnim nastankom simptoma ili naglim, dramatičnim pogoršanjem

stanja novorođenčeta (3). Fluktuirajući (saltatorni) sindrom je najčešći i razvija se tijekom nekoliko sati do nekoliko dana. Naziva se još i sporoprogredirajući sindrom. Najčešći klinički simptomi i znakovi su poremećaj svijesti, promjene u spontanoj motorici, smanjen mišićni tonus, poremećaj bulbomotorike, a mogući su i poremećaji disanja poput apneje. Nakon postupnog početka pojavljuju se iznenadni i grčeviti pokreti koji mogu prijeći u konvulzivne krize. Katastrofični sindrom je najrjeđi od svih sindroma i pojavljuje se u novorođenčadi s najtežim stupnjem krvarenja. Naziva se još i brzoprogredirajući budući da se razvija tijekom nekoliko minuta do nekoliko sati. Uz nagli početak simptoma javlja se pogoršanje osnovnih životnih funkcija. Dolazi do poremećaja svijesti u vidu stupora ili kome, poteškoća u disanju (nepravilne respiracije, hipoventilacija, apneja), cijanoze ili bljedila, decerebrirajućeg stava tijela, generaliziranih toničkih napadaja, mlohavne tetrapareze, abnormalnosti kranijalnih živaca, nereagirajućih zjenica, izostanka reakcija očnih jabučica na vestibularnu stimulaciju, hipotenzije, bradikardije, pulsirajuće prednje fontanele, anemije uz pad hematokrita, metaboličke acidoze, neprikladne sekrecije antidiuretskog hormona te naposljetku letalnog ishoda (2,61).

4.4. Dijagnostika

Dijagnostička metoda izbora za praćenje razvoja PVH-a i IVH-a novorođenčadi je ultrazvučna slikovna pretraga (2,3,71). Najčešće se koristi klasifikacija proširenosti krvarenja u četiri stupnja prema Papile-u iz 1978. godine koja se temelji na lokalizaciji krvarenja, stupnju krvarenja te stupnju ventrikularne dilatacije (Tablica 1), no postoji i novija klasifikacija prema Volpe-u koja se temelji na postotku ispunjenosti moždanih ventrikula krvarenjem (Tablica 2) (2,3,72).

U prvom stupnju krvarenje je ograničeno na subependimalno područje germinativnog matriksa ili još zauzima i manje od 10% ventrikularnog prostora. U drugom stupnju krvarenje je prisutno u ventrikulima, zahvaća 10-50% ventrikularnog prostora, ali bez znakova njihove dilatacije. Treći stupanj karakterizira krvarenje u ventrikule i njihova dilatacija i/ili krvarenje koje zahvaća više od 50% ventrikularnog prostora. Intrakranijalni tlak je kod trećeg stupnja značajno povišen. U četvrtom stupnju krvarenje je osim u ventrikulima prisutno i u moždanom parenhimu. Mnogi autori četvrti stupanj krvarenja smatraju periventrikularnom hemoragijskom infarkcijom venskog podrijetla radije nego proširenjem intraventrikularnog krvarenja. Intrakranijalni tlak kod četvrtog stupnja ekstremno je povišen, a gotovo redovito kao posljedica nastane hidrocefalus.

Do ventrikulomegalije dolazi u otprilike 30% intraventrikularnih krvarenja. U najvećem broju slučajeva, ventrikulomegalija je neprogresivna, bez povišenog intrakranijalnog tlaka i bez

potrebne neurokirurške intervencije. U manjem broju slučajeva može doći do pojave progresivnog hipertenzivnog hidrocefalusa koji zahtijeva operativni zahvat zbog opstrukcije protoka likvora (3).

Tablica 1. Stupnjevanje proširenosti intracerebralnog krvarenja novorođenčadi po Papileu (Modificirano prema *Mardešić D, Benjak V. Novorođenče. U: Mardešić D, Barić I, urednici. Pedijatrija. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 368-74.*)

I. stupanj	Periventrikularno krvarenje bez prodora krvi u moždane komore (krv u germinativnom matriksu)
II. stupanj	Periventrikularno krvarenje uz prodor krvi u moždanu komoru, bez dilatacije komore
III. stupanj	Krvarenje u moždanu komoru uz dilataciju komore
IV. stupanj	Opsežno krvarenje u moždane komore uz dilataciju komore s intraparenhimnim moždanim krvarenjem

Tablica 2. Stupnjevanje proširenosti intracerebralnog krvarenja novorođenčadi po Volpeu (Modificirano prema *Volpe JJ, Inder T, Darras B, de Vries LS, du Plessis A, Neil J, i ostali. Volpe's Neurology of the Newborn E-book - 6th Edition [Internet]. Elsevier; 2018.*)

I. stupanj	Periventrikularno krvarenje u germinativni matriks bez ili s intraventrikularnim krvarenjem koje zauzima do 10% lumena ventrikula
II. stupanj	Intraventrikularno krvarenje koje zauzima 10-50% lumena ventrikula
III. stupanj	Intraventrikularno krvarenje koje zauzima više od 50% lumena ventrikula, obično s dilatacijom ventrikula
IV. stupanj	Intraparenhimno moždano krvarenje

U dijagnosticiranju intrakranijskog krvarenja u novorođenčadi sve češće se koristi MR koji se u nekim istraživanjima pokazao boljom metodom jer je osjetljivija u detektiranju krvarenja manjeg stupnja u temporalnom i okcipitalnom dijelu germinativnog matriksa. Također, MR je bolja metoda u dijagnostici ostalih krvarenja poput krvarenja u bijelu moždanu tvar,

cerebelarnog krvarenja, subduralnog krvarenja, krvarenja u stražnjoj lubanjskoj jami i perifernim područjima infarkcije. Ipak, ultrazvučna pretraga je najčešća i najdostupnija jer se može lako primijeniti i uz inkubator teško bolesnog novorođenčeta (71,73,74). Budući da se velika većina IVH-a razvije unutar prvih pet dana života, ultrazvučni pregled rutinski se obavlja u nedonoščadi svaki drugi dan u prvom tjednu života, a zatim jednom tjedno (64). Svako pogoršanje općeg ili neurološkog statusa zahtijeva slikovnu dijagnostiku mozga (2).

4.5. Liječenje

Pristup novorođenčetu je suportivan. Temeljni principi liječenja su održavanje arterijske perfuzije s ciljem izbjegavanja hipotenzije, hipertenzije i očuvanja moždanog protoka, odgovarajuća oksigenacija i ventilacija radi izbjegavanja hipokarbije, hiperkarbije i acidoze te odgovarajuća opskrba tekućinom, metabolitima i hranjivim tvarima. Također, potrebno je minimizirati daljnja oštećenja mozga te rano detektirati komplikacije ukoliko do njih dođe (75). Transfuzije krvne plazme i eritrocita primjenjuju se ukoliko postoje anemija i koagulopatija. Transfuzija trombocita primjenjuje se ukoliko postoji trombocitopenija. Ukoliko postoji nedostatak vitamina K, potrebno je primijeniti nadomjesnu terapiju vitaminom K. Acidoza i šok liječe se bikarbonatima i nadoknadom tekućine. Novorođenčad s dijagnozom krvarenja III. i IV. stupnja potrebno je pažljivo monitorirati te minimalno dva puta tjedno tijekom mjesec dana od pojave krvarenja napraviti ultrazvučnu pretragu mozga kako bi se na vrijeme uočila posthemoragijska ventrikularna dilatacija, jedna od najtežih komplikacija teškog krvarenja. Ukoliko nastane progresivni posthemoragični hidrocefalus, indicirana je neurokirurška intervencija i uspostava ventrikuloperitonealnog drenažnog sustava (1,3).

4.6. Komplikacije

U neuropatološke posljedice koje nastaju zbog PVH i IVH ubrajaju se destrukcija germinativnog matriksa, periventrikularna hemoragijska infarkcija i posthemoragijska dilatacija moždanih klijetki (76,77).

Na mjestu krvarenja često nastaje destrukcija germinativnog matriksa i prekursora glije koja ima nepovoljan utjecaj na daljnji razvoj mozga, a nerijetko se formira i subependimalna pseudocista (78).

Periventrikularna hemoragijska infarkcija, koja se prema nekim autorima smatra najtežim stupnjem krvarenja, javlja se u oko 15% nedonoščadi s intraventrikularnim krvarenjem. Češća je što je nedonošče manje gestacijske dobi, a istraživanja su pokazala da se u nedonoščadi rodne mase 750 grama pojavljuje u 20-30% slučajeva (2). Periventrikularna

hemoragijska infarkcija ne smatra se proširenjem krvarenja iz ventrikula, nego venskim infarktom koji dovodi do devastacije periventrikularne bijele tvari. Periventrikularna hemoragijska infarkcija gotovo je uvijek unilateralna. Najčešće je triangularnog oblika i nastaje u ventrikularnom kutu na mjestu nastanka terminalne vene spajanjem medularne, korioidalne i talamostrijatalne vene. Na mjestu oštećenja obično nastaje porencefalija koja može komunicirati s ventrikulom (2,79). Smrtnost periventrikularne hemoragijske infarkcije iznosi 80% (80).

Posthemoragijska dilatacija ventrikula nastaje zbog mehaničke zapreke u protoku cerebrospinalnog likvora ugruškom, najčešće na razini akvedukta, a može nastati i uslijed obliterirajućeg arahnoiditisa koji nastaje zbog raspadnih produkata krvi. Pojavljuje se u oko 35-50% nedonoščadi s IVH (2).

Glavna komplikacija intraventrikularnog krvarenja je posthemoragični hidrocefalus koji nastaje u otprilike 25% novorođenčadi kao posljedica IVH-a III. i IV. stupnja, a najčešće se pojavljuje između 1. i 3. tjedna nakon nastanka samog IVH-a (81). Istraživanja su pokazala da 13-34% novorođenčadi s dijagnozom intrakranijskog krvarenja III. i IV. stupnja po Papileu ima određenu vrstu neurorazvojnog poremećaja. Posthemoragični hidrocefalus najčešće se prezentira znakovima povišenog intrakranijalnog tlaka i povećanim opsegom glave (82). Može se dijagnosticirati ultrazvučnim pretragama prije pojave kliničkih simptoma povišenog intrakranijalnog tlaka (porast opsega glave, izbočena i napeta fontanela i fenomen „zalazećeg sunca“) (3,70). Prema tijeku i načinu nastanka, hidrocefalus se dijeli na akutni i subakutni-kronični. Akutni hidrocefalus (nekomunicirajući, opstruktivni) karakterizira nagli porast lateralnih ventrikula i opsega glave tijekom prva dva tjedna krvarenja uslijed opstrukcije ili poremećene apsorpcije cerebrospinalnog likvora. Subakutni-kronični (komunicirajući) hidrocefalus razvija se tijekom nekoliko tjedana, a nastaje uslijed opstrukcije protoka likvora obliterirajućim arahnoiditisom u stražnjoj lubanjskoj jami (2,83).

4.7. Prognoza

Od svih intrakranijskih krvarenja, periventrikularno krvarenje ima najlošiju prognozu. Smatra se jednim od najčešćih uzroka smrti zbog intrakranijskih krvarenja u perinatalnom razbolju. Prognoza ovisi o stupnju krvarenja i dilatacije ventrikula. Novorođenčad s krvarenjem I. i II. stupnja ima dobru prognozu. Procjenjuje se da će kod novorođenčadi s krvarenjem III. stupnja u oko 40% slučajeva nastati teški poremećaji u psihomotornom razvoju, kao što je cerebralna paraliza, dok će kod novorođenčadi s krvarenjem IV. stupnja u 80% slučajeva zaostati sljepoća te teške posljedice u psihomotornom razvoju. Smrtnost novorođenčadi s krvarenjem III. i IV. stupnja iznosi oko 20% (2).

4.8. Prevencija

Sprječavanje prijevremenog poroda najvažnija je stavka u primarnoj prevenciji intraventrikularnog krvarenja. Mjere prevencije prijevremenog porođaja uključuju rano otkrivanje trudnica pod rizikom, ranu dijagnozu, intenzivnu tokolizu, liječenje korioamnionitisa te transport in utero (75). Prenatalna primjena kortikosteroida značajno je smanjila pojavnost IVH-a kod nedonoščadi. Kortikosteroidi pospešuju sazrijevanje krvnih žila germinativnog matriksa (84,85). Mjere postnatalne prevencije IVH-a novorođenčadi uključuju što manje pomicanje novorođenčeta, sprječavanje hipoksemije i hiperkapnije postavljanjem novorođenčeta na mehaničku ventilaciju, održavanje acidobaznog statusa, izbjegavanje naglih fluktuacija u arterijskom i venskom tlaku, korekciju ostalih hemodinamskih poremećaja te pravovremeno zatvaranje hemodinamski značajnog ductusa arteriosusa (4).

5. INTRAPARENHIMNO KRVARENJE

Intraparenhimno krvarenje predstavlja nakupljanje krvi u moždanom tkivu. Može biti primarno ili sekundarno.

5.1. Epidemiologija

Incidencija intraparenhimnog krvarenja iznosi 0.1% u donošene i 2-4% u nedonošene novorođenčadi (2).

5.2. Patogeneza

Primarno intraparenhimno krvarenje izrazito je rijetko. Nastaje kao posljedica neonatalne koagulopatije (nedostatak vitamina K), aloimune trombocitopenije, deficijencije alfa-1-antitripsina, intracerebralnih tumora, arterio-venskih malformacija koroidnog pleksusa ili aneurizmi vene Galene. Ostali rizični čimbenici za nastanak intraparenhimnog krvarenja su asfiksija, trauma mozga i sepsa. Sekundarno intraparenhimno krvarenje nastaje širenjem periventrikularnog i intraventrikularnog krvarenja (4). Intraparenhimno krvarenje može biti fokalno ili multifokalno. Može se pojaviti u bilo kojem periodu gestacije prije poroda, tijekom poroda ili nakon poroda. Može postojati samostalno ili uz još neko od intrakranijskih krvarenja, a razvit će se u oko 15% djece s IVH u periventrikularnoj bijeloj tvari oko područja već postojećeg krvarenja (3,86). U nastavku krvarenja, neka žarišta krvarenja mogu nestati, dok na nekim mjestima u moždanom parenhimu može nastati jedna ili više cisti. Nadalje, navedene ciste mogu se spojiti s ventrikulima te formirati porencefaličnu šuplinu (6).

5.3. Klinička slika

U kliničkoj slici intraparenhimnog krvarenja dominiraju manji neurološki poremećaji, kao što su letargija i iritabilnost, a česta je i pojava konvulzija. Nastup kliničkih simptoma može biti odgođen, a ovisno o mjestu krvarenja i zahvaćenoj krvnoj žili, može doći do povišenja intrakranijalnog tlaka i hernijacije (87). U novorođenčadi kod koje dođe do iznenadnog neurološkog pogoršanja treba imati na umu mogućnost odgođenog krvarenja (37).

5.4. Dijagnostika

Dijagnoza se potvrđuje ultrazvučno ili pomoću CT-a i MR-a. U težim stupnjevima intraventrikularnog krvarenja ultrazvučnom pretragom mogu se vidjeti višestruke parenhimske ciste i porencefalične šupljine, a veličina porencefaličnih šupljina proporcionalna je veličini intraparenhimnog moždanog krvarenja (88).

5.5. Liječenje

Liječenje ovisi o uzroku intraparenhimnog krvarenja. Nadomjesna terapija vitaminom K primjenjuje se ako je uzrok krvarenja nedostatak vitamina K. Ukoliko je uzrok krvarenja nedostatak nekog drugog faktora zgrušavanja krvi, u terapiju se uvodi odgovarajući faktor. Transfuzija trombocita primjenjuje se u slučaju intraparenhimnog krvarenja uzrokovanog trombocitopenijom (4). Ukoliko je nastupila progresivna ventrikulomegalija, indiciran je neurokirurški zahvat (2).

5.6. Komplikacije

Intraparenhimno moždano krvarenje može rezultirati raznim neurološkim posljedicama, poput cerebralne paralize. Smrtnost u slučaju nastanka intraparenhimnog krvarenja iznosi 24,5% (6).

6. CEREBELARNO KRVARENJE

Cerebelarno krvarenje predstavlja nakupljanje krvi u području malog mozga. Mali mozak je kontrolni koordinacijski organ SŽS-a i ima ključnu ulogu u kognitivnom funkcioniranju (89).

6.1. Epidemiologija

Točna incidencija cerebelarnog krvarenja nije poznata budući da se cerebelarno krvarenje često ne prepoznaje. Cerebelarno krvarenje češće nastaje kod nedonošene nego kod donošene novorođenčadi (2). Istraživanja temeljena na nalazima obdukcije pokazala su da je incidencija cerebelarnog krvarenja 10-25%. Prema istraživanjima temeljenima na nalazima ultrazvučnih pretraga, incidencija cerebelarnog krvarenja kod nedonoščadi mlađe od 32. tjedna gestacije i rodne mase do 1500 grama iznosi 3-9%. Istraživanja temeljena na nalazima MR-a pokazala su da incidencija cerebelarnog krvarenja kod nedonoščadi mlađe od 32. tjedna gestacije iznosi 8-24%. Razlika u incidenciji temeljenoj na nalazima magnetske rezonancije u odnosu na ultrazvučnu pretragu objašnjava se činjenicom da je MR osjetljiviji u dijagnosticiranju manjih točkastih krvarenja koja nisu vidljiva ultrazvučnom pretragom (90). Masivna krvarenja u mali mozak opisana su i prenatalno. Opsežno mikroskopsko krvarenje malog mozga u nedonoščadi često je udruženo s periventrikularnim krvarenjem, a u rijetkim slučajevima može biti udruženo i s meningoencefalitisom (4).

6.2. Patogeneza

Patogeneza je multifaktorijalna, a najčešće se pripisuje traumatskom porodu kod donošene novorođenčadi i cirkulacijskim poremećajima kod nedonošene novorođenčadi. Cerebelarna krvarenja češća su što je manja gestacijska dob pa su tako najučestalija kod nedonoščadi rođene prije 28. tjedna gestacije (91).

Cerebelarna krvarenja mogu biti primarna i sekundarna. Primarna cerebelarna krvarenja nastaju rijetko, a nastaju zbog poremećaja koagulacije ili Rh imunizacije. Sekundarna cerebelarna krvarenja mogu biti rezultat traumatskih laceracija malog mozga, periventrikularne hemoragijske infarkcije i proširenja periventrikularnog, intraventrikularnog ili subarahnoidalnog krvarenja (4).

Rizični čimbenici koji mogu uzrokovati cerebelarno krvarenje kod nedonoščadi uključuju neonatalni šok, otvoreni ductus arteriosus, respiratorni distres sindrom, respiratorno zatajenje koje zahtijeva intubaciju i mehaničku ventilaciju, acidozu i perinatalnu asfiksiju. Kod donošene novorođenčadi najčešći uzroci cerebelarnog krvarenja su porođajna trauma,

okcipitalna dijastaza prilikom vaginalnog poroda, perinatalna asfiksija i perinatalne infekcije (90).

6.3. Klinička slika

Najveći broj cerebelarnih krvarenja očituje se u prvom tjednu života, no klinički simptomi mogu nastupiti od prvog dana života pa do trećeg tjedna poslije poroda. Kod novorođenčadi gestacijske dobi manje od 28 tjedana i novorođenčadi s intrauterinim zaostajanjem u rastu, cerebelarno krvarenje može se javiti kasnije tijekom novorođenačkog razdoblja. Kliničku sliku cerebelarnog krvarenja karakteriziraju nepravilne respiracije s hipoventilacijom ili apnejom, bradikardija, poremećaji svijesti u vidu stupora ili kome, konvulzije, iritabilnost, devijacija očnih bulbusa, nistagmus, pareza facijalisa, opistotonus. Nerijetko dolazi do poremećaja u protoku cerebrospinalnog likvora koji može rezultirati hidrocefalusom (90).

6.4. Dijagnostika

Dijagnoza cerebelarnog krvarenja postavlja se na osnovi kliničkih znakova i simptoma, a potvrđuje se radiološkim slikovnim metodama.

Ultrazvučna pretraga mozga nije dovoljno osjetljiva u dijagnostici cerebelarnog krvarenja budući da se cerebelarno krvarenje različito prikazuje u ovisnosti o vremenu izvođenja pretrage. U akutnom stadiju može se uočiti područje povećane ehogenosti u cerebelarnom parenhimu. U subakutnom stadiju lezija je manje ehogena s područjem centralne eholucencije. U kroničnom stadiju, nakon nekoliko tjedana, vidljiva je cerebelarna atrofija. S obzirom na veličinu, krvarenje može biti fokalno ili difuzno. MR je pouzdanija slikovna metoda i sa sigurnošću može otkriti manje točkaste lezije koje nisu vidljive na UZV-u. CT se potencijalno može koristiti u neurokirurškim hitnostima, kao što je sumnja na akutno krvarenje u stražnjoj lubanjskoj jami (90).

Razvijena je klasifikacija cerebelarnog krvarenja koja se temelji na nalazima UZV-a i MR-a i korelira s neurorazvojnim ishodom novorođenčadi (Tablica 3) (90,92). Težina cerebelarnog krvarenja ovisi o veličini krvarenja, lokalizaciji, unilateralnoj ili bilateralnoj zahvaćenosti maloga mozga, zahvaćenosti vermisa malog mozga i postotku gubitka volumena malog mozga (90,93). Klasifikacija razlikuje manja točkasta krvarenja u odnosu na veća krvarenja, a veća krvarenja dijele se na samoograničavajuća i opsežna. Novorođenčad s ograničenim krvarenjem ima bolju prognozu od novorođenčadi s opsežnim krvarenjem (93).

Tablica 3. Stupnjevanje proširenosti cerebelarnog krvarenja

(Modificirano prema *Scoring systems. U: Neonatal Cranial Ultrasonography, 3rd ed, Meijler G, Steggerda SJ (Eds), Springer Nature, Cham 2019.*)

Cerebelarno krvarenje nultog stupnja	Normalna ehogenost na UZV/normalan intenzitet signala na MR u području cerebelarnog vermisa i hemisfera; normalne anatomske značajke; bez znakova destrukcije ili atrofije
Cerebelarno krvarenje prvog stupnja	Fokalna, točkasta krvarenja veličine <4 mm u cerebelarnom parenhimu (obično se prikazuju samo na MR)
Cerebelarno krvarenje drugog stupnja	Krvarenja u cerebelarnom parenhimu veličine ≥4 mm; uglavnom ograničena; zahvaćaju barem jednu trećinu površine cerebelarnih hemisfera
Cerebelarno krvarenje trećeg stupnja	Opsežna krvarenja u cerebelarnom parenhimu; uključuju više od jedne trećine površine cerebelarnih hemisfera; dovode do većih redukcija u volumenu cerebelarnih hemisfera

Svaki stupanj cerebelarnog krvarenja može biti unilateralan ili bilateralan te simetričan ili asimetričan. Zahvaćenost vermisa (izolirana ili u kombinaciji s krvarenjima u cerebelarne hemisfere) bilježi se zasebno (90,92).

6.5. Liječenje

Liječenje može biti konzervativno ili kirurško. Usmjereno je na minimizaciju daljnjih oštećenja mozga te rano otkrivanje komplikacija. U konzervativno liječenje spadaju održavanje arterijskog protoka krvi, optimalna oksigenacija i ventilacija, odgovarajuća opskrba tekućinom, metabolitima i hranjivim tvarima. Kirurško liječenje predstavlja subokcipitalna kraniotomija, a najčešće se primjenjuje uslijed progresije kliničkih simptoma, pogotovo kod donošene novorođenčadi. U određenom broju slučajeva potrebna je ugradnja ventrikuloperitonealnog šanta (1).

6.6. Prognoza

Prognoza cerebelarnog krvarenja ovisi o opsegu i lokalizaciji krvarenja te prisutnosti drugih oblika intrakranijskog krvarenja. Prognoza je u donošene novorođenčadi bolja u odnosu na nedonošenu novorođenčad. U velikom broju slučajeva zaostaju neurološke posljedice, poput razvoja cerebralne paralize. Budući da mali mozak ima bitnu ulogu u kognitivnim i izvršnim funkcijama, cerebelarno krvarenje u velikom broju slučajeva povezuje se i s

poremećajima u ponašanju, poremećajima učenja, jezičnim poremećajima te afektivnim poremećajima (90,94,95).

6.7. Prevencija

Prevencija cerebelarnog krvarenja prvenstveno se odnosi na sprječavanje prijevremenog poroda, antenatalnu primjenu kortikosteroida te antenatalnu primjenu magnezijeva sulfata. Potrebno je izbjegavati nepotrebna pomicanja novorođenčeta (90).

7. ZAKLJUČAK

Novorođenačka intrakranijska krvarenja najčešće su ozljede mozga, a ujedno i najvažniji uzrok smrti u novorođenačkoj dobi. Dijele se na ekstracerebralna i intracerebralna krvarenja. U ekstracerebralna intrakranijska krvarenja spadaju epiduralno krvarenje, subduralno krvarenje i subarahnoidalno krvarenje. U intracerebralna krvarenja ubrajaju se periventrikularno krvarenje s potencijalnim širenjem u intraventrikularno krvarenje te intraparenhimno cerebralno krvarenje i cerebelarno krvarenje.

Iako novorođenačka intrakranijska krvarenja mogu nastati zbog prirođenih i stečenih poremećaja na koje nije moguće utjecati, moguće je smanjiti učestalost pojedinih oblika intrakranijskih krvarenja sprječavajući prijevremene porode. Kod terminski donošene novorođenčadi intrakranijska krvarenja najčešće su posljedica otežanog poroda i porođajne traume, dok su kod nedonoščadi posljedica nezrelosti i osjetljivosti mozga.

Klinička slika intrakranijskih krvarenja najčešće je nespecifična, a dijagnoza se postavlja radiološkim slikovnim metodama kao što su ultrazvučna pretraga, kompjuterizirana tomografija i magnetska rezonancija. Ultrazvučna pretraga mozga kroz veliku fontanelu najčešće je korištena slikovna metoda u neonatologiji zbog svoje pristupačnosti, niske cijene, neinvazivnosti i nekomplikiranog načina provođenja.

U liječenju intrakranijskih krvarenja izrazito je bitan intenzivan nadzor novorođenčadi. Liječenje može biti konzervativno i kirurško, a samo određeni postotak novorođenčadi zahtijeva neurokiruršku intervenciju. Prognoza intrakranijskog krvarenja ovisi o zrelosti mozga novorođenčeta, lokalizaciji i stupnju krvarenja. Iznimno je važno rano uočavanje simptoma i znakova intrakranijskog krvarenja kako bi se spriječilo daljnje napredovanje krvarenja te uočile rane komplikacije.

Sama dijagnoza intrakranijskog krvarenja značajno utječe na život roditelja i cjelokupne obitelji, stoga je važna dobra educiranost svih članova obitelji, ali i podrška čitave zajednice. Budući da kod velikog broja novorođenčadi koja su pretrpjela intrakranijsko krvarenje zoastaju trajna oštećenja funkcije mozga u vidu zaostajanja u mentalnom razvoju, cerebralne paralize i simptomatske epilepsije, iznimno je važno redovito nadzirati tjelesni i psihomotorički razvoj takve djece.

8. ZAHVALE

Srdačno zahvaljujem svojoj mentorici dr. sc. Dorotei Ninković, dr. med. na prijedlogu teme, pruženim savjetima, pomoći, strpljivosti i izuzetnoj susretljivosti prilikom pisanja ovog diplomskog rada. Zahvaljujem se i članovima Povjerenstva na vremenu uloženom u čitanje i ocjenjivanje ovog rada.

Posebne zahvale idu mojim roditeljima Mili i Draganu, sestri Kristini i bratu Juri na bezuvjetnoj podršci, nesebičnoj potpori, pruženoj ljubavi, stalnim ohrabrenjima i vjeri u mene tijekom cijelog života, a najviše tijekom studiranja. Zahvaljujem se i ostalim članovima svoje obitelji i kumovima koji su oduvijek vjerovali u mene.

Želim se zahvaliti svojim prijateljima u Imotskom koji su odmalena vjerovali u mene, kolegama koje sam stekla u Mostaru i Zagrebu i prijateljima iz studentskih domova. Hvala vam što ste mi ovo životno razdoblje učinili lakšim, zabavnijim i nezaboravnim.

Moje najveće hvala ide dragom Bogu koji je cijelo vrijeme bio uz mene. Hvala Ti!

9. LITERATURA

1. Gupta SN, Kechli AM, Kanamalla US. Intracranial hemorrhage in term newborns: management and outcomes. *Pediatr Neurol*. 2009;40(1):1-12.
2. Volpe JJ, Inder T, Darras B, de Vries LS, du Plessis A, Neil J, i ostali. *Volpe's Neurology of the Newborn E-book - 6th Edition* [Internet]. Elsevier; 2018 [citirano 30. travanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.elsevier.com/books/volpes-neurology-of-the-newborn/volpe/978-0-323-42876-7>
3. Mardešić D, Benjak V. Novorođenčce. U: Mardešić D, Barić I, urednici. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 368-74.
4. Rešić B. Intrakranijalno krvarenje u novorođenačkoj dobi. *Paediatr Croat*. 2005;49:243–54.
5. Bouz P, Zouros A, Taha A, Sadanand V. Neonatal Intracerebral Hemorrhage: Mechanisms, Managements, and the Outcomes. *Transl Stroke Res* [Internet]. 2012 [citirano 11. svibanj 2022.];3(1):6–9. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s12975-012-0180-y>
6. Brouwer AJ, Groenendaal F, Koopman C, Nievelstein RJA, Han SK, de Vries LS. Intracranial hemorrhage in full-term newborns: a hospital-based cohort study. *Neuroradiology*. 2010;52(6):567–76.
7. Bano S, Chaudhary V, Garga UC, Yadav S, Singh SK. Intracranial Hemorrhage in the Newborn [Internet]. *Intracerebral Hemorrhage*. IntechOpen; 2014 [citirano 18. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/chapters/46805>
8. Tan AP, Svrckova P, Cowan F, Chong WK, Mankad K. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2018;22(4):690–717.
9. Ichord R. Stroke in the newborn: Classification, manifestations, and diagnosis. *UpToDate*. 2021
10. Bruno CJ, Beslow LA, Witmer CM, Vossough A, Jordan LC, Zelonis S, i ostali. Hemorrhagic Stroke in Term and Late Preterm Neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2014 [citirano 10. svibanj 2022.];99(1): F48-53. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3864979/>

11. Đuranović V, Mejaški Bošnjak V, Lujčić L, Leniček Krleža J, Gojmerac T, Krakar G, i ostali. Cerebrovaskularne bolesti u djece. Zb 6 Kongresa Hrvat Druš Za Neurovaskularne Poremećaje Hrvat Liječničkog Zbora Pozvana Pred [Internet]. 2012 [citirano 10. svibanj 2022.]; Dostupno na: <https://www.bib.irb.hr/679606>
12. Polak Babić J. Ultrazvuk mozga novorođenčeta. Paediatr Croat. 2004;48(1):28–35.
13. Meuwissen MEC, Halley DJJ, Smit LS, Lequin MH, Cobben JM, de Coo R, i ostali. The expanding phenotype of COL4A1 and COL4A2 mutations: clinical data on 13 newly identified families and a review of the literature. Genet Med Off J Am Coll Med Genet. 2015;17(11):843–53.
14. Vahedi K, Alamowitch S. Clinical spectrum of type IV collagen (COL4A1) mutations: a novel genetic multisystem disease. Curr Opin Neurol [Internet]. 2011 [citirano 17. svibanj 2022.];24(1):63–8. Dostupno na: https://journals.lww.com/co-neurology/Fulltext/2011/02000/Clinical_spectrum_of_type_IV_collagen__COL4A1_.12.aspx
15. Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Yamaoka S, Tsurusaki Y, Doi H, i ostali. De Novo and Inherited Mutations in COL4A2, Encoding the Type IV Collagen $\alpha 2$ Chain Cause Porencephaly. Am J Hum Genet [Internet]. 2012 [citirano 17. svibanj 2022.];90(1):86–90. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3257897/>
16. Ramenghi LA, Fumagalli M, Groppo M, Consonni D, Gatti L, Bertazzi PA, i ostali. Germinal Matrix Hemorrhage: Intraventricular Hemorrhage in Very-Low-Birth-Weight Infants. Stroke [Internet]. 2011 [citirano 17. svibanj 2022.];42(7):1889–93. Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.110.590455>
17. Rudnick CM. Neonatal herpes simplex virus infections. Am Fam Physician. 2002;65(6):1138-1142+1143.
18. Kurz H, Prammer R, Bock W, Ollerieth R, Bernert G, Zwiauer K, i ostali. Intracranial hemorrhage and other symptoms in infants associated with human parechovirus in Vienna, Austria. Eur J Pediatr. 2015;174(12):1639-47.
19. Avrahami E, Amzel S, Katz R, Frishman E, Osviatzov I. CT demonstration of intracranial bleeding in term newborns with mild clinical symptoms. Clin Radiol. 1996;51(1):31–4.

20. Jhavar BS, Ranger A, Steven D, Del Maestro RF. Risk factors for intracranial hemorrhage among full-term infants: a case-control study. *Neurosurgery*. 2003;52(3):581–90; discussion 588-590.
21. Perrin RG, Rutka JT, Drake JM, Meltzer H, Hellman J, Jay V, i ostali. Management and outcomes of posterior fossa subdural hematomas in neonates. *Neurosurgery*. 1997;40(6):1190–9; discussion 1199-200.
22. Isaacs H. II. Perinatal brain tumors: a review of 250 cases. *Pediatr Neurol*. 2002;27(5):333–42.
23. Kotulska K, Borkowska J, Manderka M, Roszkowski M, Jurkiewicz E, Grajkowska W, i ostali. Congenital subependymal giant cell astrocytomas in patients with tuberous sclerosis complex. *Childs Nerv Syst [Internet]*. 2014 [citirano 18. svibanj 2022.];30(12):2037–42.
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4223570/>
24. Laure-Kamionowska M, Szymanska K, Biekiesinska-Figatowska M, Gierowska-Bogusz B, Michalak E, Klepacka T. Congenital glioblastoma coexisting with vascular developmental anomaly. *Folia Neuropathol*. 2013;51(4):333–9.
25. Hanigan WC, Powell FC, Miller TC, Wright RM. Symptomatic intracranial hemorrhage in full-term infants. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 1995;11(12):698–707.
26. Looney CB, Smith JK, Merck LH, Wolfe HM, Chescheir NC, Hamer RM, i ostali. Intracranial hemorrhage in asymptomatic neonates: prevalence on MR images and relationship to obstetric and neonatal risk factors. *Radiology*. 2007;242(2):535–41.
27. Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E, Gilbert WM. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1709–14.
28. Strigini FAL, Cioni G, Canapicchi R, Nardini V, Capriello P, Carmignani A. Fetal intracranial hemorrhage: Is minor maternal trauma a possible pathogenetic factor? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(4):335-342.

29. Leviton A, Fenton T, Kuban KC, Pagano M. Labor and delivery characteristics and the risk of germinal matrix hemorrhage in low birth weight infants. *J Child Neurol.* 1991;6(1):35–40.
30. Di Renzo GC, Mignosa M, Gerli S, Burnelli L, Luzi G, Clerici G, i ostali. The combined maternal administration of magnesium sulfate and aminophylline reduces intraventricular hemorrhage in very preterm neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):433–8.
31. van Wezel-Meijler G, Steggerda SJ, Leijser LM. Cranial ultrasonography in neonates: role and limitations. *Semin Perinatol.* 2010;34(1):28–38.
32. Bhat V, Bhat V. Neonatal neurosonography: A pictorial essay. *Indian J Radiol Imaging.* 2014;24(4):389–400.
33. Eken P, van Nieuwenhuizen O, van der Graaf Y, Schlij-Delfos NE, de Vries LS. Relation between neonatal cranial ultrasound abnormalities and cerebral visual impairment in infancy. *Dev Med Child Neurol.* 1994;36(1):3–15.
34. Gonçalves LF, Lee W, Espinoza J, Romero R. Three- and 4-Dimensional Ultrasound in Obstetric Practice. *J Ultrasound Med [Internet].* 2005 [citirano 02. lipanj 2022.];24(12):1599–624.
Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.7863/jum.2005.24.12.1599>
35. Kim HM, Kwon SH, Park SH, Kim YS, Oh KW. Intracranial hemorrhage in infants with cephalohematoma. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2014;56(3):378–81.
36. Takagi T, Nagai R, Wakabayashi S, Mizawa I, Hayashi K. Extradural hemorrhage in the newborn as a result of birth trauma. *Childs Brain.* 1978;4(5):306–18.
37. Araki T, Yokota H, Morita A. Pediatric Traumatic Brain Injury: Characteristic Features, Diagnosis, and Management. *Neurol Med Chir (Tokyo) [Internet].* 2017 [citirano 23. svibanj 2022.];57(2):82–93. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5341344/>
38. King J, Haddock G. Neonatal head injuries revisited. *Scott Med J.* 2009;54(2):34–6.
39. Josephsen JB, Kemp J, Elbabaa SK, Al-Hosni M. Life-Threatening Neonatal Epidural Hematoma Caused by Precipitous Vaginal Delivery. *Am J Case Rep [Internet].* 2015

- [citirano 23. svibanj 2022.];16:50–2. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4315626/>
40. Iranmehr A, Rashidbeygi M, Namvar M, Khadivi A, Hoseynzadeh E, Payinmahalli A. Neonatal Acute Epidural Hematoma: A Case Report and Literature Review. *Korean J Neurotrauma* [Internet]. 2020 [citirano 23. svibanj 2022.];16(2):262–5. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7607014/>
 41. Noetzel MJ. Perinatal trauma and cerebral palsy. *Clin Perinatol*. 2006;33(2):355–66.
 42. Ciurea A, Tascu A, Brehar F, Nuteanu L, Rizea R. A life threatening problem in infants: supratentorial epidural hematoma. *J Med Life* [Internet]. 2009 [citirano 23. svibanj 2022.];2(2):191–5. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3018979/>
 43. Negishi H, Lee Y, Itoh K, Suzuki J, Nishino M, Takada S, i ostali. Nonsurgical management of epidural hematoma in neonates. *Pediatr Neurol*. 1989;5(4):253–6.
 44. Sorantin E, Brader P, Thimary F. Neonatal trauma. *Eur J Radiol* [Internet]. 2006 [citirano 02. lipanj 2022.];60(2):199–207. Dostupno na: [https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X\(06\)00319-6/fulltext](https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(06)00319-6/fulltext)
 45. Gama CH, Fenichel GM. Epidural hematoma of the newborn due to birth trauma. *Pediatr Neurol*. 1985;1(1):52–3.
 46. Rooks VJ, Eaton JP, Ruess L, Petermann GW, Keck-Wherley J, Pedersen RC. Prevalence and evolution of intracranial hemorrhage in asymptomatic term infants. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(6):1082–9.
 47. Reddy VU, Agrawal A, Suryaprakash H, Srikanth V, Mithilasri G. Extensive subdural hematoma in full term neonate due to falcine laceration. *Egypt Pediatr Assoc Gaz* [Internet]. 2015 [citirano 23. svibanj 2022.];63(1). Dostupno na: <https://cyberleninka.org/article/n/567036>
 48. Högberg U, Andersson J, Squier W, Högberg G, Fellman V, Thiblin I, i ostali. Epidemiology of subdural haemorrhage during infancy: A population-based register study. *PLOS ONE* [Internet]. 2018 [citirano 23. svibanj 2022.];13(10):e0206340. Dostupno na: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0206340>

49. Gabaeff SC. Investigating the possibility and probability of perinatal subdural hematoma progressing to chronic subdural hematoma, with and without complications, in neonates, and its potential relationship to the misdiagnosis of abusive head trauma. *Leg Med Tokyo Jpn.* 2013;15(4):177–92.
50. Park W, Paust H, Kaufmann HJ, Offermann G. Osteomalacia of the mother--rickets of the newborn. *Eur J Pediatr.* 1987;146(3):292–3.
51. Shah NA, Wusthoff CJ. Intracranial Hemorrhage in the Neonate. *Neonatal Netw NN.* 2016;35(2):67–71.
52. Hochstadter E, Stewart TC, Alharfi IM, Ranger A, Fraser DD. Subarachnoid hemorrhage prevalence and its association with short-term outcome in pediatric severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2014;21(3):505–13.
53. Gavranić A, Šimić H, Škoro I, Stanković B, Rotim K, Kolić Z. Subarahnoidalno krvarenje. *Med Flum Med Flum [Internet].* 2011 [citirano 24. svibanj 2022.];47(2):143–56. Dostupno na: <https://www.bib.irb.hr/928270>
54. Stewart DL, Hudgens R, Shearer L. Uncomplicated Primary Subarachnoid Hemorrhage: Clinical Profile and Follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med [Internet].* 1994 [citirano 24. svibanj 2022.];148(2):222–4. Dostupno na: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1994.02170020108022>
55. Modi NJ, Agrawal M, Sinha VD. Post-traumatic subarachnoid hemorrhage: A review. *Neurol India.* 2016;64 Suppl S8–13.
56. Nahed BV, Ferreira M, Naunheim MR, Kahle KT, Proctor MR, Smith ER. Intracranial vasospasm with subsequent stroke after traumatic subarachnoid hemorrhage in a 22-month-old child. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;3(4):311–5.
57. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics.* 2005;115(4):997–1003.
58. Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2001;21(4):1302–12.

59. Bystron I, Blakemore C, Rakic P. Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(2):110–22.
60. Letinic K, Rakic P. Telencephalic origin of human thalamic GABAergic neurons. *Nat Neurosci*. 2001;4(9):931–6.
61. de Vries LS, Leijser LM. Germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage (GMH-IVH) in the newborn: Pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis. *UpToDate*. 2021
62. Antoniuk S, da Silva RV. [Periventricular and intraventricular hemorrhage in the premature infants]. *Rev Neurol*. 2000;31(3):238–43.
63. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res*. 2010;67(1):1–8.
64. Bilić Čače I, Milardović A, Babić Božović I, Kolak M. Čimbenici rizika za javljanje intraventrikularnog krvarenja u prijevremeno rođene novorođenčadi u Jedinici novorođenačkog intenzivnog liječenja, Klinike za ginekologiju i porodništvo, Kliničkog bolničkog centra Rijeka. *Med Flum Med Flum [Internet]*. 2016 [citirano 27. svibanj 2022.];52.(4.):515–26. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/168445>
65. Tsuji M, Saul JP, du Plessis A, Eichenwald E, Sobh J, Crocker R, i ostali. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics*. 2000;106(4):625–32.
66. Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, Saul JP, Bassan H, Limperopoulos C, i ostali. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatr Res*. 2007;61(4):467–73.
67. Bashir RA, Vayalthrikkovil S, Espinoza L, Irvine L, Scott J, Mohammad K. Prevalence and Characteristics of Intracranial Hemorrhages in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Am J Perinatol*. 2018;35(7):676–81.
68. Tarantino MD, Gupta SL, Brusky RM. The incidence and outcome of intracranial haemorrhage in newborns with haemophilia: analysis of the Nationwide Inpatient Sample database. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2007;13(4):380–2.

69. Cashen K, Reeder RW, Shanti C, Dalton HJ, Dean JM, Meert KL, i ostali. Is therapeutic hypothermia during neonatal extracorporeal membrane oxygenation associated with intracranial hemorrhage? *Perfusion*. 2018;33(5):354–62.
70. Kuban K, Sanocka U, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Dammann O, i ostali. White matter disorders of prematurity: association with intraventricular hemorrhage and ventriculomegaly. *The Developmental Epidemiology Network. J Pediatr*. 1999;134(5):539–46.
71. Plaisier A, Raets MMA, Ecury-Goossen GM, Govaert P, Feijen-Roon M, Reiss IKM, i ostali. Serial cranial ultrasonography or early MRI for detecting preterm brain injury? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(4):F293-300.
72. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529–34.
73. Parodi A, Rossi A, Severino M, Morana G, Sannia A, Calevo MG, i ostali. Accuracy of ultrasound in assessing cerebellar haemorrhages in very low birthweight babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(4):F289-292.
74. Intrapromkul J, Northington F, Huisman TAGM, Izbudak I, Meoded A, Tekes A. Accuracy of head ultrasound for the detection of intracranial hemorrhage in preterm neonates: comparison with brain MRI and susceptibility-weighted imaging. *J Neuroradiol J Neuroradiol*. 2013;40(2):81–8.
75. de Vries LS, Leijser LM. Germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage (GMH-IVH) in the newborn: Prevention, management, and complications. *UpToDate*. 2021
76. Goddard-Finegold J. Periventricular, Intraventricular Hemorrhages in the Premature Newborn: Update on Pathologic Features, Pathogenesis, and Possible Means of Prevention. *Arch Neurol [Internet]*. 1984 [citirano 27. svibanj 2022.];41(7):766–71. Dostupno na: <https://doi.org/10.1001/archneur.1984.04050180088025>
77. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol SN*. 2000;5(1):3–16.

78. Back SA, Gan X, Li Y, Rosenberg PA, Volpe JJ. Maturation-dependent vulnerability of oligodendrocytes to oxidative stress-induced death caused by glutathione depletion. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1998;18(16):6241–53.
79. de Vries LS, Heep A. Cerebral Hemorrhage in Newborns. U: Buonocore G, Bracci R, Weindling M, urednici. *Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citirano 13. lipanj 2022.]. str. 2201–24. Dostupno na: https://doi.org/10.1007/978-3-319-29489-6_275
80. Annibale DJ, Hill JG. Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Infant: Background, Pathophysiology, Etiology. 2019 [citirano 13. lipanj 2022.]; Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/976654-overview#a5>
81. Radic JAE, Vincer M, McNeely PD. Temporal trends of intraventricular hemorrhage of prematurity in Nova Scotia from 1993 to 2012. *J Neurosurg Pediatr.* 2015;15(6):573–9.
82. Maduemem K, Khalid S, Hariharan M, Siddique A. Intraventricular Haemorrhage Complicated by Hydrocephalus in an Acutely Encephalopathic Preterm Infant. *Cureus.* 2018;10(2):e2193.
83. Fukumizu M, Takashima S, Becker LE. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus: neuropathologic and immunohistochemical studies. *Pediatr Neurol.* 1995;13(3):230–4.
84. Maksić H, Hadžagić-Ćatibušić F, Heljić S, Dizdarević J. The effects of antenatal corticosteroid treatment on IVH-PVH of premature infants. *Bosn J Basic Med Sci* [Internet]. 2008 [citirano 29. svibanj 2022.];8(1):58–63. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5724878/>
85. Sheth RD. Trends in incidence and severity of intraventricular hemorrhage. *J Child Neurol.* 1998;13(6):261–4.
86. Tsai AJ, Lasky RE, John SD, Evans PW, Kennedy KA. Predictors of neurodevelopmental outcomes in preterm infants with intraparenchymal hemorrhage. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2014;34(5):399–404.
87. Gardner AJ, Zafonte R. Neuroepidemiology of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol.* 2016;138:207–23.

88. Grant EG, Kerner M, Schellinger D, Borts FT, McCullough DC, Smith Y, i ostali. Evolution of porencephalic cysts from intraparenchymal hemorrhage in neonates: sonographic evidence. *AJR Am J Roentgenol.* 1982;138(3):467–70.
89. Spoto G, Amore G, Vetri L, Quatrosi G, Cafeo A, Gitto E, i ostali. Cerebellum and Prematurity: A Complex Interplay Between Disruptive and Dysmaturational Events. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 2021 [citirano 13. lipanj 2022.];15. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnsys.2021.655164>
90. Steggerda SJ, Meijler G. Neonatal cerebellar hemorrhage. *UpToDate.* 2020
91. Haines KM, Wang W, Pierson CR. Cerebellar hemorrhagic injury in premature infants occurs during a vulnerable developmental period and is associated with wider neuropathology. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. 2013 [citirano 29. svibanj 2022.];1(1):69. Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-69>
92. Meijler G, Steggerda SJ. Scoring systems. U: *Neonatal Cranial Ultrasonography* [Internet]. Springer Nature; 2019 [citirano 01. lipanj 2022.]. Dostupno na: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-642-21320-5>
93. Boswinkel V, Steggerda SJ, Fumagalli M, Parodi A, Ramenghi LA, Groenendaal F, i ostali. The CHOPIn Study: a Multicenter Study on Cerebellar Hemorrhage and Outcome in Preterm Infants. *Cerebellum Lond Engl.* 2019;18(6):989–98.
94. Zayek MM, Benjamin JT, Maertens P, Trimm RF, Lal CV, Eyal FG. Cerebellar hemorrhage: a major morbidity in extremely preterm infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2012;32(9):699–704.
95. Brossard-Racine M, du Plessis AJ, Limperopoulos C. Developmental cerebellar cognitive affective syndrome in ex-preterm survivors following cerebellar injury. *Cerebellum Lond Engl.* 2015;14(2):151–64.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 19.12.1997. godine u Splitu.

Pohađala sam Osnovnu školu „Stjepan Radić“ u Imotskom, a srednjoškolsko obrazovanje stekla sam u Prirodoslovno-matematičkoj gimnaziji Dr. Mate Ujevića u Imotskom. Završila sam osnovnu i srednju glazbenu školu u Glazbenoj školi „Dr. fra Ivan Glibotić“ u Imotskom, smjer francuski rog, a obligatno sam svirala i glasovir. Od 2012. do 2017. godine bila sam članica Hrvatskog puhačkog orkestra Gradska glazba Imotski s kojim sam osvojila zlatnu plaketu te naslov prvaka Hrvatske na *27. susretu hrvatskih puhačkih orkestara* u Novom Vinodolskom 2013. godine te srebrnu plaketu na međunarodnom natjecanju puhačkih orkestara *Flicorno D'oro* u Rivi del Garda u Italiji 2013. godine.

Medicinski fakultet upisala sam u akademskoj godini 2016./2017. na Sveučilištu u Mostaru, a u akademskoj godini 2018./2019. nastavila sam studij na Sveučilištu u Zagrebu. Članica sam Pjevačkog zbora Medicinskog fakulteta u Zagrebu „Lege artis“ od 2019. godine.

Volontirala sam na trijaži KB „Sveti Duh“ za vrijeme pandemije COVID-19. Volontirala sam na Zavodu za hitnu medicinu Krapinsko-zagorske županije.

Sudjelovala sam na radionici Hitna stanja u pedijatriji na *6. kongresu hitne medicine* u Vodicama u lipnju 2022. godine.

Sudjelovala sam na Edukativnim radionicama pod organizacijom Zavoda za hitnu medicinu Krapinsko-zagorske županije u Pregradi u srpnju 2022. godine.

Koautorica sam dvaju znanstvenih radova.

Aktivno se služim engleskim jezikom.