

SOUBORNÝ REFERÁT

Diagnostické metody u hypoxicko-ischemické encefalopatie novorozenců

Diagnostic methods in hypoxic-ischemic encephalopathy of newborns

Eva Štěpánová^{1,2,3}, Hana Wiedermannová^{4,5}, David Krahulík⁶, Pavla Hanzlíková^{7,8}

¹Oddělení dětské neurologie, Fakultní nemocnice Ostrava

²Katedra neurověd, Ostravská univerzita, Ostrava

³Neurologická klinika, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

⁴Oddělení neonatologie, Fakultní nemocnice Ostrava

⁵Katedra dětského lékařství, Ostravská univerzita, Ostrava

⁶Neurochirurgická klinika, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

⁷Ústav radiodiagnostický, Fakultní nemocnice Ostrava

⁸Ústav zobrazovacích metod, Ostravská univerzita, Ostrava

SOUHRN

Štěpánová E, Wiedermannová H, Krahulík D, Hanzlíková P. Diagnostické metody u hypoxicko-ischemické encefalopatie novorozenců

Perinatální asfyxie a její včasná diagnostika představuje krucální problém současné neonatologie. Hypoxicko-ischemická encefalopatie (HIE) je nejzávažnější příčinou novorozenecké morbidity a mortality u donošených. Incidence HIE je celosvětově přibližně 1–3 na 1000 živě narozených. Nejtěžší formy HIE představují dle některých zdrojů až 60% riziko úmrtí. Rychlá a včasná diagnostika zejména středních až těžkých forem, časný transport do perinatologického centra a indikace léčebné hypotermie mohou zmírnit a predikovat následky asfyktického poškození. Cílem tohoto sdělení je vytvoření přehledu současných diagnostických možností HIE, tedy klinického a laboratorního vyšetření a zobrazovacích metod s důrazem na magnetickou rezonanci.

Klíčová slova: léčebná hypotermie, vyšetřovací metody, T1 relaxometrie

SUMMARY

Štěpánová E, Wiedermannová H, Krahulík D, Hanzlíková P. Diagnostic methods in hypoxic-ischemic encephalopathy

Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is the most serious cause of neonatal morbidity and mortality; it involves damage to the brain of a full-term newborn; in premature infants, it occurs in the form of periventricular leukomalacia. The incidence of HIE is approximately 1-3 per 1000 live births worldwide. The most severe forms of HIE, according to some sources, represent up to a 60% risk of death, therefore rapid and timely diagnosis, especially of moderate to severe forms, early transport to a perinatal center and indication of therapeutic hypothermia can mitigate and predict the consequences of asphyxiation damage. This communication aims to create an overview of current diagnostic options for HIE, especially imaging methods focusing on magnetic resonance imaging.

Key words: therapeutic hypothermia, examination methods, T1 relaxometry

Korespondující autorka:

MUDr. Eva Štěpánová
Oddělení dětské neurologie FN Ostrava
17. listopadu 1790/5
708 52 Ostrava 8
S.Evula@seznam.cz

ÚVOD

Novorozenecká encefalopatie je definována jako alterace neurologických funkcí v časném novorozeneckém období u donošeného novorozence. Projevuje se snížením svalového napětí a reflexů, změnou stupně vědomí a křečemi. Etiologie je různorodá, od metabolických a infekčních příčin přes genetické syndromy a vrozené vývojové vady

(malformace mozku) až k příčinám traumatickým či polékovým. Dominantní příčinou je perinatální asfyxie, která u zralých a lehce nedonošených novorozenců zapříčiní vznik hypoxicko-ischemické encefalopatie (HIE).⁽¹⁾ Ta představuje nejzávažnější příčinu celosvětové novorozenecké morbidity a mortality u donošených jedinců s incidencí přibližně 1–3 na 1000 živě narozených dětí. Nejtěžší formy HIE představují dle některých zdrojů až 60% riziko úmrtí.⁽³⁾ Rychlá a včasná

diagnostika zejména středních až těžkých forem, časný transport do perinatologického centra a indikace léčebné hypotermie mohou zmírnit a predikovat následky asfyktického poškození.

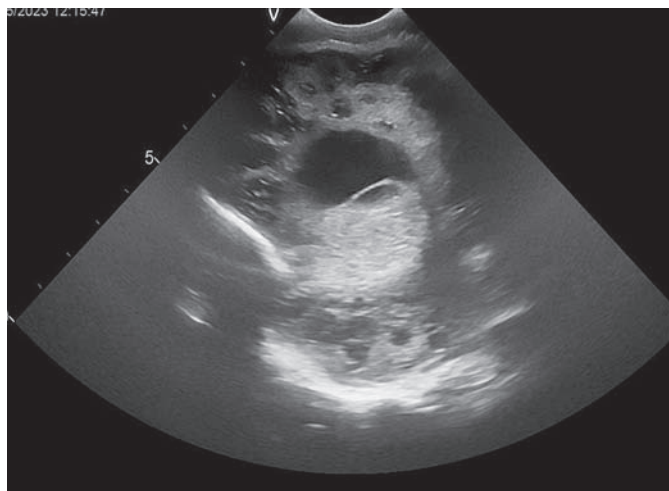
PERINATÁLNÍ ASFYXIE

Perinatální asfyxie je stav spojený se sníženým přívodem kyslíku do tkání. Vzniká jako kombinace hypoxie a ischemie, čímž dochází k hypoxemii (pokles pO_2), hyperkapnií (vzestup pCO_2) a metabolické acidóze.^(1,3) Prolongovaná asfyxie bývá příčinou dalších orgánových postižení. Charakter a závažnost postižení závisí na délce trvání asfyxie a na gestačním stáří plodu. Poškození centrální nervové soustavy (CNS) má mnoho podob. U nezralých novorozenců narozených mezi 26. a 34. týdnem dochází k ischemickému poškození periventrikulární bílé hmoty predilekčně nad trigony, nad těly postranních komor a frontálně. Vzniká periventrikulární leukomalacie (PVL), která může vzniknout i po předchozím intraventrikulárním krvácení. Těžší formy během tří týdnů podléhají rozpadu za vzniku cystických ložisek (cystická PVL). Dle lokalizace dělíme na **frontoparietální** cystickou PVL, **parietookcipitální** cystickou PVL, **subkortikální** cystickou PVL a na **porencefalické cysty**.⁽⁴⁾ I u nedonošenců dochází k postižení centrální šedé hmoty obdobně jako u donošených.⁽⁵⁾

U donošených novorozenců je při HIE postižena hluboká mozková šed', tj. bazální ganglia (BG), thalamus a mozkový kmen. Při subakutní a chronické asfyxii dochází predominantně k postižení tzv. watershed arey bílé hmoty paraventrikulárně.⁽³⁾

Těžká HIE může vést k multiorgánovému selhání a smrti. Většina dětí s diagnózou těžké HIE rozvine závažné následky, jmenovitě dětskou mozkovou obrnu (DMO), epilepsii, postižení smyslových či kognitivních funkcí.^(6,7) Patofyziologii HIE shrnuje tab. 1.⁽⁸⁾

Rizika perinatální asfyxie jsou z 80 % **prenatální** – přerušení toku krve pupečnickem (komprese, prolaps pupečnicku), porucha výměny plynů v placentě (abrupce placenty, placenta praevia, placentární insuficience) nebo porucha perfuze ze strany matky (hypotenze, preeklampsie, mnohočetné těhotenství, trauma, děložní krvácení). Méně časté (do 20 %) jsou příčiny **intrapartální** – abnormní srdeční akce plodu,



Obr. 1: Ultrasonografické vyšetření mozku donošeného novorozence (dívka, 5. týden po narození) s těžkou hypoxicko-ischemickou encefalopatií (HIE). Parasagitální rovina vedena přes pravou postranní komoru. Porencefalická struktura mozkové tkáně, periventrikulární atrofie, HIE 3. stupeň. Zdroj vlastní.

předčasný odtok plodové vody, chorioamnionitis, febrilní porod, přítomnost mekonia v plodové vodě, instrumentální porod, patologie placenty, poruchy pupečnicku, a **postnatální** – celková anestezie a medikamenty podané matce, infekce matky, vrozené srdeční a vývojové vady plodu.^(1,8)

DIAGNOSTIKA HYPOXICKO-ISCHEMICKÉ ENCEFALOPATIE

Následující podkapitoly se zaměřují na přehled současných vyšetřovacích metod perinatální asfyxie, s důrazem na **nejnovější trendy v diagnostice magnetickou rezonancí**. Je třeba zdůraznit, že diagnostiku perinatální asfyxie tvoří klinický obraz, laboratorní nález, aEEG (amplitudová elektroencefalografie) a zobrazovací metody – ultrazvukové vyšetření (UZ) a zobrazení mozku magnetickou rezonancí (MR). Z klinické praxe autorů vyplývá, že pokud není přítomen cytotoxický edém s korelátem na difúzně váženém obraze, bývá u lehkých forem HIE negativní nález na MR CNS.

Tab. 1: Patofyziologie hypoxicko-ischemické encefalopatie, upraveno dle⁽⁸⁾

Fáze rozvoje ischemie	Patofyziologický mechanismus
I. fáze – primární energetické selhání (0.–6. hodina od inzultu)	Anaerobní metabolismus, depolarizace buněčných membrán, rozvoj cytotoxického edému, destrukce buňky, narůstající množství glutamátu a kyslíkových radikálů.
II. fáze – sekundární energetické selhání (trvá 6–72 hodin)	Uvolňují se excitační neurotransmitery, volné kyslíkové radikály, progresuje mitochondriální dysfunkce, apoptóza nervových buněk.
III. fáze – dle trvání asfyxie a účinnosti předchozí terapie může stav vyústit do dvou klinických průběhů (> 72 hodin po vzniku asfyktického inzultu)	1. zotavení, regenerace poškozené mozkové tkáně (diferenciace, proliferace a regenerace přežívajících neuronů); 2. progresu poškození, uvolňování cytokinů, odumírání neuronů, axonální poškození.

Tab. 2: Modifikovaná kritéria dle Sarnatových⁽⁹⁾

	Závažnost	Normální	Mírná HIE	Střední HIE	Závažná HIE
	Body	0	1	2	3
1.	Stav vědomí	aktivní, odpovídá na externí stimuly	zvýšená aktivita, upřený pohled, dráždivost, vysoce laděný pláč, zesílená odpověď na minimální podněty, neutišitelnost	letargie	stupor/kóma
2.	Spontánní aktivita	po probuzení mění polohu	normální nebo snížená	snížená	žádná
3.	Postura	v klidu převážně flexe	mírná flexe distálních kloubů (prstů, zápěstí)	silná distální flexe, kompletní extenze	intermitentně decerebrace
4.	Tonus	silný tonus flexorů na všech končetinách	normální anebo mírně zvýšený periferní tonus	hypotonie či hypertonie	těžká hypotonie či rigidita
5.	Primitivní reflexy: sání	silný	slabý	slabý nebo nekoordinovaný	chybí
	Primitivní reflexy: Moro	silný	velmi snadno vyvolatelný	nekompletní	chybí
	Autonomní systém: zornice	normální velikost a fotoreakce	mydriáza	mióza	porucha sdružených pohybů bulbů / dilatované a nereaktivní / nereaktivní
6.	Autonomní systém: srdeční akce	normální AS	tachykardie (> 160/min)	bradykardie (< 100/min)	variabilní AS
	Autonomní systém: dýchání	normální	hyperventilace (> 80/min)	periodické dýchání	apnoe / umělá plicní ventilace se spontánní respirací či bez
	Trvání		do 24 h	do 7–14 dní	hodiny až týdny

AS – akce srdeční; HIE – hypoxicko-ischemická encefalopatie

Definice perinatální asfyxie dle Janoty zahrnuje několik laboratorních, klinických a zobrazovacích kritérií: (A) metabolická acidóza s pH < 7 a/nebo deficitem bázi (BE) < –12 mmol/l; (B) skóre dle Apgarové < 5 bodů v 5. a 10. minutě; (C) akutní poškození mozku s nálezem na MR nebo MR spektroskopii odpovídajícím hypoxicko-ischemickému infarktu; (D) přítomnost multiorgánového selhání odpovídající HIE; (E) případně další možné přidružené faktory jako asfyktický infarkt objevující se před porodem, patologický monitoring srdeční akce plodu či průkaz poškození mozku na zobrazovacích metodách.⁽¹⁰⁾

Pro **klinickou část** diagnostiky HIE a zhodnocení neurologické dysfunkce v prvních šesti hodinách života slouží modifikované klasifikační schéma dle Sarnatových (tab. 2). Pro mírnou HIE stačí abnormální nález ve ≥ jedné kategorii. Při ≥ 3 kategoriích s abnormálním nálezem mluvíme o střední či těžké HIE.⁽⁹⁾

Mezi **laboratorní kritéria** HIE patří patologické nálezy parametrů acidobazické rovnováhy, jaterních testů, hyperlaktacidemie, zvýšení parametrů zánětu (interleukin 6, prokalcitonin, C-reaktivní protein) či jiných markerů orgánového poškození (myoglobin, kreatinkináza, laktátdehydrogenáza, srdeční enzymy).

Funkční diagnostický nástroj představuje **aEEG**. Tato metoda je standardem u všech novorozenců léčených řízenou hypotermií. Provádí se do šesti hodin od porodu a zároveň selektuje pacienty k řízené hypotermii. Nález na aEEG koreluje s prognózou dalšího vývoje včetně predikce rizika

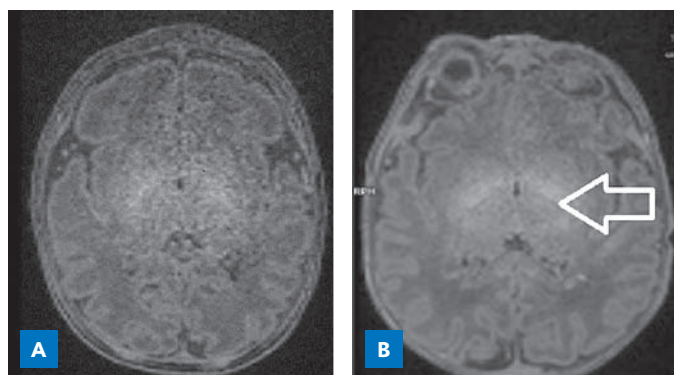
rozvoje křečí. Pro změny aEEG při antikonvulzivní medikaci je klíčové zhotovit aEEG před nasazením medikace. Nevýhodou je fakt, že aEEG monitory jsou limitovány počtem svodů (3–6 elektrod), což vede k nižší senzitivitě. Fyziologický záznam představuje amplitudu od 7–10 µV, maximální 10–25 µV. Mezi patologické záznamy řadíme „výboj-oploštění“ (burst-suppression, BS), nízkovoltážní křivku (LV), plochou křivku (FT).⁽⁶⁾ Příznivou prognostickou známkou je normalizace aEEG během počátečních 24–36 hodin života.⁽²⁾ Výhodou aEEG je jednoduché provedení a interpretace, možnost dlouhodobé monitorace.

Po normalizaci klinického stavu i aEEG záznamu lze přehodnotit pokračování v terapii hypotermií, pouhé signifikantní zlepšení aEEG nálezu není důvodem k ukončení terapie.⁽¹¹⁾

Zobrazovací metody nejsou kritériem zahájení léčebné hypotermie, nicméně jsou nepostradatelné ke sledování dynamiky změn před zahájením, v průběhu i po ukončení léčby.

Transfontanelární UZ je metodou první volby pro dostupnost, rychlost, bezpečnost, neinvazivitu a opakovatelnost. Limitací je nízká senzitivita, subjektivita, omezená přehlednost struktur zadní jámy lebny a oblastí pod konvexitou. Transfontanelární UZ umožňuje sledovat dynamiku léze i hrozící dekompenzaci stavu, přičemž viditelné změny vznikají zhruba 24–72 h po infarktu.

Metoda je spolehlivá při detekci krvácení, PVL, záhytu a monitoringu hydrocefalu. Hodnotí se echogenita



Obr. 2: A – normální nález v T1 vážení u novorozence, normální rozložení signálu thalamů a zadního raménka vnitřní kapsuly; zdroj vlastní. B – patologický nález s reverzí signálu v zadním raménku vnitřní kapsuly; zde je patrný T1 hyposignál vyznačen bílou šipkou.

periventrikulární a subkortikální bílé hmoty, thalamů, BG a *posterior limb capsulae internae* (PLIC).⁽¹²⁾ V akutní fázi těžké ischemie lze diferencovat obraz difuzního edému, tedy setřelé struktury, smazání kresby gyrů, fissur a štíhlý komorový systém. Při nevratných změnách CNS v průběhu 2–3 týdnů se nálezy mění. Mozek má skvrnitý charakter, gyrifikace je neostrá, zvyšuje se echogenita BG a thalamů. Dochází k atrofizaci, rozšíření komor a setření rozhraní šedé/bílé hmoty. V nejtěžších případech se rozvíjí multicystická encefalomalacie. Výhodné je doplnit duplexní dopplerovské vyšetření intrakraniálních tepen včetně měření indexu rezistence (RI) *arteria cerebri anterior*, který je korelátem perfuze. U těžké asfyxie se zvyšuje systolická i diastolická rychlost průtoku, u nejtěžších případů bývá obrácení směru toku. U zdravých donošených dětí je hodnota RI v rozmezí 0,65–0,85.^(1,12) Snížení RI pod 0,56 je negativní prediktor, riziko nepříznivého vývoje je 90 %.^(1,13)

MR mozku je standardem v zobrazení CNS. Na pracovišti autorů se využívá provedení vyšetření ve fyziologickém útlumu dítěte po nakrmení, kdy délka vyšetření je zhruba 15–20 minut.⁽¹⁴⁾ Zobrazení MR je specifické k detekci

dokončené ischemické léze (průkazem cytotoxického edému) i k širší diferenciální diagnostice neurologického deficitu. Metoda je excelentní v detekci vrozených strukturálních vad (vady ventrální i dorzální indukce, malformace kortikálního vývoje, cévní malformace, hydrocefalus), tumorózních a infekčních procesů, metabolických a degenerativních onemocnění i traumatických změn.⁽¹⁴⁾ Výsledek MR může zásadně ovlivnit další léčebný postup.⁽¹⁵⁾ Charakter léze na MR závisí na gestačním stáří dítěte, trvání, lokalizaci a závažnosti hypoperfuze, ale také na časovém odstupu od inzultu.

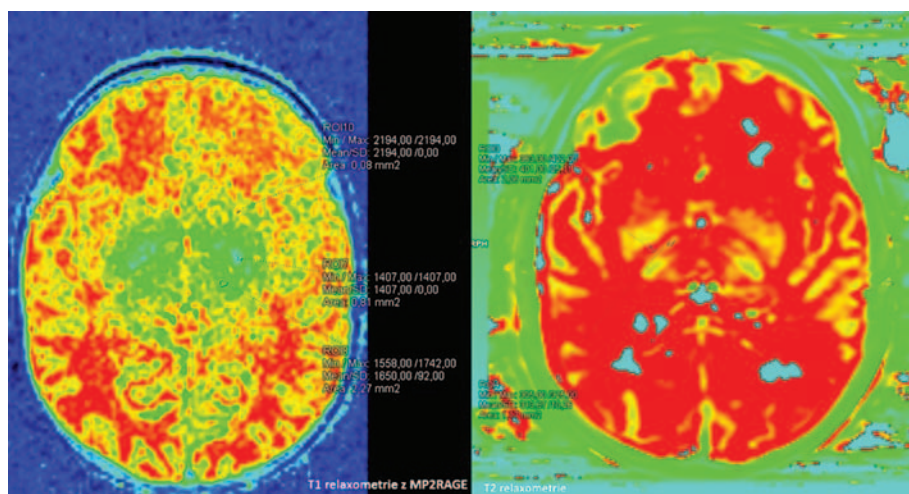
Novorozenecká MR dává vysoký tkáňový kontrast i v nemyelinizovaném mozku, a to po úpravě protokolu. U T2 vážených sekvencí se tzv. time to echo parametr (TE) navyšuje nejméně na 140 ms, lze však tolerovat až do 270 ms.^(14–16) U T1 vážených sekvencí se navyšuje tzv. time to repeat (TR) nad 1000 ms v případě turbo-spin echových sekvencí. Lze využít i T1 3D techniky. Na pracovišti autorů se preferuje užívání sekvence T1 MP2RAGE (Siemens), která poskytuje více kontrastů při T1 mapování.⁽¹⁷⁾ Při hemoragii lze stanovit stáří a rozsah krvácení.^(18,19) K detekci metaloproteinů (rozpadové produkty krve) slouží susceptibilně vážené obrazy (SWI).

JEDNOTLIVÉ TYPY VÁŽENÍ V DIAGNOSTICE HYPOXICKO-ISCHEMICKÉ ENCEFALOPATIE

Při T1 váženém zobrazení se posuzuje myelinizace a subakutní krvácení ve fázi methemoglobinu a lze detekovat trombózy splavů (přítomnost methemoglobinu intraluminálně, T1 hypersignální). U 3D sekvence MP2RAGE (Siemens) je typicky vysoký kontrast mezi šedou a bílou hmotou, což umožní posoudit segmentaci mozkovou a šíři kortikální vrstvy.⁽¹⁷⁾ T1 hypersignál v thamech a bazálních gangliích a T1 hyposignál v zadním raménku vnitřní kapsuly odpovídá mírné hypoxii.

T2 vážené zobrazení s elevací TE odhalí kontrast mezi šedou a bílou hmotou a slouží k posouzení přítomnosti edému a stupně myelinizace.

Difúzi vážené zobrazení (DWI) s generováním mapy apparentního difuzního koeficientu ADC odpovídá ischemickým



Obr. 3: Relaxometrická T1 mapa ze sekvence T1 MP2RAGE (Siemens) umožňující kvantifikaci hodnot gabaergních produktů, další mapa je T2 relaxometrická mapa sloužící k detekci množství vody i poměru myelinu a vody. Zdroj vlastní.

Tab. 3: Indikační kritéria hypotermie platná dle doporučení České neonatologické společnosti, revize 2023⁽¹¹⁾

Kritéria řízení hypotermie	Podmínky splnění
Věk novorozence	≥ 35+0 týden těhotenství do 6 hodin od porodu + porodní hmotnost ≥ 1800 g
Fyzikální a biochemické parametry (splnění alespoň jednoho kritéria)	- Apgar skóre < 5 bodů v 10. minutě - nutnost UPV v 10. minutě života - pH < 7 z pupečnickové, arteriální, venózní či kapilární krve během 60 minut od porodu - BE < –16 mmol/l z pupečnickové krve nebo v jakémkoliv vzorku krve během 60 minut od porodu - pH méně než 7,1 a patologická perinatální anamnéza (např. ruptura dělohy, abrupce placenty apod.)
Neurologický status (křeče nebo jiný neurologický příznak, zhodnocení probíhá nejdříve v 60. minutě života)	- alterace vědomí: letargie, stupor, kóma - abnormální svalový tonus: hypotonie, atonie - alterace spontánní aktivity: snížená nebo žádná - abnormita reflexů: snížení/absence sacího reflexu, snížení/absence Morova reflexu - patologická postura: extenze, distální flexe, decerebrace - autonomní systém: bradykardie, variabilní akce srdeční, nepravidelné dýchání, apnoe, abnormita zornic
Centrum poskytující řízenou hypotermii (splnění alespoň jednoho kritéria)	- patologický záznam na aEEG - přítomny klinické známky encefalopatie

BE – deficit bazí (base excess); aEEG – amplitudová elektroencefalografie; UPV – umělá plicní ventilace

oblastem se zástavou sodíko-draslíkové pumpy. Tato metoda je optimální k detekci cytotoxického edému. Abnormality DWI jsou nejvýraznější 3–5 dní po infarktu, poté se normalizují. Časný DWI mapuje možnou ischemii bílé hmoty.^(20,21) DWI je nejpřínosnější v prvním týdnu života, konvenční T1 a T2 vážené obrazy od druhého týdne, ideální čas pro MR CNS je mezi 5. a 14. dnem od porodu.

Susceptibilně vážený obraz (SWI) detekuje zakrvácení s hromaděním železa či akumulace jiných metaloproteinů.⁽¹⁹⁾

MR spektroskopie (MRS) využívá měření koncentrace metabolitů a odhalí mozkové změny vzniklé na podkladě změny koncentrací laktátu, N-acetylaspartátu, cholinu, kreatinu, myoinositolu v hypoxicko-ischemické tkáni. Je to sekvence kvantifikovatelná, může pomoci předpovědět riziko rozvoje neurologického deficitu. Limitací je nutnost celkové anestezie kvůli prodloužení akvizice až o 10 minut. Metoda je náročná na dobré provedení, kvantifikaci i zhodnocení.⁽²²⁾

MR relaxometrie představuje kvantitativní MR metodu měřením relaxačních časů T1 a T2. Metoda umožní posoudit změny signálu v T1 i T2 oproti zdravým kontrolám.

T1 relaxometrie detekuje lehké formy HIE při zvýšení T1 signálu v bazálních gangliích a PLIC při akumulaci inhibičních metabolitů (glutamát, kyselina gama-aminomáselná).^(4,22) Vyšetření nevyžaduje podání kontrastní látky, navýšení vyšetřovacího času je maximálně o 2–4 minuty. Ideální čas vyšetření je do 5.–7. dne po narození.

T2 relaxometrie stanovuje množství vody ve tkáni a poměr voda/myelin. Nevyžaduje podání kontrastní látky, navýšuje skenovací čas o 2–3 minuty.⁽⁴⁾

LÉČBA HYPOXICKO-ISCHEMICKÉ ENCEFALOPATIE

Nejúčinnější neuroprotektivní léčbu představuje řízená hypotermie.⁽³⁾ Její účinek zahrnuje inhibiční mechanismy, které snižují množství excitačních procesů devastujících neurocyty, redukuje cytotoxický edém a chrání energetický metabolismus. Při celotělové aktivní řízené hypotermii se tělesné jádro ochlazuje na teplotu 33–34 °C během 72 hodin. Řízená hypotermie přinesla zlepšení výsledků u HIE II. stupně. I tak umírá 45–50 % dětí s HIE II.–III. stupně. Redukce mortality a těžkého neurologického deficitu je o 15 %.⁽³⁾ V případě výskytu křečí nebo tří a více neurologických příznaků je indikováno zahájení pasivní/řízené hypotermie. Při neurologickém deficitu novorozence je na všech typech pracovišť doporučena konzultace či transport do perinatologického centra a monitoring aEEG.^(8,11) Indikační kritéria hypotermie platná dle doporučení České neonatologické společnosti uvádí tab. 3.⁽¹¹⁾

ZÁVĚR

HIE je příčinou vysoké úmrtnosti donošených novorozenců i vzniku nevratného motorického a kognitivního poškození. Neexistuje jednoduchý systém predikce stupně postižení a prognózy, nicméně správně provedená vyšetření a komplexní interpretace napomáhají k rychlé identifikaci HIE s cílem zahájit léčebnou hypotermii. |

LITERATURA

1. **Poláčková R.** Průběh a účinnost léčby řízenou hypotermií u asfyktických novorozenců. [Disertační práce.] Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta 2018. Dostupné na: <https://theses.cz/id/tiSpv3/>
2. **Cornet M-C, Kuzniewicz M, Scheffler A, et al.** Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: incidence over time within a modern US birth cohort. *Pediatr Neurol* 2023; 149: 145–50.
3. **Bel VF, Groenendaal F.** Birth asphyxia-induced brain damage: the long road to optimal reduction and prevention! *Pediatr Med* 2020; 3: 3.
4. **Piredda FG, Hilbert T, Ravano V, et al.** Data-driven myelin water imaging based on T1 and T2 relaxometry. *NMR Biomed* 2022; 35(7).
5. **Beck J, Loron G, Ancel P-Y, et al.** An updated overview of MRI injuries in neonatal encephalopathy: lytonepal cohort. *Children* 2022; 9(4): 561.
6. **Trollmann R.** Neuromonitoring in neonatal-onset epileptic encephalopathies. *Front Neurol* 2021; 12.
7. **Westblad EM, Löwing K, Grossmann RK, et al.** Long-term motor development after hypothermia-treated hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol* 2023; 47: 110–17.
8. **Janota J, Straňák Z, et al.** Neonatologie. 3.vyd. Praha, EEZY Publishing 2023: 88–93
9. **Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Fajardo C, et al.** Sarnat grading scale for neonatal encephalopathy after 45 years: an update proposal. *Pediatr Neurol* 2020; 113: 75–79.
10. **Gomella TL, Eyal FG, Bany-Mohammed F (eds.).** Gomella's neonatology management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 8th ed. New York: McGraw-Hill 2020: 997–1005.
11. **Poláčková R, Malý J, Pokorný P, Straňák Z.,** Řízená hypotermie v léčbě hypoxicko-ischemické encefalopatie (HIE) – doporučený postup České neonatologické společnosti, revize 2023. 2019.
12. **Govaret P, de Vries S.** An Atlas of Neonatal Brain Sonography. 2nd ed. London: Mac Keith Edition 2010: 325.
13. **Guan B, Dai C, Zhang Y, et al.** Early diagnosis and outcome prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with color Doppler ultrasound. *Diagnostic Intervention Imag* 2017; 98(6): 469–75.
14. **Barkovich JM, Williams C, Barkovich JA.** Technical and practical tips for performing brain magnetic resonance imaging in premature neonates. *Semin Perinatol* 2021; 45(7): 151468.
15. **Parmentier JEC, Vries DSL, Groenendaal F.** Magnetic resonance imaging in (near-)term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Diagnostics* 2022; 12(3): 645.
16. **Jones AR, Palasis S, Grattan-Smith DJ.** MRI of the neonatal brain: optimization of spin-echo parameters. *Am J Roentgenol* 2004; 182(2): 367–72.
17. **Marques PJ, Kober T, Krueger G, et al.** MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field. *NeuroImage* 2010; 49(2): 1271–81.
18. **Bano S, Chaudhary V, Garga U.** Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A radiological review. *J Pediatr Neurosci* 2017; 12(1): 1.
19. **Li Y, Sethi KS, Zhang C, et al.** Iron content in deep gray matter as a function of age using quantitative susceptibility mapping: a multicenter study. *Front Neurosci* 2021; 14.
20. **Beck J, Loron G, Ancel P-Y, et al.** An updated overview of MRI injuries in neonatal encephalopathy: lytonepal cohort. *Children* 2022; 9(4): 561.
21. **Qin X, Cheng J, Zhong Y, et al.** Mechanism and treatment related to oxidative stress in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Front Molecul Neurosci* 2019; 12.
22. **Lally JP, Montaldo P, Oliveira V, et al.** Magnetic resonance spectroscopy assessment of brain injury after moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: a prospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol* 2019; 18(1): 35–45.