

Valor de la ecografía cerebral en el protocolo de hipotermia para la encefalopatía hipóxico-isquémica

Tipo: Comunicación Oral

Autores: Yanné Avilés Vistorte, Juan Felipe Rojas Blandón, Paloma Tallón Guerola, Elena Calabuig Barbera

Objetivos

1. Realizar una breve descripción del protocolo de hipotermia para el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica.
2. Describir el papel de la ecografía cerebral, técnica, ventajas, desventajas y principales hallazgos.
3. Destacar el valor del Doppler cerebral como indicador pronóstico.

Material y métodos

Presentamos nuestra experiencia con la ecografía cerebral en RN sometidos al protocolo de hipotermia para el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica moderada y severa desde abril del 2013 hasta la fecha.

Criterios de inclusión al protocolo de hipotermia:

- RN > 36 semanas de gestación
- Evidencia clínica de hipoxia-isquemia perinatal
- Encefalopatía moderada y grave

Criterios de exclusión al protocolo de hipotermia:

- Peso al nacer < 1800g
- Edad gestacional < 35 semanas
- Disfunción multiorgánica grave y refractaria al tratamiento
- Patología que requiera cirugía en los 3 primeros días de vida
- Malformaciones congénitas graves

A todos los RN sometidos al protocolo de hipotermia se les realizaron ecografías cerebrales en las primeras horas de vida, incluyendo el estudio Doppler, y se evaluó el curso evolutivo del daño hipóxico-isquémico.

Resultados

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es una causa importante de daño neurológico agudo en el recién nacido a término (RNT), determinando una elevada morbimortalidad neonatal y discapacidad neurológica a largo plazo.

La EHI se define como un cuadro clínico que presenta todo paciente en el que se produce una **noxa perinatal** que tiene como consecuencias:

- Disfunción neurológica
- Dificultad en el inicio o mantenimiento de la respiración con depresión neonatal
- Bradicardia y caída del gasto cardiaco
- Acidosis metabólica

La EHI presenta una prevalencia en los países desarrollados de 1-3/1000 RN vivos >35 semanas, de los cuales van a presentar una EHI significativa (moderada-grave) un 0,5/1000, con un 30-40% de mortalidad y un 50-60% de déficit neurológico significativo.

Tradicionalmente el tratamiento de la EHI se ha basado en los cuidados de soporte y el tratamiento de las convulsiones. A partir del 2007 y luego de varios estudios que avalan su efecto neuroprotector, se ha incorporado el tratamiento con hipotermia, opción disponible en casi todas las unidades neonatales de nuestro país.

La hipotermia consiste en la reducción de la temperatura corporal en 3-4 °C a través de un enfriamiento corporal total o selectivo de la cabeza. Existen suficientes evidencias científicas que recomiendan su uso ya que si es instaurada de forma **precoz (antes de las 6 h de vida) y mantenida durante 72 horas**, es una intervención eficaz para reducir la mortalidad y la discapacidad en los niños que sobreviven tras una agresión hipóxico-isquémica perinatal.

Se desconocen con exactitud los mecanismos que subyacen el efecto terapéutico de la hipotermia. El mecanismo principal parece ser la disminución del metabolismo cerebral, con reducción en la formación de radicales libres de oxígeno y de la muerte celular programada o apoptosis.

En nuestro hospital, desde el inicio del protocolo de hipotermia en abril del 2013 hasta la fecha, se han tratado con esta terapia un total de 29 RN, 18 con EHI moderada y 11 con EHI severa. Se han producido 5 exitus, todos dentro del grupo de EHI severa.

Dentro del protocolo de hipotermia se establece la realización de las siguientes pruebas diagnósticas:

-Ecografía cerebral

- Exploración prehipotermia si es posible
- Ecografía con estudio Doppler en las primeras 24 horas y al 3º día
- Ecografías de control entre 7-30 días

-Ecografía abdominal

-RM cerebral entre 5-10 días

Aunque la RM cerebral es una técnica superior a la ecografía con mayor sensibilidad y especificidad para detectar las lesiones hipóxico-isquémicas, su realización precoz está limitada debido a la gravedad de estos pacientes y la imposibilidad de trasladarlos a las unidades de resonancia. En estos casos la ecografía cerebral constituye la única exploración inicial disponible para detectar el daño cerebral antenatal, establecer el curso evolutivo del daño hipóxico-isquémico durante los primeros días de vida y el estudio de las secuelas a largo plazo. También permite establecer un valor pronóstico en las primeras horas de vida mediante el estudio Doppler, al detectar alteraciones hemodinámicas en los pacientes más graves. Sus mayores ventajas se consiguen cuando es realizada por personal experto y con equipos

adecuados.

Técnica

La ecografía cerebral en RN sometidos a hipotermia presenta cierta dificultad en su realización debido a la interposición de diferentes dispositivos externos que portan estos pacientes. [Fig. 1](#). Los periodos expulsivos rápidos, el uso de fórceps y ventosas durante el parto, determinan que estos RN presenten de forma frecuente cabalgamiento de suturas, hematomas subgaleales, cefalohematomas, etc, que dificultan el acceso ecográfico por la fontanela anterior, que es la más tradicionalmente empleada en la exploración ecográfica. En estos casos se recomienda utilizar todas las ventanas acústicas posibles. [Fig. 2](#)
Se recomienda una exploración ecográfica minuciosa, utilizando transductores de varias frecuencias, y realizando siempre un análisis vascular Doppler.
Es de gran utilidad obtener información sobre la edad gestacional, el tipo de insulto isquémico, el tiempo transcurrido y la gravedad del mismo y cualquier información clínica que pueda modificar los hallazgos ecográficos, para una adecuada interpretación de los mismos.

Información clínica del paciente

-Edad gestacional.

Las lesiones hipóxico-isquémicas varían según la edad gestacional al afectar selectivamente a las áreas más sensibles por su mayor actividad metabólica. En RNPT (< 37 semanas) típicamente aparecen hemorragias intraventriculares por lesión de la matriz germinal y lesión isquémica periventricular por afectación de las células precursoras de los oligodendrocitos que han iniciado la migración al córtex. En RNT (>37 semanas) las áreas más activas son las que han comenzado a mielinizarse y por tanto son las más sensibles al daño isquémico (territorios limítrofes, córtex prerrolándico, ganglios basales, tálamos, brazo posterior de la cápsula interna, etc). En RN de 37 semanas o próximos a esta edad puede haber una mezcla de ambos tipos de lesiones. [Fig. 3](#)

-Gravedad y tipo de insulto.

Existen varios patrones de afectación isquémica descritos pero básicamente los dividiremos en 2 grandes grupos. [Fig. 4](#). El patrón de lesión central donde hay una afectación selectiva de los núcleos grises y córtex prerrolándico por un insulto isquémico grave y de forma abrupta, con secuelas motoras a largo plazo. El segundo patrón es menos grave y obedece a una agresión isquémica subaguda y prolongada en el tiempo. Este patrón se conoce como lesión limítrofe o watershed, con afectación selectiva de los territorios limítrofes vasculares en áreas córtico-subcorticales de las convexidades, con trastornos cognitivos a largo plazo.

-Cronología del daño hipóxico.

La lesión secundaria al insulto hipóxico-isquémico es un proceso que se desarrolla y evoluciona en el tiempo. Es un proceso complejo que comienza con la agresión y que continúa durante el período de recuperación con activación de varias cascadas enzimáticas.

El edema cerebral comienza a ser evidente en ecografía a partir de las 18-24 horas tras un insulto isquémico significativo, aunque en casos con daño cerebral muy intenso el edema puede ser evidente a partir de las 12 horas. [Fig. 5](#)

Hallazgos ecográficos en la EHI

- Edema cerebral difuso: se traduce como un aumento difuso de la ecogenicidad del parénquima cerebral «cerebro brillante», con pérdida de los detalles anatómicos de las diferentes estructuras, borramiento de surcos y cisuras, y ventrículos virtuales. Un hallazgo de valor es que los ventrículos virtuales persistan más de 48 horas. [Fig. 6](#)
- Pérdida de la diferenciación entre corteza cerebral y sustancia blanca: se aprecia como un borramiento de esta interfase normal o bien como un aumento exagerado de esta diferenciación. [Fig. 7](#). Para visualizar bien la región córtico-subcortical deben utilizarse transductores lineales de alta frecuencia (10MHz o superiores). La corteza normal es discretamente hipoecoica y la sustancia blanca es levemente hiperecoica y granular, con una interfase tenue entre ambas estructuras. Los giros o circunvoluciones aparecen como líneas ecogénicas en la periferia cortical. Se daña esta interfase normal por afectación de la sustancia blanca y/o cortical.
- Afectación gangliotalámica: incremento de la ecogenicidad en ganglios basales y tálamos. Si este hallazgo es manifiesto y persistente, indica mal pronóstico. El incremento de ecogenicidad en la

región gangliotalámica por ecografía tiene buena correlación con los hallazgos por RM. [Fig. 8](#) y [Fig. 9](#).

- Lesión de sustancia blanca: aunque el daño de la sustancia blanca periventricular ha sido siempre un hallazgo característico del prematuro, es también ampliamente reconocida la afectación de la sustancia blanca periventricular en RNT sometidos a un insulto hipóxico-isquémico. Según la gravedad del insulto, variará la extensión y la severidad de la lesión. Este patrón de lesión refleja afectación del área de vascularización limítrofe. [Fig. 10](#)
- Lesión cortical: puede visualizarse como áreas focales hiperecogénicas corticales o, en los casos más severos, como una hiperecogénidad extensa cortical con necrosis laminar residual. [Fig. 11](#)
- Lesiones evolutivas: los hallazgos ecográficos evolutivos dependerán de la localización y la severidad de la lesiones. En algunos pacientes, las hiperecogénidades se hacen persistentes, bien en sustancia blanca o en la sustancia gris cortical o diencefálica. Las lesiones quísticas pueden aparecer en cualquier localización del parénquima lesionado. [Fig. 12](#)
- Signos de atrofia cerebral: ensanchamiento de la cisura interhemisférica, el aumento del espacio extraaxial y la ventriculomegalia. La región gangliotalámica también puede mostrar signos de atrofia. [Fig. 13](#)

Lesiones antenatales

El hallazgo precoz (antes de las 6-8 horas de vida) de lesiones de aspecto hipóxico-isquémico orientan a un origen antenatal del daño cerebral, ya que estas lesiones necesitan una cronología determinada para su establecimiento. La ecografía prehipotermia o en las primeras horas de vida tiene gran valor en la práctica clínica, en la identificación precoz del daño cerebral de origen antenatal, con las implicaciones médico-legales en relación al efecto neuroprotector de la hipotermia. [Fig. 14](#)
Otros hallazgos ecográficos que indican lesión antenatal:

- Hemorragia intracraneal
- Infarto cerebral arterial/trombosis seno venoso
- Calcificaciones
- Malformaciones, disgenesia cerebral
- Ventriculomegalia fetal o presente al nacimiento
- Trastornos de migración neuronal (de difícil diagnóstico en pacientes inmaduros)
- Germinólisis
- Vasculopatía arterias estriadas
- Microcefalia
- Anomalías genéticas
- Fetopatía por infección

Doppler cerebral

El estudio Doppler cerebral neonatal es muy fácil de realizar a través de la fontanela anterior y ventana mastoidea. El acceso anterior en cortes sagitales y coronales oblicuos permite visualizar casi todos los grandes vasos intracraneales. [Fig. 15](#). El acceso temporal en su porción anterior más delgada nos permite una evaluación óptima del polígono de Willis. Es especialmente útil esta ventana para insonorizar a la arteria cerebral media, obteniendo un ángulo de incidencia del sonido próximo a 0, ya que la dirección del vaso se dirige hacia el transductor.

Patrones de flujos arteriales normales

La velocidad de flujo y el índice de resistencia (IR) que es el pico de velocidad sistólico (PSV) menos la velocidad diastólica final (VDF) dividido entre el PVS, son las medidas espectrales Doppler más utilizadas para calcular el flujo vascular cerebral. Las arterias intracraneales son vasos de baja resistencia con velocidades sistólicas y diastólicas que aumentan según se incrementa la edad gestacional. El IR decrece según aumenta la edad gestacional. Estos cambios probablemente están relacionados con las

modificaciones en la resistencia cerebrovascular, con el aumento progresivo de las velocidades de flujo diastólicas. La medida del IR en las arterias intracraneales en RNT es de 0,726, con una desviación estándar de 0,057. [Fig. 16](#). El rango para el IR y las velocidades de flujo normales en varias arterias cerebrales se muestran en la siguiente tabla. [Fig. 17](#)

Patrones de flujos arteriales en la EHI

- Disminución de los IR. En la EHI se produce una disminución de la presión sistólica y velocidades diastólicas muy elevadas lo que determina una reducción marcada de los IR. El aumento de las velocidades diastólicas es consecuencia de la intensa vasodilatación cerebral que guarda correlación con el grado y severidad de la hipoxia. [Fig. 18](#). Las alteraciones Doppler cerebrales son evidentes de forma inmediata tras la agresión hipóxica, con valores más óptimos a partir de las 6-8 horas de vida, valores que van normalizándose a partir del 4º-5º días de vida. Varios estudios avalan que un IR menor de 0,55 en las primeras 62 h de vida predice un pronóstico adverso, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 81%. [Fig. 19](#). A la hora de interpretar estos hallazgos, es importante tener monitorizada la presión arterial y la PaCO₂. Un IR muy bajo también se observa en el crecimiento intrauterino retardado.
- Patrón de ondas alternantes o bifásicas. En RN con EIH grave podemos encontrar alternancias variables en los picos sistólicos y diastólicos, debido a la pérdida de la autorregulación vascular cerebral con presencia de reflujo. Este patrón indica gravedad e inestabilidad hemodinámica. [Fig. 20](#). El uso de respiradores mecánicos cíclicos también puede alterar los picos diastólicos, información a tener en cuenta.
- Ausencia de flujo diastólico y flujo diastólico invertido. Estos patrones son menos frecuentes e indican gravedad extrema e incluso pueden traducir muerte cerebral. [Fig. 21](#). Es importante descartar un cortocircuito izquierda-derecha, que puede producir este mismo hallazgo.
- IR elevado. Un aumento del IR se produce en el contexto de hemorragia intracraneal, edema cerebral, colecciones subdurales e hidrocefalia, situaciones donde se incrementa la resistencia vascular disminuyendo el flujo diastólico. La persistencia de un ductus puede producir un robo diastólico significativo con IR muy aumentados, situación muy frecuente en RNPT. Un IR elevado en el contexto de EHI no indica un pronóstico adverso. [Fig. 22](#)

Imágenes en esta sección:



Fig. 1: RNT de 38 semanas en protocolo de hipotermia. Es evidente la dificultad para realizar la ecografía cerebral en estos pacientes debido a los múltiples dispositivos externos.

- FA: Fontanela anterior
- FP: Fontanela posterior
- VT: Ventana temporal
- FM: Fontanela mastoidea

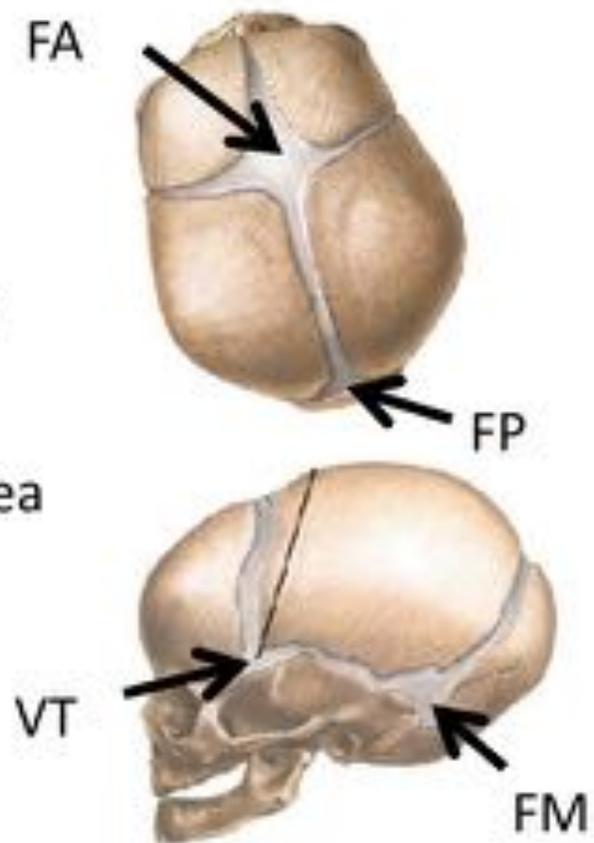


Fig. 2: Ventanas acústicas que pueden ser empleadas en la ecografía cerebral en RN.

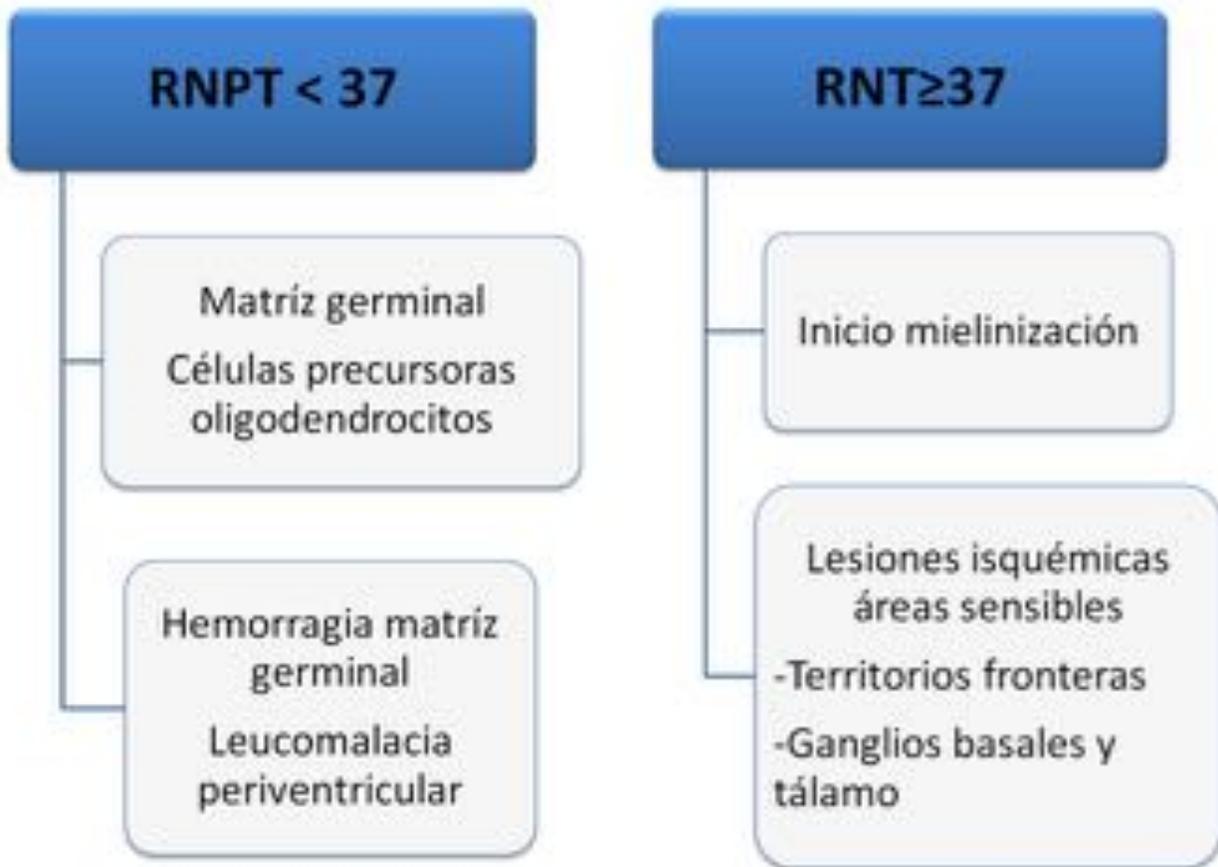


Fig. 3: Diferentes tipos de lesiones cerebrales acorde a la edad gestacional.

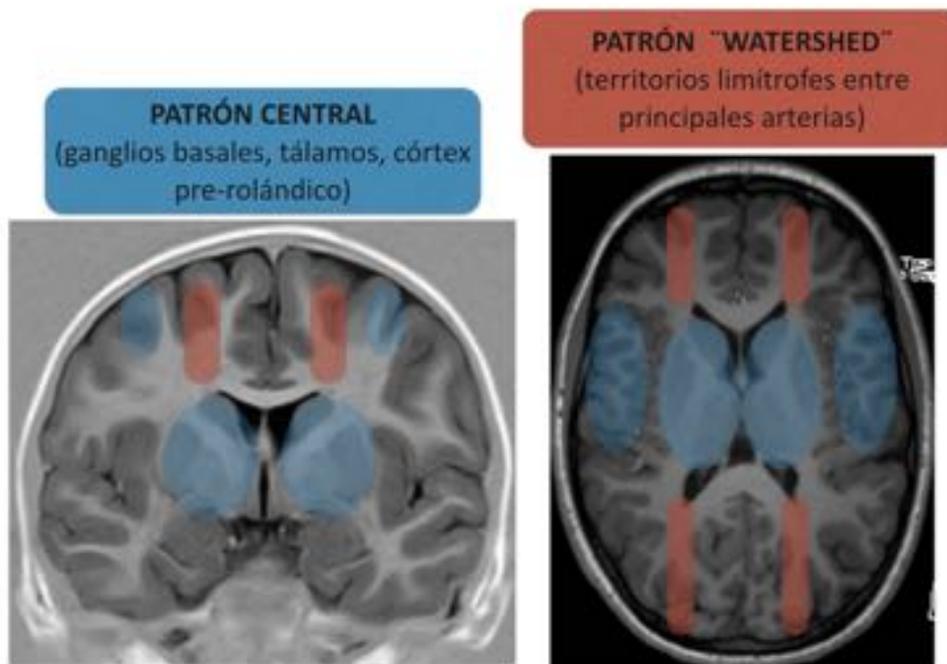


Fig. 4: Distribución de las lesiones isquémicas acorde a la gravedad y tipo de insulto.

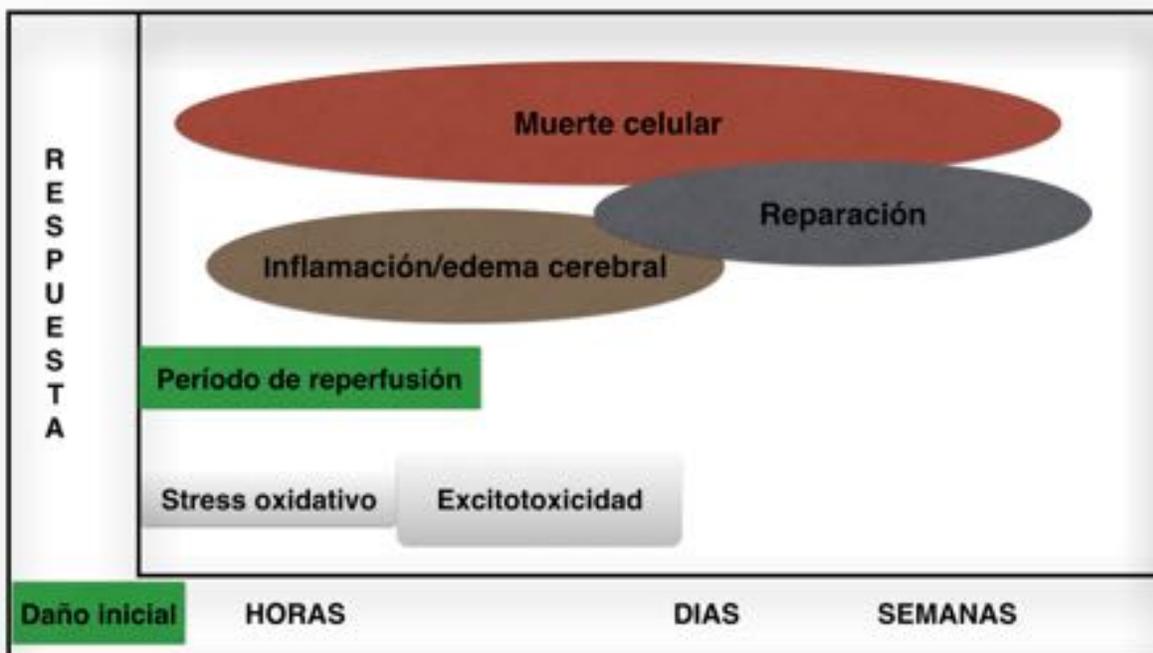


Fig. 5: Cronología del daño cerebral hipóxico-isquémico.

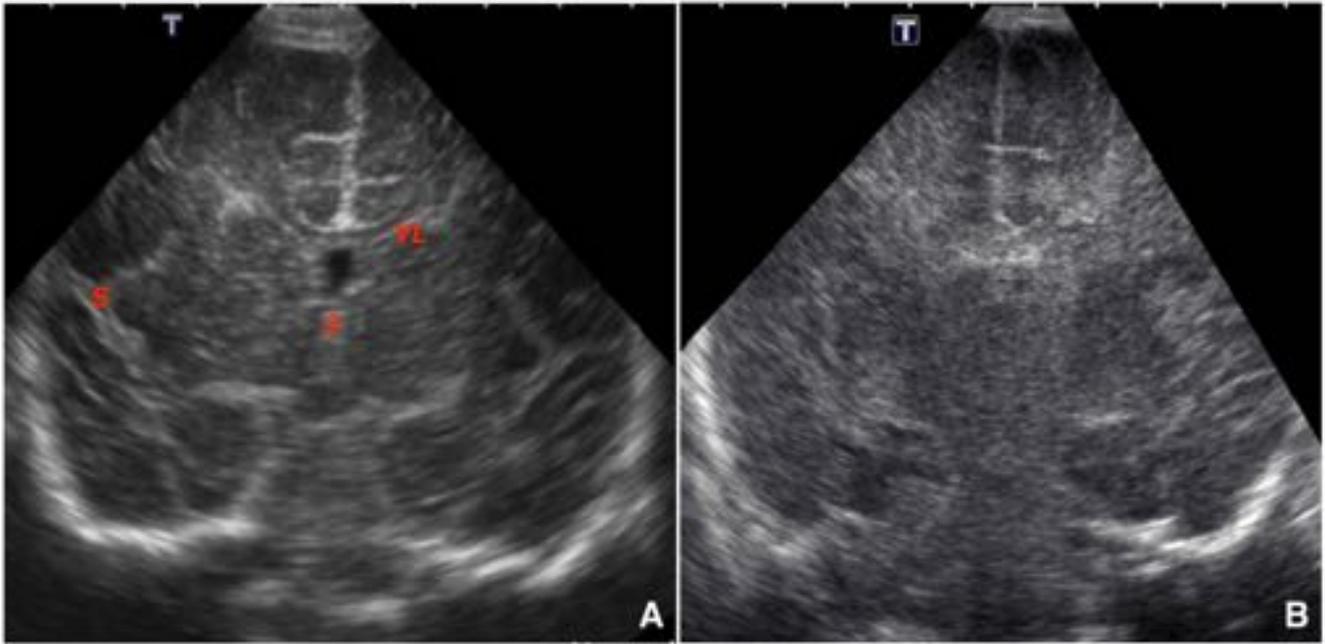


Fig. 6: Signos ecográficos de edema cerebral difuso en RNT 38+5 con EHI severa. A) Corte coronal a la altura del 3º ventrículo a las 3 horas de vida, con cerebro de aspecto normal, salvo ventrículos laterales pequeños (VL). B) 72 horas después se aprecia un aumento parcheado de la ecogenicidad de la sustancia blanca (cerebro brillante) con borramiento de surcos y cisura de Silvio (S). Mayor colapso de ventrículos laterales y tercero.

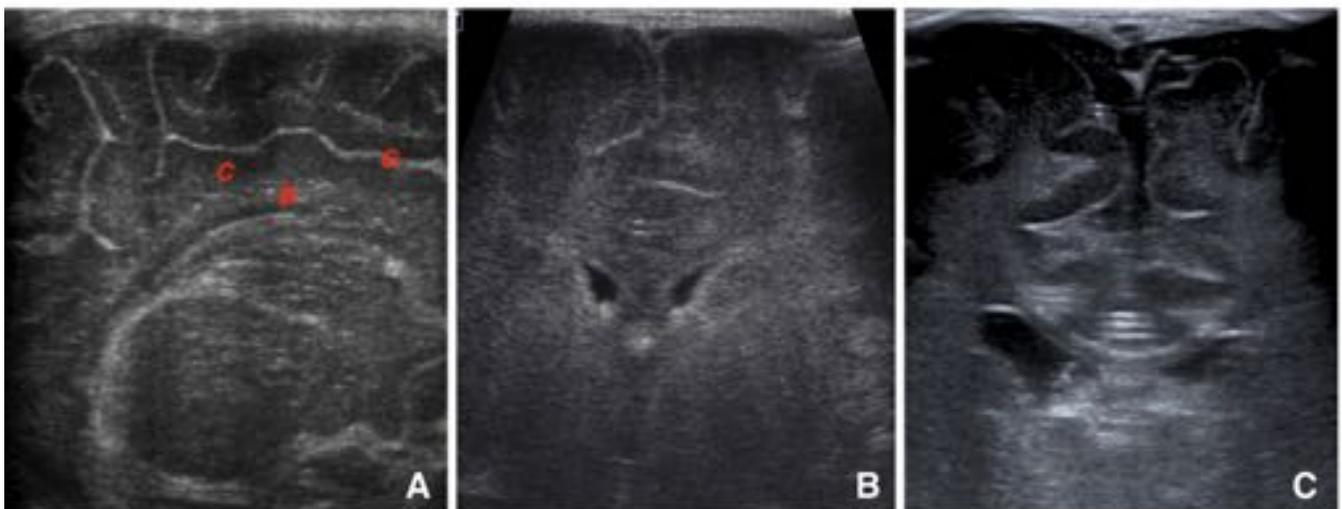


Fig. 7: A. Ecografía en RNT normal con sonda lineal de alta frecuencia. G (giros), C (corteza), B (sustancia blanca). Lo normal es visualizar una tenue interfase entre sustancia gris-blanca, con cortical más hipoecoica y sustancia blanca discretamente hiperecogénica y granular. B. RNT con EHI severa y edema cerebral difuso con pérdida de esta interfase normal. C. RNT con EHI severa con marcado aumento de la interfase por afectación generalizada de la sustancia blanca.

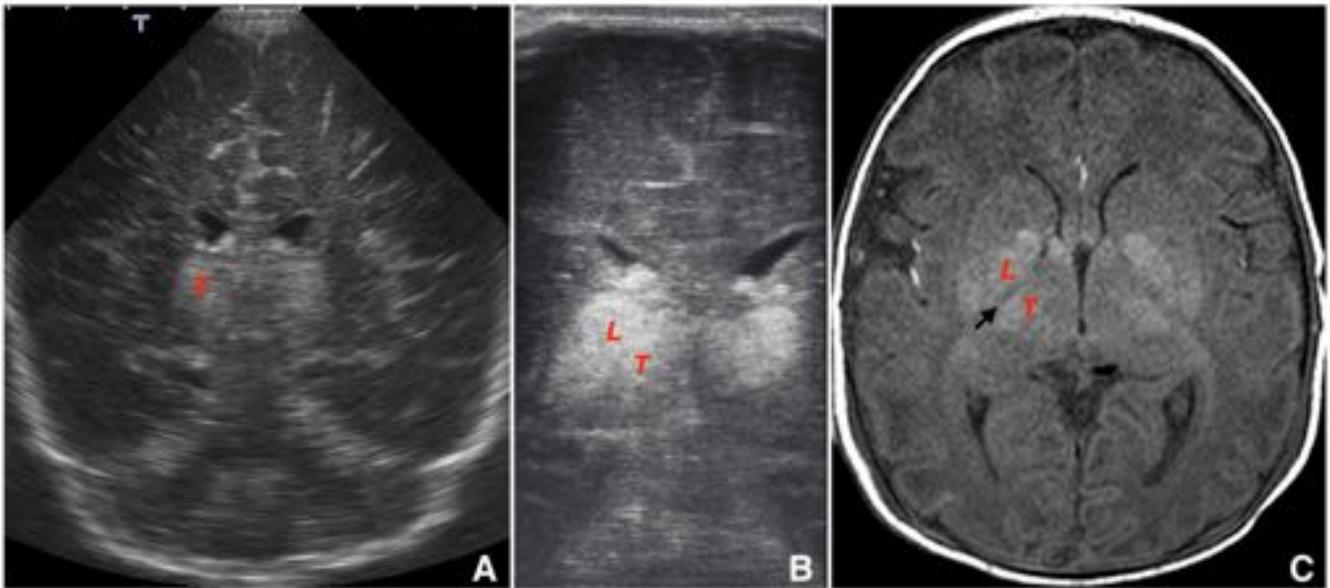


Fig. 8: Lesión gangliotalámica en RNT 39+3 con EHI grave. A. Ecografía a las 24 horas con aumento de ecogenicidad en ambos tálamos (T). B. A los 4 días las lesiones ecogénicas talámicas son más evidentes, visualizando además afectación de los núcleos lenticulares (L). C. Correlación con RM T1 axial. Hiperintensidad en los tálamos ventrolaterales y núcleos lenticulares. Ausencia de mielinización del brazo posterior de la cápsula interna (flecha), indicando mal pronóstico.

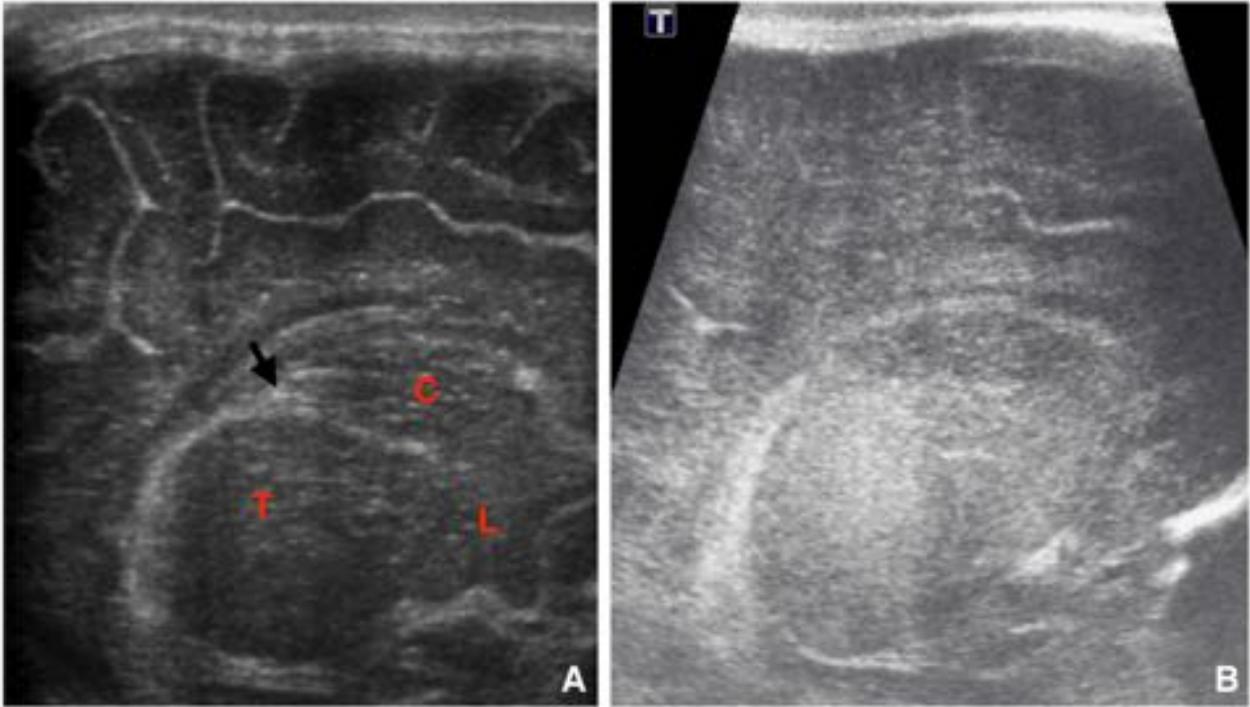


Fig. 9: Afectación isquémica gangliotalámica. A) Corte parasagital en RNT normal. T (tálamo), C (núcleo caudado), L (núcleo lenticular), surco caudo-talámico (flecha). B) RNT con EHI severa. Marcado aumento de ecogenicidad de los tálamos y núcleos lenticulares, con preservación del núcleo caudado. Se aprecia además ecogenicidad aumentada de la sustancia blanca por edema con borrado de surcos y pérdida de la interfase sustancia gris-blanca.

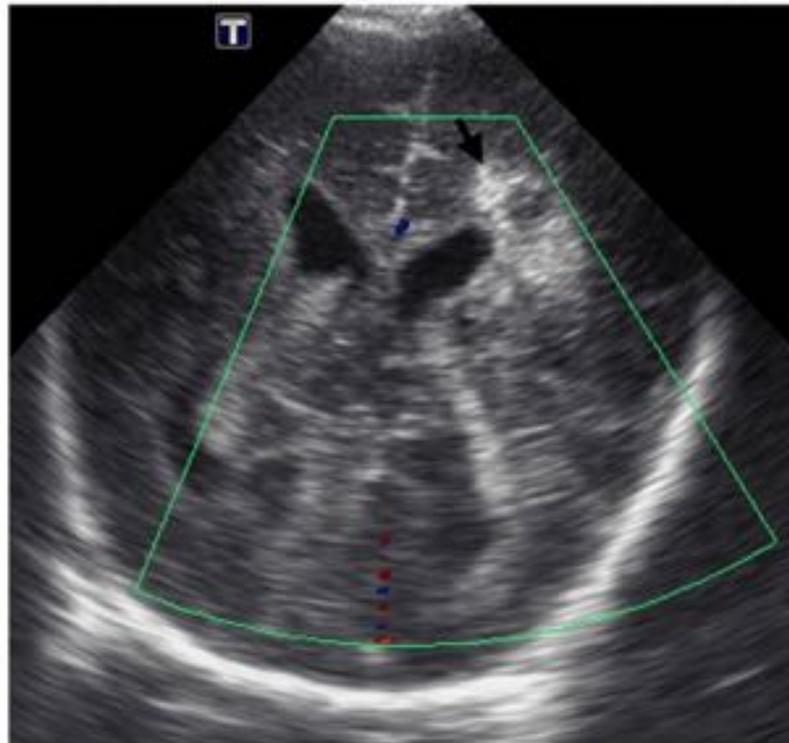


Fig. 10: Lesión isquémica periventricular en RNT 37+6 con EHI moderada a los 7 días de vida. Área de aumento de ecogenicidad en sustancia blanca profunda periventricular izquierda con pequeño foco de hipocogenicidad central que representa cambios licuefactivos incipientes.

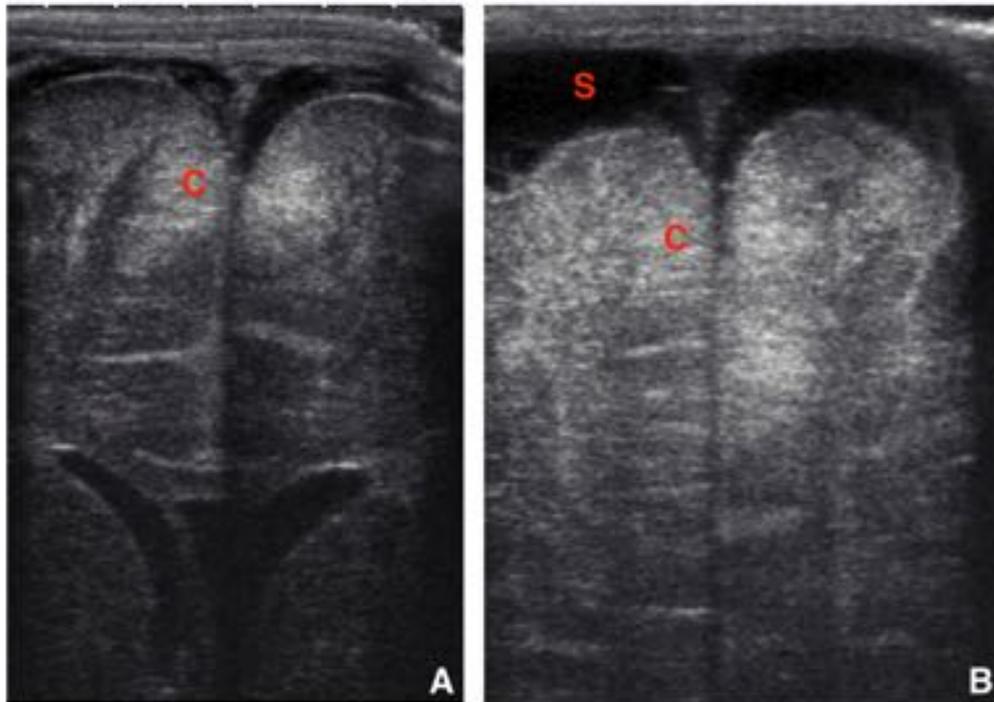


Fig. 11: Lesiones isquémicas corticales en RNT 41+3 con EHI moderada. A). Ecografía realizada a las 72 horas de vida donde se aprecia un aumento de la ecogenicidad cortical (C) en área parasagital frontal. B). A los 7 días se observa un incremento de la ecogenicidad y extensión de las lesiones corticales. Se aprecia además un aumento del espacio subaracnoideo (S) por atrofia cerebral.

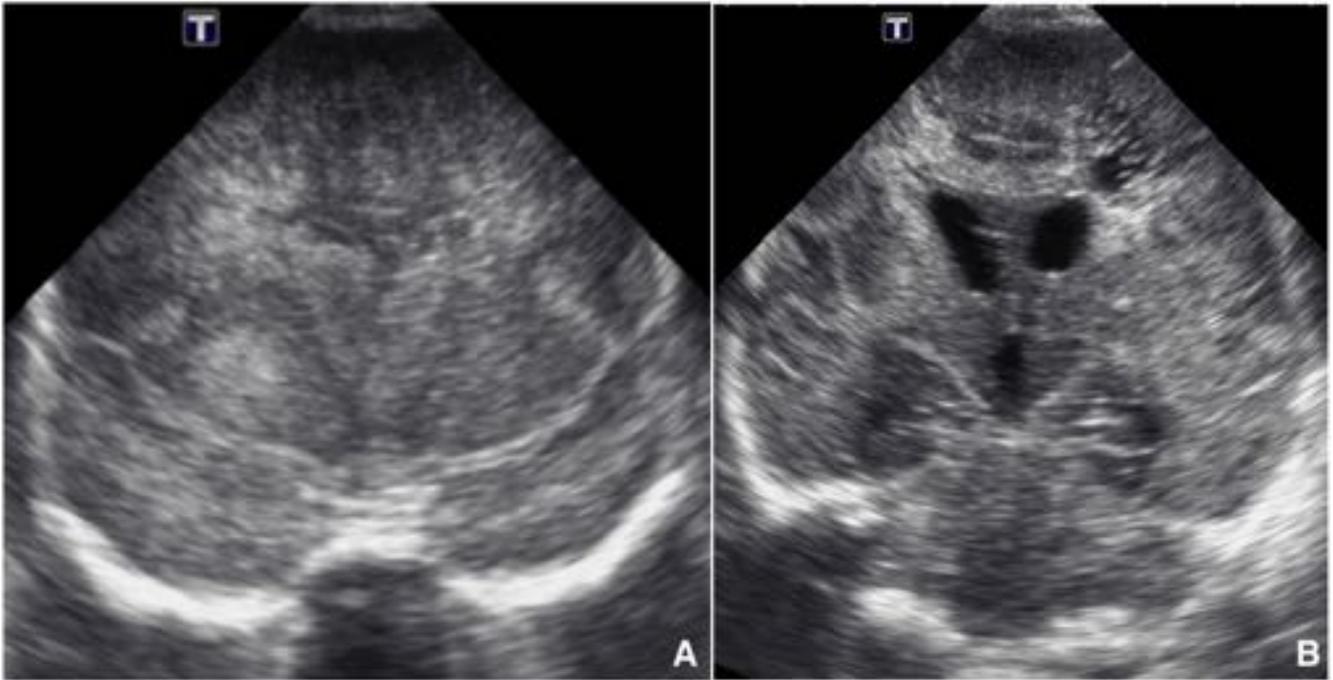


Fig. 12: EHI severa en RNT de 40+5. A. Edema cerebral difuso y extenso con sustancia blanca brillante, borramiento de surcos, pérdida de la diferenciación córtico-subcortical y colapso ventricular. B. Ecografía realizada a los 25 días donde se aprecian cambios quísticos extensos en sustancia blanca y atrofia cerebral con dilatación exvacuo del sistema ventricular.

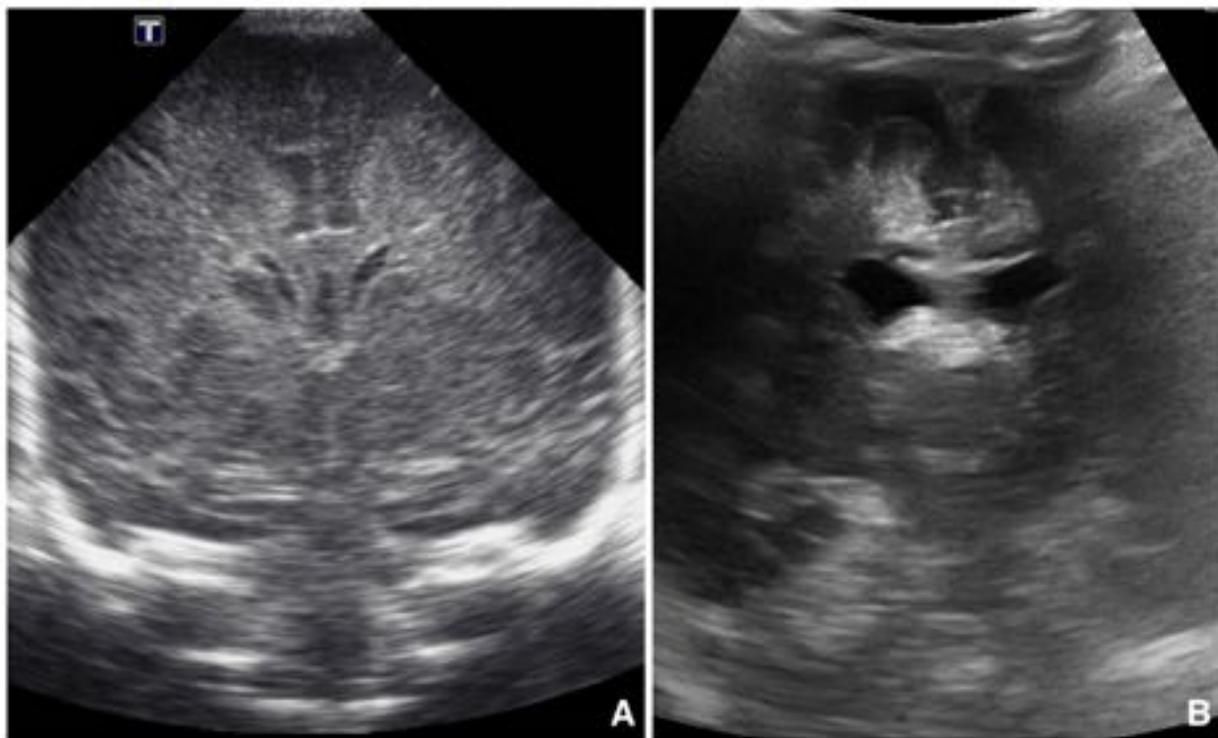


Fig. 13: Secuelas de EHI severa en RNT. A. Ecografía realizada a los 72 horas con signos de edema

cerebral difuso (ecogenicidad aumentada, borramiento de surcos y colapso ventricular). B. Ecografía realizada a los 2 meses. Hiperecogenicidades parasagitales persistentes con marcada atrofia cerebral (espacio extraaxial aumentado, dilatación exvacuo del sistema ventricular y atrofia gangliotalámica).



Fig. 14: Lesión isquémica antenatal en RNT de 39+1. En la ecografía realizada a las 4 horas de vida era evidente una afectación difusa y extensa de la sustancia blanca en forma de hiperecogenicidades parcheadas, pérdida de la interfase sustancia gris-blanca y dilatación exvacuo del sistema ventricular por atrofia cerebral. El paciente presentó daño isquémico antenatal por toxemia gravídica materna grave.

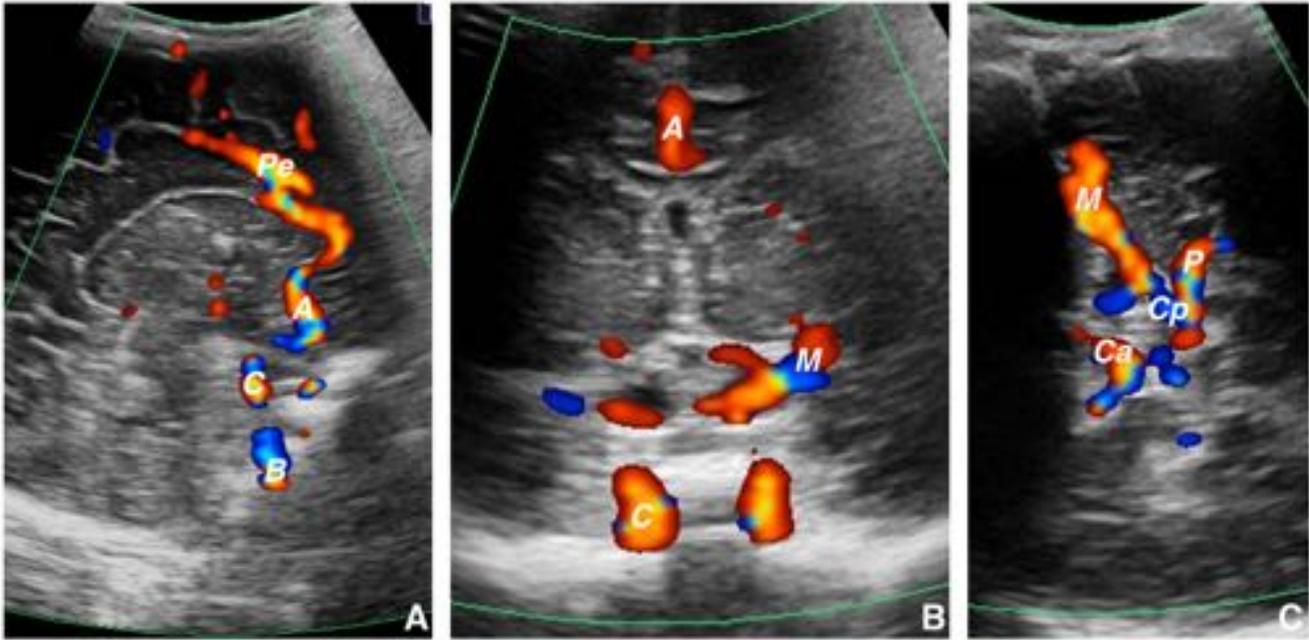


Fig. 15: Arterias cerebrales en estudio Doppler. A) Acceso parasagital por fontanela anterior, B) Acceso coronal por fontanela anterior, C) Acceso temporal. (A) arteria cerebral anterior, (B) arteria basilar, (C) arteria carótida interna, (M) arteria cerebral media, (P) arteria cerebral posterior, (Pe) arteria pericallosa, (Ca) arteria comunicante anterior, (Cp) arteria comunicante posterior.

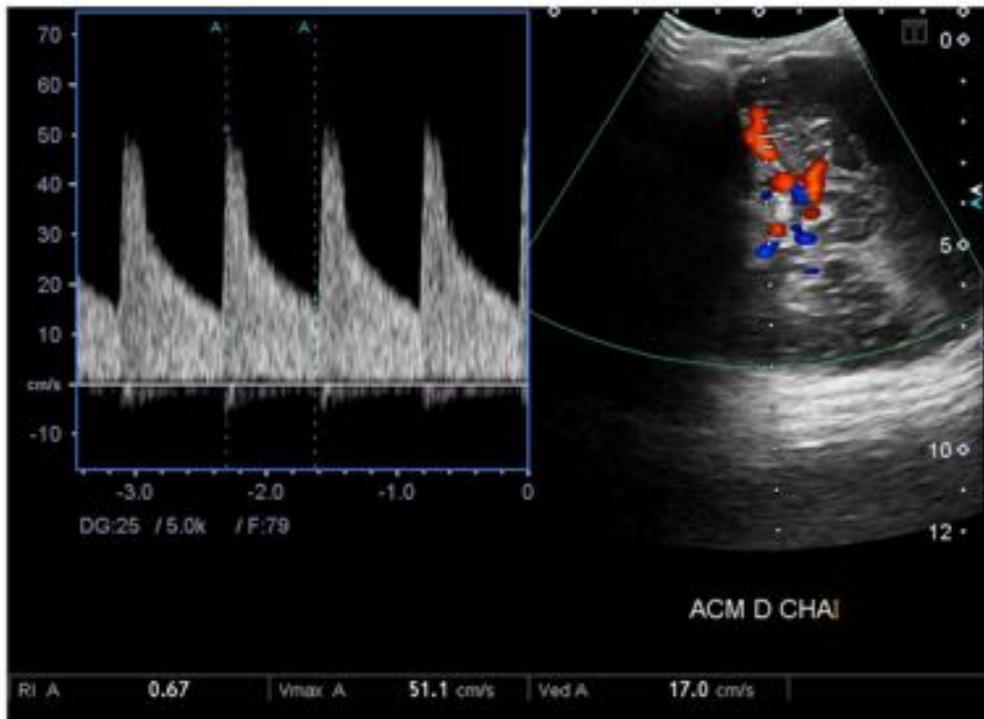


Fig. 16: Trazado Doppler normal en RNT, medido en arteria cerebral media derecha. Las ondas son de

baja resistencia, con sístoles y diástoles homogéneas. IR de 0,67, valor normal en esta edad.

| Vasos | Velocidad pico sistólica (cm/s) | Velocidad diastólica (cm/s) | Indice de resistencia |
|--------------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Carótida interna | 12-80 | 3-20 | 0,5-0,8 |
| Basilar | 30-80 | 5-20 | 0,6-0,8 |
| Cerebral media | 20-70 | 8-20 | 0,6-0,8 |
| Cerebral anterior | 15-35 | 6-20 | 0,6-0,8 |
| Cerebral posterior | 20-60 | 8-25 | 0,6-0,8 |

Fig. 17: Medidas de velocidades sistólicas, diastólicas e IR en las principales arterias intracraneales.

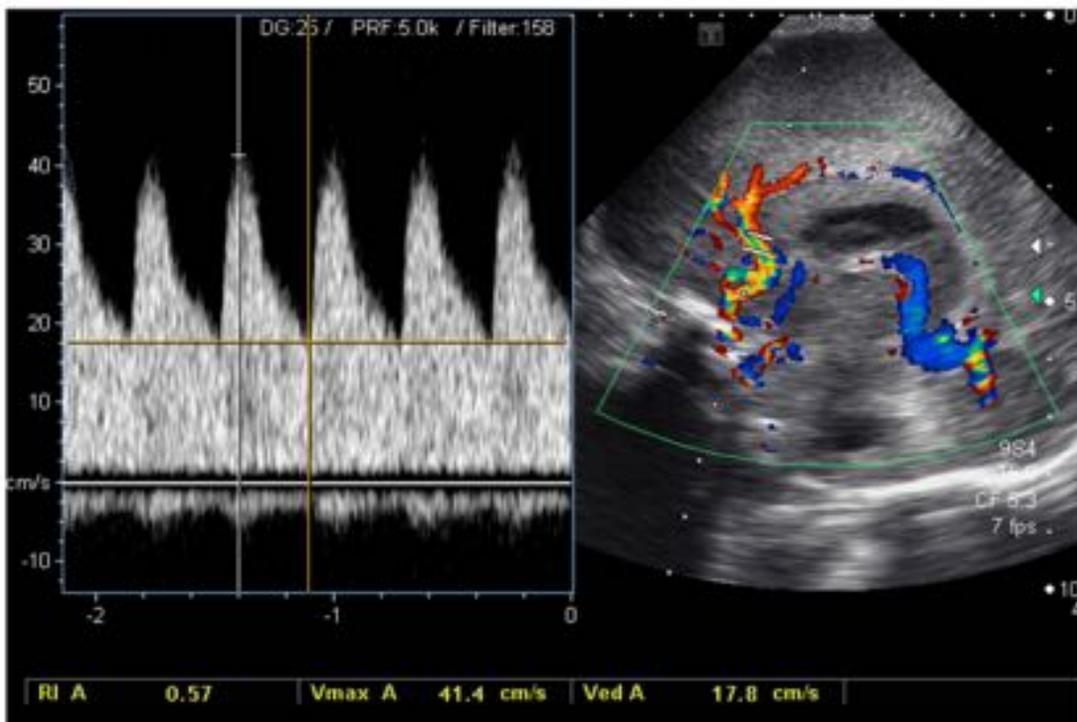


Fig. 18: RNT de 38+4 con EHI moderada. Ecografía realizada a las 6 horas de vida, donde se aprecia un

aumento de las velocidades diastólicas con disminución del IR (0,57). La evolución el paciente fue satisfactoria.

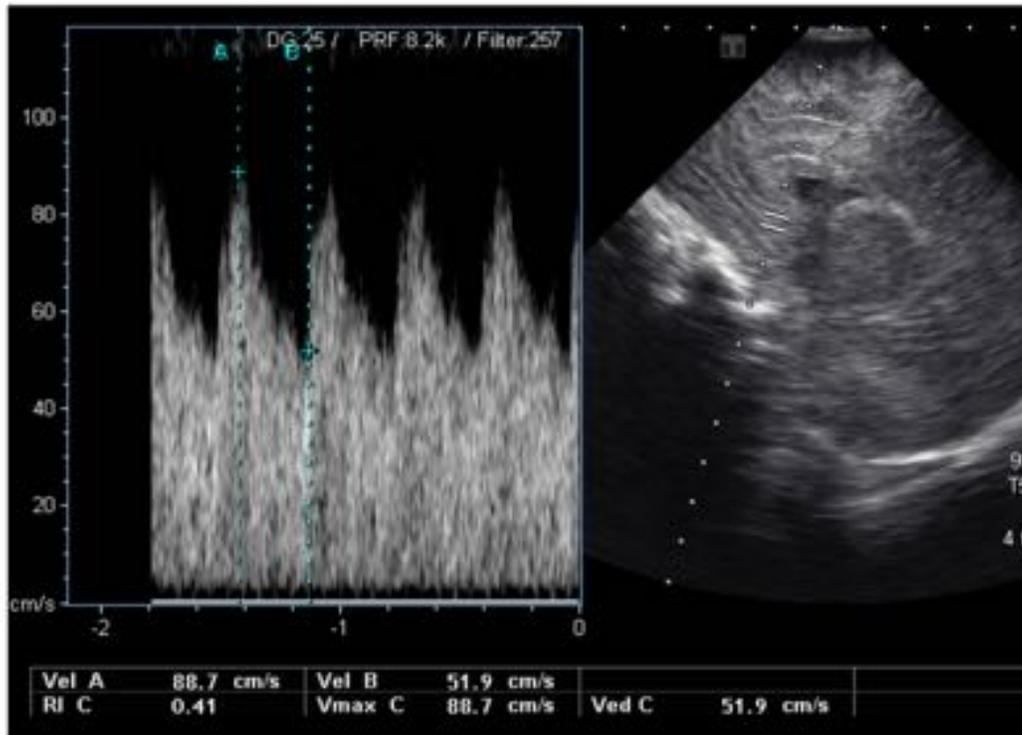


Fig. 19: EHI severa en RNT 39+2 semanas. Ecografía realizada a las 24 horas de vida donde se apreciaban signos de edema cerebral difuso con borramiento de surcos, colapso ventricular y pérdida de la interfase sustancia gris-blanca. Los IR eran muy bajos (0,41) por incremento marcado de las velocidades diastólicas. El paciente falleció 2 días después.

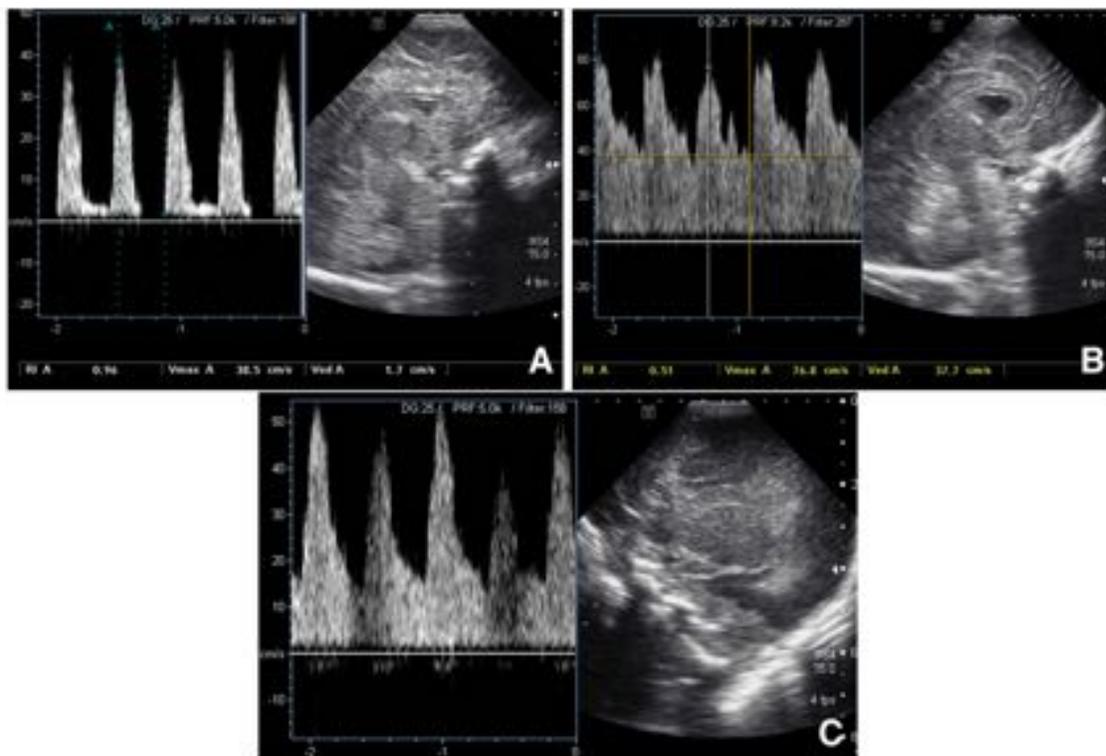


Fig. 20: Patrones bifásicos en 3 pacientes diferentes. A) EHI moderada. Velocidades diastólicas bajas con pérdida de la misma de forma secuencial. B) EHI severa. Velocidades diastólicas aumentadas e IR disminuido (0.51). Alternancia en los picos sistólicos y diastólicos. C. EHI severa. Marcada alternancia de las velocidades sistólicas en paciente con importante inestabilidad hemodinámica.

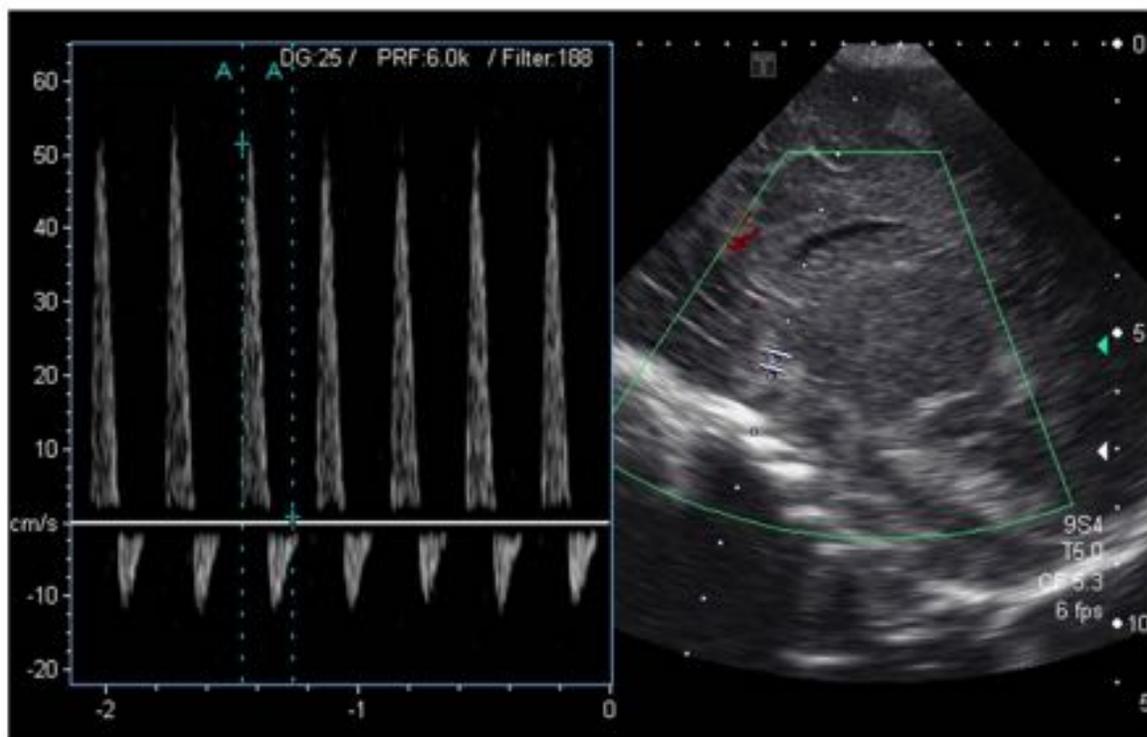


Fig. 21: Inversión de la diástole en RNT 39+3 con EHI severa con pronóstico clínico adverso. La

ecografía realizada a las 6 horas mostraba un parénquima cerebral normal pero el estudio Doppler era muy patológico, con inversión de las velocidades diastólicas por debajo de la línea de base. El paciente falleció horas después.

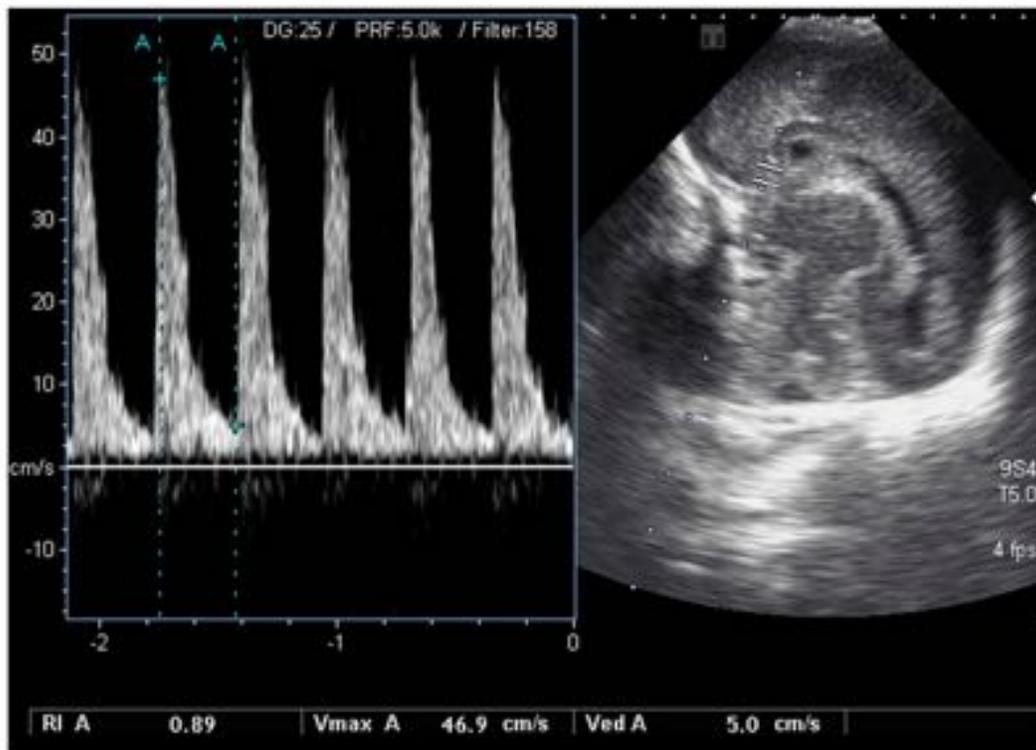


Fig. 22: IR aumentado en RNT 37+4 con EHI moderada. El aumento del IR en este paciente era consecuencia de la caída de la diástole por persistencia de un ductus. Tras la cirugía se normalizó el IR.

Conclusiones

La ecografía cerebral Doppler constituye una técnica valiosa y necesaria en los recién nacidos sometidos a hipotermia para el tratamiento de EHI. Es más sensible para la detección del daño cerebral de lo que previamente se conocía, brindando información pronóstica en la primeras horas de vida. Como radiólogos debemos de conocer e identificar las lesiones cerebrales esperables, realizando una exploración ecográfica meticulosa y explotando las posibilidades diagnósticas que ofrecen los equipos actuales.

Bibliografía / Referencias

1. García-Alix A, Martínez Biarge M, Díez J, Gayá F, Quero J. Incidencia y prevalencia de la encefalopatía hipóxico isquémica en la primera década del siglo XXI. (Barc). 2009;71:319--26.
2. García-Alix A, González de Dios J. La encefalopatía hipóxicoisquémica en el recién nacido a término ha dejado de ser una entidad huérfana. Implicaciones para la práctica y necesidad de un «código hipotermia».

Evid Pediatr. 2010;6:27

3. Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxicischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 1997;100:1004---13.
4. Cabañas F, Bravo MC. Diagnóstico por imagen en la patología cerebral. En: Sola A, editor. *Cuidados neonatales*. 1.a ed. Buenos Aires: Edimed-Ediciones Médicas; 2011. p. 1082---97.
5. Cabañas F, Pellicer A, Valverde E. Estudio del cerebro mediante ecografía y Doppler. En: Vento M, Moro M, editores. *De guardia en Neonatología*. Madrid: Ergon; 2008.p. 489---96.
6. Leijser LM, Cowan FM. State of the art neonatal cranial ultrasound. *Ultrasound*. 2007;15:6---17.
7. MacMenamin JB, Volpe JJ. Doppler ultrasonography in the determination of neonatal brain death. *Arch Neurol*. 1983;14:302---6.
8. Rennie JM, Hagmann C, Robertson NJ. The baby who was depressed at birth. En: Rennie JM, Hagmann C, Robertson NJ, editores. *Neonatal cerebral Investigation*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2008. p. 130---72.
- 9- Stark JE, Seibert JJ. Cerebral artery Doppler ultrasonography for prediction of outcome after perinatal asphyxia. *J Ultrasound Med* 1994;13:595--600.
- 10- Barkovich AJ. Brain and spine injuries in infancy and childhood. In: Barkovich AJ, ed. *Pediatric neuroimaging*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 190--290.
- 11- Shalak L, Perlman JM. Hypoxic-ischemic brain injury in the term infant: current concepts. *Early Hum Dev* 2004;80:125--141.
- 12- Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med* 2004;351:1985--1995.
- 13- Connolly B, Kelehan P, O'Brien N, et al. The echogenic thalamus in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Pediatr Radiol* 1994;24:268--271.