

НЕУРОЛОШКИ РАЗВОЈ УГРОЖЕНЕ НОВОРОЂЕНЧАДИ ДО ТРЕЋЕ ГОДИНЕ ЖИВОТА

Церовац-Тосић Н., Јовић Н.

Клиника за неурологију и психијатрију, Београд

NEUROLOGICAL DEVELOPMENT OF HIGH-RISK NEWBORN INFANTS IN THE FIRST THREE YEARS OF LIFE

Церовац-Тосић Н., Јовић Н.

Department for Neurology and Psychiatry for Children and Youth, Medicinal school, Belgrade

SUMMARY

Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and intracranial haemorrhage (ICH) are the most common neurological diseases in newborn period. Very often they are caused by perinatal asphyxia and they may lead to permanent disturbances in psychomotor development of infants. The aim of this study was to evaluate the significance of neurological examination and other diagnostic methods in both diagnosis and prognosis of HIE and ICH in high - risk newborn infants. We prospectively examined the group of 115 infants who were followed till the age of three years in order to evaluate their neurological development. Neurological status during newborn period and the first year of life were abnormal in 62% of infants, ultrasound examination of the brain results were abnormal in 60% of infants and electroencephalographic records were abnormal in 23% of infants. Magnetic resonance imaging were done in 25 infants, showing pathological changes predominantly localized in periventricular white mater, basal ganglia and thalamus in 10 of them. At the age of three years, we found that seven infants had moderately severe neurological deficits and nine infants had severe neurological deficits. We concluded that neurological examination and ultrasound examination of the brain were of limited diagnostic and prognostic value while electroencephalographic examination was of great significance in infants with neurological disturbances. Magnetic resonance imaging of the brain was very good method in evaluating pathological changes in the brain of studied infants, and the spectrum of pathological changes correlated very well with the type of neurological deficits. Prognosis of neurological development of infants with pathological changes predominantly localized in the region of periventricular white mater were better than of infants with pathological changes in the region of basal ganglia and thalamus who had very bad prognosis.

Key words: Hypoxic-ischemic encephalopathy, Intracranial haemorrhage, Newborn infant, Neurological development.

САЖЕТАК

Најчешћи неуролошки поремећаји у новорођеначком периоду су хипоксично - исхемична енцефалопатија (НПЕ) и интракранијумска хеморагија (ИКН). често су узроковани перинаталном асфиксијом, а могу довести до трајних последица у психомоторном развоју детета. Анализиран је значај неуролошког прегледа и допунских дијагностичких метода у постављању дијагнозе и прогнозе НПЕ и ИКН у угрожене новорођенчади. Проспективно је испитана група од 115 новорођене деце, која су праћена до узраста од три године у циљу разматрања њиховог неуролошког развоја. Новорођеначки и одојачки неуролошки налази су били патолошки у 62% деце, ултразвучни налази мозга у 60% деце, а електроенцефалографски налази у 23% деце. Магнетска резонанција мозга је урађена у 25 деце, а у 10 деце је показала патолошке промене претежно локализоване у перивентрикуларној белој маси, базалним ганглијама и таламусу. На узрасту од три године, седморо деце је имало умерено тешке поремећаје, а деветоро деце тешке неуролошке испаде. Резултати су показали да су неуролошки и ултразвучни преглед мозга имали ограничен дијагностички и прогностички значај, док је електроенцефалографски преглед имао највећи значај за дијагнозу и прогнозу деце са неуролошким поремећајима. Магнетска резонанција мозга је била изузетно прецизна метода у откривању патолошких промена у мозгу, а спектар патолошких налаза је указивао на тежину неуролошке симптоматологије. Прогноза деце са променама ограниченим на подручја беле масе је била боља у односу на децу са приказаним обимним оштећењима базалних ганглија и таламуса која су имала врло лошу прогнозу.

Кључне речи: Хипоксично-исхемична енцефалопатија, Интракранијумска хеморагија, Новорођенче, Неуролошки развој.

УВОД

Велики напредак у неонаталној интензивној нези је повећао инциденцију преживљавања превремено рођене деце врло мале телесне масе на рођењу, као и рочне деце која су претрпела перинаталну асфиксију. У ове деце се често јављају неуролошки поремећаји који

могу довести до трајних последица у психомоторном развоју. Интерес за разумевање етиопатогенезе тих стања је велики, јер отвара могућности превенције и/или лечења. Од рада Johna W. Littlea из 1862. године (1), постојало је уверење да је порођајна повреда ("birth injury")

најчешћи узрок оштећења мозга у беба. Међутим, савремена акушерска пракса и нова сазнања о развоју мозга и етиопатогенези његових оштећења оспорили су ово уверење. Перинатална асфиксија се и данас сматра водећим узроком поремећаја развоја мозга и представља оштећену размену гасова између мајке и фетуса. Узроци који доводе до ње су бројни, а последице су различите и зависе од врсте и времена трајања узрока и евентуалног претходног оштећења. Осим тога, мозак у развоју може показати велику способност репарације и компензације већих оштећења у складу са зрелашћу и потенцијалима неуронске реорганизације (2,3). Зато је потребно да се изврши неуролошки преглед угрожене (ризичне) новорођенчади у првим данима живота у циљу благовремене дијагностике неуролошког поремећаја, лечења и предвиђања даљег развоја (4).

Најчешћи неуролошки проблеми у овом узрасту су перинатално хипоксично-исхемично мождано оштећење (НІЕ) и интракранијумска хеморагија. Промене у можданом крвотоку услед губитка васкуларне ауторегулације налазе се у основи оштећења мозга које се одиграва током перинаталне асфиксије. Специфичност цереброваскуларне архитектуре у граничним подручјима вентрикулопеталних и вентрикулофугалних грана дубоких пенетрирајућих артерија и постојање пролазних васкуларних зона које подлежу реорганизацији у каснијем феталном периоду леже у основи осетљивости перинаталног мозга за исхемично оштећење са благом хипотензијом (које се манифестује НІЕ), као и осетљивости за крвављење са благом хипертензијом (које се манифестује интракранијалном хеморагијом).

Главне неуропатолошке промене у мозгу новорођеног детета које се одигравају током НІЕ јесу селективна неуронска некроза, статус марморатус, парасагитално церебрално оштећење, перивентрикуларна леукомалација (PVL) и фокусно или мултифокусно исхемично мождано оштећење.

Интракранијумска хеморагија може бити узрокована перинаталном асфиксијом и порођајном траумом. Најзначајнији клинички облици неонаталне интракранијумске хеморагије су : кефалхематом, субдурално крвављење, субарахноидална и интрацеребрална хеморагија (укључујући перивентрикуларно-интравентрикуларну хеморагију-PVN/IVN). Најчешћи неуролошки поремећај у новорођеначком периоду је PVN/IVN, која се јавља са инциденцијом од 30 до 40% у деце телесне масе на рођењу испод 1500 грама. С обзиром на побољшање неонаталне интензивне неге и повећано преживљавање превремено рођене деце, PVN/IVN представља значајан клинички проблем.

Рана и прецизна дијагностика НІЕ и PVN/IVN у угрожене новорођенчади је омогућена увођењем дијагностичке методе - ултразвучног прегледа мозга кроз отворену велику фонтанелу, која је у рутинској употреби од почетка осамдесетих година. Ова метода, заједно са електроенцефалографским (ЕЕГ) прегледом је изабрана као неинвазивна и економски исплатива, али и комплементарна са скупљим методама као што су компјутеризована томографија (СТ) мозга и магнетска резонанција (MR) мозга.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Овом проспективном студијом је обухваћена група од 115 новорођене деце, рођене у Институту за гинекологију и акушерство Универзитетског Клиничког Центра у Београду и лечене у јединици интензивне неге Одељења за новорођену децу у периоду од новембра 1991. до априла 2002. године. Сва деца су испуњавала критеријуме за интраутерину угроженост асфиксијом (испуштање меконијума у плодову воду, позитиван кардиотокографски налаз, низак Апгар индекс и/или патолошки неуролошки новорођеначки налаз). Сва деца су проспективно праћена до узраста од три године у Клиници за неурологију и психијатрију за децу и омладину у Београду када је анализиран њихов неуролошки развој и дијагностикована појава трајних неуролошких поремећаја. Овим испитивањем нису обухваћена новорођена деца са конгениталним малформацијама мозга, наследним неуродегенеративним болестима и неуромишићним болестима.

Деца су анализирана према гестационом добу, интраутерином расту и телесној маси на рођењу и Апгар индексу (АI) у 1. и 5. минути живота. У све деце су извршени први неуролошки преглед и ултразвучни преглед мозга у прва 72h живота. Контролни прегледи су начињени пред отпуст са Одељења за новорођену децу. Неуролошки развој ове деце је даље праћен у амбулантним условима у Клиници за неурологију и психијатрију за децу и омладину у Београду на узрасту од 1, 3, 6, 9, 12 месеци и два пута током друге и треће године живота (у посебним случајевима и чешће). У све деце су извршени неуролошки, неуроофтамолошки и ЕЕГ прегледи, регистровани су различити модалитети евоцираних потенцијала, обављени су педијатријски и психолошки прегледи, а по потреби су консултовани неуропсихолог, радиолог, неурохирург, аудиолог, физијатар, дефектолог и логопед. На основу добијених резултата, налази неуролошког прегледа током новорођеначког и одојачког периода су класификовани као а) уредни и б) патолошки. Патолошки налази су према тежини подељени на а) умерено тешке (иритабилност, блажи поремећаји тонуса, успорено постизање појединих миљоказа психомоторног развоја) и б) тешке (поремећаји стања свести, тежи степен поремећаја тонуса, конвулзије, одсутне или теже измењене развојне реакције, непостизање одређених миљоказа психомоторног развоја). Налази ултразвучног прегледа мозга кроз отворену велику фонтанелу током проспективног праћења су класификовани као а) уредни и б) патолошки (најчешће PVN/IVN I, II и III степена и PVL I, II, III и IV степена). Степеновање тежине PVN/IVN је извршено на следећи начин: I степен PVN/IVN - означава хеморагију ограничену на субependимални герминативни матрикс, II степен - продор хеморагије у коморни систем без његове значајније дилатације, IIб степен - појава дилатације коморног система и III степен - хеморагију присутну у можданом паренхиму. Тежина PVL је степенована на следећи начин: I степен PVL - представља појаву хиперехогених зона перивентрикуларне дистрибуције пролазног карактера, II степен - појава цистичних промена у фронтопарије-

талној регији, III степен - појава мултиплих циста у париеетоокипиталном региону, а IV степен - појава мултиплих субкортикалних циста (мултицистична енцефалопатија). За умерено тешке патолошке ултразвучне промене сматрају се PVH/IVH I и II степена и PVL I степена, а за тешке патолошке промене PVH/IVH III и IV степена и PVL II, III и IV степена.

Налази EEG прегледа током новорођеначког и одојачког периода су класификовани на а) уредне и б) патолошке (5). Патолошки налази су према тежини подељени на а) умерено тешке и б) тешке. У оквиру умерено тешких налаза је анализирано постојање умерено локализоване/дифузне, пролазне атенуације основног ритма, спороталасне делта - тета (2-5/c) основне активности у будном стању, жаришне споре/нисковолтажне активности, пролазне међухемисферне асиметрије и асинхроније и одржавање алтернатног ритма - нереактивности у односу на циклусе будност - спавање. У оквиру тешких EEG налаза је разматрано постојање ненормалне основне активности - електрокортикалне тишине, континуиране ниске амплитуде таласа, споре основне активности 0,5 - 2/c, burst suppression обрасца или, пак, изражене међухемисферне асиметрије и асинхроније, немогућности диферентовања будног стања и спавања, присуство пароксизама делта - тета таласа и др.

Преглед мозга магнетском резонанцијом је извршен у 25 деце из испитиване групе (на узрасту између 9 месеци и 3 године). Ови налази су подељени на а) уредне и б) патолошке. Патолошки налази су према локализацији и обиму промена мозга класификовани на 1) оштећења претежно локализована у пределу перивентрикуларне беле масе и 2) оштећења (најчешће цистичне промене) у пределу базалних ганглија и таламуса.

У све деце је спроведена процена психичког развоја применом Brunet-Lezine скале. Деца су према добијеној вредности развојног коефицијента (RQ), разврстана у групу са а) успореним психичким развојем (RQ нижи од 70) и б) групу са нормалним психичким развојем (RQ виши од 70).

На основу неуролошког налаза на узрасту од 3 године, деца су подељена на: а) групу са уредним неуролошким налазом и б) групу са неуролошким поремећајима. Деца са неуролошким поремећајима су разврстана на а) децу са умерено тешким неуролошким поремећајима и б) децу са тешким неуролошким поремећајима. У групи деце са умерено тешким неуролошким поремећајима је често уочено постојање раних поремећаја понашања, хиперкинетско/хиперактивног понашања, раздражљивости, или пак тешкоћа у финој моторној координацији шака и неспретности у играма које захтевају добру диферентованост моторике прстију и фину графомоторику, а у неуролошком налазу је доминирало постојање генерализоване хипотоније блажег степена или асиметрије у мишићном тону. У групи деце са тешким неуролошким поремећајима су према врсти налаза разматране спастичка диплегија, хемиплегија, квадриплегија, екстрапирамидни облик дејче церебралне одузетости или мешовити пирамидно - екстрапирамидни облик.

РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Основне карактеристике испитиване групе деце су приказане у Табели 1.

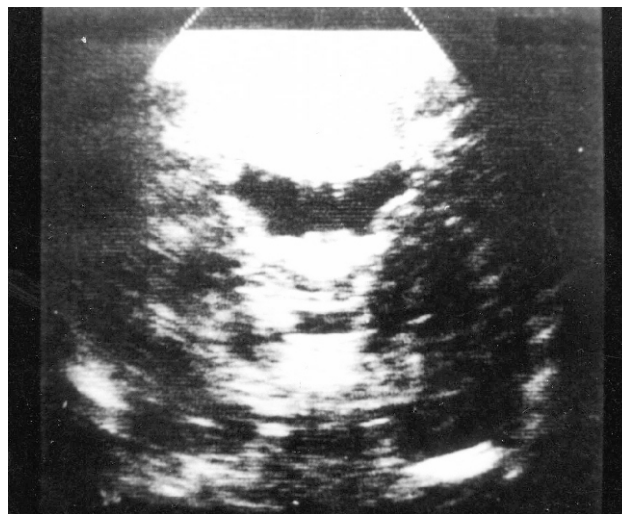
Табела 1. - Основне карактеристике испитиване групе.

	Аритметичка средина	Распон
Деца (број)	115	-
Гестационо доба (ГН)	33	26-41
Телесна маса (г)	1800	900-4700
Апгар индекс	6.3	1-9

Интраутерини застој у расту је постојао у 20 (23%) деце. Спонтаним путем се породило 78 (68%), а оперативним путем 37 мајки (32%).

Новорођеначки и одојачки неуролошки налази су били уредни у 44 деце (38%) и патолошки у 71 детета (62%). У оквиру патолошких налаза, умерено тешке налазе је имало 53 деце (74%), а 18 деце (26%) је имало тешке неуролошке испаде.

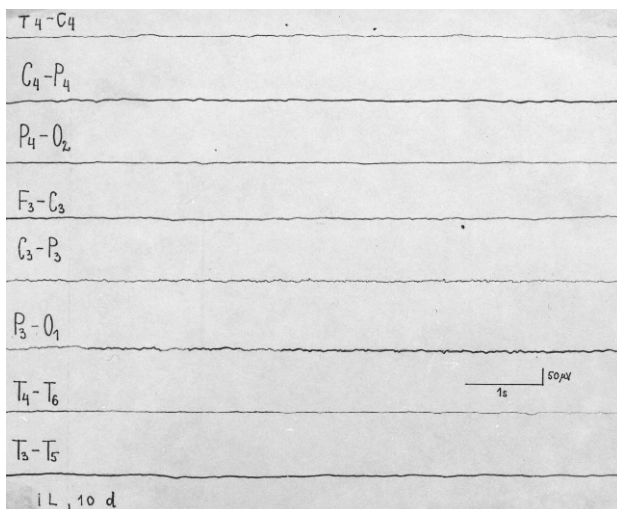
Ултразвучни преглед мозга кроз отворену велику фонтанелу је показао уредан налаз у 46 деце (40%), а патолошке промене (PVH/IVH I, II и III степена и PVL I, II, III и IV степена) у 69 деце (60%). Умерено тешке ултразвучне промене су запажене у 40 деце (59%), а тешке у 29 деце (41%). (Слика 1)



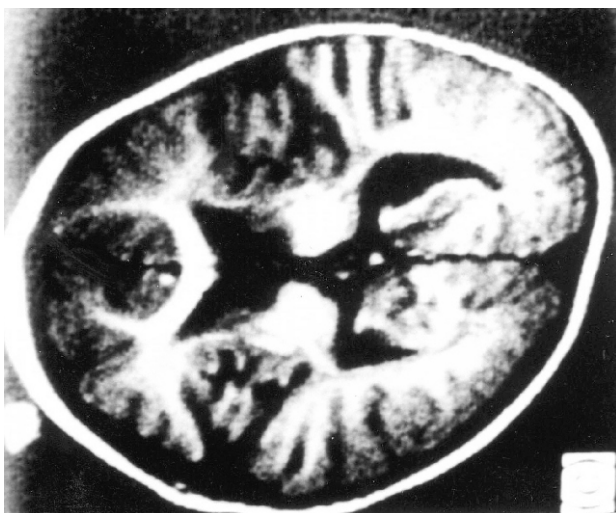
Слика 1. - Неуролошки развој уgroжене новорођенчади до треће године живота. (Деце узраста од 1 године: ултразвучни приказ III степена PVH/IVH са постхеморагичном дилатацијом коморног система)

EEG налази током новорођеначког и одојачког периода су били уредни у 77 деце (67%), а патолошки (најчешће налази умерене атенуације основног ритма, спороталасне основне активности, међухемисферне асиметрије и асинхроније и бурст супресион обрасца) у 38 деце (33%). Патолошки EEG налази су показивали умерено тешке патолошке промене у 25 деце (66%) и тешке промене у 13 деце (33%). (Слика 2).

Преглед мозга магнетском резонанцијом је извршен у 25 од 115 деце (22%), на узрасту између 9 месеци и три године. Овај преглед је показао уредан налаз у 15 деце, а патолошке промене у 10 деце. У групи деце са патолошким променама су запажена оштећења доминантно локализована у перивентрикуларној белој маси у 5 деце (једно од ове деце је имало и умерено проширен коморни систем). У 5 деце су приказана оштећења и цистичне промене претежно локализована у пределу базалних ганглија и таламуса. У двоје деце је MR преглед показао проширење коморног система и интерхемисферичне фисуре, а у једног детета и дифузну možдану атрофију. (Слика 3)



Слика 2. - Неуролошки развој уgroжене новорођенчади до шесте године животи. (Деце узраста од 7 дана: приказ типичних EEG промена у виду постојања ненормалне (дифузно споре, нисковолтажне) основне активност и скоро заравњеног EEG црпчежа без јасне разлике запис у односу на будно спавање и спавање)



Слика 3. - Неуролошки развој уgroжене новорођенчади до шесте године животи. (Деце узраста од 2 године: MR налаз мозга који показује морфолошке промене у пределу базалних ганглија и таламуса)

На узрасту од 3 године, неуролошки поремећаји су запажени у 16 деце, а 99 деце је имало уредан неуролошки налаз. У групи са неуролошким дисфункцијама, седморо деце је имало умерено тешке поремећаје, а деветоро деце тешке неуролошке испаде (спастичну хемиплегију четири детета, спастичну квадриплегију два детета, спастичну диплегију једно дете и атетоидну квадриплегију - два детета). У групи деце са тешким неуролошким испадима епилепсија и успорен психомоторни развој су дијагностиковани у по седморо деце (у троје деце са епилепсијом је постојао и успорен психомоторни развој).

Табела 2. - Анализа неуролошког развоја на узрасту од три године у односу на неуролошки налаз на рођењу.

Неуролошки налаз на рођењу	Неуролошки налаз на узрасту од 3 год.			Свега
	Нормал.	Умер. тежак дефицит	Тежак дефицит	
Норм. (n=44)	40 (92,2%)	4 (9,8%)	0 (0,0%)	44 (100,0%)
Умер. тежак (n=53)	51 (96,2%)	2 (3,8%)	0 (0,0%)	53 (100,0%)
Тежак (n=53)	8 (44,4%)	1 (5,6%)	9 (50,0%)	18 (100,0%)
Укупно	99	7	9	115

Табела 3. - Анализа неуролошког развоја на узрасту од три године у односу на ултразвучни налаз мозга.

Ултразвучни налаз на рођењу	Неуролошки налаз на узрасту од 3 год.			Свега
	Нормал.	Умер. тежак дефицит	Тежак дефицит	
Норм. (n=46)	42 (91,3%)	3 (6,5%)	1 (2,2%)	46 (100,0%)
Умер. тежак (n=40)	37 (92,5%)	2 (5,0%)	1 (2,5%)	40 (100,0%)
Тежак (n=29)	20 (68,9%)	2 (6,9%)	7 (24,2%)	29 (100,0%)
Укупно	99	7	9	115

На Табелама 2, 3 и 4 је приказана анализа неуролошког налаза испитиване деце на узрасту од 3 године према резултатима неуролошког прегледа на рођењу (Табела 2), ултразвучног прегледа мозга (Табела 3) и EEG прегледа (Табела 4).

Из наведених табела се уочава корелација неуролошких, ултразвучних и EEG налаза током новорођеначког и одојачког периода са каснијим неуролошким развојем ове деце. Уредни налази су углавном указивали на добру прогнозу, а степен тежине патолошких налаза је био удружен са евентуалном појавом и тежином каснијих неуролошких поремећаја.

На табели 2 се запажа да је на рођењу 44 од 115 деце (38,3%) имало нормалан неуролошки налаз. После

три године се нормалан налаз одржао у већини ове деце (99; 86,1%), што потврђује да неуролошки статус на рођењу није био значајан предиктор њиховог будућег неуролошког налаза (F на рођењу = 12,751; $df=2$: $p < 0,01$; F налаз на узрасту од 3 год. = 106,612; $df=2$: $p < 0,01$).

На табели 3 се уочава да између новорођенчади са нормалним ултразвучним налазом и оне са умерено тешким и тешким променама виђених на ултразвучном прегледу, не постоји статистички значајна међугрупна разлика. Методом ултразвучног прегледа мозга су чешће детектоване патолошке промене у новорођенчади у поређењу са резултатима неуролошког прегледа у овом добу. Међутим, налаз умерено тешких и тешких ултразвучних промена мозга у новорођенчаком периоду није показао неповољну предиктивну вредност у већини праћене деце. У 60% деце која су на рођењу имала умерено тешке или тешке ултразвучне промене, у даљем току је дошло до њихове регресије, па се патолошки ултразвучни налаз на узрасту од три године одржао у свега 13,9% деце (F на рођењу = 2,641; $df=2$: $p > 0,05$; F налаз на узрасту од 3 год. = 98,127; $df=2$: $p < 0,01$).

Табела 4. - Анализа неуролошког развоја на узрасту од три године у односу на EEG налаз.

EEG налаз на рођењу	Неуролошки налаз на узрасту од 3 год.			Свега
	Нормал.	Умер. тежак дефицит	Тежак дефицит	
Норм. ($n=77$)	76 (98,7%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	77 (100,0%)
Умер. тежак ($n=25$)	23 (92,0%)	2 (8,0%)	0 (0,0%)	25 (100,0%)
Тежак ($n=13$)	0 (0,0%)	9 (69,3%)	9 (39,3%)	13 (100,0%)
Укупно	99	7	9	115

На табели 4 се уочава да је значајно већи број беба показао нормалан EEG налаз у односу на подгрупе новорођенчади са умерено тешким и тешким EEG променама. На узрасту од три године та разлика је још израженија у корист групе са нормалним налазом. Пропорција умерено тешких и тешких EEG налаза на рођењу је била 33%, у односу на вредности добијене на узрасту од три године 13,9% (F на рођ. = 58,053; $df=2$: $p < 0,01$; F налаз на узрасту од 3 год. = 138,512; $df=2$: $p < 0,01$).

Анализа MR прегледа мозга у односу на неуролошки налаз на узрасту од три године је показала је да су сва деца са уредним MR налазом мозга имала уредан неуролошки развој. С друге стране, сва деца са патолошким MR променама су имала неуролошке поремећаје на узрасту од три године. Деца са оштећењима ограниченим на подручја беле масе су имала умерено тешке неуролошке поремећаје, а деца са приказаним обимним оштећењима у подручју базалних ганглија и таламуса су имала изразито неповољну прогнозу и испољила су тешке неуролошке испаде.

ДИСКУСИЈА

Saint-Anne Dargassies је са сарадницима започела пионирски рад у неуролошком испитивању новорођенчета (6), који је затим настављен од стране бројних истакнутих неуролога током следећих неколико деценија (7,8,9). Изазов је био у развијању што брже, једноставније и поузданије технике неуролошког прегледа новорођенчета и малог детета, која је у последњих пар година усавршена захваљујући изванредном доприносу Dubowitz-ове и Dubowitz-а (10,11). Ова техника је коришћена у нашем истраживању, обзиром на њену значајну прогностичку вредност. Наши резултати су показали да уредан неуролошки налаз у новорођенчаком периоду или умерено тешки неуролошки поремећаји указују на уредан даљи неуролошки развој ове деце или евентуално на појаву умерено тешких неуролошких дисфункција. Стога можемо закључити да је прогноза развоја ове деце задовољавајућа. Међутим, супротно очекиваном, тешки неуролошки поремећаји новорођенчади (измењено стање свести, конвулзије, тешки поремећаји тонуса и сл.) не указују на даљи неуролошки развој ове деце на нивоу статистичке значајности. Половина ове деце је имала неповољну прогнозу, а добра прогноза (уредан неуролошки налаз на узрасту од три године) је закључена у истом проценту деце. Наши резултати се подударују са резултатима других аутора који указују на важност неуролошког прегледа новорођенчета, али и неопходност додатних метода испитивања у циљу повећања дијагностичке и прогностичке вредности неуролошког прегледа (12,13). Овај приступ је посебно важан у деце са патолошким неуролошким налазима у новорођенчаком периоду.

Функцијска флексибилност незрелог мозга има своја ограничења и често се опоравак функција не дешава ни у обиму ни на начин као што се раније сматрало. Рано оштећен мозак може имати нижи потенцијал за развој когнитивних функција. Деца са исхемијским оштећењима мозга у перинаталном периоду могу показати веома добар развој упркос јасним лезијама. То може бити резултат релативно нижег степена диферентности мозга новорођенчета, па функцијска реорганизација неопштећених региона може компензовати губитак ткива захваћеног перинаталном асфиксијом (14).

Ултразвучни преглед мозга кроз отворену велику фонтанелу је омогућио изванредну визуелизацију структурних промена и поремећаја мозга непосредно испод велике фонтанеле, тј. PVH/IVH и HIE (15). У циљу што прецизније дијагностике, користили смо систем класификације тежине ултразвучних промена на III степена PVH/IVH и на IV степена PVL (15,16). Деца са уредним ултразвучним налазом мозга или патолошким променама које смо сврстали у умерено тешке (PVH/IVH I и IIа степена и PVL I степена) углавном су имала уредан неуролошки развој или су евентуално испољила умерено тешке неуролошке поремећаје. Сличност у прогнози развоја између ове две групе деце је разумљива, с обзиром да умерено тешке ултразвучне промене указују на промене пролазног, тј. транзитивног карактера и током проспективног ултразвучног праћења нес-

тају. С друге стране, деца са тешким ултра-звучним променама (PVH/IVH II и III степена и PVL II, III и IV степена) врло често имају неповољну прогнозу и испољавају тешке неуролошке поремећаје на узрасту од 3 године. Њихове структурне промене мозга су трајне и одржавају се током контролних ултразвучних прегледа, и најчешће доводе до трајних неуролошких испада. Наши резултати се поклапају са закључцима других аутора (17). У једној великој проспективној студији од 130 неуроризичне деце, анализирана је корелација ултразвучних налаза на рођењу и неуролошког развоја те деце. Према резултатима ултразвучних налаза користећи исти ситем класификације као и у нашем раду, аутори су поделили децу на групу са уредним или умерено измењеним ултразвучним налазима (70 деце) и групу са тешким ултразвучним променама (60 деце). Показало се да је на узрасту од три године, велики број деце из прве групе (58) имао уредан неуролошки налаз, за разлику од само малог броја деце (12) из друге групе, што одговара резултатима нашег истраживања.

Генерално гледано, резултати овог рада су показали да је EEG преглед у новорођеначком периоду био најбољи предиктор каснијег неуролошког развоја у испитиване деце. Деца са уредним EEG налазима, као и деца са умерено тешким EEG променама су углавном имала добру прогнозу. С друге стране, изражене, специфичне EEG промене су са великом вероватноћом указивале на каснију појаву трајних неуролошких поремећаја. Степен међухемисферне асинхронije, изглед и период развоја вретена и других фазних феномена спавања су били нижи код деце са мање повољним неуролошким и менталним развојем, показујући предиктивну вредност EEG показатеља успорене или поремећене електрокортикалне матурације у односу на неуролошки развој. Окутига и сар. (18) су дошли до сличних резултата у великој студији, која је обухватила 183 превремено рођене неуроризичне деце у које је урађен први EEG преглед у првих 72h живота, а затим после сваких 7 дана живота до термина порођаја. Анализиран је каснији неуролошки развој ове деце и показано је да је церебралну парализу имало 39 деце од укупно 52 са тешким EEG променама у новорођеначком периоду, а само 5 деце од укупно 28 са умерено тешким EEG променама. Закључено је да постоји јасна веза између EEG промена у новорођеначком периоду и каснијег неуролошког развоја ове деце.

Показана је јасна веза између церебралних дисфункција новорођенчади и ненормалних EEG образаца мождане матурације у односу на записе очекиване за одређено постконцепцијско доба. Функцијска дезинтеграција, регистрована спектралном анализом може представљати показатељ развоја неуронске мреже, а посредно и дендритске арборизације и синаптогенезе и развоја неуронске спроводљивости. Holthausen и сар. (2000) су дефинисали EEG индекс мождане дисматурације за квантификовање и откривање неуроризичне новорођенчади (19, 20).

Магнетска резонанција мозга је изузетно прецизна неинвазивна дијагностичка метода у откривању патолошких промена у кори мозга, перивентрикуларној и субкортикалној белој маси, базалним ганглијама и та-

ламусу (21, 22, 23). Наши резултати су показали да су налази магнетске резонанције имали значајну прогностичку вредност у деце у које смо били у могућности да обавимо ову врсту прегледа (25 од 115). Уредан налаз магнетске резонанције мозга је позитивно корелисао са нормалним неуролошким развојем, а спектар патолошких налаза је указивао на тежину неуролошке симптоматологије. Прогноза деце са променама ограниченим на подручја беле масе је била боља у односу на децу са приказаним обимним оштећењима базалних ганглија и таламуса која су имала врло лошу прогнозу.

Наши резултати одговарају искуствима других аутора који истражују могућности примене MR мозга у неуролошком испитивању мале деце (23). Једна од највећих проспективних студија ове врсте је рађена у Hammersmith болници у Лондону, која је показала да MR преглед мозга у новорођеначком и одојачком периоду високо корелише са неуролошким развојем ове деце до раног школског узраста. Сва деца са уредним MR прегледом мозга у новорођеначком периоду су имала уредан неуролошки налаз на узрасту од 7 година, а сва деца са патолошким MR налазима су испољавала различите видове неуролошких поремећаја. Аутори су показали да су одређени видови неуролошких поремећаја у ове деце јасно корелисали са врстом, обимом и локализацијом MR промена на мозгу. Тако су деца са лакше израженим патолошким променама у пределу базалних ганглија и таламуса испољавала дистонију одложеног почетка или тремор који је онемогућавао фино моторну координацију шака. Деца са средње израженим фокалним оштећењима у пределу базалних ганглија су у одређеном проценту испољавала атетоидну квадриплегију, уз обично очувану интелигенцију. Тешке патолошке промене у пределу базалних ганглија и таламуса су позитивно корелисале са развојем спастичних видова церебралне парализе, микроцефалијом, проблемима храњења, умном заосталошћу и епилепсијом често су постојале придружене MR промене у можданом стаблу. С друге стране, изражене промене у перивентрикуларној белој маси и кортексу су обично указивале на хронично дејство неког инсульта у току трудноће, на пример хипоксију - исхемију, инфекције, хипогликемију и друго. Ова деца су често испуњавала све критеријуме за НИЕ, а неуролошки испад је био у форми спастичне диплегије уз изражену умну заосталост. Посебну групу су чинила деца са мултипним цистама у белој маси и тешким оштећењима у пределу базалних ганглија, јер су имала најлошију прогнозу. Релативно мали број деце у нашој студији, у које је начињен MR преглед отежава поређење са сличним студијама у којима није било техничких тешкоћа за систематску примену ове методе у све деце.

ЗАКЉУЧАК

Перинатална асфиксија је водећи узрок неуролошких поремећаја у новорођенчади и каснијих трајних неуролошких последица. Процена неуролошког статуса новорођенчета са могућом интраутерином асфиксијом и предикција његовог даљег неуролошког развоја, кључан је проблем који се мора решавати у првим дани-

ма живота. Неуролошки преглед је најраширеније дијагностичко оруђе, које је ограниченог прогностичког значаја у деце са патолошким неуролошким налазима. Неурофизиолошке методе су врло прецизне у предвиђању појаве и тежине неуролошких испада, али не дају специфичне информације о видовима неуролошких испада. С друге стране, примена ултразвучног прегледа мозга и MR прегледа мозга омогућава прецизне информације о врсти и тежини неуролошких испада. Можемо рећи да само комбинована примена наведених метода има пун дијагностички и прогностички значај и истиче неопходност интегративног приступа дијагностици новорођенчади са неуролошким поремећајима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Little WJ. On the influence of abnormal parturition, difficult labors, premature birth and asphyxia neonatorum on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Trans Obstet Soc Lon* 1862; 3:293.
2. Vicari S., Albertoni A., Chilosi AM, et al Plasticity and reorganisation during language development in children with early brain injury. *Cortex* 2000;36:31-46.
3. Villablanca JR, Hovda DA. Developmental neuroplasticity in a model of cerebral hemispherectomy and stroke. *Neuroscience* 2000;95:625-37.
4. Cerovac N. Osobnosti neurološkog razvoja ugrožene novorođenčadi u prve tri godine života. Magistrarski rad, Medicinski fakultet, Beograd, 1994.
5. Samson-Dolfus D. Electroencephalographie de l'enfant. Masson Paris, 1998;20.
6. Saint-Anne Dargassies S. Neurological development in the full-term and premature neonate. Amsterdam: Elsevier; 1977.
7. Amiel-Tison C, Stewart A. A follow-up studies during the first five years of life: a pervasive assessment of neurological function. *Arch Dis Child* 1989; 64:496-502.
8. Griffiths R. The abilities of babies. Amersham: Association for Research in Infant and Child development; 1976.
9. Illingworth RS. The normal child. 10th ed. Edinburgh: Churchill Livinstone; 1991.
10. Dubowitz LMS, Dubowitz V, Mercuri E. The neurological examination in preterm and term infants with brain lesions. In: Dubowitz LMS, Dubowitz V, Mercuri E. The neurological assessment of the preterm and full-term newborn infant. Mac Keith Press, London, 1999; 105-136.
11. Dubowitz L, Mercuri E, Dubowitz V. An optimality score for the neurologic examination of the term newborn. *J Pediatr*. 1998;133:406-16.
12. Cowan F. Outcome after intrapartum asphyxia in term infants. *Seminars in Neonatology*. 2000;5:127-140.
13. Mercuri E, Cowan F, Gupte G, et al. Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. *Pediatrics* 2001;107:1400-1404.
14. Jović J.N.: Neuroplastičnost i epilepsije razvojnog doba-neuropsihološki pristup. U: Jović N. Odabrane teme iz epileptologije. Beograd, 2001; 20-32.
15. de Vries LS, Roelants-van Rijn AM, Rademaker KJ, et al. Unilateral parenchymal haemorrhagic infarction in the preterm infant. *Europ J Paediatr Neurol* 2001;5:139-149.
16. Viscardi RM, Sun CJ. Placental lesion multiplicity: risk factor for IUGR and neonatal cranial ultrasound abnormalities. *Early Human Development* 2001;62:1-10.
17. Prechtl HFR, Einspieler E, Cioni G, et al. An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions. *Lancet* 1997; 1361-1363.
18. Okumura A, Hayakawa F, Kato T, et al. Developmental outcome and types of chronic-stage EEG abnormalities in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44(11):729-34.
19. Holthausen K, Breidbach O, Scheidt B, et al. Brain dysmaturity index for automatic detection of high-risk infants. *Pediatric Neurology* 2000; 22 (3):187-191.
20. Holthausen K, Breidbach O, Scheidt B. Clinical relevance of age-dependent EEG signatures in the detection of neonates at high risk for apnea. *Neurosci Lett* 1999;268:123-126.
21. Rutherford M. Haemorrhagic lesions of the newborn brain. In *MRI of the Neonatal Brain*. Ed Rutherford M Publ. W B Saunders 2002; 171-200.
22. Sie LTL, van der Knapp MS, Osting J, et al. MR patterns of hypoxic-ischemic brain damage after prenatal, perinatal and postnatal asphyxia. *Neuropediatrics* 2000; 31:128-136.
23. Mercuri E., Dubowitz L., Rutherford M. Cerebral infarction in the term infant. In *MRI of the neonatal Brain*. Ed Rutherford M Publ W B Saunders 2002; 129-154.