

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Β΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

**Η ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΤΗΝ ΤΕΛΕΙΟΜΗΝΗ
ΩΡΙΜΟΤΗΤΑ ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ
ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ
ΤΟΥ ΠΡΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΠΕΤΡΟΠΟΥΛΟΥ ΧΡΥΣΟΥΛΑ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ-ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2012

Ημερομηνία αιτήσεως για ορισμό Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 29/06/2007

Ημερομηνία ορισμού της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 10/10/2007

Ημερομηνία καθορισμού του θέματος της Διδακτορικής Διατριβής: 9/01/2008

Μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

- Α. Γουλιάμος, Καθηγητής Ακτινολογίας, Διευθυντής Α΄ Εργαστηρίου Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών (Επιβλέπων)
- Γ. Χρούσος, Καθηγητής Παιδιατρικής, Διευθυντής Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- Ε. Αλεξοπούλου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας, Β΄ Εργαστήριο Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Ημερομηνία κατάθεσης της Διδακτορικής Διατριβής: 28/11/2012

Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής Αθηνών: Καθηγητής Μελέτιος-Αθανάσιος Δημόπουλος

Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

- Γ. Χρούσος, Καθηγητής Παιδιατρικής, Διευθυντής Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- Α. Γουλιάμος, Καθηγητής Ακτινολογίας, Διευθυντής Α΄ Εργαστηρίου Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών (Επιβλέπων)
- Ε. Μουλοπούλου, Καθηγήτρια Ακτινολογίας, Α΄ Εργαστήριο Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- Ε. Αλεξοπούλου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας, Β΄ Εργαστήριο Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- Μ. Παπαθανασίου, Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας, Β΄ Εργαστήριο Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- Σ. Σιαχανίδου, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
- Ο. Παπακωνσταντίνου, Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας, Β΄ Εργαστήριο Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Η παρούσα Διδακτορική Διατριβή έγινε αποδεκτή με το βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ».

ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΙΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ , ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ, ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Γεννήθηκα στην Αθήνα στις 30/01/1969. Το 1986 αποφοίτησα από το Τοσίτσειο-Αρσάκειο Εκάλης. Την ίδια χρονιά εισήχθην, κατόπιν Πανελλαδικών εξετάσεων, στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, απ' όπου αποφοίτησα το 1992. Από τον Ιανουάριο του 1993 έως τον Σεπτέμβριο του 1994, εκπλήρωσα την υποχρέωση υπηρεσίας υπαίθρου στο Νομό Χίου. Από τον Σεπτέμβριο του 1994 έως το Δεκέμβριο του 1995, εργάστηκα ως έμμισθη βοηθός στη Γενική Κλινική Θεραπευτήριο Κυψέλης. Στο χρονικό διάστημα Δεκέμβριος 1995-Απρίλιος 2000, εργάστηκα στην Παιδιατρική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας για τη λήψη της ειδικότητας της Παιδιατρικής, της οποίας τον τίτλο απέκτησα το 2000. Κατά τη διάρκεια της ειδικότητας, ασκήθηκα για ένα χρόνο στη Νεογνολογία. Από τον Σεπτέμβριο του 2000 έως τον Ιούνιο του 2002, υπήρξα άμισθη επιστημονική συνεργάτης στη Διεύθυνση Κοινωνικής Παιδιατρικής του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού και συμμετείχα εθελοντικά στα προγράμματα πρωτοβάθμιας περίθαλψης παιδιών του Κέντρου Υγείας του Παιδιού Καισαριανής. Εργάστηκα επίσης, για πολλά χρόνια εθελοντικά ως Παιδίατρος στα Πολυιατρεία του Δήμου Αμαρουσίου. Από τον Ιανουάριο του 2001 έως το Μάρτιο 2001, εργάστηκα ως άμισθη ιατρός στο Νεογνολογικό τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Αλεξάνδρα. Στο χρονικό διάστημα Μάρτιος 2001-Ιούλιος 2003, εξειδικεύτηκα στη Νεογνολογία στο Νεογνολογικό τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Αλεξάνδρα. Απέκτησα τον τίτλο της εξειδίκευσης στην Εντατική Νοσηλεία Νεογνών κατόπιν γραπτών και προφορικών εξετάσεων το 2004. Από το Νοέμβριο του 2003 έως τον Αύγουστο του 2005, εργάστηκα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων του Γενικού Νοσοκομείου Παίδων Πεντέλης, για τη λήψη της εξειδίκευσης της Εντατικής Παίδων. Διέκοψα την εξειδίκευση μου μετά από 22 μήνες, λόγω του διορισμού μου ως Επιμελήτρια Β', στη Β' Μονάδα Εντατικής Νεογνών του Νοσοκομείου Παίδων Αγία Σοφία. Από τον Σεπτέμβριο του 2005 έως και σήμερα, εργάζομαι ως Επιμελήτρια Α' πλέον, στη Β' Μονάδα Εντατικής Νεογνών του Νοσοκομείου Παίδων Αγία Σοφία. Τον Οκτώβριο του 2009, απέκτησα την επάρκεια εκτέλεσης του Griffiths Mental Development Scales. Είμαι μέλος της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας, της Ελληνικής Εταιρείας Περιγεννητικής Ιατρικής, της Ελληνικής Εταιρείας Εντατικής, της Ελληνικής Νεογνολογικής Εταιρείας και του Association for Research in Infant and Child Development. Είμαι κάτοχος πιστοποιητικού διασώστη Παιδιών (Advanced Paediatric Life Support), κατόπιν προφορικών και γραπτών εξετάσεων. Γνωρίζω πολύ καλά Γαλλικά και έχω άδεια διδασκαλίας Αγγλικών. Αριθμός ανακοινώσεων σε ελληνικά συνέδρια: 47. Αριθμός ανακοινώσεων σε διεθνή

συνέδρια: 19. Αριθμός δημοσιεύσεων: 21. Παρακολουθώ ελληνικά και διεθνή μετεκπαιδευτικά σεμινάρια και συνέδρια. Λαμβάνω μέρος ως ομιλήτρια στα μετεκπαιδευτικά μαθήματα τόσο του τμήματός μου, όσο και άλλων Μονάδων Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών. Συμμετέχω στο πρόγραμμα διαχρονικής παρακολούθησης των πρόωρων νεογνών (Follow-up) της Β' ΜΕΝΝ, τόσο στην παιδιατρική όσο και στη νευροαναπτυξιακή αξιολόγηση των παιδιών αυτών. Είμαι παντρεμένη με δύο παιδιά.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	11
Εισαγωγή.....	12
1. Η απεικόνιση του νεογνικού εγκεφάλου.....	
..... 1.1 Υπερηχογράφημα.....	14
..... 1.2 Μαγνητική Τομογραφία.....	15
2. Κυριότερες εγκεφαλικές βλάβες του πρόωρου νεογνού.....	
..... 2.1 Ενδοκοιλιακή Αιμορραγία	19
..... 2.2 Υδροκέφαλος	28
..... 2.3 Υποξική Ισχαιμική Βλάβη-Περικοιλιακή Λευκομαλάκυνση	30
3. Νευρολογική εξέταση	
..... 3.1 Νευρολογική εξέταση στην τελειόμνηνη ωριμότητα	51
..... 3.2 Νευρολογική εξέταση στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών	58
..... 3.3 Εγκεφαλική Παράλυση	59
4. Αναπτυξιακές Διαγνωστικές Δοκιμασίες.....	64
5. Νευροαισθητηριακά Προβλήματα	
..... 5.1 Προβλήματα όρασης.....	65
..... 5.2 Προβλήματα ακοής.....	65
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	67
1. Σκοπός	68
2. Υλικό και μέθοδοι.....	69
..... 2.1. Ασθενείς.....	69
..... 2.2 Υπερηχογράφημα εγκεφάλου	70
..... 2.3 Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου	71
..... 2.4 Νευρολογική εξέταση στην τελειόμνηνη ωριμότητα	73
..... 2.5 Εκτίμηση της νευροαναπτυξιακής εξέλιξης στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών	74
3. Στατιστική ανάλυση	76
4. Αποτελέσματα	77
..... 4.1 Ασθενείς.....	77
..... 4.2 Σύγκριση υπερηχογραφήματος και μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου στην τελειόμνηνη ωριμότητα	80
..... 4.3 Νευρολογική εξέταση στην τελειόμνηνη ωριμότητα	83
..... 4.4 Νευρολογική εξέταση στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών	91
..... 4.5 Εκτίμηση της ψυχοκινητικής εξέλιξης στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών	100
..... 4.6 Προβλήματα όρασης και ακοής στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών.....	116
..... 4.7 Μέτρηση της περιμέτρου κεφαλής στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών	118
5. Συζήτηση.....	120
6. Συμπεράσματα	146
7. Περίληψη.....	148
8. Abstract	155
9. Βιβλιογραφία	161

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Πολλές φορές κατά τη διάρκεια της σταδιοδρομίας του καλείται ο Νεογνολόγος ν' απαντήσει στο επίμονο και δικαιολογημένο ερώτημα των γονέων, σχετικά με το μέλλον του πρόωρου παιδιού τους μετά την έξοδό του, μετά από μακροχρόνια νοσηλεία, από τη μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών. Και είναι ιδιαίτερα δύσκολη η απάντηση, που πρέπει να συνδυάσει τις επιφυλάξεις για τη μακροπρόθεσμη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη ενός πρόωρου νεογνού και την ενθάρρυνση των γονέων που έχουν μπροστά τους ένα δρόμο πραγματικά μακρύ, αγωνιώδη και με τεράστιο ψυχικό και οικονομικό κόστος. Σε μια χώρα όπως η Ελλάδα, όπου οι κοινωνικές υπηρεσίες και η γραφειοκρατία συνήθως ταλαιπωρούν παρά διευκολύνουν αυτούς τους γονείς, ο ρόλος του Νεογνολόγου είναι ακόμη πιο ιδιαίτερος.

Η Β' Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών στην οποία εργάζομαι, εφαρμόζει εδώ και πολλά χρόνια, ένα πρόγραμμα διαχρονικής παρακολούθησης των πρόωρων νεογνών (follow-up), σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, που διαρκεί μέχρι την ηλικία των 4 ετών. Μετά από την πολυετή αυτή εμπειρία είναι σαφές το συμπέρασμα, ότι ευτυχώς, η τροχιά ενός παιδιού δεν είναι ποτέ προδιαγεγραμμένη. Πρόωρα νεογνά με μείζονες εγκεφαλικές βλάβες μπορεί να παρουσιάσουν τελικά πολύ καλύτερη κινητική και γνωστική εικόνα από την αναμενόμενη. Δύο είναι οι παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτό: αφενός η έγκαιρη διάγνωση και η πρώιμη παρέμβαση με προγράμματα όπως φυσικοθεραπεία, εργοθεραπεία, λογοθεραπεία, αφετέρου η αποδοχή και η αμέριστη φροντίδα του παιδιού από τους γονείς.

Αρκετά συχνά όμως στο follow-up, εκτιμούμε παιδιά που δεν αντιμετώπισαν αξιοσημείωτα προβλήματα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, που είχαν φυσιολογική απεικόνιση τόσο στο υπερηχογράφημα εγκεφάλου όσο και στη μαγνητική τομογραφία και που παρουσίασαν στη συνέχεια από ήπιες έως και μεγάλες δυσκολίες. Αυτός άλλωστε είναι και ο λόγος για τον οποίο σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η παρακολούθηση των πρόωρων νεογνών πρέπει να συνεχίζεται τουλάχιστον μέχρι τα 8 έτη, αν όχι την εφηβεία. Έχει γίνει πια κατανοητό ότι υπάρχουν βλάβες που δεν απεικονίζονται με τις συνήθεις μεθόδους απεικόνισης ή που δεν ξέρουμε να τις ερμηνεύσουμε. Ένα μεγάλο μέρος της σύγχρονης έρευνας στη Νεογνολογία ασχολείται με τη βελτίωση των μεθόδων πρόγνωσης των δυσκολιών των πρόωρων νεογνών. Με αυτό το ερέθισμα επιλέξαμε το θέμα για την εκπόνηση αυτής της διδακτορικής διατριβής για την οποία οφείλω πολλά, σε πολλούς ανθρώπους.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους κ. κ. Α. Γουλιάμο, Καθηγητή Ακτινολογίας, Διευθυντή του Α' Εργαστηρίου Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών και Γ. Χρούσο, Καθηγητή Παιδιατρικής, Διευθυντή της Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου

Αθηνών, για την τιμή που μου έκαναν να είναι μέλη της Συμβουλευτικής Επιτροπής μου, καθώς και για την επιστημονική καθοδήγηση και τις χρήσιμες συμβουλές τους.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς, την κ. Ε. Αλεξοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Β΄ Εργαστηρίου Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, διότι χωρίς την ουσιαστική επίβλεψη, καθοδήγηση και συμπαράστασή της, επιστημονική και ψυχική, θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση αυτής της διατριβής.

Θερμά θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης τη Διευθύντριά μου κ. Μ. Αναγνωστάκου, Παιδίατρο-Νεογνολόγο, Συντονίστρια Διευθύντρια της Β΄ Μονάδας Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του Νοσοκομείου Παιδών «Αγία Σοφία», για την ευκαιρία που μου έδωσε και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, αναθέτοντάς μου αυτή τη διατριβή.

Οφείλω πολλά στον κ. Ι. Νίκα, Παιδοακτινολόγο, Διευθυντή στο τμήμα Ακτινοδιαγνωστικών Απεικονίσεων του Νοσοκομείου Παιδών «Αγία Σοφία», ο οποίος αφιέρωσε πολύ χρόνο στη μελέτη των απεικονιστικών ευρημάτων των Μαγνητικών Τομογραφιών, προσπαθώντας παράλληλα να μου μεταδώσει όση περισσότερη μπορούσε, από την ουσιαστική του γνώση πάνω στο αντικείμενο.

Στην κ. Ε. Μπούζα, Παιδίατρο-Νεογνολόγο, Διευθύντρια στη Β΄ Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του Νοσοκομείου Παιδών «Αγία Σοφία», χρωστώ τόσα πολλά. Η κ. Μπούζα, η οποία είναι εξειδικευμένη στη Νευρολογία του νεογνού, όχι μόνο συνέλαβε και σχεδίασε το θέμα της διατριβής, αλλά και δε δίστασε να με εμπιστευτεί όταν οι γνώσεις μου στον τομέα αυτό ήταν ακόμη πολύ φτωχές. Την ευγνωμονώ για τις πολύτιμες γνώσεις που τόσο γενναιόδωρα μου έδωσε και για την αγάπη που μου μετέδωσε γι' αυτό το αντικείμενο. Η συμπεριφορά της εξακολουθεί να με συγκινεί και την ευχαριστώ που με τιμά και με τη φιλία της.

Ευχαριστώ πολύ την κ. Χ. Κουμανίδου, Συντονίστρια Διευθύντρια του Ακτινοδιαγνωστικού Τμήματος και Τμήματος Υπερήχων του Νοσοκομείου Παιδών «Π. και Αγλαΐα Κυριακού», το βιβλίο της οποίας «Υπερηχογράφημα εγκεφάλου σε νεογνά και βρέφη», με βοήθησε να κατανοήσω πολλά θέματα σχετικά με τη διατριβή μου, καθώς και την κ. Β. Δερμεντζόγλου, Ακτινολόγο, Επιμελήτρια στο Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία», για την πολύτιμη βοήθεια της.

Τέλος, ευχαριστώ θερμά φίλους, που αν και δεν είχαν σχέση με το αντικείμενο, με βοήθησαν τόσο πολύ σε πρακτικά ζητήματα, όπως την κ. Ι. Χαϊδά και τον κ. Π. Κορομάντζο.

Από το υλικό της Διδακτορικής Διατριβής δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Journal of Neonatal-Perinatal Medicine, η εξής εργασία:

C. Petropoulou, H. Bouza, I. Nikas, G. Chrousos, M. Anagnostakou, A. Gouliamos, E. Alexopoulou.

Magnetic Resonance Imaging versus Ultrasound at early post-term age in brain imaging of preterm infants.

Εργασίες που έχουν παρουσιαστεί μέχρι τώρα σε συνέδρια με υλικό από τη διατριβή είναι οι ακόλουθες:

1. Ε. Μπούζα, Χ. Πετροπούλου, Ι. Νίκας, Β. Θεοδωρόπουλος, Ε. Αλεξοπούλου, Α. Γουλιάμος, Μ. Αναγνωστάκου.
Σύγκριση της μαγνητικής τομογραφίας και του υπερηχογραφήματος εγκεφάλου σε πρόωρα νεογνά στην τελειόμηνη ωριμότητα.
3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας, Αθήνα, 16-18 Απριλίου, 2010.
2. Ε. Μπούζα, Χ. Πετροπούλου, Ι. Νίκας, Β. Θεοδωρόπουλος, Ε. Αλεξοπούλου, Α. Γουλιάμος, Μ. Αναγνωστάκου.
Υπερηχογράφημα εγκεφάλου και μαγνητική τομογραφία σε πρόωρα νεογνά πριν από την έξοδο από τη μονάδα εντατικής θεραπείας.
48^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Μύκονος, 21-23 Μαΐου 2010.
3. H. Bouza, C. Petropoulou, I. Nikas, B. Theodoropoulos, E. Alexopoulou, A. Gouliamos, M. Anagnostakou.
Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging before discharge in preterm infants. Correlation with the neurological examination.
Early Human Development. Vol 86, Suppl. 2nd International Congress of Union of European Neonatal and Perinatal Societies, Istanbul, Turkey, November 15-17, 2010.
4. H. Bouza, C. Petropoulou, I. Nikas, B. Theodoropoulos, M. Anagnostakou.
Magnetic resonance and ultrasound brain imaging in preterm infants. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal medicine. Vol 23, Suppl 1. XXII European congress of Perinatal Medicine. Granada, Spain, May 26-29, 2010.
5. Ε. Μπούζα, Χ. Πετροπούλου, Σ. Παπαγιαννόπουλος, Μ. Αναγνωστάκου.
Περιγραφή παθολογικών νευρολογικών ευρημάτων στην τελειόμηνη ωριμότητα σε ομάδα πρόωρων νεογνών υψηλού κινδύνου.
4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας, 11-13 Μαΐου, 2012.

6. C. Petropoulou, H. Bouza, S. Papagiannopoulos, M. Anagnostakou.
Evaluation of the prognostic value of the neurological examination of preterm infants at term equivalent age.
Acta Medica Portuguesa. Vol 25, Suppl 2. 3rd International Congress of Union of European Neonatal and Perinatal Societies. Porto, Portugal, November 14-17, 2012.
7. C. Petropoulou, H. Bouza, M. Anagnostakou.
Comparison of uncorrected and corrected quotients of the Griffiths scale in a cohort of preterm infants at two years corrected age.
Acta Medica Portuguesa. Vol 25, Suppl 2. 3rd International Congress of Union of European Neonatal and Perinatal Societies. Porto, Portugal, November 14-17, 2012.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η τεράστια πρόοδος της περιγεννητικής ιατρικής τα τελευταία 30 χρόνια, οδήγησε στην σημαντική βελτίωση της επιβίωσης των πρόωρων νεογνών. Η χρήση του επιφανειοδραστικού παράγοντα, των προγεννητικά και μεταγεννητικά χορηγούμενων κορτικοστεροειδών, της ινδομεθακίνης και η εφαρμογή νέων στρατηγικών στην αντιμετώπιση των αναπνευστικών προβλημάτων, έφεραν την επανάσταση στη Νεογνολογία, επιτρέποντας την επιβίωση ακόμη και πρόωρων νεογνών που γεννήθηκαν στο όριο της βιωσιμότητας. Τα ποσοστά επιβίωσης ξεπερνούν το 90% για τα πρόωρα με βάρος γέννησης 1000-1499 γρ (28-32 εβδομάδων), το 80% για τα πρόωρα με βάρος γέννησης 751-999 γρ (26-27 εβδομάδων) και το 60% για τα πρόωρα με βάρος γέννησης 500-750 γρ (23-25 εβδομάδων)^{1,2}. Παρά τη μείωση της νεογνικής θνησιμότητας, δεν υπήρξε αντίστοιχη μείωση στη νεογνική νοσηρότητα³. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η συχνότητα του πρόωρου τοκετού και μάλιστα σε μικρότερες ηλικίες κύησης, ολοένα και αυξάνεται στις ανεπτυγμένες χώρες κυρίως λόγω της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον και ανησυχία για την έκβαση αυτού του ευάλωτου πληθυσμού.

Ο αναπτυσσόμενος εγκέφαλος είναι επιρρεπής στη βλάβη, γεγονός που οδηγεί σε σημαντική θνησιμότητα και νοσηρότητα των πρόωρων νεογνών. Ποσοστό 5 με 15% των νεογνών που γεννήθηκαν σε ηλικία κύησης κάτω των 32 εβδομάδων παρουσιάζει σοβαρά προβλήματα όπως εγκεφαλική παράλυση, νοητική υστέρηση και σοβαρά νευροαισθητηριακά προβλήματα (όρασης ή ακοής). Ένα ποσοστό 25-50% παρουσιάζει ηπιότερα προβλήματα όπως ήπιες κινητικές δυσκολίες, γνωστικά προβλήματα, προβλήματα συμπεριφοράς και μαθησιακές δυσκολίες που εμφανίζονται στην προσχολική ηλικία ή και αργότερα, όταν το παιδί καλείται να κάνει δυσκολότερους χειρισμούς ή να προσαρμοστεί στη σχολική εκπαίδευση^{4,5,6}.

Στις ΗΠΑ γεννιούνται κάθε χρόνο περίπου 60000 πρόωρα νεογνά με βάρος γέννησης μικρότερο από 1500 γρ. Παρότι τα νεογνά αυτά αντιπροσωπεύουν μόνο το 1,45% των γεννήσεων το χρόνο, αποτελούν το 25% των παιδιών με εγκεφαλική παράλυση. Από τα 55000 νεογνά που θα επιβιώσουν, περίπου 5000 θα εκδηλώσουν αργότερα εγκεφαλική παράλυση και 15000-25000 προβλήματα γνωστικά και συμπεριφοράς⁷. Όσον αφορά στη χώρα μας, ενδεικτικά αναφέρεται ότι, σύμφωνα με την Ελληνική Στατιστική Αρχή, το έτος 2009, επί συνόλου 117.933 γεννήσεων, 6 νεογνά (0,005%) γεννήθηκαν με ΒΓ <499 γρ, 372 (0,3%) με ΒΓ 500-999 γρ και 868 νεογνά (0,7%) με ΒΓ 1000-1499 γρ. 336 νεογνά γεννήθηκαν σε ηλικία κύησης μέχρι 27 εβδομάδων και 935 σε ηλικία κύησης από 28-31 εβδομάδων. Το έτος 2010, επί συνόλου 114.766 γεννήσεων, 10 νεογνά (0,008%) γεννήθηκαν με ΒΓ <499 γρ, 423 (0,3%) με ΒΓ 500-999 γρ και 948 νεογνά (0,7%) με ΒΓ 1000-1499 γρ. 385 νεογνά γεννήθηκαν σε ηλικία κύησης

μέχρι 27 εβδομάδων και 1090 σε ηλικία κύησης από 28-31 εβδομάδων⁸. Το ποσοστό επομένως στην Ελλάδα γέννησης πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών (Very Low Birth Weight- VLBW <1500 γρ) υπολογίζεται στο 1,05-1,3%.

Η πρώιμη αναγνώριση των πρόωρων νεογνών με αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν νευροαναπτυξιακά προβλήματα είναι εξαιρετικά σημαντική. Η πρώιμη εντόπιση των εγκεφαλικών βλαβών καθώς και η πρώιμη ανίχνευση παθολογικών νευρολογικών σημείων, συνεπάγεται πρώιμη παρέμβαση και πιθανώς βελτίωση της εξέλιξης. Αναφέρονται διάφοροι παράγοντες κινδύνου, όπως η βρογχοπνευμονική δυσπλασία, η σηναιμία, η χρήση κορτικοστεροειδών κατά τη νεογνική ηλικία και άλλοι. Επίσης σημαντικοί παράγοντες κινδύνου είναι οι εγκεφαλικές βλάβες, τόσο οι σοβαρές όπως η ενδοκοιλιακή αιμορραγία ΙΙΙου βαθμού με ή χωρίς ενδοπαρεγχυματικό αιμάτωμα, ο μεθαιμορραγικός υδροκέφαλος και η περικοιλιακή λευκομαλάκυνση, όσο και οι ηπιότερες όπως οι διάχυτες βλάβες. Οι εγκεφαλικές βλάβες στη νεογνική ηλικία απεικονίζονται στο υπερηχογράφημα εγκεφάλου. Η Μαγνητική Τομογραφία απεικονίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τις εγκεφαλικές βλάβες, δεδομένου ότι δίνει περισσότερες πληροφορίες σε σχέση με το υπερηχογράφημα. Οι εγκεφαλικές βλάβες είναι συχνές στα πρόωρα παιδιά και συνδέονται με κινητικές και γνωστικές δυσκολίες. Η συσχέτιση συγκεκριμένων εγκεφαλικών βλαβών με μείζονα νευρολογικά επακόλουθα, όπως για παράδειγμα η εγκεφαλική παράλυση, είναι πλέον ξεκάθαρη. Αντίθετα, λίγα είναι γνωστά για την αιτιολογία των πιο ήπιων και σαφώς συχνότερων νευροαναπτυξιακών προβλημάτων που μπορεί να εμφανιστούν και πολύ αργότερα στη ζωή ενός παιδιού, όπως στα σχολικά χρόνια (μαθησιακές δυσκολίες) ή ακόμη και στην εφηβεία (προβλήματα συμπεριφοράς συμπεριλαμβανομένων ψυχιατρικών προβλημάτων και διάσπασης προσοχής).

Υπάρχουν αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία σχετικές με την προγνωστική αξία της Μαγνητικής Τομογραφίας εγκεφάλου στην τελειόμηνη ωριμότητα σε πρόωρα νεογνά σε σχέση με τη νευροαναπτυξιακή τους εξέλιξη. Το ενδιαφέρον στηρίζεται κυρίως στη σύγκριση της προγνωστικής αυτής αξίας με την προγνωστική αξία του υπερηχογραφήματος εγκεφάλου στην ίδια ηλικία.

Η πρόληψη της δυσμενούς νευροαναπτυξιακής έκβασης των πρόωρων νεογνών, παραμένει η μεγάλη πρόκληση για όλους αυτούς που εμπλέκονται στη φροντίδα τους.

1. Η ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΙΚΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Η απεικόνιση του εγκεφάλου του πρόωρου νεογνού εξελίχθηκε πολύ από το 1970 και μετά. Η δυνατότητα της απόδειξης της εγκεφαλικής βλάβης, οδήγησε στην καλύτερη συσχέτισή της με τη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη του νεογνού. Παρότι έχει αποκτηθεί μεγάλη εμπειρία πλέον στην απεικόνιση του νεογνικού εγκεφάλου, σημαντικά ερωτήματα και ουσιαστικές αντιγνωμίες παραμένουν σχετικά με το πότε και πώς πρέπει να γίνεται, πώς πρέπει να ερμηνεύεται, ποια ή ποιες είναι οι μέθοδοι που πρέπει να επιλέγονται και κυρίως ποιο είναι το ακριβές επακόλουθο κάθε βλάβης στην νευροαναπτυξιακή πορεία του ασθενούς.

1.1 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ

Το υπερηχογράφημα (Ultrasound-US) χρησιμοποιείται για την απεικόνιση του νεογνικού εγκεφάλου από το τέλος της δεκαετίας του 70. Η ραγδαία τεχνολογική ανάπτυξη των σύγχρονων υπερηχογράφων και των υψίσυχων ηχοβολέων, με το μεγάλο εύρος συχνοτήτων και τη δυνατότητα εστίασης σε διαφορετικό βάθος, καθιστούν το υπερηχογράφημα μέθοδο εκλογής και ρουτίνας στις μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών (MENN), για την αρχική απεικονιστική προσέγγιση και την παρακολούθηση των παθήσεων του νεογνικού εγκεφάλου. Επιπρόσθετα, η πρόσφατη χρήση περισσότερων ακουστικών παραθύρων (πρόσθια, οπίσθια και οπισθοπλάγια πηγή-στη μαστοειδή απόφυση), συνέβαλε στην καλύτερη απεικόνιση των εγκεφαλικών δομών^{9,10}.

Τα πλεονεκτήματα του υπερηχογραφήματος είναι: η μεταφορά του υπερηχογράφου δίπλα στο νοσηλευόμενο νεογνό, η έλλειψη ιονίζουσας ακτινοβολίας, το χαμηλό κόστος, η μικρή του διάρκεια, η μη αναγκαιότητα καταστολής του νεογνού και χορήγησης σκιαγραφικής ουσίας και η δυνατότητα συχνής και επαναλαμβανόμενης απεικόνισης με άμεση διάγνωση, άρα και παρακολούθησης της εξέλιξης της εγκεφαλικής βλάβης. Στη συνήθη εξέταση του νεογνού, που γίνεται διαμέσου της πρόσθιας πηγής, λαμβάνονται 14 υπερηχογραφικές τομές: 7 στεφανιαίες, 1 οβελιαία και 6 παραοβελιαίες, με ηχοβολέα συχνότητας 5-7 MHz. Για την απεικόνιση του φλοιού και της υποφλοιώδους λευκής ουσίας, μπορούν να χρησιμοποιηθούν υψίσυχοι γραμμικοί ηχοβολείς 10 MHz, ενώ για την απεικόνιση βαθύτερων εγκεφαλικών δομών, της παρεγκεφαλίδας και συνολικά του οπίσθιου βόθρου, χρησιμοποιούνται ηχοβολείς μικρότερης συχνότητας 5 MHz, από την οπίσθια και την οπισθοπλάγια πηγή.

Όλα τα παραπάνω καθιστούν το υπερηχογράφημα την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο στην απεικόνιση του νεογνικού εγκεφάλου.

Παρόλα αυτά υπάρχουν και περιορισμοί. Η ερμηνεία των εικόνων είναι υποκειμενική και η μέθοδος εξαρτάται κατά πολύ από τον εξεταστή. Επίσης υπάρχουν βλάβες όπως η ήπια, διάχυτη βλάβη της λευκής ουσίας ή η παρεγκεφαλιδική βλάβη που είναι δύσκολο ν' ανιχνευθούν με το υπερηχογράφημα.

1.2 ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (Magnetic Resonance Imaging-MRI) άρχισε να χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για ερευνητικούς και κλινικούς σκοπούς από τη δεκαετία του '80, σπάνια όμως στα νεογνά. Με τη βελτίωση της μεθόδου στην απεικόνιση του εγκεφάλου και τη μεγαλύτερη διαθεσιμότητα τομογράφων κοντά στις μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών, η MRI άρχισε να πραγματοποιείται όλο και συχνότερα, ακόμη και στα πρόωρα νεογνά. Παρόλα αυτά, η απεικόνιση του νεογνικού εγκεφάλου έχει ιδιαιτερότητες και απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό τόσο για τη διενέργειά της όσο και για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Τα δύο μεγαλύτερα εμπόδια στην απεικόνιση των νεογνών και των βρεφών είναι η κατάλληλη προετοιμασία του ασθενούς και η επιλογή του κατάλληλου συνδυασμού ακολουθιών^{11,12}. Η εξέταση στα νεογνά γίνεται μετά από τετράωρη νηστεία, με τη χρήση ήπιας καταστολής, συνήθως ένυδρης χλωράλης (από το στόμα ή από το ορθό), σε δόση 30-50 mg/kg. Σε κέντρα με μεγάλη εμπειρία, που διαθέτουν μαγνητικό τομογράφο εντός της μονάδας εντατικής νεογνών, η εξέταση πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια του φυσικού ύπνου. Το νεογνό πρέπει να είναι τυλιγμένο καλά για να μην κινείται και για να διατηρείται σταθερή η θερμοκρασία του σώματός του. Η καταγραφή των ζωτικών σημείων (κορεσμός οξυγόνου, καρδιακός ρυθμός, αρτηριακή πίεση και θερμοκρασία) και η παρουσία προσωπικού εξειδικευμένου στην ανάνηψη του νεογνού, είναι υποχρεωτική. Επιβεβλημένη είναι επίσης η ακουστική προστασία με κάλυψη των αυτιών του νεογνού, μιας και ο θόρυβος μερικές φορές υπερβαίνει τα 100 dB, καθώς και η απομάκρυνση σιδηρομαγνητικών υλικών, μη συμβατών με μαγνητικό πεδίο. Αν το νεογνό είναι διασωληνωμένο, συνδέεται με ειδικό αναπνευστήρα χωρίς μεταλλικά στοιχεία, συμβατό με το μαγνήτη. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στο ιστορικό του νεογνού.

Για την καλύτερη απεικόνιση του νεογνικού εγκεφάλου, με ικανό λόγο σήματος προς θόρυβο, προτιμάται μαγνητικός τομογράφος με ένταση πεδίου 1-1,5 Tesla. Λόγω του μικρού μεγέθους του νεογνικού κρανίου απαιτούνται πηνία μικρής διαμέτρου (15-20 εκ). Επειδή ο νεογνικός εγκέφαλος έχει μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε νερό (92-95%) από αυτόν του ενήλικα (82-85%) οι χρόνοι χαλάρωσης των T1 και T2 είναι μεγαλύτερες. Αυτό σημαίνει ότι οι χρόνοι echo, repetition και inversion πρέπει ν' αυξηθούν. Η εξέταση γίνεται με ακολουθίες T1 και T2 προσανατολισμού, τουλάχιστον σε εγκάρσιο επίπεδο και μερικές φορές με T2 fast spin echo σε στεφανιαίο και οβελιαίο επίπεδο. Οι T1 ακολουθίες με συμβατική spin echo (CSE) τεχνική, έχουν μικρή αντίθεση φαιάς/λευκής ουσίας, αλλά απεικονίζουν με μεγάλη ευαισθησία τις ισχαιμικές βλάβες, το εγκεφαλικό οίδημα, τις βλάβες στα βασικά γάγγλια και την αιμορραγία. Οι T2 fast spin echo (FSE) και η Inversion Recovery fast spin echo (IRFSE) ακολουθίες, προτιμώνται στα νεογνά για εξοικονόμηση χρόνου και λόγω του περιορισμού των τεχνικών σφαλμάτων (artifacts), η δε IRFSE, παρέχει πολύ καλή αντίθεση φαιάς/λευκής ουσίας και είναι χρήσιμη στην εκτίμηση της μυελίνωσης. Η ακολουθία FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην ανίχνευση του υποσκληρίδιου αιματώματος, βλάβη που απαντάται εξαιρετικά σπάνια στα πρόωρα νεογνά, γι' αυτό και η ακολουθία αυτή συνήθως δε γίνεται. Αν γίνει σε μεταγενέστερο στάδιο, απεικονίζει την περικοιλιακή γλοϊώση στην περικοιλιακή λευκομαλάκυνση. Η Diffusion Weighted Imaging (DWI), πρέπει πια ν' αποτελεί υποχρεωτική ακολουθία στην εξέταση του νεογνού, λόγω των πλεονεκτημάτων που διαθέτει. Βασίζεται στην τυχαία διάχυση των μορίων του νερού και αξιοποιεί το αποτέλεσμα της διάχυσης στην αντίθεση της εικόνας. Η τεχνική αυτή απεικονίζει ακόμη και σε πολύ πρώιμο στάδιο (τις πρώτες 48 ώρες) τις βλάβες της υποξικής-ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας¹¹⁻¹³.

Συγκρινόμενη με το US, όπου οι εικόνες του εγκεφάλου περιορίζονται από τα διαθέσιμα ακουστικά παράθυρα, δηλαδή τις πηγές, η MRI με την έξοχη διαφοροποίηση των εγκεφαλικών δομών, προσφέρει πληρέστερη απεικόνιση των ανατομικών περιοχών και των βλαβών. Είναι ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για την εκτίμηση βλαβών του εγκεφάλου όπως η υποξική-ισχαιμική βλάβη, η περικοιλιακή λευκομαλάκυνση, η αιμορραγία της βλαστικής στοιβάδας, η ενδοκοιλιακή αιμορραγία και το περικοιλιακό αιμορραγικό έμφρακτο καθώς και τη σαφώς καλύτερη απεικόνιση του οπίσθιου βόθρου. Αποτελεί τη μόνη απεικονιστική μέθοδο που μπορεί να διαφοροποιήσει τη μυελινοποιημένη ή μη λευκή ουσία, αφού η διαδικασία της μυελίνωσης δε γίνεται αντιληπτή υπερηχογραφικά, επειδή δε μεταβάλλει την ηχογένεια του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Επιπρόσθετα, με την MRI αποδείχθηκε, ότι ακόμη και ένας φαινομενικά φυσιολογικός εγκέφαλος ενός πρόωρου νεογνού στην τελειόμηνη ωριμότητα έχει μεγάλες

διαφορές απ' αυτόν ενός τελειόμηνου νεογνού, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι ο εγκέφαλος αναπτύσσεται διαφορετικά στο εξωμήτριο περιβάλλον¹⁴. Το τελειόμηνο νεογνό, κατά τη γέννησή του, έχει φτάσει σε τέτοιο επίπεδο οργάνωσης και δομικής και βιοχημικής ωρίμανσης, που μπορεί να αντιμετωπίσει τα συνήθη ερεθίσματα του εξωμήτριου περιβάλλοντος. Το πρόωρο νεογνό, ανώριμο ακόμη, πρέπει πολύ γρήγορα να προσαρμοστεί σε ένα εξωμήτριο περιβάλλον, το οποίο το στερεί από τα ερεθίσματα που έπρεπε να παίρνει στην ανάλογη ηλικία κύησης, ενώ το εκθέτει συνεχώς και σε υπερβολικό βαθμό σε άλλα. Λόγω της προόδου της Νεογνολογίας, το πρόωρο νεογνό θα εκτεθεί για πολύ καιρό σε ένα περιβάλλον πολύ διαφορετικό από το αντίστοιχο φυσιολογικό ενδομήτριο που χρειάζεται για την κατάλληλη ωρίμανση του νευρικού του συστήματος. Πέρα από τη συναισθηματική στέρηση, υπερεκτίθεται σε ακουστικά, οπτικά και απτικά ερεθίσματα, σε διαφορετική αίσθηση της βαρύτητας και της θερμοκρασίας. Επιπρόσθετα, η σύνθεση και ο τρόπος χορήγησης της διατροφής που είναι καθοριστική για την ανάπτυξη όλων των οργάνων, πόσο μάλλον του εγκεφάλου, είναι εντελώς διαφορετική. Η πρόωμη ανάπτυξη του ανθρώπινου εγκεφάλου περιλαμβάνει την αύξηση και διαφοροποίησή του σε κυτταρικό, μορφολογικό και βιοχημικό επίπεδο. Ακόμη και σήμερα, λίγα είναι γνωστά για τη δομική και λειτουργική οργάνωση του εγκεφάλου του πρόωρου νεογνού. Η μυελίνωση είναι ένας πολύτιμος και συνεχώς μεταβαλλόμενος δείκτης της ωρίμανσης του αναπτυσσόμενου εγκέφαλου, αφού εξαρτάται από την ακεραιότητα του νευρικού δικτύου¹⁵. Από τις 31 μέχρι τις 40 εβδομάδες εξωμήτριας ζωής, η επιφάνεια του εγκεφάλου αλλάζει από λεία και με ελάχιστες αναδιπλώσεις σε μια σαφώς αναδιπλούμενη επιφάνεια με αύξηση της μυελίνης στη φλοιώδη και υποφλοιώδη λευκή ουσία. Η διαμόρφωση και η αύξηση των ελίκων και των αυλάκων (στις T1 ακολουθίες) αντανakλά επομένως τη διαφοροποίηση φαιάς-λευκής ουσίας και είναι επίσης δείκτης ωρίμανσης του εγκεφάλου¹⁴. Η Hurri το 1996¹⁵, συνέκρινε την εξωμήτρια ανάπτυξη του εγκεφάλου 18 φυσιολογικών πρόωρων νεογνών με αυτή 13 τελειόμηνων, ώστε να εκτιμήσει την επίδραση του πρόωρου τοκετού και του εξωμήτριου περιβάλλοντος. Τα πρόωρα νεογνά στην τελειόμηνη ωριμότητα, είχαν μικρότερη διαφοροποίηση φαιάς-λευκής ουσίας, μικρότερη επιφάνεια και πτύχωση του φλοιού και υπολειπόμενη μυελίνωση, σημεία καθυστέρησης στη δομική ωρίμανση του εγκεφάλου. Έτσι, ακόμη και στην περίπτωση που δεν υπάρχει εγκεφαλική βλάβη στην απεικόνιση, η ίδια η προωρότητα αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για ελάσσονα προβλήματα ιδιαίτερα στον γνωστικό τομέα. Πρόωρα νεογνά χωρίς εμφανή βλάβη στην απεικόνιση, εμφανίζουν μαθησιακές δυσκολίες στο σχολείο ή προβλήματα συμπεριφοράς στην εφηβεία¹⁴.

Ο ιδανικός χρόνος για να υποβληθεί ένα πρόωρο νεογνό σε MRI είναι στις 38-42 εβδομάδες, δηλαδή στην τελειόμηνη ωριμότητα. Στο χρόνο αυτό είναι πλέον δυνατή η σύγκριση της ανάπτυξης του εγκεφάλου του με αυτόν του τελειόμηνου νεογνού και η εκτίμηση του βαθμού της μυελίνωσης στο οπίσθιο σκέλος της έσω κάψας, στις T1 ακολουθίες. Αν η MRI γίνει νωρίτερα από τις 37 εβδομάδες διορθωμένη ηλικία, τότε η απουσία μυελίνωσης μπορεί να οφείλεται αποκλειστικά στην προωρότητα¹⁶. Να σημειωθεί ότι στην περίπτωση αυτή, η εκτίμηση του βαθμού μυελίνωσης είναι καλύτερα να γίνεται στις T2 ακολουθίες^{14,17,18}. Υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει ένδειξη για πρόωμη MRI, όπως μετά από ένα δυνητικά επιβλαβές σοβαρό κλινικό επεισόδιο, ή όταν στο US απεικονίζονται σοβαρές και παρατεταμένες ηχογένειες¹⁶.

Παρόλα αυτά, σε ποιο βαθμό αυτές οι επιπρόσθετες πληροφορίες που προσφέρει η MRI μπορούν να βελτιώσουν την πρόβλεψη της νευροαναπτυξιακής έκβασης, παραμένει ένα ενεργό πεδίο έρευνας.

2. ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΤΟΥ ΠΡΟΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ

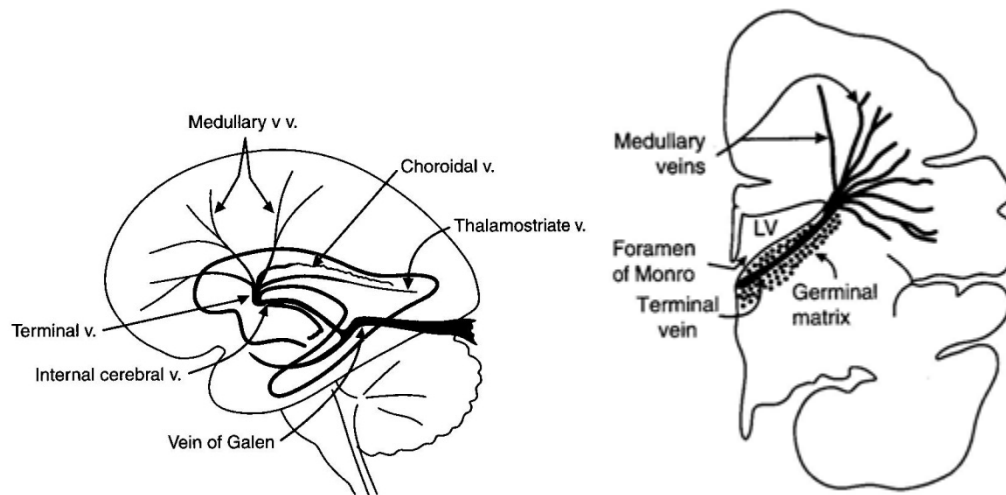
2.1 ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Αποτελεί τη συχνότερη μορφή ενδοκράνιας αιμορραγίας στα νεογνά και χαρακτηρίζει κυρίως το πρόωρο νεογνό. Η συχνότητα της βλάβης σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης του νεογνού: όσο πιο πρόωρο είναι το νεογνό τόσο μεγαλύτερες πιθανότητες έχει να παρουσιάσει ενδοκοιλιακή αιμορραγία (ΕΑ). Η συχνότητά της στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (<1500 γρ), είναι 20-25%, ενώ ειδικά για τα πρόωρα με ΒΓ 500-749 γρ, η συχνότητά της είναι 45%. Παρότι η επίπτωσή της τα τελευταία χρόνια μειώνεται, το πρόβλημα της ΕΑ και των συνεπειών της, λόγω των ολοένα αυξανόμενων ποσοστών επιβίωσης των πρόωρων νεογνών, παραμένει μείζον στις σύγχρονες μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών.

Νευροπαθολογία:

Η βασική βλάβη στην ΕΑ είναι η αιμορραγία στην υποεπενδυματική βλαστική στοιβάδα (germinal matrix) ή θεμέλια ουσία. Η περιοχή αυτή είναι ζελατινώδους υφής, εξαιρετικά κυτταροβριθής και αγγειοβριθής και χαρακτηρίζεται από έντονη μιτωτική δραστηριότητα των νευροβλαστών. Βρίσκεται κοιλιοπλάγια προς τις πλάγιες κοιλίες και αποτελεί την πηγή των πρόδρομων νευρωνικών εγκεφαλικών κυττάρων στη 10^η-20^η εβδομάδα κύησης και των πρόδρομων κυττάρων της νευρογλοίας στο 3^ο τρίμηνο, που θα διαφοροποιηθούν σε ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα και αστροκύτταρα. Στην MRI απεικονίζεται με υψηλής έντασης σήμα στις T1 ακολουθίες (CSE και IRFSE) και χαμηλής έντασης σήμα στις T2 ακολουθίες (CSE και FSE). Παρουσιάζει τη μεγαλύτερη ανάπτυξη την 23^η-24^η εβδομάδα κύησης, ενώ τις τελευταίες 12-16 εβδομάδες αρχίζει προοδευτικά να υποστρέφει, μέχρι την πλήρη εξαφάνισή της, μετά τις 36 εβδομάδες. Η βλαστική στοιβάδα από την 28^η μέχρι την 32^η εβδομάδα κύησης είναι ιδιαίτερα ανεπτυγμένη στην κερκοφοροθαλαμική αύλακα, στο επίπεδο της κεφαλής του κερκοφόρου πυρήνα στην περιοχή ή ελαφρώς οπίσθια του τρήματος του Monro. Αυτή είναι και η πιο συχνή περιοχή αιμορραγίας της βλαστικής στοιβάδας. Μετά τις 32 εβδομάδες, ανευρίσκονται μικρές υπολειμματικές εστίες βλαστικής στοιβάδας, παρακείμενες στην κεφαλή του κερκοφόρου πυρήνα και στους θαλάμους καθώς και στις προσθιοπλάγιες γωνίες των

πλαγίων κοιλιών^{14,17,18}. Σε πιο ώριμα νεογνά, η αιμορραγία μπορεί να προέλθει από το ύψος του σώματος του κερκοφόρου πυρήνα ή /και από το χοριοειδές πλέγμα, που μπορεί να είναι η μόνη θέση αιμορραγίας. Τα λεπτοτοιχωματικά τριχοειδικά αγγεία που δεν υποστηρίζονται ικανοποιητικά από συνδετικό ιστό, καθώς και η ιδιάζουσα σαν ύψιλον στροφή της κατεύθυνσης της φλεβικής αιματικής ροής, καθιστούν τη βλαστική στοιβάδα ιδιαίτερα ευάλωτη στην αιμορραγία.



Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση της φλεβικής παροχέτευσης της εγκεφαλικής λευκής ουσίας. Αριστερά, απεικονίζεται το φλεβικό σύστημα του Γαληνού. Οι μυελώδεις, χοριοειδείς και θαλαμοραβδωτές φλέβες συμβάλλουν για να σχηματίσουν την τελική φλέβα, η οποία πορεύεται στη βλαστική στοιβάδα και εκβάλλει στην έσω εγκεφαλική φλέβα. Στο σημείο αυτό υπάρχει απότομη αλλαγή της αιματικής ροής. Δεξιά, απεικονίζεται η δίκην βεντάλιας πορεία των μυελωδών φλεβών. (Από Volpe JJ. Neurology of the newborn. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2008).

Στο 80% των αιμορραγιών της βλαστικής στοιβάδας, το αίμα εισέρχεται στις πλάγιες κοιλίες και επεκτείνεται στο κοιλιακό σύστημα όπου, μέσω των τρημάτων Magendie και Luschka, συλλέγεται κυρίως στον οπίσθιο βόθρο. Αν η ποσότητα του αίματος είναι μεγάλη μπορεί να προκαλέσει διαταραχή στην κυκλοφορία του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

Οι νευροπαθολογικές συνέπειες της ΕΑ, με χρονική σειρά εμφάνισης, μπορεί να είναι:

1. Η καταστροφή της βλαστικής στοιβάδας και κυρίως των πρόδρομων κυττάρων της νευρογλοίας, με πιθανές καταστροφικές συνέπειες για τη μετέπειτα εξέλιξη του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου. Το αιμάτωμα συχνά αντικαθίσταται από κύστη, τα τοιχώματα της οποίας περιλαμβάνουν μακροφάγα με αιμοσιδηρίνη και δραστικά αστροκύτταρα.
2. Το Περικοιλιακό Αιμορραγικό Έμφρακτο (ΠΑΕ), το οποίο θα εμφανίσει ένα 15% περίπου των προώρων <1500 γρ με ΕΑ. Η συχνότητα της βλάβης αυξάνει αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία κύησης, με αποτέλεσμα σε βάρη γέννησης 500-700 γρ, να αποτελεί το 1/3 των

περιπτώσεων ΕΑ. Πρόκειται για μια χαρακτηριστική παρεγχυματική βλάβη αιμορραγικής νέκρωσης, σε μια σχετικά εκτεταμένη περιοχή της περικοιλιακής λευκής ουσίας, ραχιαία και πλάγια των έξω γωνιών των μετωπιαίων κεράτων της πλάγιας κοιλίας. Δημιουργείται κυρίως λόγω της παρεμπόδισης της φλεβικής παροχέτευσης στη λευκή ουσία από την αιμορραγία, η οποία αποφράσσει τα τελικά φλεβίδια που παροχετεύουν τις μυελώδεις φλέβες της περικοιλιακής λευκής ουσίας. Πρόκειται επομένως για φλεβικό έμφρακτο. Εμφανίζεται συνήθως μέχρι την 4^η ημέρα ζωής, οπότε το 90% των ΕΑ έχει ήδη συμβεί, αλλά σπανιότερα μπορεί να δημιουργηθεί και κατά την ενδομήτρια ζωή. Είναι σχεδόν πάντα ασύμμετρο και συνηθέστερα ετερόπλευρο (67% των ΠΑΕ), σύστοιχα με την ΕΑ. Στις σπάνιες περιπτώσεις που είναι αμφοτερόπλευρο, το μεγαλύτερο ΠΑΕ αναπτύσσεται σύστοιχα με τη μεγαλύτερου βαθμού ΕΑ. Εντοπίζεται συνήθως μετωπιαία ή βρεγματικά, σπανιότερα ινιακά (πίσω από το τρίγωνο των πλαγίων κοιλιών) και ακόμη πιο σπάνια κροταφικά. Όταν είναι εκτεταμένο μπορεί να προκαλεί παρεκτόπιση των δομών της μέσης γραμμής. Το 80-90% των περιπτώσεων ΠΑΕ συνδυάζεται με σοβαρού βαθμού (IIIου) ΕΑ, αλλά μπορεί να συνυπάρχει ακόμη και με υποεπενδυματική αιμορραγία. Συχνά ερμηνεύεται λανθασμένα ως επέκταση της ΕΑ. Διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνεται επίσης και με την περικοιλιακή λευκομαλάκυνση, βλάβη η οποία είναι ισχαιμική, συνήθως μη αιμορραγική, συμμετρική και αρτηριακής προέλευσης. Παρόλα αυτά, οι δύο παθολογίες αλληλοκαλύπτονται και συχνά συνυπάρχουν, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται προβλήματα στην ερμηνεία των υπερηχογραφικών ευρημάτων.

Σε διάστημα 1-2 μηνών, στη θέση του ΠΑΕ, δημιουργείται λόγω ρευστοποίησης, μια συνήθως μονήρης πορεγκεφαλική κύστη με μέγεθος ανάλογο με την έκτασή του. Η κύστη αυτή, μπορεί να επικοινωνεί με το κοιλιακό σύστημα ή να είναι ανεξάρτητη από αυτό. Όταν η κύστη εντοπίζεται στο μετωπιαίο λοβό έχει καλύτερη πρόγνωση από άλλες εντοπίσεις. Συχνά ο σχηματισμός πορεγκεφαλικής κύστης συνοδεύεται από κοιλιομεγαλία, λόγω απώλειας της λευκής ουσίας, εύρημα που επίσης επιδεινώνει την πρόγνωση. Σημαντική είναι η διαφορική διάγνωσή της από τις κύστεις της περικοιλιακής λευκομαλάκυνσης, αφού η πρώτη έχει καλύτερη πρόγνωση.

3. Ο Υδροκέφαλος, δηλαδή η προοδευτική μεθαιμορραγική διάταση των κοιλιών, που επιπλέκει το 50% των ΕΑ, κυρίως σοβαρού βαθμού.

Παθογένεια:

Οι παράγοντες που προκαλούν την εγκεφαλική βλάβη στα πρόωρα νεογνά με ΕΑ είναι κυρίως οι εξής: 1) η υποξική-ισχαιμική βλάβη που προηγείται της ΕΑ, με αποτέλεσμα περικοιλιακή λευκομαλάκυνση (συνυπάρχει στο 75% των ΕΑ) και εκλεκτική νέκρωση των νευρώνων της γέφυρας και της αγκιστρωτής έλικας, 2) η απότομη και σοβαρή αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης με αποτέλεσμα διαταραχή της εγκεφαλικής αιμάτωσης την ώρα της αιμορραγίας, 3) η καταστροφή των πρόδρομων κυττάρων της νευρογλοίας της βλαστικής στοιβάδας με ολέθριες συνέπειες στη μυελίνωση και στην οργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού και 4) η καταστροφή της περικοιλιακής λευκής ουσίας από το περικοιλιακό αιμορραγικό φλεβικό έμφρακτο και από τα παράγωγα του αίματος, λόγω παραγωγής ελευθέρων ριζών. Η βλάβη στη λευκή ουσία πιθανότατα προηγείται ή συμβαίνει ταυτόχρονα με την ΕΑ, παρότι απεικονίζεται αργότερα και είναι ο πλέον καθοριστικός παράγοντας για την έκβαση του πρόωρου νεογνού¹⁹. Η διάταση των κοιλιών σχετίζεται με νευρολογικά και γνωστικά προβλήματα ακόμη και με απουσία υδροκεφάλου ή ΠΑΕ. Το Περικοιλιακό Αιμορραγικό Έμφρακτο αποτελεί τον πιο σοβαρό παράγοντα δυσμενούς εξέλιξης του νεογνού με ΕΑ, λόγω της βλάβης που προκαλεί στη λευκή ουσία αλλά και στην ανάπτυξη του εγκεφαλικού φλοιού με την καταστροφή νευρώνων της υποφλοιώδους λευκής ουσίας. Οι βλάβες του φλοιού φαίνεται να σχετίζονται με γνωστικά προβλήματα και σπασμούς.

Κλινική εκδήλωση στη νεογνική ηλικία:

Τρία είναι τα κλινικά σύνδρομα με τα οποία μπορεί να εκδηλωθεί η ΕΑ: 1) το σύνδρομο καταστροφικής επιδείνωσης με άπνοιες, σπασμούς, υποτονία, κώμα, ή ακόμη και θάνατο, 2) το σύνδρομο διάσωσης με διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, ανώμαλη κινητικότητα και ανώμαλες κινήσεις οφθαλμών και 3) το σιωπηρό σύνδρομο που είναι το συνηθέστερο στα πρόωρα και το οποίο δεν έχει ιδιαίτερη συμπτωματολογία, εκτός ίσως από μια ανεξήγητη πτώση του αιματοκρίτη ή αδυναμία αύξησής του μετά από μετάγγιση αίματος. Τα κλινικά αυτά σύνδρομα αντιστοιχούν σε ΕΑ ανάλογης βαρύτητας. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση που μπορεί να γίνει στο νεογνό για έλεγχο σηψαιμίας, μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες: το εγκεφαλονωτιαίο υγρό στην ΕΑ είναι ξανθοχρωματικό και περιέχει πολλά ερυθροκύτταρα, αυξημένο λευκωμα και χαμηλή γλυκόζη. Ο βαθμός αύξησης του λευκώματος σχετίζεται με τη σοβαρότητα της αιμορραγίας.

Διάγνωση-Απεικόνιση:

Η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση αλλά και την παρακολούθηση της εξέλιξης της ΕΑ είναι το υπερηχογράφημα. Αναγνωρίζει όλους τους βαθμούς της αιμορραγίας με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα.

Για ιστορικούς λόγους αναφέρεται ότι η πρώτη συστηματική κατάταξη της ΕΑ (I^{ου} - IV^{ου} βαθμού) έγινε από την Papile το 1978, η οποία βασίστηκε στα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά²⁰. Εξακολουθεί να χρησιμοποιείται από πολλούς στην περιγραφή των υπερηχογραφικών ευρημάτων.

Η πλέον σύγχρονη κατάταξη της ΕΑ είναι κατά Volpe⁷, η οποία βασίζεται στην παρουσία (εκτιμάται καλύτερα στις στεφανιαίες τομές) και στην ποσότητα του αίματος (εκτιμάται καλύτερα στις παραοβελαίες τομές), στη βλαστική στοιβάδα και στις πλάγιες κοιλίες:

- Ενδοκοιλιακή αιμορραγία I^{ου} βαθμού: αιμορραγία της υποεπενδυματικής στοιβάδας χωρίς ή με ελάχιστο ενδοκοιλιακό αίμα (< 10% της κοιλίας).
- Ενδοκοιλιακή αιμορραγία II^{ου} βαθμού: υποεπενδυματική ή ενδοκοιλιακή αιμορραγία που καταλαμβάνει το 10-50% της κοιλίας.
- Ενδοκοιλιακή αιμορραγία III^{ου} βαθμού: υποεπενδυματική και ενδοκοιλιακή αιμορραγία που καταλαμβάνει > 50% της κοιλίας και προκαλεί οξεία διάταση.
- Ενδοκοιλιακή αιμορραγία III^{ου} βαθμού με ενδοπαρεγχυματικό αιμάτωμα (ή IV βαθμού κατά Papile): όταν στην III^{ου} βαθμού συνυπάρχει αυξημένη ηχογένεια στη λευκή ουσία.

Το πρώτο US στα νοσηλευόμενα πρόωρα και ιδιαίτερα στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (<1500 γραμ), πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν πιο σύντομα μετά τη γέννησή τους, για την απεικόνιση πιθανών ενδομήτριων βλαβών και κυρίως για να χρησιμοποιηθεί ως μέτρο σύγκρισης για μεταγενέστερες βλάβες. Την 1^η ημέρα ζωής απεικονίζεται το 50% των αιμορραγιών, τη 2^η το 75%. Ένα υπερηχογράφημα την 4^η ημέρα ζωής, ανιχνεύει το 90% των βλαβών²¹. Η υποεπενδυματική αιμορραγία απεικονίζεται ως υπερηχογενής εστία στο έσω και κάτω τμήμα του μετωπιαίου κέρατος στη στεφανιαία τομή και προσθίως της κερκοφοροθαλαμικής αύλακας στην παραοβελαία τομή. Το μέγεθος των κοιλιών είναι φυσιολογικό. Η εξέλιξή της μπορεί να είναι: πλήρης υποχώρηση, κεντρική ρευστοποίηση με σχηματισμό υποεπενδυματικής κύστης, μεγαλύτερου βαθμού ΕΑ και δημιουργία ΠΑΕ. Η διάγνωση της ΕΑ II^{ου} βαθμού είναι δύσκολη όταν δε συνυπάρχει διάταση της κοιλίας, με μόνο εύρημα την αυξημένη ηχογένεια του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και του ινιακού κέρατος της πλάγιας κοιλίας. Η οπίσθια πηγή επιτρέπει την καλύτερη απεικόνιση του τριγώνου και των

ινιακών κεράτων των πλαγίων κοιλιών και επομένως προτιμάται για την ανίχνευση της¹⁰. Αν συνυπάρχει διάταση της πλάγιας κοιλίας, τότε αυτή απεικονίζεται έντονα υπερηχογενής, λόγω της πλήρωσής της με αίμα. Στην ΙΙΙ^{ου} βαθμού ΕΑ, εκτός από την πλάγια κοιλία που είναι διατεταμένη και υπερηχογενής, μπορεί και η τρίτη και η τέταρτη κοιλία να έχουν την ίδια εικόνα. Το περικοιλιακό αιμορραγικό έμφρακτο είναι μια εξαιρετικά υπερηχογενής βλάβη, με σχήμα σφαιρικό, σα μισοφέγγαρο ή δίκην βεντάλιας, που ακολουθεί την πορεία των μυελωδών φλεβών της περικοιλιακής λευκής ουσίας. Είναι ασύμμετρο και ετερόπλευρο στην περιοχή του μεγαλύτερου βαθμού αιμορραγίας.

Η ΕΑ επεκτείνεται στο 20-40% των νεογνών, φτάνοντας στη μέγιστη έκταση της βλάβης την 3^η-5^η ημέρα μετά την αρχική βλάβη. Έτσι ένα επαναληπτικό υπερηχογράφημα 5 ημέρες μετά την ανίχνευση της βλάβης, είναι απαραίτητο. Η συχνότητα των υπερηχογραφημάτων μετά τη διάγνωση της ΕΑ εξαρτάται από τη βαρύτητά της και τις πιθανές επιπλοκές (μεθαιμορραγικός υδροκέφαλος, παρεγχυματική βλάβη).

Η μαγνητική τομογραφία δεν μπορεί να υποκαταστήσει το υπερηχογράφημα στην απεικόνιση της ΕΑ, μπορεί όμως να λειτουργήσει συμπληρωματικά στην αξιολόγηση της έκτασης των βλαβών, ιδιαίτερα σε δεύτερο χρόνο. Η απεικόνιση της αιμορραγίας στην MRI, εξαρτάται από τη θέση και την ηλικία της αιμορραγίας, λόγω της διαφορετικής οξειδωτικής κατάστασης της αιμοσφαιρίνης. Η ένταση του σήματος της αιμορραγικής βλάβης εξαρτάται από την ισχύ του μαγνητικού πεδίου και την ακολουθία που χρησιμοποιείται. Ιδιαίτερα χρήσιμες είναι οι συμβατικές spin echo και οι gradient echo ακολουθίες. Η MRI απεικονίζει ευκρινώς τη βλαστική στοιβάδα, ακόμη και σε θέσεις που δεν απεικονίζονται με το υπερηχογράφημα, όπως στην οροφή του ινιακού κέρατος. Αναδεικνύει επίσης την υποστροφή της βλαστικής στοιβάδας με την αύξηση της ηλικίας κύησης, μέσω εγκάρσιων τομών. Η οξεία αιμορραγία της βλαστικής στοιβάδας χαρακτηρίζεται από χαμηλής έντασης σήμα στις T2 ακολουθίες και υψηλής έντασης σήμα στις T1 ακολουθίες. Η διαφορική διάγνωση της αιμορραγίας από τη φυσιολογική βλαστική στοιβάδα, βασίζεται στην ανώμαλη εμφάνιση και κατανομή της και το ελαφρώς χαμηλότερης έντασης σήμα στις T2 ακολουθίες^{14,18,22}. Τις πρώτες 2 ημέρες, η ενδοκοιλιακή αιμορραγία είναι ίσης έντασης με το εγκεφαλικό παρέγχυμα στις T1 ακολουθίες και μειωμένης έντασης στις T2. Στις επόμενες 3-10 ημέρες, οι βλάβες δεν απεικονίζονται ή έχουν υψηλής έντασης σήμα στις T1 και χαμηλής έντασης σήμα στις T2 ακολουθίες. 10-21 ημέρες μετά τη βλάβη, η αιμορραγία έχει φανερά υψηλό σήμα και στις δύο ακολουθίες. Στις 3-6 εβδομάδες, το υψηλής έντασης σήμα επιμένει και στις δύο ακολουθίες, αρχίζει όμως να μειώνεται στην T2, περιφερικά της βλάβης. Από τις 6 εβδομάδες μέχρι και αρκετούς μήνες (περίπου 10),

ανευρίσκεται χαμηλής έντασης σήμα στις T2 ακολουθίες, λόγω της παρουσίας της αιμοσιδηρίνης. Έτσι, η MRI μπορεί ν' ανιχνεύσει ακόμη και μικρότερες αιμορραγίες εβδομάδες ή και μήνες μετά την εμφάνισή τους. Στο ΠΑΕ, η ενδαγγειακή και περιαγγειακή αιμορραγία στην περιοχή των μυελωδών φλεβών, απεικονίζεται στην MRI ως βλάβη με σχήμα βεντάλιας και χαμηλής έντασης σήμα στις T2 FSE ακολουθίες, που περιβάλλεται από υψηλής έντασης σήμα, που σχετίζεται με το οίδημα και το έμφρακτο.

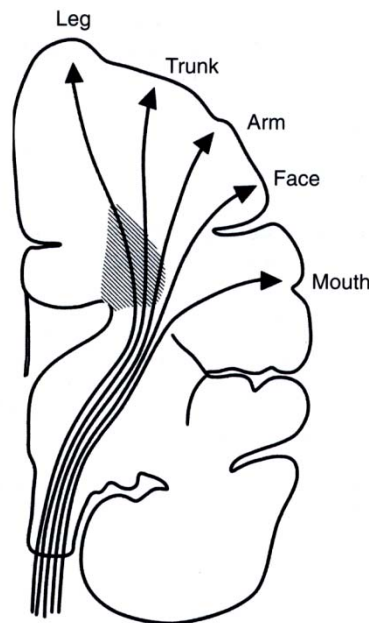
Η ΕΑ ταξινομήθηκε αρχικά με βάση την αξονική τομογραφία και αργότερα με βάση το υπερηχογράφημα. Ένα σύστημα ταξινόμησης με βάση την MRI, θα μπορούσε να περιγράψει περισσότερες θέσεις βλαβών και άρα περισσότερους βαθμούς αιμορραγίας.

Έκβαση:

Η βραχυπρόθεσμη έκβαση της ΕΑ αφορά στη θνησιμότητα και στην προοδευτική διάταση των κοιλιών, εξαρτάται δε από τη σοβαρότητα της αιμορραγίας και το βαθμό της προωρότητας. Στις ήπιες βλάβες (I^{οο} βαθμού) που περιορίζονται στη βλαστική στοιβάδα ή που συνοδεύονται από μικρές ποσότητες αίματος, τα ποσοστά θνητότητας είναι μικρά (3%), παρόμοια με των προώρων χωρίς ΕΑ και η πιθανότητα κοιλιακής διάτασης μικρή (4%). Στις μέτριες βλάβες (II^{οο} βαθμού) η θνητότητα κυμαίνεται στο 9% και περίπου 12% των επιζώντων θα παρουσιάσει διάταση. Στην ΕΑ III^{οο} βαθμού η θνητότητα είναι 18%, ενώ το 76% θα παρουσιάσει διάταση. Με την παρουσία ΠΑΕ τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 35-82% και 80%, αντίστοιχα.

Η μακροπρόθεσμη έκβαση του προώρου με ΕΑ εξαρτάται κατά κύριο λόγο, από το βαθμό της συνοδού παρεγχυματικής βλάβης. Μετά από I^{οο} ή II^{οο} βαθμού αιμορραγίες, η συχνότητα μειζόνων νευρολογικών επιπτώσεων (σπαστικά κινητικά ελλείμματα: ημιπληγία ή τετραπληγία, μείζονα γνωστικά ελλείμματα: νοητική καθυστέρηση), είναι 15-25% και είναι ελαφρώς υψηλότερη από ότι στα πρόωρα χωρίς αιμορραγία. Μετά από III^{οο} βαθμού αιμορραγία, το ποσοστό ανεβαίνει στο 50%. Η πρόγνωση στην ΕΑ III^{οο} βαθμού, εξαρτάται από το βαθμό και την αιτία της διάτασης των κοιλιών. Όσο πιο σοβαρή είναι η διάταση των κοιλιών τόσο χειρότερη είναι η πρόγνωση, αφού το πιθανότερο είναι να συμμετέχει και βλάβη της λευκής ουσίας (υδροκέφαλος ex vacuo)²³. Φαίνεται ότι στην περίπτωση αυτή βλάπτονται οι ολιγοδενδρογλοιακοί προγεννήτορες και εμποδίζεται η μετανάστευσή τους, με αποτέλεσμα διαταραχή της μυελίνωσης. Επίσης βλάπτονται τα πρόδρομα αστροκύτταρα, που προορίζονται για τα ανώτερα στρώματα του εγκεφαλικού φλοιού, με αρνητικές συνέπειες στην ανάπτυξη των νευρώνων του φλοιού. Όταν η ΕΑ επιπλακεί από ΠΑΕ, η επίπτωση των μειζόνων κινητικών

προβλημάτων φτάνει το 50-100%, και της νοητικής καθυστέρησης το 12-100%, ανάλογα με την έκταση και την ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη εντόπιση του ΠΑΕ, γεγονός που και πάλι οφείλεται στη συνοδό βλάβη της λευκής ουσίας και του φλοιού²⁴. Φυσιολογική εξέλιξη θα έχει το 10% των νεογνών με εντοπισμένο έμφρακτο και κανένα από τα νεογνά με εκτεταμένο (μετωποβρεγματοϊνιακά) έμφρακτο. Χειρότερη εξέλιξη έχουν γενικά τα νεογνά με αμφοτερόπλευρο έμφρακτο ή με βρεγματική εντόπιση²⁵. Τα νεογνά αυτά παρουσιάζουν επίσης επιληψία σε ποσοστό 50%. Τα κινητικά προβλήματα σχετίζονται με την τοπογραφία και την έκταση του ΠΑΕ. Εκδηλώνεται συνήθως με σπαστική ημιπληγία, στη οποία συμμετέχουν ισότιμα τόσο τα κάτω όσο και τα άνω άκρα, σε αντίθεση με τη μεγαλύτερη συμμετοχή των άνω άκρων σε σχέση με τα κάτω στο έμφρακτο της μέσης εγκεφαλική αρτηρίας. Το ΠΑΕ προσβάλλει τις κατιούσες φλοιονωτιαίες κινητικές ίνες των άνω και κάτω άκρων.



Σχήμα 2. Σχηματικό διάγραμμα της εντόπισης του περικοιλιακού αιμορραγικού έμφρακτου και των κατιουσών φλοιονωτιαίων κινητικών ινών. Στην τοπογραφία της βλάβης οφείλεται η απότοκη σπαστική ημιπάρεση, με προεξάρχουσα συμμετοχή των κάτω και των άνω άκρων. (Από Volpe JJ. Neurology of the newborn. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2008).

Η τάση των βλαβών που εντοπίζονται οπίσθια στη λευκή ουσία να έχουν ως αποτέλεσμα γνωστικά ελλείμματα, πιθανά σχετίζεται με την παρουσία ινών κρίσιμων για τις συνδυαστικές οπτικές, ακουστικές και σωματοαισθητηριακές λειτουργίες. Με το US είναι δυνατή σε μεγάλο βαθμό, η πρόβλεψη της εκδήλωσης ή μη ημιπληγίας. Στις παραοβελιαίες τομές, όσο πιο οπίσθια

είναι η βλάβη τόσο πιο πιθανό είναι να εκδηλώσει το βρέφος ημιπληγία, παρότι πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν το αντίθετο²⁶. Επίσης, η συμμετοχή ή μη του τριγώνου φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο, ιδιαίτερα στην εκδήλωση γνωστικών προβλημάτων, παρότι δεν είναι πάντα εύκολη η εκτίμησή της. Η MRI στην τελειόμηνη ωριμότητα, με την εκτίμηση της μυελίνωσης του οπίσθιου σκέλους της έσω κάψας (ΟΣΕΚ-Posterior Limb of the Internal Capsule-PLIC) είναι εξαιρετικά χρήσιμη. Η απούσα, αμφίβολη ή ασύμμετρη μυελίνωση στην προσβεβλημένη περιοχή, είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας εκδήλωσης ημιπληγίας²⁷.

Οι υπόλοιπες μορφές αιμορραγίας είναι εξαιρετικά σπάνιες στα πρόωρα νεογνά, εκτός από την αιμορραγία στο θάλαμο και στα βασικά γάγγλια, που σχετίζονται συνήθως με την ΕΑ. Η αιμορραγία για παράδειγμα στον κερκοφόρο πυρήνα, προκαλείται από επέκταση αιμορραγίας στη βλαστική στοιβάδα.

Αντίθετα, η αιμορραγία της παρεγκεφαλίδας που οδηγεί μακροπρόθεσμα σε ατροφία αυτής, είναι αρκετά συχνή, με συχνότητα 5-10% σε νεκροτομικές μελέτες νεογνών που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΝΝ. Η επίπτωσή της αυξάνεται, όσο μειώνεται η ηλικία κύησης, γι' αυτό και είναι συχνότερη στα πρόωρα νεογνά < 1500 γρ, με επίπτωση 15-25%. Έχει συσχετιστεί με τον τραυματικό τοκετό (ισχιακή προβολή, χρήση λαβίδων) και κάποιες συνήθειες πρακτικές στις ΜΕΝΝ, όπως τη θέση του νεογνού κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του και την εφαρμογή αυξημένης πίεσης κατά τον αερισμό του με ασκό. Μπορεί να είναι πρωτοπαθής, από επέκταση ΕΑ ή αποτέλεσμα αιμορραγικού φλεβικού εμφράκτου. Στα πρόωρα στο 77% των περιπτώσεων σχετίζεται με την ύπαρξη ΕΑ και μάλιστα και με μικρού βαθμού. Η διάγνωση της αιμορραγίας της παρεγκεφαλίδας, που συνήθως δε δίνει κλινικά σημεία, διαφεύγει του υπερηχογραφήματος που γίνεται μέσω της πρόσθιας πηγής, ενώ η χρήση άλλων ακουστικών παραθύρων όπως της οπίσθιας πηγής και της μαστοειδούς, που συνήθως δε χρησιμοποιούνται σε ρουτίνα στις ΜΕΝΝ, βελτιώνει την ανίχνευσή της. Η ομάδα της Rutherford, με τη χρήση MRI, αναφέρει αιμορραγικές βλάβες στην παρεγκεφαλίδα σε ποσοστό 8% σε πρόωρα νεογνά < 32 εβδομάδων, με αντίστοιχο ποσοστό διάγνωσης με US μέσω οπίσθιας πηγής, 3%¹⁴. Η θνητότητα στα νεογνά με εκτεταμένες υπερσκληνίδες αιμορραγίες και αιμορραγία της παρεγκεφαλίδας είναι υψηλή. Στα νεογνά που επιβιώνουν, τα παθολογικά νευρολογικά σημεία, οφείλονται συνηθέστερα στις συνυπάρχουσες βλάβες και όχι στη βλάβη της παρεγκεφαλίδας.

Ο ρόλος της πλημμελούς ανάπτυξης της παρεγκεφαλίδας στη δημιουργία απώτερων γνωστικών προβλημάτων, αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια. Το 75% των νεογνών με αιμορραγία της παρεγκεφαλίδας θα παρουσιάσει κινητικά προβλήματα, το 40% γνωστικά προβλήματα και το 37% διαταραχές του φάσματος του αυτισμού^{28,29}. Η MRI υπερέχει

σαφώς στην απεικόνιση του οπίσθιου βόθρου και του στελέχους, απεικονίζοντας τη μορφολογία, την κατανομή και την έκταση των βλαβών.

2.2 ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟΣ

Πρόκειται για την προοδευτική διάταση του κοιλιακού συστήματος ή/και του υπαραχνοειδούς χώρου, λόγω διαταραχής στην κυκλοφορία και στην απορρόφηση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και είναι συχνό επακόλουθο της ΕΑ.

Νευροπαθολογία-Παθογένεια:

Η πιθανότητα εμφάνισης του υδροκεφάλου και η ταχύτητα εξέλιξής του σχετίζονται με τη σοβαρότητα της αρχικής αιμορραγίας: σε σοβαρού βαθμού αιμορραγία ο υδροκέφαλος μπορεί να εκδηλωθεί άμεσα τις πρώτες ημέρες (οξύς), ενώ σε μικρότερου συνήθως βαθμού αιμορραγίες εκδηλώνεται μετά από εβδομάδες (υποξύς-χρόνιος). Ο οξύς υδροκέφαλος οφείλεται σε διαταραχή της απορρόφησης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού από θρόμβο που αποφράσσει τις μικροσκοπικές αραχνοειδείς λάχνες του πρόωρου νεογνού. Ο υποξύς-χρόνιος υδροκέφαλος σχετίζεται περισσότερο με καταστροφική αραχνοειδίτιδα στον οπίσθιο βόθρο, όπου τείνει να συλλέγεται το αίμα, με αποτέλεσμα απόφραξη στην τέταρτη κοιλία και σπανιότερα με απόφραξη του υδραγωγού από θρόμβο. Η διάταση των κοιλιών μπορεί ν' αρχίσει μαζί με την αιμορραγία, ιδιαίτερα αν αυτή είναι μεγάλου βαθμού, ή συχνότερα 1-3 εβδομάδες μετά.

Κλινική εκδήλωση στη νεογνική ηλικία:

Στα πρόωρα νεογνά τα τυπικά κλινικά σημεία του εξελισσόμενου υδροκεφάλου, όπως η γρήγορη αύξηση της περιμέτρου της κεφαλής και τα σημεία της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης όπως η προέχουσα πρόσθια πηγή και η διάσταση των ραφών, εκδηλώνονται ημέρες ή εβδομάδες μετά την έναρξη της διάτασης. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην ελαττωμένη μυελίνη, στην αυξημένη περιεκτικότητα της λευκής ουσίας σε νερό και στους διευρυμένους υπαραχνοειδείς χώρους. Ως εκ τούτου είναι αδύνατη η κλινική διάγνωση του υδροκεφάλου στα πρόωρα νεογνά. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η χρήση των απεικονιστικών μεθόδων.

Διάγνωση-Απεικόνιση:

Το υπερηχογράφημα αποτελεί τη μέθοδο εκλογής αφού διαγιγνώσκει την ύπαρξη και την αιτία του υδροκεφάλου και απεικονίζει την πιθανή βλάβη που προκάλεσε στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Η διάγνωση στηρίζεται στην απεικόνιση του κοιλιακού συστήματος και την πιθανή συνυπάρχουσα διεύρυνση του υπαραχνοειδούς χώρου. Το πιο σημαντικό όμως πλεονέκτημα του US, είναι η δυνατότητα συχνής, ακόμη και καθημερινής, επί κλίνης παρακολούθησης της εξέλιξής του υδροκεφάλου, με τη μέτρηση των διαστάσεων των κοιλιών με το «δείκτη των μετωπιαίων κεράτων» (μετράται η απόσταση του απώτερου άκρου κάθε μετωπιαίου κέρατος από το δρέπανο στο επίπεδο των τρημάτων του Monro, σε στεφανιαία τομή), ώστε ν' αποφασιστεί η περαιτέρω θεραπευτική αντιμετώπισή του⁹. Αλλά και μετά τη συντηρητική ή τη χειρουργική αντιμετώπισή του, ελέγχει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και τις πιθανές επιπλοκές αυτής. Η μαγνητική τομογραφία απεικονίζει με ακρίβεια τα χαρακτηριστικά και την αιτία του υδροκεφάλου. Είναι επίσης απαραίτητη προ της χειρουργικής τοποθέτησης κοιλιοπεριτοναϊκής παροχέτευσης καθώς και για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητάς της ή πιθανών επιπλοκών, ιδιαίτερα αφού κλείσει η πρόσθια πηγή.

Η διάταση των κοιλιών μετά από ΕΑ, μπορεί να είναι απότοκος περικοιλιακής εγκεφαλικής ατροφίας (υδροκέφαλος ex vacuo ή παθητικός υδροκέφαλος) και δεν πρέπει να συγχέεται με το μεθαιμορραγικό υδροκέφαλο. Η διαφορική διάγνωση είναι συχνά δύσκολη, αλλά σημαντική για την περαιτέρω αντιμετώπιση του νεογνού. Η κοιλιομεγαλία που οφείλεται σε ατροφία, εμφανίζεται σταδιακά κατά τη διάρκεια αρκετών εβδομάδων, δε σχετίζεται με αυξημένη ενδοκράνια πίεση ή γρήγορη αύξηση της περιμέτρου της κεφαλής και καταλήγει σε ένα σταθερό μέγεθος των κοιλιών, το μέγεθος των οποίων ούτε μειώνεται όπως στον παροδικό υδροκέφαλο, ούτε συνεχίζει ν' αυξάνεται όπως στον εξελισσόμενο υδροκέφαλο. Στο US απεικονίζονται: διάταση των ινιακών κεράτων των πλαγίων κοιλιών ανάλογη με τη διάταση των μετωπιαίων κεράτων (αντίθετα με το μεθαιμορραγικό υδροκέφαλο όπου τα ινιακά κέρατα διατείνονται πρώτα και πολύ περισσότερο από τα μετωπιαία), σημαντική διεύρυνση της μέσης ημισφαίρειας σχισμής και του υπαραχνοειδούς χώρου και ατροφία του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Στην MRI η μεγαλύτερη διεύρυνση των σωμάτων σε σχέση με τη διεύρυνση των κροταφικών κεράτων των πλαγίων κοιλιών, είναι ιδιαίτερα χρήσιμο εύρημα σε περιπτώσεις ατροφίας. Η μέθοδος αυτή βοηθά σημαντικά στη διαφορική διάγνωση των δύο αυτών βλαβών. Σημαντική είναι επίσης η διαφορική διάγνωση του υδροκεφάλου από την καλοήγη διεύρυνση του υπαραχνοειδούς χώρου, η οποία υπερηχογραφικά χαρακτηρίζεται από συμμετρική αύξηση του εύρους του υπαραχνοειδούς χώρου, φυσιολογικό ή ελαφρώς διατεταμένο κοιλιακό σύστημα

και φυσιολογικό εγκεφαλικό παρέγχυμα. Στην MRI η διεύρυνση εντοπίζεται στη μετωπιαία κυρτότητα γύρω από τους κροταφικούς λοβούς, στη μέση ημισφαίρεια και στις πλάγιες σχισμές, με ανάλογη διεύρυνση των πλαγίων κοιλιών.

Έκβαση:

Από τα νεογνά που θα εμφανίσουν μεθαιμορραγική διάταση των κοιλιών (το 50% των ΕΑ), στο 40% η διάταση αναστέλλεται αυτόματα (εντός 4 εβδομάδων), με πλήρη ή μερική αποκατάσταση του μεγέθους των κοιλιών. Από το υπόλοιπο 60%, στο 50% εξελίσσεται σε επιμένουσα, αργά εξελισσόμενη προοδευτική διάταση που θα χρειαστεί αντιμετώπιση με εκκενωτική παρακέντηση. Από τα νεογνά αυτά, στο 20% η διάταση αναστέλλεται ενώ στο 30% εξελίσσεται σε υδροκέφαλο που χρειάζεται κοιλιοπεριτοναϊκή παροχέτευση. Ένα 10% των νεογνών με προοδευτική διάταση, θα εμφανίσουν πολύ νωρίς (πριν τις 4 εβδομάδες) οξύ υδροκέφαλο, που επίσης χρειάζεται κοιλιοπεριτοναϊκή παροχέτευση⁷. Η σοβαρότητα της αρχικής ΕΑ είναι ο πλέον καθοριστικός παράγοντας της πιθανότητας προοδευτικής διάτασης των κοιλιών, της χρονικής εξέλιξης και πορείας αλλά και της πρόγνωσης. Σε σοβαρού βαθμού ΕΑ, με ή χωρίς ΠΑΕ, η πιθανότητα αυτόματης αναστολής του υδροκεφάλου είναι εξαιρετικά μικρή. Ακόμη και στα νεογνά όπου η εξέλιξη του υδροκεφάλου ανεστάλη είτε αυτόματα είτε με εκκενωτικές οσφυονωτιαίες παρακεντήσεις, ένα 5% κινδυνεύει να παρουσιάσει όψιμα προοδευτική διάταση των κοιλιών στους 3-6 μήνες ζωής. Είναι επομένως εξαιρετικά σημαντικά τα παιδιά αυτά να παρακολουθούνται στενά τουλάχιστον μέχρι το 1^ο έτος ζωής.

Το μέγεθος της εγκεφαλικής βλάβης που προκαλείται από καθαυτό το μεθαιμορραγικό υδροκέφαλο είναι δύσκολο να μελετηθεί, αφού καθοριστικό ρόλο ως προς τα νευρολογικά επακόλουθα έχουν οι μείζονες παρεγχυματικές βλάβες που προκαλούνται από την αιμορραγία ή από την υποξία-ισχαιμία.

2.3 ΥΠΟΞΙΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΒΛΑΒΗ - ΠΕΡΙΚΟΙΛΙΑΚΗ ΛΕΥΚΟΜΑΛΑΚΥΝΣΗ

Η υποξική-ισχαιμική βλάβη (ΥΙΒ) αποτελεί ένα ιδιαίτερα σημαντικό πρόβλημα της περιγεννητικής περιόδου, λόγω του σχετικά μεγάλου αριθμού των νεογνών που προσβάλλονται και της βαρύτητας των προβλημάτων που προκαλεί. Στα πρόωρα νεογνά η εγκεφαλοπάθεια

αυτή συχνά συνοδεύεται από ενδοκοιλιακή αιμορραγία και τα επακόλουθά της, με αποτέλεσμα αύξηση της νοσηρότητας.

Οι δύο βασικοί μηχανισμοί ανάπτυξης YIB είναι η ισχαιμία (μειωμένη παροχή αίματος στον εγκέφαλο), η οποία έπεται ή συνοδεύεται από υποξαιμία (ελαττωμένη οξυγόνωση του αίματος). Η υποξαιμία οδηγεί σε εγκεφαλική βλάβη προκαλώντας κυρίως βλάβη του μυοκαρδίου και απώλεια του αυτορρυθμιστικού μηχανισμού των εγκεφαλικών αγγείων με σοβαρότερη συνέπεια την ισχαιμία. Το μέγεθος και η εντόπιση της εγκεφαλικής βλάβης εξαρτώνται από τη χρονική στιγμή εμφάνισης του υποξαιμικού-ισχαιμικού επεισοδίου, τη βαρύτητα και τη διάρκεια της επίδρασής του σε περιοχές του εγκεφάλου με επιλεκτική ευαισθησία, καθώς και την ηλικία κύησης του νεογνού.

Νευροπαθολογία:

Οι νευροπαθολογικές αλλοιώσεις του εγκεφάλου που μπορεί να προκληθούν στην YIB στα πρόωρα νεογνά είναι οι εξής:

1. εκλεκτική νέκρωση των νευρώνων
2. εστιακή ή πολυεστιακή ισχαιμική βλάβη στην πορεία των μεγάλων εγκεφαλικών αγγείων
3. περικοιλιακή λευκομαλάκυνση

Η εκλεκτική νέκρωση των νευρώνων είναι η συχνότερη βλάβη στην YIB και πάντα συνυπάρχει, σε διαφορετικό βαθμό, με όλες τις άλλες μορφές της YIB. Αφορά στην εκτεταμένη νέκρωση των νευρώνων του ΚΝΣ με χαρακτηριστική κατανομή, η οποία εξαρτάται από τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της επίδρασης της υποξίας-ισχαιμίας στον εγκέφαλο, τη χρονική στιγμή εμφάνισης του επεισοδίου και την ηλικία κύησης. Διακρίνεται σε 5 τύπους: διάχυτη βλάβη, βλάβη του φλοιού, βλάβη των θαλάμων-βασικών γαγγλίων-στελέχους, βλάβη της γέφυρας και του ιππόκαμπου και βλάβη της παρεγκεφαλίδας. Από τους τύπους της εκλεκτικής νέκρωσης των νευρώνων, τα πρόωρα νεογνά παρουσιάζουν το διάχυτο τύπο, τις ισχαιμικές βλάβες της γέφυρας και του ιππόκαμπου και της παρεγκεφαλίδας. Στο διάχυτο τύπο, ο οποίος προκαλείται από πολύ σοβαρή και παρατεταμένη υποξία, όπως η ενδομήτρια, προσβάλλονται κατεξοχήν οι ευάλωτοι νευρώνες του εγκεφαλικού φλοιού (κυρίως η αγκιστρωτή έλικα του ιππόκαμπου), αλλά και ο μέσος εγκέφαλος (θάλαμος), τα βασικά γάγγλια (κυρίως η ωχρά σφαίρα στα πρόωρα και λιγότερο το κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα και ο κερκοφόρος πυρήνας), το στέλεχος (πυρήνες κρανιακών νεύρων, γέφυρα, κάτω ελαία του προμήκους), η παρεγκεφαλίδα (κοκκιώδη κύτταρα) και ο νωτιαίος μυελός. Οι ισχαιμικές βλάβες της γέφυρας

και του ιππόκαμπου, που είναι ο σπανιότερος τύπος νέκρωσης των νευρώνων αλλά χαρακτηριστική του πρόωρου νεογνού, εντοπίζονται στη βάση της γέφυρας και στην αγκιστρωτή έλικα του ιππόκαμπου και πολύ συχνά συνυπάρχουν με περικοιλιακή λευκομαλάκυνση. Η βλάβη της παρεγκεφαλίδας είναι επίσης ιδιαίτερα χαρακτηριστική του πρόωρου νεογνού και αποδείχθηκε πρόσφατα με την MRI της τελειόμηνης ωριμότητας, όπου απεικονίστηκαν συμμετρικές, αμφοτερόπλευρες μειώσεις των όγκων των παρεγκεφαλιδικών ημισφαιρίων.

Η εστιακή ή πολυεστιακή ισχαιμική βλάβη στην πορεία των μεγάλων εγκεφαλικών αγγείων, παρότι εξαιρετικά σπάνια στα πρόωρα νεογνά (5% στις ηλικίες κύησης 28-32 εβδ), ενίοτε ανευρίσκεται ως βλάβη, η οποία συνηθέστερα είναι ετερόπλευρη και αφορά συνηθέστερα (60%), στην αριστερή μέση εγκεφαλική αρτηρία.

Η περικοιλιακή λευκομαλάκυνση (ΠΛ) αποτελεί μακράν τη συχνότερη βλάβη του εγκεφαλικού παρεγχύματος λόγω ΥΙΒ στα πρόωρα νεογνά και σε αυτήν αποδίδεται πλέον το μεγαλύτερο μέρος της απώτερης νοσηρότητάς τους. Πρώτος ο Virchow έναν αιώνα πριν, περιέγραψε την περικοιλιακή εντόπιση της βλάβης, ενώ ο όρος ΠΛ χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1962 από τους Banker και Larroche, οι οποίοι περιέγραψαν τη χαρακτηριστική τοπογραφία και την πιθανή παθογένεια της βλάβης. Οι πρώτες αυτές μελέτες αφορούσαν σε νεογνά άνω των 34 εβδομάδων. Η εξέλιξη της Νεογνολογίας, που επέτρεψε την επιβίωση νεογνών ≥ 23 εβδομάδων, οδήγησε στη διαπίστωση ότι τα πιο ανώριμα νεογνά εμφανίζουν ένα πιο διάχυτο τύπο βλάβης, διαφορετικό από αυτόν την κλασσική ΠΛ που είχε περιγραφεί.

Ο όρος ΠΛ, αναφέρεται στη νέκρωση της λευκής ουσίας με χαρακτηριστική κατανομή ραχιαία και πλάγια των πλαγίων κοιλιών και στη λιγότερο σοβαρή βλάβη στη λευκή ουσία περιφερικά των εστιακών νεκρώσεων. Η επίπτωση της νόσου από νεκροτομικό υλικό ποικίλλει από 25-80%, ενώ στα επιζώντα νεογνά είναι πολύ μικρότερη, αφού αυτά προσβάλλονται λιγότερο σοβαρά, και εξαρτάται από την απεικονιστική μέθοδο που χρησιμοποιείται. Στα πρόωρα νεογνά με βάρος γέννησης < 1500 γρ η επίπτωση είναι 6-10%. Η ΠΛ παρατηρείται κατεξοχήν 1) στα πρόωρα νεογνά, 2) σε νεογνά που επιβιώνουν περισσότερο από λίγες ημέρες, 3) σε νεογνά που έχουν ενδοκοιλιακή αιμορραγία, 4) σε νεογνά με καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια, 5) σε νεογνά με αποδεδειγμένη προγεννητική μητρική-πλακουντιακή-εμβρυϊκή λοίμωξη.

Διακρίνονται δύο τύποι ΠΛ: ο εστιακός και ο διάχυτος.

Στον εστιακό τύπο οι νεκρωτικές βλάβες δημιουργούνται βαθιά στη λευκή ουσία, κυρίως στην κατανομή των τελικών ζωνών των μακρών διαττραινουσών αρτηριών. Οι δύο πιο κοινές

θέσεις της βλάβης αυτής, είναι η περιοχή του τριγώνου των πλαγίων κοιλιών και γύρω από το τμήμα του Mongro. Η προτίμηση των θέσεων αυτών εξηγείται από ανατομικούς αγγειακούς παράγοντες. Σε κυτταρικό επίπεδο, στην περιοχή της εστιακής βλάβης, 6-12 ώρες μετά από ένα οξύ υποξικό-ισχαιμικό επεισόδιο, παρατηρείται ισχαιμική νέκρωση που αφορά σε όλα τα κύτταρα. Η νέκρωση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των κυττάρων, οίδημα με τελική ρήξη νευραξόνων και εξαγγείωση μεγάλων ποσοτήτων γλουταμίνης στην περικοιλιακή λευκή ουσία. Τις επόμενες ημέρες, παρατηρείται έντονος πολλαπλασιασμός αστροκυττάρων και μακροφάγων με επακόλουθη ρευστοποίηση. 1-3 εβδομάδες μετά, ακολουθεί ο σχηματισμός κύστεων, οι οποίες απεικονίζονται στο υπερηχογράφημα αν η διάμετρός τους είναι μεγαλύτερη ή ίση από 3 χιλιοστά.

Ο διάχυτος τύπος, που είναι σαφώς συχνότερος και λιγότερο σοβαρός, αποτελεί μια πιο περιφερική νέκρωση και μπορεί να συμβεί χωρίς να υπάρχει ο εμφανής εστιακός τύπος. Αφορά σε μικρότερα πρόωρα νεογνά με μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης και στα οποία μπορεί να μην μπορούν ν' αναγνωριστούν σοβαρά επεισόδια υποξίας-ισχαιμίας. Σε κυτταρικό επίπεδο, τα δύο βασικά χαρακτηριστικά είναι η σοβαρή βλάβη της νευρογλοίας και τα υπερτροφικά αστροκύτταρα. Αντίθετα με την εστιακή βλάβη όπου προσβάλλονται όλα τα κύτταρα, τα κύτταρα-στόχος είναι αποκλειστικά τα πρόδρομα ολιγοδενδροκύτταρα, τα οποία υφίστανται απόπτωση. Τα πρόδρομα ολιγοδενδροκύτταρα εξελισσόμενα στα ώριμα ολιγοδενδροκύτταρα, θα σχηματίσουν αργότερα (κυρίως μετά την τελειόμηνη ωριμότητα) τη μυελίνη της εγκεφαλικής λευκής ουσίας. Οι βλάβες αυτές, σπανιότατα υφίστανται κυστεοποίηση και συνήθως διαφεύγουν της διάγνωσης του υπερηχογραφήματος. Ο ρόλος τους στην μακροχρόνια νευροαναπτυξιακή εξέλιξη του προώρου, είναι πλέον όλο και πιο αναγνωρίσιμος.

Μια συχνή και ενίοτε σοβαρή επιπλοκή της ΠΛ, είναι η αιμορραγία εντός της βλάβης, η οποία είναι συνήθως πετεχειώδης και περιορισμένη σε έκταση. Στη σπάνια περίπτωση που είναι μαζική και που συνυπάρχει με ΕΑ, η διαφορική της διάγνωση είναι δύσκολη απεικονιστικά από το περικοιλιακό αιμορραγικό φλεβικό έμφρακτο που μπορεί να επιπλέξει τη σοβαρή ΕΑ.

Τα νευροπαθολογικά επακόλουθα της ΠΛ, εξαρτώνται από το μέγεθος της αρχικής βλάβης και το χρονικό διάστημα μετά την οξεία προσβολή. Στον εστιακό τύπο οι κύστες που σχηματίζονται 1-3 εβδομάδες μετά, είναι συνήθως πολλαπλές και αν είναι ικανού μεγέθους είναι ορατές στο υπερηχογράφημα. Με την πρόοδο της γλοίωσης, οι κύστες συρρικνώνονται και εξαφανίζονται σε 2-3 μήνες, με αποτέλεσμα να μην απεικονίζονται πλέον. Το τελικό αποτέλεσμα, όταν οι κύστες είναι πολλαπλές και ευμεγέθεις, είναι η υπολειπόμενη μυελίνωση και η ατροφία της λευκής ουσίας με ποικίλου βαθμού εστιακή διάταξη των κοιλιών

(κοιλιομεγαλία), συνήθως στην περιοχή του τριγώνου των πλαγίων κοιλιών. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο ανώριμος εγκέφαλος του πρόωρου νεογνού έχει μια ιδιαίτερη τάση προς κυστεοποίηση, κυρίως από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης μέχρι τις πρώτες εβδομάδες ή μήνες μετά τη γέννηση. Οι λόγοι είναι τρεις: η αυξημένη περιεκτικότητα του μη μυελινοποιημένου ιστού σε νερό (90%), η σχετική ένδεια στέρεων μυελινοποιημένων ινών και η μειονεκτική απάντηση της αστρογλοίας στη βλάβη.

Στο διάχυτο τύπο της ΠΛ, παρατηρείται επίσης υπολειπόμενη μυελίνωση και διάταση των κοιλιών, η οποία είναι όμως πιο διάχυτη, πάντα με προεξάρχουσα τη συμμετοχή της περιοχής του τριγώνου των πλαγίων κοιλιών. Μικροσκοπικά και στους δύο τύπους, το εύρημα σε κυτταρικό επίπεδο, είναι η απώλεια ολιγοδενδρογλοίας που συνοδεύει τη γλοίωση των αστροκυττάρων και την απώλεια μυελίνης. Παρότι η βλάβη της λευκής ουσίας με επακόλουθη διαταραχή της μυελίνωσης θεωρείτο έως τώρα το βασικό επακόλουθο της ΠΛ, είναι πια γνωστό ότι και η βλάβη της φαιάς ουσίας είναι εξίσου κοινό και σοβαρό επακόλουθο της ΠΛ.

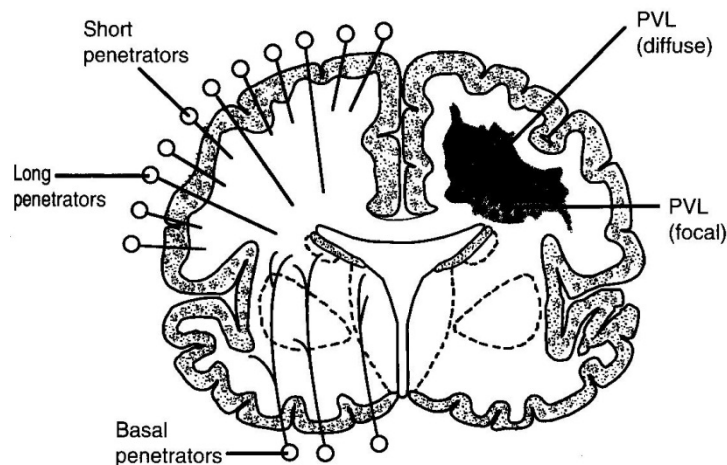
Παθογένεια:

Η ΥΙΒ μπορεί να οφείλεται σε προγεννητικά αίτια (υπόταση της μητέρας λόγω αιμορραγίας, διαβήτη κύησης, προεκλαμψία, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, λοίμωξη), συμβάματα κατά τον τοκετό, καθώς και μεταγεννητικά αίτια (σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, συχνά απονοϊκά επεισόδια, ευρύς ανοικτός βοτάλειος πόρος, συγγενής καρδιοπάθεια, σπληναιμία). Στα πρόωρα νεογνά οι μεταγεννητικοί παράγοντες παίζουν το μεγαλύτερο ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Όταν στην προωρότητα προστεθεί και ο παράγοντας της ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης (Intrauterine Growth Retardation-IUGR, βάρος γέννησης $<10^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση για τη ηλικία κύησης), τότε ο κίνδυνος της ΥΙΒ αυξάνεται λόγω αυξημένης πιθανότητας περιγεννητικής ασφυξίας των νεογνών αυτών, η οποία σχετίζεται με ανεπάρκεια του πλακούντα, μειωμένα αποθέματα γλυκόζης στη καρδιά, στο ήπαρ και στον εγκέφαλο και αδυναμία αύξησης της εγκεφαλικής παροχής κατά το υποξικό stress του φυσιολογικού τοκετού.

Η παθογένεια της ΠΛ είναι σύνθετη και σχετίζεται με διάφορους αλληλοεπιδρώντες παράγοντες, οι οποίοι οδηγούν στην ισχαιμία της περικοιλιακής περιοχής και στη βλάβη της ιδιαίτερα ευάλωτης λευκής ουσίας:

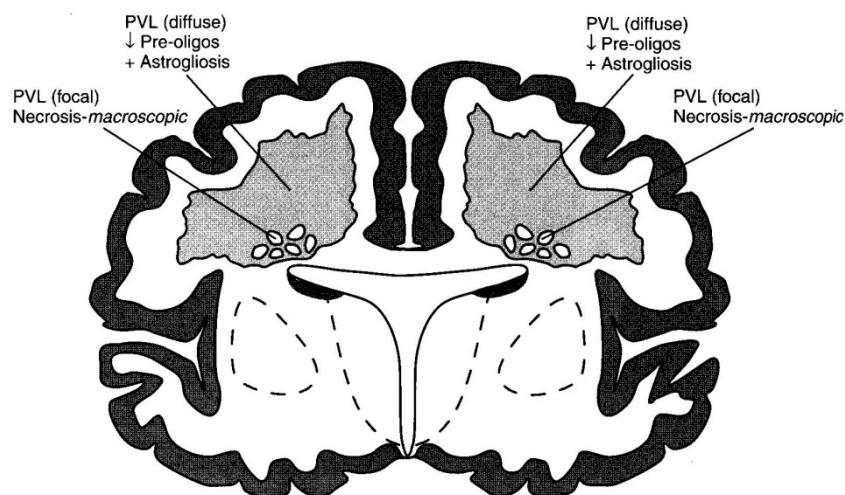
1) Παράγοντες που αφορούν στην ιδιόμορφη αιμάτωση της εν τω βάθει περικοιλιακής λευκής ουσίας των πρόωρων: ο εστιακός τύπος της βλάβης παρατηρείται σε περιοχές της λευκής ουσίας που αρδεύονται από μακρούς διττραίνοντες κλάδους κυρίως της μέσης, και

λιγότερο της πρόσθιας και της οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας. Στις 24-28 εβδομάδες κύησης, οι κλάδοι αυτοί είναι ακρεμνώνες, έχουν δηλαδή ελάχιστους παράπλευρους κλάδους και αναστομώσεις και καταλήγουν στην εν τω βάθει περικοιλιακή λευκή ουσία. Είναι χαρακτηριστικό ότι κάποια πρόωρα με εστιακή ΠΛ, εμφανίζουν ανάγγειες περιοχές στην περιοχή της νέκρωσης. Φαίνεται ότι ο βαθμός της ισχαιμίας που απαιτείται για να προκληθεί εστιακή νέκρωση ποικίλλει και εξαρτάται από το βαθμό ανάπτυξης του περικοιλιακού αγγειακού δικτύου, ο οποίος σχετίζεται με την ηλικία κύησης του πρόωρου νεογνού. Η παθογένεια της διάχυτης βλάβης σχετίζεται με την ανάπτυξη βραχέων διατιτραίνοντων αγγειακών κλάδων πιο περιφερικά, οι οποίοι εκτείνονται στην υποφλοιώδη λευκή ουσία, είναι λίγοι σε αριθμό και έχουν ελάχιστες αναστομώσεις με τους μακριούς κλάδους. Από τις 32-40 εβδομάδες κύησης, αναπτύσσεται πλούσιο αναστομωτικό δίκτυο μεταξύ των μακρών και των βραχέων διατιτραίνουσών αρτηριών, γεγονός το οποίο οδηγεί σε μείωση των ευπαθών αρτηριακών μεθοριακών και τελικών ζωνών στην υποφλοιώδη και εν τω βάθει λευκή ουσία. Αντίθετα ο εγκεφαλικός φλοιός καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης, αιματώνεται από τις αναστομώσεις των μηνιγγικών αρτηριών (οι οποίες υποστρέφουν μετά την κύηση), με αποτέλεσμα να μην αποτελεί εντόπιση ισχαιμικών βλαβών στα πρόωρα.



Σχήμα 3. Στεφανιαία τομή του εγκεφάλου όπου απεικονίζονται αριστερά η αιμάτωση της εν τω βάθει περικοιλιακής λευκής ουσίας και δεξιά οι δύο τύποι της περικοιλιακής λευκομαλάννυσης. (Από Volpe JJ. Neurology of the newborn. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2008).

Στην ιδιομορφία του αγγειακού δικτύου του πρόωρου προστίθεται και ο παράγοντας της άρδευσης της λευκής ουσίας από μικρότερη ποσότητα αίματος, γεγονός που την κάνει ακόμη πιο ευπρόσβλητη στις πτώσεις της εγκεφαλικής αιματικής ροής και της πίεσης. Πάντως η εστιακή βλάβη, που προσβάλλει όλα τα κυτταρικά στοιχεία, φαίνεται ότι σχετίζεται με πιο σοβαρού βαθμού ισχαιμία, ενώ η πιο περιφερική, διάχυτη βλάβη, που προσβάλλει τα πρόδρομα ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα σχετίζεται με λιγότερο σοβαρή ισχαιμία.



Σχήμα 4. Σοβαρή περικοιλιακή λευκομαλάκυνση που χαρακτηρίζεται από μακροσκοπικές εστιακές νεκρωτικές βλάβες που εξελίσσονται σε κύστεις και από διάχυτη αστρογλοΐωση και έλλειψη πρόδρομων ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων. (Από Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2008).

2) Εγκεφαλική ισχαιμία-ανεπάρκεια του μηχανισμού αυτορρύθμισης των εγκεφαλικών αγγείων: τα πολύ πρόωρα και ιδιαίτερα τα πάσχοντα νεογνά, αδυνατούν να ρυθμίσουν την εγκεφαλική τους ροή, η οποία είναι απόλυτα εξαρτώμενη από τις διακυμάνσεις της αρτηριακής τους πίεσης. Ακόμη όμως και αν ο μηχανισμός αυτορρύθμισης των εγκεφαλικών αγγείων λειτουργεί, η σοβαρή αγγειοσύσπαση στον εγκέφαλο (όπως στην υποκαπνία) ή/και η σοβαρή συστηματική υπόταση οδηγούν σε μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής με αποτέλεσμα ΠΛ. Επιπρόσθετα, η λευκή ουσία έχει περιορισμένη ικανότητα αγγειοδιαστολής σε καταστάσεις όπου ενεργοποιείται η αναερόβια γλυκόλυση όπως στην υποξαιμία. Η σχέση της ΠΛ με παθολογίες που επιπλέκονται με ισχαιμία όπως σοβαρή συγγενής καρδιοπάθεια, εξωσωματική οξυγόνωση, σοβαρή υποκαπνία και σοβαρή συστηματική υπόταση είναι πλέον εδραιωμένες³⁰.

3) Αυξημένη ευπάθεια της λευκής ουσίας: τα πρόδρομα ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα, που βρίσκονται σε αφθονία στη λευκή ουσία των προώρων, είναι τα κύρια κύτταρα-στόχος στην

ΠΛ. Τα κύτταρα αυτά είναι πιο ευαίσθητα από τα ώριμα ολιγοδενδροκύτταρα στις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και στη γλουταμίνη που υπερπαράγονται στην ισχαιμία-επαναιμάτωση, καθώς και στις κυτοκίνες που απελευθερώνονται στην ενδομήτρια φλεγμονή. Η ευπάθεια αυτή εξαρτάται σαφώς από το στάδιο ωρίμανσής τους και φαίνεται να οφείλεται και στην ανεπάρκεια των ενδογενών αντιοξειδωτικών μηχανισμών στο πρόωρο. Αυτός είναι και ο λόγος που η ΠΛ δεν απαντάται στον εγκέφαλο όπου η ωρίμανση των ολιγοδενδροκυττάρων και η μυελίνωση έχουν ολοκληρωθεί. Η ευαισθησία επίσης των πρόδρομων ολιγοδενδροκυττάρων συνδέεται και με την ενεργό απόκτηση σιδήρου κατά τη διαφοροποίησή τους. Ίσως η αυξημένη πιθανότητα συνύπαρξης ΠΛ και ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, να σχετίζεται με την τοπική αύξηση της συγκέντρωσης μη δεσμευμένου με πρωτεΐνες, σιδήρου που προέρχεται είτε από το ενδοκοιλιακό αίμα, είτε από τον ελεύθερο σίδηρο που απελευθερώνεται από τη φερριτίνη των εγκεφαλικών κυττάρων σε συνθήκες οξέωσης και υποξίας^{31,32}. Στη δυσμενή δράση των κυτοκινών αποδίδεται και η απώλεια μέρους του όγκου της φαιάς ουσίας που παρατηρείται στην ΠΛ. Επίσης, μελέτες σε πειραματόζωα απέδειξαν ότι η υποθρεψία και κυρίως η στέρηση των απαραίτητων λιπαρών οξέων, έχει καταστροφικές συνέπειες στην ανάπτυξη της λευκής ουσίας³³.

Κλινική εκδήλωση στη νεογνική ηλικία:

Η διάγνωση της ΥΙΒ στηρίζεται κατ' αρχήν στο ιστορικό και στη λεπτομερή νευρολογική εξέταση. Η νευρολογική συνδρομή εξαρτάται από την τοπογραφία της βλάβης. Πάντως, περισσότερα γνωρίζουμε για τα μακροπρόθεσμα επακόλουθα της νόσου παρά για τα αντίστοιχα κατά τη νεογνική περίοδο. Επιπρόσθετα, η κλινική διάγνωση στο πρόωρο νεογνό είναι συχνά δυσχερής, μιας και η κλινική εικόνα δεν είναι τόσο τυπική όσο στο τελειόμηνο και η νευρολογική του εξέταση εξαρτάται κατά πολύ από την ηλικία κύησης και τη βαρύτητα της κλινικής του εικόνας από συνοδά προβλήματα. Η αναγνώριση της παρουσίας παθολογικών νευρολογικών σημείων στα πρόωρα νεογνά, προϋποθέτει την άριστη γνώση από τον εξεταστή, των φυσιολογικών ευρημάτων στις διάφορες ηλικίες κύησης. Το φυσιολογικό νεογνό των 28 εβδομάδων για να αφυπνιστεί χρειάζεται κάποιο ερέθισμα. Στις 32 εβδομάδες κύησης, το πρόωρο αφυπνίζεται αυτόματα, αλλά το ζωηρό κλάμα κατά της περιόδους αφύπνισης είναι σπάνιο. Μόνο στις 40 εβδομάδες υπάρχουν διακριτές περίοδοι ύπνου και εγρήγορσης. Έτσι, είναι δύσκολη η αξιολόγηση του επιπέδου συνείδησης και εγρήγορσής του πρόωρου νεογνού. Η περιοδική αναπνοή, είναι πιθανότερο να είναι παθολογικό εύρημα στο τελειόμηνο νεογνό, παρά στο πρόωρο των 32 εβδομάδων. Η αντίδραση της κόρης στο φως είναι απύσχα στις 28 εβδομάδες και σπάνια στις 32-34 εβδομάδες. Η υποτονία των άνω άκρων είναι αναμενόμενο

εύρημα στις 28 ή 32 εβδομάδες, αλλά παθολογική στο τελειόμηνο. Η αυθόρμητη κινητικότητα εξελίσσεται προοδευτικά έως την τελειόμηνη ωριμότητα από τα κάτω προς τα άνω άκρα, με αποτέλεσμα η αδυναμία των άνω άκρων στο πρόωρο νεογνό να πρέπει να αξιολογείται με μεγάλη προσοχή.

Στην εκλεκτική νέκρωση των νευρώνων που σχετίζεται με παρατεταμένη και σοβαρή υποξία, προσβάλλονται όλοι οι νευράξονες. Το επίπεδο της συνείδησης διαταράσσεται, λόγω της συμμετοχής στη βλάβη των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Τα πρόωρα εμφανίζουν συχνά γενικευμένους τονικούς σπασμούς, που μιμούνται θέση αποφλοιώσης ή απεγκεφαλισμού και που προέρχονται από υποφλοιώδεις δομές στα βασικά γάγγλια, το θάλαμο ή το μέσο εγκέφαλο. Η μυϊκή αδυναμία και υποτονία στα πρόωρα, αφορά στα κάτω άκρα και προκαλείται από βλάβη στο φλοιό ή στα πρόσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού. Το κλινικό αυτό σημείο είναι πολύ δύσκολο να αναγνωριστεί στο άρρωστο και ασταθές πρόωρο νεογνό. Οι οφθαλμοκινητικές διαταραχές, η έλλειψη θηλαστικών και καταποτικών κινήσεων και οι κινήσεις της γλώσσας οφείλονται σε βλάβες των πυρήνων των κρανιακών νεύρων στο στέλεχος και ενώ είναι χαρακτηριστικά κλινικά σημεία στο τελειόμηνο νεογνό, στο πρόωρο μπορεί απλώς να οφείλονται στην ηλικία κύησης.

Στο εστιακό έμφρακτο, το προεξάρχον σύμπτωμα στη νεογνική περίοδο μπορεί να είναι οι εστιακοί σπασμοί, αντίπλευρα της βλάβης.

Η κλινική διάγνωση της ΠΛ είναι ακόμη πιο δύσκολη, λόγω και της συχνής συνύπαρξής της με άλλες βλάβες όπως αιμορραγίες και βλάβες των νευρώνων. Τα πρόωρα νεογνά με ΠΛ I^{ου} και II^{ου} βαθμού δεν εμφανίζουν παθολογικά νευρολογικά ευρήματα στη νεογνική περίοδο και επομένως δεν μπορούν να διαγνωσθούν κλινικά. Νεογνά με ΠΛ III^{ου} και IV^{ου} βαθμού, εμφανίζουν τις πρώτες εβδομάδες ζωής αδυναμία στα κάτω άκρα, η οποία σπάνια διακρίνεται, υποτονία και λήθαργο. Στη συνέχεια βελτιώνονται για 4-6 εβδομάδες και μετά εμφανίζουν τη χαρακτηριστική παθολογική εικόνα με ευερεθιστότητα, έντονη κάμψη των άνω άκρων και έκταση των κάτω, ανώμαλη κινητικότητα με κινήσεις συχνά στερεοτυπικές και τρόμο.

Διάγνωση-Απεικόνιση:

Η απεικόνιση του νεογνικού εγκεφάλου με το υπερηχογράφημα και τη μαγνητική τομογραφία, αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την εδραίωση της διάγνωσης, την παρακολούθηση της εξέλιξης των βλαβών και των νευροπαθολογικών επακόλουθων αυτών, προσφέροντας σημαντικές πληροφορίες και στην πρόγνωση.

Το υπερηχογράφημα εγκεφάλου, με τα πλεονεκτήματα που διαθέτει, αποτελεί την αρχική απεικονιστική μέθοδο για την προσέγγιση και παρακολούθηση της ΥΙΒ, παρά την περιορισμένη ευαισθησία του σε πολλούς τύπους βλαβών. Από τις μείζονες νευροπαθολογικές βλάβες, η εξέταση είναι χρήσιμη στην αναγνώριση της βλάβης των βασικών γαγγλίων και του θαλάμου, της περικοιλιακής λευκομαλάκυνσης και λιγότερο της εστιακής ή πολυεστιακής ισχαιμικής βλάβης στην πορεία των μεγάλων εγκεφαλικών αγγείων. Το US δεν είναι αξιόπιστο στη διάγνωση της εκλεκτικής νέκρωσης των νευρώνων του φλοιού και του εγκεφαλικού στελέχους, αφού οι βλάβες αυτές είναι είτε πολύ περιορισμένες, είτε πολύ περιφερικές για ν' απεικονισθούν.

Στο διάχυτο τύπο της εκλεκτικής νέκρωσης των νευρώνων, οι ισχαιμικές αλλοιώσεις του φλοιού στους μετωπιαίους λοβούς και της υποφλοιώδους λευκής ουσίας, αναδεικνύονται καλύτερα με τη χρήση υψίσυχνων γραμμικών ηχοβολέων 10 MHz, ενώ οι αλλοιώσεις της παρεγκεφαλίδας και του φλοιού στους ινιακούς, κροταφικούς και βρεγματικούς λοβούς με ηχοβολείς μικρότερης συχνότητας 5 MHz και έλεγχο από την οπίσθια και την οπισθοπλάγια πηγή. Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια εμφανίζουν διάσπαρτες περιοχές αυξημένης ηχογένειας δίκην «patchwork». Εντοπισμένες περιοχές αυξημένης ηχογένειας μπορεί ν' απεικονίζονται και στο φλοιό, στην υποφλοιώδη λευκή ουσία, τα βασικά γάγγλια και στην παρεγκεφαλίδα. Στην ανατομική θέση των ισχαιμικών περιοχών, αργότερα δημιουργούνται πορεγκεφαλικές κύστεις ή ατροφία.

Στην εστιακή ή πολυεστιακή ισχαιμική βλάβη στην πορεία των μεγάλων εγκεφαλικών αγγείων, η οποία είναι σπάνια βλάβη στα πρόωρα νεογνά, υπερηχογραφικά στο οξύ στάδιο ενός αρτηριακού εμφράκτου ανευρίσκεται αυξημένη ηχογένεια στην πορεία του προσβληθέντος αγγείου, συνηθέστερα της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και κυρίως της αριστερής. Σε 6-12 εβδομάδες, οι αλλοιώσεις γίνονται υποηχογενείς, αφού περάσουν από ένα στάδιο ετερογενούς εμφάνισης, γνωστής και σαν εικόνα «σκακιού». Μακροπρόθεσμα, στην ανατομική θέση της βλάβης δημιουργούνται μία ή περισσότερες κύστεις, που μπορεί να επικοινωνούν με τις κοιλίες. Οι στεφανιαίες τομές, με έμφαση στις περιοχές κατανομής της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, είναι οι ενδεικνυόμενες, παρότι η ευαισθησία του υπερηχογραφήματος στη βλάβη αυτή δεν είναι ακριβώς γνωστή.

Το υπερηχογράφημα είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στην απεικόνιση της ΠΛ, κυρίως στον εστιακό τύπο. Η βλάβη απεικονίζεται ακόμη καλύτερα όταν είναι αιμορραγική. Στο διάχυτο τύπο της βλάβης, η μέθοδος έχει περιορισμένη διαγνωστική ικανότητα.

Θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι η λευκή ουσία των πρόωρων νεογνών παρουσιάζει ορισμένες ιδιαιτερότητες, λόγω της αυξημένης περιεκτικότητάς της σε νερό και της ενεργούς μετανάστευσης των νευρογλοιακών κυττάρων. Έτσι φυσιολογικά, η ηχογένεια της λευκής ουσίας στα πρόωρα είναι αυξημένη και μάλιστα ανάλογα με την προωρότητά του (όσο πιο πρόωρο, τόσο πιο αυξημένη). Αυτή η φυσιολογικά αυξημένη ηχογένεια της λευκής ουσίας (flash), διαφέρει από το αρχικό στάδιο της ΠΛ (flares), και χαρακτηρίζεται από το δίκην βεντάλιας σχήμα της, τα ασαφή όριά της, την παρουσία λεπτών γραμμών στο εσωτερικό της και κυρίως από τη μικρού βαθμού αύξηση της ηχογένειας, μικρότερη από αυτή των χοριοειδών πλεγμάτων.

Η υπερηχογραφική εξέλιξη της εστιακής ΠΛ είναι η εξής: οι οξείες βλάβες εμφανίζονται 24-48 ώρες μετά το ισχαιμικό επεισόδιο και για μία εβδομάδα. Είναι συνηθέστερα αμφοτερόπλευρες και συμμετρικές ηχογένειες ραχιαία και πλάγια των έξω γωνιών των πλαγίων κοιλιών, συνήθως δηλαδή οπίσθια. Στις στεφανιαίες τομές, με ελαφρά οπίσθια γωνίωση του ηχοβολέα, οι βλάβες απεικονίζονται καλύτερα, αφού στις τομές αυτές απεικονίζεται η περιτριγωνική περιοχή. Στις παραοβελιαίες τομές, οι ηχογένειες μπορεί να κατανέμονται διάχυτα στην περικοιλιακή λευκή ουσία ή να ανευρίσκονται στις συνήθεις περιοχές της ΠΛ, όπως την περιοχή του τριγώνου των πλαγίων κοιλιών και τα πρόσθια κέρατα στο επίπεδο του τρήματος του Monro. Οι ηχογένειες στις οπίσθιες βρεγματικές και στις βρεγματοϊνιακές περιοχές, παρότι περιοχές προτίμησης της ΠΛ, πρέπει να ερμηνεύονται με πολύ προσοχή αφού είναι συχνό εύρημα στα φυσιολογικά πρόωρα νεογνά. Η αύξηση της ηχογένειας της λευκής ουσίας για να θεωρηθεί παθολογική (echodensities ή echogenicities στη βιβλιογραφία), πρέπει: η ηχογένειά της να είναι ίσης ή μεγαλύτερης έντασης από αυτή των χοριοειδών πλεγμάτων, τα όριά της να είναι σαφή με νεφελοειδή ή κηλιδώδη απεικόνιση, να μην υπάρχουν λεπτές γραμμές στο εσωτερικό της, να εμφανιστεί 24-48 ώρες μετά το ισχαιμικό επεισόδιο και να παραμείνει για 1 έως 2 εβδομάδες. Οι ηχογένειες μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με τη έντασή τους (συγκρινόμενες με την ηχογένεια των χοριοειδών πλεγμάτων), με το χρόνο έναρξής τους, με τη διάρκειά τους (παροδικές ή παρατεταμένες > 7 ημέρες) και την εξέλιξή τους. Το νευροπαθολογικό ανάλογο της οξείας βλάβης είναι η νέκρωση με υπεραιμία και/ή αιμορραγία, μεγέθους > 1 εκατοστό. 1-3 εβδομάδες μετά, η χαρακτηριστική εξέλιξη της ηχογένειας της ΠΛ είναι ο σχηματισμός πολλαπλών, μικρών κύστεων (cysts ή echolucencies στη βιβλιογραφία), οι οποίες ανιχνεύονται με το υπερηχογράφημα αν είναι μεγαλύτερες ή ίσες από 3 χιλιοστά, δίνοντας μια εικόνα «σαν Ελβετικό τυρί». Το νευροπαθολογικό ανάλογο του σχηματισμού των κύστεων είναι η ιστική νέκρωση. Οι κύστες αυτές, 1-3 μήνες μετά, συνήθως συρρικνώνονται

και εξαφανίζονται ή συνενώνονται μεταξύ τους και με την πλάγια κοιλία, έχοντας ως επακόλουθο, όταν είναι πολλαπλές και ευμεγέθεις, την ex-vacuo διάταση των κοιλιών (ή κοιλιομεγαλία) κυρίως στα οπίσθια κέρατα και την αύξηση του εύρους της μέσης ημισφαίρειας σχισμής και του εξωεγκεφαλικού χώρου, ως αποτέλεσμα της ατροφίας της λευκής ουσίας. Το νευροπαθολογικό ανάλογο των βλαβών είναι η γλοίωση και η υπολειπόμενη μυελίνωση.

Στο διάχυτο τύπο της ΠΛ μπορεί να αναπτυχθούν μικρές κύστεις στην υποφλοιώδη μοίρα της λευκής ουσίας οι οποίες πολύ δύσκολα ανιχνεύονται με το υπερηχογράφημα, ακόμη και με τη χρήση υψίσυχνου, γραμμικού ηχοβολέα. Συνηθέστερα οι κύστεις δεν είναι ορατές και το αποτέλεσμα είναι η κοιλιομεγαλία, η οποία υποδηλώνει την απώλεια όγκου της λευκής ουσίας που προκαλείται από την υπολειπόμενη μυελίνωση, λόγω της προσβολής του πρόδρομου ολιγοδενδροκυττάρου. Σπάνια μπορεί ν' αναπτυχθούν κύστεις και στο μεσολόβιο. Λέπτυνση του μεσολοβίου παρατηρείται στο διάχυτο τύπο της ΠΛ λόγω απώλειας της λευκής ουσίας.

Η κατάταξη του βαθμού της ΠΛ που χρησιμοποιείται από τους περισσότερους στη βιβλιογραφία είναι αυτή της De Vries (1992):

- Περικοιλιακή Λευκομαλάκυνση I^{ου} βαθμού: οι παροδικές περικοιλιακές ηχογένειες που επιμένουν πέρα των 7 ημερών.
- Περικοιλιακή Λευκομαλάκυνση II^{ου} βαθμού: οι περικοιλιακές ηχογένειες που εξελίσσονται σε μικρές κύστεις, οι οποίες συνήθως εντοπίζονται μετωποβρεγματικά.
- Περικοιλιακή Λευκομαλάκυνση III^{ου} βαθμού: οι περικοιλιακές ηχογένειες που εξελίσσονται σε εκτεταμένες κύστεις, οι οποίες εντοπίζονται κυρίως βρεγματοινικά.
- Περικοιλιακή Λευκομαλάκυνση IV^{ου} βαθμού: οι ηχογένειες που εκτείνονται εν τω βάθει στη λευκή ουσία και εξελίσσονται σε εκτεταμένες υποφλοιώδεις κύστεις.

Η συμβολή του υπερηχογραφήματος στη διάγνωση της ΠΛ είναι η εξής:

1. Η κατάταξη του βαθμού της βλάβης
2. Η παρακολούθηση της εξέλιξης της βλάβης σε κυστεοποίηση, για την οποία πρέπει να γίνονται επαναλαμβανόμενα υπερηχογραφήματα τις πρώτες 4 εβδομάδες. Να σημειωθεί ότι όταν η ΠΛ είναι εντοπισμένη (II^{ου} βαθμού), οι κυστικές αλλοιώσεις ανιχνεύονται κυρίως μετά την 20^η ημέρα ζωής, ενώ όταν πρόκειται για εκτεταμένες βλάβες (III^{ου} βαθμού), οι κύστεις μπορεί να εμφανιστούν μετά την πρώτη εβδομάδα ζωής.
3. Η διάγνωση πιθανής ενδομήτριας προέλευσης της βλάβης. Δεδομένου ότι η κυστεοποίηση της βλάβης συμβαίνει σε απόσταση από την ισχαιμία, κυστεοποιημένες βλάβες αμέσως

μετά τη γέννηση στο αρχικό υπερηχογράφημα ή στην πρώτη εβδομάδα ζωής, υποδεικνύουν ενδομήτρια βλάβη.

4. Η διαφορική διάγνωση με το Περικοιλιακό Αιμορραγικό Έμφρακτο το οποίο είναι σχεδόν πάντα ασύμμετρο και συνηθέστερα ετερόπλευρο, σύστοιχα με την ΕΑ. Στις σπάνιες περιπτώσεις που είναι αμφοτερόπλευρο, το μεγαλύτερο ΠΑΕ αναπτύσσεται σύστοιχα με τη μεγαλύτερου βαθμού ΕΑ. Εντοπίζεται συνήθως μετωπιαία ή βρεγματικά, σπανιότερα ινιακά (πίσω από το τρίγωνο των πλαγίων κοιλιών) και ακόμη πιο σπάνια κροταφικά και η εξέλιξή του είναι η δημιουργία πορεγκεφαλικής κύστης. Η περικοιλιακή λευκομαλάκυνση είναι συνηθέστερα αμφοτερόπλευρη και συμμετρική, σπάνια συνοδεύεται από ενδοκοιλιακή αιμορραγία και εξελίσσεται σε κύστεις που εξαφανίζονται, με τελική εικόνα αυτή της διάτασης των κοιλιών. Προβλήματα μπορεί να προκύψουν στην ερμηνεία των υπερηχογραφικών ευρημάτων, στη σπάνια περίπτωση μιας ασύμμετρης εκτεταμένης περικοιλιακής λευκομαλάκυνσης, που μπορεί να συνοδεύεται από ενδοκοιλιακή αιμορραγία.

Παρά την αποδεδειγμένη αξία του υπερηχογραφήματος στη διάγνωση και παρακολούθηση της περικοιλιακής λευκομαλάκυνσης, υπάρχουν πολύ περιορισμοί που αφορούν τόσο στην ευαισθησία όσο και στην ειδικότητά του. Πάνω από το 70% της περικοιλιακής βλάβης της λευκής ουσίας, δεν ανιχνεύεται με το υπερηχογράφημα. Οι βλάβες αυτές, δεν είναι μόνο του διάχυτου τύπου με τη γλοιώση και την υπολειπόμενη μυελίνωση, αλλά και οι μικρές εστιακές νεκρώσεις, που είναι < 1 εκατοστό. Επιπρόσθετα οι μικρές κύστεις, λόγω της προοδευτικής υποχώρησής τους, μπορεί να μη διαγνωσθούν αν το US δε γίνεται συχνά¹⁰. Εκτός από το παραπάνω πρόβλημα που αφορά στην ευαισθησία, το πρόβλημα με την ειδικότητα είναι ότι οι ηχογένειες, ιδιαίτερα στις οπίσθιες βρεγματικές και βρεγματο-ινιακές περιοχές (περιοχές προτίμησης της ΠΛ), είναι πολύ συχνές στα πρόωρα νεογνά χωρίς παθολογία. Το πιο κρίσιμο υπερηχογραφικό εύρημα που διαχωρίζει τις παροδικές, καλοήθεις ηχογένειες είναι η εξέλιξή τους ή μη σε κύστεις ή/και σε κοιλιακή διάταση, λόγω απώλειας λευκής ουσίας. Τα δύο αυτά ευρήματα είναι καθοριστικά για την εμφάνιση νευρολογικών ελλειμμάτων. Κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι οι κύστεις που εντοπίζονται στις οπίσθιες περιοχές έχουν χειρότερη πρόγνωση²⁹.

Η μαγνητική τομογραφία, αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση της ΥΙΒ γενικά και ιδιαίτερα της ΠΛ. Το ισχυρό πλεονέκτημα της έξοχης απεικόνισης των ανατομικών δομών, μετριάζεται κάπως από την έκθεση του συχνά επιβαρυσμένου και άρρωστου νεογνού στο μαγνητικό πεδίο και το σχετικά μεγάλο χρόνο για τη γνωμάτευσή της. Η

συμβατική MRI απεικονίζει τις βλάβες από τις πρώτες 3-4 ημέρες και ιδανικά την 8^η ημέρα, ενώ η Diffusion Weighted Imaging (DWI), είναι πιο ευαίσθητη στην ανάδειξη των βλαβών, τις οποίες μπορεί να απεικονίσει από τις πρώτες 24-48 ώρες ζωής^{11,12,14}. Το σήμα της DWI στις προσβληθείσες περιοχές είναι αυξημένης έντασης, λόγω της μειωμένης διάχυσης του νερού. Παρόλα αυτά, για τη διενέργεια MRI τις πρώτες ημέρες ζωής, απαιτείται η ύπαρξη μαγνητικού τομογράφου μέσα στη ΜΕΝΝ, αφού συνήθως τα νεογνά αυτά είναι σε ασταθή κλινική κατάσταση και η μεταφορά τους αντενδείκνυται. Η ίδια ακολουθία υπερέχει στην απεικόνιση των εστιακών ισχαιμικών βλαβών, κυρίως στην περιοχή κατανομής της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, οι οποίες χαρακτηρίζονται από μειωμένης έντασης σήμα στις T1 ακολουθίες¹³.

Στη διάγνωση της ΠΛ, η MRI χρησιμοποιήθηκε από τα μέσα της δεκαετίας του '80. Την εποχή εκείνη, η MRI γινόταν κατά τη διάρκεια του 1^{ου} ή του 2^{ου} χρόνου ζωής, στα παιδιά που εκδήλωναν σημεία εγκεφαλικής παράλυσης. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα οι δημοσιευμένες μελέτες τότε, ν' αφορούν σε παιδιά με σπαστική διπληγία, που δεν είχαν υποβληθεί σε υπερηχογράφημα. Με την ευρεία εφαρμογή της, η MRI συνέβαλε σημαντικά στην αναγνώριση της διάχυτης βλάβης της λευκής ουσίας ως τη σαφώς συχνότερη βλάβη.

Στην πρώιμη νεογνική περίοδο, η ΠΛ χαρακτηρίζεται από εστίες περικοιλιακά χαμηλής έντασης σήματος στις T1 ακολουθίες και υψηλής έντασης σήματος στις T2 ακολουθίες. Στις περιοχές αυτές μπορεί να σχηματιστούν κύστες οι οποίες τελικά προκαλούν διάταση των πλαγίων κοιλιών, κυρίως στην οπίσθια βρεγματική λευκή ουσία, παρακείμενη στα ινιακά κέρατα. Επιπρόσθετα, στην οξεία/υποξεία φάση μπορεί να απεικονίζονται εστίες υψηλής έντασης σήματος στην T1, αν συνυπάρχει αιμορραγία. Η DWI είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην πρώιμη ανάδειξη της ΠΛ, πριν την απεικόνισή της στη συμβατική MRI και πριν την ανεύρεση των κύστεων στο US. Χαρακτηρίζεται από εστίες υψηλής έντασης σήματος, λόγω περιορισμένης διάχυσης.

Πρώτος ο Baker το 1988, περιέγραψε την κλασσική τριάδα των ευρημάτων στην MRI της τελειόμηνης ωριμότητας στα πρόωρα με ΠΛ: 1) κοιλιομεγαλία με ανώμαλο περίγραμμα του σώματος και του τριγώνου των πλάγιων κοιλιών, 2) μειωμένη ποσότητα της λευκής ουσίας, ιδιαίτερα στο επίπεδο του τριγώνου, που μπορεί να επεκτείνεται στο ημιοξειδές κέντρο, 3) βαθιές αύλακες πλησίον των κοιλιών. Τα ευρήματα αυτά αναγνωρίζονται και στις T1 και στις T2 ακολουθίες. Το αυξημένο σήμα στις T2 ακολουθίες υποδεικνύει εστίες πιθανής γλοιώσης. Ο Baker τόνισε την πιθανή παρουσία μιας περιοχής φυσιολογικά αυξημένου σήματος στις T2 ακολουθίες, ραχιαία και πάνω από το τρίγωνο των πλαγίων κοιλιών, η οποία δεν πρέπει να θεωρείται περιοχή γλοιώσης. Οι περιοχές αυτές αναφέρονται ως «τελικές ζώνες» και περιέχουν

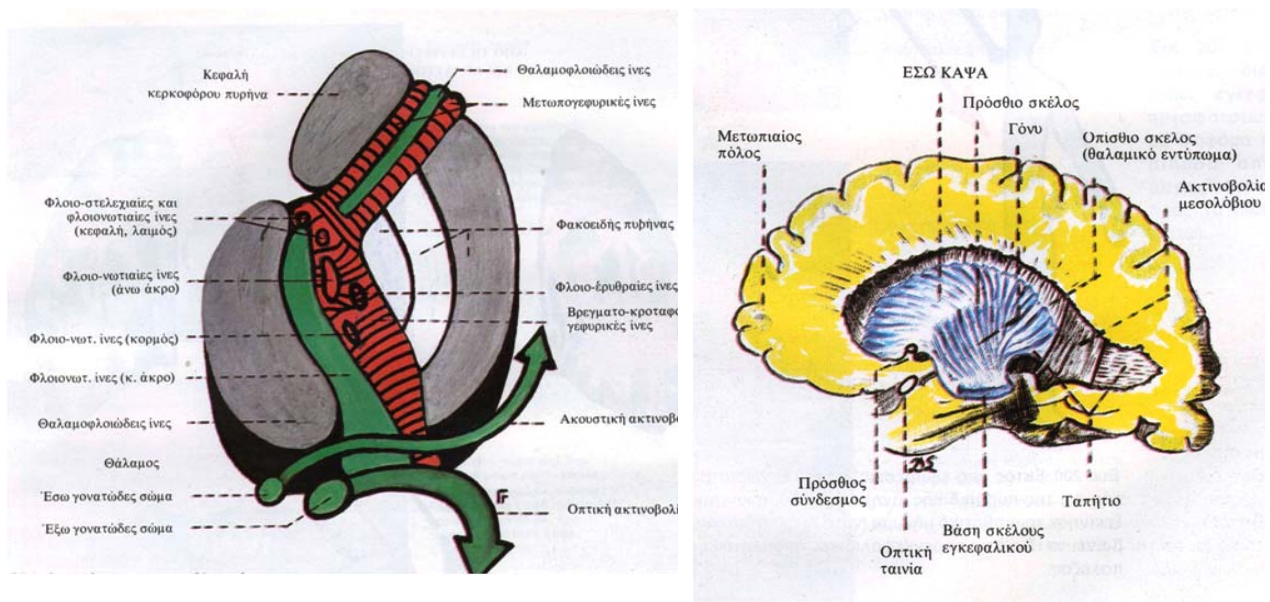
λιγότερους μυελινοποιημένους νευράξονες κατά τη διάρκεια της πρώτης δεκαετίας ζωής. Διαχωρίζονται από τις πλάγιες κοιλίες από μια λεπτή παρυφή φυσιολογικής μυελίνης και έτσι διαφοροδιαγιγνώσκονται από το παθολογικό σήμα της ΠΛ, κατά προτίμηση στις στεφανιαίες τομές. Επίσης δε συνοδεύονται από απώλεια λευκής ουσίας και το μέγεθος των κοιλιών είναι φυσιολογικό.

Η MRI μετά τη νεογνική περίοδο, είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην απεικόνιση όλων των βλαβών της ΥΙΒ που εμφανίζουν τα πρόωρα νεογνά. Η εκλεκτική νέκρωση των νευρώνων του φλοιού, απεικονίζεται ευκρινώς. Η ατροφία του θαλάμου και των βασικών γαγγλίων, ειδικά του κελύφους του φακοειδούς πυρήνα, που συχνά συνοδεύονται από αυξημένης έντασης σήμα στις T2 ακολουθίες, είναι έκδηλα κυρίως στα παιδιά με εξωπυραμιδική συνδρομή. Τα επακόλουθα της ΠΛ, (η τριάδα που περιέγραψε ο Baker) είναι παρόντα σε πρακτικά όλα τα παιδιά που υποβάλλονται αργότερα σε MRI, λόγω εμφάνισης εγκεφαλικής παράλυσης και κυρίως σπαστικής διπληγίας.

Η πλειοψηφία των πρόωρων νεογνών στην τελειόμηνη ωριμότητα, έχουν εστίες διάχυτης έντονης αύξησης της έντασης του σήματος (Diffuse Excessive High Signal Intensity-DEHSI) στη λευκή ουσία, στις T2 ακολουθίες. Οι μεταβολές αυτές είναι συνήθως πιο έκδηλες περικοιλιακά, αλλά ενίοτε ανευρίσκονται σε όλη την έκταση της λευκής ουσίας. Το εύρημα αυτό θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει διάχυτη βλάβη της λευκής ουσίας και αποδεικνύει ότι ο διάχυτος τύπος της ΠΛ είναι πολύ συχνότερος από ότι πιστεύαμε. Συνήθως συνδυάζεται με απεικονιστικά ευρήματα εγκεφαλικής ατροφίας, διάτασης των κοιλιών και διεύρυνσης του υπαραχνοειδούς χώρου³⁴. Η ομάδα της Rutherford προτείνει το εξής σύστημα ταξινόμησής του DEHSI: α) απόν στη λευκή ουσία, β) παρόν αλλά κυρίως περικοιλιακά, γ) παρόν και επεκτείνεται στην υποφλοιώδη λευκή ουσία³⁵. Να σημειωθεί ότι η οπτική εκτίμηση αυτού του ευρήματος είναι εξαιρετικά δύσκολη και υποκειμενική³⁶. Το γεγονός αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη νέων μεθόδων, που επιτρέπουν την πιο αντικειμενική εκτίμηση του. Συγκεκριμένα, με τη DWI, μετρώνται οι συντελεστές διάχυσης (Apparent Diffusion Coefficients-ADCs) που υπολογίζουν την κίνηση των μορίων του νερού. Η DWI, έδειξε αυξημένες τιμές ADCs στη λευκή ουσία των πρόωρων με DEHSI, συγκριτικά με πρόωρα με φυσιολογική λευκή ουσία. Επιπρόσθετα, οι τιμές αυτές ήταν συγκρίσιμες με αυτές πρόωρων με έκδηλη παθολογία της λευκής ουσίας, όπως ΠΛ ή ΠΑΕ. Ακόμη δεν είναι ξεκάθαρο το τι προκαλεί την αύξηση των ADC τιμών στη DEHSI. Ίσως να οφείλεται στο κυτταροτοξικό οίδημα, στη βλάβη των ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων ή στη μείωση της διαμέτρου των νευραξόνων. Η DEHSI

αποτελεί μια από τις πολλές διαφορές του εγκεφάλου του πρόωρου νεογνού στην τελειόμηνη ωριμότητα και του τελειόμηνου νεογνού.

Η ΠΛ σχετίζεται με καθυστέρηση ή μόνιμη βλάβη της μυελίνωσης, που πιθανά οφείλεται στην εκτεταμένη νέκρωση της νευρογλοίας και στη δυσλειτουργία των ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων. Η μυελίνωση της λευκής ουσίας εκτιμάται στο οπίσθιο σκέλος της έσω κάψας. Η έσω κάψα περιλαμβάνει τις κυριότερες κινητικές και αισθητικές οδούς από και προς το φλοιό, το στέλεχος και το νωτιαίο σωλήνα. Νευρικές ίνες από το θάλαμο περνούν από αυτή, συνδέοντας τις περισσότερες περιοχές του φλοιού.



Σχήμα 5. Αριστερά η έσω κάψα με τις προβλητικές της ίνες και τα παρακείμενα, σε οριζόντια-οβελιαία διατομή. Δεξιά σχηματική αποκάλυψη εκ των έσω, στο δεξιό εγκεφαλικό ημισφαίριο, της έσω κάψας, μετά την αφαίρεση του κερκοφόρου πυρήνα (κυρίως της κεφαλής του) και του θαλάμου. (Από Ι. Δ. ΒΛΑΧΟΣ, Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και αισθητήρια, Παρισιάνος 1985).

Η έσω κάψα είναι ζωτικής σημασίας και οι βλάβες της έχουν σοβαρές συνέπειες κυρίως στην κινητική εξέλιξη αλλά και στις γνωστικές, οπτικές και νευροαισθητηριακές ικανότητες²⁷. Η μυελίνωση του ΟΣΕΚ, γίνεται ιστολογικά στις 32-35 εβδομάδες, αλλά είναι πολύ καλά ορατή ως υψηλής έντασης σήμα στις T1 ακολουθίες και στην IRFSE, στην τελειόμηνη ωριμότητα (36-38 εβδομάδες). Αποτελεί ένα άριστο δείκτη της ωρίμανσης του εγκεφάλου. Η απουσία ή η υπολειπόμενη μυελίνωση του ΟΣΕΚ, στη συμβατική MRI, είναι ένας πολύ καλός προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση απώτερων νευρολογικών προβλημάτων λόγω της ΥΙΒ. Η ασυμμετρία του ΟΣΕΚ, που έπεται των εστιακών παρεγχυματικών βλαβών στα εγκεφαλικά ημισφαίρια,

σχετίζεται με ημιπληγία. Πρόσφατα, οι τεχνικές DWI και DTI, επέτρεψαν τη λεπτομερέστερη απεικόνιση της ωρίμανσης και της συνδεσμολογίας της έσω κάψας.

Στην MRI του πρόωρου νεογνού στην τελειόμηνη ωριμότητα, έχουν αναγνωριστεί και κάποιες στικτές αλλοιώσεις της λευκής ουσίας (punctuate white matter lesions), οι οποίες χαρακτηρίζονται κυρίως από υψηλής έντασης σήμα στις T1 ακολουθίες και συχνά, αλλά όχι πάντα, από χαμηλής έντασης σήμα στις T2 ακολουθίες. Η κατανομή αυτών των βλαβών, που είναι μάλλον αιμορραγικές/ισχαιμικές και όχι αμιγώς αιμορραγικές, δεν περιορίζεται μόνο στην περικολιακή λευκή ουσία. Παρατηρούνται επίσης κατά μήκος της οπτικής ακτινοβολίας και στη λευκή ουσία του ημιοσφαιρικού κέντρου. Εξελίσσονται σε περιοχές γλοίωσης. Η νευροαναπτυξιακή εξέλιξη φαίνεται να σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα, με τον αριθμό των εστιακών βλαβών.

Δύο νέοι τύποι μαγνητικών τομογραφιών, η τρισδιάστατη ογκομετρική (quantitative volumetric) MRI και η Diffusion Tensor MRI (DTI) υπόσχονται πολλά στην παροχή επιπρόσθετων πληροφοριών σε σχέση με τις επιπτώσεις της ΠΛ και γενικά της ΥΙΒ στην ανάπτυξη του εγκεφάλου. Οι ποσοτικές αυτές τεχνικές χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του εγκεφάλου του πρόωρου στην τελειόμηνη ωριμότητα και του πρόωρου στην εφηβεία. Παρέχουν αντικειμενικές και αναπαραγώγιμες μετρήσεις, που θα βελτιώσουν τη γνώση μας σε σχέση με την ανάπτυξη του εγκεφάλου και τη συσχέτιση των βλαβών με τα νευροαναπτυξιακά επακόλουθα. Με την ογκομετρική MRI στην τελειόμηνη ωριμότητα, αποδείχθηκε ακόμη και κατά 50% μείωση του όγκου της μυελινοποιημένης λευκής ουσίας σε πρόωρα νεογνά. Περίπου τα μισά από αυτά παρουσίαζαν μόνο το διάχυτο τύπο της ΠΛ η οποία ανιχνεύτηκε μόνο στην MRI και όχι στο US. Η DTI αντίστοιχα, με τη δυνατότητα της εκτίμησης μικροδομικών ανωμαλιών, έδειξε μειωμένη ανισοτροπία στη λευκή ουσία, γεγονός συμβατό με τη βλάβη των πρόδρομων ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων, που αποτελούν τα κύτταρα-στόχο της διάχυτης ΠΛ^{36,37}. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε σοβαρή μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας του φλοιού, εύρημα που δείχνει ότι η ΠΛ διαταράσσει την μελλοντική ανάπτυξη του φλοιού και πιθανά τη μελλοντική γνωστική απόδοση.

Έκβαση:

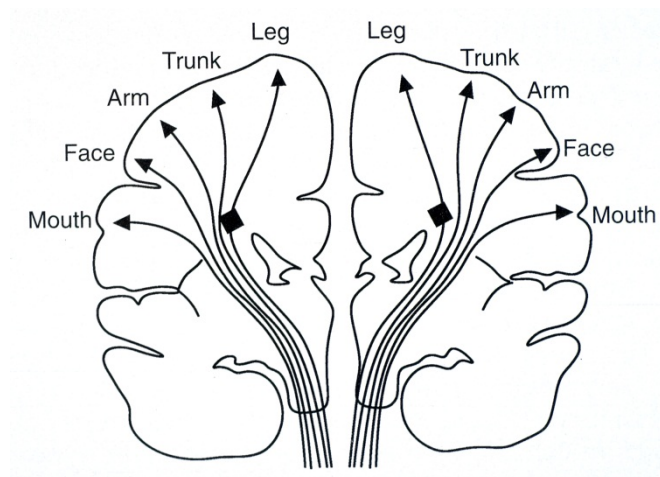
Τα απώτερα νευροαναπτυξιακά προβλήματα, όπως άλλωστε και η πρώιμη νευρολογική συνδρομή, εξαρτώνται από την τοπογραφία της βλάβης. Η εξέλιξη της MRI, επέτρεψε την καλύτερη και λεπτομερέστερη χαρτογράφηση των βλαβών σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου,

ενώ με το πλεονέκτημα της έξοχης διαφοροποίησης των μαλακών ιστών, διευκόλυνε τη απεικόνιση λεπτών βλαβών της λευκής ουσίας που δεν είναι ορατές στο υπερηχογράφημα.

Στο διάχυτο τύπο της εκλεκτικής νέκρωσης των νευρώνων, όλες οι νευρολογικές εκδηλώσεις μπορεί να παρατηρηθούν σε διάφορους βαθμούς βαρύτητας. Η νοητική καθυστέρηση είναι το βέβαιο επακόλουθο, λόγω κυρίως της βλάβης του φλοιού. Η σπαστική τετραπληγία οφείλεται σε βλάβη στο φλοιό και στην πυραμιδική οδό. Οι σπασμοί είναι συχνή εκδήλωση. Μειωμένη οπτική αντίληψη συχνά συνυπάρχει, λόγω βλάβης του οπτικού φλοιού και της οπτικής ακτινοβολίας. Η μειοψηφία των παιδιών εμφανίζει διαταραχές της ακοής λόγω συμμετοχής του πυρήνα του κοχλιακού νεύρου. Οι δυσκολίες στη σίτιση αφορούν σε βλάβη του στελέχους. Όταν υπάρχει αμφοτερόπλευρη συμμετοχή των βασικών γαγγλίων και των θαλάμων με άθικτη πυραμιδική οδό, μπορεί η βλάβη να εκδηλωθεί με χοριοαθέτωση και δυστονία, που είναι όμως σπάνιες στα πρόωρα. Η συμμετοχή της παρεγκεφαλίδας, οδηγεί στην αταξία. Η υπερκινητικότητα και η διάσπαση προσοχής που παρατηρούνται σε λιγότερο προσβεβλημένα παιδιά, ίσως σχετίζονται με την προσβολή νευρώνων του δικτυωτού σχηματισμού ή των βασικών γαγγλίων. Να σημειωθεί ότι η εκλεκτική νέκρωση των νευρώνων, σε άλλοτε άλλο βαθμό, συνυπάρχει με όλους τους άλλους τύπους βλαβών της YIE.

Στο εστιακό έμφρακτο, η ημιπληγία είναι το προφανές πιθανό νευρολογικό επακόλουθο. Δυστυχώς, γίνεται κλινικά έκδηλη μετά τους 6 μήνες ζωής, γι' αυτό και η κλινική εξέταση τόσο στην τελειόμηνη ωριμότητα όσο και στους πρώτους μήνες της ζωής αποτυγχάνει να την αναγνωρίσει. Το γεγονός αυτό καθιστά την αξία της απεικόνισης της βλάβης με την MRI, ακόμη πιο σημαντική.

Το σοβαρότερο και συχνότερο επακόλουθο της εστιακής ΠΛ στα πρόωρα νεογνά, είναι η σπαστική διπληγία. Η κινητική αυτή διαταραχή χαρακτηρίζεται από τη σπαστική παράλυση των άκρων, με επικρατέστερη προσβολή των κάτω άκρων. Η τοπογραφία της εστιακής βλάβης περιλαμβάνει την περιοχή της λευκής ουσίας που διασχίζεται από τις κατιούσες ίνες του κινητικού φλοιού. Αυτές που αφορούν στη λειτουργία των κάτω άκρων είναι πιθανότερο να προσβληθούν από την περικοιλιακή εντόπιση της νέκρωσης.



Σχήμα 6. Σχηματικό διάγραμμα της πορείας των φλοιονωτιαίων οδών στον κινητικό φλοιό, στην περικοιλιακή περιοχή και στην έσω κάψα. Η εντόπιση της περικοιλιακής λευκομαλάνυνσης (τετράγωνα) εξηγεί την προσβολή κυρίως των κάτω άκρων. (Από Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2008).

Πιο εκτεταμένες βλάβες, με πλάγια επέκταση στο ημιωοειδές κέντρο και στον ακτινωτό στέφανο προσβάλλουν και τα άνω άκρα καθώς και τις γνωστικές λειτουργίες. Προσβολή της οπτικής ακτινοβολίας και του οπτικού φλοιού προκαλούν προβλήματα όρασης. Ενώ η σχέση της ΠΛ με τα κινητικά ελλείμματα είναι ξεκάθαρη, δεν ισχύει το ίδιο για τα γνωστικά προβλήματα. Φαίνεται ότι στην πιο σοβαρή σπαστική διπληγία με συμμετοχή του ενός ή και των δύο άκρων, η ύπαρξη γνωστικών ελλειμμάτων είναι πιθανότερη. Το πρόβλημα είναι ακόμη μεγαλύτερο όσον αφορά στην ηπιότερη διάχυτη, μη κυστική βλάβη της λευκής ουσίας που προσβάλλει προβολικές ίνες που συνδέουν τις οπτικές, ακουστικές και σωματοαισθητηρικές λειτουργίες. Η προσβολή αυτών των ινών έχει ως αποτέλεσμα διαταραχές στον οπτικοκινητικό συντονισμό, μαθησιακές δυσκολίες και διάσπαση προσοχής, επηρεάζοντας έμμεσα τη γνωστική εξέλιξη. Αυτές οι ειδικές νοητικές δυσκολίες έχουν περιγραφεί σε παιδιά χωρίς κανένα κινητικό πρόβλημα ή με κινητική δυσλειτουργία χωρίς σπαστικότητα. Πιθανολογείται ότι σχετίζονται με διαταραχή στην ανάπτυξη της λευκής ουσίας, στη μυελίνωση και στη μετέπειτα οργάνωση των νευρώνων του φλοιού. Με την ακριβέστερη απεικόνιση της έκτασης και της θέσης των βλαβών της ΠΛ και ειδικά του διάχυτου τύπου, με την MRI (κυρίως τη DWI), έγινε δυνατή η όλο και καλύτερη συσχέτιση της με πιο ήπια νευροαναπτυξιακά προβλήματα, που είναι όμως καθοριστικά για τη μετέπειτα ζωή ενός παιδιού που γεννήθηκε πρόωρα.

Η πρόγνωση στα νεογνά με ΠΛ εξαρτάται από το βαθμό της βλάβης. Στην Ι^{ου} και ΙΙ^{ου} βαθμού η πρόγνωση είναι γενικά καλύτερη. Στην περικοιλιακή ηχογένεια που η βλάβη δεν κυστεοποιείται, όταν λύεται μέσα σε 7-10 ημέρες, οι νευρολογικές επιπτώσεις είναι πιο σπάνιες. Αν επιμείνει για περισσότερο από το διάστημα αυτό, είναι πιθανό να οδηγήσει σε παροδική δυστονία, αδεξιότητα, ή ήπια σπαστική διπληγία. Στην ΠΛ ΙΙ^{ου} βαθμού, 10% των νεογνών παρουσιάζουν ήπια σπαστική διπληγία, και 50% παροδική δυστονία. Στην ΠΛ ΙΙΙ^{ου} και ΙV^{ου} βαθμού, η εξέλιξη εξαρτάται από την έκταση και την εντόπιση της βλάβης. Όλα τα παιδιά θα παρουσιάσουν εγκεφαλική παράλυση, με συχνότερη εκδήλωση τη σπαστική διπληγία. Πιο εκτεταμένες βλάβες προκαλούν σπαστική τετραπληγία, που αφορά σε βλάβη των κινητικών ινών και των άνω άκρων. Εκτεταμένες βλάβες που περιλαμβάνουν την οπτική ακτινοβολία, έχουν ως αποτέλεσμα προβλήματα όρασης (μειωμένη όραση κεντρικής αιτιολογίας). Όταν οι βλάβες φτάνουν μέχρι το φλοιό, θα συνυπάρχουν διάφορου βαθμού νοητικές δυσκολίες. Επιπρόσθετα, τα παιδιά αυτά μπορεί να παρουσιάσουν κρίσεις επιληψίας και προβλήματα συμπεριφοράς. Τα παιδιά με ΠΛ ΙΙΙ^{ου} βαθμού, θα εκδηλώσουν όλα εγκεφαλική παράλυση (80% διπληγία και 20% τετραπληγία), 30% νοητική υστέρηση, 30% σπασμούς και προβλήματα όρασης με ποσοστό 80% στραβισμού. Στην ΠΛ ΙV^{ου} βαθμού, όλα τα παιδιά θα εκδηλώσουν εγκεφαλική παράλυση (100% τετραπληγία) 60% νοητική υστέρηση, 50% σπασμούς και προβλήματα όρασης με ποσοστό 70% φλοιώδους τύφλωσης. Η διάχυτη μη κυστική βλάβη της λευκής ουσίας συνδέεται, εκτός από ήπια κινητικά προβλήματα, με γνωστικές δυσλειτουργίες, διαταραχές της συμπεριφοράς, δυσκολίες στην οπτική αντίληψη και στον οπτικοκινητικό συντονισμό, μαθησιακές δυσκολίες και διάσπαση προσοχής.

Η βαρύτητα της κινητικής αναπηρίας εξαρτάται από την έκταση της βλάβης στα βασικά γάγγλια, ενώ η νοητική καθυστέρηση εξαρτάται από τη συμμετοχή του φλοιού και της λευκής ουσίας. Αλλά και η βλάβη της παρεγκεφαλίδας συμμετέχει στα πολλαπλά νευρολογικά ελλείμματα της ΠΛ.

Η ίδια η προωρότητα είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της υποξικής-ισχαιμικής εγκεφαλικής βλάβης, αν ληφθεί υπόψη ότι στην ΠΛ, που είναι η πιο συχνή βλάβη στα πρόωρα, οφείλονται τα περισσότερα μεταγενέστερα κινητικά και γνωστικά προβλήματα. Τα ποσοστά επιβίωσης των πρόωρων νεογνών με βάρος γέννησης <1500 γρ είναι σήμερα 85-90%. Από τα νεογνά που επιβιώνουν, 5-10% θα εκδηλώσουν εγκεφαλική παράλυση και 25-50% διάφορα γνωστικά προβλήματα και διαταραχές της συμπεριφοράς που θα οδηγήσουν αργότερα σε σοβαρά προβλήματα στο σχολείο. Παρότι το ποσοστό των νευρολογικών δυσκολιών στα νεογνά αυτά δεν άλλαξε τα τελευταία χρόνια, η επίπτωση και ο απόλυτος αριθμός των παιδιών

με προβλήματα αυξήθηκε, λόγω της αύξησης των ποσοστών επιβίωσης. Στις προοπτικές μελέτες που υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία, στις οποίες οι ασθενείς εκτιμώνται με απεικόνιση του εγκεφάλου στη νεογνική περίοδο και με νευροαναπτυξιακή εκτίμηση στο follow-up, είναι έκδηλη η σχέση της περικοιλιακής βλάβης της λευκής ουσίας με τις δυσκολίες των παιδιών. Τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τις μελέτες αυτές είναι εξαιρετικά ενδιαφέροντα: Η συχνότητα της εγκεφαλικής παράλυσης, δείχνει να μειώνεται ελαφρώς κατά τα πρώτα 4-5 έτη της ζωής, λόγω των προγραμμάτων πρόωπης παρέμβασης και της πλαστικότητας του εγκεφάλου. Αντίθετα, η συχνότητα των γνωστικών προβλημάτων αυξάνεται. Τα προβλήματα συμπεριφοράς όπως η διάσπαση προσοχής και η υπερκινητικότητα, συνεισφέρουν σημαντικά και ως ανεξάρτητοι παράγοντες στις ακαδημαϊκές δυσκολίες. Επίσης πολλά περισσότερα από τα νεογνά που επιβιώνουν, εμφανίζουν προβλήματα γνωστικά και συμπεριφοράς χωρίς εγκεφαλική παράλυση, από ότι κινητικά προβλήματα. Το γεγονός αυτό οφείλεται σε μεγάλο μέρος στις επιπτώσεις της διάχυτης βλάβης της λευκής ουσίας, της φαιάς ουσίας και της παρεγκεφαλίδας. Επιπρόσθετα, η τύφλωση που προκαλείται από την αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, σχετίζεται με μεγάλο βαθμό αναπηρίας. Ενδιαφέρον είναι ότι οι κοινωνικοοικονομικοί (π.χ. το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας), οι περιβαλλοντικοί παράγοντες καθώς και το φύλο (χειρότερη έκβαση στα αγόρια) παίζουν εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην τελική έκβαση του παιδιού.

3. ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

3.1 ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΤΕΛΕΙΟΜΗΝΗ ΩΡΙΜΟΤΗΤΑ

Η κλινική νευρολογική εξέταση είναι απαραίτητη προκειμένου να εκτιμήσει τη λειτουργικότητα του νεογνού και να αναγνωρίσει το νεογνό υψηλού κινδύνου για δυσμενή νευροαναπτυξιακή έκβαση.

Το νευρικό σύστημα του νεογνού είναι σε μία δυναμική κατάσταση ταχείας ανάπτυξης. Οποιαδήποτε κλινική εξέταση πρέπει να εκτιμά όχι μόνο τις παθολογικές αποκλίσεις, αλλά και το στάδιο της ωρίμανσης του νευρικού συστήματος. Επιπρόσθετα, σε κάθε προσπάθεια πρόγνωσης της έκβασης του νεογνού πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η τεράστια δυνατότητα λύσης και αντιστάθμισης των βλαβών, η οποία είναι τόσο μεγαλύτερη όσο πιο πρόωρο είναι το νεογνό. Δεν πρέπει επίσης να αγνοείται η τεράστια επίδραση του εξωμήτριου περιβάλλοντος στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος.

Αντίθετα με παλαιότερες απόψεις, γνωρίζουμε πολύ καλά πια ότι ένα τελειόμηνο νεογνό και ένα πρόωρο νεογνό στην τελειόμηνη ωριμότητα διαφέρουν σε πολλά κλινικά νευρολογικά σημεία.

Το 1981 οι Dubowitz L. και Dubowitz V. δημοσίευσαν μια συστηματοποιημένη μέθοδο για τη νευρολογική εκτίμηση του πρόωρου και του τελειόμηνου νεογνού (Neonatal Neurological Examination)³⁸. Η μέθοδος αυτή συγκεντρώνει τα εξής πλεονεκτήματα: είναι απλή και αντικειμενική ακόμη και όταν γίνεται από μη εξειδικευμένο προσωπικό, γίνεται τόσο σε πρόωρα όσο και σε τελειόμηνα νεογνά και μάλιστα σε σύντομο χρόνο (περίπου 15 λεπτά) και είναι κατάλληλη για επανειλημμένες εκτιμήσεις του νεογνού. Μπορεί επίσης να συσχετίσει συγκεκριμένες βλάβες του νεογνικού εγκεφάλου με παθολογικά κλινικά σημεία, με αποτέλεσμα να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στον κλινικό γιατρό. Για όλους τους παραπάνω λόγους, είναι η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη εξέταση τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο, για περισσότερα από 20 χρόνια. Το 1998 η μέθοδος αναθεωρήθηκε από την ίδια ομάδα, αφαιρώντας λιγότερο χρήσιμα σημεία και προσθέτοντας νέα που θεωρήθηκαν ευκολότερα στην εκτίμησή τους και καλύτερης προγνωστικής αξίας (Hammersmith Neonatal Neurological Examination)³⁹. Η σημαντικότερη ίσως διαφορά ήταν η προσθήκη του τομέα «Μοτίβα Μυϊκού Τόνου» (Tone Patterns), που αφορά στον τόνο του κορμού και των άκρων και που αποδείχθηκε ιδιαίτερα χρήσιμος στην πρόωμη αναγνώριση νεογνών με νευρολογικές ανωμαλίες.

Η νευρολογική αυτή εξέταση περιλαμβάνει πλέον 6 τομείς και 34 συνολικά σημεία που καταγράφονται σε μια συγκεκριμένη φόρμα που διαθέτει επεξηγήσεις και διαγράμματα:

1) Θέση και Τόνος

Εκτιμώνται 10 σημεία: θέση, επαναφορά άνω άκρου, έλξη άνω άκρου, επαναφορά άνω άκρου, έλξη κάτω άκρου, ιγνυακή γωνία, έλεγχος κεφαλής-εκτατικός τόνος, έλεγχος της κεφαλής-καμπτικός τόνος, υστέρηση κεφαλής, οριζόντια ανάρτηση.

2) Μοτίβα Μυϊκού Τόνου

Εκτιμώνται 5 σημεία: καμπτικός τόνος στην έλξη, καμπτικός τόνος στην ύπτια θέση, εκτατικός τόνος κάτω άκρων, εκτατικός τόνος αυχένα στην καθιστή θέση, εκτατικός τόνος αυχένα στην οριζόντια θέση.

3) Αντανακλαστικά

Εκτιμώνται 6 σημεία: τενόντια αντανακλαστικά, αντανακλαστικό θηλασμού, παλαμιαία σύλληψη, πελματιαία σύλληψη, αντανακλαστικό τοποθέτησης άκρου ποδός, αντανακλαστικό Moro.

4) Κινήσεις

Εκτιμώνται 3 σημεία: ποσότητα και ποιότητα κινήσεων, ανύψωση κεφαλής στην πρηνή θέση.

5) Παθολογικά σημεία

Εκτιμώνται 3 σημεία: παθολογικές θέσεις άκρας χειρός ή μεγάλου δακτύλου άκρου ποδός, τρόμος, ξαφνιάσματα.

6) Προσανατολισμός και Συμπεριφορά

Εκτιμώνται 7 σημεία: κινήσεις οφθαλμών, ακουστικός προσανατολισμός, οπτικός προσανατολισμός, εγρήγορση, ευερεθιστότητα, ικανότητα να παρηγορείται, κλάμα.

Πρέπει να σημειωθεί ότι επειδή κάποια από τα κλινικά νευρολογικά σημεία επηρεάζονται από την κατάσταση στην οποία βρίσκεται το νεογνό (ύπνος ή ηρεμία κλάμα, πλήρης εγρήγορση), υπάρχει μια πρόσθετη στήλη στη φόρμα στην οποία καταγράφεται το στοιχείο αυτό (state). Η σειρά της κλινικής εξέτασης στη φόρμα είναι ιδανική για ένα νεογνό που αρχικά κοιμάται και σταδιακά αφυπνίζεται. Μία δεύτερη στήλη επιτρέπει την καταγραφή της ασυμμετρίας κάποιου κλινικού σημείου (asymmetry), η οποία είναι ιδιαίτερα σημαντική σε κάποιες βλάβες όπως εγκεφαλικό έμφρακτο, βλάβες των κατώτερων κινητικών νευρώνων.

Οι κύριοι στόχοι της νευρολογικής εξέτασης είναι η συσχέτιση της νευρολογικής εικόνας του νεογνού με τις βλάβες στην απεικόνιση, η δυνατότητα διαδοχικής εκτίμησής του και η ανάδειξη παθολογικών σημείων με σκοπό την πρόγνωση. Παρόλα αυτά, για λόγους κυρίως ερευνητικούς, υπάρχει σύστημα βαθμολόγησης. Η φόρμα περιλαμβάνει από 3 έως 5

στήλες για κάθε κλινικό σημείο. Η στήλη που δείχνει καλύτερα την απάντηση του νεογνού κυκλώνεται και βαθμολογείται ανάλογα με τον αριθμό της από 1-5. Αυτό αντιστοιχεί στην αδρή βαθμολογία (raw score) η οποία μετατρέπεται σε ιδανική βαθμολογία (optimality score): 1 (optimal), 0,5 (borderline), 0 (suboptimal), ανάλογα με το αν το raw score είναι πάνω από τη 10^η εκατοστιαία θέση, μεταξύ 5^{ης} και 10^{ης}, ή κάτω από την 5^η αντίστοιχα. Το συνολικό ιδανικό αποτέλεσμα (total optimality score), υπολογίζεται αθροίζοντας τα επιμέρους αποτελέσματα. Το άθροισμα κυμαίνεται από 0 έως μέγιστο 34, αν σε όλα τα σημεία δόθηκε η ιδανική βαθμολογία (πάνω από τη 10^η εκατοστιαία θέση). Για τα τελειόμehνα νεογνά βαθμολογία $\geq 30,5$ θεωρείται φυσιολογική. Μιας και η συγκεκριμένη νευρολογική εξέταση και κυρίως η βαθμολόγηση της είναι σταθμισμένη σε υγιή τελειόμehνα νεογνά, προέκυψε το ερώτημα ακόμη και από τους δημιουργούς της, αν η ίδια βαθμολόγηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στα πρόωρα νεογνά στην τελειόμehνη ωριμότητα, στα οποία ούτως ή άλλως είναι δύσκολο να καθοριστούν τα «φυσιολογικά» ευρήματα.

Για το σκοπό αυτό, οι Mercuri και συν. (ομάδα Hammersmith)⁴⁰, σε μία μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2003, εξέτασαν στην τελειόμehνη ωριμότητα 157 χαμηλού κινδύνου πρόωρα νεογνά, 25-34 εβδομάδων, με υπερηχογράφημα φυσιολογικό ή με ελάσσονες βλάβες (παροδικές ηχογένειες ή αιμορραγίες της βλαστικής στοιβάδας στις πρώτες 2 εβδομάδες ζωής και απουσία παρεγχυματικής βλάβης ή σημείων ατροφίας στην τελειόμehνη ωριμότητα). Στόχοι τους ήταν να καθοριστούν: το εύρος των νευρολογικών κλινικών ευρημάτων στα πρόωρα νεογνά στην τελειόμehνη ωριμότητα, η σχέση των ευρημάτων με την ηλικία κύησης και οι πιθανές διαφορές των πρόωρων με υγιή τελειόμehνα νεογνά που εξετάστηκαν τις πρώτες ημέρες ζωής. Ο μέσος όρος της ιδανικής βαθμολογίας των πρόωρων νεογνών ήταν 26,4, ενώ μόνο 26 νεογνά (17%) είχαν βαθμολογία $\geq 30,5$. Τα πρόωρα νεογνά στην τελειόμehνη ωριμότητα είχαν πολύ μεγαλύτερο εύρος κλινικών ευρημάτων κυρίως σε σχέση με το μυϊκό τόνο και τη συμπεριφορά και λιγότερο με τα μοτίβα μυϊκού τόνου και τα αντανακλαστικά. Η ποικιλομορφία των ευρημάτων δεν είχε σχέση με την ηλικία κύησης ούτε με τα ευρήματα του US. Τα πρόωρα είχαν ελαττωμένο τόνο των καμπτήρων μυών των άκρων, με λιγότερο έντονη κάμψη κυρίως των άνω αλλά και των κάτω άκρων στην έλξη και στην επαναφορά. Όσον αφορά στην εκτίμηση του ελέγχου της κεφαλής στην καθιστή θέση, τα πρόωρα είχαν ελαττωμένο τόνο των εκτεινόντων μυών του αυχένα. Σε σχέση με την συμπεριφορά, ήταν πιο ευερέθιστα με μεγαλύτερο ποσοστό ζωηρών αντανακλαστικών, ξαφνιασμάτων και τιναγμάτων. Η οπτική συμπεριφορά ήταν πιο ποικίλη, αλλά ο αριθμός των προώρων που μπορούσε να παρακολουθήσει έναν πλήρη κύκλο, ήταν σαφώς μεγαλύτερος. Είναι αξιοσημείωτο ότι παρότι μόνο το 17% των νεογνών είχε

βαθμολογία $\geq 30,5$, όλα τα νεογνά της μελέτης ήταν φυσιολογικά στην ηλικία των 18 μηνών. Επομένως οι χαμηλότερες βαθμολογίες των φυσιολογικών πρόωρων δεν ήταν ενδεικτικές δυσμενούς έκβασης. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν τις δυσκολίες καθορισμού της «φυσιολογικής» νευρολογικής εξέτασης στο πρόωρο νεογνό.

Άλλοι προβληματισμοί που προέκυψαν ως προς τη μέθοδο, ήταν η ακρίβεια με την οποία μπορεί να ανιχνεύσει τα νευρολογικά προβλήματα και η προγνωστική αξία των ευρημάτων της για την απώτερη εξέλιξη του νεογνού. Έτσι, η ίδια ομάδα συγγραφέων επανέρχεται το 2008⁴¹, επεκτείνοντας την αρχική της μελέτη σε 380 χαμηλού κινδύνου πρόωρα νεογνά, με ηλικίες κύησης μεταξύ 25 και 35 εβδομάδων, με υπερηχογράφημα φυσιολογικό ή με ελάσσονες βλάβες και σε 85 πρόωρα με μείζονες υπερηχογραφικές βλάβες (ΠΛ, ΕΑ II -IV^{ου} βαθμού, διάταση των κοιλιών, μεθαιμορραγικός υδροκέφαλος και αρτηριακό έμφρακτο). Παρά το γεγονός ότι στα νεογνά που τελικά εκδήλωσαν εγκεφαλική παράλυση κάποια σημεία όπως η θέση και η οπτική εγρήγορση ήταν παθολογικά, είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον ότι οι ερευνητές δεν μπόρεσαν να συσχετίσουν κάποια συγκεκριμένα μοτίβα παθολογίας με τη σοβαρότητα της έκβασης. Έτσι, όπως οι ίδιοι τονίζουν, μεγαλύτερη σημασία έχει ο αριθμός των σημείων που βρίσκονταν έξω από την 90^η εκατοστιαία θέση. Τα πρόωρα με φυσιολογική έκβαση είχαν λιγότερα από 7 σημεία εκτός του αναμενόμενου, εκείνα που τελικά ανέπτυξαν διπληγία τουλάχιστον 7, ενώ εκείνα που τελικά ανέπτυξαν τετραπληγία πάνω από 12 σημεία. Να σημειωθεί ότι τα νεογνά που εκδήλωσαν ημιπληγία είχαν κι αυτά λιγότερα από 7 σημεία εκτός του αναμενόμενου. Είναι από πολλά χρόνια γνωστό, ότι η νευρολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα δεν αναγνωρίζει τα σημεία της ημιπληγίας. Και σε αυτή τη μελέτη, επιβεβαιώνεται ότι τα πρόωρα νεογνά στην τελειόμηνη ωριμότητα έχουν πολύ μεγαλύτερο εύρος κλινικών ευρημάτων σε σχέση με τα τελειόμηνα. Φαίνεται ότι τα παθολογικά ευρήματα στη νευρολογική εξέταση του τελειόμηνου νεογνού είναι σημαντικότερης προγνωστικής σημασίας, αφού αντανακλούν βλάβη του νευρικού συστήματος. Στα πρόωρα τα παθολογικά ευρήματα μπορεί να οφείλονται μόνο στην καθυστερημένη μυελίνωση με μεγάλες πιθανότητες υποχώρησης αυτών.

Σε μια άλλη μελέτη του 2004 των Woodward και συν.⁴², σε 66 πρόωρα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, μελετήθηκε η σχέση των βλαβών της λευκής και της φαιάς ουσίας στην MRI με τα νευρολογικά ευρήματα στην κατά Dubowitz εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα. Περίπου τα δύο τρίτα των νεογνών (62%) είχαν συνολική βαθμολογία κάτω του ιδανικού. Οι τομείς με τα περισσότερα παθολογικά ευρήματα ήταν ο τόνος, με υπερτονία και υποτονία (62%), η κατανομή και τα μοτίβα του μυϊκού τόνου (46%) και η ποιότητα των

αυθόρμητων κινήσεων (56%). Τα νεογνά επίσης χαρακτηρίζονταν από παθολογικό προσανατολισμό και συμπεριφορά (35%) και παθολογικά νευρολογικά ευρήματα όπως κάμψη του δακτύλου του άκρου ποδός, χέρια σε γροθιά και τινάγματα (35%). Οι βλάβες της λευκής ουσίας είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με χαμηλότερες βαθμολογίες στον τόνο και στα μοτίβα του μυϊκού τόνου και τάση για χαμηλότερες βαθμολογίες στα αντανακλαστικά. Οι βλάβες της φαιάς ουσίας είχαν λιγότερο στατιστικά σημαντική συσχέτιση με χαμηλότερες βαθμολογίες στον τόνο και στα μοτίβα του μυϊκού τόνου και τάση για χαμηλότερες βαθμολογίες στις αυθόρμητες κινήσεις και στη συμπεριφορά. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι οι βλάβες της λευκής ουσίας τείνουν να συσχετίζονται με κινητικά ελλείμματα, ενώ οι βλάβες της φαιάς μπορεί να είναι προγνωστικές πιο διάχυτων κινητικών και αναπτυξιακών δυσκολιών. Όσο πιο σοβαρή ήταν η εγκεφαλική βλάβη στην MRI, τόσο πιο χαμηλή ήταν η συνολική βαθμολογία. Χρησιμοποιώντας ως ιδανική βαθμολογία το 30,5, η ευαισθησία (88%) και η αρνητική προγνωστική αξία (92%) της εξέτασης ήταν υψηλές, ενώ η ειδικότητα (46%) και η θετική προγνωστική αξία (34%) ήταν χαμηλές. Έτσι, το 90% των νεογνών με σοβαρές βλάβες στην MRI, είχαν βαθμολογία κάτω του ιδανικού στη νευρολογική εξέταση. Παρόλα αυτά, ένας ικανός αριθμός (46%) νεογνών με φυσιολογική ή ήπια παθολογική μαγνητική τομογραφία χαρακτηρίστηκαν ως παθολογικά στη νευρολογική εξέταση. Μειώνοντας το όριο της ιδανικής βαθμολογίας (< 28) μειώθηκε η ευαισθησία της μεθόδου (56%) χωρίς κέρδος στην ειδικότητα (58%). Από τα παραπάνω φαίνεται ότι τουλάχιστον για τα νεογνά με παθολογική απεικόνιση, η χρήση του 30,5 ως όριο ιδανικής βαθμολογίας είναι σωστή.

Το 2009 οι Amess και συν.⁴³, εκτίμησαν την προγνωστική αξία της νευρολογικής εξέτασης και του υπερηχογραφήματος στην τελειόμηνη ωριμότητα σε μια μη επιλεγμένη ομάδα 102 πρόωρων νεογνών < 32 εβδ και < 1500 γρ, με διαφόρων βαθμών βλάβες στο US, σε σχέση με την έκβαση στη διορθωμένη ηλικία των 12 μηνών. Όταν η συνολική βαθμολογία των νεογνών της ομάδας στην τελειόμηνη ωριμότητα συγκρίθηκε με τη βαθμολογία υγιών τελειόμηνων νεογνών, στο 76,5% ήταν κάτω από την ιδανική, ενώ συγκρινόμενη με βαθμολογία χαμηλού κινδύνου πρόωρων νεογνών μόνο στο 13,7% ήταν κάτω από την ιδανική. Οι συγγραφείς αναγνώρισαν ένα κοινό μοτίβο κλινικών ευρημάτων στα πρόωρα της μελέτης: ήταν σε εγρήγορση, με λιγότερο κεκαμμένη θέση σε σχέση με τα τελειόμηνα. Η κάμψη ήταν μειωμένη στην έλξη και στην επαναφορά ιδιαίτερα στα άνω άκρα. Η ισορροπία των καμπτήρων και των εκτεινόντων μυών του αυχένα που παρατηρείται στα τελειόμηνα, δεν υπήρχε στα πρόωρα αφού η σύσπαση των καμπτήρων ήταν ασθενέστερη. Ο σπονδυλικός τόνος στην κοιλιακή αιώρηση ήταν επίσης μειωμένος. Στη διορθωμένη ηλικία των 12 μηνών το 15,3% των

νεογνών είχε βαθμολογία κάτω από την ιδανική (Hammersmith Infant Neurological Examination). Να σημειωθεί ότι τα προβλήματα στην όραση και την ακοή συνεισέφεραν σημαντικά στο ποσοστό αυτό. Επομένως οι κάτω του ιδανικού βαθμολογίες στην τελειόμηνη ωριμότητα, δεν ήταν προγνωστικές της βαθμολογίας στη διορθωμένη ηλικία των 12 μηνών (ευαισθησία 0,19%, αρνητική προγνωστική αξία 0,24%). Αντίθετα, η ιδανική βαθμολογία στην τελειόμηνη ωριμότητα παρέμενε ιδανική στους 12 μήνες (ειδικότητα 0,89%, θετική προγνωστική αξία 0,86%). Λόγω των παραπάνω ευρημάτων, οι συγγραφείς εκφράζουν τις επιφυλάξεις τους και προτείνουν επανειλημμένες νευρολογικές εκτιμήσεις ή μια εκτίμηση στη διορθωμένη ηλικία των 3 μηνών όταν τα γνήσια παθολογικά ευρήματα θα είναι πιο έκδηλα και τα προβλήματα λόγω θέσης ή καθυστέρησης της ωρίμανσης θα έχουν παρέλθει.

Από τις παραπάνω μελέτες, αλλά όπως και οι ίδιοι οι δημιουργοί της νευρολογικής εξέτασης σχολιάζουν³⁹, φαίνεται ότι τα πρόωρα νεογνά στην τελειόμηνη ωριμότητα έχουν πολύ μεγαλύτερο εύρος κλινικών ευρημάτων σε σχέση με τα τελειόμηνα, γεγονός που συχνά οφείλεται περισσότερο σε φυσιολογικά παρά σε παθολογικά αίτια. Τις πρώτες ημέρες ζωής το τελειόμηνο νεογνό έχει αυξημένο τόνο των καμπτήρων μυών δευτεροπαθώς, λόγω της πρόσφατης ενδομήτριας θέσης του, εύρημα που σταδιακά υποχωρεί 6 εβδομάδες μετά τη γέννηση. Αντίθετα, τα περισσότερα πρόωρα νεογνά δεν εκτίθενται σε σημαντική ενδομήτρια πίεση, οπότε είναι λιγότερο κεκαμμένα στη γέννηση. Επιπρόσθετα, περνούν τον περισσότερο χρόνο της νοσηλείας τους ξαπλωμένα σε πρηνή ή ύπτια θέση, ανάλογα με την παθολογία τους αλλά και την πολιτική της μονάδας όπου νοσηλεύονται, φέροντας καθετήρες, νάρθηκες ή οτιδήποτε μπορεί να εμποδίσει την κίνησή τους. Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μείωση της συχνότητας του ελαττωμένου τόνου των εκτεινόντων μυών του αυχένα (έλεγχος της κεφαλής στην καθιστή θέση), το οποίο μπορεί να αποδοθεί στο ότι όλο και λιγότερα νεογνά παραμένουν επί μακρόν διασωληνωμένα και άρα με μικρότερο περιορισμό στην κίνηση της κεφαλής, αλλά και στη σύγχρονη τάση της τοποθέτησης των πρόωρων σε σωστή θέση στη θερμοκοιτίδα χρησιμοποιώντας ειδικά μαξιλαράκια. Η ευερεθιστότητα και το μεγαλύτερο ποσοστό ζωηρών αντανακλαστικών, ξαφνιασμάτων και τιναγμάτων μπορεί να οφείλεται στην επίδραση του εξωμήτριου περιβάλλοντος όπως επίσης και ο καλύτερος οπτικός τους προσανατολισμός. Η καθυστερημένη μυελίνωση των υποφλοιονωτιαίων οδών είναι επίσης καθοριστικός παράγοντας για τις χαμηλότερες βαθμολογίες των πρόωρων νεογνών. Από τις 28 έως τις 40 εβδομάδες κύησης, ο παθητικός τόνος και η κάμψη των άκρων αυξάνονται με ουραιοκεφαλική φορά ως αποτέλεσμα της μυελίνωσης των μέσων υποφλοιονωτιαίων οδών. Τα κάτω άκρα κάμπτονται πρώτα, ακολουθούμενα από τ' άνω άκρα στις 36 περίπου εβδομάδες

κύησης. Οι καμπτήρες μύες του αυχένα καθίστανται ενεργοί μετά τις 36 εβδομάδες, με την έναρξη της μυελίνωσης των πλάγιων υποφλοιονωτιαίων οδών. Η φυσιολογική πρόοδος της ωρίμανσης στο πρόωρο νεογνό επιβραδύνεται από ένα συνδυασμό παραγόντων όπως περιβαλλοντική επίδραση, πτωχή θρέψη και συμβάματα όπως η σηψαιμία. Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι οι χαμηλότερες βαθμολογίες των φυσιολογικών πρόωρων δεν ήταν συνήθως ενδεικτικές δυσμενούς έκβασης. Παραμένει το ερώτημα αν συσχετίζονται με ελάσσονα κινητικά προβλήματα που συχνά ανιχνεύονται στα πρόωρα σε πιο μακροπρόθεσμα προγράμματα διαχρονικής παρακολούθησης.

Αναφέρονται οι σημαντικότερες διαφορές στην κλινική νευρολογική εξέταση του πρόωρου νεογνού σε σχέση τελειόμνηο:

- **Θέση και Τόνος:** όλα τα κλινικά σημεία εξαρτώνται από την ηλικία κύησης (εκτός από την έλξη του βραχίονα), αντανακλώντας την αύξηση του τόνου των καμπτήρων μυών στα άκρα και του τόνου του κορμού, όσο αυξάνει η ηλικία κύησης.
- **Θέση:** με την ωρίμανση, το νεογνό περνά από τη θέση έκτασης, σε μία με έκταση των άνω άκρων και κάμψη των κάτω άκρων, στη συνέχεια με κάμψη όλων των άκρων και τελικά με κάμψη και προσαγωγή όλων των άκρων. Τα περισσότερα πρόωρα στην τελειόμνηνη ωριμότητα έχουν μερικώς κεκαμμένη θέση και συχνά ασύμμετρο τονικό αντανακλαστικό του αυχένα (ιδιαίτερα τα πρόωρα μικρότερης ηλικίας κύησης).
- **Τόνος των άκρων:** ο τόνος των καμπτήρων είναι μικρότερος σε σχέση με τα τελειόμνηνα, περισσότερο στα άνω και λιγότερο στα κάτω άκρα.
- **Τόνος του κορμού και του αυχένα:** ο τόνος των καμπτήρων μυών του αυχένα υπάρχει από τις 28 εβδομάδες και σταδιακά ωριμάζει. Ο τόνος των εκτεινόντων μυών υπάρχει μόνο στην τελειόμνηνη ωριμότητα. Ο έλεγχος της κεφαλής είναι καλύτερος σε σχέση με τα τελειόμνηνα.
- **Κοιλιακή αιώρηση:** πολλά πρόωρα στην τελειόμνηνη ωριμότητα έχουν καλύτερο έλεγχο κεφαλής και κορμού από τα τελειόμνηνα, ενώ τα άκρα είναι συχνά σε έκταση. Το σημείο αυτό θέλει ιδιαίτερη προσοχή στη διαφορική διάγνωση του φυσιολογικού από τη σπαστικότητα.
- **Κινήσεις:** τόσο η ποιότητα όσο και η ποσότητα των κινήσεων μεταβάλλονται με την ωρίμανση. Από την αργή, ασύμμετρη κίνηση στροφής και τεντώματος του κορμού και των άκρων, που συχνά συνοδεύεται από γρήγορες επαναλαμβανόμενες, μεγάλου εύρους κινήσεις των άκρων (σαν μυόκλονος), σε ηπιότερες, εναλλασσόμενες κινήσεις κυρίως των άνω άκρων ιδιαίτερα μετά την 35η εβδομάδα.

- **Αντανεκλαστικά:** Μογο: τα πρόωρα στην τελειόμηνη ωριμότητα, παρουσιάζουν μικρότερη προσαγωγή από τα τελειόμηνα. Θηλασμός-κατάποση: είναι παρόν από τις 27-28 εβδομάδες, παρατηρείται καλύτερη συνέργεια με την κατάποση από τις 32-34 εβδομάδες. Η ωρίμανση της από του στόματος σίτισης, εξαρτάται πιο πολύ από το εξωμήτριο περιβάλλον.
- **Προσανατολισμός και Συμπεριφορά:** κάποια πρόωρα, ακόμη και πριν την 32η εβδομάδα, μπορούν να εστιάσουν σε μία κόκκινη μάλλινη μπάλα. Στις 40 εβδομάδες σχεδόν όλα μπορούν να παρακολουθήσουν τη μπάλα κάθετα και οριζόντια και μερικά σε τόξο. Η καλύτερη οπτική συμπεριφορά των προώρων οφείλεται στην επίδραση του εξωμήτριου περιβάλλοντος

Η νευρολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα συνεισφέρει στην πρώιμη αναγνώριση των υψηλού κινδύνου νεογνών για σοβαρά νευροαναπτυξιακά προβλήματα τα οποία θα μπορούσαν να ωφεληθούν από την πρώιμη παρέμβαση.

3.2 ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΣΤΗ ΔΙΟΡΘΩΜΕΝΗ ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ ΔΥΟ ΕΤΩΝ

Το 1991 οι Haataja και συν δημοσίευσαν μια συστηματοποιημένη μέθοδο για τη νευρολογική εκτίμηση του βρέφους μεταξύ 2 μηνών και 2 ετών (Hammersmith Infant Neurological Examination)⁴⁴.

Η νευρολογική αυτή εξέταση είναι απλή, γίνεται σε σύντομο χρόνο και επιτρέπει το διαχωρισμό των φυσιολογικών βρεφών από αυτά με παθολογικά ευρήματα, καθώς και την παρακολούθηση της εξέλιξης του ίδιου βρέφους με διαδοχικές εκτιμήσεις. Αποτελείται από 37 συνολικά σημεία που χωρίζονται σε 3 τομείς.

Ο πρώτος τομέας, που είναι και ο κύριος τομέας, αφορά στη νευρολογική εξέταση. Περιλαμβάνει 26 σημεία που δεν εξαρτώνται από την ηλικία και που εκτιμούν:

- τη λειτουργία των κρανιακών νεύρων (εμφάνιση προσώπου, εμφάνιση οφθαλμών, αντίδραση στα οπτικά και ακουστικά ερεθίσματα, κατάποση)
- τη στάση του σώματος (κεφαλή, κορμός, άνω άκρα, χέρια, κάτω άκρα, άκροι πόδες)
- τις κινήσεις (ποιότητα, ποσότητα)

- το μυϊκό τόνο (σημείο φουλαριού, παθητική ανασήκωση του ώμου, πρηνισμός/υπτιασμός, απαγωγοί, ιγνυακή γωνία, ραχιαία κάμψη του άκρου ποδός, έλξη στη καθιστή θέση, οριζόντια ανάρτηση)
- τα αντανακλαστικά (τενόντια, προστατευτικά)
- τις αντιδράσεις

Ο δεύτερος τομέας περιλαμβάνει 8 σημεία που εκτιμούν την ανάπτυξη της λεπτής και αδρής κινητικότητας (έλεγχος κεφαλής, καθιστή θέση, σύλληψη, ικανότητα να κλωτσά, γύρισμα από την ύπτια στη πρηνή θέση και το αντίθετο, μπουσουλήμα, όρθια θέση, βάδιση).

Ο τρίτος τομέας περιλαμβάνει 3 σημεία που εκτιμούν τη συμπεριφορά (κατάσταση συνείδησης, συναισθηματική κατάσταση, κοινωνικός προσανατολισμός).

Οι τομείς 2 και 3 περιελήφθησαν στη νευρολογική εκτίμηση προκειμένου να υπάρχουν περισσότερες πληροφορίες για την αξιολόγηση των νευρολογικών ευρημάτων και όχι για να αντικαταστήσουν τις αναπτυξιακές δοκιμασίες. Όλα τα σημεία των δύο αυτών τομέων εξαρτώνται από την ηλικία.

Ο πρώτος τομέας που είναι ο σημαντικότερος, διαθέτει για κάθε σημείο 4 στήλες. Η πρώτη στήλη περιλαμβάνει τα ευρήματα που παρατηρούνται στο 75% του φυσιολογικού πληθυσμού, η δεύτερη στο 10-25% και η τρίτη και τέταρτη σε λιγότερο από το 10% . Η στήλη που δείχνει καλύτερα την απάντηση του βρέφους κυκλώνεται και βαθμολογείται από 3-0. Καταγράφεται επίσης η ασυμμετρία. Προσθέτοντας τις βαθμολογίες, λαμβάνεται μια συνολική βαθμολογία από 0 (όταν η απόδοση του βρέφους σε όλα τα σημεία ήταν στην 4^η στήλη), έως μέγιστη 78 (όταν η απόδοση του βρέφους σε όλα τα σημεία ήταν στην 1^η στήλη). Οι δημιουργοί της μεθόδου βασιζόμενοι στην κατανομή της συχνότητας των ευρημάτων στο φυσιολογικό πληθυσμό και χρησιμοποιώντας ως όριο τη 10^η εκατοστιαία θέση, ορίζουν ως φυσιολογική βαθμολογία ≥ 74 . Η δυνατότητα της βαθμολόγησης βοηθά στη συσχέτιση των κλινικών ευρημάτων με τα απεικονιστικά ευρήματα, τόσο σε κλινικό όσο σε ερευνητικό επίπεδο.

3.3 ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΠΑΡΑΛΥΣΗ

Η εγκεφαλική παράλυση, που είναι η πιο συχνή και η πιο πρώιμα αναγνωρίσιμη νευροαναπτυξιακή διαταραχή, όχι μόνο δε μειώθηκε αλλά μάλλον αυξήθηκε τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερα στα εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά^{3,45}. Η επίπτωσή της υπολογίζεται στο 2-3 ανά 1000 ζώντα νεογνά και το οικονομικό κόστος 1.000.000 δολάρια κατ' άτομο. Αξίζει ν' αναφερθεί ότι η επίπτωση ανεβαίνει στο 20/1000 στη δίδυμη κύηση και στο

100/1000 στην τρίδυμη κύηση. Επίσης, ομάδες προώρων που θεωρούνταν χαμηλού κινδύνου (32-36 εβδ), αποτελούν ένα μεγάλο αριθμό περιπτώσεων εγκεφαλικής παράλυσης.

Ο όρος Εγκεφαλική Παράλυση περιγράφει μια ομάδα μόνιμων διαταραχών στην ανάπτυξη της κίνησης και της θέσης, που προκαλούν περιορισμό της δραστηριότητας και οι οποίες αποδίδονται σε μη προοδευτικές διαταραχές που συνέβησαν στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο του εμβρύου ή του βρέφους. Οι κινητικές διαταραχές συχνά συνοδεύονται από διαταραχές της αισθητικότητας, της αντίληψης, γνωστικές, επικοινωνίας και συμπεριφοράς, από επιληψία και από δευτεροπαθή μυοσκελετικά προβλήματα^{46,47}. Ο παραπάνω ορισμός ισχύει από το 2004, αφού για τα προηγούμενα 40 χρόνια η εγκεφαλική παράλυση θεωρείτο γενικόλογα «μια διαταραχή της κίνησης και της θέσης, λόγω βλάβης ή δυσλειτουργίας του ανώριμου εγκεφάλου». Η καινούργια προσέγγιση, προσπαθεί να τονίσει την επίδραση της εγκεφαλικής παράλυσης στην ανάπτυξη του παιδιού και όχι τη δυσλειτουργία του εγκεφάλου ή τη «νόσο». Αποσκοπεί στη θεραπευτική παρέμβαση που στοχεύει στο ν' αλλάξει την τροχιά της προβλεπόμενης εξέλιξης του παιδιού. Έτσι, τα παιδιά αυτά μπορούν να είναι λειτουργικά, παρότι κατακτούν τις δεξιότητες σε διαφορετικό χρόνο και με διαφορετικό τρόπο από τ' άλλα παιδιά και παρά το γεγονός ότι οι όποιες παρεμβάσεις, δε μπορούν να θεραπεύσουν την υποκείμενη βλάβη.

Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση εγκεφαλικής παράλυσης είναι: 1) η παρεγχυματική εγκεφαλική βλάβη που περιλαμβάνει την ενδοκοιλιακή αιμορραγία 3ου ή 4^{ου} βαθμού, η διάταση των κοιλιών και η περικοιλιακή λευκομαλάκυνση 2) οι λοιμώξεις όπως η σηψαιμία, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα και η μηνιγγίτιδα 3) η βρογχοπνευμονική δυσπλασία και 4) η πολύδυμη κύηση. Ιδιαίτερα η κυστική ΠΛ, είναι πολύ ισχυρός προγνωστικός παράγοντας, παρότι η βαρύτητα της έκβασης διαφέρει ανάλογα με το μέγεθος και τη θέση των κύστεων.

Διάγνωση-Κατάταξη:

Πότε και πόσο νωρίς μπορεί ο κλινικός ιατρός να θέσει τη διάγνωση της εγκεφαλικής παράλυσης; Σύμφωνα με κάποιους, η διάγνωση δεν μπορεί να τεθεί με βεβαιότητα πριν τα 2 έτη. Σύμφωνα με άλλους, η έστω προσωρινή διάγνωση μπορεί να τεθεί από την ηλικία των 6 μηνών ή και νωρίτερα (συνήθως στις πιο σοβαρές περιπτώσεις)⁴⁷. Πάντως, σύμφωνα με την ομάδα Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE), η διάγνωση του τύπου και της σοβαρότητας της εγκεφαλικής παράλυσης, τίθεται με βεβαιότητα και καταγράφεται μετά τα 4 χρόνια, αφού τότε τα προβλήματα εξαφανίζονται ή επιμένουν. Αυτή η ηλικία θεωρείται από

πολλούς η ελάχιστη στην οποία μπορεί να διακριθεί η φυσιολογική πορεία, η απλώς αργή κινητική εξέλιξη ή η παθολογία ενός παιδιού⁴⁵.

Υπάρχουν πολλοί τρόποι κατάταξης της εγκεφαλικής παράλυσης:

1. *Αιτιολογική* (προγεννητικοί, περιγεννητικοί, μεταγεννητικοί παράγοντες).

2. *Νευρολογική* (σπαστική που σχετίζεται με βλάβη της έσω κάψας, δυστονική-αθετωσική που σχετίζεται με βλάβη των βασικών γαγγλίων, υποτονική-αταξική που σχετίζεται με βλάβη της παρεγκεφαλίδας).

3. *Τοπογραφική* (International Classification of Functioning, ICF) ανάλογα με τον αριθμό των άκρων που προσβάλλονται και η οποία έχει ως εξής:

Μονοπληγία: εκδηλώνεται με σπαστικότητα του ενός κάτω άκρου.

Διπληγία: εκδηλώνεται με αμφοτερόπλευρη σπαστικότητα κυρίως των κάτω άκρων. Είναι η συχνότερα απαντώμενη και η τυπικότερη μορφή εγκεφαλικής παράλυσης στα πρόωρα νεογνά. Οφείλεται στη βλάβη της έσω κάψας και ιδιαίτερα των ινών που τροφοδοτούν τα κάτω άκρα, οι οποίες είναι πιο ευάλωτες στην υποξία –ισχαιμία και συσχετίζεται με την περικοιλιακή λευκομαλάκυνση. Μπορεί να συνυπάρχουν ήπια ή μέσης βαρύτητας νοητικά προβλήματα και συχνότερα μαθησιακές δυσκολίες. Συνοδά προβλήματα είναι ο στραβισμός και οι ορθοπεδικές παραμορφώσεις.

Ημιπληγία: εκδηλώνεται με ετερόπλευρη σπαστικότητα που αφορά στη μία πλευρά του σώματος, με μεγαλύτερη συμμετοχή του άνω σε σχέση με το κάτω άκρο. Δεν είναι ιδιαίτερα συχνή στα πρόωρα και οφείλεται σε περικοιλιακό αιμορραγικό φλεβικό έμφρακτο ή σπανιότερα σε αρτηριακό έμφρακτο. Όταν συνυπάρχουν νοητικά προβλήματα, αυτά συνήθως είναι ήπια. Μπορεί να συνυπάρχει επιληψία.

Τριπληγία: είναι ο συνδυασμός διπληγίας και ημιπληγίας

Τετραπληγία: εκδηλώνεται με αμφοτερόπλευρη σπαστικότητα και των τεσσάρων άκρων. Συνήθως συνυπάρχουν σοβαρά νοητικά προβλήματα, δυσκολίες στη σίτιση, στην ομιλία, ορθοπεδικές παραμορφώσεις και επιληψία.

4. *Λειτουργική:* το πιο αξιόπιστο και χρήσιμο τόσο για το θεράποντα όσο κυρίως για το ίδιο το παιδί, σύστημα κλινικής κατάταξης της εγκεφαλικής παράλυσης είναι το Σύστημα Ταξινόμησης Αδρής Κινητικής Λειτουργίας για παιδιά με Εγκεφαλική Παράλυση (Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy-GMFCS), κατά Palisano⁴⁸. Βασίζεται στην αυθόρμητη κινητικότητα, με ιδιαίτερη έμφαση στην καθιστή θέση (έλεγχος κορμού) και στη βάδιση. Το βασικό πλεονέκτημα αυτού του συστήματος, είναι ότι εστιάζει στη συνηθισμένη απόδοση του παιδιού στο σπίτι, στο σχολείο, στην κοινότητα και όχι στο μέγιστο των

δυνατοτήτων του. Στόχος είναι να καθοριστεί ποιο επίπεδο αντιπροσωπεύει καλύτερα τις παρούσες δυνατότητες και τους περιορισμούς των κινητικών λειτουργιών του παιδιού. Δεν περιλαμβάνει πρόγνωση, ούτε σχόλια για την ποιότητα της κίνησης ή τη δυνατότητα βελτίωσης. Διακρίνει 5 επίπεδα εγκεφαλικής παράλυσης, από την ηπιότερη προς τη σοβαρότερη, με βάση κυρίως τους περιορισμούς της λειτουργικότητας, την ανάγκη χρήσης της υποστηρικτικής τεχνολογίας, συμπεριλαμβανομένων και των βοηθημάτων μετακίνησης (όπως περιπατητήρες, βακτηρίες και μπαστούνια) και της μετακίνησης με τη βοήθεια τροχών και σε μικρότερο βαθμό την ποιότητα της κίνησης. Η ταξινόμηση της κινητικής λειτουργικότητας εξαρτάται από την ηλικία ειδικά κατά τη νηπιακή και την πρώιμη παιδική ηλικία. Έτσι για κάθε επίπεδο δίνονται ξεχωριστές περιγραφές για τις διαφορετικές ηλικιακές ζώνες. Παρατίθεται η περιγραφή των 5 επιπέδων του συστήματος που αφορά στην ηλικία έως τα 2 έτη:

Επίπεδο I: τα νήπια κινούνται από και προς την καθιστή θέση και το κάθισμα στο έδαφος, με ελεύθερα και τα δύο χέρια να χειρίζονται αντικείμενα. Μπουσουλάνε με τα χέρια και τα γόνατα, τραβιούνται για να σηκωθούν και κάνουν βήματα κρατώντας τα έπιπλα. Βαδίζουν μεταξύ 18 μηνών και 2 ετών χωρίς βοηθήματα μετακίνησης.

Επίπεδο II: τα νήπια διατηρούν την καθιστή θέση στο έδαφος, αλλά μπορεί να χρειαστούν τη στήριξη των χεριών για να κρατήσουν την ισορροπία τους. Έρπουν με το στομάχι ή μπουσουλάνε με τα χέρια και τα πόδια. Μπορεί να τραβιούνται για να σηκωθούν και κάνουν βήματα κρατώντας τα έπιπλα.

Επίπεδο III: τα νήπια διατηρούν την καθιστή θέση στο έδαφος με στήριξη της πλάτης. Γυρίζουν σε πρηνή και ύπτια θέση και έρπουν με το στομάχι προς τα εμπρός.

Επίπεδο IV: τα νήπια έχουν έλεγχο της κεφαλής, αλλά απαιτείται στήριξη του κορμού για το κάθισμα στο έδαφος. Γυρίζουν σε ύπτια και ίσως σε πρηνή θέση.

Επίπεδο V: φυσικές ανικανότητες περιορίζουν τον εκούσιο έλεγχο της κίνησης. Τα νήπια δεν μπορούν να διατηρήσουν αντιβαρικές θέσεις της κεφαλής και του κορμού στην πρηνή και στην καθιστή θέση. Χρειάζονται τη βοήθεια ενήλικα για να γυρίσουν σε ύπτια ή σε πρηνή θέση.

Τα παιδιά με τετραπληγία, έχουν μεν τα σοβαρότερα προβλήματα καθώς και συχνές νοσηλείες (σπασμοί, δυσφαγία, υποτροπιάζουσες πνευμονίες), αλλά αποτελούν τη μειοψηφία των ατόμων με εγκεφαλική παράλυση. Αλλά και η πλειοψηφία των ατόμων με τις ελαφρύτερες μορφές εγκεφαλικής παράλυσης, αντιμετωπίζουν τεράστια ζητήματα κοινωνικής απομόνωσης, επαγγελματικά, οικονομικά, που είναι συχνά σοβαρότερα από τα ιατρικά τους προβλήματα.

Η θεώρηση και η αντιμετώπιση της εγκεφαλικής παράλυσης τείνουν ν' αλλάζουν τα τελευταία χρόνια. Παρότι είναι σαφές ότι η υποκείμενη βλάβη του εγκεφάλου δεν μπορεί να θεραπευτεί, γνωρίζουμε πλέον ότι όλες οι παρεμβάσεις πρέπει να προσανατολίζονται στην αξιοποίηση του μέγιστου των δυνατοτήτων των πασχόντων παιδιών, βασιζόμενες ειδικά στα 3 πρώτα χρόνια ζωής, στην πλαστικότητα του εγκεφάλου⁴⁹.

Με τα προγράμματα πρώιμης παρέμβασης μπορούμε ν' αλλάξουμε την πορεία της ανάπτυξης ενός παιδιού, η οποία στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων, κάθε άλλο παρά προκαθορισμένη είναι.

4. ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

Τα νεογνά υψηλού κινδύνου για νευροαναπτυξιακά προβλήματα, πρέπει να παραπέμπονται για αναπτυξιακές δοκιμασίες στην ηλικία των 2 ετών. Ως δοκιμασία προτείνεται το Griffiths Mental Development Scales, το οποίο αναθεωρήθηκε πρόσφατα (Griffiths Mental Development Scales-Extended Revised, 2006)⁵⁰. Το Griffiths test είναι η δοκιμασία που κυρίως χρησιμοποιείται στην Ευρώπη. Τα πλεονεκτήματά του είναι ότι έχει σταθμιστεί διεθνώς, αφορά στις ηλικίες από 0-8 ετών, είναι φτηνό και εφαρμόσιμο σε χώρες με διαφορετικές κουλτούρες.

Οι 6 τομείς της ψυχοκινητικής εξέλιξης που εξετάζονται είναι:

- η κινητική ανάπτυξη
- η προσωπικότητα και κοινωνική συμπεριφορά
- η ακοή και ο λόγος
- ο οπτικοκινητικός συντονισμός
- η εκτέλεση δεξιοτήτων
- ο πρακτικός συλλογισμός

Κάθε τομέας που εξετάζεται βαθμολογείται χωριστά. Υπολογίζεται ένας αναπτυξιακός δείκτης για κάθε τομέα και στο τέλος υπολογίζεται ένας γενικός αναπτυξιακός δείκτης (General Developmental Quotient-DQ). Σύμφωνα με τη στάθμιση της δοκιμασίας, ως μέσος γενικός αναπτυξιακός δείκτης ορίζεται το 100 και οι σταθερές αποκλίσεις ± 16 .

Η δοκιμασία μπορεί να χορηγηθεί μόνο από άτομα τα οποία έχουν υποβληθεί σε ειδική εκπαίδευση και έχουν πάρει επάρκεια για τη χρήση της.

5. ΝΕΥΡΟΑΙΣΘΗΤΗΡΙΑΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

5.1 ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΟΡΑΣΗΣ

Η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, οι ενδομήτριες λοιμώξεις και διάφορες εγκεφαλικές βλάβες που προσβάλλουν την οπτική ακτινοβολία και τον οπτικό φλοιό, είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για προβλήματα όρασης, των οποίων η επίπτωση στα πρόωρα νεογνά κυμαίνεται από 0.3% έως 2.3%⁴⁵. Η μερική ή ολική τύφλωση, ο στραβισμός, οι διαθλαστικές ανωμαλίες (μυωπία, αμβλυωπία), η πτωχή στερεοσκοπική όραση και η φλοιώδης τύφλωση είναι προβλήματα που διαγιγνώσκονται σε παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα.

Η πρώτη εξέταση του πρόωρου νεογνού συνιστάται να γίνεται 4 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Στη συνέχεια ελέγχεται κάθε δύο εβδομάδες μέχρι την αγγείωση της ζώνης 3, ή πιο συχνά όταν υπάρχει αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (ΑτΠ). Μετά την αγγείωση της ζώνης 3, η εξέταση προγραμματίζεται σε 1, 3, 6, 12 μήνες, κάθε εξάμηνο ή χρόνο. Η αντιμετώπιση της ΑτΠ γίνεται με κρυσπηξία, φωτοπηξία, αναλόγως με το στάδιο της νόσου.

5.2 ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΑΚΟΗΣ

Η επίπτωση των προβλημάτων ακοής στα πρόωρα νεογνά κυμαίνεται από 0.8% έως 6% σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες⁴⁵. Η σηψαιμία και κυρίως η μηνιγγίτιδα, οι συγγενείς λοιμώξεις, η υπερχολερυθριναιμία και τα ωτοτοξικά φάρμακα (κυρίως οι αμινογλυκοσίδες και η φουροσεμίδη) είναι γνωστοί προδιαθεσικοί παράγοντες. Οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούν σε νευροαισθητηριακές βλάβες. Η πρόωμη ανίχνευση της βαρηκοΐας είναι επιτακτική, αφού με την κατάλληλη αντιμετώπισή της, εξασφαλίζεται η ομαλή ανάπτυξη του προφορικού λόγου στα παιδιά. Το πρώτο εξάμηνο της ζωής είναι καθοριστικό για τη διαμόρφωση της γλωσσικής ικανότητας του παιδιού.

Ο έλεγχος της ακοής των νεογνών γίνεται σήμερα στα Μαιευτήρια με τη μέθοδο των ωτοακουστικών ή κοχλιακών εκπομπών (Otoacoustic Emissions–OAEs) και μάλιστα ειδικά με τη χρήση των παροδικών προκλητών ωτοακουστικών εκπομπών (Transiently Evoked Otoacoustic Emissions–TEOAEs) μετά το δεύτερο 24ωρο ζωής. Στις ΜΕΝΝ η ανίχνευση για πιθανή βαρηκοΐα, γίνεται με την εφαρμογή των αυτοματοποιημένων ακουστικών προκλητών δυναμικών του εγκεφαλικού στελέχους (Auditory Brainstem Responses–ABR) πριν από την

έξοδο των νεογνών από τη μονάδα, σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο που εξασφαλίζει ηχομόνωση και με το νεογνό να βρίσκεται σε συνθήκες πλήρους ηρεμίας (ύπνος ή νάρκωση).

Στις περιπτώσεις μη ανίχνευσης ΤΕΟΑΕs σε τρεις μετρήσεις (> 48 ώρες, 3^η – 4^η ημέρα, 1^ο μήνα ζωής) ή παθολογικών ΑΑΒR σε δύο εκτιμήσεις, στην αρχική και στην ηλικία των τριών μηνών, τότε συνιστάται παραπομπή σε εξειδικευμένο κέντρο για πλήρη ακοολογικό έλεγχο. Βασικός στόχος είναι να γίνει η ανίχνευση του πιθανού προβλήματος μέχρι τον 3^ο μήνα ζωής και να έχει ολοκληρωθεί ο απαραίτητος διαγνωστικός έλεγχος μέχρι τον 6^ο μήνα, που θα επιβεβαιώσει ή θα αποκλείσει τη βαρηκοΐα, ώστε να επωφεληθεί το βρέφος αρχικά από τη χρήση ακουστικών, αμέσως μετά τη διάγνωση, ενώ επί αποτυχίας να οδηγηθεί σε χειρουργική επέμβαση με τοποθέτηση εμφυτευμάτων κοχλία.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της προγνωστικής αξίας της Μαγνητικής Τομογραφίας εγκεφάλου στην τελειόμηνη ωριμότητα, σε πρόωρα νεογνά που νοσηλεύθηκαν σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN).

Συγκεκριμένα:

- Η σύγκριση των ευρημάτων στη Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου στην τελειόμηνη ωριμότητα με τα ευρήματα του υπερηχογραφήματος εγκεφάλου στην ίδια ηλικία.
- Η συσχέτιση των ευρημάτων στη Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου (ποιοτική εκτίμηση συγκεκριμένων βλαβών της λευκής και της φαιάς ουσίας) στην τελειόμηνη ωριμότητα με τα κινητικά και τα νευροαναπτυξιακά προβλήματα στην διορθωμένη ηλικία των 2 ετών.
- Η σύγκριση της προγνωστικής αξίας της Μαγνητικής Τομογραφίας εγκεφάλου στην τελειόμηνη ωριμότητα με την προγνωστική αξία του υπερηχογραφήματος εγκεφάλου στην ίδια ηλικία.

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη, στην οποία συμπεριελήφθη μια ομάδα πρόωρων νεογνών που εισήχθησαν στη Β' Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (Β' MENN) του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» από τον Ιούλιο του 2007 έως τον Ιανουάριο του 2010. Κριτήρια εισόδου στη μελέτη ήταν: πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης ≤ 30 εβδομάδες ή βάρος γέννησης < 1250 γρ ή μεγαλύτερα πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης 30-34 εβδομάδες που παρουσίασαν βλάβες στο υπερηχογράφημα εγκεφάλου που γινόταν κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους. Σημειώνεται ότι το Νοσοκομείο Παίδων δε διαθέτει, ως γνωστό, Μαιευτήριο, η Β' MENN όμως ως τριτοβάθμιο κέντρο δέχεται νεογνά από όλα τα Μαιευτήρια της Αθήνας και της επαρχίας. Το γεγονός αυτό, έχει ως αποτέλεσμα πολύ συχνά στοιχεία που αφορούν το περιγεννητικό ιστορικό του νεογνού (όπως για παράδειγμα το Apgar score, το pH του ομφάλιου λώρου), να μην παρέχονται ή να είναι αναξιόπιστα.

Η διεξαγωγή της μελέτης εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου. Η συμμετοχή στο πρωτόκολλο ήταν εθελοντική. Για τη συμμετοχή του παιδιού τους στη μελέτη οι γονείς έδιναν την έγγραφη συγκατάθεσή τους, μετά από διεξοδική ενημέρωση. Ηθικά και δεοντολογικά προβλήματα δεν υπήρχαν, αφού το πρωτόκολλο ήταν κλινικοερευνητικό. Ο απεικονιστικός έλεγχος των νεογνών γινόταν στα πλαίσια του συνήθους ελέγχου των νεογνών της μονάδας. Η νευροαναπτυξιακή εκτίμηση αποτελούσε μέρος του κλινικού προγράμματος διαχρονικής παρακολούθησης πρόωρων παιδιών της Β' MENN (Follow-up). Οι γονείς δεν επιβαρύνονταν οικονομικά για τη συμμετοχή στη μελέτη. Επίσης, δεν υπήρχε οικονομική επιβάρυνση του Νοσοκομείου.

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν αρχικά 75 πρόωρα νεογνά. Η ηλικία κύησης υπολογιζόταν με βάση την ημερομηνία της τελευταίας εμμήνου ρύσεως, τα προγεννητικά υπερηχογραφήματα και την κλινική εξέταση κατά Dubowitz (Gestational Age Chart, Dubowitz et al. 1970). Νεογνά με χρωμοσωμιακές ανωμαλίες, συγγενείς ανωμαλίες, συγγενείς λοιμώξεις και αποδεδειγμένα μεταβολικά νοσήματα αποκλείονταν από τη μελέτη. Δύο από τα νεογνά απεβίωσαν λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας. Σε πλήρη απεικονιστικό έλεγχο υπεβλήθησαν τελικά 73 νεογνά.

Καταγράφονταν δημογραφικά και περιγεννητικά στοιχεία των νεογνών όπως: η ηλικία κύησης, το βάρος γέννησης, το φύλο, το είδος του τοκετού (φυσιολογική οδός, καισαρική τομή),

η κύηση (μονήρης, δίδυμος, τρίδυμος), τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά (small for gestational age-SGA)^{51,52}, το Apgar score στο 1^ο και στο 5^ο λεπτό, το Μαιευτήριο προέλευσης του νεογνού και η ηλικία εισόδου του στη Β' ΜΕΝΝ. Καταγράφονταν επίσης γνωστοί παράγοντες κινδύνου για απώτερα νευροαναπτυξιακά προβλήματα όπως: η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών (βηταμεθαζόνη), η βρογχοπνευμονική δυσπλασία (εξάρτηση από το οξυγόνο στη διορθωμένη ηλικία των 36 εβδομάδων), ο ανοικτός βοτάλειος πόρος, οι λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης και της μηνιγγίτιδας), η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας και η χορήγηση κορτικοστεροειδών (μεθυλπρεδνιζολόνη ή υδροκορτιζόνη) στη νεογνική περίοδο για απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα. Η παρουσία του ανοικτού βοτάλειου πόρου αποδεικνυόταν υπερηχογραφικά. Η λοίμωξη αποδεικνυόταν με μία ή περισσότερες θετικές καλλιέργειες αίματος ή με περισσότερους από έναν παθολογικούς δείκτες λοίμωξης.

Στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών από τα αρχικά 73 παιδιά, τα 2 έπασχαν από τύφλωση, οπότε αποκλείστηκαν από τη μελέτη αφού δεν μπορούσαν να αξιολογηθούν με τη μέθοδο Griffiths. Από τα υπόλοιπα 71 που εκλήθησαν, 16 δεν προσήλθαν, λόγω άρνησης, μετανάστευσης σε άλλη χώρα ή μη ανεύρεσής τους. Ο τελικός αριθμός των ασθενών με πλήρη στοιχεία ήταν 55 παιδιά (75% της αρχικής ομάδας).

2.2 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Τα πρόωρα νεογνά παρακολουθούνταν υπερηχογραφικά κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στη Μονάδα και σημειώνονταν οι εγκεφαλικές βλάβες, κυρίως η υπερηχογένεια της περικοιλιακής λευκής ουσίας (σημειωνόταν εάν παρατηρείτο για > 7 ημέρες), η κυστική περικοιλιακή λευκομαλάκυνση και η ενδοκοιλιακή αιμορραγία (βαθμός-θέση). Το πρωτόκολλο της υπερηχογραφικής παρακολούθησης περιελάμβανε ένα υπερηχογράφημα μέσα στις 3 πρώτες μέρες ζωής, ένα στο τέλος της πρώτης εβδομάδας και ένα την 4^η-6^η εβδομάδα ζωής. Πιο συχνά υπερηχογραφήματα γίνονταν σε περίπτωση βλάβης (όπως μεθαιμορραγικός υδροκέφαλος), ανάλογα με τις ενδείξεις. Τα υπερηχογραφήματα γίνονταν διαμέσου της πρόσθιας πηγής. Η οπίσθια και η οπισθοπλάγια πηγή, χρησιμοποιήθηκαν ως ακουστικά παράθυρα, όταν αυτό κρινόταν απαραίτητο. Λαμβάνονταν 14 υπερηχογραφικές τομές: 7 στεφανιαίες, 1 οβελιαία και 6 παραοβελιαίες. Ο υπερηχογράφος που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο Aloka SSD4000 (Ιαπωνία) και η

συχνότητα του ηχοβολέα ρυθμίστηκε στα 7,5 MHz. Οι βαθύτερες εγκεφαλικές δομές εκτιμήθηκαν με χαμηλότερη συχνότητα 5 MHz.

Πριν από την έξοδο του νεογνού από τη Μονάδα, δηλαδή στην ηλικία της τελειόμηνης ωριμότητας (36-40 εβδομάδων), γινόταν ένα ακόμη υπερηχογράφημα εγκεφάλου, στο οποίο καταγράφονταν οι εξής εγκεφαλικές βλάβες:

- ενδοκοιλιακή αιμορραγία (εναπομείναντες θρόμβοι)
- πορεγκεφαλική κύστη (εξέλιξη της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας ΙΙΙου βαθμού με ενδοπαρεγχυματικό φλεβικό έμφρακτο)
- διάταση πλαγίων κοιλιών >1cm (μεθαιμορραγική ή ex vacuo)
- ασυμμετρία πλαγίων κοιλιών
- περικοιλιακή υπερηχογένεια (συγκρινόμενη με την ηχογένεια των χοριοειδών πλεγμάτων)
- περικοιλιακή κυστική λευκομαλάκυνση
- διεύρυνση της μέσης ημισφαίρειας σχισμής και των υπαραχνοειδών χώρων
- προσβολή (λέπτυνση) του μεσολοβίου

Μία Νεογνολόγος, εξειδικευμένη στο υπερηχογράφημα του νεογνού, εκτελούσε και εκτιμούσε τα υπερηχογραφήματα, ενώ μία Παιδοακτινολόγος, επίσης εξειδικευμένη στο υπερηχογράφημα του νεογνού, επανεκτιμούσε τις ληφθείσες εικόνες. Και οι δύο αγνοούσαν τα ευρήματα της Μαγνητικής Τομογραφίας κάθε παιδιού.

2.3 ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Στα αρχικά 73 νεογνά της μελέτης έγινε μία Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου στην τελειόμηνη ωριμότητα. Στα ασταθή νεογνά με βρογχοπνευμονική δυσπλασία και εξάρτηση από το οξυγόνο, η εξέταση αναβαλλόταν μέχρι τη σταθεροποίηση του ασθενούς και την απεξάρτησή του από το οξυγόνο. Η μέση ηλικία κατά την οποία έγινε η MRI, ήταν 42,8 (40-47) εβδομάδες ζωής. Η απεικόνιση έγινε με μαγνητικό τομογράφο Magnetom Armony Siemens, με ένταση πεδίου 1 Tesla.

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της Μονάδας μας, στο οποίο ακολουθούνται οι οδηγίες της Rutherford¹¹, το νεογνό δε σιτιζόταν για 3 ώρες πριν την εξέταση. 15-30 λεπτά πριν την απεικόνιση, χορηγείτο στο νεογνό ένυδρη χλωράλη σε δόση 30-50 mg/kg, από το στόμα ή από το ορθό. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης παρίστατο πάντα ένας ειδικευμένος Νεογνολόγος, ενώ

γινόταν συνεχής καταγραφή του κορεσμού, της καρδιακής συχνότητας, της θερμοκρασίας και της αρτηριακής πίεσης. Να σημειωθεί ότι κατά τη διάρκεια της MRI δεν παρατηρήθηκε επιπλοκή σε κανένα νεογνό.

Λαμβάνονταν οι εξής ακολουθίες:

- T1 weighted SE (εγκάρσια και οβελιαία, πάχος τομής 3-4mm)
- T2 weighted TSE (εγκάρσια και στεφανιαία, πάχος τομής 3-4mm)
- T2* GRE (εγκάρσια, πάχος τομής 4mm)
- T1-IR (εγκάρσια, πάχος τομής 4mm)
- Diffusion Weighted Imaging (εγκάρσια, πάχος τομής 4mm)

Καταγράφονταν οι παρακάτω εγκεφαλικές βλάβες (ποιοτική εκτίμηση):

Βλάβες της λευκής ουσίας:

1. Εστίες υψηλής έντασης σήματος (στικτές αλλοιώσεις-punctuate white matter lesions, PWML) στη λευκή ουσία (στις T1 ακολουθίες)
2. Εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία (στις T2 ακολουθίες)
3. Διάχυτη έντονη αύξηση της έντασης του σήματος (diffuse excessive high signal intensity, DEHSI) στη λευκή ουσία (στις T2 ακολουθίες)
4. Βλάβες στις ακολουθίες διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging)- ανάδειξη κυτταροτοξικού οιδήματος
5. Κυστικές αλλοιώσεις
6. Διάταση των κοιλιών (στις T1 και T2 ακολουθίες)
7. Προσβολή του μεσολοβίου (σε οβελιαίες και στεφανιαίες τομές)
8. Υπολειπόμενη μυελίνωση της λευκής ουσίας- εκτίμηση του οπισθίου σκέλους της έσω κάψας

Βλάβες της φαιάς ουσίας:

1. Παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στον φλοιό (αυξημένης έντασης σήμα στις T1 ακολουθίες και μειωμένης έντασης σήμα στις T2 ακολουθίες.)
2. Καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και των αυλάκων του εγκεφάλου για την ηλικία ωριμότητας
3. Διευρυμένοι υπαραχνοειδείς χώροι με διάταση των εγκεφαλικών σχισμών (εξωεγκεφαλικοί χώροι)

Άλλες βλάβες:

1. Παραμένουσα ενδοκοιλιακή αιμορραγία
2. Μεθαιμορραγικές πορεγκεφαλικές κύστεις
3. Βλάβες στα βασικά γάγγλια και/ ή στους θαλάμους
4. Ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο, κυρίως βλάβη στην παρεγκεφαλίδα (αιμορραγικές βλάβες ή ισχαιμικές βλάβες-ατροφία).

Ένας έμπειρος Παιδοακτινολόγος, εξειδικευμένος στην MRI του νεογνού, εκτιμούσε τις ληφθείσες εικόνες, αγνοώντας το περιγεννητικό ιστορικό, την κλινική πορεία και τα υπερηχογραφικά ευρήματα του νεογνού. Γνώριζε μόνο τη διορθωμένη ηλικία του νεογνού, ώστε να μπορεί να εκτιμήσει ευρήματα όπως ο βαθμός μυελίνωσης.

2.4 ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΤΕΛΕΙΟΜΗΝΗ ΩΡΙΜΟΤΗΤΑ (κατά Dubowitz)

Πριν από την έξοδο από τη Μονάδα, δηλαδή στην ηλικία της τελειόμηνης ωριμότητας (36-43 εβδομάδων), κάθε νεογνό εξεταζόταν από δύο έμπειρους Νεογνολόγους, με εκπαίδευση στη συγκεκριμένη μέθοδο. Τα νεογνά εξετάζονταν γυμνά, στο κουνάκι τους, σε ένα ήσυχο και ζεστό δωμάτιο. Για να διασφαλιστεί ότι τα νεογνά της μελέτης ήταν σε συγκρίσιμη κατάσταση, έγινε προσπάθεια να εκτιμηθούν περίπου στα δύο τρίτα του χρόνου μεταξύ των γευμάτων, σύμφωνα με τις οδηγίες των Dubowitz³⁹. Με αυτό τον τρόπο το νεογνό ήταν σε κατάσταση ηρεμίας και ύπνου στην αρχή της εξέτασης και στη συνέχεια σε σταδιακή αφύπνιση και εγρήγορση. Όλα τα κλινικά σημεία του νεογνού καθώς και τυχούσες ασυμμετρίες, καταγράφονταν λεπτομερώς σε τυποποιημένη φόρμα. Κάθε τομέας βαθμολογείτο χωριστά και στη συνέχεια οι βαθμολογίες αθροίζονταν για τη συνολική βαθμολογία. Πιθανές διαφωνίες μεταξύ των εξεταστών, λόγω υποκειμενικότητας, λύνονταν με συζήτηση.

2.5 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΣΤΗ ΔΙΟΡΘΩΜΕΝΗ ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ ΔΥΟ ΕΤΩΝ

Όλα τα νήπια της μελέτης εξετάζονταν στο πρόγραμμα διαχρονικής παρακολούθησης των πρόωρων νεογνών (follow-up) της B' MENN ανά τακτά χρονικά διαστήματα (3, 6, 12 και 18 μηνών).

Νευρολογική εκτίμηση: Στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών, τα 55 νήπια εξετάστηκαν με τη νευρολογική εξέταση Hammersmith Infant Neurological Examination, από δύο έμπειρους Νεογνολόγους, με εκπαίδευση στη συγκεκριμένη μέθοδο. Εκτιμήθηκαν ο μυϊκός τόνος, η στάση του σώματος, η ποιότητα των κινητικών δεξιοτήτων και η βάδιση. Κάθε τομέας βαθμολογείτο χωριστά και στη συνέχεια οι βαθμολογίες αθροίζονταν για τη συνολική βαθμολογία. Πιθανές διαφωνίες μεταξύ των εξεταστών, λόγω υποκειμενικότητας, λύνονταν με συζήτηση.

Σύμφωνα με αυτή τα παιδιά χαρακτηρίστηκαν ως:

- α) φυσιολογικά
- β) ως έχοντα ήπιες κινητικές δυσλειτουργίες (σε αυτή την κατηγορία υπάγονται τα παιδιά χωρίς νευρολογικό πρόβλημα στα 2 χρόνια που στις προηγούμενες εξετάσεις παρουσίαζαν κινητικές δυσλειτουργίες που όμως ήταν παροδικές και χρειάστηκαν φυσιοθεραπεία)
- γ) ως έχοντα εγκεφαλική παράλυση

Η διάγνωση της εγκεφαλικής παράλυσης γινόταν με συγκεκριμένα κριτήρια, που περιελάμβαναν το μέρος του σώματος που είχε επηρεαστεί (ημιπληγία, διπληγία), τον βαθμό που είχε επηρεαστεί ο μυϊκός τόνος, και την επίπτωση του νευρολογικού προβλήματος στην κινητικότητα (χρησιμοποιώντας την ταξινόμηση κατά Palisano και συν.). Σύμφωνα με αυτή, ο περιορισμός στην κινητικότητα ταξινομήθηκε σε 5 επίπεδα, με ήπιες δυσκολίες στο επίπεδο 1 και σοβαρές στο επίπεδο 5.

Εκτίμηση της ψυχοκινητικής εξέλιξης: Στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών, τα 55 νήπια υπεβλήθησαν σε λεπτομερή εξέταση της ψυχοκινητικής τους εξέλιξης, με τη μέθοδο Griffiths Mental Development Scales-Extended Revised, 2006. Η εκτίμηση όλων των νηπίων έγινε από την ίδια εξετάστρια, η οποία είχε την ειδική εκπαίδευση και επάρκεια γι' αυτό. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εξέτασης τα παιδιά ταξινομήθηκαν ως έχοντα σοβαρά ψυχοκινητικά προβλήματα, μέτρια ψυχοκινητικά προβλήματα, ήπια ψυχοκινητικά προβλήματα και φυσιολογικά.

Καταγραφή των προβλημάτων όρασης και ακοής: Σε όλα τα νήπια της μελέτης πραγματοποιήθηκε οφθαλμολογική εξέταση και ακοολογικός έλεγχος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της οφθαλμολογικής εξέτασης και του ακοολογικού ελέγχου, τα παιδιά ταξινομήθηκαν ως έχοντα σοβαρά προβλήματα όρασης (τύφλωση) ή ακοής (κώφωση), μέτρια προβλήματα όρασης (μυωπία, υπερμετρωπία ή στραβισμός, που χρειάζονται διορθωτικούς φακούς ή χειρουργική διόρθωση αντίστοιχα) ή ακοής (βαρηκοΐα που να χρειάζεται ακουστικά) και φυσιολογικά.

Μέτρηση της μέγιστης μετωποϊνιακής περιμέτρου κεφαλής.

3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση που εφαρμόστηκε εξαρτήθηκε από το είδος των μεταβλητών, τόσο των εξαρτημένων, όσο και των ανεξάρτητων. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν με τις μέσες τιμές τους και τις σταθερές αποκλίσεις τους. Οι κατηγορικές, συμπεριλαμβανομένων και των διωνυμικών μεταβλητών, εκφράστηκαν με απόλυτες τιμές και ποσοστά. Στις πλείστες των περιπτώσεων οι μεταβλητές ήταν διωνυμικού τύπου (Ναι/Όχι, Αληθές/Ψευδές, Φυσιολογικό/Παθολογικό), όπου η συσχέτιση μεταξύ τους εμφανίζεται με πίνακες συνάφειας 2X2 (contingency tables). Οι τέσσερις αριθμοί που απαρτίζουν αυτούς τους πίνακες έχουν ιδιαίτερη σημασία στην στατιστική και στην ιατρική, καθώς απεικονίζουν τα 1. Αληθώς θετικά (true positive-TP) 2. Αληθώς αρνητικά (true negative-TN) 3. Ψευδώς θετικά (false positive-FP) και 4. Ψευδώς αρνητικά (false negative-FN) ευρήματα. Από τους μαθηματικούς μετασχηματισμούς αυτών των αριθμών προκύπτουν η ευαισθησία (sensitivity), ειδικότητα (specificity), η θετική προγνωστική αξία (positive predictive value-PPV) και η αρνητική προγνωστική αξία (negative predictive value-NPV). Για την ανεύρεση στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων χρησιμοποιήθηκε το Fisher exact test, που θεωρείται μια ειδική περίπτωση του chi-square test και που εφαρμόζεται στους πίνακες συνάφειας 2X2. Αναφέρονται επίσης οι λόγοι των συμπληρωματικών πιθανοτήτων (Odds Ratio) και το κατά 95% διάστημα αξιοπιστίας (Confidence Interval).

Στην περίπτωση που υπάρχουν περισσότερες από μια ανεξάρτητες μεταβλητές, το βέλτιστο προβλεπτικό μοντέλο ανευρίσκεται μέσα από τη διαδικασία πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης.

Για τη σύγκριση μεταξύ δύο ομάδων για συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούσαν την κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t-test για παρατηρήσεις κατά ζεύγη (paired t-test), ενώ όταν οι μεταβλητές δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε το Wilcoxon matched pairs signed ranks test.

Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας σε όλα τα στατιστικά τεστ τέθηκε στο 0,05.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η μέση ηλικία κύησης ($\pm$ SD) των 73 νεογνών της αρχικής ομάδας ήταν $28,8 \pm 2,5$ (εύρος 24-34, διάμεση τιμή 29) εβδομάδες και το μέσο βάρος γέννησης ($\pm$ SD) 1100 ± 293 (εύρος 645-1870, διάμεση τιμή 1040) γρ. 38 νεογνά (52,1%) ήταν άρρενα και 35 (47,9%) θήλεα. 12 νεογνά (16,4%) γεννήθηκαν δια της φυσιολογικής οδού και 61 (83,6%) με καισαρική τομή. Όσον αφορά στην κύηση, 36 νεογνά (49,3%) προέρχονταν από μονήρη κύηση, 32 (43,8%) από δίδυμη κύηση και 3 (6,8%) από τρίδυμη κύηση. Το Apgar score στο 1^ο και στο 5^ο λεπτό καταγράφηκε σε 52 νεογνά (71,2%), αφού στα υπόλοιπα δε δίνονταν πληροφορίες από το Μαιευτήριο γέννησης του νεογνού. 54 νεογνά (74%) εισήχθησαν στη Β' ΜΕΝΝ στο 1^ο 24ωρο ζωής. Μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά (SGA) ήταν 21 νεογνά (28,8%). Σε 31 νεογνά (42,5%) είχαν χορηγηθεί προγεννητικά κορτικοστεροειδή (βηταμεθαζόνη). 29 νεογνά (38,4%) έπασχαν από βρογχοπνευμονική δυσπλασία και 35 νεογνά (47,9%) είχαν ανοικτό βοτάλειο πόρο, που αντιμετωπίστηκε με φαρμακευτική αγωγή ή με απολίνωση. 49 νεογνά (67,1%) εκδήλωσαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο λοίμωξης. 4 από τα 49 νεογνά (8%) είχαν μηνιγγίτιδα, από τα οποία 2 είχαν θετικές καλλιέργειες εγκεφαλονωτιαίου υγρού με *Candida albicans*. 61 νεογνά (83,6%) έπασχαν από διαφόρων βαθμών αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, από τα οποία 17 νεογνά (27,8%) αντιμετωπίστηκαν με laser-φωτοπηξία. Σε 22 νεογνά (30,1%) χορηγήθηκαν κορτικοστεροειδή (μεθυλπρεδνιζολόνη ή υδροκορτιζόνη) στη νεογνική περίοδο για απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα.

Ηλικία Κύησης (εβδομάδες)	28,8±2,5	
Βάρος Γέννησης (γραμμάρια)	1100±293	
Φύλο	Άρρεν	38 (52,1%)
	Θήλυ	35 (47,9%)
Είδος Τοκετού	Φυσιολογικός	12 (16,4%)
	Καισαρική τομή	61 (83,6%)
Κύηση	Μονήρης	36 (49,3%)
	Δίδυμη	32 (43,8%)
	Τρίδυμη	5 (6,8%)
Μικρά για την ηλικία κύησης		21 (28,8%)
Προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών		31 (42,5%)
Βρογχοπνευμονική δυσπλασία		29 (38,4%)
Ανοικτός βοτάλειος πόρος		35 (47,9%)
Λοίμωξη		49 (67,1%)
Αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας		61 (83,6%)
Μεταγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών		22 (30,1%)

Πίνακας 1. Δημογραφικά και περιγεννητικά χαρακτηριστικά των νεογνών που συμπεριελήφθησαν αρχικά στη μελέτη (n=73).

18 νεογνά δεν προσήλθαν (16) ή αποκλείστηκαν (2 λόγω τύφλωσης) από την εκτίμηση στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών. Η μέση ηλικία κύησης των νεογνών αυτών ήταν 28,5 (εύρος 24-33, διάμεση τιμή 29) εβδομάδες και το μέσο βάρος γέννησης 1123 (εύρος 680-1870, διάμεση τιμή 1070) γρ.

Η μέση ηλικία κύησης ($\pm$ SD) των 55 νεογνών της τελικής ομάδας ήταν $28,8 \pm 2,5$ (εύρος 24-34, διάμεση τιμή 29) εβδομάδες και το μέσο βάρος γέννησης ($\pm$ SD) 1092 ± 293 (εύρος 645-1825, διάμεση τιμή 1000) γρ. 29 νεογνά (52,7%) ήταν άρρενα και 26 (47,2%) θήλεα. 5 νεογνά (9%) γεννήθηκαν δια της φυσιολογικής οδού και 50 (90,9%) με καισαρική τομή. Όσον αφορά στην κύηση 25 νεογνά (45,4%) προέρχονταν από μονήρη κύηση, 27 (49%) από δίδυμη κύηση και 3 (5,4%) από τρίδυμη κύηση. Το Apgar score στο 1^ο και στο 5^ο λεπτό καταγράφηκε σε 35

νεογνά (63,6%). 41 νεογνά (74,5%) εισήχθησαν στη Β' ΜΕΝΝ στο 1^ο 24ωρο ζωής. Μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά (SGA) ήταν 18 νεογνά (32,7%). Σε 24 νεογνά (43,6%) είχαν χορηγηθεί προγεννητικά κορτικοστεροειδή. 22 νεογνά (40%) έπασχαν από βρογχοπνευμονική δυσπλασία και 25 νεογνά (45,4%) είχαν ανοικτό βοτάλειο πόρο, που αντιμετωπίστηκε με φαρμακευτική αγωγή ή με απολίνωση. 35 νεογνά (63,6%) εκδήλωσαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο λοίμωξης. 2 από τα 35 νεογνά (5,7%) είχαν μηνιγγίτιδα, με θετικές καλλιέργειες εγκεφαλονωτιαίου υγρού με *Candida albicans*. 45 νεογνά (81,8%) έπασχαν από διάφορων βαθμών αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας, από τα οποία 10 νεογνά (22,2%) αντιμετωπίστηκαν με laser-φωτοπηξία. Σε 19 νεογνά (34,5%) χορηγήθηκαν κορτικοστεροειδή στη νεογνική περίοδο για απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα.

Ηλικία Κύησης (εβδομάδες)	28,8±2,5	
Βάρος Γέννησης (γραμμάρια)	1092±293	
Φύλο	Αρρεν	29 (52,7%)
	Θήλυ	26 (47,2%)
Είδος Τοκετού	Φυσιολογικός	5 (9%)
	Καισαρική τομή	50 (90,9%)
Κύηση	Μονήρης	25 (45,4%)
	Δίδυμη	27 (49%)
	Τρίδυμη	3 (5,4%)
Μικρά για την ηλικία κύησης		18 (32,7%)
Προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών		24 (43,6%)
Βρογχοπνευμονική δυσπλασία		22 (40%)
Ανοικτός βοτάλειος πόρος		25 (45,4%)
Λοίμωξη		35 (63,6%)
Αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας		45 (81,8%)
Μεταγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών		19 (34,5%)

Πίνακας 2. Δημογραφικά και περιγεννητικά χαρακτηριστικά των νεογνών που εκτιμήθηκαν στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών (n=55).

4.2 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΣΤΗΝ ΤΕΛΕΙΟΜΗΝΗ ΩΡΙΜΟΤΗΤΑ

Στην αρχική ομάδα των 73 νεογνών, οι βλάβες στο US της τελειόμηνης ωριμότητας συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες βλάβες στην MRI.

Παθολογική MRI (τουλάχιστον ένα παθολογικό εύρημα) είχαν 62 νεογνά (84,9%), ενώ παθολογικό US (τουλάχιστον ένα παθολογικό εύρημα) είχαν 39 νεογνά (53,4%). Η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική (διωνυμική κατανομή, $p < 0,01$). 25 νεογνά (34,2%) είχαν παθολογική MRI με φυσιολογικό US. Το αντίθετο, παθολογικό US με φυσιολογική MRI, παρατηρήθηκε σε 2 μόνο νεογνά (2,7%). Σε 37 νεογνά (50,6%) και οι δύο απεικονιστικές μέθοδοι ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα, ενώ σε 9 νεογνά (12,3%) τόσο το US όσο και η MRI ήταν φυσιολογικά.

Το US είχε μικρότερη ευαισθησία ως προς την απεικόνιση της διάχυτης βλάβης της λευκής ουσίας (6,9% έναντι 26,4% στην MRI), τη διεύρυνση της μέσης ημισφαίρειας σχισμής και των υπαραχνοειδών χώρων (19,2% έναντι 43,1% στην MRI) και την προσβολή (λέπτυνση) του μεσολοβίου (5,5% έναντι 27,4% στην MRI). Η MRI ήταν η μόνη μέθοδος που εντόπισε ανωμαλίες σε εν τω βάθει και περιφερικές δομές του εγκεφάλου όπως βλάβες στον οπίσθιο βόθρο (13,6%), στα βασικά γάγγλια (5,6%), στο φλοιό (6,9%) και στο οπίσθιο σκέλος της έσω κάψας (57,5%). Το US εντόπισε με ακρίβεια την κυστική περικοιλιακή λευκομαλάκυνση (9,7% έναντι 13,9% στην MRI), τη διάταση των κοιλιών (41,6% έναντι 40,3% στην MRI), την αιμορραγία της βλαστικής στοιβάδας-ενδοκοιλιακή αιμορραγία (23,6% και στις δύο μεθόδους) και την πορεγκεφαλική κύστη, αποτέλεσμα περικοιλιακού αιμορραγικού εμφράκτου (9,7% έναντι 13,9% στην MRI).

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΕΥΡΗΜΑ	MRI	US	P
Διάχυτη βλάβη της λευκής ουσίας	19 (26,4%)	5 (6,9%)	<0.01
Διεύρυνση των υπαραχνοειδών χώρων	31 (43,1%)	14 (19,2%)	<0.01
Λέπτυνση του μεσολοβίου	20 (27,4%)	4 (5,5%)	<0.01
Κυστική περικοιλιακή λευκομαλάκυνση	10 (13,9%)	7 (9,7%)	NS
Διάταση των κοιλιών	29 (40,3%)	30 (41,6%)	NS
Παραμένουσα ενδοκοιλιακή αιμορραγία	17 (23,6%)	17 (23,6%)	NS
Πορεγκεφαλική κύστη	10 (13,9%)	7 (9,7%)	NS
Υπολειπόμενη μυελίνωση (οπίσθιο σκέλος της έσω κάψας)	42 (57,5%)	-	-
Ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο	10 (13,6%)	-	-
Βλάβες του φλοιού	5 (6,9%)	-	-
Βλάβες στα βασικά γάγγλια	4 (5,6%)	-	-

Πίνακας 3. Σύγκριση των παθολογικών ευρημάτων στην MRI με τα αντίστοιχα στο US (n=73).

Σε 30 από τα 73 νεογνά της μελέτης μας (41%) βρέθηκε διάταση των κοιλιών. Σε 17 από τα νεογνά αυτά (56%) επρόκειτο για μεθαιμορραγικό υδροκέφαλο, ο οποίος αντιμετωπίστηκε σε 11 νεογνά με τοποθέτηση κοιλιοπεριτοναϊκής βαλβίδας, ενώ στα υπόλοιπα ανεστάλη. Σε 3 νεογνά η κοιλακή διάταση συνοδευόταν από κυστική ΠΛ.

Υπολειπόμενη μυελίνωση της λευκής ουσίας με την εκτίμηση του οπισθίου σκέλους της έσω κάψας, παρατηρήθηκε σε νεογνά με στατιστικά σημαντική μικρότερη ηλικία κύησης (μέση τιμή $28,0 \pm 2,6$) σε σχέση με τα νεογνά με φυσιολογική μυελίνωση (μέση τιμή $29,7 \pm 2,1$). Ομοίως, η διάταση των κοιλιών παρατηρήθηκε σε νεογνά με στατιστικά σημαντική μικρότερη ηλικία κύησης (μέση τιμή $27,7 \pm 2,6$) σε σχέση με τα νεογνά με φυσιολογικό μέγεθος κοιλιών (μέση τιμή $29,5 \pm 2,3$). Το ποσοστό της κυστικής περικοιλιακής λευκομαλάκυνσης, βλάβης που θεωρείται όλο και πιο σπάνια πια, ήταν υψηλό στην ομάδα μας (13,9%) και παρατηρήθηκε στα πιο ανώριμα νεογνά (μέση τιμή ηλικίας κύησης $28,5 \pm 2,7$).

Όλα τα δημογραφικά και περιγεννητικά χαρακτηριστικά των νεογνών συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με κάθε ένα από τα παθολογικά ευρήματα στο US και στην MRI με πίνακες συνάφειας (2X2 contingency table). Στον Πίνακα 4 περιγράφονται οι στατιστικώς σημαντικοί

λόγοι συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratio), με τα διαστήματα αξιοπιστίας τους (95% confidence intervals). Να σημειωθεί ότι τα odds ratio της συσχέτισης των ευρημάτων της MRI και του US με τη βρογχοπνευμονική δυσπλασία, τον ανοικτό βοτάλειο πόρο και τη μεταγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών είναι πάνω από τη μονάδα, γεγονός που δείχνει ότι οι παράμετροι αυτοί είναι πιθανά παράγοντες κινδύνου, ενώ η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών, δείχνει να έδρασε προστατευτικά (odds ratio κάτω από τη μονάδα).

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΕΥΡΗΜΑ ΣΤΗΝ MRI	Βρογχοπνευμονική δυσπλασία	Ανοικτός βοτάλειος πόρος	Μεταγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών	Προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών
Κυστική περικοιλιακή λευκομαλάκυνση	8,4 (1,6-43,2)			
Διάταση των κοιλιών	5,4 (1,9-15,1)		5,5 (1,9-16,4)	
Υπολειπόμενη μυελίνωση (οπίσθιο σκέλος της έσω κάψας)	3,4 (1,2-9,7)		5,1 (1,5-17,1)	
Παραμένουσα ενδοκοιλιακή αιμορραγία	5,9 (1,8-19,3)	4,9 (1,4-16,9)	3,6 (1,2-11,3)	0,12 (0,03-0,57)
Πορεγκεφαλική κύστη	4,6 (1,1-19,4)			
Ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο	17,2 (2,0-147)	10,7 (1,3-60,5)		
Λέπτυνση του μεσολοβίου				0,24 (0,07-0,82)
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΕΥΡΗΜΑ ΣΤΟ US				
Ενδοκοιλιακή αιμορραγία	4,2 (1,3-13,2)			
Διάταση των κοιλιών	5,0 (1,8-13,7)	2,9 (1,1-7,7)	5,1 (1,7-15,2)	0,24 (0,09-0,68)
Διεύρυνση μέσης ημισφαίρειας σχισμής	3,8 (1,1-12,9)			

Πίνακας 4. Στατιστικά σημαντικοί λόγοι συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratios), με τα 95% διαστήματα αξιοπιστίας τους (confidence intervals) των συσχετίσεων των ευρημάτων της MRI και του US με παράγοντες κινδύνου (n=73).

4.3 ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΤΕΛΕΙΟΜΗΝΗ ΩΡΙΜΟΤΗΤΑ

Ο μέσος όρος της βαθμολογίας των νεογνών ήταν 29,2, με διάμεση τιμή 32 (εύρος 14,5-34). 17 από τα 55 νεογνά (31%) είχαν παθολογική νευρολογική εξέταση, δηλαδή βαθμολογία < 30,5 (εύρος 14,5-30, μέση τιμή 22,6, διάμεση τιμή 21,5). Τα υπόλοιπα 38 νεογνά (69%) είχαν φυσιολογική νευρολογική εξέταση, δηλαδή βαθμολογία $\geq 30,5$ (εύρος 30,5-34, μέση τιμή 32,2, διάμεση τιμή 32,2).

Συνολική βαθμολογία	Αριθμός νεογνών
34	1
33	1
32,5	17
32	17
31,5	1
30,5	1
30	1
29	2
28,5	1
28	1
26,5	1
26	1
25,5	1
21,5	1
21	2
20,5	1
18	1
16	1
15	2
14,5	1

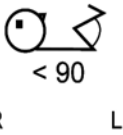
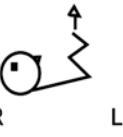
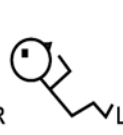
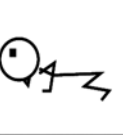
Πίνακας 5. Κατανομή της βαθμολογίας στη νευρολογική εξέταση της τελειόμηνης ωριμότητας (n=55). Διακρίνεται ο αριθμός των νεογνών με φυσιολογική νευρολογική εξέταση με βαθμολογία $\geq 30,5$ και με παθολογική νευρολογική εξέταση με βαθμολογία < 30,5.

Κάθε τομέας βαθμολογήθηκε χωριστά. Στον τομέα θέση και τόνος, 29% του συνόλου των νεογνών είχε βαθμολογία κάτω από την ιδανική (≤ 8). Στον τομέα μοτίβα μυϊκού τόνου, που θεωρείται ο σημαντικότερος τομέας ως προς την προγνωστική του αξία, 25,4% των νεογνών είχε βαθμολογία κάτω από την ιδανική (≤ 4). Στον τομέα κινήσεις, 82% των νεογνών είχε βαθμολογία κάτω από την ιδανική (≤ 2). Στον τομέα προσανατολισμός και συμπεριφορά, όπου περιλαμβάνεται η εκτίμηση της οπτικής λειτουργίας, οι βαθμολογίες ήταν καλύτερες με μόνο 9% των νεογνών να έχει βαθμολογία κάτω από την ιδανική (≤ 5). Τα συχνότερα παθολογικά ευρήματα που ανευρέθησαν στο σύνολο των νεογνών που εξετάστηκαν ήταν τα εξής:

παθολογικό αντανακλαστικό Moro σε 16 νεογνά (29%), παθολογική ιγνυακή γωνία σε 15 (27%), παθολογικός εκτατικός τόνος του αυχένα στην καθιστή θέση σε 14 (25,4%), παθολογική έλξη του κάτω άκρου σε 14 (25,4%), παθολογική επαναφορά του κάτω άκρου σε 12 (22%), παθολογική έλξη του άνω άκρου σε 12 (22%), παθολογικά τενόντια αντανακλαστικά σε 10 (18%), παθολογικός έλεγχος της κεφαλής-καμπτικός τόνος σε 9 (16,3%) και παθολογική υστέρηση ανύψωσης της κεφαλής από την ύπτια θέση σε 9 (16,3%).

ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ	No	%
Αντανακλαστικό Moro	16	29%
Ιγνυακή γωνία	15	27%
Έλξη του κάτω άκρου	14	25,4%
Επαναφορά του κάτω άκρου	12	22%
Έλξη του άνω άκρου	12	22%
Τενόντια αντανακλαστικά	10	18%
Έλεγχος της κεφαλής-καμπτικός τόνος	9	16,3%
Υστέρηση της κεφαλής	9	16,3%
Οριζόντια ανάρτηση	8	14,5%
Αυθόρμητες κινήσεις (ποσότητα και ποιότητα)	8	14,5%
Θέση	6	11%
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΜΟΤΙΒΑ ΜΥΙΚΟΥ ΤΟΝΟΥ		
Εκτατικός τόνος αυχένα στην καθιστή θέση	14	25,4%
Εκτατικός τόνος αυχένα στην οριζόντια θέση	8	14,5%
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΝΑ ΤΟΜΕΙΣ		
Θέση και Τόνος	16	29%
Μοτίβα Μυϊκού Τόνου	14	25,4%

Πίνακας 6. Συχνότερα παθολογικά κλινικά σημεία που ανευρέθησαν στο σύνολο των νεογνών που εξετάστηκαν στην τελειόμηνη ωριμότητα.

ΙΓΝΥΑΚΗ ΓΩΝΙΑ		
ΕΛΞΗ ΤΟΥ ΚΑΤΩ ΑΚΡΟΥ		
ΕΛΞΗ ΤΟΥ ΑΝΩ ΑΚΡΟΥ		
ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΜΠΤΙΚΟΣ ΤΟΝΟΣ		
ΥΣΤΕΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΕΦΑΛΗΣ		
ΟΡΙΖΟΝΤΙΑ ΑΝΑΡΤΗΣΗ		
ΕΚΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΟΝΟΣ ΑΥΧΕΝΑ ΣΤΗΝ ΚΑΘΙΣΤΗ ΘΕΣΗ		
ΕΚΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΟΝΟΣ ΑΥΧΕΝΑ ΣΤΗΝ ΟΡΙΖΟΝΤΙΑ ΘΕΣΗ		

Σχήμα 1. Συχνότερα παθολογικά κλινικά σημεία όπως αναδεικνύονται μέσα από τη φόρμα νευρολογικής εξέτασης κατά Dubowitz.

Στα 11 νήπια που εκδήλωσαν εγκεφαλική παράλυση μελετήθηκαν αναδρομικά τα κλινικά σημεία και οι τομείς που ήταν παθολογικοί στη νευρολογική εξέταση της τελειόμηνης ωριμότητας, ώστε να συσχετιστούν συγκεκριμένα μοτίβα παθολογίας με τη σοβαρότητα της έκβασης και να καθοριστεί η προγνωστική αξία των κλινικών σημείων σε σχέση με την εγκεφαλική παράλυση. Κατά τη σύγκριση των δύο ομάδων (έχοντα και μη έχοντα εγκεφαλική παράλυση), 18 κλινικά παθολογικά σημεία είχαν στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία ως προς τη συγκεκριμένη έκβαση. Τα κυριότερα από αυτά ήταν: το αντανακλαστικό Moro, τα τενόντια αντανακλαστικά, η ιγνυακή γωνία, η έλξη του άνω άκρου, η έλξη του κάτω άκρου, η

επαναφορά του κάτω άκρου, η οριζόντια ανάρτηση, ο έλεγχος της κεφαλής-καμπτικός τόνος και η υστέρηση της κεφαλής, ενώ από τα μοτίβα του μυϊκού τόνου ο εκτατικός τόνος του αυχένα στην καθιστή θέση και ο εκτατικός τόνος του αυχένα κατά τη σύγκριση στην ύπτια θέση και στην οριζόντια ανάρτηση. Τα σημεία ξαφνιάσματα, καμπτικός τόνος στην έλξη, εκτατικός τόνος κάτω άκρων, αντανακλαστικό θηλασμού, παθολογικές θέσεις άκρων χειρών ή μεγάλου δακτύλου του άκρου ποδός, ακουστικός προσανατολισμός, ικανότητα να παρηγορείται, κλάμα, ευερεθιστότητα, δεν ήταν παθολογικά σε κανένα νεογνό από τις δύο ομάδες και επομένως δεν είχαν καμμία προγνωστική αξία. Αξίζει να σημειωθεί ότι, τα 8 από τα 11 νεογνά στα οποία διαγιγνώσθηκε εγκεφαλική παράλυση στην ηλικία των 2 ετών, είχαν από 7 έως 21 παθολογικά σημεία στη νευρολογική εξέταση προ της εξόδου τους.

ΚΛΙΝΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ	CP	NON CP	p-value	OR	95% CI	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Αντανακλαστικό Moro	81,8%	15,9%	0,000	23,8	(4,2-134,4)	81,8%	84,1%	56,3%	94,9%
Τενόντια αντανακλαστικά	72,7%	4,5%	0,000	56,0	(8,0-390,6)	72,7%	95,5%	80,0%	93,3%
Ιγνυακή γωνία	72,7%	15,9%	0,001	14,1	(3,0-66,6)	72,7%	84,1%	53,3%	92,5%
Έλξη άνω άκρου	63,6%	11,4%	0,001	13,7	(2,9-63,8)	63,6%	88,6%	58,3%	90,7%
Έλξη κάτω άκρου	63,6%	15,9%	0,003	9,3	(2,1-40,2)	63,6%	84,1%	50,0%	90,2%
Εκτατικός τόνος αυχένα στην καθιστή θέση	63,6%	15,9%	0,003	9,3	(2,1-40,2)	63,6%	84,1%	50,0%	90,2%
Επαναφορά κάτω άκρου	54,5%	13,6%	0,008	7,6	(1,8-32,9)	54,5%	86,4%	50,0%	88,4%
Οριζόντια ανάρτηση	45,5%	6,8%	0,005	11,4	(2,1-60,4)	45,5%	93,2%	62,5%	87,2%
Εκτατικός τόνος αυχένα (σύγκριση στην ύπτια θέση και οριζόντια ανάρτηση)	45,5%	6,8%	0,005	11,4	(2,1-60,4)	45,5%	93,2%	62,5%	87,2%
Έλεγχος κεφαλής-καμπτικός τόνος	45,5%	9,1%	0,011	8,3	(1,7-40,1)	45,5%	90,9%	55,6%	87,0%
Υστέρηση της κεφαλής	45,5%	9,1%	0,011	8,3	(1,7-40,1)	45,5%	90,9%	55,6%	87,0%
Κινήσεις οφθαλμών	36,4%	2,3%	0,004	24,6	(2,4-253,1)	36,4%	97,7%	80,0%	86,0%
Θέση	36,4%	4,5%	0,011	12	(1,8-78,4)	36,4%	95,5%	66,7%	85,7%
Οπτικός προσανατολισμός	27,3%	2,3%	0,022	16,1	(1,5-175,2)	27,3%	97,7%	75,0%	84,3%
Εγρήγορση	27,3%	2,3%	0,022	16,1	(1,5-175,2)	27,3%	97,7%	75,0%	84,3%
Επαναφορά άνω άκρου	27,3%	4,5%	0,049	7,9	(1,1-54,9)	27,3%	95,5%	60,0%	84,0%
Παλαμιαία σύλληψη	27,3%	4,5%	0,049	7,9	(1,1-54,9)	27,3%	95,5%	60,0%	84,0%
Πελματιαία σύλληψη	27,3%	4,5%	0,049	7,9	(1,1-54,9)	27,3%	95,5%	60,0%	84,0%

Πίνακας 7. Ποσοστιαία αναλογία παθολογικών κλινικών σημείων της νευρολογικής εξέτασης κατά Dubowitz στην τελειόμηνη ωριμότητα στα παιδιά με (CP) και χωρίς (NON CP) εγκεφαλική παράλυση. Στον πίνακα αυτό περιλαμβάνονται 18 σημεία με στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία ως προς την εγκεφαλική παράλυση. Σημειώνεται ότι στα πρώτα 9 σημεία το p-value είναι < 0.01. Επίσης η αρνητική προγνωστική αξία όλων των σημείων ήταν καλύτερη από τη θετική τους προγνωστική αξία.

Μελετήθηκε επίσης η προγνωστική αξία των ευρημάτων του Υπερηχογραφήματος και της Μαγνητικής Τομογραφία σε σχέση με την παθολογική νευρολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα.

Ως προς το υπερηχογράφημα στατιστικά σημαντικά ευρήματα για την πρόβλεψη παθολογικής νευρολογικής εξέτασης ήταν: η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, η διάταση των κοιλιών, η ασυμμετρία των κοιλιών και η διεύρυνση της μέσης ημισφαίρειας σχισμής. Στατιστικά μη σημαντικά ευρήματα ήταν η πορεγκεφαλική κύστη, η περικοιλιακή υπερηχογένεια, η περικοιλιακή κυστική λευκομαλάκυνση, οι βλάβες του οπίσθιου βόθρου και η προσβολή του μεσολοβίου.

Ως προς τη μαγνητική τομογραφία στατιστικά σημαντικά ευρήματα για την πρόβλεψη παθολογικής νευρολογικής εξέτασης ήταν: οι κυστικές αλλοιώσεις, η διάταση των κοιλιών, η υπολειπόμενη μυελίνωση της λευκής ουσίας με την εκτίμηση του ΟΣΕΚ, οι μεθαιμορραγικές πορεγκεφαλικές κύστεις, τα ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο και η παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στο φλοιό σε συνδυασμό με την καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και των αυλάκων του εγκεφάλου για την ηλικία ωριμότητας. Στατιστικά μη σημαντικά ευρήματα ήταν: οι εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T1 ακολουθίες, οι εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες, η διάχυτη έντονη αύξηση της έντασης του σήματος στη λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες, οι βλάβες στις ακολουθίες διάχυσης, η προσβολή του μεσολοβίου, οι διευρυμένοι υπαραχνοειδείς χώροι με διάταση των εγκεφαλικών σχισμών, η παραμένουσα ενδοκοιλιακή αιμορραγία και οι βλάβες στα βασικά γάγγλια και στους θαλάμους.

Τα ευρήματα της απεικόνισης, είτε με US είτε με MRI, με στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία ως προς τη νευρολογική εξέταση της τελειόμηνης ωριμότητας, συνοψίζονται στον πίνακα 8.

Εύρημα	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	p-value	OR	95% CI
US							
Ενδοκοιλιακή αιμορραγία	52,9%	89,5%	69,2%	81,0%	0,001	9,6	(2,3-39,1)
Διάταση κοιλιών- Ασυμμετρία κοιλιών	64,7%	65,8%	45,8%	80,6%	0,044	3,5	(1,1-11,7)
Διεύρυνση μέσης ημισφαίρειας σχισμής	41,2%	92,1%	70,0%	77,8%	0,006	8,2	(1,8-37,5)
MRI							
Κυστικές αλλοιώσεις	35,3%	94,6%	75,0%	76,1%	0,009	9,5	(1,7-54,3)
Διάταση των κοιλιών	64,7%	70,3%	50,0%	81,3%	0,02	4,3	(1,3-14,7)
Υπολειπόμενη μυελίνωση της λευκής ουσίας- εκτίμηση ΟΣΕΚ	88,2%	57,9%	48,4%	91,7%	0,003	10,3	(2,1-51,6)
Παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στον φλοιό	17,6%	100,0%	100,0%	72,5%	0,027	-	-
Παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στον φλοιό- Καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και αυλάκων	23,5%	100,0%	100,0%	74,0%	0,008	-	-
Μεθαιμορραγικές πορεγκεφαλικές κύστεις	29,4%	94,6%	71,4%	74,5%	0,026	7,3	(1,2-42,6)
Ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο, κυρίως βλάβη στην παρεγκεφαλίδα	35,3%	97,3%	85,7%	76,6%	0,003	19,6	(2,1-181,2)

Πίνακας 8. Ευρήματα της απεικόνισης με στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία ως προς τη νευρολογική εξέταση της τελειόμηνης ωριμότητας.

Τα ευρήματα της απεικόνισης, είτε με US είτε με MRI, με μη στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία ως προς τη νευρολογική εξέταση της τελειόμηνης ωριμότητας, συνοψίζονται στον πίνακα 9.

Εύρημα	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	p-value	OR	95% CI
US							
Πορεγκεφαλική κύστη	17,6%	97,4%	75,0%	72,5%	0,083	7,9	(0,8-82,7)
Περικοιλιακή υπερηχογένεια	5,9%	89,5%	20,0%	68,0%	1,000	0,5	(0,1-5,1)
Περικοιλιακή κυστική λευκομαλάκυνση	23,5%	92,1%	57,1%	72,9%	0,185	3,6	(0,7-18,3)
Βλάβες οπίσθιου βόθρου	5,9%	100,0%	100,0%	70,4%	0,309	-	-
Προσβολή μεσολοβίου	11,8%	97,4%	66,7%	71,2%	0,223	4,9	(0,4-58,6)
MRI							
Εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T1 ακολουθίες	5,9%	94,6%	33,3%	68,6%	1,000	1,1	(0,1-13,0)
Εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες	11,8%	100,0%	100,0%	71,2%	0,095	-	-
Διάχυτη έντονη αύξηση της έντασης του σήματος στη λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες	17,6%	73,0%	23,1%	65,9%	0,517	0,6	(0,1-2,4)
Βλάβες στις ακολουθίες διάχυσης- κυτταροτοξικό οίδημα	5,9%	100,0%	100,0%	69,8%	0,315	-	-
Συνδυασμός των 4 πρώτων βλαβών της λευκής ουσίας	23,5%	70,3%	26,7%	66,7%	0,751	0,7	(0,2-2,7)
Προσβολή μεσολοβίου	41,2%	76,3%	43,8%	74,4%	0,213	2,3	(0,7-7,7)
Καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και αυλάκων	11,8%	100,0%	100,0%	71,2%	0,095	7,9	(1,1-54,9)
Διευρυμένοι υπαραχνοειδείς χώροι με διάταση των εγκεφαλικών σχισμών	47,1%	59,5%	34,8%	71,0%	0,769	1,3	(0,4-4,1)
Παραμένουσα ενδοκοιλιακή αιμορραγία	29,4%	78,4%	38,5%	70,7%	0,733	1,5	(0,4-5,6)
Βλάβες στα βασικά γάγγλια και/ ή στους θαλάμους	11,8%	97,3%	66,7%	70,6%	0,23	4,8	(0,4-57,0)

Πίνακας 9. Ευρήματα της απεικόνισης με μη στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία ως προς τη νευρολογική εξέταση της τελειόμηνης ωριμότητας.

Πραγματοποιήθηκε επίσης και ένα προγνωστικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη νευρολογική εξέταση της τελειόμηνης ωριμότητας (φυσιολογική/παθολογική) και ανεξάρτητες μεταβλητές τα ευρήματα της MT και του US. Στο τελικό μοντέλο πρόβλεψης εισήχθησαν τέσσερις μεταβλητές, οι τρεις από τα ευρήματα της MRI (1. Ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο, κυρίως βλάβη στην παρεγκεφαλίδα, 2. Υπολειπόμενη

μυελίνωση της λευκής ουσίας- εκτίμηση ΟΣΕΚ και 3. Υψηλής έντασης σήματος στις T2 ακολουθίες) καθώς και μια από τα ευρήματα του US (Ενδοκοιλιακή αιμορραγία). Το τελικό μοντέλο πρόβλεψης είχε 80,0% ευαισθησία, 82,7% ειδικότητα, 70,6% θετική προγνωστική αξία και 91,9% αρνητική προγνωστική αξία. Η νευρολογική εξέταση εξόδου παρουσιάζει μια συσχέτιση με τα ευρήματα, αλλά όχι και τόσο εντυπωσιακή.

4.4 ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΣΤΗ ΔΙΟΡΘΩΜΕΝΗ ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ ΔΥΟ ΕΤΩΝ

Στη νευρολογική εξέταση στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών, 32 από τα 55 νήπια (58,2%) είχαν φυσιολογική νευρολογική εξέταση, δηλαδή βαθμολογία ≥ 74 (εύρος 74-78, μέση τιμή 77,2, διάμεση τιμή 78). Τα υπόλοιπα 23 νήπια (41,8%) είχαν παθολογική εξέταση, δηλαδή βαθμολογία < 74 (εύρος 13-73, μέση τιμή 58,5, διάμεση τιμή 65).

Συνολική Βαθμολογία	Αριθμός παιδιών
78	20
77	3
76	7
75	1
74	1
73	2
72	3
71	1
70	1
68	2
67	1
65	2
63	1
61	1
59	3
58	1
44	1
43	1
38	1
17	1
13	1

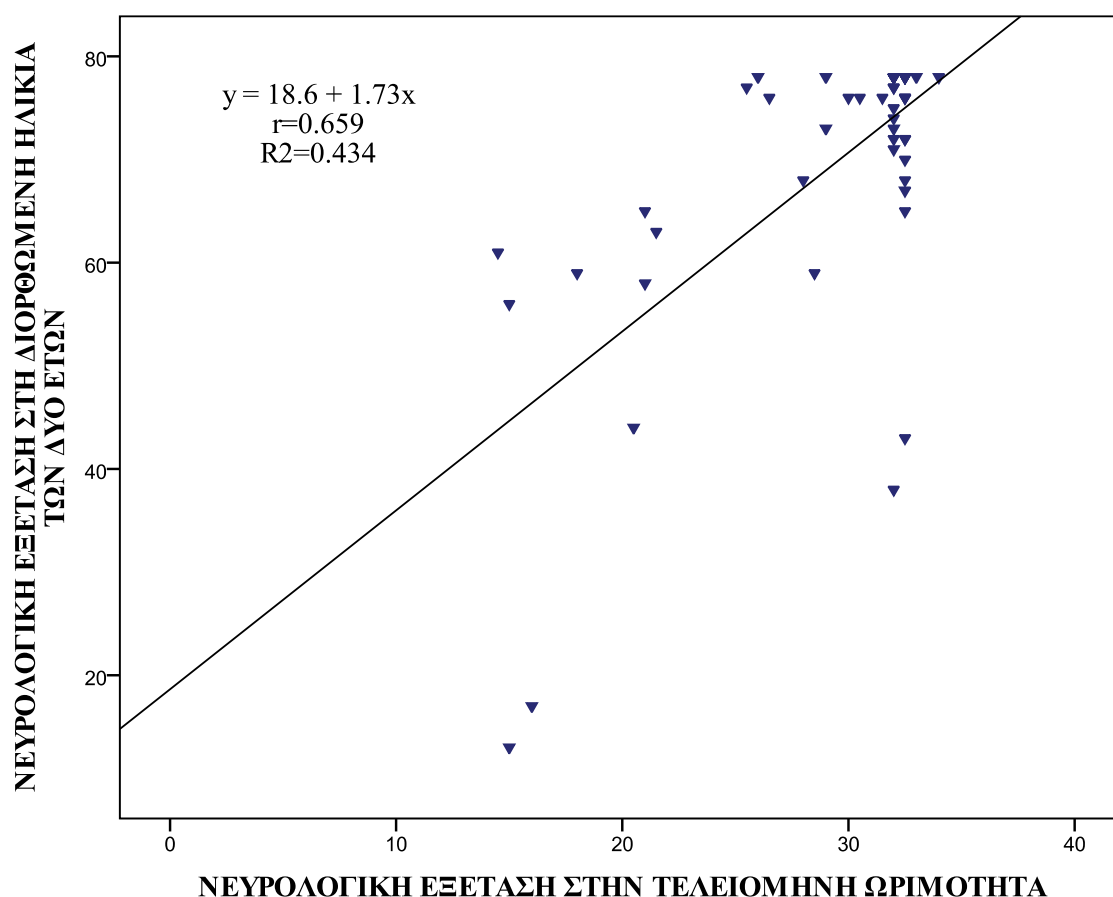
Πίνακας 10. Κατανομή της βαθμολογίας στη νευρολογική εξέταση της διορθωμένης ηλικίας των 2 ετών (n=55). Διακρίνεται ο αριθμός των νηπίων με φυσιολογική νευρολογική εξέταση με βαθμολογία ≥ 74 και με παθολογική νευρολογική εξέταση με βαθμολογία < 74 .

Από τα 17 νεογνά με παθολογική νευρολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα, τα 12 (70,6%) είχαν παθολογική εξέταση και στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών (εύρος αρχικής βαθμολογίας 14,5-29). Στα υπόλοιπα 5 (29,4%) (παθολογική αρχική-φυσιολογική στα 2 έτη), η βαθμολογία κυμαινόταν από 25,5 έως 30. Από τα 38 νεογνά με φυσιολογική νευρολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα, τα 27 (71,1%) είχαν φυσιολογική εξέταση και στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών. Τα υπόλοιπα 11 (28,9%) είχαν παθολογική εξέταση στην ηλικία των 2 ετών.

Από το σύνολο των 23 νηπίων με παθολογική εξέταση στην ηλικία των δύο ετών, μόνο 12 είχαν παθολογική νευρολογική εξέταση τόσο στην τελειόμηνη ωριμότητα όσο και στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών. Τα υπόλοιπα 11, είχαν φυσιολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα. Από τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι στη μελέτη μας, η ευαισθησία της νευρολογικής εξέτασης στην τελειόμηνη ωριμότητα ως προς τη διάγνωση απώτερων προβλημάτων ήταν μόνο 52,2%, η ειδικότητα 84,4%, η θετική προγνωστική αξία 70,6% και η αρνητική προγνωστική αξία 71,1%. (Odds Ratio 5,891 Confidence Interval 1,676-20,705). Αξίζει να σημειωθεί ότι τα 8 από τα 11 προαναφερθέντα νήπια, είχαν βαθμολογίες από 65 έως 73, που πιθανά αντανakλούν ήπια κινητική δυσλειτουργία ή βλάβη που θα εκδηλωθεί αργότερα.

		ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΣΤΗ ΔΙΟΡΘΩΜΕΝΗ ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ 2 ΕΤΩΝ		Σύνολο
		ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ	ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΤΕΛΕΙΟΜΗΝΗ ΩΡΙΜΟΤΗΤΑ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ	27 71,1%	11 28,9%	38 100,0%
	ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	5 29,4%	12 70,6%	17 100,0%
Σύνολο		32 58,2%	23 41,8%	55 100,0%

Πίνακας 11. Σύγκριση νευρολογικής εξέτασης στην τελειόμηνη ωριμότητα και στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών.



Διάγραμμα 1. Συσχέτιση της νευρολογικής εξέτασης στην τελειόμηνη ωριμότητα και της νευρολογικής εξέτασης στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών.

Πολύ σημαντικό είναι, ότι σε 3 από τα πρόωρα νεογνά με φυσιολογική αρχική εξέταση, στην ηλικία των 2 ετών διαγιγνώσθηκε εγκεφαλική παράλυση (7,9% ψευδώς αρνητικά): σε ένα ημιπληγία (βαθμολογίες 32 και 38 αντίστοιχα, GMF I), στο δεύτερο διπληγία σε έδαφος ΠΛ (βαθμολογίες 32,5 και 43 αντίστοιχα, GMF III) και στο τρίτο διπληγία με συμμετοχή των άνω άκρων σε έδαφος διάτασης των κοιλιών χωρίς προηγηθείσα αιμορραγία (βαθμολογίες 32,5 και 65 αντίστοιχα, GMF II). Τα 3 αυτά νεογνά, είχαν μόνο 2-3 παθολογικά ευρήματα στην εξέταση της τελειόμηνης ωριμότητας. Στην περίπτωση της ημιπληγίας είναι γνωστό ότι τα κλινικά σημεία εκδηλώνονται μήνες μετά την έξοδο του νεογνού από τη ΜΕΝΝ. Στις άλλες δύο περιπτώσεις, θεωρούμε ότι πιθανά η παθολογική εικόνα εκδηλώθηκε αργότερα.

	ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΠΑΡΑΛΥΣΗ		Σύνολο
	ΟΧΙ	ΝΑΙ	
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΤΗΝ ΤΕΛΕΙΟΜΗΝΗ	35 92,1%	3 7,9%	38 100,0%
ΩΡΙΜΟΤΗΤΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	9 52,9%	8 47,1%	17 100,0%
Σύνολο	44 80,0%	11 20,0%	55 100,0%

Πίνακας 12. Προγνωστική αξία της νευρολογικής εξέτασης στην τελειόμηνη ωριμότητα ως προς την εγκεφαλική παράλυση.

Εγκεφαλική παράλυση είχαν 11 νήπια (20% επί του συνόλου των παιδιών). 10 από αυτά (91%) ήταν άρρενα. Η συσχέτιση με τα δημογραφικά και τα περιγεννητικά χαρακτηριστικά των νηπίων αυτών ήταν η εξής: η μέση ηλικία κύησης ήταν 27,6 εβδομάδες (εύρος 24-32, διάμεση τιμή 28) και το μέσο βάρος γέννησης 1191 γρ (εύρος 710-1825, διάμεση τιμή 1185). 2 νεογνά (18%) γεννήθηκαν δια της φυσιολογικής οδού και 9 (82%) με καισαρική τομή. 8 νεογνά (73%) προέρχονταν από μονήρη κύηση, 2 (18%) από δίδυμη κύηση και 1 (9%) από τρίδυμη κύηση. Το Apgar score στο 1^ο λεπτό καταγράφηκε σε 8 νεογνά (73%) και κυμαινόταν από 2 έως 8. Μικρό για την ηλικία κύησης (SGA) ήταν 1 νεογνό (9%). Σε 2 νεογνά (18%) είχαν χορηγηθεί προγεννητικά κορτικοστεροειδή. 7 νεογνά (64%) έπασχαν από βρογχοπνευμονική δυσπλασία και 8 νεογνά (73%) είχαν ανοικτό βοτάλειο πόρο, που αντιμετωπίστηκε με φαρμακευτική αγωγή ή με απολίνωση. 9 νεογνά (82%) εκδήλωσαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο λοίμωξης, 2 από τα οποία είχαν μηνιγγίτιδα με θετικές καλλιέργειες εγκεφαλονωτιαίου υγρού με *Candida albicans*. 10 νεογνά (91%) έπασχαν από διαφόρων βαθμών αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας, από τα οποία 2 νεογνά (18%) αντιμετωπίστηκαν με laser-φωτοπηξία. Σε 5 νεογνά (45%) χορηγήθηκαν κορτικοστεροειδή στη νεογνική περίοδο, για απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα.

Από τα 11 νήπια που εκδήλωσαν εγκεφαλική παράλυση τα 8 είχαν παθολογική νευρολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα (47,1% ορθώς θετικά). Η ταξινόμηση της εγκεφαλικής παράλυσης έγινε με το Σύστημα Ταξινόμησης Αδρής Κινητικής Λειτουργίας για παιδιά με Εγκεφαλική Παράλυση (Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy-

GMFCS), κατά Palisano. Σύμφωνα με το σύστημα αυτό 4 νήπια (36%) ήταν στο επίπεδο I, 4 (36%) στο επίπεδο II, 1 (9%) στο επίπεδο III, 1 (9%) στο επίπεδο IV και 1 (9%) στο επίπεδο V. 4 από τα νήπια με εγκεφαλική παράλυση βάδιζαν ανεξάρτητα στην ηλικία των 2 ετών, ενώ από τα υπόλοιπα 7, τα 3 δε βάδιζαν και δεν κάθονταν ανεξάρτητα.

Η τοπογραφική κατάταξη (International Classification of Functioning, ICF) της εγκεφαλικής παράλυσης στα νήπια της μελέτης μας είχε ως εξής: 4 νήπια με διπληγία, 5 με τετραπληγία (διπληγία με διαφορετικού βαθμού συμμετοχής των άνω άκρων), 1 με διπληγία και συμμετοχή του ενός άκρου (τριπληγία) και 1 με ημιπληγία.

Μελετήθηκε επίσης η προγνωστική αξία των ευρημάτων του Υπερηχογραφήματος και της Μαγνητικής Τομογραφία σε σχέση με την εκδήλωση εγκεφαλικής παράλυσης.

Ως προς το υπερηχογράφημα στατιστικά σημαντικά ευρήματα για την πρόβλεψη εκδήλωσης εγκεφαλικής παράλυσης ήταν: η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, η διάταση των κοιλιών, η ασυμμετρία των κοιλιών, η περικοιλιακή κυστική λευκομαλάκυνση και η διεύρυνση της μέσης ημισφαίρειας σχισμής. Στατιστικά μη σημαντικά ευρήματα ήταν η πορεγκεφαλική κύστη, η περικοιλιακή υπερηχογένεια, οι βλάβες του οπίσθιου βόθρου και η προσβολή του μεσολοβίου.

Ως προς τη μαγνητική τομογραφία στατιστικά σημαντικά ευρήματα για την πρόβλεψη εκδήλωσης εγκεφαλικής παράλυσης ήταν: οι κυστικές αλλοιώσεις, η διάταση των κοιλιών, η υπολειπόμενη μυελίνωση της λευκής ουσίας με την εκτίμηση του ΟΣΕΚ, η παραμένουσα ενδοκοιλιακή αιμορραγία, οι μεθαιμορραγικές πορεγκεφαλικές κύστεις, τα ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο και η παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στο φλοιό μόνη ή σε συνδυασμό με την καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και των αυλάκων του εγκεφάλου για την ηλικία ωριμότητας. Στατιστικά μη σημαντικά ευρήματα ήταν: οι εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T1 ακολουθίες, οι εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες, η διάχυτη έντονη αύξηση της έντασης του σήματος στη λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες, οι βλάβες στις ακολουθίες διάχυσης, η προσβολή του μεσολοβίου, οι διευρυμένοι υπαραχνοειδείς χώροι με διάταση των εγκεφαλικών σχισμών και οι βλάβες στα βασικά γάγγλια και στους θαλάμους.

Τα ευρήματα της απεικόνισης, είτε με US είτε με MRI, με στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία ως προς την εκδήλωση εγκεφαλικής παράλυσης, συνοψίζονται στον πίνακα 13.

Εύρημα	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	p-value	OR	95% CI
US							
Ενδοκοιλιακή αιμορραγία	63,6%	86,4%	53,8%	90,5%	0,002	11,1	(2,5-50,0)
Διάταση κοιλιών- Ασυμμετρία κοιλιών	90,9%	68,2%	41,7%	96,8%	0,001	21,4	(2,5-184,2)
Περικοιλιακή κυστική λευκομαλάκυνση	36,4%	93,2%	57,1%	85,4%	0,024	7,8	(1,4-42,7)
Διεύρυνση μέσης ημισφαίρειας σχισμής	54,5%	90,9%	60,0%	88,9%	0,002	12,0	(2,5-57,7)
MRI							
Κυστικές αλλοιώσεις	45,5%	93,0%	62,5%	87,0%	0,006	11,1	(2,1-59,0)
Διάταση των κοιλιών	81,8%	69,8%	40,9%	93,8%	0,004	10,4	(2,0-54,9)
Υπολειπόμενη μυελίνωση της λευκής ουσίας- εκτίμηση ΟΣΕΚ	90,9%	52,3%	32,3%	95,8%	0,015	11,00	(1,3-93,0)
Παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στον φλοιό	27,3%	100,0%	100,0%	84,3%	0,007	-	-
Καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και αυλάκων	18,2%	100,0%	100,0%	82,7%	0,038	-	-
Παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στον φλοιό- Καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και αυλάκων	36,4%	100,0%	100,0%	86,0%	0,001	-	-
Παραμένουσα ενδοκοιλιακή αιμορραγία	54,5%	83,7%	46,2%	87,8%	0,015	6,2	(1,5-26,0)
Μεθαιμορραγικές πορεγκεφαλικές κύστες	54,5%	97,7%	85,7%	89,4%	0,000	50,4	(5,0-508,3)
Ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο, κυρίως βλάβη στην παρεγκεφαλίδα	36,4%	93,0%	57,1%	85,1%	0,025	7,6	(1,4- 41,7)

Πίνακας 13. Ευρήματα της απεικόνισης με στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία ως προς την εκδήλωση εγκεφαλικής παράλυσης.

Τα ευρήματα της απεικόνισης, είτε με US είτε με MRI, με μη στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία ως προς την εκδήλωση εγκεφαλικής παράλυσης, συνοψίζονται στον πίνακα 14.

Εύρημα	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	p-value	OR	95% CI
US							
Πορεγκεφαλική κύστη	18,2%	95,5%	50,0%	82,4%	0,175	4,7	(0,6-37,7)
Περικοιλιακή υπερηχογένεια	9,1%	90,9%	20,0%	80,0%	1,000	1,0	(0,1-10,0)
Προσβολή μεσολοβίου	9,1%	95,5%	33,3%	80,8%	0,495	2,1	(0,2-25,5)
Βλάβες οπίσθιου βόθρου	0,0%	97,7%	0,0%	79,6%	1,000	-	-
MRI							
Εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T1 ακολουθίες	9,1%	95,3%	33,3%	80,4%	0,502	2,1	(0,2-24,9)
Εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες	9,1%	97,7%	50,0%	80,8%	0,369	4,2	(0,2-73,1)
Διάχυτη έντονη αύξηση της έντασης του σήματος στη λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες	18,2%	74,4%	15,4%	78,0%	1,000	0,6	(0,1-3,5)
Βλάβες στις ακολουθίες διάχυσης-κυτταροτοξικό οίδημα	0,0%	97,7%	0,0%	79,2%	1,000	-	-
Συνδυασμός των 4 πρώτων βλαβών της λευκής ουσίας	18,2%	69,8%	13,3%	76,9%	0,708	0,5	(0,1-2,7)
Προσβολή του μεσολοβίου	54,5%	77,3%	37,5%	87,2%	0,061	4,1	(1,0-16,2)
Διευρυμένοι υπαραχνοειδείς χώροι με διάταση των εγκεφαλικών σχισμών	45,5%	58,1%	21,7%	80,6%	1,000	1,2	(0,3-4,4)

Πίνακας 14. Ευρήματα της απεικόνισης με μη στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία ως προς την εκδήλωση εγκεφαλικής παράλυσης.

Πραγματοποιήθηκε επίσης και ένα προγνωστικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή την παράλυση (όχι/ναι) και ανεξάρτητες μεταβλητές τα ευρήματα της MRI και του US. Στο τελικό μοντέλο πρόβλεψης εισήχθησαν μόνο 3 μεταβλητές από τα ευρήματα της MRI (1. Μεθαιμορραγικές πορεγκεφαλικές κύστεις 2. Παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στον φλοιό και 3. Καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και αυλάκων). Το τελικό μοντέλο πρόβλεψης είχε 87,5% ευαισθησία, 91,3% ειδικότητα, 63,6% θετική προγνωστική αξία και 97,7% αρνητική προγνωστική αξία.

Μελετήθηκε επίσης η ποσοστιαία αναλογία των κλινικών σημείων της νευρολογικής εξέτασης στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών, στο σύνολο των νηπίων και συγκριτικά σε αυτά που εκδήλωσαν ή δεν εκδήλωσαν εγκεφαλική παράλυση. Τα νήπια με εγκεφαλική παράλυση, είχαν 100% παθολογική θέση κυρίως του κορμού, των κάτω άκρων και της κεφαλής, 91%

παθολογικό ενεργητικό και παθητικό τόνο κυρίως των προσαγωγών, της ιγνυακής γωνίας και των ποδοκνημικών, 72,7% παθολογικά αντανακλαστικά, και αντιδράσεις κυρίως των τενόντιων, της πλάγιας κλίσης, της οριζόντιας ανάρτησης και του αλεξίπτωτου και 54,5% παθολογική λειτουργία κρανιακών νεύρων, κυρίως λόγω της παθολογικής εμφάνισης των οφθαλμών (συνήθως στραβισμός) και της απάντησης στα οπτικά ερεθίσματα. Αλλά και στα νήπια που δεν εκδήλωσαν εγκεφαλική παράλυση, υψηλότερα ποσοστά παθολογίας παρατηρήθηκαν σε κλινικά σημεία όπως η εμφάνιση των οφθαλμών, η θέση του κορμού λόγω υποτονίας, η θέση των κάτω άκρων λόγω υπερτονίας, ο τόνος των προσαγωγών, της ιγνυακής γωνίας και των ποδοκνημικών επίσης λόγω υπερτονίας, το παθολογικό σημείο φουλαριού, τα αυξημένα τενόντια αντανακλαστικά και το παθολογικό αντανακλαστικό του αλεξίπτωτου. Ο τομέας τόνος στα νήπια αυτά, είχε σαφώς το υψηλότερο ποσοστό παθολογίας (22,7%).

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ	ΣΥΝΟΛΟ ΝΗΠΙΩΝ (n=55)	ΝΗΠΙΑ ΜΕ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΠΑΡΑΛΥΣΗ (n=11)	ΝΗΠΙΑ ΧΩΡΙΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΠΑΡΑΛΥΣΗ (n=44)
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΡΑΝΙΑΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝ	18,2%	54,5%	9%
Εμφάνιση προσώπου	1,8%	9%	0%
Εμφάνιση οφθαλμών	18,2%	54,5%	9%
Απάντηση στα ακουστικά ερεθίσματα	0%	0%	0%
Απάντηση στα οπτικά ερεθίσματα	9%	27,2%	4,5%
Θηλασμός/Κατάποση	0%	0%	0%
ΘΕΣΗ	27,2%	100%	9%
Κεφαλή	10,9%	54,5%	0%
Κορμός	30,9%	100%	13,6%
Ανω άκρα	7,2%	36,3%	0%
Ακρες χείρες	5,4%	27,2%	0%
Κάτω άκρα	23,6%	81,8%	9%
Ακροι πόδες	29%	90,9%	13,6%
ΚΙΝΗΣΕΙΣ	3,6%	18,1%	0%
Ποσότητα	3,6%	18,1%	0%
Ποιότητα	3,6%	18,1%	0%
ΤΟΝΟΣ	36,3%	90,9%	22,7%
Σημείο φουλαριού	18,2%	36,6%	13,6%
Παθητική ανύψωση ώμου	18,2%	45,4%	11,3%
Πρηνισμός/Υπτιασμός	9%	36,3%	2,2%
Προσαγωγοί	34,5%	81,8%	22,7%
Ιγνυακή γωνία	27,2%	81,8%	13,6%
Ραχιαία κάμψη άκρων ποδών	36,3%	90,9%	22,7%
Έλξη στην καθιστή θέση	9%	36,3%	2,2%
Οριζόντια ανάρτηση	12,7%	45,4%	4,5%
ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΑΡΑΣΕΙΣ	18,2%	72,7%	4,5%
Τενόντια αντανακλαστικά	29%	90,9%	13,6%
Πλάγια προστατευτικά αντανακλαστικά	7,2%	36,3%	0%
Κάθετη ανάρτηση	12,7%	54,5%	2,2%
Πλάγια κλίση	18,2%	63,6%	6,8%
Αντανακλαστικό αλεξίπτωτου	14,5%	54,5%	20,4%

Πίνακας 15. Ποσοστιαία αναλογία των κλινικών σημείων της νευρολογικής εξέτασης στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών, στο σύνολο των νηπίων και συγκριτικά σε αυτά που εκδήλωσαν ή δεν εκδήλωσαν εγκεφαλική παράλυση.

Κανένα από τα 55 νήπια δεν εκδήλωσε επιληψία.

4.5 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΣΤΗ ΔΙΟΡΘΩΜΕΝΗ ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ ΔΥΟ ΕΤΩΝ

Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες οδηγίες που αφορούν στην αναθεωρημένη μέθοδο Griffiths Mental Development Scales-Extended Revised, 2006, τα αποτελέσματα της αξιολόγησης νηπίων στην ηλικία των 2 ετών, που είναι πολύ πιθανό να παρουσιάζουν προβλήματα, πρέπει να εκφράζονται με το εύρος της ηλικίας μέσα στο οποίο βρίσκεται η επίδοση του παιδιού π.χ. 20-24 μηνών. Για να υπάρχουν συγκρίσιμα αποτελέσματα για ερευνητικούς σκοπούς, αποφεύχθηκε η χρήση του Αναπτυξιακού Πηλίκου (Developmental Quotient-DQ). Αντί αυτού, τα Raw scores μετατράπηκαν σε T scores (General Quotient Equivalent), με μέση τιμή 100 και σταθερά απόκλιση (Standard Deviation-SD) 16, σύμφωνα με την καμπύλη κανονικής κατανομής της δοκιμασίας και τις επίσημες οδηγίες. Έτσι, τα νήπια με T scores 84-116 (± 1 SD) χαρακτηρίστηκαν ως φυσιολογικά, 68-83 (από 1 έως 2 SD) ως έχοντα ήπια ψυχοκινητικά προβλήματα, 52-67 (από 2 έως 3 SD) ως έχοντα μέτρια ψυχοκινητικά προβλήματα και <52 (<3 SD) ως έχοντα σοβαρά ψυχοκινητικά προβλήματα. Επίσης κάθε τομέας βαθμολογήθηκε χωριστά (Subquotient Equivalent) και συσχετίστηκε με τις βλάβες. Θεωρήσαμε ότι αυτό θα είχε μεγαλύτερη σημασία από μια συνολική βαθμολογία, αφού κάθε βλάβη μπορεί να έχει δυσμενές αποτέλεσμα σε κάποιο συγκεκριμένο τομέα, όπως για παράδειγμα στον οπτικοκινητικό συντονισμό ή στην εκτέλεση δεξιοτήτων. Ο τομέας Πρακτικός Συλλογισμός δεν εξετάστηκε σε κανένα παιδί, μιας και λίγα παιδιά θα μπορούσαν να ανταποκριθούν σε αυτόν, λόγω ηλικίας και προωρότητας.

Σε κάθε παιδί δόθηκαν δύο βαθμολογίες, ανάλογα με τη χρονολογική και ανάλογα με τη διορθωμένη ηλικία του. Σύμφωνα με τις επίσημες οδηγίες η αξιολόγηση πρέπει να γίνεται με τη χρονολογική ηλικία. Παρότι αυτό για τον κλινικό παιδίατρο μοιάζει παράδοξο, φαίνεται ότι οι βαθμολογίες με βάση τη διορθωμένη ηλικία δίνουν μια ψευδώς καλύτερη εικόνα για την απόδοση των πρόωρων. Είναι προφανές ότι με τη χρήση της χρονολογικής ηλικίας οι βαθμολογίες ήταν ακόμη πιο χαμηλές, παρόλα αυτά είτε με τον ένα είτε με τον άλλο τρόπο, τα παιδιά με σοβαρή καθυστέρηση αναγνωρίζονται. Στις περισσότερες μελέτες στη βιβλιογραφία η βαθμολογία παρουσιάζεται και με τους δύο τρόπους.

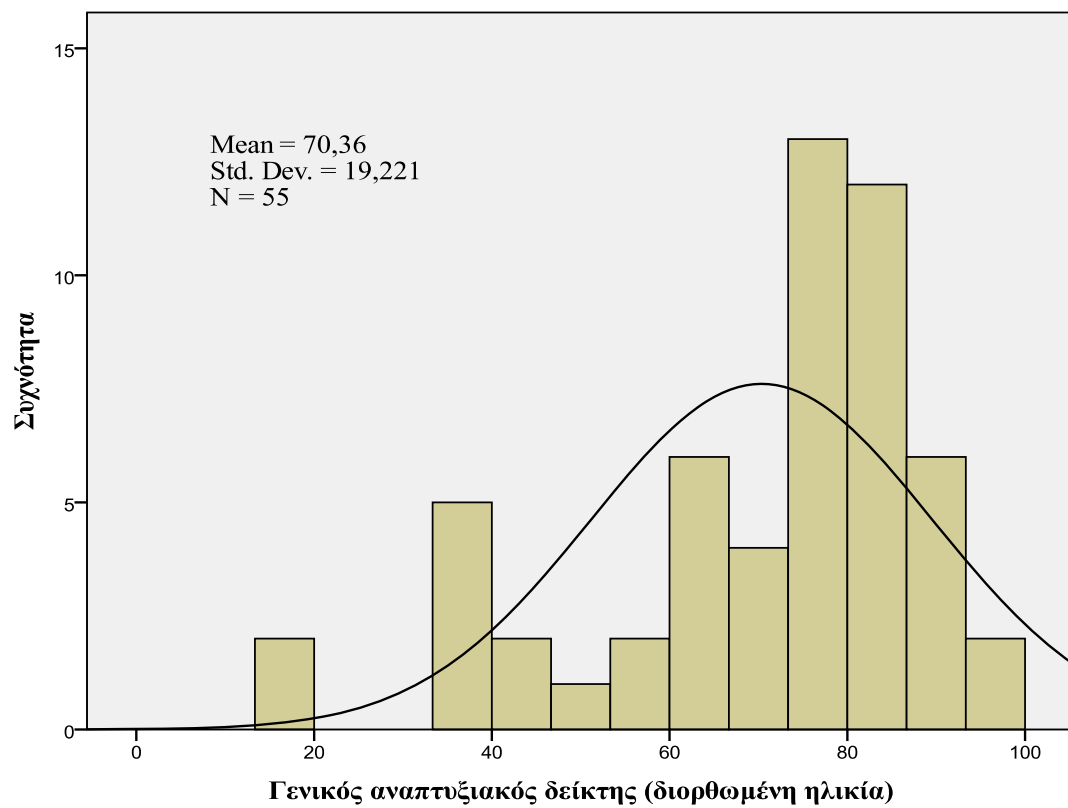
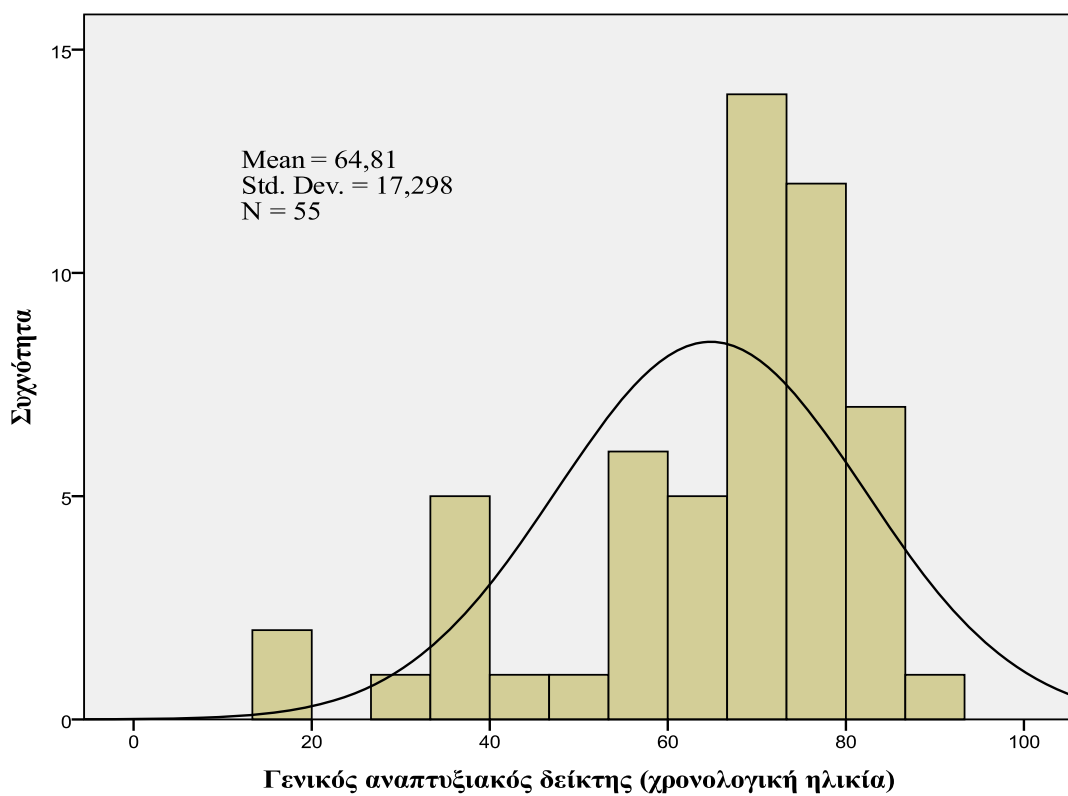
Η μέση χρονολογική ηλικία των νηπίων που εξετάστηκαν ήταν $27,2 \pm 0,9$ μήνες (εύρος 25,5-29) και η μέση διορθωμένη ηλικία $24,5 \pm 0,6$ μήνες (εύρος 24-26). Η μέση τιμή της βαθμολογίας με βάση τη χρονολογική ηλικία ήταν $64,8 \pm 17,3$ (εύρος 14,8-90,3) και η διάμεση

70,4. Η μέση τιμή της βαθμολογίας με βάση τη διορθωμένη ηλικία ήταν $70,4 \pm 19,2$ (εύρος 14,8-95,7) και η διάμεση 76,9.

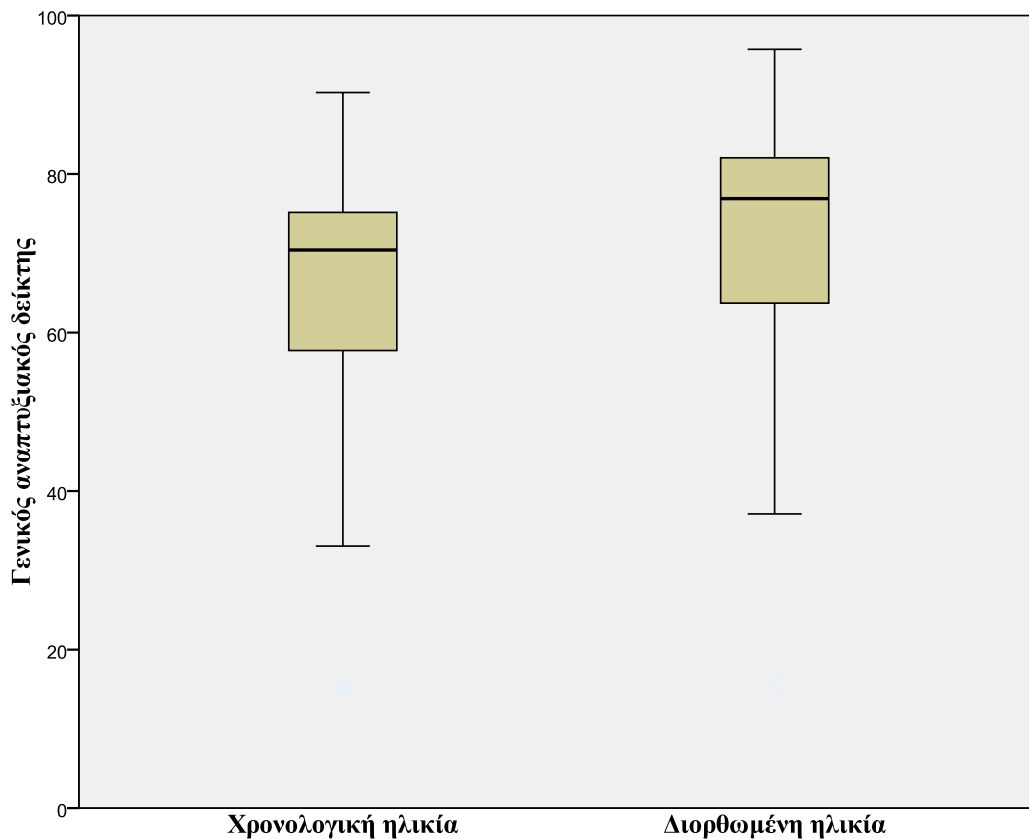
ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ	ΧΗ	ΔΗ
Μέση τιμή	64,8	70,4
Τυπική απόκλιση	17,3	19,2
Ελάχιστο	14,8	14,8
Μέγιστο	90,3	95,7
Διάμεση τιμή	70,4	76,9
Κάτω τεταρτημόριο	57,7	63,5
Άνω τεταρτημόριο	75,8	82,2

Πίνακας 16. Περιγραφική στατιστική της γενικής βαθμολογίας με βάση τη χρονολογική (ΧΗ) και τη διορθωμένη (ΔΗ) ηλικία.

Η βαθμολογία των νηπίων με βάση τη διορθωμένη ηλικία ήταν προφανώς υψηλότερη από ότι με βάση τη χρονολογική ηλικία. Με βάση μάλιστα με τη δοκιμασία t-test για παρατηρήσεις κατά ζεύγη (paired t-test), η μέση τιμή για τη διορθωμένη ηλικία ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη από τη μέση τιμή για τη χρονολογική ηλικία ($p < 0,01$). Το ίδιο ίσχυε και για όλους τους επιμέρους τομείς της δοκιμασίας Griffiths. Ενδιαφέρον είναι ότι η μέση τιμή της βαθμολογίας και με τις δύο ηλικίες, ήταν σημαντικά χαμηλότερη από την αναμενόμενη τιμή των 100 ή και την τιμή 84 που είναι μια τυπική απόκλιση από την αναμενόμενη μέση τιμή. Στην πραγματικότητα, οι μέσες τιμές βρίσκονταν περίπου στην περιοχή των -2 SD. Επίσης, οι μέγιστες τιμές του δείγματος ήταν μικρότερες από το 100. Στο διάγραμμα 2 απεικονίζεται η κατανομή των συχνοτήτων της βαθμολογίας με βάση και τις δύο ηλικίες. Σε αυτό παρατηρείται μια ασυμμετρία προς τ' αριστερά λόγω του μικρού ποσοστού των παιδιών με τις ιδιαίτερα χαμηλές τιμές, δηλαδή με τα σοβαρά ψυχοκινητικά προβλήματα. Έτσι, καλύτερος δείκτης της κεντρικής τάσης της βαθμολογίας είναι η διάμεση τιμή, που είναι άλλωστε μεγαλύτερη από τη μέση τιμή. Στο διάγραμμα 3, απεικονίζονται οι βαθμολογίες με βάση τις διάμεσες τιμές. Να σημειωθεί ότι υπάρχουν δύο παιδιά με ακραίες τιμές που είναι πολύ μικρότερες από τις 3 SD και που παρουσιάζουν ιδιαίτερα ψυχοκινητικά προβλήματα και εγκεφαλική παράλυση.



Διάγραμμα 2. Κατανομή των συχνοτήτων της βαθμολογίας με βάση τη χρονολογική και τη διορθωμένη ηλικία.



Διάγραμμα 3. Βαθμολογίες με βάση τις διάμεσες τιμές στη χρονολογική και στη διορθωμένη ηλικία.

Με βάση τη χρονολογική ηλικία και τη γενική βαθμολογία για κάθε παιδί, η απόλυτη και ποσοστιαία κατανομή των ψυχοκινητικών προβλημάτων είχε ως εξής: φυσιολογικά ήταν 3 παιδιά (5,5%), ήπια ψυχοκινητικά προβλήματα είχαν 31 παιδιά (56,4%), μέτρια 11 παιδιά (20%) και σοβαρά 10 παιδιά (18,2%). Αντίστοιχα, με βάση τη διορθωμένη ηλικία, η κατανομή είχε ως εξής: φυσιολογικά ήταν 10 παιδιά (18,2%), ήπια ψυχοκινητικά προβλήματα είχαν 27 παιδιά (49,1%), μέτρια 8 παιδιά (14,5%) και σοβαρά 10 παιδιά (18,2%). Με βάση τη δοκιμασία Wilcoxon για παρατηρήσεις κατά ζεύγη (Wilcoxon matched pairs signed ranks test), και πάλι βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις τιμές της βαθμολογίας με βάση τη χρονολογική και τη διορθωμένη ηλικία. Από τον πίνακα συνάφειας των κατανομών των ψυχοκινητικών προβλημάτων με βάση τη γενική βαθμολογία, φαίνεται ότι ανάλογα με τον τρόπο βαθμολόγησης, υπήρχαν «μετακινήσεις» παιδιών στις διάφορες ομάδες. Πάντως, οι δύο τρόποι βαθμολόγησης ταξινόμησαν τα ίδια 10 παιδιά στην ομάδα με τα σοβαρά ψυχοκινητικά προβλήματα.

Ψυχοκινητική εξέλιξη	Αριθμός	Ποσοστό
Φυσιολογικά	3	5,5%
Ήπια προβλήματα	31	56,4%
Μέτρια προβλήματα	11	20,0%
Σοβαρά προβλήματα	10	18,2%

Πίνακας 17. Απόλυτη και ποσοστιαία κατανομή των παιδιών με ψυχοκινητικά προβλήματα με βάση τη γενική βαθμολογία του Griffiths και τη χρονολογική ηλικία.

Ψυχοκινητική εξέλιξη	Αριθμός	Ποσοστό
Φυσιολογικά	10	18,2%
Ήπια προβλήματα	27	49,1%
Μέτρια προβλήματα	8	14,5%
Σοβαρά προβλήματα	10	18,2%

Πίνακας 18. Απόλυτη και ποσοστιαία κατανομή των παιδιών με ψυχοκινητικά προβλήματα με βάση τη γενική βαθμολογία του Griffiths και τη διορθωμένη ηλικία.

		Διορθωμένη ηλικία				Σύνολο
		Φυσιολογικά	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρά	
Χρονολογική Ηλικία	Φυσιολογικά	3	0	0	0	3
	Ήπια	7	24	0	0	31
	Μέτρια	0	3	8	0	11
	Σοβαρά	0	0	0	10	10
Σύνολο		10	27	8	10	55

Πίνακας 19. Πίνακας συνάφειας των κατανομών των ψυχοκινητικών προβλημάτων με βάση τη γενική βαθμολογία του Griffiths υπολογισμένων με τη χρονολογική και τη διορθωμένη ηλικία

Αναλυτικά οι βαθμολογίες ανά τομείς με βάση τη χρονολογική ηλικία, είχαν ως εξής:

A. Κινητική ανάπτυξη: φυσιολογικά 3 παιδιά (5,5%), ήπια προβλήματα 27 παιδιά (49,1%), μέτρια προβλήματα 14 παιδιά (25,4%), σοβαρά προβλήματα 11 παιδιά (20%). Η μέση τιμή της βαθμολογίας ήταν $63,7 \pm 16,1$ (εύρος 12,3-92) και η διάμεση 69,9.

B. Προσωπικότητα και κοινωνική συμπεριφορά: φυσιολογικά 18 παιδιά (32,7%), ήπια προβλήματα 12 παιδιά (21,8%), μέτρια προβλήματα 16 παιδιά (29%), σοβαρά προβλήματα 9 παιδιά (16,3%). Η μέση τιμή της βαθμολογίας ήταν $72 \pm 24,1$ (εύρος 16,6-122,4) και η διάμεση 69,9.

C. Ακοή και λόγος: φυσιολογικά 7 παιδιά (12,7%), ήπια προβλήματα 23 παιδιά (41,8%), μέτρια προβλήματα 15 παιδιά (27,2%), σοβαρά προβλήματα 10 παιδιά (18,2%). Η μέση τιμή της βαθμολογίας ήταν $66,9 \pm 16,1$ (εύρος 21,2-94,2) και η διάμεση 71,9.

D. Οπτικοκινητικός συντονισμός: φυσιολογικά 3 παιδιά (5,5%), ήπια προβλήματα 23 παιδιά (41,8%), μέτρια προβλήματα 17 παιδιά (30,9%), σοβαρά προβλήματα 12 παιδιά (21,8%). Η μέση τιμή της βαθμολογίας ήταν $61,6 \pm 21$ (εύρος -2,3-106,6) και η διάμεση 67,1.

E. Εκτέλεση δεξιοτήτων: φυσιολογικό 1 παιδί (1,8%), ήπια προβλήματα 20 παιδιά (36,4%), μέτρια προβλήματα 21 παιδιά (38,2%), σοβαρά προβλήματα 13 παιδιά (23,6%). Η μέση τιμή της βαθμολογίας ήταν $59,7 \pm 16,9$ (εύρος 8,45-89,7) και η διάμεση 67,1.

	A	B	C	D	E
Φυσιολογικά	3 (5,5%)	18 (32,7%)	7 (12,7%)	3 (5,5%)	1 (1,8%)
Ήπια	14 (49,1%)	12 (21,8%)	23 (41,8%)	23 (41,8%)	20 (36,4%)
Μέτρια	14 (25,4%)	16 (29%)	15 (27,2%)	17 (30,9%)	21 (38,2%)
Σοβαρά	11 (20%)	9 (16,3%)	10 (18,2%)	12 (21,8%)	13 (23,6%)

Πίνακας 20. Απόλυτη και ποσοστιαία κατανομή προβλημάτων ανά τομείς του Griffiths με βάση τη χρονολογική ηλικία.

	A	B	C	D	E	ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ
Μέση τιμή	63,7	72	66,9	61,6	59,7	64,8
Διάμεση τιμή	69,9	69,9	71,9	67,1	67,1	70,4
Ελάχιστη τιμή	12,3	16,6	21,2	-2,3	8,4	14,8
Μέγιστη τιμή	92	122,4	94,2	106,6	89,7	90,3

Πίνακας 21. Συνολική και ανά τομείς βαθμολογία του Griffiths με βάση τη χρονολογική ηλικία.

Αναλυτικά οι βαθμολογίες ανά τομείς με βάση τη διορθωμένη ηλικία, είχαν ως εξής:

A. Κινητική ανάπτυξη: φυσιολογικά 9 παιδιά (16,3%), ήπια προβλήματα 33 παιδιά (60%), μέτρια προβλήματα 2 παιδιά (3,6%), σοβαρά προβλήματα 11 παιδιά (20%). Η μέση τιμή της βαθμολογίας ήταν $68,7 \pm 20,3$ (εύρος 10-97,1) και η διάμεση 76,3.

B. Προσωπικότητα και κοινωνική συμπεριφορά: φυσιολογικά 22 παιδιά (40%), ήπια προβλήματα 16 παιδιά (29%), μέτρια προβλήματα 8 παιδιά (14,5%), σοβαρά προβλήματα 9 παιδιά (16,3%). Η μέση τιμή της βαθμολογίας ήταν $78,9 \pm 26,5$ (εύρος 16,6-132,8) και η διάμεση 77,5.

C. Ακοή και λόγος: φυσιολογικά 24 παιδιά (43,6%), ήπια προβλήματα 13 παιδιά (23,6%), μέτρια προβλήματα 8 παιδιά (14,5%), σοβαρά προβλήματα 10 παιδιά (18,2%). Η μέση τιμή της βαθμολογίας ήταν $73,3 \pm 20,6$ (εύρος 21,2-103,2) και η διάμεση 79,4.

D. Οπτικοκινητικός συντονισμός: φυσιολογικά 9 παιδιά (16,4%), ήπια προβλήματα 26 παιδιά (47,3%), μέτρια προβλήματα 10 παιδιά (18,2%), σοβαρά προβλήματα 10 παιδιά (18,2%). Η μέση τιμή της βαθμολογίας ήταν $67,5 \pm 20,3$ (εύρος 9,2-115,2) και η διάμεση 69,9.

E. Εκτέλεση δεξιοτήτων: φυσιολογικά 3 παιδιά (5,5%), ήπια προβλήματα 26 παιδιά (47,3%), μέτρια προβλήματα 14 παιδιά (25,5%), σοβαρά προβλήματα 12 παιδιά (21,8%). Η μέση τιμή της βαθμολογίας ήταν $63,1 \pm 17,2$ (εύρος 13,8-95,1) και η διάμεση 76,9.

	A	B	C	D	E
Φυσιολογικά	9 (16,3%)	22 (40%)	24 (12,7%)	9 (16,4%)	3 (5,5%)
Ήπια	33 (60%)	29 (21,8%)	13 (23,6%)	26 (47,3%)	26 (47,3%)
Μέτρια	2 (3,6%)	8 (14,5%)	8 (14,5%)	10 (18,2%)	14 (25,5%)
Σοβαρά	11 (20%)	9 (16,3%)	10 (18,2%)	10 (18,2%)	12 (21,8%)

Πίνακας 22. Απόλυτη και ποσοστιαία κατανομή προβλημάτων ανά τομείς του Griffiths με βάση τη διορθωμένη ηλικία.

	A	B	C	D	E	ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ
Μέση τιμή	68,7	78,9	73,3	67,5	63,1	70,4
Διάμεση τιμή	76,3	77,5	79,4	69,9	76,9	76,9
Ελάχιστη τιμή	10	16,6	21,2	9,2	13,8	14,8
Μέγιστη τιμή	97,1	132,8	103,2	115,2	95,1	95,7

Πίνακας 23. Συνολική και ανά τομείς βαθμολογία του Griffiths με βάση τη διορθωμένη ηλικία.

Η συσχέτιση με τα δημογραφικά και τα περιγεννητικά χαρακτηριστικά των νηπίων με σοβαρά ψυχοκινητικά προβλήματα ήταν η εξής: η μέση ηλικία κύησης ήταν 27,7 εβδομάδες (εύρος 24-32, διάμεση τιμή 27,5) και το μέσο βάρος γέννησης 1175 γρ (εύρος 710-1825, διάμεση τιμή 1040). 7 από αυτά (70%) ήταν αρρενα. 2 νεογνά (20%) γεννήθηκαν δια της φυσιολογικής οδού και 8 (80%) με καισαρική τομή. 8 νεογνά (80%) προέρχονταν από μονήρη κύηση και 2 (20%) από δίδυμη κύηση. Το Apgar score στο 1^ο λεπτό καταγράφηκε σε 7 νεογνά (70%) και κυμαινόταν από 3 έως 7. Μικρό για την ηλικία κύησης (SGA) ήταν 1 νεογνό (10%).

Σε 2 νεογνά (20%) είχαν χορηγηθεί προγεννητικά κορτικοστεροειδή. 8 νεογνά (80%) έπασχαν από βρογχοπνευμονική δυσπλασία και 7 νεογνά (70%) είχαν ανοικτό βοτάλειο πόρο, που αντιμετωπίστηκε με φαρμακευτική αγωγή ή με απολίνωση. 7 νεογνά (70%) εκδήλωσαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο λοίμωξης, 2 από τα οποία είχαν μηνιγγίτιδα με θετικές καλλιέργειες εγκεφαλονωτιαίου υγρού με *Candida albicans*. 8 νεογνά (80%) έπασχαν από διάφορων βαθμών αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας, από τα οποία 2 νεογνά (20%) αντιμετωπίστηκαν με laser-φωτοπηξία. Σε 4 νεογνά (40%) χορηγήθηκαν κορτικοστεροειδή στη νεογνική περίοδο, για απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα. 8 από τα νήπια με σοβαρά ψυχοκινητικά προβλήματα έπασχαν και από εγκεφαλική παράλυση (80%). Από τα 11 νήπια με εγκεφαλική παράλυση τα 8 είχαν σοβαρά και τα 3 μέτρια ψυχοκινητικά προβλήματα, όπως ταξινομήθηκαν με τη δοκιμασία Griffiths και με βάση τη χρονολογική ηλικία.

Για την περαιτέρω διερεύνηση της προγνωστικής αξίας των ευρημάτων του Υπερηχογραφήματος και της Μαγνητικής Τομογραφίας ως προς την εμφάνιση ψυχοκινητικών προβλημάτων, εξετάστηκε αρχικά η ομάδα με τα σοβαρά ψυχοκινητικά προβλήματα μόνη και σε αντιπαράθεση με τις άλλες τρεις ομάδες.

Ως προς το υπερηχογράφημα στατιστικά σημαντικά ευρήματα στην πρόγνωση σοβαρών ψυχοκινητικών προβλημάτων ήταν: η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, η διάταση των κοιλιών, η ασυμμετρία των κοιλιών, η περικοιλιακή κυστική λευκομαλάκυνση και η διεύρυνση της μέσης ημισφαίρειας σχισμής. Στατιστικά μη σημαντικά ευρήματα ήταν η πορεγκεφαλική κύστη, η περικοιλιακή υπερηχογένεια, οι βλάβες του οπίσθιου βόθρου και η προσβολή του μεσολοβίου.

Ως προς τη μαγνητική τομογραφία στατιστικά σημαντικά ευρήματα στην πρόγνωση σοβαρών ψυχοκινητικών προβλημάτων ήταν: οι κυστικές αλλοιώσεις, η διάταση των κοιλιών, η προσβολή του μεσολοβίου, η παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στο φλοιό σε συνδυασμό με την καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και των αυλάκων του εγκεφάλου για την ηλικία ωριμότητας, οι μεθαιμορραγικές πορεγκεφαλικές κύστεις και τα ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο. Στατιστικά μη σημαντικά ευρήματα ήταν: οι εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T1 ακολουθίες, οι εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες, η διάχυτη έντονη αύξηση της έντασης του σήματος στη λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες, οι βλάβες στις ακολουθίες διάχυσης, η υπολειπόμενη μυελίνωση της λευκής ουσίας με την εκτίμηση του ΟΣΕΚ, οι διευρυμένοι υπαραχνοειδείς χώροι με διάταση των εγκεφαλικών σχισμών, η παραμένουσα ενδοκοιλιακή αιμορραγία και οι βλάβες στα βασικά γάγγλια και στους θαλάμους.

Τα ευρήματα της απεικόνισης, είτε με US είτε με MRI, με στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία ως προς τα σοβαρά ψυχοκινητικά προβλήματα, συνοψίζονται στον πίνακα 24.

Εύρημα	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	p-value	OR	95% CI
US							
Ενδοκοιλιακή αιμορραγία	50,0%	82,2%	38,5%	88,1%	0,045	4,6	(1,1-19,8)
Διάταση κοιλιών- Ασυμμετρία κοιλιών	100,0%	68,9%	41,7%	100,0%	0,000	-	-
Περικοιλιακή κυστική λευκομαλάκυνση	50,0%	95,6%	71,4%	89,6%	0,001	21,5	(3,3-141,4)
Διεύρυνση μέσης ημισφαίρειας σχισμής	60,0%	91,1%	60,0%	91,1%	0,001	15,4	(3,0-78,4)
MRI							
Κυστικές αλλοιώσεις	50,0%	93,2%	62,5%	89,1%	0,003	13,7	(2,5-75,3)
Διάταση των κοιλιών	80,0%	68,2%	36,4%	93,8%	0,010	8,6	(1,6-45,7)
Προσβολή του μεσολοβίου	70,0%	80,0%	43,8%	92,3%	0,004	9,3	(2,0-43,4)
Παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στον φλοιό	30,0%	100,0%	100,0%	86,3%	0,005	-	-
Παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στον φλοιό- Καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και αυλάκων	30,0%	97,7%	75,0%	86,0%	0,017	18,4	(1,7-203,1)
Μεθαιμορραγικές πορεγκεφαλικές κύστεις	40,0%	93,2%	57,1%	87,2%	0,017	9,1	(1,6-51,1)
Ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο, κυρίως βλάβη στην παρεγκεφαλίδα	50,0%	95,5%	71,4%	89,4%	0,001	21,0	(3,2-138,2)

Πίνακας 24. Ευρήματα της απεικόνισης με στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία ως προς τα σοβαρά ψυχοκινητικά προβλήματα.

Οι ανωτέρω 11 μεταβλητές σε ένα λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης μπορούν να προβλέψουν με 100% επιτυχία αν μελλοντικά το παιδί θα έχει σοβαρά ψυχοκινητικά προβλήματα. Τόσο τα ευρήματα του US, όσο και τα ευρήματα της MRI από μόνα τους δεν έχουν τόσο καλή προγνωστική ικανότητα. Αυτό σημαίνει ότι οι δύο απεικονιστικές εξετάσεις μεταφέρουν συμπληρωματική πληροφορία για την πρόγνωση της μελλοντικής πορείας του παιδιού.

Τα ευρήματα της απεικόνισης, είτε με US είτε με MRI, με μη στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία ως προς τα σοβαρά ψυχοκινητικά προβλήματα, συνοψίζονται στον πίνακα 25.

Εύρημα	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	p-value	OR	95% CI
US							
Πορεγκεφαλική κύστη	10,0%	93,3%	25,0%	82,4%	0,563	1,6	(0,1-16,7)
Περικοιλιακή υπερηχογένεια	20,0%	93,3%	40,0%	84,0%	0,220	3,5	(0,5-24,4)
Βλάβες οπίσθιου βόθρου	10,0%	100,0%	100,0%	83,3%	0,182	-	-
Προσβολή μεσολοβίου	20,0%	97,8%	66,7%	84,6%	0,082	11,0	(0,9-136,2)
MT							
Εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T1 ακολουθίες	0,0%	93,2%	0,0%	80,4%	1,000	-	-
Εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες	10,0%	97,7%	50,0%	82,7%	0,339	4,8	(0,3-83,7)
Διάχυτη έντονη αύξηση της έντασης του σήματος στη λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες	0,0%	70,5%	0,0%	75,6%	0,095	-	-
Βλάβες στις ακολουθίες διάχυσης-κυτταροτοξικό οίδημα	0,0%	97,7%	0,0%	81,1%	1,000	-	-
Συνδυασμός των 4 πρώτων βλαβών της λευκής ουσίας	10,0%	68,2%	6,7%	76,9%	0,252	0,2	(0,1-2,1)
Υπολειπόμενη μυελίνωση της λευκής ουσίας- εκτίμηση ΟΣΕΚ	80,0%	48,9%	25,8%	91,7%	0,159	3,80	(0,7-20,0)
Καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και αυλάκων	10,0%	97,7%	50,0%	82,7%	0,339	4,8	(0,3-83,7)
Διευρυμένοι υπαραχνοειδείς χώροι με διάταση των εγκεφαλικών σχισμών	40,0%	56,8%	17,4%	80,6%	1,000	0,9	(0,2-3,6)
Παραμένουσα ενδοκοιλιακή αιμορραγία	40,0%	79,5%	30,8%	85,4%	0,230	2,6	(0,6-11,2)
Βλάβες στα βασικά γάγγλια και/ ή στους θαλάμους	10,0%	95,5%	33,3%	82,4%	0,466	2,3	(0,2-28,6)

Πίνακας 25. Ευρήματα της απεικόνισης με μη στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία ως προς τα σοβαρά ψυχοκινητικά προβλήματα.

Κατά τη στατιστική μελέτη της ομάδας των νηπίων με ήπια και μέτρια ψυχοκινητικά προβλήματα σε σχέση με τα ευρήματα των δύο απεικονιστικών μεθόδων, κανένα από τα ευρήματα του US και της MRI δε βρέθηκε να έχει καλή προγνωστική αξία.

Λόγω του ότι σε πολλές περιπτώσεις ο αριθμός των παιδιών που παρουσίαζαν μια συγκεκριμένη βλάβη στην απεικόνιση ήταν μικρός και η κατανομή των T scores δεν ήταν κανονική, πραγματοποιήθηκε μια πολυμετάβλητη ανάλυση διασποράς (Multivariate Analysis of

Variance-MANOVA) με εξαρτημένες μεταβλητές τις βαθμολογίες ανά τομέα καθώς και τη συνολική βαθμολογία και ανεξάρτητες μεταβλητές τις βλάβες που έδειξαν το US και η MRI. Η ανάλυση αυτή έγινε ξεχωριστά για τις βαθμολογίες με βάση τη χρονολογική ηλικία και ξεχωριστά για τις βαθμολογίες με βάση τη διορθωμένη ηλικία.

Οι πίνακες δείχνουν τις p-τιμές της επίδρασης των βλαβών στους επιμέρους τομείς. Στην περίπτωση που η τιμή είναι με έντονη γραφή, σημαίνει ότι η βλάβη έχει στατιστικά σημαντική επίδραση σε επίπεδο $p < 0.05$ στο συγκεκριμένο τομέα και στην περίπτωση που η τιμή είναι με πλάγια γραφή, σημαίνει ότι η βλάβη έχει στατιστικά πιο σημαντική επίδραση σε επίπεδο $p < 0.01$ στο συγκεκριμένο τομέα.

Οι πίνακες 26, 27, 28 και 29 μας δίνουν δύο πολύ σημαντικές πληροφορίες: κοιτάζοντας τους πίνακες κατά στήλη (δηλαδή κατά επιμέρους τομέα), τότε φαίνεται ότι βλάβες του US όπως η πορεγκεφαλική κύστη και η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, είχαν σημαντική προβλεπτική ικανότητα στην ανάδειξη προβλημάτων στην κινητική ανάπτυξη. Αντίθετα, περισσότερες βλάβες της MRI (εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T1 και T2 ακολουθίες, προσβολή του μεσολοβίου, παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στο φλοιό, βλάβες στα βασικά γάγγλια και ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο) είχαν σημαντική προβλεπτική ικανότητα στην ανάδειξη προβλημάτων σε όλους τους επιμέρους τομείς. Κοιτάζοντας τους πίνακες κατά γραμμή (δηλαδή κατά βλάβη) τότε φαίνεται ότι οι βλάβες που επηρέασαν τη συνολική βαθμολογία του Griffiths ήταν οι εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες και η προσβολή του μεσολοβίου. Τα ευρήματα της MRI είχαν μεγαλύτερη προγνωστική αξία ως προς την έκβαση των παιδιών στους επιμέρους τομείς της ψυχοκινητικής εξέλιξης σε σχέση με τα ευρήματα του US.

	Κινητική Ανάπτυξη	Προσωπικότητα- Κοινωνική συμπεριφορά	Ακοή- Λόγος	Οπτικοκινητικός Συντονισμός	Εκτέλεση δεξιοτήτων	Γενικός Αναπτυξιακός δείκτης
Ενδοκοιλιακή Αιμορραγία	0,051	0,375	0,067	0,064	0,033	0,057
Πορεγκεφαλική Κύστη	0,020	0,226	0,568	0,234	0,16	0,131
Διάταση κοιλιών- Ασυμμετρία κοιλιών	0,031	0,443	0,669	0,383	0,168	0,224
Περικοιλιακή Υπερηχογένεια	0,949	0,78	0,827	0,384	0,644	0,769
Περικοιλιακή κυστική λευκομαλάκυνση	0,089	0,377	0,677	0,152	0,181	0,189
Διεύρυνση μέσης ημισφαίρειας Σχισμής	0,712	0,435	0,488	0,676	0,292	0,582
Βλάβες οπίσθιου Βόθρου	0,686	0,29	0,348	0,085	0,576	0,234
Προσβολή μεσολοβίου	0,628	0,151	0,852	0,607	0,41	0,676

Πίνακας 26. Συσχέτιση των βλαβών στο US με τις βαθμολογίες στους επιμέρους τομείς και τη συνολική βαθμολογία στο Griffiths (με βάση τη χρονολογική ηλικία).

	Κινητική ανάπτυξη	Προσωπικότητα Κοινωνική συμπεριφορά	Ακοή- Λόγος	Οπτικοκινητικός συντονισμός	Εκτέλεση δεξιοτήτων	Γενικός αναπτυξιακός δείκτης
Εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T1 ακολουθίες	0,026	0,111	0,412	0,233	0,202	0,102
Εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες	0,001	0,018	0,062	0,052	0,036	0,008
Διάχυτη έντονη αύξηση της έντασης του σήματος στη λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες	0,313	0,535	0,311	0,421	0,422	0,341
Βλάβες στις ακολουθίες διάχυσης- κυτταροτοξικό οίδημα	0,162	0,874	0,705	0,584	0,517	0,521
Κυστικές αλλοιώσεις	0,972	0,994	0,938	0,885	0,755	0,915
Διάταση των κοιλιών	0,681	0,454	0,087	0,512	0,357	0,307
Προσβολή του μεσολοβίου	0,453	0,029	0,016	0,043	0,194	0,033
Υπολειπόμενη μυελίνωση της λευκής ουσίας- εκτίμηση ΟΣΕΚ	0,684	0,535	0,535	0,415	0,654	0,763
Παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στον φλοιό	0,028	0,13	0,659	0,19	0,181	0,115
Καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και αυλάκων	0,186	0,132	0,634	0,351	0,278	0,201
Διευρυμένοι υπαραχνοειδείς χώροι με διάταση των εγκεφαλικών σχισμών	0,202	0,104	0,896	0,282	0,454	0,242
Παραμένονσα ενδοκοιλιακή αιμορραγία	0,994	0,676	0,607	0,539	0,416	0,768
Μεθαιμορραγικές πορεγκεφαλικές κύστεις	0,133	0,502	0,386	0,021	0,109	0,109
Βλάβες στα βασικά γάγγλια και/ ή στους θαλάμους	0,037	0,15	0,464	0,212	0,145	0,111
Ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο, κυρίως βλάβη στην παρεγκεφαλίδα	0,7	0,118	0,019	0,313	0,654	0,191
Συνδυασμός των 4 πρώτων βλαβών της λευκής ουσίας	0,311	0,628	0,415	0,586	0,531	0,444
Παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στο φλοιό και καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και αυλάκων	0,013	0,095	0,46	0,075	0,078	0,052

Πίνακας 27. Συσχέτιση των βλαβών στην MRI με τις βαθμολογίες στους επιμέρους τομείς και τη συνολική βαθμολογία στο Griffiths (με βάση τη χρονολογική ηλικία).

	Κινητική Ανάπτυξη	Προσωπικότητα- Κοινωνική συμπεριφορά	Ακοή- Λόγος	Οπτικοκινητικός Συντονισμός	Εκτέλεση δεξιοτήτων	Γενικός αναπτυξιακός δείκτης
Ενδοκοιλιακή Αιμορραγία	0,052	0,445	0,159	0,162	0,060	0,106
Πορεγκεφαλική Κύστη	0,033	0,143	0,759	0,080	0,137	0,102
Διάταση κοιλιών- Ασυμμετρία κοιλιών	0,041	0,381	0,809	0,981	0,361	0,370
Περικοιλιακή Υπερηχογένεια	0,888	0,688	0,776	0,953	0,699	0,926
Περικοιλιακή κυστική Λευκομαλάκυνση	0,077	0,328	0,699	0,162	0,383	0,219
Διεύρυνση μέσης ημισφαίρειας Σχισμής	0,641	0,443	0,323	0,761	0,438	0,525
Βλάβες οπίσθιου Βόθρου	0,285	0,306	0,352	0,151	0,793	0,258
Προσβολή μεσολοβίου	0,861	0,234	0,986	0,600	0,659	0,646

Πίνακας 28. Συσχέτιση των βλαβών στο US με τις βαθμολογίες στους επιμέρους τομείς και τη συνολική βαθμολογία στο Griffiths
(με βάση τη διορθωμένη ηλικία).

	Κινητική ανάπτυξη	Προσωπικότητα -Κοινωνική συμπεριφορά	Ακοή- Λόγος	Οπτικοκινητικός συντονισμός	Εκτέλεση δεξιοτήτων	Γενικός αναπτυξιακός δείκτης
Εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T1 ακολουθίες	0,054	0,071	0,470	0,066	0,146	0,071
Εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες	0,001	0,009	0,157	0,016	0,050	0,007
Διάχυτη έντονη αύξηση της έντασης του σήματος στη λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες	0,416	0,431	0,308	0,178	0,334	0,255
Βλάβες στις ακολουθίες διάχυσης-κυτταροτοξικό οίδημα	0,410	0,890	0,751	0,553	0,714	0,630
Κυστικές αλλοιώσεις	0,947	0,909	0,969	0,983	0,604	0,938
Διάταση των κοιλιών	0,362	0,497	0,107	0,520	0,373	0,279
Προσβολή του μεσολοβίου	0,159	0,034	0,021	0,055	0,293	0,035
Υπολειπόμενη μυελίνωση της λευκής ουσίας-εκτίμηση ΟΣΕΚ	0,875	0,395	0,741	0,540	0,687	0,954
Παθολογικής έντασης σήμα στον φλοιό	0,022	0,083	0,821	0,093	0,219	0,095
Καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και αυλάκων	0,113	0,093	0,780	0,177	0,229	0,150
Διευρυμένοι υπαραχνοειδείς χώροι με διάταση των εγκεφαλικών σχισμών	0,441	0,128	0,912	0,300	0,511	0,329
Παραμένουσα ενδοκοιλακή αιμορραγία	0,477	0,836	0,372	0,613	0,958	0,683
Μεθαιμορραγικές πορεγκεφαλικές κύστεις	0,057	0,538	0,440	0,092	0,377	0,193
Βλάβες στα βασικά γάγγλια και/ ή στους θαλάμους	0,038	0,082	0,611	0,073	0,151	0,080
Ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο, κυρίως βλάβη στην παρεγκεφαλίδα	0,734	0,100	0,010	0,333	0,671	0,130
Συνδυασμός των 4 πρώτων βλαβών της λευκής ουσίας	0,409	0,500	0,386	0,213	0,319	0,293
Παθολογικής έντασης σήματος στον φλοιό-Καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και αυλάκων	0,009	0,060	0,627	0,039	0,116	0,047

Πίνακας 29. Συσχέτιση των βλαβών στην MRI με τις βαθμολογίες στους επιμέρους τομείς και τη συνολική βαθμολογία στο Griffiths (με βάση τη διορθωμένη ηλικία).

4.6 ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΟΡΑΣΗΣ ΚΑΙ ΑΚΟΗΣ ΣΤΗ ΔΙΟΡΘΩΜΕΝΗ ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ ΔΥΟ ΕΤΩΝ

Προβλήματα όρασης διαφόρων βαθμών είχαν 22 από τα 55 νήπια (40%). Σοβαρά προβλήματα όρασης δηλαδή τύφλωση, παρουσίαζαν 2 νήπια: ένα παρουσίαζε φλοιώδη τύφλωση με μείζονες βλάβες στην απεικόνιση και ένα το οποίο είχε υποβληθεί σε laser-φωτοπηξία λόγω αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας. Αστιγματισμό παρουσίαζαν 3 νήπια, υπερμετρωπία 5, στραβισμό 13, νυσταγμό 2 και μυωπία διαφόρων βαθμών 8. Σημειώνεται ότι στα 8 από τα 22 νήπια, συνυπήρχαν περισσότερα από ένα προβλήματα όρασης. Και τα 10 νήπια με σοβαρή ψυχοκινητική καθυστέρηση συμπεριλαμβάνονται στην ομάδα των 22 νηπίων στα οποία διαγιγνώσθηκαν προβλήματα όρασης και μάλιστα τα πιο σοβαρά. Το εύρημα αυτό ήταν αναμενόμενο, αφού τα προβλήματα όρασης συντελούν στη μειωμένη επίδοση στις αναπτυξιακές δοκιμασίες. Από τα 11 νήπια που εκδήλωσαν εγκεφαλική παράλυση, τα 9 είχαν σοβαρά και πολλαπλά προβλήματα όρασης.

Βαρηκοΐα διαγιγνώσθηκε μόνο σε 1 (1,8%) από τα 55 νήπια, το οποίο εκδήλωσε εγκεφαλική παράλυση και είχε σοβαρή ψυχοκινητική καθυστέρηση.

Ο πίνακας 30 περιγράφει στα 22 νήπια που παρουσίασαν προβλήματα όρασης και ακοής στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών, το είδος των προβλημάτων καθώς και το ιστορικό αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας κάθε νηπίου.

ΝΗΠΙΟ	ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΟΡΑΣΗΣ ΚΑΙ ΑΚΟΗΣ	ΙΣΤΟΡΙΚΟ ROP
1	Αστιγματισμός	-
2	Στραβισμός	Στάδιο 1+2
3	Μυωπία	Στάδιο 2
4	Υπερμετρωπία-Αστιγματισμός	Στάδιο 1
5	Μυωπία-Στραβισμός	-
6	Στραβισμός-Βαρηκοΐα	Στάδιο 1+2
7	Μυωπία	Στάδιο 2
8	Στραβισμός	Στάδιο 3-Laser Φωτοπηξία
9	Στραβισμός	-
10	Στραβισμός	-
11	Υπερμετρωπία	Στάδιο 1
12	Στραβισμός-Υπερμετρωπία	Στάδιο 1
13	Μυωπία-Στραβισμός-Νυσταγμός	Στάδιο 2+3
14	Στραβισμός	Στάδιο 1
15	Υπερμετρωπία-Αστιγματισμός	Στάδιο 1+2
16	Μυωπία	Στάδιο 3-Laser Φωτοπηξία
17	Μυωπία-Στραβισμός	Στάδιο 3-Laser Φωτοπηξία
18	Υπερμετρωπία	-
19	Στραβισμός	Στάδιο 2
20	Μυωπία-Στραβισμός-Πιθανή τύφλωση λόγω αποκόλλησης	Στάδιο 3-Laser Φωτοπηξία
21	Στραβισμός	Στάδιο 1
22	Μυωπία-Νυσταγμός-Πιθανή φλοιώδης τύφλωση	Στάδιο 1

Πίνακας 30. Προβλήματα όρασης και ακοής στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών και ιστορικό αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (ROP).

4.7 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ ΚΕΦΑΛΗΣ ΣΤΗ ΔΙΟΡΘΩΜΕΝΗ ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ ΔΥΟ ΕΤΩΝ

Περίμετρο κεφαλής $\leq 3^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση είχαν 17 από τα 55 νήπια (30,9%) στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών. Σε 10 από αυτά, η περίμετρος κεφαλής ήταν επίσης $\leq 3^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση στην τελειόμνη ωριμότητα.

ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ	Αριθμός	Ποσοστό
Φυσιολογική ($>3^{\text{η}}$ Εκ. Θ.)	38	69,1%
Μικρή ($\leq 3^{\text{η}}$ Εκ. Θ.)	17	30,9%

Πίνακας 31. Αποτελέσματα μέτρησης περιμέτρου της κεφαλής στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών.

Από τα 11 νήπια με εγκεφαλική παράλυση, τα 4 (36,3%) είχαν μικροκεφαλία. Από τα 10 νήπια με σοβαρά ψυχοκινητικά προβλήματα, τα 6 (60%) είχαν μικροκεφαλία. Τα υπόλοιπα 11 νήπια με μικροκεφαλία, είχαν ήπια ή μέτρια ψυχοκινητικά προβλήματα και κανένα από αυτά δεν είχε φυσιολογική επίδοση, είτε με τη χρονολογική είτε με τη διορθωμένη ηλικία, στη δοκιμασία Griffiths.

Έκβαση	Μικροκεφαλία
Εγκεφαλική παράλυση (n=11)	4 (36,3%)
Σοβαρή ψυχοκινητική καθυστέρηση (n=10)	6 (60%)
Μέτρια ψυχοκινητική καθυστέρηση (n=8)	3 (37,5%)
Ήπια ψυχοκινητική καθυστέρηση (n=27)	8 (29,6%)

Πίνακας 32. Ποσοστά μικροκεφαλίας στα νήπια με εγκεφαλική παράλυση ή ψυχοκινητική καθυστέρηση στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών (n=17).

Όσον αφορά στη συσχέτιση των ευρημάτων της απεικόνισης με τη μικροκεφαλία, στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ των ευρημάτων από τον οπίσθιο βόθρο

(κυρίως βλάβη στην παρεγκεφαλίδα) στην MRI και αυτής, με θετική προγνωστική αξία 85,7% και αρνητική προγνωστική αξία 76,6%.

		Περίμετρος κεφαλής		Σύνολο
		>3 ^η Εκ. Θ.	≤3 ^η Εκ. Θ.	
Ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο, κυρίως βλάβη στην παρεγκεφαλίδα	Όχι	37	11	48
	Ναι	1	6	7
Σύνολο		38	17	55

Εύρημα	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	p-value	OR	95% CI
Ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο, κυρίως βλάβη στην παρεγκεφαλίδα	35,3%	97,3%	85,7%	76,6%	0,003	19,6	(2,1-181,2)

Πίνακας 33. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση της μικροκεφαλίας στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών με τα ευρήματα από την MRI στον οπίσθιο βόθρο.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη ήταν προοπτική και αφορούσε σε μια μη επιλεγμένη ομάδα πρόωρων νεογνών, τα οποία εισήχθησαν στη Β' Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης χρονικής περιόδου (Ιούλιος 2007-Ιανουάριος 2010). Θεωρούμε ότι αυτός είναι ένας αντιπροσωπευτικός πληθυσμός πρόωρων νεογνών που εκφράζει την ποικιλία των εγκεφαλικών βλαβών και των νευροαναπτυξιακών προβλημάτων που παρατηρούνται σε αυτόν τον ευάλωτο πληθυσμό. Επίσης, σημαντικά πλεονεκτήματα της μελέτης ήταν το αυστηρό πρωτόκολλο διενέργειας των US που τηρήθηκε κατά τη νοσηλεία του νεογνού, η ταυτόχρονη διενέργεια του US της τελειόμηνης ωριμότητας και της MRI, η εκτίμηση των ευρημάτων της απεικόνισης και των παιδιών συνήθως από δύο εξεταστές και η καταγραφή πολλών παραμέτρων που αφορούσαν στην έκβαση. Θεωρούμε επίσης ικανοποιητικό το ποσοστό επανεκτίμησης των νηπίων στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών σε σχέση με την αρχική ομάδα των ασθενών (75%), παρότι θα πρέπει να σημειωθεί ότι σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, τα πρόωρα που δεν επιστρέφουν στα προγράμματα διαχρονικής παρακολούθησης είναι συχνά αυτά με το μεγαλύτερο κίνδυνο για δυσμενή έκβαση⁵³. Μειονέκτημα της μελέτης ήταν η παρουσία κάποιων βλαβών της απεικόνισης σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών, με αποτέλεσμα την εξαγωγή μη στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων σε κάποιες περιπτώσεις.

Η βλάβη της λευκής ουσίας ήταν το πιο συχνό εύρημα στην αρχική ομάδα (73 νεογνά), με σαφή υπεροχή του διάχυτου τύπου της (26,4%). Με τη διαρκώς μειούμενη επίπτωση της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και του περικοιλιακού αιμορραγικού εμφράκτου, η περικοιλιακή λευκομαλάκυνση και κυρίως ο διάχυτος τύπος της, αποτελούν πλέον τη συχνότερη και τη σημαντικότερη για την απώτερη εξέλιξη του πρόωρου νεογνού, εγκεφαλική βλάβη^{30,31}. Η διάχυτη ΠΛ σχετίζεται με μειωμένο όγκο του εγκεφάλου, της παρεγκεφαλίδας, του φλοιού και της εν τω βάθει φαιάς ουσίας. Οι Inder και συν.⁵⁴ σε μια μελέτη που περιελάμβανε 96 πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, βρήκαν στο 40% των νεογνών βλάβη της λευκής ουσίας στην MRI της τελειόμηνης ωριμότητας: το 14,5% είχε διάχυτη έντονη αύξηση της έντασης του σήματος ενώ μόνο το 4% είχε κυστική περικοιλιακή λευκομαλάκυνση. Σε μια μικρότερη σειρά 32 πρόωρων νεογνών των Maalouf και συν.³⁴, σε κανένα νεογνό δεν απεικονίστηκε κυστική ΠΛ στην MRI. Σε μία δημοσίευση από τη Σουηδία⁵⁵, η επίπτωση της μέτριας και σοβαρής βλάβης της λευκής ουσίας σε μια πληθυσμιακή μελέτη 52 πρόωρων

νεογνών < 27 εβδ, υπολογίστηκε στο 18%, συχνότητα που θεωρείται χαμηλή για τόσο πρόωρα νεογνά. Οι συγγραφείς αποδίδουν το χαμηλό αυτό ποσοστό στην αυστηρή πολιτική ενδομήτριας μεταφοράς στον απειλούμενο πρόωρο τοκετό, σε ένα μόνο κέντρο αναφοράς και στη συχνή μεταγεννητική χρήση κορτικοστεροειδών. Να σημειωθεί επίσης, ότι η Σουηδία έχει παράδοση στη χρήση του ρινικού CPAP και στην αποφυγή των πιο επεμβατικών τρόπων αερισμού, καθώς και στα εξατομικευμένα προγράμματα αναπτυξιακής φροντίδας (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program-NIDCAP), ελάχιστου χειρισμού (minimal handling) και φροντίδας του νοσηλευόμενου νεογνού που έχει ως πρωταρχικό στόχο την προστασία του εγκεφάλου (Brain orientated intensive care). Η συχνότητα της κυστικής ΠΛ στην ομάδα μας (13,9%) ήταν αρκετά υψηλότερη σε σχέση με τη διεθνή βιβλιογραφία ($\leq 3\%$ ^{6,7,35,54}). Το εύρημα αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το ότι η μονάδα μας, υποδέχεται πρόωρα νεογνά τα οποία μεταφέρονται σε ηλικία λίγων ωρών από Μαιευτήρια της Αθήνας καθώς επίσης και της επαρχίας, συμπεριλαμβανομένων και των νησιών, όπου πολύ συχνά, το παρεχόμενο επίπεδο της περιγεννητικής φροντίδας στα νεογνά αυτά, τόσο κατά τη γέννησή τους όσο και κατά τη μεταφορά τους, δεν είναι σύμφωνο με τις διεθνείς προδιαγραφές. Επιπρόσθετα στη μονάδα μας εισάγονται συχνά πρόωρα νεογνά μεγάλης ηλικίας εξωμήτριας ζωής, για αντιμετώπιση επιπλοκής (χειρουργική πάθηση, τοποθέτηση κοιλιοπεριτοναϊκής βαλβίδας) που δεν αντιμετωπίζεται στη MENN όπου νοσηλεύονταν. Για τους παραπάνω λόγους, φαίνεται ότι ο πληθυσμός των νεογνών που νοσηλεύονται στη μονάδα μας έχει περισσότερους επιβαρυντικούς παράγοντες για εγκεφαλική βλάβη και επομένως για δυσμενή έκβαση. Ένας μικρός αριθμός κυστικής ΠΛ δεν απεικονίστηκε στο US (9,7% έναντι 13,9% στην MRI). Το εύρημα αυτό συμφωνεί με διάφορες μελέτες σύμφωνα με τις οποίες το US, ακόμη και όταν γίνεται στην τελειόμηνη ωριμότητα, μπορεί να μην απεικονίσει κάποιες περιπτώσεις εστιακής ΠΛ^{23,34,54,56,57}. Επιπρόσθετα, έχει περιορισμένη αξία στην ανάδειξη της διάχυτης βλάβης της λευκής ουσίας (6,9% έναντι 26,4% στην MRI). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το US να έχει μικρότερη ευαισθησία και ειδικότητα στην πρόγνωση νευρολογικών υπολειμμάτων όπως η εγκεφαλική παράλυση καθώς και γνωστικών προβλημάτων και συμπεριφοράς, τα οποία φαίνεται ότι σχετίζονται περισσότερο με τη διάχυτη και πιο αμβληχρή βλάβη της λευκής ουσίας^{30,35,58}.

Στο 5% των νεογνών της μελέτης απεικονίστηκαν στην MRI, στικτές αλλοιώσεις της λευκής ουσίας (Punctuate White Matter Lesions-PWML), οι οποίες χαρακτηρίζονται κυρίως από υψηλής έντασης σήμα στις T1 ακολουθίες και συχνά, αλλά όχι πάντα, από χαμηλής έντασης σήμα στις T2 ακολουθίες. Οι βλάβες αυτές θεωρούνται ηπιότερης μορφής βλάβες

της λευκής ουσίας, είναι μάλλον αιμορραγικές/ισχαιμικές και δεν περιορίζονται μόνο στην περικοιλιακή λευκή ουσία. Εξελίσσονται σε περιοχές γλοιώσης, με υψηλής έντασης σήμα στην πιο όψιμη MRI. Η νευροαναπτυξιακή εξέλιξη φαίνεται να σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα, με τον αριθμό των εστιακών βλαβών. Οι Ramenghi και συν.⁵⁹, μελέτησαν σε 22 πρόωρα νεογνά με PWML την ωρίμανση του εγκεφάλου, στη συμβατική MRI της τελειόμηνης ωριμότητας. Στα νεογνά αυτά τόσο η μυελίνωση, όσο και η διαμόρφωση των ελίκων και των αυλάκων του εγκεφάλου, είχαν σημαντική καθυστέρηση, σε σχέση με αντίστοιχης προωρότητας μάρτυρες με φυσιολογική MRI.

Ενδιαφέρουσες είναι οι δημοσιεύσεις ομάδας ερευνητών από την Ολλανδία^{22,60-65}. Το ενδιαφέρον εστιάζεται στο ότι οι ερευνητές, εκτός από την κλασσική κατάταξη της ΠΛ κατά de Vries, που αφορά κυρίως στη διάρκεια και στην τοπογραφία της περικοιλιακής ηχογένειας, χρησιμοποίησαν και μια άλλη κατάταξη της ηχογένειας που αφορούσε στο βαθμό της⁶⁰. Η κατάταξη αυτή έχει ως εξής: Βαθμός 0: φυσιολογική ηχογένεια της περικοιλιακής λευκής ουσίας, μικρότερη από των χοριοειδών πλεγμάτων, Βαθμός 1: μετρίως αυξημένη ηχογένεια της περικοιλιακής λευκής ουσίας, ίση με αυτή των χοριοειδών πλεγμάτων, Βαθμός 2: σοβαρά αυξημένη ηχογένεια της περικοιλιακής λευκής ουσίας, σαφώς μεγαλύτερη από αυτή των χοριοειδών πλεγμάτων. Στην ταξινόμηση της βλάβης προστίθετο και ένα σχόλιο, σχετικά με την ομοιογένεια ή μη της ηχογένειας. Σε μία από αυτές τις μελέτες⁶⁴, έγινε σύγκριση των διαδοχικών υπερηχογραφημάτων με μια MRI που έγινε σε διάφορες ηλικίες (27-45 εβδομάδες ζωής) σε 32 πρόωρα (<32 εβδομάδων) νεογνά. Η αναδρομική αυτή μελέτη, είχε σκοπό τη σύγκριση της προγνωστικής αξίας των διαδοχικών US ως προς τις βλάβες της λευκής ουσίας, σε σχέση με την MRI και τη συσχέτιση με την έκβαση στα 2 έτη. Το αξιοσημείωτο είναι, ότι τα νεογνά που είχαν εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T1 ακολουθίες, δηλαδή στικτές αλλοιώσεις της λευκής ουσίας (PWML), είχαν ανομοιογενείς, βαθμού 1 ηχογένειες στο US. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι οι ανομοιογενείς, βαθμού 1 ηχογένειες, είναι το υπερηχογραφικό ανάλογο των PWML στην MRI⁶⁴, σε αντίθεση με άλλους ερευνητές που υποστηρίζουν ότι τέτοιο ανάλογο δεν υπάρχει⁵⁶. Επίσης θεωρούν ότι οι ομοιογενείς, βαθμού 1 ηχογένειες, ιδιαίτερα στη μετωπιαία ή στη βρεγματική λευκή ουσία, πιθανά αποτελούν ένα φυσιολογικό φαινόμενο ωρίμανσης της λευκής ουσίας. Εκφράζουν επίσης τον προβληματισμό τους για την κλινική σημασία της περικοιλιακής ηχογένειας που διαρκεί λιγότερο από 7 ημέρες^{22,64}. Το εύρημα αυτό πιθανά αντιπροσωπεύει μια ήπια ισχαιμική βλάβη, που σχετίζεται με παροδικές διαταραχές του τόνου στη βρεφική ηλικία και με ελάσσονες νευρολογικές δυσλειτουργίες στη σχολική ηλικία. Συμφωνούν επίσης με τη γενικότερη παραδοχή, ότι το US είναι αξιόπιστο στην

απεικόνιση των μειζόνων μορφών της βλάβης της λευκής ουσίας, όπως την κυστική ΠΛ και το ενδοπαρεγχυματικό έμφρακτο και λιγότερο ευαίσθητο στις πιο διάχυτες βλάβες. Παρόλα αυτά θεωρούν ότι η MRI, ιδιαίτερα πριν την τελειόμηνη ωριμότητα, δεν παρέχει πάντα επιπρόσθετες πληροφορίες σε σχέση με τα διαδοχικά, βάσει αυστηρού πρωτοκόλλου US για την έκβαση των νεογνών. Είναι επιφυλακτικοί με τη διενέργειά της, ιδιαίτερα στα νεογνά με φυσιολογικό ή με ήπιες βλάβες (IVH I^{ου} και II^{ου} βαθμού, περικοιλιακή ηχογένεια < 7 ημέρες, PVL I^{ου} βαθμού, ήπια, μεμονωμένη, ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη, μη προοδευτική διάταση των κοιλιών) στο US^{64,65}. Να σημειωθεί ότι η MRI στις μελέτες αυτές, γινόταν σε λίγα νεογνά στην τελειόμηνη ωριμότητα και ταυτόχρονα με το US.

Διάχυτη έντονη αύξηση της έντασης του σήματος (diffuse excessive high signal intensity, DEHSI) στη λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες, με συνοδό χαμηλής έντασης σήμα στις T1 ακολουθίες, βρέθηκε στο 22% των ασθενών μας. Η οπτική εκτίμηση αυτού του σήματος στη συμβατική MRI θεωρείται δύσκολη και υποκειμενική¹⁴. Είναι το συχνότερο εύρημα στη συμβατική MRI της τελειόμηνης ωριμότητας και μπορεί να επιμένει για εβδομάδες^{35,66}. Είναι συνήθως πιο έντονο στην περικοιλιακή λευκή ουσία, αλλά μπορεί να ανευρίσκεται οπουδήποτε και σε οποιαδήποτε έκταση στη λευκή ουσία. Τα σήμα του υπερβαίνει το υψηλής έντασης σήμα της φυσιολογικής μη μυελινοποιημένης λευκής ουσίας του νεογνικού εγκεφάλου. Οι Maalouf και συν. αναφέρουν το εύρημα αυτό στο 79% των νεογνών της μελέτης τους⁶⁶. Ενδιαφέρον είναι ότι η συχνότητα του ευρήματος αυξανόταν από 21% στην πρώτη εβδομάδα ζωής, στο 53% στις επόμενες εβδομάδες, μέχρι το τελικό 79% στην τελειόμηνη ωριμότητα. Παρότι αρχικά υπήρχαν ερωτηματικά για το αν το DEHSI αποτελεί ένα φυσιολογικό εύρημα της αναπτυσσόμενης λευκής ουσίας ή ακόμη κι ένα απεικονιστικό τεχνικό σφάλμα (artifact), σήμερα με την εξέλιξη απεικονιστικών μεθόδων όπως η DWI και η DTI, είναι ξεκάθαρο και αντικειμενικά μετρήσιμο, ότι πρόκειται για διάχυτη βλάβη της λευκής ουσίας^{30,36,67}. Σε μια μελέτη των Counsell και συν.⁶⁷ μετρήθηκαν οι συντελεστές διάχυσης (apparent diffusion coefficients-ADCs) στην DWI της τελειόμηνης ωριμότητας σε 50 πρόωρα νεογνά ώστε να προσδιοριστεί η σημασία του DEHSI. Τα νεογνά χωρίστηκαν σε 3 ομάδες ανάλογα με τα ευρήματα της MRI: φυσιολογική λευκή ουσία (13 νεογνά), DEHSI (23) και έκδηλη βλάβη της λευκής ουσίας (11). Στα νεογνά με DEHSI και με έκδηλη βλάβη της λευκής ουσίας, οι ADC τιμές ήταν σημαντικά αυξημένες, ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις ADC τιμές μεταξύ των δύο ομάδων. Το εύρημα αυτό δείχνει ότι το DEHSI έχει τα ίδια χαρακτηριστικά διάχυσης με τη λευκή ουσία που έχει υποστεί σοβαρή βλάβη. Επειδή οι ADC τιμές στα νεογνά με DEHSI ήταν αυξημένες στη μετωπιαία περιοχή σε σχέση με την κεντρική και οπίσθια λευκή ουσία, οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι το εύρημα

αυτό πιθανά υποδεικνύει μια αυξημένη ευπάθεια στη βλάβη της μετωπιαίας λευκής ουσίας. Η αύξηση των ADC τιμών στα νεογνά της τρίτης ομάδας, δείχνει μια πιο διάχυτη προσβολή της λευκής ουσίας, πέρα από τις οπτικά φανερές βλάβες της. Αυτός είναι ο λόγος που μπορεί να βρεθούν αυξημένες ADC τιμές στη λευκή ουσία μακριά από τις εστιακές βλάβες της ΠΛ. Στο περικοιλιακό αιμορραγικό έμφρακτο, βρέθηκαν διαταραχή της εγκεφαλικής αιματικής ροής και αυξημένες ADC τιμές στο σύστοιχο εγκεφαλικό ημισφαίριο, μακριά από το έμφρακτο, εύρημα που δείχνει ότι η βλάβη επεκτείνεται πολύ περισσότερο από τη φανερή εστία. Στη φυσιολογική λευκή ουσία των πρόωρων νεογνών, οι ADC τιμές μειώνονται όσο πλησιάζουν την τελειόμνη ωριμότητα. Η φυσιολογική μείωση των ADC τιμών, φαίνεται ότι σχετίζεται με τη μείωση της περιεκτικότητας σε νερό στη λευκή ουσία και τη μείωση του εξωκυττάριου χώρου, γεγονός που οδηγεί στη συμπλησίαση των κυτταρικών μεμβρανών και στη παρεμπόδιση της διάχυσης του νερού. Το φαινόμενο αυτό σημειώνεται κατά την προετοιμασία των πρόδρομων ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων για μυελίνωση. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι ADC τιμές στα πρόωρα νεογνά χωρίς εμφανή παθολογία στην MRI της τελειόμνης ωριμότητας, είναι υψηλότερες από αυτές των τελειόμνων νεογνών, πιθανά λόγω διαφορών στην ωρίμανση της λευκής ουσίας. Η παραμονή αυξημένων ADC τιμών, συνδυάζεται με την πρωτοπαθή βλάβη ή την καταστροφή των πρόδρομων ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων, με σοβαρές συνέπειες στην ωρίμανση της λευκής ουσίας³¹. Σε μια άλλη μελέτη της ίδιας ομάδας ερευνητών³⁶ βρέθηκε ότι τα νεογνά με DEHSI, ήταν περισσότερες ημέρες σε μηχανικό αερισμό, είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό πρόιμη ρήξη θυλακίου και σηψαιμία και χρειάστηκαν θεραπεία με ινóτροπα. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνει ότι το DEHSI είναι διάχυτη βλάβη της λευκής ουσίας που οφείλεται σε πολλαπλούς παράγοντες. Έως τώρα δεν υπάρχει υπερηχογραφικό ή ιστολογικό ανάλογο του DEHSI. Οι Rademaker και συν. (ομάδα de Vries)⁶³, αναφέρουν ότι ίσως η παρατεταμένη ηχογένεια (ΠΛ Ι^{oo} βαθμού) να είναι το υπερηχογραφικό ανάλογο του. Το DEHSI, ίσως αποδειχτεί το κλειδί για την πρόγνωση νευροαναπτυξιακών προβλημάτων, όπως τα γνωστικά, για τα οποία δεν υπάρχει ακόμη σαφής συσχέτιση με τα απεικονιστικά ευρήματα. Πολλές μελέτες στη βιβλιογραφία⁶⁴, απέδειξαν ότι τα νεογνά με DEHSI, στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών είχαν χαμηλότερη επίδοση κατά τη νευροαναπτυξιακή εκτίμησή τους σε σχέση με τα πρόωρα με φυσιολογική λευκή ουσία στην MRI.

Τόσο το US όσο και η MRI απεικόνισαν με ακρίβεια την αιμορραγία της βλαστικής στοιβάδας-ενδοκοιλιακή αιμορραγία, τη διάταση των κοιλιών, και την πορεγκεφαλική κύστη, αποτέλεσμα περικοιλιακού αιμορραγικού εμφράκτου. Η MRI ανίχνευσε μικρότερες αιμορραγίες εβδομάδες ή μήνες αργότερα από την αρχική βλάβη^{34,68}.

Στο 41% των νεογνών της μελέτης μας βρέθηκε διάταση των κοιλιών. Σε μια μελέτη των Vollmer και συν.⁶⁹, διερευνήθηκε αν σε πρόωρα νεογνά < 33 εβδ με μεμονωμένη διάταση των κοιλιών στο νεογνικό US, η έκβαση στην ηλικία των 8 ετών επηρεαζόταν από την ύπαρξη ή μη ενδοκοιλιακής αιμορραγίας. Συμπεριελήφθησαν 699 νεογνά: 616 με φυσιολογικό US, 66 με διάταση και EA και 17 με διάταση χωρίς EA. Τα νεογνά με παροδική διάταση, με παρεγχυματικές βλάβες (ΠΑΕ, κυστική ΠΛ, περικοιλιακές ηχογένειες) και με υδροκέφαλο αποκλείστηκαν. Το βάρος γέννησης και η ηλικία κύησης ήταν σημαντικά μικρότερα στα νεογνά με παθολογικό US. Στα 8 έτη, η αναλογία των παιδιών με δυσκολίες, ιδιαίτερα στον κινητικό τομέα, ήταν υψηλότερη στην ομάδα με διάταση και EA, ενώ στην ομάδα με διάταση χωρίς EA η έκβαση δε διέφερε από την ομάδα με το φυσιολογικό US. Τα αποτελέσματα αυτά, υποδεικνύουν την παρουσία βλάβης της περικοιλιακής λευκής ουσίας η οποία δεν απεικονίστηκε στο US.

Στη μελέτη μας, η MRI ήταν η μόνη μέθοδος που απεικόνισε τις βλάβες στον οπίσθιο βόθρο (13,6%). Αυτό μπορεί, εν μέρει, να οφείλεται στο ότι δε χρησιμοποιήθηκαν, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, ως ακουστικά παράθυρα η οπίσθια και οπισθοπλάγια (στη μαστοειδή απόφυση) πηγή. Είναι γνωστό ότι το στέλεχος και ο οπίσθιος βόθρος απεικονίζονται πολύ καλύτερα διαμέσου αυτών των πηγών⁷⁰. Από όσο γνωρίζουμε, τα δύο αυτά ακουστικά παράθυρα δε χρησιμοποιούνται στη συνηθισμένη πρακτική στις ΜΕΝΝ. Η MRI μπορεί ν' απεικονίσει ανωμαλίες στην παρεγκεφαλίδα του νεογνού, όπως η συγγενής υποπλασία της και η επίκτητη ατροφία, παρότι η οπτική εκτίμησή της στις συμβατικές ακολουθίες, είναι δύσκολη. Η παρεγκεφαλίδα του νεογνού ζυγίζει περίπου 18-20 γρ ή 5-6% του συνολικού βάρους του εγκεφάλου, συγκρινόμενο με το 10% στον ενήλικα. Η ανάπτυξη και η ωρίμανσή της είναι παρατεταμένη και ξεκινά από τις 32 εβδομάδες κύησης μέχρι περίπου το πρώτο έτος ζωής. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, κατά την οποία η κυτταρική διαφοροποίηση και μετανάστευση συνεχίζεται, η παρεγκεφαλίδα είναι ιδιαίτερα ευάλωτη σε ένα ευρύ φάσμα βλαβών, που περιλαμβάνουν όλη την παρεγκεφαλίδα ή μέρος αυτής. Οι βλάβες αυτές μπορεί να είναι μεμονωμένες, να εντάσσονται σε πιο σύνθετες βλάβες του οπίσθιου βόθρου ή να συνδυάζονται με υπερσκηνίδες ανωμαλίες^{7,71}. Στο μεγαλύτερο παιδί και στον ενήλικα, οι πιο συχνές αιτίες παρεγκεφαλιδικής ατροφίας είναι κληρονομικά και εκφυλιστικά νοσήματα. Στο νεογνό, η παρεγκεφαλιδική ατροφία, που συνοδεύεται από προοδευτική απώλεια κυττάρων και εκφύλιση, μπορεί να είναι αποτέλεσμα περιγεννητικής πρωτοπαθούς βλάβης της, όπως αιμορραγία ή έμφρακτο. Ενδιαφέρον είναι ότι η παθολογική ανάπτυξη της παρεγκεφαλίδας, μπορεί να προκληθεί δευτεροπαθώς από βλάβες σε μακρινές αλλά συνδεδεμένες περιοχές του εγκεφάλου, φαινόμενο που ονομάζεται

διάσχιση⁷². Ο ρόλος της παρεγκεφαλίδας αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως εξαιρετικά σημαντικός, όχι μόνο για τον έλεγχο της κινητικότητας, αλλά και για τη γνωστική λειτουργία, τη συμπεριφορά και τον αυτισμό^{28,29}. Τα προβλήματα που οφείλονται στην πλημμελή ανάπτυξη της παρεγκεφαλίδας, μπορεί να μην εκδηλωθούν μέχρι τα σχολικά χρόνια. Αυτός είναι κι ένας από τους λόγους που τα προγράμματα διαχρονικής παρακολούθησης των πρόωρων παιδιών, πρέπει να συνεχίζονται τουλάχιστον μέχρι την ηλικία των 6 ετών. Στα πλαίσια της πλαστικότητας του εγκεφάλου, πιθανά και η παρεγκεφαλίδα διατηρεί επαρκείς συνδέσεις για να εξασφαλιστεί η φυσιολογική ανάπτυξή της. Αξίζει να σημειωθεί ότι εκτός από τις περιπτώσεις παρεγκεφαλιδικής ατροφίας, σε 3 νεογνά της μελέτης μας απεικονίστηκαν συγγενείς ανωμαλίες όπως Chiari I, αραχνοειδής κύστη και γεφυροπαρεγκεφαλιδική υποπλασία. Η MRI όχι μόνο απεικονίζει τις βλάβες του οπίσθιου βόθρου, αλλά επιτρέπει τον καθορισμό της κατανομής, της έκτασης και της μορφολογίας τους¹⁰.

Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών (57,5%) είχε παθολογική εμφάνιση του οπίσθιου σκέλους της έσω κάψας (ΟΣΕΚ) στις T1 και IR ακολουθίες. Η μέση ηλικία κύησης των νεογνών με υπολειπόμενη μυελίνωση ήταν σημαντικά μικρότερη από αυτών με φυσιολογική μυελίνωση. Φυσιολογική εμφάνιση του ΟΣΕΚ, θεωρείται η παρουσία συμμετρικού, υψηλής έντασης σήματος σε τουλάχιστον το ένα τρίτο του σκέλους. Η βαθμολόγηση της μυελίνωσης γίνεται ως εξής⁵⁵:

Στάδιο 1: μυελίνη στο στέλεχος, στο σκώληκα και στα παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια (αντιστοιχεί σε μυελίνωση < 37 εβδ)

Στάδιο 2: μυελίνη στο οπίσθιο σκέλος της έσω κάψας, στο φακοειδή πυρήνα και στο θάλαμο (αντιστοιχεί σε μυελίνωση 37-38 εβδ)

Στάδιο 3: μυελίνη στον ακτινωτό στέφανο της έσω κάψας και στον κερκοφόρο πυρήνα (αντιστοιχεί σε μυελίνωση 38-39 εβδ)

Στάδιο 4: μυελίνη στο ημιοειδές κέντρο (αντιστοιχεί σε μυελίνωση 40-42 εβδ)

Παθολογική εμφάνιση του ΟΣΕΚ, θεωρείται η μερική ή ολική απουσία υψηλής έντασης σήματος σε αυτό^{11,27,61}. Η απουσία ή η υπολειπόμενη μυελίνωση του ΟΣΕΚ στην MRI της τελειόμηνης ωριμότητας, αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα επακόλουθης ημιπληγίας στα παιδιά με ετερόπλευρη παρεγχυματική βλάβη (φλεβικό ή εστιακό αρτηριακό έμφρακτο) και διπληγίας ή τετραπληγίας στα παιδιά με αμφοτερόπλευρη κυστική ΠΛ. Η εκτίμηση του ΟΣΕΚ είναι εξαιρετικά σημαντική για την πρόγνωση αψώτερων κινητικών προβλημάτων και θεωρείται το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της MRI της τελειόμηνης ωριμότητας. Ενδιαφέρον είναι ότι σε μεγαλύτερα παιδιά με σύνδρομο υπερκινητικότητας-διάσπασης προσοχής που

γεννήθηκαν πρόωρα, η ανισοτροπία στο ΟΣΕΚ ήταν μειωμένη, όπως άλλωστε και στα πρόωρα νεογνά στην τελειόμηνη ωριμότητα³⁶.

Στο 27% των νεογνών της μελέτης μας απεικονίστηκε προσβολή του μεσολοβίου. Σε εφήβους που γεννήθηκαν πρόωρα, μελέτες με MRI έδειξαν λέπτυνση του σώματος του μεσολοβίου⁷³. Ο όγκος του μεσολοβίου έχει συσχετιστεί με την κινητική εξέλιξη.

Βλάβες στα βασικά γάγγλια στην MRI, βρέθηκαν στο 5,6% των νεογνών της μελέτης μας, με συχνότερη προσβολή του κερκοφόρου πυρήνα. Το US δεν ανέδειξε τις βλάβες αυτές σε κανένα νεογνό. Παρότι κάποιοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι με διαδοχικά US μπορεί ν' αναγνωριστεί η υπερηχογένεια αυτών των δομών⁶², η MRI απεικονίζει συχνότερα και σαφέστερα αυτές τις βλάβες και τη συχνή συνύπαρξή τους, με άλλους τύπους βλαβών³⁴.

Στη μελέτη μας αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας, του ανοικτού βοτάλειου πόρου και της μεταγεννητικής χορήγησης κορτικοστεροειδών με διάφορες βλάβες. Η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών δείχνει να έδρασε προστατευτικά. Δεν μπορέσαμε να αποδείξουμε την εδραιωμένη συσχέτιση της λοίμωξης με τη βλάβη της λευκής ουσίας, αλλά αξίζει να σημειωθεί ότι τα δύο νεογνά με τη μυκητιασική μηνιγγίτιδα είχαν μείζονες καταστροφικές βλάβες. Σε μια μεγάλη μελέτη των Inder και συν.⁶ σε 100 πρόωρα νεογνά 23-32 εβδ, βρέθηκε ότι οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για μέτρια-σοβαρή βλάβη της λευκής ουσίας ήταν: οι μικρότερες ηλικίες κύησης, ο πυρετός της μητέρας, η αποδεδειγμένη πρώιμη λοίμωξη του νεογνού, η υποστήριξη με ινότροπα λόγω υπότασης, ο ανοικτός βοτάλειος πόρος, ο πνευμοθώρακας και η ενδοκοιλιακή αιμορραγία ΙΙΙ^ο βαθμού, με ή χωρίς περικοιλιακό αιμορραγικό έμφρακτο. Ο μοναδικός σοβαρός προγνωστικός παράγοντας για τη βλάβη της φαιάς ουσίας, ήταν η βλάβη της λευκής ουσίας. Η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης φαίνεται να έδρασε προστατευτικά. Παρόλα αυτά, σύμφωνα με τον Volpe⁷, τα πρόωρα και IUGR νεογνά, αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο περιγεννητικής ασφυξίας. Αντίθετα με τα δικά μας ευρήματα, στη μελέτη των Inder και συν., η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών, συσχετίστηκε με βλάβη της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και των αυλάκων του εγκεφάλου.

Η εγκεφαλική βλάβη στο πρόωρο νεογνό μπορεί να συμβεί προγεννητικά, αλλά οι περισσότερες βλάβες συμβαίνουν μεταξύ της γέννησης και της τελειόμηνης ωριμότητας. Έτσι, τα παθολογικά ευρήματα στην MRI και κυρίως η βλάβη της λευκής ουσίας, αυξάνονται όσο αυξάνει η διάρκεια της επιβίωσης του νεογνού. Με τη μείωση της επίπτωσης της κυστικής ΠΛ και του ΠΑΕ, οι πιο συχνές βλάβες του εγκεφάλου του πρόωρου νεογνού είναι πλέον η διάχυτη βλάβη της λευκής ουσίας, η κοιλιομεγαλία, η ατροφία της λευκής ουσίας και η διάχυτη έντονη αύξηση της έντασης του σήματος στη λευκή ουσία¹⁶. Να σημειωθεί ότι

πολλές βλάβες γίνονται κλινικά έκδηλες πολύ αργότερα από τη νεογνική περίοδο. Όπως πολύ χαρακτηριστικά γράφει ο Volpe «σε καμία άλλη περίοδο της ζωής του ανθρώπου, οι κλινικές εκδηλώσεις της νευρολογικής νόσου δεν είναι τόσο αμβλιχρές όσο είναι στο νεογνό»⁷.

Με βάση τα ευρήματα της μελέτης μας θεωρούμε ότι αποδείξαμε ότι η MRI στην τελειόμηνη ωριμότητα, υπερέχει στην απεικόνιση των εγκεφαλικών βλαβών αλλά και της εξέλιξης του εγκεφάλου του πρόωρου νεογνού. Ποια είναι όμως η συσχέτιση των ευρημάτων της MRI με την απώτερη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των παιδιών; Μπορούν οι επιπρόσθετες πληροφορίες που προσφέρει η MRI να βοηθήσουν στον καθορισμό της ιδανικής πρώιμης παρέμβασης σε κάθε παιδί; Με ερέθισμα τα κρίσιμα αυτά ερωτήματα, προχωρήσαμε στην εκτίμηση της έκβασης των νεογνών της μελέτης μας.

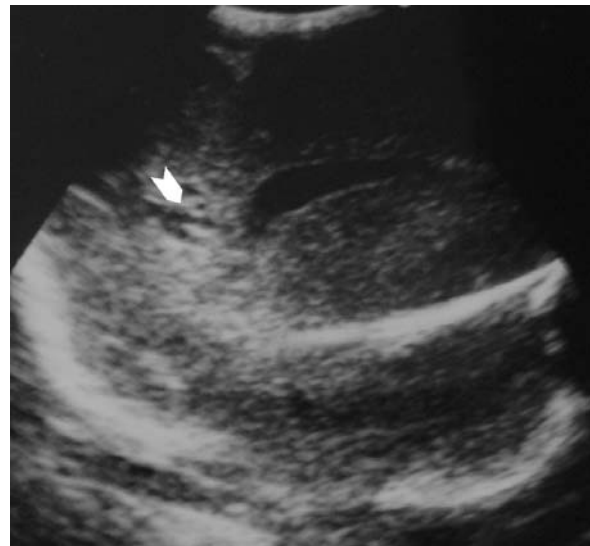
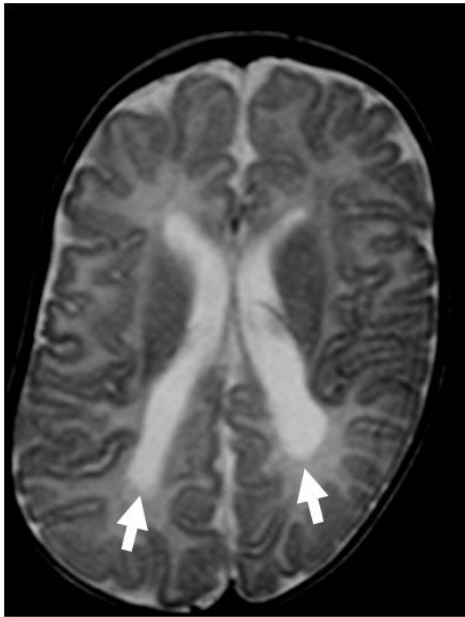
Πριν από την έξοδο από τη Μονάδα, δηλαδή στην ηλικία της τελειόμηνης ωριμότητας, όλα τα νεογνά της μελέτης εξετάστηκαν από δύο έμπειρους Νεογνολόγους με τη συστηματοποιημένη νευρολογική εξέταση κατά Dubowitz. Η τελειόμηνη ωριμότητα θεωρείται ο ιδανικός χρόνος για την εκτίμηση της νευρολογικής κατάστασης του πρόωρου νεογνού αφού πολλά από τα προβλήματα της προωρότητας έχουν τότε παρέλθει.

Το 31% των νεογνών που εξετάστηκαν είχε παθολογική νευρολογική εξέταση. Τα περισσότερα παθολογικά κλινικά σημεία ανευρέθησαν στους τομείς θέση και τόνος και μοτίβα μυϊκού τόνου, εύρημα που συμφωνεί και με άλλες μελέτες^{40-43,74}. Οι τομείς αυτοί, θεωρούνται οι σημαντικότεροι ως προς την προγνωστική τους αξία⁷⁵. Κατά τη μελέτη της προγνωστικής αξίας των ευρημάτων της απεικόνισης σε σχέση με τη νευρολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα, προέκυψαν τα εξής: ως προς το υπερηχογράφημα, στατιστικά σημαντικά ευρήματα για την πρόβλεψη παθολογικής νευρολογικής εξέτασης ήταν: η ενδοκοιλιακή αιμορραγία ($p < 0,01$), η διάταση-ασυμμετρία των κοιλιών και η διεύρυνση της μέσης ημισφαίρειας σχισμής ($p < 0,01$). Ως προς τη μαγνητική τομογραφία, πολύ περισσότερες βλάβες είχαν στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία για παθολογική νευρολογική εξέταση: οι κυστικές αλλοιώσεις ($p < 0,01$), η διάταση των κοιλιών, η υπολειπόμενη μυελίνωση της λευκής ουσίας με την εκτίμηση του ΟΣΕΚ ($p < 0,01$), οι μεθαιμορραγικές πορεγκεφαλικές κύστες, τα ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο ($p < 0,01$), και η παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στο φλοιό σε συνδυασμό με την καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και των αυλάκων του εγκεφάλου για την ηλικία ωριμότητας ($p < 0,01$). Τα ευρήματά μας αποδεικνύουν ότι η νευρολογική εξέταση, σε συνδυασμό με τα ευρήματα της απεικόνισης, είναι χρήσιμη στην αναγνώριση των πρόωρων νεογνών υψηλού κινδύνου για νευροαναπτυξιακά προβλήματα και στην έγκαιρη αντιμετώπισή τους με προγράμματα πρώιμης παρέμβασης.

Όλα τα νήπια της μελέτης εξετάζονταν στο πρόγραμμα διαχρονικής παρακολούθησης των πρόωρων νεογνών (follow-up) της B' MENN ανά τακτά χρονικά διαστήματα (3, 6, 12 και 18 μηνών). Στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών, τα 55 νήπια εξετάστηκαν με τη νευρολογική εξέταση Hammersmith Infant Neurological Examination, από δύο έμπειρους Νεογνολόγους, με εκπαίδευση στη συγκεκριμένη μέθοδο.

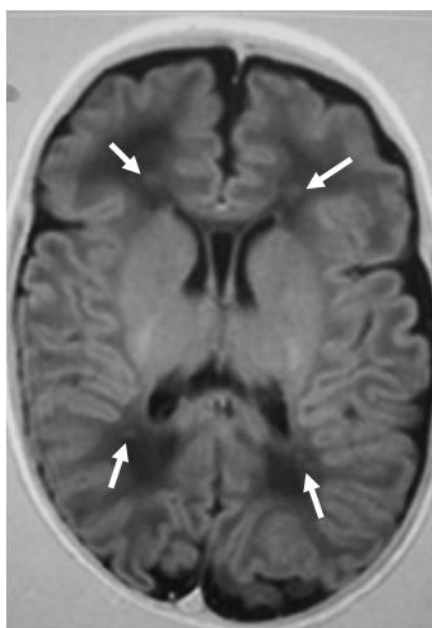
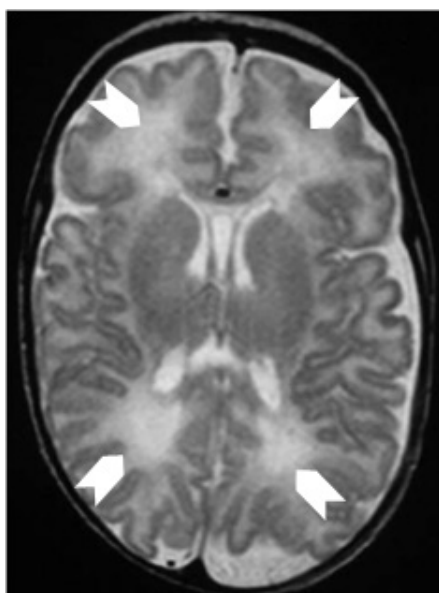
Το 42% των νηπίων που εξετάστηκαν είχε παθολογική νευρολογική εξέταση. Οι τομείς με τα περισσότερα παθολογικά κλινικά ευρήματα ήταν η θέση και ο τόνος. Στη μελέτη των Mercuri και συν.⁴⁰, ενώ το 83% των νεογνών είχε παθολογική νευρολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα, όλα τα νεογνά ήταν φυσιολογικά στην ηλικία των 18 μηνών. Επρόκειτο όμως για μια επιλεγμένη ομάδα χαμηλού κινδύνου πρόωρων νεογνών. Στη μελέτη των Amess και συν.⁴³, στην οποία η ομάδα των προώρων ήταν μη επιλεγμένη, με διάφορες βλάβες στο US, το ποσοστό των νηπίων με παθολογική νευρολογική εξέταση στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών ήταν υψηλό (31%), όπως και στη δική μας μελέτη.

Στο 20% των νηπίων της μελέτης μας, διαγιγνώσθηκε εγκεφαλική παράλυση. Παρότι θεωρούμε ότι διασφαλίστηκε στο μέγιστο η αντικειμενικότητα κατά τη διενέργεια των νευρολογικών εξετάσεων, αφού έγιναν από δύο εξεταστές με εμπειρία στις μεθόδους, κατά τη σύγκριση της νευρολογικής εξέτασης στην τελειόμηνη ωριμότητα και στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών, βρέθηκε ότι στη μελέτη μας, η ευαισθησία της πρώτης, ως προς τη διάγνωση απώτερων προβλημάτων, ήταν μόνο 52,2%, η ειδικότητα 84,4%, η θετική προγνωστική αξία 70,6% και η αρνητική προγνωστική αξία 71,1%. (OR 5,891 CI 1,6-20,7). Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν και με άλλες μελέτες^{42,43,74,76}. Εξαιρετικά σημαντικό θεωρούμε το γεγονός ότι 3 νήπια με εγκεφαλική παράλυση, είχαν φυσιολογική νευρολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα. Στην περίπτωση του νηπίου με την ημιπληγία, τα ευρήματα στο US ήταν ενδοκοιλιακή αιμορραγία, πορεγκεφαλική κύστη, διάταση και ασυμμετρία των κοιλιών και διεύρυνση της μέσης ημισφαίρειας σχισμής. Το ίδιο παιδί στην MRI, είχε επιπρόσθετα DEHSI, προσβολή του μεσολοβίου, βλάβες στα βασικά γάγγλια και στους θαλάμους και κυρίως ασυμμετρία του ΟΣΕΚ, εύρημα που προδίκαιζε την ημιπληγία. Στην περίπτωση του ενός νηπίου με τη διπληγία, τόσο το US όσο και η MRI είχαν απεικονίσει την κυστική περικοιλιακή λευκομαλάκυνση και την ex-vacuo διάταση των κοιλιών. Στην MRI απεικονίστηκε επιπρόσθετα εκσεσημασμένη ατροφία του μεσολοβίου, σοβαρά υπολειπόμενη μυελίνωση του ΟΣΕΚ και πολύ μειωμένη ποσότητα της λευκής ουσίας.



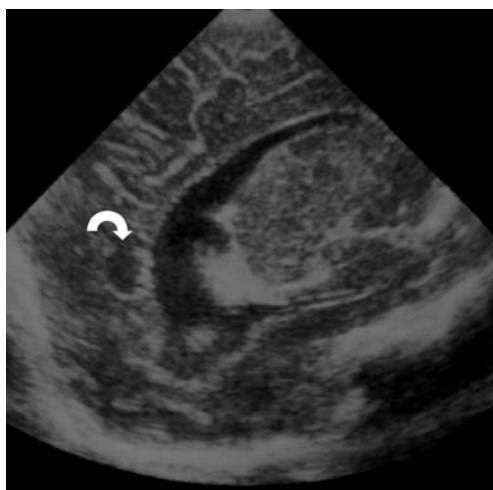
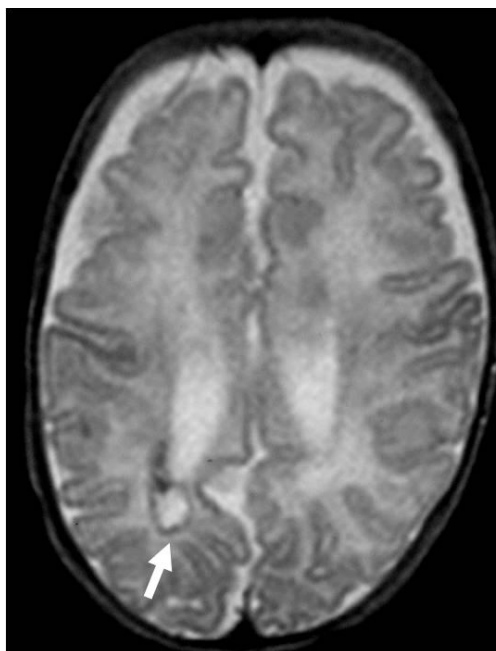
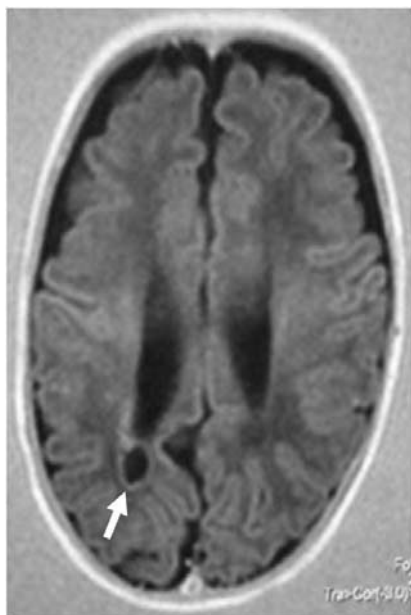
Περικοιλιακή λευκομαλάκυνση στην MRI της τελειόμηνης ωριμότητας σε πρόωρο νεογνό που γεννήθηκε σε ηλικία κύησης 24 εβδομάδων. Στις T2 και T1-IR ακολουθίες απεικονίζεται αξιοσημείωτη μείωση του όγκου της περικοιλιακής λευκής ουσίας. Παρατηρείται επίσης ex-vacuo διάταση των πλαγίων κοιλιών και κυρίως των οπίσθιων κεράτων τους. Στην T1 ακολουθία απεικονίζεται σοβαρή ατροφία του μεσολοβίου. Στην οβελιαία τομή του US της τελειόμηνης ωριμότητας, απεικονίζονται μικρές κυστικές βλάβες στην ηπίως υπερηχογενή οπίσθια περικοιλιακή λευκή ουσία. Η νευρολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα ήταν φυσιολογική. Στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών το νήπιο έπασχε από εγκεφαλική παράλυση (διπληγία) και παρουσίαζε σοβαρά ψυχοκινητικά προβλήματα.

Στην περίπτωση του άλλου νηπίου με τη διπληγία με συμμετοχή των άνω άκρων, τόσο στο US όσο και στην MRI τα μόνο εύρηματα ήταν η διάταση των κοιλιών και οι διευρυμένοι υπαραχνοειδείς χώροι με διάταση των εγκεφαλικών σχισμών. Αξίζει να σημειωθεί επίσης η περίπτωση νηπίου με διπληγία και οριακά παθολογική νευρολογική εξέταση τελειόμηνης ωριμότητας με φυσιολογική ηχογένεια στο US και σαφές DEHSI στην MRI.



DEHSI στην MT της τελειόμηνης ωριμότητας σε πρόωρο νεογνό που γεννήθηκε σε ηλικία κύησης 29 εβδομάδων. Στην T2 ακολουθία στο επίπεδο των κοιλιών, απεικονίζεται διάχυτη έντονη αύξηση της έντασης του σήματος στη λευκή ουσία, με στικτές χαμηλής έντασης σημιακές βλάβες. Στην αντίστοιχη T1 ακολουθία, απεικονίζονται στικτές εστιακές βλάβες υψηλής έντασης σήματος στην περικοιλιακή λευκή ουσία. Στη στεφανιαία τομή του US της τελειόμηνης ωριμότητας, απεικονίζεται φυσιολογική ηχογένεια στην ίδια περιοχή. Η νευρολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα ήταν παθολογική. Στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών το νήπιο έπασχε από εγκεφαλική παράλυση (διπληγία) και παρουσίαζε μέτρια ψυχοκινητικά προβλήματα.

Αντίθετα, νήπιο με κυστική περικοιλιακή λευκομαλάκυνση και ex-vacuo διάταση των κοιλιών, είχε απολύτως φυσιολογική νευρολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα και στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών.



Εστιακή (κυστική) περικοιλιακή λευκομαλάκυνση στην MRI της τελειόμηνης ωριμότητας σε πρόωρο νεογνό που γεννήθηκε σε ηλικία κύησης 25 εβδομάδων. Στις T1-IR και T2 ακολουθίες απεικονίζεται μια κυστεοποιημένη βλάβη στη δεξιά οπίσθια περιτριγωνική περιοχή. Παρατηρείται επίσης απώλεια της λευκής ουσίας αμφοτερόπλευρα με διάταση των πλαγίων κοιλιών. Η ex-vacuo διάταση του οπίσθιου κέρατος της δεξιάς πλάγιας κοιλίας και η κυστική βλάβη απεικονίζονται και στην οβελιαία τομή του US της τελειόμηνης ωριμότητας. Η νευρολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα ήταν φυσιολογική. Στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών το νήπιο είχε φυσιολογική νευρολογική εξέταση και φυσιολογική ψυχοκινητική εξέλιξη.

Κατά τη μελέτη της προγνωστικής αξίας των ευρημάτων της απεικόνισης σε σχέση με την εκδήλωση εγκεφαλικής παράλυσης, προέκυψαν τα εξής: ως προς το υπερηχογράφημα, στατιστικά σημαντικά ευρήματα ήταν: η ενδοκοιλιακή αιμορραγία ($p < 0,01$), η διάταση-ασυμμετρία των κοιλιών ($p < 0,01$), η περικοιλιακή κυστική λευκομαλάκυνση και η διεύρυνση της μέσης ημισφαίρειας σχισμής ($p < 0,01$). Ως προς τη μαγνητική τομογραφία, πολύ περισσότερες βλάβες είχαν στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία για την εκδήλωση εγκεφαλικής παράλυσης: οι κυστικές αλλοιώσεις ($p < 0,01$), η διάταση των κοιλιών ($p < 0,01$), η υπολειπόμενη μυελίνωση της λευκής ουσίας με την εκτίμηση του ΟΣΕΚ, η παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στο φλοιό μόνη ή σε συνδυασμό με την καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και των αυλάκων του εγκεφάλου για την ηλικία ωριμότητας ($p < 0,01$), η παραμένουσα ενδοκοιλιακή αιμορραγία, οι μεθαιμορραγικές πορεγκεφαλικές κύστες ($p < 0,01$) και τα ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο. Σε μία μελέτη των Ricci και συν.⁷⁵, 24 πρόωρα νεογνά 26-38 εβδομάδων, με κυστική περικοιλιακή λευκομαλάκυνση, εκτιμήθηκαν στη διορθωμένη ηλικία των 6-9 μηνών με τη Hammersmith Infant Neurological Examination. Ο στόχος ήταν να καθοριστούν τα διάφορα μοτίβα των παθολογικών ευρημάτων και οι προγνωστικές βαθμολογίες της σοβαρότητας της κινητικής βλάβης στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών. Τα σημεία που εκτιμούν τη θέση και τον τόνο του κορμού ήταν τα πλέον προγνωστικά της βαρύτητας της έκβασης. Ο αυξημένος τόνος των εκτεινόντων μυών του αυχένα και του κορμού και η θέση με άνω άκρα σε κάμψη και κάτω άκρα σε έκταση στη διορθωμένη ηλικία των 6-9 μηνών, συσχετίζονταν πάντα με την αδυναμία του νηπίου να κάθεται ανεξάρτητα στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών. Η κορμική υποτονία και τα άκρα σε έκταση, σχετίζονταν με τη δυνατότητα του νηπίου να κάθεται αλλά να μη βαδίζει ανεξάρτητα. Τα παιδιά που δεν εκδήλωσαν εγκεφαλική παράλυση και βάδιζαν ανεξάρτητα, είχαν όλα βαθμολογία > 60 .

Συμπερασματικά, πολλά προβλήματα του πρόωρου νεογνού, εκδηλώνονται κλινικά, μήνες μετά την έξοδό του από τη ΜΕΝΝ. Η γνώση αυτή, σε συνδυασμό με τη σχετικά μικρή ευαισθησία και θετική προγνωστική αξία μίας και μόνο νευρολογικής εξέτασης προ της εξόδου του προώρου από τη ΜΕΝΝ, καθιστούν σαφές ότι οποιαδήποτε επιπρόσθετη πληροφορία μπορεί να έχει ο Νεογνολόγος από την απεικόνιση, μπορεί να είναι εξαιρετικά χρήσιμη. Μια παθολογική MRI, με αρχικές φυσιολογικές νευρολογικές εκτιμήσεις, οδηγούν θεραπευτές και γονείς στην επαγρύπνηση. Άλλωστε, είναι προτιμότερο να υπάρχουν περισσότερα ψευδώς θετικά αποτελέσματα και όσο το δυνατόν λιγότερα ψευδώς αρνητικά. Είναι λοιπόν κριτικής σημασίας, τα νεογνά αυτά να παρακολουθούνται στα προγράμματα διαχρονικής παρακολούθησης, όπου μπορούν να γίνουν διαδοχικές εκτιμήσεις της

κατάστασής τους και να μη διαφύγουν σοβαρότερες ή ηπιότερες διαγνώσεις. Οι ηλικίες-κλειδιά για τη νευρολογική παρακολούθηση των προώρων νεογνών τα 2 πρώτα χρόνια ζωής, είναι αυτές των 3, 6, 12, 18 και 24 μηνών διορθωμένη ηλικία, οπότε και γίνεται η πρώτη ανίχνευση και τελικά η διάγνωση των σοβαρών προβλημάτων. Συνήθως, τα πρώτα παθολογικά ευρήματα παρουσιάζονται σε ηλικία μεταξύ 3 και 6 μηνών. Συχνά νευρολογικά ευρήματα στα πρόωρα σε αυτές τις ηλικίες είναι: υπερτονία ποδοκνημικών, ιγνυακής γωνίας, προσαγωγών, άνω άκρων, προσαγωγή του αντίχειρα, χέρια σε γροθιά, κορμική υποτονία, οπισθότονος, αυξημένα τενόντια αντανακλαστικά, αρχέγονα αντανακλαστικά που επιμένουν και καθυστέρηση στα κινητικά ορόσημα για την ηλικία. Κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής η νευρολογική εικόνα των παιδιών παρουσιάζει μεγάλη μεταβλητότητα: άλλα συμπτώματα εμφανίζονται νωρίς και βελτιώνονται ως παροδικά και άλλα επιδεινώνονται. Όσο νωρίτερα εμφανιστούν τα παθολογικά ευρήματα και όσο εντονότερα είναι, τόσο πιθανότερο είναι να παραμείνουν. Στους 12 μήνες έχουν εντοπισθεί ήδη τα περισσότερα σοβαρά νευρολογικά προβλήματα. Όταν στη νευρολογική εξέταση εντοπισθούν τα πρώτα παθολογικά νευρολογικά σημεία, αρχίζει έγκαιρα η πρώτη παρέμβαση από φυσιοθεραπευτή με υποδείξεις θέσεων και χειρισμών ή υπόδειξη προγράμματος ασκήσεων στις ηπιότερες μορφές, ή συστηματικό πρόγραμμα φυσιοθεραπείας στις σοβαρότερες μορφές. Στόχος της φυσιοθεραπευτικής παρέμβασης είναι η αναχαίτιση παθολογικών προτύπων και η διευκόλυνση της φυσιολογικής κινητικότητας. Τα παιδιά με παθολογικά ευρήματα στο τέλος του 1^{ου} χρόνου ζωής, παρακολουθούν ήδη κάποιο πρόγραμμα φυσιοθεραπείας. Μετά το 1^ο έτος το παιδί μπορεί πλέον να ενταχθεί και σε πρόγραμμα εργοθεραπείας. Η πρώτη παρέμβαση στο πρόωρο νεογνό βασίζεται στην πλαστικότητα του εγκεφάλου δηλαδή στην ικανότητά του να μεταβάλλεται κάτω από την επίδραση εξωτερικών ερεθισμάτων, των εμπειριών και την άσκηση⁴⁹. Χάρη στην πλαστικότητα, περιοχές του ανώριμου εγκεφάλου που υπέστησαν βλάβη, είναι δυνατόν να αναδιοργανωθούν και να αποκατασταθούν λειτουργικά. Η περίοδος της μέγιστης πλαστικότητας συμπίπτει με την περίοδο δημιουργίας υπερβολικά πολλών δενδριτών και συνάψεων. Έτσι η έγκαιρη παρέμβαση και τα ερεθίσματα από το περιβάλλον στην κρίσιμη περίοδο έως τα 2 έτη, επιδρούν στη συναπτογένεση με αποτέλεσμα τη βελτίωση της πρόγνωσης⁷⁷.

Στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών όλα τα νήπια της μελέτης υπεβλήθησαν σε λεπτομερή εκτίμηση της ψυχοκινητικής τους εξέλιξης με τη μέθοδο Griffiths Mental Development Scales-Extended Revised, 2006. Η αξιολόγηση των νηπίων έγινε με βάση τη χρονολογική και με βάση τη διορθωμένη ηλικία τους. Η βαθμολογία των νηπίων με βάση τη διορθωμένη ηλικία ήταν προφανώς υψηλότερη από ότι με βάση τη χρονολογική ηλικία.

Πάντως, τόσο η μέση όσο και η διάμεση τιμή της βαθμολογίας και με τις δύο ηλικίες, ήταν σημαντικά χαμηλότερες από την αναμενόμενη τιμή των 100 ή και την τιμή 84 (μια τυπική απόκλιση από την αναμενόμενη μέση τιμή). Στην πραγματικότητα, οι μέσες τιμές βρίσκονταν περίπου στην περιοχή των -2 SD. Επίσης οι μέγιστες τιμές του δείγματος ήταν μικρότερες από το 100. Είτε με τη χρονολογική είτε με τη διορθωμένη ηλικία, τα ίδια 10 νήπια (18,2%) αναγνωρίστηκαν ως έχοντα σοβαρά ψυχοκινητικά προβλήματα. Στις ομάδες με τα ήπια και τα μέτρια ψυχοκινητικά προβλήματα, ανάλογα με τον τρόπο βαθμολόγησης υπήρχαν «μετακινήσεις» παιδιών ως προς την ταξινόμησή τους, οι οποίες είχαν μικρή σημασία αφού δε θα άλλαζαν τον τρόπο παρέμβασής μας. Αντίθετα, στην ομάδα χωρίς ψυχοκινητικά προβλήματα (φυσιολογικά), με βάση τη χρονολογική ηλικία ταξινομήθηκαν μόνο 3 νήπια ενώ με βάση τη διορθωμένη ηλικία 10. Το εύρημα αυτό ενέχει τον κίνδυνο τα νήπια που εκτιμήθηκαν ως «φυσιολογικά» να στερηθούν τα προγράμματα πρώιμης παρέμβασης. Θεωρούμε ότι η εκτίμηση της ψυχοκινητικής εξέλιξης πρέπει να γίνεται με βάση τη χρονολογική ηλικία, όπως άλλωστε ορίζουν και οι επίσημες οδηγίες της μεθόδου Griffiths. Με την εκτίμηση στη χρονολογική ηλικία είναι δύσκολο να διαφύγει κάποιο βρέφος, γεγονός που θα είχε ως συνέπεια να μην ενταχθεί στα προγράμματα πρώιμης παρέμβασης.

Κατά τη μελέτη της προγνωστικής αξίας των ευρημάτων της απεικόνισης σε σχέση με την εκδήλωση σοβαρών ψυχοκινητικών προβλημάτων, προέκυψαν τα εξής: ως προς το υπερηχογράφημα, στατιστικά σημαντικά ευρήματα ήταν: η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, η διάταση-ασυμμετρία των κοιλιών ($p < 0,01$), η περικοιλιακή κυστική λευκομαλάκυνση ($p < 0,01$), και η διεύρυνση της μέσης ημισφαίρειας σχισμής ($p < 0,01$). Ως προς τη μαγνητική τομογραφία, πολύ περισσότερες βλάβες είχαν στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία για την εκδήλωση ψυχοκινητικών προβλημάτων: οι κυστικές αλλοιώσεις ($p < 0,01$), η διάταση των κοιλιών, η προσβολή του μεσολοβίου ($p < 0,01$), η παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στο φλοιό σε συνδυασμό με την καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και των αυλάκων του εγκεφάλου για την ηλικία ωριμότητας, οι μεθαιμορραγικές πορεγκεφαλικές κύστεις και τα ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο ($p < 0,01$).

Όπως αναμενόταν, οι τομείς στους οποίους διαγιγνώστηκαν τα περισσότερα προβλήματα ήταν αυτοί των δεξιοτήτων, του οπτικοκινητικού συντονισμού και της κινητικής ανάπτυξης. Μέσω της πολυμετάβλητης ανάλυσης διασποράς, αποδείχθηκε ότι τα ευρήματα της MRI είχαν μεγαλύτερη προγνωστική αξία ως προς την έκβαση των παιδιών στους επιμέρους τομείς της ψυχοκινητικής εξέλιξης σε σχέση με τα ευρήματα του US.

Στα σοβαρά νευροαισθητηριακά προβλήματα των προώρων νεογνών που διαγιγνώσκονται μέχρι την ηλικία των δύο ετών, συμπεριλαμβάνονται η τύφλωση και η βαρηκοΐα. Στη μελέτη μας τύφλωση παρουσίασαν 2 νήπια, ενώ το 40% των νηπίων είχαν διαφόρων βαθμών προβλήματα όρασης, τα οποία συντελούν τόσο στα προβλήματα κινητικότητας, όσο και στη μειωμένη επίδοση στις αναπτυξιακές δοκιμασίες. Μόνο σε 1 από τα 55 νήπια διαγιγνώσθηκε βαρηκοΐα. Η απουσία προβλημάτων ακοής στην ομάδα της μελέτης, αλλά και γενικώς στη μονάδα μας, θεωρούμε ότι οφείλεται στην προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων των αμινογλυκοσιδών και της χολερυθρίνης κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των νεογνών. Πάντως, το γεγονός ότι γενικά στην Ελλάδα σπάνια επιβιώνουν νεογνά ≤ 25 εβδομάδων, επηρεάζει σημαντικά τα ποσοστά των προβλημάτων όρασης και ακοής.

Στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών μετρήθηκε επίσης στα νήπια της μελέτης μας η περίμετρος της κεφαλής. Το 31% των νηπίων παρουσίαζε μικροκεφαλία. Στατιστικά σημαντική συχέτιση βρέθηκε μεταξύ μικροκεφαλίας και των ευρημάτων στην MRI από τον οπίσθιο βόθρο. Η μέτρηση της περιμέτρου κεφαλής είναι ένας έμμεσος τρόπος μέτρησης της ανάπτυξης του εγκεφάλου. Έτσι, η μικροκεφαλία μπορεί να είναι πρόιμο ή συνοδό εύρημα νευρολογικού προβλήματος. Παρόλα αυτά, η περίμετρος της κεφαλής θα πρέπει να συνεκτιμάται και με άλλους παράγοντες όπως το βάρος του νηπίου, το αν ήταν μικρό για την ηλικία κύησης ως νεογνό και τα ευρήματα της απεικόνισης.

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές μελέτες που συσχετίζουν την προγνωστική αξία των ευρημάτων της νευροαπεικόνισης, καθώς και της κλινικής νευρολογικής εξέτασης, με τη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη. Οι περισσότερες εστιάζουν στην εκδήλωση εγκεφαλικής παράλυσης, που γενικά θεωρείται το μείζον κριτήριο για τη μακροπρόθεσμη έκβαση των πρόωρων νεογνών.

Οι Vorh και συν.⁷⁸⁻⁸⁰, σε μία πολυκεντρική μελέτη, που συμπεριέλαβε 14 κέντρα, αναφέρουν την έκβαση στη διορθωμένη ηλικία των 18-22 μηνών, εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών, που γεννήθηκαν από το 1993 μέχρι το 1998 (Neonatal Research Network). Για τη μελέτη δεν απαιτείτο ιδιαίτερο πρωτόκολλο, οπότε ο αριθμός των US που έγινε σε κάθε κέντρο, διέφερε. Η μελέτη έδωσε τα εξής ποσοστά εγκεφαλικής παράλυσης: βάρος γέννησης <750 γρ και ηλικία κύησης <24 εβδ (75,8% απεβίωσαν) 30% ΕΠ, βάρος γέννησης <1000 γρ και ΗΚ 22-26 εβδ 19% ΕΠ και βάρος γέννησης <1000 γρ και ΗΚ 27-32 εβδ, 12% ΕΠ. Η κυστική ΠΛ και η ΕΑ III^{ov} και IV^{ov} βαθμού συσχετίζονταν σημαντικά με την εκδήλωση μέτριας προς σοβαρή εγκεφαλικής παράλυσης και γνωστικών προβλημάτων. ΠΛ βρέθηκε στο 51% των παιδιών με τετραπληγία, στο 24% με ημιπληγία και στο 17% με

διπληγία. Ενδοκοιλιακή αιμορραγία 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού, βρέθηκε στο 48% των παιδιών με τετραπληγία, στο 67% με ημιπληγία και στο 35% με διπληγία. Σε 1 στα 2 εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (<1000 γρ) με ΕΠ, δεν ανιχνεύθηκαν με το υπερηχογράφημα βλάβες προγνωστικές εγκεφαλικής παράλυσης, όπως ΕΑ ΙΙΙ^{ου} και ΙV^{ου} βαθμού, ΠΛ ή διάταση των κοιλιών.

Στην πολυκεντρική μελέτη EPIPAGE⁸¹, μελετήθηκαν πρόωρα 22-32 εβδ, από 9 περιοχές της Γαλλίας, στην ηλικία των 2 ετών. Από τα 344 παιδιά (18% του συνόλου των παιδιών) με ιστορικό βλαβών της λευκής ουσίας (ΠΛ, διάταση των κοιλιών, ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία ή κύστη) το 24,4% εκδήλωσε εγκεφαλική παράλυση. Από τα 76 παιδιά με κυστική ΠΛ (4%), το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 57%. Η μελέτη αξιολόγησε μόνο το US. Εγκεφαλική παράλυση, διαγνώστηκε στο 4% των παιδιών με φυσιολογικό US.

Στην πολυκεντρική μελέτη EPICure^{4,82,83}, εκτιμήθηκαν 283 πρόωρα 20-25^{6/7} εβδ, που γεννήθηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο και στην Ιρλανδία, στη διορθωμένη ηλικία των 30 μηνών. Οι σοβαρές εγκεφαλικές βλάβες στο US (διάταση των κοιλιών, ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία, κυστικές αλλοιώσεις), συσχετίζονταν με εκδήλωση εγκεφαλικής παράλυσης και σοβαρού κινητικού προβλήματος. 42 νήπια ταξινομήθηκαν ως έχοντα εγκεφαλική παράλυση. Από αυτά, 8 ήταν φυσιολογικά στην ηλικία των 6 ετών, ενώ 13 νέα παιδιά είχαν κινητικά προβλήματα. Παρά το γεγονός ότι η επίπτωση της ΕΠ ανάμεσα στα παιδιά που εκτιμήθηκαν και στις δύο ηλικίες αυξήθηκε ελαφρώς από το 18% στο 20%, μόνο το 14% των παιδιών με ΕΠ είχαν διαγνωσθεί και στις δύο εκτιμήσεις και ήταν οι πιο σοβαρές περιπτώσεις. Να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος ΕΠ ήταν μεγαλύτερος στα αγόρια, στα νεογνά που έλαβαν για μεγάλο χρονικό διάστημα κορτικοστεροειδή και σε αυτά με κυστεοποιημένες βλάβες. Το 50% αυτών των εξαιρετικά πρόωρων παιδιών, παρουσίαζε κάποιου βαθμού δυσκολία. Σημαντικό είναι ότι, όταν αποκλείονταν τα παιδιά με τα κινητικά προβλήματα, οι σοβαρές εγκεφαλικές βλάβες στο US, δεν είχαν σημαντική συσχέτιση με τη χαμηλή επίδοση στις αναπτυξιακές δοκιμασίες. Στη μελέτη αυτή εξετάστηκε και το ποσοστό των πρόωρων νεογνών που παρουσίασαν νευροαισθητηριακά προβλήματα. Το 2,5% των παιδιών παρουσίαζε τύφλωση, το 25% είχε στραβισμό και το 10% φορούσε γυαλιά. Το 1,7% είχε σοβαρή βαρηκοΐα που δε διορθωνόταν με ακουστικά, ενώ το 12,7% είχε μικρότερου βαθμού βαρηκοΐα.

Στην πολυκεντρική μελέτη ELGAN²⁹ (Extremely Low Gestational Age Newborns) 2008 μελετήθηκαν 1017 πρόωρα < 28 εβδ, που γεννήθηκαν στις ΗΠΑ, στην ηλικία των 24 μηνών. Οι βλάβες στο US που συσχετίστηκαν με την έκβαση ήταν: ΕΑ, ΠΑΕ, ΠΛ, μέτρια και σοβαρή διάταση των κοιλιών, αυξημένη ηχογένεια και κυστικές αλλοιώσεις. Η συσχέτιση

των βλαβών ήταν ισχυρότερη με την εκδήλωση εγκεφαλικής παράλυσης και σοβαρού κινητικού προβλήματος παρά με τα γνωστικά προβλήματα. Οι κύστει και η διάχυτη βλάβη της λευκής ουσίας, που εκδηλωνόταν με σοβαρή διάταση των κοιλιών είχαν τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία ως προς τη ψυχοκινητική καθυστέρηση. Περίπου το ¼ των παιδιών με φυσιολογικό US, είχαν ψυχοκινητική καθυστέρηση.

Οι Valkama και συν.⁶⁸, συνέκριναν το US και την MRI της τελειόμηνης ωριμότητας σε 51 πρόωρα < 34 εβδ. Σε 12 από αυτά διαγιγνώσθηκε εγκεφαλική παράλυση στην ηλικία των 18 μηνών. Οι παρεγχυματικές βλάβες στη MRI, είχαν 100% ευαισθησία και 79% ειδικότητα στην ανίχνευση της εγκεφαλικής παράλυσης, με αντίστοιχες τιμές για το υπερηχογράφημα 67% και 85%.

Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα των Mirmiran και συν.⁵⁸, στη μελέτη των οποίων συμπεριελήφθησαν 62 πρόωρα με HK <30 εβδ και ΒΓ <1250 γρ. Η MRI στην τελειόμηνη ωριμότητα, είχε 71% ευαισθησία και 91% ειδικότητα στην ανίχνευση της εγκεφαλικής παράλυσης στους 20 μήνες, με αντίστοιχες τιμές για το υπερηχογράφημα 29% και 82%. Στους 30 μήνες, η ευαισθησία της MRI αυξήθηκε στο 86%, με ειδικότητα 89%. Η ευαισθησία του US στην ίδια ηλικία ήταν μόνο 43%, με ειδικότητα 82%. Να σημειωθεί ότι στη μελέτη αυτή, δε γινόταν US στην τελειόμηνη ωριμότητα και ότι η MRI ήταν η τελευταία απεικόνιση πριν την έξοδο του νεογνού από τη MENN.

Οι Hack και συν.⁸⁴, περιέγραψαν την έκβαση 221 εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών (<1000 γρ), στη διορθωμένη ηλικία των 20 μηνών. Οι σοβαρές βλάβες στο US (EA III^{ου} και IV^{ου} βαθμού, ΠΛ, διάταση των κοιλιών), συσχετίζονταν με τα κινητικά προβλήματα, αλλά όχι με τα γνωστικά. Στη μελέτη αυτή εξετάστηκε και το ποσοστό των παιδιών με νευροαισθητηριακά προβλήματα. Το 9% των παιδιών παρουσίαζε κώφωση και το 1% τύφλωση. Παράγοντες κινδύνου για την κώφωση, ήταν το άρρεν φύλο, η σηψαιμία και ο ίκτερος.

Η μελέτη των Woodward και συν.⁸⁵, είναι η μεγαλύτερη έως τώρα μελέτη, με 167 πρόωρα < 30 εβδ, στην οποία συγκρίθηκαν οι δύο απεικονιστικές μέθοδοι και συσχετίστηκαν με την έκβαση στα 2 έτη. Οι ερευνητές απέδειξαν τα εξής: 1) οι μέτριες και σοβαρές βλάβες της λευκής ουσίας στην MRI, σχετίζονταν σημαντικά με τα σοβαρά κινητικά προβλήματα και την εγκεφαλική παράλυση, ανεξάρτητα από τις βλάβες του US και τους άλλους παράγοντες κινδύνου, 2) υπήρχε σαφής συσχέτιση των βλαβών της λευκής ουσίας με αυτές της φαιάς, 3) όσο πιο σοβαρή ήταν η βλάβη της λευκής ουσίας τόσο χειρότερη ήταν η επίδοση στις αναπτυξιακές δοκιμασίες, παρότι δε βρέθηκε ανεξάρτητη συσχέτιση της μέτριας-σοβαρής βλάβης με σοβαρά γνωστικά ελλείμματα και 4) οι βλάβες της φαιάς ουσίας στην MRI, δε

συσχετίζονταν σημαντικά με κινητικά ή γνωστικά προβλήματα. Η ευαισθησία της μέτριας-σοβαρής βλάβης της λευκής ουσίας στην MRI, ήταν 65% για την πρόγνωση της εγκεφαλικής παράλυσης, 82% για τα νευροαισθητηριακά προβλήματα και 41% για τα γνωστικά προβλήματα, με αντίστοιχες τιμές για το US, 18%, 16% και 15% αντίστοιχα. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο συνολικός αριθμός των νεογνών με μέτριες-σοβαρές βλάβες της λευκής ουσίας ήταν μικρός (35 νεογνά) και κυρίως ότι περίπου τα μισά από τα νεογνά αυτά, δεν είχε νευροαναπτυξιακή δυσκολία στην ηλικία των 2 ετών. Παράλληλα, το 22% των νεογνών χωρίς ή με ήπια βλάβη της λευκής ουσίας, είχαν νευροαναπτυξιακή δυσκολία.

Σε μία μελέτη των Rademaker και συν.⁶³, έγινε σύγκριση του US στη νεογνική ηλικία με την MRI και την έκβαση στη σχολική ηλικία (διάμεση ηλικία 8,1 έτη), σε 221 παιδιά που γεννήθηκαν σε ηλικία κύησης ≤ 32 εβδ και/ή βάρος γέννησης ≤ 1500 γρ. Πάνω από το 70% των παιδιών με μείζονες βλάβες στο νεογνικό US, είχαν μείζονες βλάβες στην MRI της σχολικής ηλικίας, ενώ η πιθανότητα ένα παιδί με φυσιολογικό νεογνικό US να έχει σοβαρή βλάβη στην MRI ήταν μόνο 1%. Αντίθετα, μικρή συσχέτιση υπήρχε στις ομάδες με φυσιολογικό ή ήπια παθολογικό US. Η νευροαναπτυξιακή έκβαση (κινητική και νοητικό πηλίκο) ήταν χειρότερη προφανώς στα παιδιά με μείζονες βλάβες στην απεικόνιση, αλλά και στα παιδιά με ελάσσονες βλάβες στην MRI (γλοιώση, ήπια κοιλιομεγαλία). Το εύρημα αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τις ήπιες βλάβες της λευκής ουσίας που δεν απεικόνισε το νεογνικό US.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν επίσης κάποιες μελέτες που εκτιμούν την αξία της πρώιμης MRI (άμεσα μετά τη γέννηση, μόλις το επιτρέψει η κατάσταση του νεογνού) και τη συγκρίνουν με την MRI στην τελειόμηνη ωριμότητα. Σε μια από αυτές των Miller και συν.⁸⁶, συσχετίστηκαν τα ευρήματα των MRI πρόωρων < 34 εβδ, με την έκβαση στην ηλικία των 18 μηνών. Οι μέτριες-σοβαρές βλάβες στην MRI (βλάβη της λευκής ουσίας, κοιλιομεγαλία και σοβαρή ενδοκοιλιακή αιμορραγία) είχαν σημαντική συσχέτιση με τη παθολογική έκβαση και ήταν περισσότερο αναγνωρίσιμες στην πρώιμη MRI. Η ανωμαλία της έντασης του σήματος ήταν λιγότερο φανερή με την πάροδο του χρόνου, αλλά η σοβαρότητα της βλάβης παρέμενε σταθερή. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι οι εγκεφαλικές βλάβες του προώρου, ανιχνεύονται με αξιοπιστία και στην πρώιμη MRI και συσχετίζονται σημαντικά και ανεξάρτητα με την έκβαση. Επομένως η εξέταση δε χρειάζεται να αναβάλλεται μέχρι την τελειόμηνη ωριμότητα. Παρόλα αυτά, η κατάταξη των βλαβών ήταν εξαιρετικά αδρή και δε λαμβάνονταν υπόψη ευρήματα, όπως η μυελίνωση ή το DEHSI. Μια άλλη μελέτη με διαδοχικές MRI των Maalouf και συν.⁶⁶, σε 41 πρόωρα 23-29 εβδ, κατέληξε σε διαφορετικά συμπεράσματα. Το 40% των πρώιμων MRI (έγιναν σε διάμεση ηλικία 2 ημερών) θεωρήθηκαν φυσιολογικές, με

αντίστοιχο ποσοστό για τις όψιμες <10%, γεγονός που δείχνει ότι πολλές βλάβες αναπτύσσονται μεταξύ της γέννησης και της τελειόμηνης ωριμότητας. Παρότι οι στικτές αλλοιώσεις της λευκής ουσίας (PWML) της πρώιμης MRI υποχώρησαν σε πολλές περιπτώσεις, DEHSI απεικονίστηκε σε περισσότερες από 80% στην όψιμη MRI και στην πλειοψηφία συνδυαζόταν με διάταση των κοιλιών και εγκεφαλική ατροφία. Η ίδια ομάδα συγγραφέων³⁵, επανέρχεται το 2006 με μία πολύ μεγαλύτερη ομάδα από 119 πρόωρα 23-30 εβδ και συνολικά 327 MRI (κάθε νεογνό υπεβλήθη σε 1-8 MRI). Να σημειωθεί ότι οι δύο τελευταίες μελέτες προέρχονται από την ομάδα της Rutherford στο Νοσοκομείο Hammersmith στο Λονδίνο, όπου υπάρχει διαθέσιμος τομογράφος εντός της MENN, γεγονός που επιτρέπει τη διενέργεια διαδοχικών MRI σε κάθε παιδί και για ερευνητικούς σκοπούς. Το 44% των πρώιμων MRI (έγιναν σε διάμεση ηλικία 2 ημερών) θεωρήθηκαν φυσιολογικές, με αντίστοιχο ποσοστό για τις όψιμες (στις 36-53 εβδ), 8%. Στο 43% βρέθηκε EA στην πρώιμη MRI, από τα οποία τα μισά παρουσίαζαν διάταση των κοιλιών στην όψιμη MRI. 53% των νεογνών χωρίς ιστορικό αιμορραγίας, είχε διάταση των κοιλιών στην όψιμη MRI. DEHSI απεικονίστηκε στο 80% των νεογνών. Στικτές εστιακές βλάβες είχε το 22% στην πρώιμη και το 33% στην όψιμη MRI. Στο 7% απεικονίστηκε αιμορραγία της παρεγκεφαλίδας και στο 14% βλάβες στα βασικά γάγγλια στην πρώιμη MRI. Το 66% των παιδιών εξετάστηκε στους 18-36 μήνες διορθωμένη ηλικία. Τα χαμηλότερα αναπτυξιακά πηλικά, συσχετίζονταν με τις μείζονες καταστροφικές βλάβες (ΠΑΕ, κυστική ΠΛ), την παρουσία και τη βαρύτητα του DEHSI και τη μεθαιμορραγική διάταση των κοιλιών και όχι με τις στικτές αλλοιώσεις της λευκής ουσίας, τη μεμονωμένη αιμορραγία, τη διάταση των κοιλιών χωρίς αιμορραγία ή την οποιαδήποτε βλάβη στην πρώιμη MRI, εκτός από την αιμορραγία της παρεγκεφαλίδας. Τα ευρήματα αυτά αποδεικνύουν ότι οι ενδομήτριες και οι περιγεννητικές βλάβες, ίσως τελικά να είναι μικρότερης σημασίας για την εγκεφαλική λειτουργία από τις βλάβες που προκαλούνται κατά τη νοσηλεία του πρόωρου νεογνού.

Το National Collaborative Perinatal Project (NCPP)⁸⁷ κατέληξε στα εξής συμπεράσματα: στο follow-up των 7 ετών, μόνο το 23% των παιδιών με εγκεφαλική παράλυση είχαν παθολογική νευρολογική εξέταση ως νεογνά. Η προγνωστική αξία της νευρολογικής εξέτασης των 4 μηνών, ήταν κατά τι καλύτερη. Το 50% των παιδιών που διαγνώστηκαν με ΕΠ στην ηλικία του 1 έτους, έπαψαν στην ηλικία των 7 ετών να θεωρούνται πάσχοντα, αλλά παρουσίαζαν δυσκολίες στην επικοινωνία, αντίληψη, συμπεριφορά και στο σχολείο.

Από τις πιο σημαντικές μελέτες είναι η Multicenter European Cerebral Palsy Study⁸⁸. Σε αυτή 431 παιδιά από 8 Ευρωπαϊκά κέντρα με εγκεφαλική παράλυση, που γεννήθηκαν

μεταξύ των ετών 1996-1999, εκτιμήθηκαν με συστηματική νευροαναπτυξιακή κλινική εξέταση και τα ευρήματα συγκρίθηκαν με αυτά της MRI. Το 54,5% ήταν τελειόμηνα. 1 στα 3 γεννήθηκαν σε HK 28-31εβδ ή 32-36εβδ. Το 10,9% των πασχόντων γεννήθηκαν σε HK < 28εβδ. 1 στα 3 είχε γεννηθεί με καισαρική τομή. Το 12% προερχόταν από πολύδυμη κύηση. 1 στα 5 ήταν μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά (ΒΓ <10η Εκ.Θ.). Σε 351 από τα 431 παιδιά, έγινε MRI σε ηλικία από 1-87 μηνών. Οι βλάβες της λευκής ουσίας ήταν το συχνότερο εύρημα (42,5%) και ανευρέθηκαν στο 71% των παιδιών με διπληγία, στο 34% των παιδιών με ημιπληγία και στο 35% των παιδιών με τετραπληγία. Άλλες βλάβες που ανευρέθησαν ήταν στα βασικά γάγγλια (12,8%), στο φλοιό (9,4%), συγγενείς δυσπλασίες (9,1%), εστιακά έμφρακτα (7,4%) και διάφορες βλάβες (7,1%). Φυσιολογική MRI είχε μόνο το 11,7%. 1 στα 3 παιδιά είχε διπληγία, 1 στα 4 ημιπληγία και 1 στα 5 τετραπληγία. Υποτροπιάζοντες σπασμούς παρουσίασε το 28%, προβλήματα ακοής το 7,2% και όρασης το 33% (στραβισμό, διαθλαστικές ανωμαλίες, περιορισμό οπτικών πεδίων). Μόνο το 9% των παιδιών με τετραπληγία περπάτησαν. Τα 3 στα 5 παιδιά είχαν ημιπληγία ή διπληγία από τα οποία περπάτησαν το 89% και το 63% αντίστοιχα. Ενδιαφέρον ήταν ότι το 39,5% των μητέρων ανέφεραν επεισόδιο λοίμωξης, κυρίως ουρολοίμωξης, κατά την κύηση. Στη μελέτη αποδείχθηκε ότι η MRI όχι μόνο αποκαλύπτει το υπόστρωμα της παθολογίας, αλλά και το ότι τα ευρήματά της έχουν ισχυρή συσχέτιση με τα κλινικά ευρήματα.

Οι παράγοντες που καθιστούν το US ανεπαρκή απεικονιστική μέθοδο για την πρόγνωση της νευροαναπτυξιακής εξέλιξης του πρόωρου νεογνού είναι οι εξής:

1. Η αξιοπιστία της ερμηνείας των ευρημάτων (interobserver reliability). Σε μια πρόσφατη μεγάλη αναδρομική μελέτη ανάλυσης υπερηχογραφικών ευρημάτων από διάφορους ερευνητές⁸⁹, βρέθηκε ότι για τα μείζονα ευρήματα, όπως την ΕΑ ΙΙΙ^{ου} και ΙV^{ου} βαθμού και το βαθμό κοιλιομεγαλίας, το επίπεδο συμφωνίας ήταν υψηλό. Δεν ίσχυε όμως το ίδιο για τις αιμορραγίες Ι^{ου} και ΙΙ^{ου} βαθμού και για την ΠΛ. Το εύρημα αυτό δημιουργεί πολλούς προβληματισμούς για την αξία της ερμηνείας των υπερηχογραφικών ευρημάτων στις πιο ήπιες αιμορραγίες, που μπορούν κι αυτές, συχνά, να σχετίζονται με δυσμενή νευροαναπτυξιακή εξέλιξη. Τα εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά με ανεπίπλεκτα ΕΑ Ι^{ου} και ΙΙ^{ου} βαθμού, μπορεί να έχουν μειωμένο όγκο φαιάς ουσίας στην τελειόμηνη ωριμότητα και χειρότερη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη στη διορθωμένη ηλικία των 20 μηνών, σε σχέση με τα πρόωρα χωρίς αιμορραγία⁹⁰. Αν στα παραπάνω προστεθεί και η αποδεδειγμένη χαμηλή ευαισθησία της μεθόδου στην ανίχνευση βλαβών όπως της διάχυτης βλάβης της λευκής ουσίας, τότε μεγαλώνει ο κίνδυνος να χάνονται πολύτιμες πληροφορίες.

2. Ο χρόνος και κυρίως η συχνότητα διενέργειας των υπερηχογραφημάτων στις MENN, μπορεί να είναι ακατάλληλα και ανεπαρκή. Σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας⁹¹, όπου συνυπολογίστηκε το κόστος σε σχέση με το όφελος, στα πρόωρα < 30 εβδ δύο US είναι υποχρεωτικά. Το αρχικό US πρέπει να γίνεται στις 7-14 ημέρες. Στο διάστημα αυτό έχουν εκδηλωθεί σχεδόν όλες οι EA και οι ήπιες EA έχουν εξελιχθεί σε σοβαρές. Επίσης μπορούν να εντοπισθούν τα νεογνά που θα αναπτύξουν μεθαιμορραγικό υδροκέφαλο. Επειδή πολλές από τις βλάβες της λευκής ουσίας ανιχνεύονται πολύ αργότερα, επιβεβλημένο είναι ένα δεύτερο US, στις 36-40 εβδομάδες (ηλικία της τελειόμηνης ωριμότητας), το οποίο προσφέρει πολύ πιο σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση. Το πρωτόκολλο της υπερηχογραφικής παρακολούθησης των νεογνών της μελέτης μας, περιελάμβανε πολύ συχνότερα US (τουλάχιστον 4). Η συχνότερη διενέργεια US, αυξάνει την ευαισθησία της μεθόδου στην αναγνώριση των νεογνών υψηλού κινδύνου. Σε μελέτες της de Vries⁶², σε διαδοχικά, ανά εβδομάδα US, παρακολουθούνταν ο βαθμός της αιμορραγίας, η διάρκεια, ο βαθμός και η ομοιογένεια ή μη της περικοιλιακής ηχογένειας, η παρουσία κύστεων, η ηχογένεια στα βασικά γάγγλια και η ύπαρξη εστιακού εμφράκτου. Με το αυστηρό αυτό πρωτόκολλο, η ευαισθησία και η ειδικότητα του US για τις μείζονες βλάβες ως προς την πρόγνωση της εγκεφαλικής παράλυσης, αυξήθηκε εντυπωσιακά στο 76% και 95% αντίστοιχα για τα πρόωρα < 32 εβδ και στο 86% και 99% γι' αυτά με ηλικίες κύησης 33-36 εβδ. Σημαντικό είναι ότι στο 30% των παιδιών που εκδήλωσαν εγκεφαλική παράλυση, οι βλάβες στο US ανιχνεύθηκαν για πρώτη φορά μετά τις 28 ημέρες ζωής, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις (14%), οι ήπιες κυστικές μεταβολές ανιχνεύθηκαν στα όψιμα US. Με την προσέγγιση αυτή, η αρνητική προγνωστική αξία των μείζονων υπερηχογραφικών ευρημάτων για την εγκεφαλική παράλυση ήταν 99% και η θετική προγνωστική αξία ήταν 48%, για τα πρόωρα < 32 εβδ. Αξιοσημείωτο είναι, ότι οι μείζονες βλάβες δεν είχαν σημαντική συσχέτιση με τα γνωστικά προβλήματα στα 2 έτη.

Το US όταν γίνεται από έμπειρους επιστήμονες, στο σωστό χρόνο και με τη σωστή συχνότητα, μπορεί να είναι ένα καλό προγνωστικό εργαλείο για την απώτερη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη του πρόωρου νεογνού. Παρόλα αυτά, οι βλάβες στη μέθοδο αυτή, αναγνωρίζουν περίπου τις μισές περιπτώσεις εγκεφαλικής παράλυσης και είναι σαφώς λιγότερο προγνωστικές για τη γνωστική υστέρηση. Η γνωστική και νευροαισθητηριακή έκβαση των πρόωρων νεογνών, είναι εξαιρετικά σύνθετες μεταβλητές και η πρόγνωσή τους επηρεάζεται από ένα σύνολο κλινικών και κοινωνικών και δημογραφικών παραγόντων.

Είναι ξεκάθαρο ότι η MRI στην τελειόμηνη ωριμότητα, είναι ανώτερη του υπερηχογραφήματος στην απεικόνιση του νεογνικού εγκεφάλου. Από τα ευρήματα της

μελέτης μας και την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, αποδεικνύεται ότι η MRI έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα στην πρόγνωση της απώτερης έκβασης του νεογνού. Παραμένει όμως το ερώτημα αν οι πληροφορίες που προσφέρει μπορούν να βελτιώσουν την πρόγνωση της έκβασης και επομένως τη βελτίωση της παρέμβασης. Οι ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των πολλών δημοσιευμένων μελετών, δυσκολεύουν την εξαγωγή ενός καθολικού συμπεράσματος. Τα διαφορετικά κριτήρια επιλογής των πρόωρων νεογνών (ηλικία κύησης, βάρος γέννησης), τα ποικίλα πρωτόκολλα διενέργειας των υπερηχογραφήμάτων (χρόνος και συχνότητα), οι ορισμοί των παθολογικών ευρημάτων και η ταξινόμηση των βλαβών, οι διαφορετικές ηλικίες ελέγχου της νευροαναπτυξιακής έκβασης, κάνουν αδύνατη τη σύγκριση των αποτελεσμάτων. Να σημειωθεί ότι στις περισσότερες μελέτες λαμβάνεται ως κριτήριο ένταξης το βάρος γέννησης του πρόωρου νεογνού, παράμετρος που δε διαχωρίζει τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά (SGA), τα οποία αποτελούν μια ξεχωριστή ομάδα πρόωρων με πολλές ιδιαιτερότητες και αυξημένο κίνδυνο. Ο δε χαρακτηρισμός ενός US ως παθολογικό με βάση τη σοβαρού βαθμού EA και τις κυστικές αλλοιώσεις, μοιάζει πια εξαιρετικά αδρός. Επιπρόσθετα, οι περισσότερες μελέτες εξετάζουν μια πιο βραχυπρόθεσμη έκβαση αυτών των νεογνών υψηλού κινδύνου, συνήθως το μέγιστο μέχρι τη διορθωμένη ηλικία των 30 μηνών, εστιάζοντας στη συντριπτική τους πλειοψηφία, στα σοβαρά νευροαναπτυξιακά προβλήματα όπως την εγκεφαλική παράλυση, τη νοητική υστέρηση, τη βαριά νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα ή κώφωση και τα σοβαρά προβλήματα όρασης ή τύφλωση, για τα οποία υπάρχει μεγαλύτερη γνώση και ως προς την προέλευσή τους και ως προς τους τρόπους πρώιμης αντιμετώπισής τους.

Η MRI στην τελειόμηνη ωριμότητα, λόγω της μεγαλύτερης ευαισθησίας της σε σχέση με το US, μπορεί να διακρίνει ηπιότερες εγκεφαλικές βλάβες που συνδέονται με ηπιότερα, αλλά λειτουργικά σημαντικά προβλήματα, που συνήθως αφορούν σε παιδιά με ικανοποιητική εξέλιξη μέχρι την προσχολική ηλικία. Οι κυριότερες δυσκολίες είναι η μειωμένη αντιληπτική ικανότητα, η καθυστέρηση ή οι διαταραχές του λόγου, οι διαταραχές στην κινητική εξέλιξη (προβλήματα στην αδρή και λεπτή κινητικότητα, αδεξιότητα, προβλήματα στον οπτικοκινητικό συντονισμό και στην οπτική αντίληψη, αισθητικοκινητικές διαταραχές, οπτικοχωρικές διαταραχές, διαταραχές της πλευρίωσης) και τα προβλήματα συμπεριφοράς (διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητα, συναισθηματικές διαταραχές), που δημιουργούν μακροπρόθεσμα προβλήματα στη σχολική ή και στην εφηβική ηλικία. Η διάγνωση των ηπιότερων νευροαναπτυξιακών προβλημάτων είναι δυσκολότερη λόγω της ηλικίας εμφάνισής τους και λόγω της ανάγκης χρήσης για την αναγνώρισή τους πολλών διαγνωστικών εργαλείων με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Η παρακολούθηση των

πρόωρων νεογνών μέχρι τη σχολική ή ακόμη και την εφηβική ηλικία, θα μπορούσε πιθανά να συσχετίσει περισσότερα ευρήματα της νευροαπεικόνισης με τα ηπιότερα προβλήματα.

Το ερώτημα αν η MRI στην τελειόμηνη ωριμότητα πρέπει πλέον να αποτελεί μια εξέταση ρουτίνας για το πρόωρο νεογνό, δεν έχει ακόμη απαντηθεί, παρότι η πλειοψηφία των συγγραφέων στη διεθνή βιβλιογραφία, τη συστήνει. Οι πολέμιοι της MRI, προβάλλουν ως επιχειρήματα το υψηλό της κόστος και τις δυσκολίες διενέργειάς της σε ένα ήδη ταλαιπωρημένο νεογνό, ιδιαίτερα όταν αυτό έχει φυσιολογικό ή ήπια παθολογικό US. Ο σύγχρονος εξοπλισμός στο χώρο του τομογράφου, περιορίζει τους πιθανούς κινδύνους. Είναι σαφές ότι η MRI δεν μπορεί να αντικαταστήσει το US. Μπορεί όμως, κατά την άποψή μας, να λειτουργήσει συμπληρωματικά με αυτό στη βελτίωση της απεικόνισης του εγκεφάλου και της πρόγνωσης της νευροαναπτυξιακής εξέλιξης των πρόωρων νεογνών.

Στόχος λοιπόν των απεικονιστικών μεθόδων είναι να συμβάλλουν στην πρόγνωση της εξέλιξης ενός πρόωρου νεογνού. Η γνώση αυτή είναι σημαντική στην ενημέρωση των γονέων στο κρίσιμο ερώτημα που αφορά στο μέλλον του πρόωρου παιδιού τους. Η απεικόνιση δεν είναι ο μόνος προγνωστικός παράγοντας. Η πρόγνωση φαίνεται να εξαρτάται από πολλούς και αλληλοεμπλεκόμενους παράγοντες, πέρα από τους βιολογικούς, πολλοί από τους οποίους αρχίζουν να επιδρούν μετά την έξοδο του πρόωρου νεογνού από τη μονάδα. Αναγνωρισμένοι κλινικοί παράγοντες κινδύνου, όπως η βρογχοπνευμονική δυσπλασία, δε φαίνεται να έχουν ιδιαίτερη πρακτική σημασία. Αντίθετα, σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζουν και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως το κοινωνικοοικονομικό και μορφωτικό επίπεδο των γονέων, η ψυχική τους υγεία, η δομή και η λειτουργία της οικογένειας, το περιβάλλον του σπιτιού⁸⁴, ίσως γιατί έχουν σχέση με την καλύτερη αντιμετώπιση των προβλημάτων του πρόωρου παιδιού. Δεδομένου ότι τίποτα δεν είναι απόλυτο και ότι μπορεί να υπάρχουν τόσο ψευδώς αρνητικά όσο και ψευδώς θετικά αποτελέσματα, η ενημέρωση των γονέων πρέπει να γίνεται με κάθε επιφύλαξη, χρησιμοποιώντας περιγραφικούς όρους και όχι διαγνώσεις που εμπνέουν μόνο απογοήτευση.

Ο κλινικός γιατρός και ιδιαίτερα ο Νεογνολόγος, θεραπεύει ασθενείς και όχι εγκεφαλικές βλάβες, που ούτως ή άλλως είναι μη αντιστρεπτές. Κάθε προγνωστική πληροφορία, απεικονιστική ή κλινική, πρέπει να χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της ιδανικότερης μορφής πρώιμης παρέμβασης και υποστήριξης. Ο στόχος της σύγχρονης Νεογνολογίας είναι όχι μόνο η επιβίωση των πολύ πρόωρων νεογνών με όσο το δυνατό λιγότερες αναπηρίες, αλλά και η διατήρηση και εκμετάλλευση όλου του δυναμικού του εγκεφάλου τους. Οι όποιες θεραπείες και παρεμβάσεις, μπορεί να μην αλλάξουν την κινητική

ή αναπτυξιακή εξέλιξη ενός πρόωρου παιδιού, μπορούν όμως να αλλάξουν τη λειτουργικότητά του και τη συμμετοχή του στην κοινωνία.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η Μαγνητική Τομογραφία στην τελειόμηνη ωριμότητα σε σχέση με το υπερηχογράφημα, απεικονίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τις εγκεφαλικές βλάβες στο πρόωρο νεογνό, όπως τη διάχυτη βλάβη της λευκής ουσίας, τη διεύρυνση της μέσης ημισφαίρειας σχισμής και των υπαραχνοειδών χώρων και την προσβολή του μεσολοβίου. Είναι η μόνη μέθοδος που εντοπίζει ανωμαλίες σε εν τω βάθει και περιφερικές δομές του εγκεφάλου, όπως βλάβες στον οπίσθιο βόθρο, στα βασικά γάγγλια, στο φλοιό και στο οπίσθιο σκέλος της έσω κάψας.

Η νευρολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα συνεισφέρει στην πρόωπη αναγνώριση των υψηλού κινδύνου νεογνών για σοβαρά νευροαναπτυξιακά προβλήματα. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί αφενός η μικρή ευαισθησία και θετική προγνωστική αξία της μίας και μόνο εξέτασης, αφετέρου το ότι πολλά προβλήματα του πρόωρου νεογνού εκδηλώνονται μήνες μετά την έξοδό του από τη ΜΕΝΝ. Άρα οι επιπρόσθετες πληροφορίες που προσφέρει η MRI, σε συνδυασμό με τις διαδοχικές νευρολογικές εκτιμήσεις που πρέπει να γίνονται σε ηλικίες-κλειδιά, μπορούν να εντοπίσουν τα νεογνά υψηλού κινδύνου.

Κατά τη συσχέτιση των ευρημάτων στο υπερηχογράφημα εγκεφάλου στην τελειόμηνη ωριμότητα με τα κινητικά και νευροαναπτυξιακά προβλήματα στην διορθωμένη ηλικία των 2 ετών, στατιστικά σημαντικά ευρήματα για την πρόβλεψη εκδήλωσης εγκεφαλικής παράλυσης και εμφάνισης σοβαρών ψυχοκινητικών προβλημάτων ήταν: η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, η διάταση των κοιλιών, η ασυμμετρία των κοιλιών, η περικοιλιακή κυστική λευκομαλάκυνση και η διεύρυνση της μέσης ημισφαίρειας σχισμής.

Όσον αφορά στη μαγνητική τομογραφία, πολύ περισσότερες βλάβες είχαν στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία για την εκδήλωση εγκεφαλικής παράλυσης και εμφάνισης σοβαρών ψυχοκινητικών προβλημάτων: οι κυστικές αλλοιώσεις, η διάταση των κοιλιών, η παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στο φλοιό μόνη ή σε συνδυασμό με την καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και των αυλάκων του εγκεφάλου για την ηλικία ωριμότητας, οι μεθαιμορραγικές πορεγκεφαλικές κύστες και τα ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο. Επιπρόσθετα, η παραμένουσα ενδοκοιλιακή αιμορραγία και η υπολειπόμενη μυελίνωση της λευκής ουσίας με την εκτίμηση του ΟΣΕΚ, είχαν στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία για την εκδήλωση εγκεφαλικής παράλυσης, ενώ η προσβολή του μεσολοβίου είχε στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία για την εμφάνιση σοβαρών ψυχοκινητικών προβλημάτων.

Κατά τη συσχέτιση των ευρημάτων της απεικόνισης στην τελειόμηνη ωριμότητα με τα προβλήματα στους επιμέρους τομείς στη δοκιμασία Griffiths, βλάβες του US όπως η πορεγκεφαλική κύστη και η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, είχαν σημαντική προβλεπτική ικανότητα στην ανάδειξη προβλημάτων στην κινητική ανάπτυξη. Περισσότερες βλάβες της MRI (εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T1 και T2 ακολουθίες, προσβολή του μεσολοβίου, παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στο φλοιό, βλάβες στα βασικά γάγγλια και ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο) είχαν σημαντική προβλεπτική ικανότητα στην ανάδειξη προβλημάτων σε όλους τους επιμέρους τομείς. Οι βλάβες που επηρέασαν τη συνολική βαθμολογία του Griffiths ήταν οι εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες και η προσβολή του μεσολοβίου.

Τέλος, η εκτίμηση της ψυχοκινητικής εξέλιξης των πρόωρων νεογνών με τη μέθοδο Griffiths, πρέπει να γίνεται με βάση τη χρονολογική και όχι τη διορθωμένη ηλικία. Με αυτό τον τρόπο κινδυνεύουν λιγότερα νεογνά να στερηθούν των προγραμμάτων της πρώιμης παρέμβασης.

Η MRI δεν μπορεί να αντικαταστήσει το US, το οποίο παραμένει η μέθοδος εκλογής στην παρακολούθηση των εγκεφαλικών βλαβών του πρόωρου νεογνού. Μια MRI στην τελειόμηνη ωριμότητα, λειτουργεί συμπληρωματικά με αυτό, στη βελτίωση της απεικόνισης του εγκεφάλου και της πρόγνωσης της νευροαναπτυξιακής εξέλιξης των πρόωρων νεογνών.

Η πρώιμη αναγνώριση των πρόωρων νεογνών με αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν νευροαναπτυξιακά προβλήματα είναι εξαιρετικά σημαντική. Η πρώιμη εντόπιση των εγκεφαλικών βλαβών καθώς και η πρώιμη ανίχνευση παθολογικών νευρολογικών σημείων, συνεπάγεται πρώιμη παρέμβαση και πιθανώς βελτίωση της εξέλιξης.

7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης πρόωρα νεογνά έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν νευροαναπτυξιακά προβλήματα. Ένα ποσοστό 5-15% παρουσιάζει σοβαρά προβλήματα όπως εγκεφαλική παράλυση, νοητική υστέρηση και σοβαρά νευροαισθητηριακά προβλήματα, ενώ ένα ποσοστό 25-50% παρουσιάζει ήπια προβλήματα όπως ήπιες κινητικές δυσκολίες, γνωστικά προβλήματα, προβλήματα συμπεριφοράς και μαθησιακές δυσκολίες. Είναι εξαιρετικά σημαντική η πρώιμη εντόπιση των παιδιών με αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν νευροαναπτυξιακά προβλήματα. Η πρώιμη εντόπιση συνεπάγεται πρώιμη παρέμβαση και πιθανώς βελτίωση της εξέλιξης. Η Μαγνητική Τομογραφία στη νεογνική ηλικία απεικονίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τις εγκεφαλικές βλάβες, δεδομένου ότι δίνει περισσότερες πληροφορίες σε σχέση με το υπερηχογράφημα για τη λευκή και τη φαιά ουσία και κυρίως για τις διάχυτες βλάβες. Τόσο οι εντοπισμένες κυστικές όσο και περισσότερο οι διάχυτες βλάβες είναι συχνές στα πρόωρα παιδιά και συνδέονται με κινητικές και γνωστικές δυσκολίες.

Σκοπός: Η εκτίμηση της προγνωστικής αξίας της Μαγνητικής Τομογραφίας εγκεφάλου στην τελειόμηνη ωριμότητα, σε πρόωρα νεογνά που νοσηλεύθηκαν σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN).

Συγκεκριμένα:

-Η σύγκριση των ευρημάτων στη Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου στην τελειόμηνη ωριμότητα με τα ευρήματα του Υπερηχογραφήματος εγκεφάλου στην ίδια ηλικία.

-Η συσχέτιση των ευρημάτων στη Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου (ποιοτική εκτίμηση συγκεκριμένων βλαβών της λευκής και της φαιάς ουσίας) στην τελειόμηνη ωριμότητα με τα κινητικά και νευροαναπτυξιακά προβλήματα στην διορθωμένη ηλικία των 2 ετών.

-Η σύγκριση της προγνωστικής αξίας της Μαγνητικής Τομογραφίας εγκεφάλου στην τελειόμηνη ωριμότητα με την προγνωστική αξία του υπερηχογραφήματος εγκεφάλου στην ίδια ηλικία.

Υλικό: Η μελέτη ήταν προοπτική και υλικό της αποτέλεσαν πρόωρα νεογνά που νοσηλεύτηκαν στη Β' Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» από τον Ιούλιο του 2007 έως τον Ιανουάριο του 2010. Κριτήρια εισόδου στη

μελέτη ήταν: πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης ≤ 30 εβδομάδες, βάρος γέννησης < 1250 γρ, ή πρόωρα με ηλικία κύησης 30-34 εβδομάδες και βλάβες στο υπερηχογράφημα εγκεφάλου που γινόταν κατά την διάρκεια της νοσηλείας του νεογνού.

Μεθοδολογία: 73 πρόωρα νεογνά συμπεριελήφθησαν αρχικά στη μελέτη. Έγινε καταγραφή των δημογραφικών και περιγεννητικών στοιχείων των νεογνών.

Τα πρόωρα νεογνά παρακολουθούνταν υπερηχογραφικά με συγκεκριμένο πρωτόκολλο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ και καταγράφονταν οι εγκεφαλικές βλάβες.

Πριν από την έξοδο του νεογνού από τη Μονάδα δηλαδή στην ηλικία τελειόμηνης ωριμότητας (36-40 εβδομάδες) γίνονταν:

- 1) Νευρολογική εξέταση κατά Dubowitz (Neonatal Neurological Examination)
- 2) Υπερηχογράφημα εγκεφάλου
- 3) Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου

Στην διορθωμένη ηλικία των δύο ετών, σε 55 νήπια έγινε πλήρης εκτίμηση της νευροαναπτυξιακής τους εξέλιξης:

- 1) Νευρολογική εξέταση (Hammersmith Infant Neurological Examination)
- 2) Εκτίμηση της ψυχοκινητικής εξέλιξης με τη μέθοδο Griffiths Mental Development Scales-Extended Revised, 2006
- 3) Καταγραφή των προβλημάτων όρασης και ακοής
- 4) Μέτρηση της μέγιστης μετωποϊνιακής περιμέτρου κεφαλής

Αποτελέσματα: Η μέση ηλικία κύησης των 73 νεογνών της αρχικής ομάδας ήταν $28,8 \pm 2,5$ εβδομάδες και το μέσο βάρος γέννησης 1100 ± 293 γρ.

Οι βλάβες στο US της τελειόμηνης ωριμότητας συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες βλάβες στην MRI. Παθολογική MRI είχαν 62 νεογνά (84,9%), ενώ παθολογικό US είχαν 39 νεογνά (53,4%). 25 νεογνά (34,2%) είχαν παθολογική MRI με φυσιολογικό US. Το αντίθετο, παθολογικό US με φυσιολογική MRI, παρατηρήθηκε σε 2 μόνο νεογνά (2,7%). Σε 37 νεογνά (50,6%) και οι δύο απεικονιστικές μέθοδοι ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα, ενώ σε 9 νεογνά (12,3%) τόσο το US όσο και η MRI ήταν φυσιολογικά. Το US είχε μικρότερη ευαισθησία ως προς την απεικόνιση της διάχυτης βλάβης της λευκής ουσίας (6,9% έναντι 26,4% στην MRI), τη διεύρυνση της μέσης ημισφαίρειας σχισμής και των υπαραχνοειδών χώρων (19,2% έναντι 43,1% στην MRI) και την προσβολή του μεσολοβίου (5,5% έναντι 27,4% στην MRI). Η MRI ήταν η μόνη μέθοδος που εντόπισε ανωμαλίες σε εν τω βάθει και περιφερικές δομές του εγκεφάλου όπως βλάβες στον οπίσθιο βόθρο (13,6%), στα βασικά γάγγλια (5,6%), στο φλοιό

(6,9%) και στο οπίσθιο σκέλος της έσω κάψας (57,5%). Το US εντόπισε με ακρίβεια την κυστική περικοιλιακή λευκομαλάκυνση (9,7% έναντι 13,9% στην MRI), τη διάταση των κοιλιών (41,6% έναντι 40,3% στην MRI), την αιμορραγία της βλαστικής στοιβάδας-ενδοκοιλιακή αιμορραγία (23,6% και στις δύο μεθόδους) και την πορεγκεφαλική κύστη, αποτέλεσμα περικοιλιακού αιμορραγικού εμφράκτου (9,7% έναντι 13,9% στην MRI).

Κατά τη συσχέτιση των δημογραφικών και περιγεννητικών χαρακτηριστικών των νεογνών με τα παθολογικά ευρήματα στο US και στη MRI, βρέθηκε ότι η βρογχοπνευμονική δυσπλασία, ο ανοικτός βοτάλειος πόρος και η μεταγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών ήταν παράγοντες κινδύνου, ενώ η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών έδρασε προστατευτικά.

Ως προς τη νευρολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα, 17 από τα 55 νεογνά (31%) είχαν παθολογική νευρολογική εξέταση και 38 νεογνά (69%) είχαν φυσιολογική νευρολογική εξέταση. Ο μέσος όρος βαθμολογίας ήταν 29,2. Τα περισσότερα παθολογικά ευρήματα παρατηρήθηκαν στους τομείς κινήσεις, θέση και τόνος και μοτίβα μυϊκού τόνου.

Στα νήπια που εκδήλωσαν εγκεφαλική παράλυση στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών, μελετήθηκαν αναδρομικά τα κλινικά σημεία και οι τομείς που ήταν παθολογικοί στη νευρολογική εξέταση της τελειόμηνης ωριμότητας. 18 κλινικά παθολογικά σημεία είχαν στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία ως προς τη συγκεκριμένη έκβαση. Τα κυριότερα από αυτά ήταν: το αντανakλαστικό Moro, τα τενόντια αντανakλαστικά, η ιγνυακή γωνία, η έλξη του άνω άκρου, η έλξη του κάτω άκρου, η επαναφορά του κάτω άκρου, η οριζόντια ανάρτηση, ο έλεγχος της κεφαλής-καμπτικός τόνος και η υστέρηση της κεφαλής, ενώ από τα μοτίβα του μυϊκού τόνου ο εκτατικός τόνος του αυχένα στην καθιστή θέση και ο εκτατικός τόνος του αυχένα κατά τη σύγκριση στην ύπτια θέση και στην οριζόντια ανάρτηση.

Μελετήθηκε επίσης η προγνωστική αξία των ευρημάτων του Υπερηχογραφήματος και της Μαγνητικής Τομογραφία σε σχέση με την παθολογική νευρολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα. Ως προς το υπερηχογράφημα στατιστικά σημαντικά ευρήματα για την πρόβλεψη παθολογικής νευρολογικής εξέτασης ήταν: η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, η διάταση των κοιλιών, η ασυμμετρία των κοιλιών και η διεύρυνση της μέσης ημισφαίρειας σχισμής. Ως προς τη μαγνητική τομογραφία στατιστικά σημαντικά ευρήματα για την πρόβλεψη παθολογικής νευρολογικής εξέτασης ήταν: οι κυστικές αλλοιώσεις, η διάταση των κοιλιών, η υπολειπόμενη μυελίνωση της λευκής ουσίας με την εκτίμηση του ΟΣΕΚ, οι μεθαιμορραγικές πορεγκεφαλικές κύστεις, τα ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο και η παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στο φλοιό σε συνδυασμό με την καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και των αυλάκων του εγκεφάλου για την ηλικία ωριμότητας.

Για την εκτίμηση της νευροαναπτυξιακής εξέλιξης στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών, προσήλθαν 55 νήπια (75%).

Όσον αφορά στη νευρολογική εξέταση στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών, 23 από τα 55 νήπια (41,8%) είχαν παθολογική εξέταση και 32 νήπια (58,2%) είχαν φυσιολογική νευρολογική εξέταση. Από τα 17 νεογνά με παθολογική νευρολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα, τα 12 (70,6%) είχαν παθολογική εξέταση και στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών. Από τα 38 νεογνά με φυσιολογική νευρολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα, τα 11 (28,9%) είχαν παθολογική εξέταση στην ηλικία των 2 ετών.

Μόνο 12 νήπια (22% του συνόλου των νηπίων) είχαν παθολογική νευρολογική εξέταση τόσο στην τελειόμηνη ωριμότητα όσο και στη διορθωμένη ηλικία των 2 ετών. Σημαντικό είναι ότι σε 3 από τα πρόωρα με φυσιολογική νευρολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα, στην ηλικία των δύο ετών διαγιγνώσθηκε εγκεφαλική παράλυση. Στη μελέτη μας, η ευαισθησία της νευρολογικής εξέτασης στην τελειόμηνη ωριμότητα ως προς τη διάγνωση απώτερων προβλημάτων ήταν μόνο 52,2%, η ειδικότητα 84,4%, η θετική προγνωστική αξία 70,6% και η αρνητική προγνωστική αξία 71,1%.

11 νήπια (20% επί του συνόλου των παιδιών) είχαν εγκεφαλική παράλυση. Σύμφωνα με το Σύστημα Ταξινόμησης Αδρής Κινητικής Λειτουργίας για παιδιά με Εγκεφαλική Παράλυση, 4 νήπια (36%) ήταν στο επίπεδο I, 4 (36%) στο επίπεδο II, 1 (9%) στο επίπεδο III, 1 (9%) στο επίπεδο IV και 1 (9%) στο επίπεδο V. Σύμφωνα με την τοπογραφική κατάταξη, 4 νήπια εκδήλωσαν διπληγία, 5 τετραπληγία, 1 διπληγία με συμμετοχή του ενός άκρου (τριπληγία) και 1 ημιπληγία.

Μελετήθηκε επίσης η προγνωστική αξία των ευρημάτων του Υπερηχογραφήματος και της Μαγνητικής Τομογραφία σε σχέση με την εκδήλωση εγκεφαλικής παράλυσης. Ως προς το υπερηχογράφημα στατιστικά σημαντικά ευρήματα για την πρόβλεψη εκδήλωσης εγκεφαλικής παράλυσης ήταν: η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, η διάταση των κοιλιών, η ασυμμετρία των κοιλιών, η περικοιλιακή κυστική λευκομαλάκυνση και η διεύρυνση της μέσης ημισφαίρειας σχισμής. Ως προς τη μαγνητική τομογραφία στατιστικά σημαντικά ευρήματα για την πρόβλεψη εκδήλωσης εγκεφαλικής παράλυσης ήταν: οι κυστικές αλλοιώσεις, η διάταση των κοιλιών, η υπολειπόμενη μυελίνωση της λευκής ουσίας με την εκτίμηση του ΟΣΕΚ, η παραμένουσα ενδοκοιλιακή αιμορραγία, οι μεθαιμορραγικές πορεγκεφαλικές κύστες, τα ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο και η παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στο φλοιό μόνη ή σε συνδυασμό με την καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και των αυλάκων του εγκεφάλου για την ηλικία ωριμότητας.

Όσον αφορά στην εκτίμηση της ψυχοκινητικής εξέλιξης στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών με τη μέθοδο Griffiths, η μέση χρονολογική ηλικία των νηπίων που εξετάστηκαν ήταν $27,2 \pm 0,9$ μήνες και η μέση διορθωμένη ηλικία $24,5 \pm 0,6$ μήνες. Η μέση τιμή της βαθμολογίας με βάση τη χρονολογική ηλικία ήταν $64,8 \pm 17,3$ και η διάμεση 70,4. Η μέση τιμή της βαθμολογίας με βάση τη διορθωμένη ηλικία ήταν $70,4 \pm 19,2$ και η διάμεση 76,9. Με βάση τη χρονολογική ηλικία και τη γενική βαθμολογία για κάθε παιδί, η απόλυτη και ποσοστιαία κατανομή των ψυχοκινητικών προβλημάτων είχε ως εξής: φυσιολογικά ήταν 3 παιδιά (5,5%), ήπια ψυχοκινητικά προβλήματα είχαν 31 παιδιά (56,4%), μέτρια 11 παιδιά (20%) και σοβαρά 10 παιδιά (18,2%). Αντίστοιχα, με βάση τη διορθωμένη ηλικία, η κατανομή είχε ως εξής: φυσιολογικά ήταν 10 παιδιά (18,2%), ήπια ψυχοκινητικά προβλήματα είχαν 27 παιδιά (49,1%), μέτρια 8 παιδιά (14,5%) και σοβαρά 10 παιδιά (18,2%). Ανάμεσα στις τιμές της βαθμολογίας με βάση τη χρονολογική και τη διορθωμένη ηλικία βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Ανάλογα με τον τρόπο βαθμολόγησης, υπήρχαν «μετακινήσεις» παιδιών στις διάφορες ομάδες. Πάντως, οι δύο τρόποι βαθμολόγησης ταξινόμησαν τα ίδια 10 παιδιά στην ομάδα με τα σοβαρά ψυχοκινητικά προβλήματα.

Μελετήθηκε επίσης η προγνωστική αξία των ευρημάτων του Υπερηχογραφήματος και της Μαγνητικής Τομογραφία σε σχέση με την εκδήλωση σοβαρών ψυχοκινητικών προβλημάτων. Ως προς το υπερηχογράφημα στατιστικά σημαντικά ευρήματα στην πρόγνωση σοβαρών ψυχοκινητικών προβλημάτων ήταν: η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, η διάταση των κοιλιών, η ασυμμετρία των κοιλιών, η περικοιλιακή κυστική λευκομαλάκυνση και η διεύρυνση της μέσης ημισφαίρειας σχισμής. Ως προς τη μαγνητική τομογραφία στατιστικά σημαντικά ευρήματα στην πρόγνωση σοβαρών ψυχοκινητικών προβλημάτων ήταν: οι κυστικές αλλοιώσεις, η διάταση των κοιλιών, η προσβολή του μεσολοβίου, η παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στο φλοιό σε συνδυασμό με την καθυστέρηση της ωρίμανσης της διαμόρφωσης των ελίκων και των αυλάκων του εγκεφάλου για την ηλικία ωριμότητας, οι μεθαιμορραγικές πορεγκεφαλικές κύστες και τα ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο.

Σύμφωνα με την πολυμετάβλητη ανάλυση διασποράς που πραγματοποιήθηκε, με εξαρτημένες μεταβλητές τις βαθμολογίες ανά τομέα καθώς και τη συνολική βαθμολογία και ανεξάρτητες μεταβλητές τις βλάβες που έδειξαν το US και η MRI, διαπιστώθηκε ότι βλάβες του US όπως η πορεγκεφαλική κύστη και η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, είχαν σημαντική προβλεπτική ικανότητα στην ανάδειξη προβλημάτων στην κινητική ανάπτυξη. Περισσότερες βλάβες της MRI (εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T1 και T2 ακολουθίες, προσβολή του μεσολοβίου, παρουσία παθολογικής έντασης σήματος στο φλοιό, βλάβες στα βασικά γάγγλια και ευρήματα από τον οπίσθιο βόθρο) είχαν σημαντική

προβλεπτική ικανότητα στην ανάδειξη προβλημάτων σε όλους τους επιμέρους τομείς. Οι βλάβες που επηρέασαν τη συνολική βαθμολογία του Griffiths ήταν οι εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες και η προσβολή του μεσολοβίου.

Όσον αφορά στα προβλήματα όρασης και ακοής στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών, 22 από τα 55 νήπια (40%) είχαν διαφόρων βαθμών προβλήματα όρασης. Τύφλωση, παρουσίαζαν 2 νήπια, αστιγματισμό 3, υπερμετρωπία 5, στραβισμό 13, νυσταγμό 2 και μυωπία 8. Και τα 10 νήπια με σοβαρή ψυχοκινητική καθυστέρηση συμπεριλαμβάνονται στην ομάδα των 22 νηπίων στα οποία διαγιγνώσθηκαν προβλήματα όρασης. Από τα 11 νήπια που εκδήλωσαν εγκεφαλική παράλυση, τα 9 είχαν σοβαρά και πολλαπλά προβλήματα όρασης. Μόνο σε 1 (1,8%) από τα 55 νήπια διαγιγνώσθηκε βαρηκοΐα, το οποίο εκδήλωσε εγκεφαλική παράλυση και είχε σοβαρή ψυχοκινητική καθυστέρηση.

Όσον αφορά στη μέτρηση της περιμέτρου της κεφαλής στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών, 17 από τα 55 νήπια (30,9%) είχαν περίμετρο κεφαλής $\leq 3^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση. Σε 10 από αυτά, η περίμετρος κεφαλής ήταν επίσης $\leq 3^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση στην τελειόμηνη ωριμότητα. Από τα 11 νήπια με εγκεφαλική παράλυση, τα 4 (36,3%) είχαν μικροκεφαλία. Από τα 10 νήπια με σοβαρά ψυχοκινητικά προβλήματα, τα 6 (60%) είχαν μικροκεφαλία. Τα υπόλοιπα 11, είχαν ήπια ή μέτρια ψυχοκινητικά προβλήματα και κανένα από αυτά δεν είχε φυσιολογική επίδοση. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ των ευρημάτων από τον οπίσθιο βόθρο (κυρίως βλάβη στην παρεγκεφαλίδα) στην MRI και της μικροκεφαλίας, με θετική προγνωστική αξία 85,7% και αρνητική προγνωστική αξία 76,6%.

Συμπεράσματα: Η Μαγνητική Τομογραφία στην τελειόμηνη ωριμότητα σε σχέση με το υπερηχογράφημα, απεικονίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τις εγκεφαλικές βλάβες στο πρόωρο νεογνό, όπως τη διάχυτη βλάβη της λευκής ουσίας, τη διεύρυνση της μέσης ημισφαίρειας σχισμής και των υπαραχνοειδών χώρων και την προσβολή του μεσολοβίου. Είναι η μόνη μέθοδος που εντοπίζει ανωμαλίες σε εν τω βάθει και περιφερικές δομές του εγκεφάλου, όπως βλάβες στον οπίσθιο βόθρο, στα βασικά γάγγλια, στο φλοιό και στο οπίσθιο σκέλος της έσω κάψας.

Περισσότερες βλάβες της MRI σε σχέση με το US είχαν στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία για την εκδήλωση εγκεφαλικής παράλυσης και εμφάνισης σοβαρών ψυχοκινητικών προβλημάτων.

Η νευρολογική εξέταση στην τελειόμηνη ωριμότητα συνεισφέρει στην πρόωμη αναγνώριση των υψηλού κινδύνου νεογνών για σοβαρά νευροαναπτυξιακά προβλήματα. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί αφενός η μικρή ευαισθησία και θετική προγνωστική αξία της μίας

και μόνο εξέτασης, αφετέρου το ότι πολλά προβλήματα του πρόωρου νεογνού εκδηλώνονται μήνες μετά την έξοδό του από τη ΜΕΝΝ. Άρα οι επιπρόσθετες πληροφορίες που προσφέρει η MRI, σε συνδυασμό με τις διαδοχικές νευρολογικές εκτιμήσεις που πρέπει να γίνονται σε ηλικίες-κλειδιά, μπορούν να εντοπίσουν τα νεογνά υψηλού κινδύνου.

Η εκτίμηση της ψυχοκινητικής εξέλιξης των πρόωρων νεογνών με τη μέθοδο Griffiths, πρέπει να γίνεται με βάση τη χρονολογική και όχι τη διορθωμένη ηλικία. Με αυτό τον τρόπο κινδυνεύουν λιγότερα νεογνά να στερηθούν των προγραμμάτων της πρώιμης παρέμβασης.

Η MRI δεν μπορεί να αντικαταστήσει το US, το οποίο παραμένει η μέθοδος εκλογής στην παρακολούθηση των εγκεφαλικών βλαβών του πρόωρου νεογνού. Μια MRI στην τελειόμηνη ωριμότητα, λειτουργεί συμπληρωματικά με αυτό, στη βελτίωση της απεικόνισης του εγκεφάλου και της πρόγνωσης της νευροαναπτυξιακής εξέλιξης των πρόωρων νεογνών.

Η πρώιμη αναγνώριση των πρόωρων νεογνών με αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν νευροαναπτυξιακά προβλήματα είναι εξαιρετικά σημαντική. Η πρώιμη εντόπιση των εγκεφαλικών βλαβών καθώς και η πρώιμη ανίχνευση παθολογικών νευρολογικών σημείων, συνεπάγεται πρώιμη παρέμβαση και πιθανώς βελτίωση της εξέλιξης.

8. ABSTRACT

Introduction: Very low birth weight premature infants are at high risk for adverse neurodevelopmental outcomes. 5 to 15 percent present serious problems such as cerebral palsy, cognitive delay and severe neurosensory (visual or hearing) impairment. 25 to 50 percent present milder problems such as motor, cognitive behavioral and learning difficulties. Early identification of premature babies who are at risk of having serious long-term sequelae is crucial, as they can benefit from early intervention programs. Magnetic resonance imaging (MRI) of the neonatal brain demonstrates the lesions, mainly the diffuse ones, more precisely compared to Ultrasound. Cystic lesions and especially diffuse white matter damage are often in premature babies and are related with motor and cognitive difficulties.

Aim: To evaluate the predictive value of MRI at term equivalent age performed at premature neonates admitted to a level III referral Neonatal Intensive Care Unit. Specifically:

- To compare the incidence of brain lesions detected on cranial ultrasonography and MRI at term equivalent age.
- To correlate the MRI findings at term equivalent age with motor and neurodevelopmental problems at two years corrected age.
- To compare the predictive value of MRI and US at term equivalent age.

Patients: This was a prospective study including an unselected cohort of premature neonates admitted to level III referral Neonatal Intensive Care Unit, from July 2007 to January 2010. Inclusion criteria to the study were premature babies born at 30 weeks gestation or less, or a birth weight less than 1250 g, or premature babies born at 30 to 34 weeks of gestation with brain lesions on early US scans.

Methods: 73 neonates were initially recruited into the study. Demographic data and risk factors of adverse neurodevelopmental outcome were recorded. Sequential cranial US scans were performed according to a standardized protocol and brain lesions were recorded. Before discharge and around term equivalent age (36-40 weeks corrected), the following were performed:

1. Neurological evaluation (Dubowitz Neonatal Neurological Examination)
2. Cranial Ultrasound
3. MRI

At two years corrected age, 55 infants underwent a complete neurodevelopmental assessment:

1. Neurological evaluation (Hammersmith Infant Neurological Examination)
2. Evaluation of development with use of the Griffiths Mental Development Scales-Extended Revised, 2006
3. Recording of neurosensory impairment
4. Measurement of the maximal occipitofrontal head circumference

Results: The mean gestational age ($\pm$ SD) of the initially studied 73 neonates, was 28.8 ± 2.5 weeks and the mean birth weight ($\pm$ SD) 1100 ± 293 g.

Lesions on US were compared with the corresponding ones on MRI.

Abnormal MRI was seen in 62 infants (84.9%), while abnormal US was seen in 39 (53.4%). In 25 infants (34.2%) MRI had abnormal findings while US was normal. The reverse, i.e. abnormal findings on US and normal MRI was observed in only 2 infants (2.7%). Finally, in 37 infants (50.6%) both imaging techniques demonstrated abnormal findings and in 9 infants (12.3%) none of the methods showed any abnormal findings. US underestimated the diffuse white matter damage (6.9% versus 26.4% on MRI), the increase of the interhemispheric fissure and subarachnoid spaces (19.2% vs 43.1% on MRI) and the thinning of the corpus callosum (5.5% vs 27.4% on MRI). MRI was the only method to detect abnormalities in the posterior fossa (13.6%), basal ganglia (5.6%), cortex (6.9%) and the posterior limb of the internal capsule (57.5%). US detected the presence of cystic periventricular leukomalacia (9.7% vs 13.9% on MRI), ventricular enlargement (41.6% vs 40.3% on MRI), persistent germinal matrix/intraventricular hemorrhage (23.6% on both methods) and porencephalic cyst as a result of periventricular hemorrhagic infraction (9.7% vs 13.9% on MRI).

When each perinatal variable was related separately with each of the abnormal findings on US and MRI, bronchopulmonary dysplasia, patent ductus arteriosus and postnatal administration of steroids were found to be potential risk factors, while antenatal administration of steroids acted in a protective manner.

Regarding the neurological examination at term equivalent age, 17 (31%) out of 55 neonates had suboptimal scores, and 38 (69%) had optimal scores. The mean score was 29.2.

Most of the abnormal neurological items were found in the sections movements, posture and tone and tone patterns.

The abnormal neurological items and sections of the Dubowitz Neonatal Neurological Examination were retrospectively studied in all infants who presented cerebral palsy at two years corrected age. 18 neurological items were found to have a significant predictive value for cerebral palsy. The main abnormal items were: Moro reflex, tendon reflexes, popliteal angle, arm traction, leg traction, leg recoil, ventral suspension, head control-anterior neck muscles (flexor tone) and head lag. The main abnormal section was tone patterns and specifically neck extensor tone (sitting), and assessment of extensor tone (horizontal).

The predictive value of the findings on MRI and US in relation to the neurological examination at term equivalent age was also studied. Regarding the US, statistically significant findings for the prediction of an abnormal neurological examination were: intraventricular hemorrhage, dilatation-asymmetry of the ventricles and widening of interhemispheric fissure. Regarding the MRI, statistically significant findings for the prediction of an abnormal neurological examination were: cystic abnormalities, dilatation of the ventricles, delayed/impaired myelination (signal of the posterior limb of the internal capsule-PLIC), posthemorrhagic porencephalic cysts, posterior fossa lesions and abnormal signal intensity in cortical grey matter combined with delay of cortical gyration maturation.

55 infants were assessed at two years corrected age (75% of the total cohort).

Regarding the neurological examination at two years corrected age, 23 (41.8%) out of 55 infants had suboptimal scores, and 32 (58.2%) had optimal scores. 12 (70.6%) out of the 17 neonates with suboptimal scores on the neurological examination at term, went on to have suboptimal scores at 24 months corrected age. 11(28.9%) out of the 38 neonates with optimal scores on the neurological examination at term, had suboptimal scores at 24 months corrected age.

Only 12 (22%) out of the 55 infants that were assessed had suboptimal scores on both neurological examinations. It is worth noting that 3 of the infants who developed cerebral palsy, had optimal scores at term. The Dubowitz neonatal neurological examination was found to have sensitivity 52.2%, specificity 84.4%, positive predictive value 70.6% and negative predictive value 71.1% for identifying motor outcome.

11 infants (20%) developed cerebral palsy. According to the Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy, 4 infants (36%) were classified in level I, 4 (36%) in level II, 1 (9%) in level III, 1 (9%) in level IV and 1 (9%) in level V. Topography was

distributed as 4 infants with diplegia, 5 with quadriplegia, 1 with triplegia and 1 with hemiplegia.

The predictive value of the findings on MRI and US in relation to the development of cerebral palsy was also studied. Regarding the US, statistically significant findings for the prediction of cerebral palsy were: intraventricular hemorrhage, dilatation-asymmetry of the ventricles, cystic periventricular leukomalacia, and widening of interhemispheric fissure. Regarding the MRI, statistically significant findings for the prediction of cerebral palsy were: cystic abnormalities, dilatation of the ventricles, delayed/impaired myelination (signal of the PLIC), persistent/remnants of germinal layer/intraventricular hemorrhage, posthemorrhagic porencephalic cysts, posterior fossa lesions and abnormal signal intensity in cortical grey matter alone or combined with delay of cortical gyration maturation.

Neurodevelopmental follow-up assessment with use of the Griffiths Mental Development Scales was performed, at a mean uncorrected age of 27.2 ± 0.9 months and at a mean corrected age of 24.5 ± 0.6 months. Both uncorrected and corrected quotients were calculated. The mean overall uncorrected quotient was 64.8 ± 17.3 and the median 70.4. The mean overall corrected quotient was 70.4 ± 19.2 and the median 76.9. Based on the chronological age, normal quotients were found in 3 infants (5.5%), mildly abnormal in 31 (56.4%), moderately abnormal in 11 (20%) and severely abnormal in 10 (18.2%). Based on the corrected age, normal quotients were found in 10 infants (18.2%), mildly abnormal in 27 (49.1%), moderately abnormal in 8 (14.5%) and severely abnormal in 10 (18.2%). The mean overall corrected quotient was significantly higher compared to the uncorrected one ($p < 0.01$). The same was seen in all the subscales mean quotients as well. Depending on how the evaluation was done, there were removals of children to different groups. Either ways, the same 10 children with severe delays were recognized.

The predictive value of the findings on MRI and US in relation to severe neurodevelopmental delays was also studied. Regarding the US, statistically significant findings for the prediction of severe neurodevelopmental delays were: intraventricular hemorrhage, dilatation-asymmetry of the ventricles, cystic periventricular leukomalacia, and widening of interhemispheric fissure. Regarding the MRI, statistically significant findings for the prediction of severe neurodevelopmental delays were: cystic abnormalities, dilatation of the ventricles, thinning of the corpus callosum, posthemorrhagic porencephalic cysts, posterior fossa lesions and the abnormal signal intensity in cortical grey matter combined with delay of cortical gyration maturation.

A multivariate analysis of variance, with dependent variables the subscales and overall quotients and independent variables the findings on US and MRI was carried out. According to this analysis, lesions on US such as intraventricular hemorrhage and porencephalic cyst were found to have significant predictive value for locomotor delays. More lesions detected on MRI, such as foci of high signal intensity on T1 weighted imaging (punctuate white matter lesions), foci of high signal intensity on T2 weighted imaging, thinning of the corpus callosum, abnormal signal intensity in cortical grey matter, posthemorrhagic porencephalic cysts, basal ganglia and posterior fossa lesions, were found to have significant predictive value for delays in different areas of development. The overall quotient was mostly affected by the presence of foci of high signal intensity on T2 weighted imaging and thinning of the corpus callosum.

Neurosensory impairment was also recorded. 22 (40%) out of 55 infants had visual problems of different severity: 2 blindness, 3 astigmatism, 5 hypermetropia, 13 strabismus, 2 nystagmus and 8 myopia. All 10 children with severe neurodevelopmental delays on Griffiths scales, had visual problems. 9 out of the 11 infants who developed cerebral palsy, had multiple and serious visual problems. Deafness was diagnosed in only 1 (1.8%) infant, who developed cerebral palsy and had severe neurodevelopmental delay.

Concerning the measurement of the maximal occipitofrontal head circumference, 17 (30.9%) out of 55 infants, had a head circumference $\leq 3^{\text{rd}}$ percentile. 10 of these 17 infants, had also a head circumference $\leq 3^{\text{rd}}$ percentile at term equivalent age. 4 (36.3%) out of the 11 infants who developed cerebral palsy, presented microcephaly. 6 (60%) out of the 10 infants with severe neurodevelopmental delays on Griffiths scales, presented microcephaly. The remaining 11 out of the 17 with microcephaly had either mild or moderate difficulties on Griffiths Scales. None of the 17 infants had normal quotients. A statistically significant correlation was found between posterior fossa lesions and microcephaly (positive predictive value 85.7%, negative predictive value 76.6%).

Conclusions: Magnetic Resonance Imaging at term equivalent age, compared to Ultrasound, demonstrates the exact site and extent of brain lesions of the premature baby, such as the diffuse white matter damage, the increase of the subarachnoid spaces and the interhemispheric fissure and the thinning of the corpus callosum. It is the only imaging modality that identifies brain lesions in deeper and more peripheral structures, such as posterior fossa, basal ganglia, cortex and the posterior limb of the internal capsule.

More brain lesions, detected by MRI, had a statistically significant predictive value regarding the development of cerebral palsy and the presence of severe neurodevelopmental delays.

Neurological examination at term equivalent age helps in identifying preterm infants who are at risk of having serious long-term sequelae. Nevertheless, the relatively low sensitivity and positive predictive value of one examination must be noted. Additionally, many of premature babies' problems become clinically detectable beyond the neonatal period or even months after discharge. Sequential neurological examinations within neurodevelopmental follow-up programs, combined with the additional information that MRI provides, can identify high risk premature babies.

The evaluation of development with use of the Griffiths Scales must be based on the chronological (uncorrected) age of the premature baby. This way, fewer babies run the risk of missing early intervention programs.

MRI at term cannot replace US, which remains the standard of care for routine neuroimaging in the Neonatal Intensive Care Unit. MRI is a complementary tool since it can improve brain assessment, detection of anatomic abnormalities and prognosis of the neurodevelopmental outcome of premature babies.

Early identification of premature babies who are at risk of having serious long-term sequelae is crucial, because it results in early intervention and possible improvement of the outcome.

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lemons JA, Bauer CR, Oh W et al: Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2001, 107(1):E1
2. Romantseva L, Msall M. Advances in understanding Cerebral Palsy syndromes after prematurity, NeoReviews 2006; 7; e575-585
3. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N et al: Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. Pediatrics 2005, 115(4):997-1003.
4. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR: Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. N Engl J Med 2000, 343(6):378-384.
5. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA et al: Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. N Engl J Med 2005, 352(1):9-19.
6. Inder TE, Wells SJ, Mogridge NB et al: Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. J Pediatr 2003, 143(2):171-179.
7. Volpe JJ. Neurology of the newborn. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2008
8. Ελληνική Στατιστική Αρχή. Γεννήσεις ζώντων στην Ελλάδα τα έτη 2009 και 2010 αναλόγως της διάρκειας κύησης και του βάρους.
9. Κουμανίδου Χ. Υπερηχογράφημα εγκεφάλου σε νεογνά και βρέφη. Βήτα, 2011
10. Hintz SR, O'Shea M: Neuroimaging and neurodevelopmental outcomes in preterm infants. Semin Perinatol 2008, 32(1):11-19.
11. Rutherford M. MRI of the Neonatal Brain. Saunders, 2002
12. Rutherford M, Srinivasan L, Dyet L et al: Magnetic resonance imaging in perinatal brain injury: clinical presentation, lesions and outcome. Pediatr Radiol 2006, 36(7):582-592.
13. Bydder GM, Rutherford MA, Cowan FM: Diffusion-weighted imaging in neonates. Childs Nerv Syst 2001, 17(4-5):190-194.
14. Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan FM et al: Magnetic resonance imaging of preterm brain injury. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003, 88(4):F269-274.
15. Huppi PS, Schuknecht B, Boesch C et al: Structural and neurobehavioral delay in postnatal brain development of preterm infants. Pediatr Res 1996, 39(5):895-901.

16. O'Shea TM, Counsell SJ, Bartels DB et al: Magnetic resonance and ultrasound brain imaging in preterm infants. *Early Hum Dev* 2005, 81(3):263-271.
17. Battin M, Maalouf EF, Counsell S et al: Magnetic resonance imaging of the brain of premature infants. *Lancet* 1997, 349(9067):1741.
18. Battin MR, Maalouf EF, Counsell SJ et al: Magnetic resonance imaging of the brain in very preterm infants: visualization of the germinal matrix, early myelination, and cortical folding. *Pediatrics* 1998, 101(6):957-962.
19. Paneth N: Classifying brain damage in preterm infants. *J Pediatr* 1999, 134(5):527-529.
20. Papile LA, Burstein J, Burstein R et al: 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):529-534.
21. Perlman JM, Rollins N: Surveillance protocol for the detection of intracranial abnormalities in premature neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000, 154(8):822-826.
22. van Wezel-Meijler G, van der Knaap MS, Sie LT et al: Magnetic resonance imaging of the brain in premature infants during the neonatal period. Normal phenomena and reflection of mild ultrasound abnormalities. *Neuropediatrics* 1998, 29(2):89-96.
23. Dammann O, Leviton A: Neuroimaging and the prediction of outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2006, 355(7):727-729.
24. Bouza H, Dubowitz LM, Rutherford M et al: Late magnetic resonance imaging and clinical findings in neonates with unilateral lesions on cranial ultrasound. *Dev Med Child Neurol* 1994, 36(11):951-964.
25. Maitre NL, Marshall DD, Price WA et al: Neurodevelopmental outcome of infants with unilateral or bilateral periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics* 2009, 124(6):e1153-1160.
26. Bassan H, Limperopoulos C, Visconti K et al: Neurodevelopmental outcome in survivors of periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics* 2007, 120(4):785-792.
27. Cowan FM, de Vries LS: The internal capsule in neonatal imaging. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005, 10(5):461-474.
28. Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K et al: Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors? *Pediatrics* 2007, 120(3):584-593.
29. O'Shea TM, Kuban KC, Allred EN et al: Neonatal cranial ultrasound lesions and developmental delays at 2 years of age among extremely low gestational age children. *Pediatrics* 2008, 122(3):e662-669.

30. Volpe JJ: Cerebral white matter injury of the premature infant-more common than you think. *Pediatrics* 2003, 112(1 Pt 1):176-180.
31. Volpe JJ: Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* 2001, 50(5):553-562.
32. Kuban K, Sanocka U, Leviton A et al: White matter disorders of prematurity: association with intraventricular hemorrhage and ventriculomegaly. The Developmental Epidemiology Network. *J Pediatr* 1999, 134(5):539-546.
33. Wiggins RC: Myelin development and nutritional insufficiency. *Brain Res* 1982, 257(2):151-175.
34. Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ et al: Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics* 2001, 107(4):719-727.
35. Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ et al: Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics* 2006, 118(2):536-548.
36. Counsell SJ, Shen Y, Boardman JP et al: Axial and radial diffusivity in preterm infants who have diffuse white matter changes on magnetic resonance imaging at term-equivalent age. *Pediatrics* 2006, 117(2):376-386.
37. Anjari M, Srinivasan L, Allsop JM et al: Diffusion tensor imaging with tract-based spatial statistics reveals local white matter abnormalities in preterm infants. *Neuroimage* 2007, 35(3):1021-1027.
38. Dubowitz L, Dubowitz V. *The Neurological Assessment of the Preterm and Full-term Newborn Infant. Clinics in Developmental Medicine No. 79.* London: Spastics International Medical Publications/William Heinemann Medical Books; 1981
39. Dubowitz L, Dubowitz V, Mercuri E. *The Neurological Assessment of the Preterm and Full-term Newborn Infant. 2nd Edition.* McKeith Press, 1999
40. Mercuri E, Guzzetta A, Laroche S et al: Neurologic examination of preterm infants at term age: comparison with term infants. *J Pediatr* 2003, 142(6):647-655.
41. Ricci D, Romeo DM, Haataja L et al: Neurological examination of preterm infants at term equivalent age. *Early Hum Dev* 2008, 84(11):751-761.
42. Woodward LJ, Mogridge N, Wells SW et al: Can neurobehavioral examination predict the presence of cerebral injury in the very low birth weight infant? *J Dev Behav Pediatr* 2004, 25(5):326-334.

43. Amess P, McFerran C, Khan Y et al: Early prediction of neurological outcome by term neurological examination and cranial ultrasound in very preterm infants. *Acta Paediatr* 2009, 98(3):448-453.
44. Haataja L, Mercuri E, Regev R et al: Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J Pediatr* 1999, 135(2 Pt 1):153-161.
45. Fawke J: Neurological outcomes following preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007, 12(5):374-382.
46. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P et al: Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol* 2005, 47(8):571-576.
47. Rosenbaum P. The definition and classification of Cerebral Palsy: are we any further ahead in 2006?, *NeoReviews* 2006; 7; e569-574
48. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S et al: Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997, 39(4):214-223.
49. Johnston MV: Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev* 2009, 15(2):94-101.
50. Griffiths R. The abilities of the babies. Amersham: Association for Research in Infant and Child Development; 2006
51. Freeman JV, Cole TJ, Chinn S, Jones PR et al: Cross sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995, 73(1):17-24.
52. Gairdner D, Pearson J: A growth chart for premature and other infants. *Arch Dis Child* 1971, 46(250):783-787. 3rd revise 1988, Castlemead publications.
53. Turnbull D: Loss to follow-up of preterm and very preterm babies. *Lancet* 1998, 352(9144):1875-1876.
54. Inder TE, Anderson NJ, Spencer C et al: White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003, 24(5):805-809.
55. Horsch S, Hallberg B, Leifsdottir K et al: Brain abnormalities in extremely low gestational age infants: a Swedish population based MRI study. *Acta Paediatr* 2007, 96(7):979-984.
56. Debillon T, N'Guyen S, Muet A et al: Limitations of ultrasonography for diagnosing white matter damage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003, 88(4):F275-279.

57. Miller SP, Cozzio CC, Goldstein RB et al: Comparing the diagnosis of white matter injury in premature newborns with serial MR imaging and transfontanel ultrasonography findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003, 24(8):1661-1669.
58. Mirmiran M, Barnes PD, Keller K et al: Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 2004, 114(4):992-998.
59. Ramenghi LA, Fumagalli M, Righini A et al: Magnetic resonance imaging assessment of brain maturation in preterm neonates with punctate white matter lesions. *Neuroradiology* 2007, 49(2):161-167.
60. van Wezel-Meijler G, van der Knaap MS, Oosting J et al: Predictive value of neonatal MRI as compared to ultrasound in premature infants with mild periventricular white matter changes. *Neuropediatrics* 1999, 30(5):231-238.
61. Roelants-van Rijn AM, Groenendaal F, Beek FJ et al: Parenchymal brain injury in the preterm infant: comparison of cranial ultrasound, MRI and neurodevelopmental outcome. *Neuropediatrics* 2001, 32(2):80-89.
62. De Vries LS, Van Haastert IL, Rademaker KJ et al: Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr* 2004, 144(6):815-820.
63. Rademaker KJ, Uiterwaal CS, Beek FJ et al: Neonatal cranial ultrasound versus MRI and neurodevelopmental outcome at school age in children born preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005, 90(6):F489-493.
64. Leijser LM, Liauw L, Veen S et al: Comparing brain white matter on sequential cranial ultrasound and MRI in very preterm infants. *Neuroradiology* 2008, 50(9):799-811.
65. Leijser LM, de Bruine FT, Steggerda SJ et al: Brain imaging findings in very preterm infants throughout the neonatal period: part I. Incidences and evolution of lesions, comparison between ultrasound and MRI. *Early Hum Dev* 2009, 85(2):101-109.
66. Maalouf EF, Duggan PJ, Rutherford MA et al: Magnetic resonance imaging of the brain in a cohort of extremely preterm infants. *J Pediatr* 1999, 135(3):351-357.
67. Counsell SJ, Allsop JM, Harrison MC et al: Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics* 2003, 112(1 Pt 1):1-7.
68. Valkama AM, Paakko EL, Vainionpaa LK et al: Magnetic resonance imaging at term and neuromotor outcome in preterm infants. *Acta Paediatr* 2000, 89(3):348-355.

69. Vollmer B, Roth S, Riley K et al: Neurodevelopmental outcome of preterm infants with ventricular dilatation with and without associated haemorrhage. *Dev Med Child Neurol* 2006, 48(5):348-352.
70. Buckley KM, Taylor GA, Estroff JA, Barnewolt CE, Share JC, Paltiel HJ: Use of the mastoid fontanelle for improved sonographic visualization of the neonatal midbrain and posterior fossa. *AJR Am J Roentgenol* 1997, 168(4):1021-1025.
71. D'Arrigo S, Vigano L, Grazia Bruzzone M et al: Diagnostic approach to cerebellar disease in children. *J Child Neurol* 2005, 20(11):859-866.
72. Le Strange E, Saeed N, Cowan FM et al: MR imaging quantification of cerebellar growth following hypoxic-ischemic injury to the neonatal brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004, 25(3):463-468.
73. Peterson BS, Vohr B, Staib LH et al: Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA* 2000, 284(15):1939-1947.
74. Dubowitz LM, Dubowitz V, Palmer PG et al: Correlation of neurologic assessment in the preterm newborn infant with outcome at 1 year. *J Pediatr* 1984, 105(3):452-456.
75. Ricci D, Cowan F, Pane M et al: Neurological examination at 6 to 9 months in infants with cystic periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics* 2006, 37(4):247-252.
76. Maas YG, Mirmiran M, Hart AA et al: Predictive value of neonatal neurological tests for developmental outcome of preterm infants. *J Pediatr* 2000, 137(1):100-106.
77. Spittle A, Orton J, Doyle L et al. Early developmental intervention programs post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; Issue 2
78. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM et al: Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000, 105(6):1216-1226.
79. Vohr BR, Msall ME, Wilson D et al: Spectrum of gross motor function in extremely low birth weight children with cerebral palsy at 18 months of age. *Pediatrics* 2005, 116(1):123-129.
80. Vohr BR, Wright LL, Poole WK et al: Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005, 116(3):635-643.

81. Ancel PY, Livinec F, Larroque B et al: Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics* 2006, 117(3):828-835.
82. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT et al: The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000, 106(4):659-671.
83. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT et al: The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005, 90(2):F134-140.
84. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H et al: Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992-1995. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000, 154(7):725-731.
85. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC et al: Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2006, 355(7):685-694.
86. Miller SP, Ferriero DM, Leonard C et al: Early brain injury in premature newborns detected with magnetic resonance imaging is associated with adverse early neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2005, 147(5):609-616.
87. Freeman JM, National Institute of Child Health and Human Development (U.S.), National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke. Prenatal and perinatal factors associated with brain disorders. Bethesda, Md: National Institute of Child Health and Human Development, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health;1985
88. Bax M, Tydeman C, Flodmark O: Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Cerebral Palsy Study. *JAMA* 2006, 296(13):1602-1608.
89. Hintz SR, Slovis T, Bulas D et al: Interobserver reliability and accuracy of cranial ultrasound scanning interpretation in premature infants. *J Pediatr* 2007, 150(6):592-596, 596 e591-595.
90. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG et al: Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 2006, 149(2):169-173.
91. Ment LR, Bada HS, Barnes P et al: Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology

and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002, 58(12):1726-1738.