

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ-ΠΑΙΔΙΟΥ

ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΡΙΖΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ

ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΠΡΟΩΡΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΣΤΗ ΜΕΝΝ ΚΑΙ ΑΛΛΟΙ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΚΒΑΣΗΣ

Μεταλλινού Κ. Δήμητρα
Μαία, MSc
Ακαδημαϊκή Υπότροφος Τμήματος Μαιευτικής
Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Αθήνα 2020

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ-ΠΑΙΔΙΟΥ

ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΡΙΖΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ

ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΠΡΟΩΡΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΣΤΗ ΜΕΝΝ ΚΑΙ ΑΛΛΟΙ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΚΒΑΣΗΣ

Μεταλλινού Κ. Δήμητρα
Μαία, MSc
Ακαδημαϊκή Υπότροφος Τμήματος Μαιευτικής
Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Αθήνα 2020

Ημερομηνία υποβολής αίτησης έναρξης διδακτορικής διατριβής: 26/09/2016

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 29/11/2016

Ημερομηνία ορισμού θέματος διδακτορικής διατριβής: 06/02/2017

Ημερομηνία τροποποίησης θέματος διδακτορικής διατριβής: 27/12/2019

Ημερομηνία καταθέσεως διδακτορικής διατριβής: 14/09/2020

Βαθμός: Άριστα

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Αθηνών: Πέτρος Π. Σφηκάκης
Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Δημήτριος Ρίζος (Επιβλέπων), Αναπληρωτής Καθηγητής Κλινικής Χημείας, Β΄ Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Διευθυντής Ορμονολογικού Εργαστηρίου, Αρεταίειο Νοσοκομείο

Αικατερίνη Λυκερίδου, Καθηγήτρια Μαιευτικής, Πρόεδρος Τμήματος Μαιευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Νικολέττα Ιακωβίδου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, Διευθύντρια Νεογνολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Δ. Ρίζος, Αναπλ. Καθηγητής Κλινικής Χημείας ΕΚΠΑ

2. Α. Λυκερίδου, Καθηγήτρια Μαιευτικής ΠΑΔΑ

3. Ν. Ιακωβίδου, Αναπλ. Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας ΕΚΠΑ

4. Θ. Μπούτσικου, Αναπλ. Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας ΕΚΠΑ

5. Ζ. Ηλιοδρομίτη, Επίκ. Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας ΕΚΠΑ

6. Χ. Νάνου, Επίκ. Καθηγήτρια Μαιευτικής ΠΑΔΑ

7. Α. Σαραντάκη, Επίκ. Καθηγήτρια Μαιευτικής ΠΑΔΑ

ΌΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

Ὄμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν καὶ Ἀσκληπιὸν καὶ Ὑγείαν καὶ Πανάκειαν καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσειν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὅρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε.

Ἡγήσεσθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτῃσιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσεσθαι, καὶ χρεῶν χρηίζοντι μετάδοσιν ποιήσεσθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄῤῥεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἢν χρηίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἁπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὡρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν.

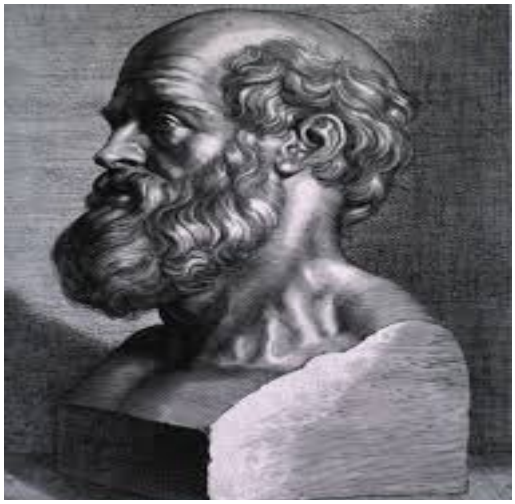
Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἁγνῶς δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτῃσιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὁκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἑκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπί τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῴων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἃ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπηίης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄῤῥητα ἡγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγχέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τἀναντία τουτέων.



Στον παππού μου Ξενοφώντα,

που πρώτος πίστεψε στις ικανότητες και τις φιλοδοξίες μου

για την έρευνα αυτή αλλά είδε την ολοκλήρωσή της “από ψηλά”

Στον μπαμπά μου Κωνσταντίνο,

που μου μετέδωσε την αγάπη για τη μαιευτική

Στον σύζυγό μου Γρηγόρη,

ακλόνητο στήριγμά μου

Στους δίδυμους γιους μου,

που με συντρόφευαν στη συγγραφή της διατριβής μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....10
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....22
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....24
ABSTRACT.....26
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....28
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....29

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....34

1. Εισαγωγή στην Προωρότητα.....35
1.1 Επιδημιολογικά Στοιχεία Προωρότητας.....35
1.2 Ταξινόμηση Πρόωρων Νεογνών.....38
1.3 Κλινικά Χαρακτηριστικά Πρόωρου Νεογνού.....40
1.4 Συνήθη Προβλήματα Πρόωρων Νεογνών.....42
1.5 Προδιαθεσικοί Παράγοντες για Πρόωρο Τοκετό.....43

2. Εγκεφαλική Βλάβη σε Πρόωρα Νεογνά.....45
2.1 Η Ανάπτυξη του Εγκεφάλου.....46
2.2 Περικοιλιακή Λευκομαλακία.....49
2.2.1 Ορισμός – Παθοφυσιολογία.....49
2.2.2 Ταξινόμηση.....55
2.2.3 Επιδημιολογία.....55
2.2.4 Συμπτωματολογία.....57
2.2.5 Περιγεννητικοί Παράγοντες Κινδύνου.....57
2.2.6 Πρόληψη – Αντιμετώπιση.....58
2.3 Εγκεφαλική Αιμορραγία.....61
2.3.1 Ορισμός – Παθοφυσιολογία.....61
2.3.2 Ταξινόμηση.....67
2.3.3 Επιδημιολογία.....68
2.3.4 Συμπτωματολογία.....69
2.3.5 Περιγεννητικοί Παράγοντες Κινδύνου – Πρόληψη.....70

2.3.6 Αντιμετώπιση....72
2.4 Υποξική Ισχαιμική Εγκεφαλοπάθεια....73
2.4.1 Ορισμός – Παθοφυσιολογία....73
2.4.2 Ταξινόμηση....78
2.4.3 Επιδημιολογία....80
2.4.4 Συμπτωματολογία – Υποστηρικτικά Μέτρα Αντιμετώπισης....81
2.4.5 Περιγεννητικοί Παράγοντες Κινδύνου....85
2.4.6 Πρόληψη – Αντιμετώπιση....87

3. Μέθοδοι Διάγνωσης - Πρόγνωσης Εγκεφαλικής Βλάβης....91
3.1 Μέθοδοι Διάγνωσης....91
3.1.1 Υπερηχογράφημα Εγκεφάλου....92
3.1.2 Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου....95
3.1.3 Αξονική Τομογραφία Εγκεφάλου....98
3.2 Μέθοδοι Πρόγνωσης....98
3.2.1 Νευροαναπτυξιακή - Νευρολογική Εκτίμηση.... 98
3.2.2 Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα....101
3.3.3 Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου....105

4. Βιοχημικοί Δείκτες Εγκεφαλικής Βλάβης Πρόωρων Νεογνών....106
4.1 Όξινη Ινώδης Γλοιακή Πρωτεΐνη (Glial Fibrillary Acidic Protein - GFAP)108
4.2 Πρωτεΐνη S100B....111
4.3 Λοιποί Βιοχημικοί Δείκτες 114
4.3.1 Βιοδείκτες Σχετιζόμενοι με τον Αιματοεγκεφαλικό Φραγμό....114
4.3.2 Βιοδείκτες Σχετιζόμενοι με τη Βλάβη των Νευρικών Ιστών....118
4.3.3 Βιοδείκτες Σχετιζόμενοι με το Οξειδωτικό Στρες....126
4.3.4 Βιοδείκτες Σχετιζόμενοι με τη Φλεγμονή....129

5. Νευροπροστατευτική Φροντίδα Νεογνών....141
5.1 Ορισμός – Διεπιστημονική Ομάδα – Κριτήρια Ένταξης....141
5.2 Κλινικές Πρακτικές Φροντίδας....143

5.3 Πρωτόκολλα – Κατευθυντήριες Οδηγίες.....157

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....161

6. Σκοπός Μελέτης.....162

7. Υλικό και Μέθοδος.....163
7.1 Σχεδιασμός Μελέτης.....163
7.2 Υλικό – Μέθοδος.....166
7.3 Πίνακες Υλικού - Μητρικά Χαρακτηριστικά.....170
7.4 Πίνακες Υλικού – Θεραπευτικές Παρεμβάσεις στην Έγκυο.....183
7.5 Πίνακες Υλικού - Νεογνικά Χαρακτηριστικά.....185
7.6 Πίνακες Υλικού – Θεραπευτικές Παρεμβάσεις στα Νεογνά.....217
7.7 Ανοσοχημικές Τεχνικές.....225
7.7.1 Αρχή της Μεθόδου Προσδιορισμού των Βιοχημικών Δεικτών S100B και GFAP.....229
7.8 Στατιστική Επεξεργασία.....230

8. Αποτελέσματα.....232
8.1 Επίπεδα της S100B και της GFAP στις δύο ομάδες νεογνών κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της ζωής.....232
8.2 Σύγκριση των επιπέδων της S100B στα νεογνά με εγκεφαλική βλάβη και χωρίς κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της ζωής.....234
8.3 Σύγκριση των επιπέδων της GFAP στα νεογνά με εγκεφαλική βλάβη και χωρίς κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της ζωής.....236
8.4 Σύγκριση των επιπέδων της S100B μεταξύ των δύο ομάδων νεογνών ανά ημέρα ζωής.....238
8.5 Σύγκριση των επιπέδων της GFAP μεταξύ των δύο ομάδων νεογνών ανά ημέρα ζωής.....241
8.6 Σύγκριση του αριθμού των νεογνών με επίπεδα GFAP μικρότερα ή μεγαλύτερα του κατώτατου ορίου ανίχνευσης μεταξύ των δύο ομάδων ανά ημέρα ζωής.....244

8.7 Ανάλυση Υποομάδων Νεογνών.....247
8.7.1 Σύγκριση Φυσιολογικών Νεογνών με Υποομάδες Νεογνών που Ανέπτυξαν Εγκεφαλική Βλάβη.....247
8.7.2 Σύγκριση της Υποομάδας με Νεογνικό Θάνατο με όλα τα Υπόλοιπα Νεογνά.....249
8.7.3 Σύγκριση της υποομάδας με εξαιρετικά δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα με όλα τα υπόλοιπα νεογνά.....250
8.8 Συσχετίσεις.....252
8.9 Μοντέλο Πρόγνωσης Εγκεφαλικής Βλάβης Πρόωρων Νεογνών.....253

9. Συζήτηση – Συμπεράσματα – Προοπτικές.....258
9.1 Συζήτηση.....258
9.2 Συμπεράσματα.....265
9.3 Προοπτικές.....267

Βιβλιογραφία.....270

Παράρτημα Ι.....291
Δημοσιευμένες εργασίες διδακτορικής διατριβής.....291

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνομα	Δήμητρα
Επώνυμο	Μεταλλινού
Ειδικότητα	Μαία
E-mail	metallinoudimitra@gmail.com
Διεύθυνση οικίας	
Ημερομηνία γεννήσεως	
Υπηκοότητα	Ελληνική
Ιθαγένεια	Ελληνική
Οικογενειακή κατάσταση	Έγγαμη
Αριθμός ελληνικής άδειας ασκήσεως επαγγέλματος:	
Αριθμός σουηδικής άδειας ασκήσεως επαγγέλματος:	

ΣΠΟΥΔΕΣ

ΌΝΟΜΑ ΙΔΡΥΜΑΤΟΣ	ΤΙΤΛΟΣ	ΒΑΘΜΟΣ	ΑΠΟ	ΜΕΧΡΙ
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)	Υποψήφια Διδάκτωρ με γνωστικό αντικείμενο Νεογνολογία - Κλινική Βιοχημεία		2016	Σήμερα
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών - Τμήμα Μαιευτικής ΑΤΕΙ Αθηνών	Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Έρευνα Στη Γυναικεία Αναπαραγωγή»		2009	2014
Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα (ΑΤΕΙ) Αθήνας	Πτυχίο Τμήματος Μαιευτικής	Πρωτεύσασα Ακαδημαϊκού Έτους 2009	2005	2009
Ενιαίο Λύκειο Αμερικάνικου Κολλεγίου Αθηνών	Απολυτήριο Λυκείου		2001	2004

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΕΙΣ

ΊΔΡΥΜΑ	ΤΙΤΛΟΣ	ΒΑΘΜΟΣ	ΈΤΟΣ
Attachment Parenting International (USA)	Πιστοποιημένη Εκπαιδεύτρια Γονέων στο Πρόγραμμα: «Attached At The Heart» Μέλος της πρώτης πιστοποιημένης ομάδας στην Ευρώπη	_	2017
Σχολή Εκπαίδευσης Δασκάλων Χάθα Γιόγκα «Yoga and Budo Center»	Δασκάλα Χάθα Γιόγκα (RYT 200) Εξειδίκευση στην Γιόγκα Εγκυμοσύνης	Άριστα	2012

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ/ΒΡΑΒΕΙΑ

ΊΔΡΥΜΑ	ΤΙΤΛΟΣ	ΑΠΟ	ΜΕΧΡΙ
Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (Ι.Κ.Υ.)	Τιμητική Υποτροφία για Άριστη Επίδοση	2004	2005
Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (Ι.Κ.Υ.)	Βραβείο για Άριστη Επίδοση	2004	2005

ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ	ΤΜΗΜΑ	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ	ΑΠΟ	ΜΕΧΡΙ
Π.Γ.Ν.Α. Αλεξάνδρα	Νεογνολογικό Τμήμα • ΜΕΘ Νεογνών	Μαία	06/2019	Σήμερα
	Νεογνολογικό Τμήμα • ΜΑΦ Νεογνών • Σταθεροποίηση νεογνών		03/2018	06/2019
‘Ομιλος Ιατρικού Αθηνών Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική «Γαία»	Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (ΜΕΝΝ) • Επίπεδο Νοσηλείας 1,2,3 • Follow-up νεογνών • Σταθεροποίηση νεογνών • Τράπεζα μητρικού γάλακτος	Μαία	03/2010	03/2018
Oulu University Hospital Finland	• Αίθουσα Τοκετών • Τμήμα Λεχωΐδων	Μαία πρακτικής άσκησης	11/2008	2/2009
Γενικό Νοσοκομείο - Μαιευτήριο «Έλενα Βενιζέλου»	• Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών • Χειρουργείο • Εξωτερικά Μαιευτικά - Γυναικολογικά Ιατρεία	Μαία πρακτικής άσκησης	3/2009	6/2009

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

ΊΔΡΥΜΑ	ΤΙΤΛΟΣ	ΑΠΟ	ΜΕΧΡΙ
Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Προηγμένη και Τεκμηριωμένη Μαιευτική Φροντίδα» Τμήμα Μαιευτικής Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής	Προσκεκλημένη Ομιλήτρια με θέμα διδασκαλίας «Διαχείριση δυσάρεστων γεγονότων στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών»	01/2020 Διδασκαλία 1 ώρας	
«International Days» Gezondhheidszorg Lerarenopleiding Erasmushogenschool Brussels - Belgium	Προσκεκλημένη Ομιλήτρια με θέμα διδασκαλίας «Perinatal Health Care in Greece	12/2019	
Τμήμα Μαιευτικής Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής	Ακαδημαϊκός Υπότροφος με ανάθεση ερευνητικού και κλινικού διδακτικού έργου στο γνωστικό αντικείμενο: • Μαιευτική Φροντίδα φυσιολογικού νεογνού • Μαιευτική Φροντίδα παθολογικού νεογνού • Μαιευτική Φροντίδα τοκετού υψηλού κινδύνου • Μαιευτική Φροντίδα κύησης υψηλού κινδύνου	2018	Σήμερα
«International Days» Gezondhheidszorg Lerarenopleiding Erasmushogenschool Brussels - Belgium	Προσκεκλημένη Ομιλήτρια με θέματα διδασκαλίας: • «Midwifery in Greece» • «Brain damage in prematures babies. Biomarkers and neonatal care.»	12/2018	
Gezondhheidszorg Lerarenopleiding Erasmushogenschool Brussels – Belgium	Προσκεκλημένη Ομιλήτρια με θέμα διδασκαλίας «Prenatal Yoga»	03/2017	
Aegean College BSc (Hons) Midwifery (Applied)	Lecturer Ανάθεση διδακτικού έργου στο θεωρητικό μάθημα: • Neonatal Care	2017	2019

Attachment Parenting International (USA)	Πιστοποιημένη Εκπαιδεύτρια Γονέων στο Πρόγραμμα: «Attached At The Heart»	2017	Σήμερα
Ιδιωτικό Ινστιτούτο Επαγγελματικής Κατάρτισης (ΙΙΕΚ) «'Ομηρος»	Ανάθεση διδακτικού έργου 3 ωρών εβδομαδιαίως στα θεωρητικά μαθήματα: • Μαιευτική • Γυναικολογική Χειρουργική • Αποστείρωση – Απολύμανση • Χειρουργική Αναισθησία – Ανάνηψη	2016	2018
Τμήμα Μαιευτικής ΑΤΕΙ Αθήνας	Εργαστηριακός Συνεργάτης – Κλινική Εκπαιδεύτρια με επίβλεψη πτυχιακών εργασιών και ανάθεση διδακτικού έργου 4-10 ώρες εβδομαδιαίως στα γνωστικά αντικείμενα: • Νεογνολογική Νοσηλευτική • Γυναικολογική Νοσηλευτική • Μαιευτική Φροντίδα Λοχείας • Μαιευτική Φροντίδα Κύησης Υψηλού Κινδύνου	2014	2018
Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης (ΕΕΚΑΑ)	Πιστοποιημένη Εκπαιδεύτρια στο σεμινάριο: Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση και χρήση του αυτόματου εξωτερικού απινιδιστή (CPR-AED)	2014	2017

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ

Έργο:Υποέργο 1 – κωδ.ΟΠΣ (MIS) 5002380
Επιστημονική οργάνωση και παρακολούθηση του έργου – Υποστηρικτικές ενέργειες υλοποίησης, προβολής και εξωτερικής αξιολόγησης της πράξης "Κατάρτιση και πιστοποίηση Μαιών-Μαιευτών σε ειδικότητες αιχμής"
Φορέας χρηματοδότησης: Ευρωπαϊκή Ένωση μέσω της Ειδικής Υπηρεσίας Διαχείρισης του Επιχειρησιακού Προγράμματος Επιχειρηματικότητα, Ανταγωνιστικότητα & Καινοτομία.
Είδος εργασίας: Σύμβαση μίσθωσης έργου ιδιωτικού δικαίου
ΣΕΜΜΑ, Αρ. πρωτ. 52, Αθήνα 27/03/2019

ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΤΙΤΛΟΣ	ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ / ΕΚΔΟΣΕΙΣ	ΤΡΟΠΟΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ	ΈΤΟΣ
"Εμμηνόπαυση" ISBN: 978-960-452-290-3	Μώρος Μιχάλης, Λυκερίδου Αικατερίνη Εκδόσεις ΒΗΤΑ	Συν-συγγραφή ενός κεφαλαίου με τίτλο: • Ορμονική Θεραπεία	2019
"Δεσμοί Καρδιάς" ISBN 978-960-02-3413-8	Nicholson Barbara – Parker Lysa Εκδόσεις Παπαζήσης ΑΕΒΕ	Μετάφραση και επιμέλεια του βιβλίου "Attached at the heart"	2018
"Πρωτοβάθμια Μαιευτική Φροντίδα – Η μαία στην Π.Φ.Υ" ISBN: 9789963258611	Βιβιλάκη Βικτωρία Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης – Broken Hill Publishers Ltd	Αυτοτελή συγγραφή δυο κεφαλαίων με τίτλο: • Εργαστηριακές Εξετάσεις Νεογνού στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας • Εξωνοσοκομειακή Παρακολούθηση Νεογνών μετά από Νοσηλεία σε ΜΕΝΝ	2015
Perinatal Yoga (course manual)	Μη κερδοσκοπικός οργανισμός «Birthlight» (UK)	Μετάφραση και επιμέλεια του εγχειριδίου από αγγλικά σε ελληνικά	2015

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΡΙΤΩΝ ΚΑΙ ΑΠΟΔΕΛΤΙΩΣΗ

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ: 4 ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ: 1

1. **Dimitra Metallinou,** Grigorios Karampas, Georgia Nyktari, Nikoletta Iacovidou, Katerina Lykeridou, Demetrios Rizos, “S100B as a biomarker of brain injury in premature neonates. A prospective case – control longitudinal study”, Clin Chim Acta. 2020 Sep 14:S0009-8981(20)30445-9. doi: 10.1016/j.cca.2020.09.013. Epub ahead of print. PMID: 32941837. **(**Index: PubMed/Medline, Chemical Abstracts, Scopus, EMBASE, **IF: 2.615)**
2. **Dimitra Metallinou,** Anastasia Liagkou, Aikaterini Lykeridou, Stavroula Gavrili, Sofia Kalantaridou, ”Perinatal care in congenital cytomegalovirus infection”, **(Accepted in Clin. Pharmakol. Pharmakokinet. Int. Ed**. **– In press)** (Index: Chemical Abstracts, Scopus, EMBASE, **SJR: 0.15**)
3. **Metallinou D.**, Lykeridou K., Karampas G., Liosis G. T., Skevaki C., Rizou M., Papassotiriou I., Rizos D., "Postpartum human breast milk levels of Neutrophil Gelatinase - Associated Lipocalin (NGAL) and Matrix Metalloproteinase - 9 (MMP-9) / NGAL complex in normal and pregnancies complicated with insulin - dependent gestational diabetes mellitus. A prospective pilot case control study.", J Obstet Gynaecol. 2019 Jul 29:1-7. doi: 10.1080/01443615.2019.1628191. **(**Index: PubMed/Medline, Scopus, EMBASE, **IF: 0.807, Citations: 1)**
4. **Metallinou D.,** Karampas G., Karapiperi D., Sarella A., Sarantaki A., Lykeridou K., “The effect of prenatal yoga on quality of life. A questionnaire based cohort prospective study based on the WHOQOL-BREF questionnaire.”, 2019; 1(2):51-56. doi: 10.36349/EASJNM. (Open access, Index: Google Scholar, Index Copernicus, ESJI, DRJI, World Cat**, IPI value: 1.43)**
5. Karampas G., Eleftheriades M., Panoulis K., Rizou M., Haliassos A., **Metallinou D.**, Mastorakos G., Rizos D., “Prediction of pre-eclampsia combining NGAL and other biochemical markers with Doppler in the first and/or second trimester of pregnancy. A pilot study.”, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2016; 205:153-157. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.034. (Index: PubMed/Medline, Scopus, EMBASE, **IF: 1.666, Citations:13)**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΡΙΤΩΝ ΚΑΙ ΑΠΟΔΕΛΤΙΩΣΗ

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ: 2 ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ: 1

1. **Δ. Μεταλλινού,** Κ. Τζουνάρα, Π. Νικολαΐδης, Χ. Νάνου, Α. Λυκερίδου, «Κλινικές πρακτικές νευροπροστατευτικής φροντίδας πρόωρων νεογνών», Έγινε δεκτό στο «Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής» – In press (Index: EMBASE, SCOPUS, Google Scholar, **IF: 0.07**, **SJF: 0.12**)
2. **Δήμητρα Κ. Μεταλλινού,** Ελπίδα Γ. Μάντζιου, Χαρά Κ. Τζαβάρα, Μαρία Ι. Δάγλα, Αικατερίνη Ε. Λυκερίδου, Αικατερίνη Κ. Καστανιώτη, «Διερεύνηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής των επαγγελματιών υγείας που εργάζονται σε Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών - Μια πιλοτική μελέτη», **Έγινε δεκτό στο «Περιεχειρητική Νοσηλευτική» - In press.** (Index: CINAHL,GOOGLE SCHOLAR, EBSCO)
3. **Μεταλλινού Δ.**, Μάντζιου Ε., Τζαβάρα Χ., Σαραντάκη Α., Νάνου Χ., Λυκερίδου Α., Καστανιώτη Α., "Επαγγελματική εξουθένωση επαγγελματιών υγείας που εργάζονται σε Μονάδες Εντατικής Παρακολούθησης Νεογνών – Μια πιλοτική μελέτη", Επιθεώρηση Κλινικής Φαρμακολογίας και Φαρμακοκινητικής, 2019; 37(2):95-105. (Index: SCOPUS, EMBASE, **SJR: 0.15**)

ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

1. **Metallinou D.**, Karampas G., Lykeridou K., Iakovidou N., Rizos D., "S100B as a biomarker of brain injury in premature neonates. A prospective case-control longitudinal study", 8th South East European Congress of Perinatal Medicine (SEECPM), Athens, 2020
2. **Μεταλλινού Δ**., Καλαμίδα Π., Κορέντζελου Α., Καραμπάς Γ., "Ενδομήτριος θάνατος στα πλαίσια εκτεταμένης εμβρυϊκής ενδοκρανιακής αιμορραγίας 3ου τριμήνου", 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα, 2019
3. Karampas G, Eleftheriades M, Haliassos A, Panoulis K, Rizou M, **Metallinou D**, Mastorakos G, Rizos D, "Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) is a potent biomarker for the prediction of preeclampsia", Euromedlab, Athens, 2017
4. Karampas G., Eleftheriades M., Panoulis K., Rizou M., Haliassos A. **Metallinou D.**, Rizos D., "Prediction of pre-eclampsia combining NGAL and other biochemical markers with Doppler in the first and/or second trimester of pregnancy.", Euromedlab, Athens, 2017
5. Μόσχου Β., **Μεταλλινού Δ.**, Μανιάτη Κ., Νύκταρη Γ., «Σηψαιμία και μηνιγγίτιδα από Pantoea Agglomerans σε τελειόμηνο νεογνό», 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας, Αθήνα, 2014

ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

1. **Μεταλλινού Δ.**, Σαραντάκη Α., Μακερούφα Χ., Μαργέτη Λ., Λυκερίδου Α., "Καθοδήγηση γονέων με νεογνό τελικού σταδίου για λήψη αποφάσεων και δημιουργία αναμνήσεων – Ο ρόλος της μαίας." 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Ψυχοπροφυλακτικής Εταιρείας, Θεσσαλονίκη, 2019
2. **Μεταλλινού Δ.**, Σαραντάκη Α., Κιτσονίδου Η., Μπάρδο Σ., Σωτηροπούλου Ν., Λυκερίδου Α., "Ανακοίνωση δυσάρεστων πληροφοριών σε γονείς με νεογνό νοσηλευόμενο σε ΜΕΝΝ." 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Ψυχοπροφυλακτικής Εταιρείας, Θεσσαλονίκη, 2019
3. **Metallinou D**., Karampas G., Lykeridou K., Iakovidou N., Rizos D., "Serum glial fibrillary acidic protein (GFAP) as a biomarker for preterm neonatal brain injury. A prospective longitudinal case-control study", World Congress of Perinatal Medicine, Istanbul, 2019
4. **Μεταλλινού Δ.**, Λυκερίδου Α., Καραμπάς Γ., Ιακωβίδου Ν., Ρίζος Δ., "Προοπτική μελέτη πρόωρων νεογνών με εγκεφαλική βλάβη: Πρώιμη ανίχνευση και πλάνο φροντίδας νεογνού (Α' Φάση μελέτης)", 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιών, Αθήνα, 2018
5. **Μεταλλινού Δ.**, Καραμπάς Γ., Λιάγκου Α., Σαραντάκη Α., Λυκερίδου Α., "Διερεύνηση των γνώσεων τελειόφοιτων φοιτητών μαιευτικής στα επείγοντα μαιευτικά περιστατικά στην αίθουσα τοκετών.", 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιών, Αθήνα, 2018
6. **Μεταλλινού Δ.**, Καραμπάς Γ., Καραπιπέρη Δ., Σαρέλλα Α., Σαραντάκη Α., Λυκερίδου Α., "Η επίδραση της γιόγκα εγκυμοσύνης στην ποιότητα ζωής των εγκύων. Μια προοπτική πιλοτική μελέτη.", 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιών, Αθήνα, 2018
7. Karampas G., Witkowski M., **Metallinou D.**, Steinwall M., "Vaginal birth in para-2 women with one previous elective caesarean section (VBAC) VS para-1 women with spontaneous vaginal delivery: Delivery process and outcome. A retrospective case control study.", 11th Athens Congress on Women's Health & Disease, Athens, 2018
8. **Metallinou D.**, Rizos D., Lykeridou A., Liosis G., Papasotiriou I., "Breast milk levels of MMP-9/NGAL complex in women with insulin-dependent gestational diabetes mellitus during the first postpartum days.", 4th International Congress of the UENPS, Athens, 2014

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

1. **Metallinou D.**, Karampas G., Lykeridou A., Iakovidou N., Rizos D., "Serum glial fibrillary acidic protein (GFAP) as a biomarker for preterm neonatal brain injury. A prospective longitudinal case-control study". Η περίληψη της προφορικής ανακοίνωσης έχει δημοσιευθεί στο περιοδικό Journal of Perinatal Medicine, September 2019; Vol 47 (Issue s1) (**IF: 1.361**)
2. Karampas G, Eleftheriades M, Haliassos A, Panoulis K, Rizou M, **Metallinou D**, Mastorakos G, Rizos D, "Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) is a potent biomarker for the prediction of preeclampsia", Η περίληψη της προφορικής ανακοίνωσης έχει δημοσιευθεί στο περιοδικό Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) 2017; 55, Special Suppl, pp S1 – S1121 (**IF: 3.556)**
3. Karampas G., Eleftheriades M., Panoulis K., Rizou M., Haliassos A., **Metallinou D.**, Mastorakos G., Rizos D., "Prediction of pre-eclampsia combining NGAL and other biochemical markers with Doppler in the first and/or second trimester of pregnancy. A pilot study." Η περίληψη της προφορικής ανακοίνωσης έχει δημοσιευθεί στο περιοδικό Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) 2016; 55 (suppl 1): 190-1102 (**IF: 3.432)**
4. **Metallinou D.**, Lykeridou A., Rizos D., Liosis G., Papassotiriou I., Breast milk levels of MMP-9/NGAL complex in women with insulin-dependent gestational diabetes mellitus during the first postpartum days. 4th International Congress of UENPS • Athens (Greece) • December 11th-14th 2014. Η περίληψη της προφορικής ανακοίνωσης έχει δημοσιευθεί στο περιοδικό Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine 2015;4 (suppl 1): 54 Published online: 2014 Dec 11 [Index: GOOGLE SCHOLAR]

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ ΣΕ ΣΤΡΟΓΓΥΛΑ ΤΡΑΠΕΖΙΑ

1. **Μεταλλινού Δ.** Προεδρείο στο στρογγυλό τραπέζι με τίτλο «Hot Topics 5», 8th South East European Congress of Perinatal Medicine (SEECPM), Αθήνα, 2020
2. **Μεταλλινού Δ.** Προεδρείο στο στρογγυλό τραπέζι με τίτλο «Σύγχρονες προσεγγίσεις στη φροντίδα των πρόωρων νεογνών και των οικογενειών τους», 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιών, Αθήνα, 2018
3. **Μεταλλινού Δ.** Προεδρείο στο στρογγυλό τραπέζι με τίτλο «Parents and children´s Safety. Midwives´ Competences?», 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιών, Αθήνα, 2018
4. **Μεταλλινού Δ.** Προεδρείο στο στρογγυλό τραπέζι προφορικών ανακοινώσεων με τίτλο "ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ: Πρωτόκολλα, κατευθυντήριες οδηγίες και τεκμηριωμένη φροντίδα στη Μαιευτική, Προετοιμασία γονεϊκότητας, Τεχνολογία – Πληροφορική στη Μαιευτική, Βιοηθική και Νομοθεσία στη Μαιευτική", 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιών, Αθήνα, 2018
5. **Μεταλλινού Δ.** Προεδρείο στο στρογγυλό τραπέζι με τίτλο "Δερματοπάθειες στη νεογνική και βρεφική ηλικία. Φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις", 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιών, Αθήνα, 2018

ΟΜΙΛΙΕΣ

ΤΙΤΛΟΣ	ΦΟΡΕΑΣ	ΈΤΟΣ
"Birth planning of newborn with life-limiting condition"	8th South East European Congress of Perinatal Medicine	2020
«Διαχείριση δυσάρεστων γεγονότων στη ΜΕΝΝ. Είναι εκπαιδευμένοι οι επαγγελματίες υγείας στην Ελλάδα;»	20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής	2019
«Ανάπτυξη ασφαλούς συναισθηματικού δεσμού από τη νεογνική ως την παιδική ηλικία»	14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιών	2018
«Μαιευτική Φροντίδα Πρόωρου Νεογνού με Εγκεφαλική Βλάβη»	19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής	2017
«Βιοχημικοί Δείκτες Εγκεφαλικής Βλάβης και Νοσηλευτική Φροντίδα στη ΜΕΝΝ»	11ο Σεμινάριο Μαιών - Μαιευτών Γαία	2017
«Βιοχημικοί Δείκτες Εγκεφαλικής Βλάβης και Νοσηλευτική Φροντίδα στη ΜΕΝΝ»	Πολυθεματικό Σεμινάριο Αργολίδας	2017

ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιών, Αθήνα, 2018

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ

2ο Σεμινάριο Κλινικής Καρδιοτοκογραφίας & Παρακολούθησης του Εμβρύου, Θεσσαλονίκη, 2020

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΡΙΑ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

Καραμπάς Γ., **Μεταλλινού Δ.**, Δρεπανού Β., "Εσωτερική καρδιοτοκογραφία, hands on", 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Ψυχοπροφυλακτικής Εταιρείας, Θεσσαλονίκη, 2019

ΙΔΡΥΤΙΚΟ ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Ελληνική Εταιρεία Καρδιοτοκογραφίας και Παρακολούθησης του Εμβρύου (ΕΕΚΠΕ), 2019

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

ΤΙΤΛΟΣ	ΦΟΡΕΑΣ	ΩΡΕΣ	ΈΤΟΣ
Κλινική Καρδιοτοκογραφία και Παρακολούθηση του Εμβρύου	"Landstingens Ömsesidiga Försäkringsbolag" (Löf) Sweden	2 ημέρες	2019
Newborn Behavioural Observations System (NBAS)	Brazelton Centre UK	11	2018
Attachment Parenting για επαγγελματίες	Attachment Parenting Hellas	7	2016
Ηλεκτρονική Παρακολούθηση του Εμβρύου στην Κύηση και στον Τοκετό	Ινστιτούτο Δια Βίου Εκπαίδευσης ΑΤΕΙ Αθήνας	30	2016
Προαγωγή της Ψυχικής Υγείας κατά την Εγκυμοσύνη τη Νεογνική Περίοδο και τη Βρεφική Περίοδο	Ελληνική Εταιρεία για την Ψυχική Υγεία των Βρεφών	80	2015
Υποστήριξη της Ζωής του Νεογνού (NLS)	Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης	8	2015
Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση και χρήση του αυτόματου εξωτερικού απινιδιστή (CPR-AED)	Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης	5	2014
Σεμινάριο Εκπαίδευσης Μαιών στην Προαγωγή του Φυσικού Τοκετού	Ευτοκία – Σωματείο για την Προαγωγή του Φυσικού Τοκετού	46	2013
31^{ο} Εκπαιδευτικό Σεμινάριο για τον Μητρικό Θηλασμό	Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης Γενικό Νοσοκομείο – Μαιευτήριο «Έλενα Βενιζέλου»	33	2012
Advanced Life Support In Obstetrics (ALSO)	American Academy of Family Physicians	36	2009

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ:

ΓΛΩΣΣΑ	ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ
Αγγλικά – Άριστη γνώση	Certificate of Proficiency in English University of Cambridge

ΓΝΩΣΕΙΣ Η/Υ

Κάτοχος European Computer Driving Licence (ECDL) συμπεριλαμβανομένων και των 7 ενοτήτων.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την εκπλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής ολοκληρώνεται ένα δύσκολο και απαιτητικό ερευνητικό έργο, το οποίο συνέβαλε στην ατομική και ακαδημαϊκή μου εξέλιξη. Μου προσέφερε ανεκτίμητες γνώσεις και συνεργασίες με επίλεκτα μέλη της ακαδημαϊκής κοινότητας καθώς και συναδέλφους, γεγονός που μου δημιουργεί την ανάγκη να εκφράσω σε όλους την ευγνωμοσύνη και τις ευχαριστίες μου.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Τριμελή Συμβουλευτική Επιτροπή για την αμέριστη εμπιστοσύνη και καθοδήγησή της κατά τη διάρκεια αυτής της προσπάθειας. Αναλυτικότερα, ευχαριστώ τον επιβλέποντά μου, κο Ρίζο Δημήτριο, Αναπληρωτή Καθηγητή Κλινικής Χημείας, ο οποίος ενθάρρυνε, ενέκρινε και υποστήριξε την πραγματοποίηση αυτής της μελέτης, την Καθηγήτρια Μαιευτικής, κα Λυκερίδου Αικατερίνη, η οποία από τα προπτυχιακά μου κιόλας χρόνια, μου μεταδίδει τις αξίες της εργατικότητας, της συνεργασίας, της συλλογικότητας, της αφοσίωσης στο ερευνητικό έργο και της προσφοράς στην επιστήμη της Μαιευτικής καθώς και την κα Ιακωβίδου Νικολέττα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, για τις συμβουλές και τη συμπαράστασή της σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής μου.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω επίσης στην κα Νύκταρη Γεωργία, Παιδίατρο – Νεογνολόγο, Διευθύντρια της Μονάδας Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών της Ιδιωτικής Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής «Γαία» του «Ομίλου Ιατρικού Αθηνών» για την εμπιστοσύνη, τη μακροχρόνια συνεργασία και την καταλυτική της συμβολή στην συλλογή υλικού της έρευνας. Χωρίς τη συνεισφορά της δεν θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να ευχαριστήσω το προσωπικό του Ορμονολογικού Εργαστηρίου του Αρεταίειου νοσοκομείου, κα Καπετανάκη Αντιγόνη, κα Ζήση Γεωργία και κα Βραχνού Νότα για την ανιδιοτελή συμβολή τους στην πραγματοποίηση των μετρήσεων των βιοχημικών δεικτών της μελέτης.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στην τωρινή μου προϊσταμένη, κα Κοβλατζή Αρετή και σε όλες τις συνεργάτιδες μαίες του Νεογνολογικού Τμήματος του ΠΓΝΑ «Αλεξάνδρα» που έδειξαν αμέριστη υπομονή, κατανόησαν τις ανάγκες για διευκόλυνση του εργασιακού μου προγράμματος και αγκάλιασαν με αγάπη την προσπάθειά μου.

Επιπροσθέτως, ευχαριστώ θερμά από καρδιάς, τον Μαιευτήρα-Γυναικολόγο κο Καραμπά Γρηγόριο, Ακαδημαϊκό Υπότροφο της Β' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, πρότυπο συνεργασίας και καλής διάθεσης, στυλοβάτη των ακαδημαϊκών μου εγχειρημάτων, για την ποιοτική συμβουλευτική και επικουρική στατιστική επεξεργασία των ερευνητικών δεδομένων.

Ευγενικές ευχαριστίες επίσης σε όλους τους γονείς που δέχθηκαν να συμμετέχει το πρόωρο νεογνό τους στο ερευνητικό πρωτόκολλο, διαχειρίζοντας τα ποικίλα συναισθήματά τους και αποφασίζοντας, σε πολύ σύντομο και ψυχικά επιφορτισμένο χρονικό διάστημα, να συνδράμουν στη διεύρυνση των επιστημονικών δεδομένων και εξελίξεων.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλη μου την οικογένεια και τους φίλους μου, για την απεριόριστη θετική ενέργεια και αγάπη τους, αλλά και για το γεγονός ότι με συγχώρεσαν για την περιορισμένη επικοινωνία και τις μειωμένες κοινωνικές μας συναναστροφές, ιδιαίτερα το τελευταίο εξάμηνο της προσπάθειας αυτής.

Δήμητρα Μεταλλινού

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η εγκεφαλική βλάβη (ΕΒ) είναι μια δυσμενής περιγεννητική έκβαση στα πρόωρα νεογνά. Η πρώϊμη ανίχνευση πρόωρων νεογνών υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ΕΒ, δεν είναι επί του παρόντος εφικτή. Η προγνωστική αξία πολλών βιοχημικών δεικτών (ΒΔ) έχει διερευνηθεί, αλλά κανένας δεν χρησιμοποιείται ακόμα στην κλινική πρακτική.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν η διερεύνηση των επιπέδων των ΒΔ “όξινη ινώδης γλοιακή πρωτεΐνη (GFAP)” και “S100 πρωτεΐνη Β δεσμευτική του ασβεστίου (S100B)”, στον ορό πρόωρων νεογνών με ηλικία κύησης (ΗΚ) μικρότερη των 34 εβδομάδων, που ανέπτυξαν ΕΒ και συγκεκριμένα περικοιλιακή λευκομαλακία ή εγκεφαλική αιμορραγία, διαφόρου βαθμού, σε σχέση με φυσιολογικά νεογνά (ΦΝ) της ίδιας ΗΚ, κατα τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής (ΗΖ). Επιπροσθέτως, διερευνήθηκε η συσχέτιση των επιπέδων των ανωτέρω ΒΔ με κλινικά, εργαστηριακά, ακτινολογικά ευρήματα αλλά και το βαθμό της ΕΒ. Τέλος, πολλαπλοί περιγεννητικοί παράγοντες συνδυάστηκαν με τους ανωτέρω ΒΔ για τη δημιουργία ενός πιθανού προγνωστικού μοντέλου πρώιμης ανίχνευσης νεογνών υψηλού κινδύνου να εμφανίσουν ΕΒ ή δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα, όπως ο νεογνικός θάνατος.

Υλικό – Μέθοδος: Πρόκειται για **προοπτική διαχρονική μελέτη ασθενών-μαρτύρων**, στην οποία συμμετείχαν **συνολικά 96 πρόωρα νεογνά** που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Τα νεογνά εισήχθησαν σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (ΜΕΝΝ) Ιδιωτικής Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής των Αθηνών. Από αυτά, τα **29 ανέπτυξαν ΕΒ,** με βάση τα συνολικά υπερηχογραφικά ευρήματα ως την έξοδό τους από τη ΜΕΝΝ (ομάδα ασθενών). Μετέπειτα αντιστοιχήθηκαν ένα προς ένα (1:1 fashion) με νεογνά που είχαν φυσιολογικά απεικονιστικά ευρήματα εγκεφάλου (ομάδα μαρτύρων). Για τις ανάγκες της έρευνας χρησιμοποιήθηκε ο περισσευούμενος ορός των νεογνών από τις προγραμματισμένες καθημερινές εργαστηριακές εξετάσεις, ο οποίος προερχόταν από αρτηριακό ή φλεβικό αίμα. Το πρώτο δείγμα λαμβάνονταν κατά την εισαγωγή στη ΜΕΝΝ. Σχετικά με τους

περιγεννητικούς παράγοντες, εκτεταμένα στοιχεία συλλέχθησαν από το **μαιευτικό και νεογνικό ιστορικό.** Οι μετρήσεις των ΒΔ στον ορό έγιναν με τη μέθοδο **ELISA** και η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με το πρόγραμμα **IBM SPSS statistics version 23**.

Αποτελέσματα: Η σύγκριση μεταξύ ΦΝ και νεογνών με ΕΒ, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τα μητρικά χαρακτηριστικά, τις θεραπευτικές παρεμβάσεις στην έγκυο ή στα νεογνά, αλλά ούτε και στη συνολική διάρκεια παραμονής των νεογνών στη ΜΕΝΝ. Όσον αφορά τα νεογνικά χαρακτηριστικά, τα νεογνά με ΕΒ είχαν σημαντικά χαμηλότερο pH και αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων κατά την εισαγωγή στη ΜΕΝΝ σε σύγκριση με τα ΦΝ. Επιπλέον, οι τιμές του ελλείμματος βάσης και του γαλακτικού οξέος εισαγωγής, καθώς και η επίπτωση των σπασμών και του θανάτου ήταν σημαντικά υψηλότερες στα νεογνά με ΕΒ. Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, αντιθέτως, ήταν σημαντικά συχνότερη στα ΦΝ. Στα επίπεδα της GFAP δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων, παρόλα αυτά, τα νεογνά με ΕΒ εμφάνισαν συχνότερα επίπεδα GFAP πάνω από το κατώτατο όριο ανίχνευσης του αντιδραστηρίου (0,056ng/ml) και αυτή η τάση ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των δύο ομάδων τις πρώτες τρεις HZ. Τα νεογνά με ΕΒ είχαν σημαντικά υψηλότερη συγκέντρωση S100B ορού τις πρώτες τρεις HZ, η οποία παρουσίαζε μια πτωτική πορεία με την πάροδο των ημερών. Η S100B ορού την 1η ημέρα ήταν ο καλύτερος παράγοντας πρόβλεψης για ανεπιθύμητη νεογνική έκβαση, όπως θάνατος ή εγκεφαλική αιμορραγία II-IV βαθμού. Με cut-off στα 10,51 ng/ml η S100B ορού έδωσε ευαισθησία 100% και ειδικότητα 93,9% για την πρόβλεψη ανεπιθύμητης νεογνικής έκβασης.

Συμπεράσματα: Η αποτελεσματικότητα της GFAP ως πρώιμου ΒΔ για ανάπτυξη ΕΒ σε πρόωρα νεογνά φαίνεται να είναι περιορισμένη. Πιθανώς η χρήση πιο ευαίσθητου αντιδραστηρίου για την GFAP ορού μελλοντικά να αναδείξει τον πιθανό προγνωστικό της ρόλο. Τέλος, μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες μπορούν να τονίσουν την προγνωστική αξία της S100B ορού και να την αναδείξουν ως τον πρώτο κλινικά χρήσιμο ΒΔ για έγκαιρη ανίχνευση πρόωρων νεογνών υψηλού κινδύνου να αναπτύξουν ΕΒ.

“Longitudinal study of brain injury biochemical markers in premature neonates in NICU and other factors of perinatal” outcome”

ABSTRACT

Introduction: Brain injury (BI) is an adverse perinatal outcome in premature neonates. Early detection of high-risk premature neonates for the development of BI is not possible for the time being. The prognostic value of many biochemical markers (BMs) has been investigated, but none is being used in clinical practice yet.

Aim: The aim of this study was to investigate the levels of BMs "glial fibrillary acidic protein (GFAP)" and "S100 calcium- binding protein B (S100B)", in the serum of premature neonates with gestational age (GA) less than 34 weeks, who developed BI and specifically periventricular leukomalacia or cerebral hemorrhage, of varying degrees, in relation to normal neonates (NN) of the same GA, during the first three days of life. Additionally, it was investigated the correlation of the levels of the above BMs with clinical, laboratory, radiological findings and the degree of BI. Finally, multiple perinatal factors were combined with the above BMs for the creation of a possible prognostic model for the early detection of high-risk neonates to develop BI or adverse perinatal outcome, such as neonatal death.

Material - Method: This is a prospective longitudinal case-control study, in which 96 premature neonates who met the inclusion criteria were involved in total. The neonates were admitted to a Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of a Private Obstetrical-Gynecological Clinic of Athens. Of these, 29 developed BI, based on overall ultrasound findings until their discharge from the NICU (case group). Then they were matched one to one (1:1 fashion) with neonates who had normal brain ultrasound findings (control group). For the needs of the research, it was used the remaining unused serum of the neonates, which came from arterial or venous blood, from the scheduled daily

laboratory tests,. The first blood sample was received at the admission to the NICU. Regarding perinatal factors, extensive data were collected from the obstetrical and neonatal history. Serum measurements of BMs were performed using ELISA method and the statistical analysis of the results was performed with the IBM SPSS statistics version 23 program.

Results: The comparison between NN and neonates with BI did not show statistically significant differences in maternal characteristics, therapeutic interventions in pregnant women or neonates, nor in total duration of neonatal stay in NICU. As far as neonatal characteristics are concerned, neonates with BI had a significantly lower pH and white blood cell count upon admission to NICU compared to NN. In addition, base deficit and lactic acid values at admission, as well as the incidence of seizures and death, were significantly higher in neonates with BI. Necrotizing enterocolitis, in contrast, was significantly more common in NN. There was no statistically significant difference in GFAP levels between the two groups, however, neonates with BI showed more frequent GFAP levels above the kit's lower detection limit (0.056 ng/ml) and this trend was significantly different between the two groups in the first three days of life. Neonates with BI had a significantly higher S100B serum concentration in the first three days of life, which showed a decreasing trend over the days. Serum S100B on day 1 was the best predictor of adverse neonatal outcome, such as death or grade II-IV cerebral hemorrhage. At a cut-off of 10.51 ng/ml, the S100B serum gave 100% sensitivity and 93.9% specificity for predicting adverse neonatal outcome.

Conclusions: The efficacy of GFAP as an early BM for the development of BI in premature neonates appears to be limited. Probably the use of a more sensitive kit for serum GFAP in the future will highlight its potential prognostic role. Finally, larger prospective studies may give prominence to the predictive value of serum S100B and identify it as the first clinically useful BM for the early detection of high-risk premature neonates to develop BI.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα πρόωρα νεογνά, που γεννιούνται πριν από την συμπλήρωση της 37ης εβδομάδας κύησης, αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου καθώς τα όργανα των συστημάτων τους είναι ανώριμα και στερούνται επαρκών εφεδρειών θρεπτικών συστατικών. Οι πιθανότητες επιβίωσης και μετάβασή τους στην εξωμήτρια ζωή χωρίς επιπλοκές, ειδικά αυτών με ηλικία κύησης <34 εβδομάδων, μπορεί να μειωθούν σημαντικά, αφού συχνά περιπλέκονται με σοβαρά προβλήματα, ενός εκ των οποίων είναι και η εγκεφαλική βλάβη, ένα πολύ σοβαρό αίτιο νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Τα νεογνά αυτά, ως εκ τούτου, χρήζουν νοσηλεία στη ΜΕΝΝ και παροχή εξειδικευμένης υποστηρικτικής φροντίδας, όπως είναι η «νευροπροστατευτική φροντίδα».

Με τον όρο "*εγκεφαλική βλάβη*" εννοούμε κάθε μορφής καταστροφή οποιουδήποτε τμήματος του εγκεφάλου. Αφορά δηλαδή δυσλειτουργία ή φθορά εγκεφαλικών κυττάρων ή εγκεφαλικού ιστού. Οι συνηθέστερες μορφές εγκεφαλικής βλάβης που εντοπίζονται στα νεογνά <34 εβδομάδων, είναι η περικοιλιακή λευκομαλακία και η εγκεφαλική αιμορραγία, οι οποίες σε ήπιο βαθμό συνήθως δεν εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα και τα ευρήματα στις απεικονιστικές μεθόδους είναι αρκετά περιορισμένα τις πρώτες μέρες της ζωής.

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η πρώϊμη ανίχνευση νεογνών με ηλικία κύησης <34 εβδομάδων υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη εγκεφαλικής βλάβης, με τη χρήση βιοχημικών δεικτών στον ορό του αίματος κατά τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής. Συγκεκριμένα μελετώνται η όξινη ινώδης γλοιακή πρωτεΐνη (GFAP) και η S100 Ασβεστιοδεσμευτική Πρωτεΐνη Β (S100B), οι οποίες και συσχετίζονται με κλινικά, εργαστηριακά, ακτινολογικά ευρήματα και πολλαπλούς περιγεννητικούς παράγοντες με στόχο να προταθεί ένα πιθανό προγνωστικό μοντέλο της εγκεφαλικής βλάβης. Τέλος, γίνεται αναφορά στη «νευροπροστατευτική φροντίδα νεογνού» που στοχεύει στην υποστήριξη του αναπτυσσόμενου νεογνικού εγκεφάλου, τη μείωση του θανάτου των νευρικών κυττάρων και την πρόληψη ή ελαχιστοποίηση εμφάνισης νευροαναπτυξιακών διαταραχών.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AABR	Acoustic Auditory Brainstem Responses Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά Εγκεφαλικού Στελέχους
AAP	American Academy of Pediatrics
ACOG	American College of Obstetrics and Gynecology
Activin-A	Ακτιβίνη-Α
aEEG	Amplitude Integrated Electroencephalography a-Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
AM	Adrenomedullin Αδρενομεδουλλίνη
AMPA	a-amino-3-hydroxy-5 methyl-4 isoxazolepropionic acid α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλο-4-ισοξαζολοπροπιονικό οξύ
ATP	Adenosine Triphosphate Τριφωσφορική Αδενοσίνη
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor Εγκεφαλικός Νευροτροφικός Παράγοντας
BITSEA	Brief Infant and Toddler Social and Emotional Assessment
BMP7	Bone Morphogenetic Protein 7 Οστική Μορφογενετική Πρωτεΐνη 7
BSID	Bayley Scales of Infant Development
CFM	Cerebral Function Monitor Συνεχής Παρακολούθηση της Εγκεφαλικής Λειτουργίας
CRP	C-Reactive Protein C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη
Denver II	Denver Developmental Screening Test
DWI	Diffusion Weighted Imaging Τεχνική Διάχυσης
EFCNI	European Foundation For Care of Newborn Infants Ευρωπαϊκό Ίδρυμα για τη Φροντίδα των Νεογνών
EGF	Epidermal Growth Factor Επιδερμικός Αυξητικός Παράγοντας

ELBW	Extremely Low Birth Weight Εξαιρετικά Χαμηλό Βάρος Γέννησης
ELISA	Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay Ενζυμοσύνδετη Ανασοπροσροφητική Τεχνική
EMA	European Medicines Agency Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων
EPO	Erythropoietin Ερυθροποιητίνη
E-Selectin	Endothelial Selectin Ε-σελεκτίνη
FDA	US Food and Drug Administration Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων
GF-1	Insulin-like Growth Factor-1 Ινσουλινοειδής Αυξητικός Παράγοντας
GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein Όξινη Ινώδης Γλοιακή Πρωτεΐνη
GMFCS	Gross Motor Function Classification System
HIE	Hypoxic Ischemic Encephalopathy Υποξική Ισχαιμική Εγκεφαλοπάθεια
HINE	Hammersmith Infant Neurologic Examination
HFOV	High Frequency Oscillatory Ventilation Υψίσυχνος Μηχανικός Αερισμός
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1 Διακυτταρικό Μόριο Προσκόλλησης-1
IL-1β	Interleukin-1β Ιντερλευκίνη-1β
IL-4	Interleukin-4 Ιντερλευκίνη-4
IL-6	Interleukin-6 Ιντερλευκίνη-6
IL-8	Interleukin-8 Ιντερλευκίνη-8

IL-10	Interleukin-10 Ιντερλευκίνη-10
IL-18	Interleukin-18 Ιντερλευκίνη-18
IVH	Intraventricular Hemorrhage Ενδοκοιλιακή Αιμορραγία
kDa	kilodalton
LBW	Low Birth Weight Χαμηλό Βάρος Γέννησης
L-Selectin	Leukocyte Selectin L-σελεκτίνη
MBP	Myelin Basic Protein Βασική Πρωτεΐνη της Μυελίνης
MDA	Malondialdehyde Μηλονική Διαλδεΰδη
miRNA	microRNA
MMPs	Matrix Metalloproteinases Μεταλλοπρωτεϊνάσες
MMP-9	Matrix Metalloproteinase-9 Μεταλλοπρωτεϊνάση-9
MRA	Magnetic Resonance Angiography Μαγνητική Αγγειογραφία
MRV	Magnetic Resonance Venography Μαγνητική Φλεβογραφία
NEPSY II	NEuroPSYchological Assessment
NIH	National Institute of Health Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας
NMDA	N-methyl-D-asparate Ν-μεθυλ-D-ασπαρτικού οξέος
NNNS	Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale
NSE	Neuron Specific Enolase Ειδική Νευρωνική Ενολάση

NT-3	Neurotrophin-3 Νευροτροφίνη-3
P-Selectin	Platelet Selectin P-σελεκτίνη
PVL	Periventricular Leucomalacia Περικοιλιακή Λευκομαλακία
REM	Rapid Eye Movement
S100B	S100 Calcium-Binding Protein B S100 Πρωτεΐνη Β Δεσμευτική του Ασβεστίου
SOD	Superoxide Dismutase Δισμουτάση του Υπεροξειδίου
Tau protein	Πρωτεΐνη Ταυ
TGF-β	Transforming Growth Factor-β Μετατρεπτικός Αυξητικός Παράγοντας β
TNF-a	Tumor Necrosis Factor-α Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων-α
UCH-L1	Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 Καρβοξυτελική Υδρολάση-L1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor Αγγειακός Ενδοθηλιακός Αυξητικός Παράγοντας
VLBW	Very Low Birth Weight Πολύ Χαμηλό Βάρος Γέννησης

ΑΤ	Αξονική Τομογραφία
ΒΓ	Βάρος Γέννησης
ΒΠΔ	Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία
ΕΑ	Εγκεφαλική Αιμορραγία
ΕΒΔ	Εβδομάδα
ΕΝΥ	Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό
ΕΥ	Επαγγελματίες Υγείας
ΗΕΓ	Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
ΗΚ	Ηλικία Κύησης
ΙΣΔΚ	Ινσουλινοεξαρτώμενος Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΜΕΝΝ	Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών
ΜΤ	Μαγνητική Τομογραφία
ΝΕ	Νεογνική Εγκεφαλοπάθεια
ΝΕΒ	Νεογνά με Εγκεφαλική Βλάβη
ΝΕΚ	Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΠΠΡΥ	Πρόωρη Πρώιμη Ρήξη των Υμένων
ΣΑΔ	Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας
ΥΓ	Υπερηχογράφημα
ΥΙΕ	Υποξική Ισχαιμική Εγκεφαλοπάθεια
ΦΝ	Φυσιολογικά Νεογνά
ΧΒΓ	Χαμηλό Βάρος Γέννησης
ΩΑΕ	Ωτοακουστικές Εκπομπές

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ

1.1 Επιδημιολογικά Στοιχεία Προωρότητας

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), ως πρόωρος τοκετός ορίζεται ο τοκετός, ανεξάρτητα από το βάρος γέννησης του νεογνού, που επέρχεται πριν την συμπλήρωση της 37ης εβδομάδας ή σε λιγότερο από 259 ημέρες από την πρώτη ημέρα της τελευταίας εμμήνου ρύσεως της γυναίκας. Το 2016, οι επιπλοκές της πρόωρης γέννησης ήταν η κύρια αιτία θανάτου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών σε παγκόσμιο επίπεδο, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 16% όλων των θανάτων και το 35% των νεογνικών θανάτων.

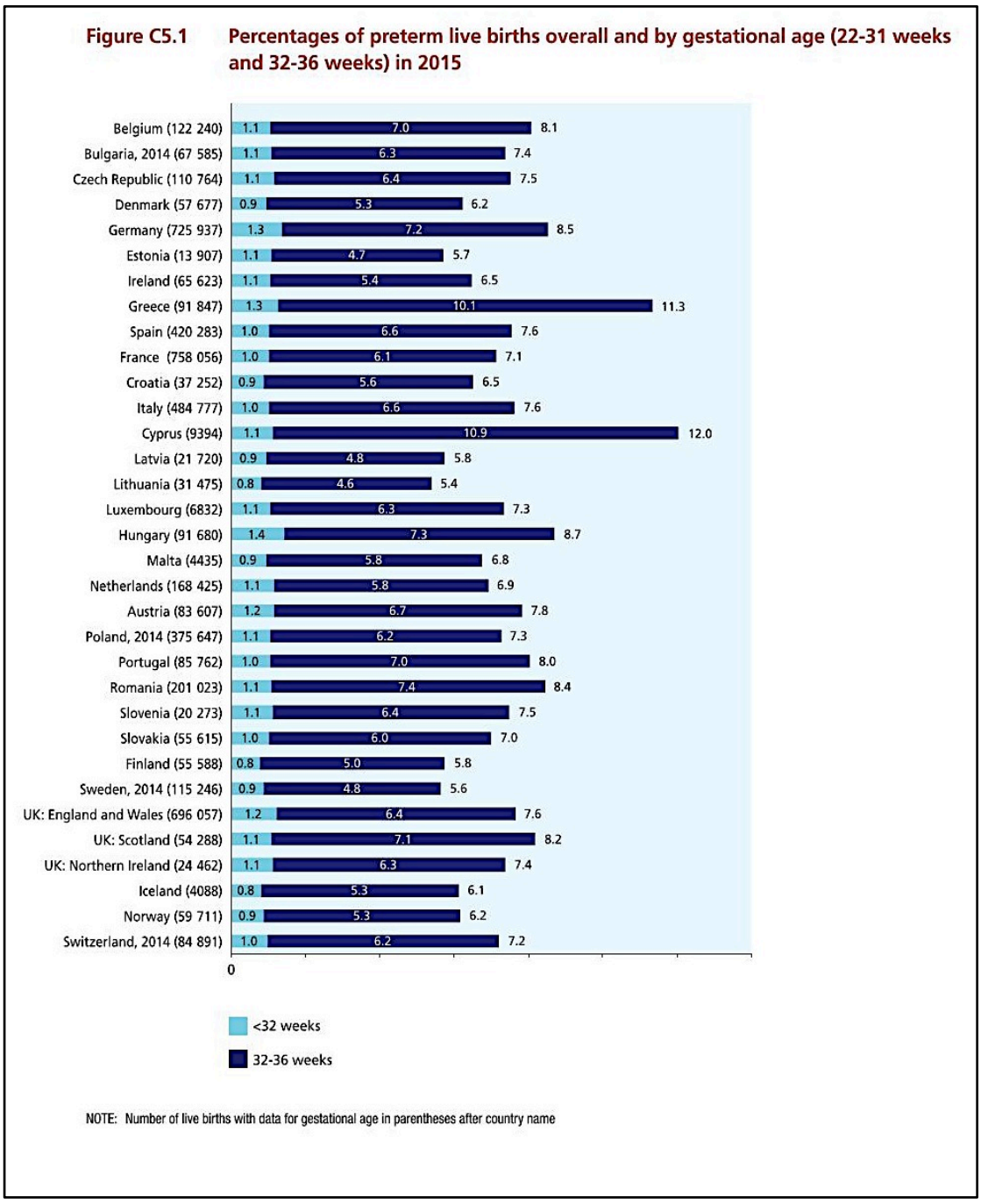
Τον Οκτώβρη του 2018, δημοσιεύτηκαν από τον ΠΟΥ τα τελευταία επιδημιολογικά δεδομένα σε σχέση με την προωρότητα παγκοσμίως. Υπολογίστηκε, πως το ποσοστό των γεννηθέντων ζώντων πρόωρων νεογνών παγκοσμίως ως το 2014 ήταν 10.6%, ποσοστό αυξημένο κατά 0.8% σε σχέση με το 2000, με στοιχεία από 107 χώρες συνολικά. Το 81.8% αυτών των πρόωρων γεννήσεων σημειώθηκε στην Ασία και στην υποσαχάρια Αφρική. Τα ποσοστά πρόωρης γέννησης για το 2014, κυμάνθηκαν κατά τόπους από 13.4% στη Βόρεια Αφρική έως 8.7% στην Ευρώπη. Συγκεκριμένα, η Ινδία, η Κίνα, η Νιγηρία, το Μπαγκλαντές και η Ινδονησία αντιπροσώπευαν το 44.6% όλων των πρόωρων τοκετών παγκοσμίως. Με δεδομένα υψηλής ποιότητας από 38 χώρες, τα ποσοστά πρόωρων γεννήσεων αυξήθηκαν από το 2000 σε 26 χώρες ενώ μειώθηκαν σε 12 χώρες[1].

Όσον αφορά την Ελλάδα, αξιόπιστα στατιστικά στοιχεία παρέχει το δίκτυο “Euro-Peristat”, το οποίο χρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση. Σύμφωνα με την τελευταία του αναφορά, την «European Perinatal Health Report» που δημοσίευσε το 2015, με τίτλο «Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015», η Ελλάδα[2]:

- μαζί με τη Γερμανία, την Ουγγαρία και την Κύπρο, ανήκε στις χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά πρόωρων τοκετών με ζώντα νεογνά.

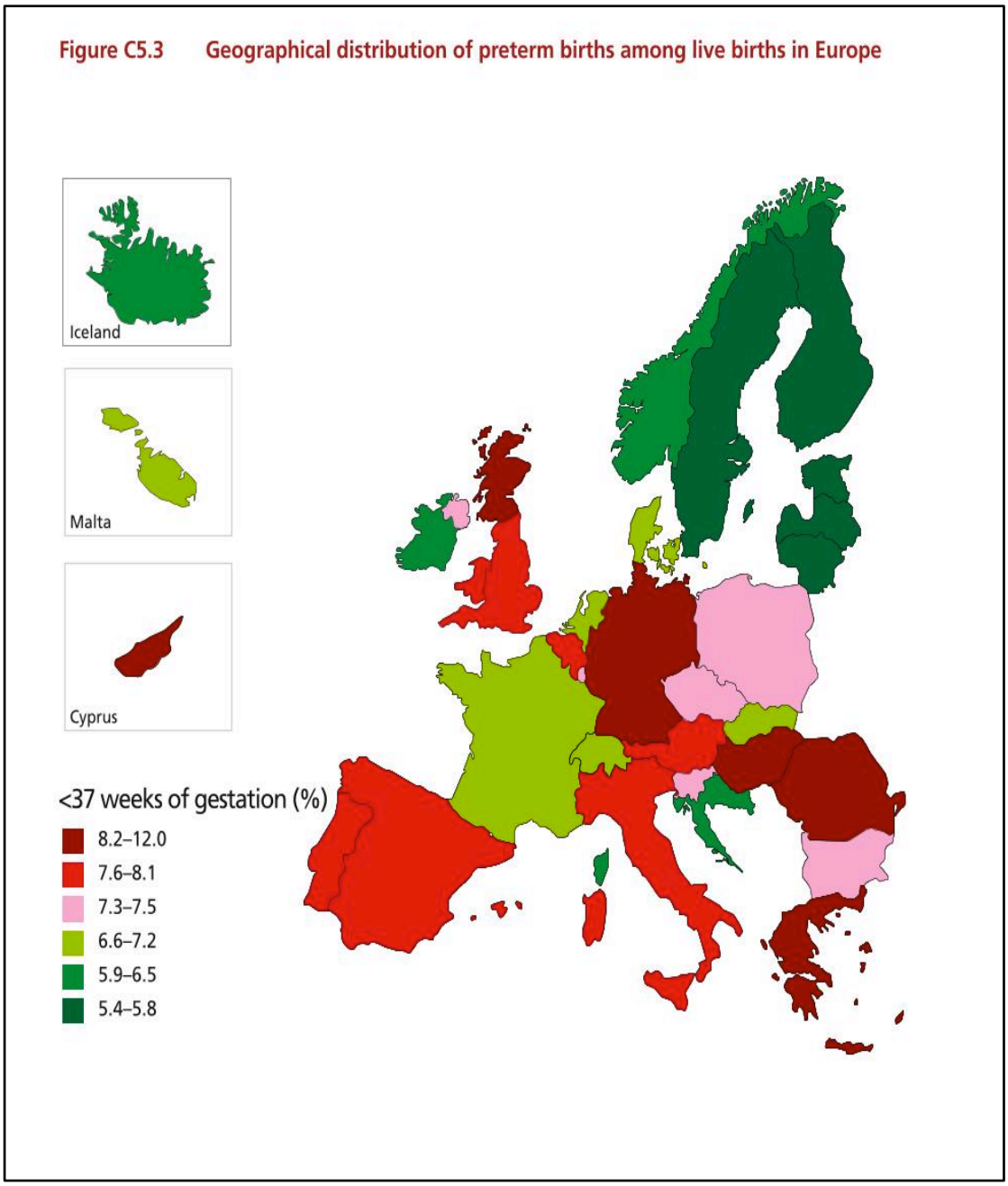
Συγκεκριμένα, εμφάνισε ποσοστό 11.4% με ανώτερο ανευρεθέν ποσοστό το 12% στην Κύπρο.

- Συνολικά είχε 91.847 πρόωρους τοκετούς με ζώντα νεογνά για το έτος 2015, εκ των οποίων το 10.1% αφορούσε τοκετούς μεταξύ 32-36 εβδομάδων κύησης και το 1.3% κάτω των 32 εβδομάδων κύησης.



Εικόνα 1.1: Ποσοστά πρόωρων γεννήσεων ζώντων νεογνών συνολικά και κατά ηλικία κύησης (22-31 εβδομάδες και 32-36 εβδομάδες) το 2015. European Perinatal Health Report, 2015.

Στην παρακάτω εικόνα φαίνεται η γεωγραφική κατανομή των πρόωρων τοκετών μεταξύ των ζώντων νεογνών στην Ευρώπη για το 2015. Η Ελλάδα βρίσκεται μεταξύ των υψηλότερων ποσοστών (8.2%-12%).



Εικόνα 1.2: Γεωγραφική κατανομή των πρόωρων τοκετών μεταξύ των ζώντων νεογνών στην Ευρώπη για το 2015. European Perinatal Health Report, 2015.

Τα παραπάνω δεδομένα, καταδεικνύουν ότι τα πρόωρα νεογνά αποτελούν μια μεγάλη ομάδα ασθενών παιδιών με αποτέλεσμα να καθίσταται επιτακτική η ανάγκη για:

- ευαισθητοποίηση της κοινωνίας για την προωρότητα και τις άλλες αιτίες που επιβάλλουν τη νοσηλεία ενός νεογνού στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας.

- στήριξη των νεογνών και της οικογένειά τους αλλά και του προσωπικού των Μονάδων Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (ΜΕΝΝ) στον καθημερινό αγώνα τους.

- βελτίωση της ποιότητας και του όγκου των δεδομένων για τον πρόωρο τοκετό, συμπεριλαμβανομένων των κοινών ορισμών της προωρότητας, της μέτρησης, της καταγραφής και αναφοράς των ποσοστών των πρόωρων γεννήσεων.

- θέσπιση ενιαίων κατευθυντήριων οδηγιών στην Ευρωπαική Ένωση με τις οποίες να διασφαλίζεται η παροχή της κατά το δυνατόν καλύτερης περιγεννητικής φροντίδας.

- ανάπτυξη της έρευνας σε σχέση με νέες μεθόδους και παρεμβάσεις για τον εντοπισμό, την πρόληψη και τη διαχείριση του πρόωρου τοκετού και των συνεπειών του, παγκοσμίως.

Συμπερασματικά, η βελτίωση της πρόληψης και της διαχείρισης των πρόωρων τοκετών είναι ζωτικής σημασίας για την επίτευξη μείωσης της νεογνικής θνησιμότητας και νοσηρότητας.

1.2 Ταξινόμηση Πρόωρων Νεογνών

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η ταξινόμηση των πρόωρων νεογνών σύμφωνα με το βάρος γέννησης[3].

Πίνακας 1.1: Ταξινόμηση πρόωρων νεογνών σύμφωνα με το βάρος γέννησης.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΒΑΡΟΣ (γρ)
Χαμηλό βάρος γέννησης (Low Birth Weight – LBW)	<2500
Πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (Very Low Birth Weight – VLBW)	<1500
Εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης Extremely Low Birth Weight – ELBW)	<1000

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η ταξινόμηση των πρόωρων νεογνών σύμφωνα με την ηλικία κύησης (ΗΚ)[4].

Πίνακας 1.2: Ταξινόμηση πρόωρων νεογνών σύμφωνα με την ηλικία κύησης.

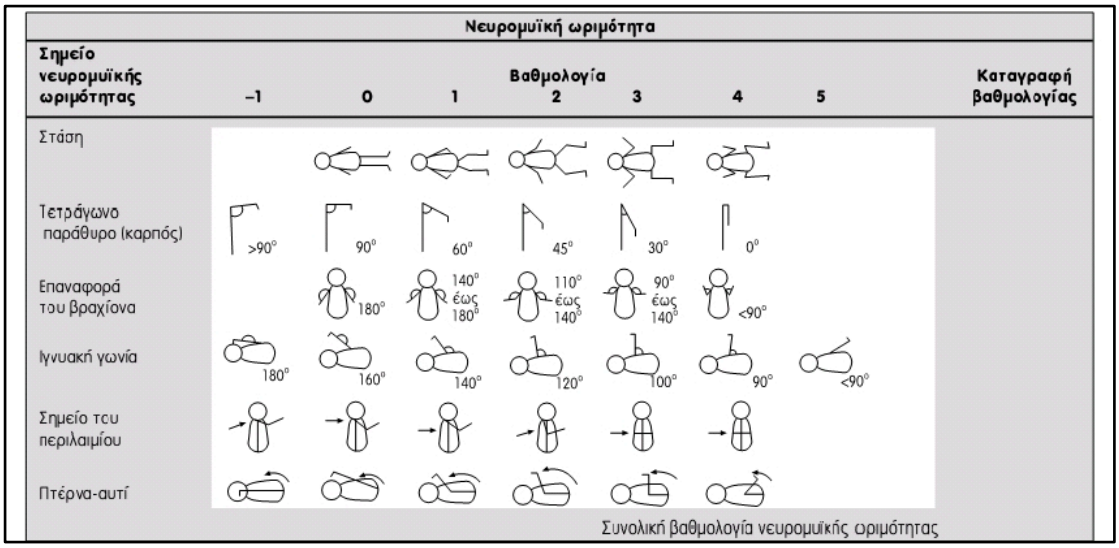
ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ (ΕΒΔ)
Μετρίως ως όψιμα πρόωρα	32 ως <37
Πολύ πρόωρα	28 ως <32
Εξαιρετικά πρόωρα	<28

Πίνακας 1.3: Εκτίμηση μορφολογικής ωριμότητας πρόωρου νεογνού με το σύστημα βαθμολόγησης κατά Ballard.

Μορφολογική ωριμότητα							
	-1	0	1	2	3	4	5
Δέρμα	Κολλώδες, εύθραυστο, διάφανο	Ζελατινώδες κόκκινο, διάφανο	Λείο,απαλό, ορατές φλέβες	Επιφανειακή απόπτωση επιδερμίδας ή και ερύθημα, λίγες φλέβες	Χαράκωση, ωχροróδινο, σπάνιες φλέβες	Παπυρώδες, βαθειά χαράκωση, όχι φλέβες	Σκληρό, χαρακωμένο, ρυτιδωμένο
Χνούδι	Καθόλου	Αραιό	Άφθονο	Λιγότερο	Περιοχές χωρίς	Το περισσότερο χωρίς	
Επιφάνεια πέλματος	Πτέρνα-δάκτυλα 40-50 mm:-1 <40 mm: -2	<50mm καμία πτύχωση	Ελαφρά κόκκινα σημάδια	Μόνο εγκάρσιες γραμμές στο πρόσθιο τμήμα	Γραμμές καλύπτουν το 1/2 του πρόσθιου τμήματος	Γραμμές καλύπτουν όλο το πέλμα	
Μαζικός αδένας	Ανεπαίσθητος	Μόλις ορατός	Επίπεδη άλως, αψηλάφητος αδένας	Σκέτη άλως, αδένας 1-2 mm	Επηρμένη άλως, αδένας 3-4 mm	Πλήρης άλως, αδένας 5-10 mm	
Μάτι/αυτί	Βλέφαρο κλειστό χαλαρό: -1 σφιχτό: -2	Βλέφαρα ανοιχτά. Επίπεδο πτερύγιο, μένει διπλωμένο	Λίγο κυρτωμένο πτερύγιο, μαλακό, αργή επαναφορά	Αρκετά κυρτωμένο πτερύγιο, γρήγορη επαναφορά	Ανεπτυγμένο και σταθερό πτερύγιο, άμεση επαναφορά	Παχύς χόνδρος, σκληρό πτερύγιο	
Γεννητικά όργανα άρρενος	Όσχεο επίπεδο, λείο	Όσχεο άδειο, χωρίς πτύχωση	Όρχεις στο βουβωνικό πόρο, ελάχιστη πτύχωση	Όρχεις σε κάθοδο, λίγη πτύχωση	Όρχεις κάτω, καλή πτύχωση	Όρχεις αιωρούνται, βαθειά πτύχωση	
Γεννητικά όργανα θήλεως	Προέχουσα κλειτορίδα, επίπεδα χείλη	Προέχουα κλειτορίδα, μικρά χείλη προέχουν	Προέχουσα κλειτορίδα, μικρά, μεγάλα χείλη	Μεγάλα και μικρά χείλη προέχουν το ίδιο	Μεγαλύτερα μεγάλα χείλη σε σχέση με τα μικρά	Κλειτορίδα-μικρά χείλη πλήρως καλυμμένα	

1.3 Κλινικά Χαρακτηριστικά Πρόωρου Νεογνού

Τα νεογνά ανάλογα με την ηλικία κύησης έχουν κάποια μορφολογικά και νευρομυϊκά χαρακτηριστικά. Η συχνότερη μέθοδος εκτίμησης της νεογνικής ηλικίας κύησης είναι η μέθοδος κατά Ballard[5]. Το σύστημα βαθμολόγησης κατά Ballard παρουσιάζεται παρακάτω:



Εικόνα 1.3: Εκτίμηση της νευρομυϊκής ωριμότητας με το σύστημα βαθμολόγησης κατά Ballard.

Πηγή: Διαμαντή Ε. Πρόωρα Νεογνά (2008) Στο: Νεογνολογία, Επιμέλεια έκδοσης Σούμπαση-Γρίβα Β, 6η Έκδοση, Θεσσαλονίκη, Υπηρεσία Δημοσιευμάτων ΑΠΘ

Πίνακας 1.4: Υπολογισμός της ηλικίας κύησης με το σύστημα βαθμολόγησης κατά Ballard.

Εκτίμηση Ωριμότητας	
Συνολικό άθροισμα	Εβδομάδες (ΗΚ)
-10	20
-5	22
0	24
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

1.4 Συνήθη Προβλήματα Πρόωρων Νεογνών

Η προωρότητα είναι ο κύριος παράγοντας της άμεσης νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας με απώτερες, πολλές φορές, γνωσιακές και κινητικές συνέπειες στην παιδική, εφηβική και ενήλικη ζωή, προσθέτοντας οικονομικό κόστος στα συστήματα υγείας.

Τα προβλήματα που παρουσιάζουν τα πρόωρα νεογνά, οφείλονται κυρίως στην ανατομική και λειτουργική ανωριμότητα των διαφόρων οργάνων-συστημάτων του οργανισμού και αναφέρονται συνοπτικά στον παρακάτω πίνακα[6,7].

Πίνακας 1.5: Συνήθη προβλήματα πρόωρων νεογνών.

Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και Αισθητήρια	• εγκεφαλική αιμορραγία • περικοιλιακή λευκομαλακία • υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια • σπασμοί • αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας • κώφωση • υποτονία • πυρηνικός ίκτερος
Αναπνευστικά	• σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας • βρογχοπνευμονική δυσπλασία • πνευμοθώρακας • διάμεσο πνευμονικό εμφύσημα • συγγενής πνευμονία • πνευμονική αιμορραγία • άπνοιες

Καρδιαγγειακά	• ανοικτός αρτηριακός πόρος • υπόταση • υπέρταση • βραδυκαρδία (με άπνοια)
Αιματολογικά	• αναιμία (πρώϊμη ή όψιμη) • υπερχολερυθριναιμία (έμμεση) • ανεπάρκεια βιταμίνης Κ
Μεταβολικά – Ενδοκρινικά	• υπασβεστιαιμία • υπεργλυκαιμία • υπογλυκαιμία • όψιμη μεταβολική οξέωση • υποθερμία
Γαστρεντερικά	• μειωμένη κινητικότητα και λειτουργικότητα • νεκρωτική εντεροκολίτιδα
Νεφρολογικά	• υπονατριαμία • υπερνατριαιμία • υπερκαλιαιμία • νεφρική σωληναριακή οξέωση • νεφρική γλυκοζουρία • οίδημα
Διάφορα	• περιγεννητική ασφυξία • προβλήματα σίτισης • λοιμώξεις (συγγενείς-περιγεννητικές νοσοκομειακές) • διαταραχές θερμορύθμισης

1.5 Προδιαθεσικοί Παράγοντες για Πρόωρο Τοκετό

Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν είναι γνωστή η αιτία του πρόωρου τοκετού. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν μέθοδοι ασφαλούς πρόβλεψης του

πρόωρου τοκετού και οι θεραπευτικές προσεγγίσεις εντοπίζονται κυρίως στην προσπάθεια αναστολής του και στην βελτίωση της αντιμετώπισης των πρόωρων νεογνών. Οι καταστάσεις που προδιαθέτουν σε πρόωρο τοκετό φαίνονται στον παρακάτω πίνακα[8,9,10]:

Πίνακας 1.6: Προδιαθεσικοί παράγοντες για πρόωρο τοκετό.

Έμβρυο	• εμβρυϊκή δυσπραγία • εμβρυϊκές ανωμαλίες • ερυθροβλάστωση • ύδρωπας
Πλακούντας	• αποκόλληση • χαμηλή πρόσφυση • ανεπάρκεια
Μήτρα	• ανεπάρκεια τραχήλου • προηγούμενη κωνοειδής εκτομή τραχήλου • διαστολή ή εξάλειψη του τραχήλου πριν από την 32η εβδομάδα κύησης • ανωμαλίες μήτρας
Μητέρα	• προεκλαμψία • χρόνιες παθήσεις • λοιμώξεις συμπτωματικές και ασυμπτωματικές • χρήση εθιστικών ουσιών • κάπνισμα • υποθρεψία • παχυσαρκία • εθνικότητα • έφηβες, ανύπαντρες ή υπερήλικες μητέρες

Άλλοι	• πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων • πολύδυμη κύηση • πολυδράμνιο • τραύμα • πρόκληση τοκετού • ιστορικό αποβολών σε προχωρημένη κύηση • ιστορικό ενδομήτριου θανάτου • προηγούμενος πρόωρος τοκετός • χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο • διάστημα μεταξύ δυο κυήσεων <1 έτους • τόπος διαμονής

2. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΣΕ ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ

Ως γνωστόν, τα πρόωρα νεογνά αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για νευροαναπτυξιακές διαταραχές στην μετέπειτα ζωή τους και ειδικότερα αυτά με πολύ ή εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης. Οι διαταραχές κυμαίνονται από ήπιες ως σοβαρές και συνήθως σχετίζονται με την ηλικία κύησης. Τα νεογνά με ΗΚ <32 εβδομάδων έχουν αυξημένο κίνδυνο για δυσμενείς νευροαναπτυξιακές εκβάσεις, όπως εγκεφαλική παράλυση, νοητική υστέρηση, τύφλωση, κώφωση, σοβαρές κινητικές διαταραχές, ενώ τα όψιμα πρόωρα (34-36^{+6} εβδομάδων) συνήθως εμφανίζουν ηπιότερες διαταραχές, όπως μαθησιακές δυσκολίες, διαταραχές συμπεριφοράς / αντίληψης / επικοινωνίας / κοινωνικότητας ή ήπιες κινητικές διαταραχές.

Η βλαπτική επίδραση διαφόρων παραγόντων στον ανώριμο εγκέφαλο του προώρου πριν, κατά ή μετά από τον τοκετό αποτελεί το βασικό αίτιο των

νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Παραδείγματα παραγόντων ικανών να προκαλέσουν δομική βλάβη ή να επηρεάσουν την ανάπτυξη και την ωρίμανση του εγκεφάλου είναι η λοίμωξη, οι ελεύθερες ρίζες, το περιγεννητικό στρες, η υποκαπνία και η υπεροξία, ενώ η υποξία, η ισχαιμία και η αιμορραγία είναι οι παράγοντες αυτοί που σχετίζονται στενότερα με τις μορφές εγκεφαλικής βλάβης των πρόωρων νεογνών[11,12].

2.1 Η Ανάπτυξη του Εγκεφάλου

Ο νευρικός σωλήνας σχηματίζει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό, όπου η διαφοροποίηση των στοιχείων των δυο αυτών δομών αρχίζει πριν την σύγκλειση του νευρικού σωλήνα, στο τέλος της 4ης εβδομάδας της κύησης. Αρχικά, το τοίχωμα των νευρικών πτυχών αποτελείται από μια ψευδοπολύστιβη στοιβάδα από νευροεπιθηλιακά κύτταρα που ονομάζεται βλαστική στοιβάδα. Μετά από ένα καθορισμένο αριθμό διαιρέσεων, τα νευροεπιθηλιακά κύτταρα διαφοροποιούνται σε νευροβλάστες, γλοιοβλάστες και ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα. Μόλις εμφανιστούν οι διαφοροποιημένοι κυτταρικοί τύποι οργανώνονται σε εξειδικευμένες περιοχές και σχηματίζουν την διάμεση και την επιχείλια στοιβάδα. Τελικά, η διάμεση στοιβάδα θα σχηματίσει τη φαιά ουσία και η επιχείλια στοιβάδα τη λευκή ουσία[13].

Τα νευρογλοιακά κύτταρα είναι μη-νευρικά κύτταρα με ποικίλα σχήματα τα οποία συμβάλλουν στην διατήρηση της ομοιόστασης και παρέχουν στήριξη και προστασία στους νευρώνες του εγκεφάλου. Στον ανθρώπινο εγκέφαλο υπάρχουν αναλογικά ένα νευρογλοιακό κύτταρο ανά νευρώνα και τρία ανα δύο στην εγκεφαλική φαιά ουσία. Υπάρχουν έξι είδη νευρογλοιακών κυττάρων:

1. τα μικρογλοιακά
2. τα αστροκύτταρα
3. οι ολιγοδενδρίτες
4. τα επενδυματικά κύτταρα
5. τα κυτταρα Schwann και
6. τα δορυφορικά κύτταρα

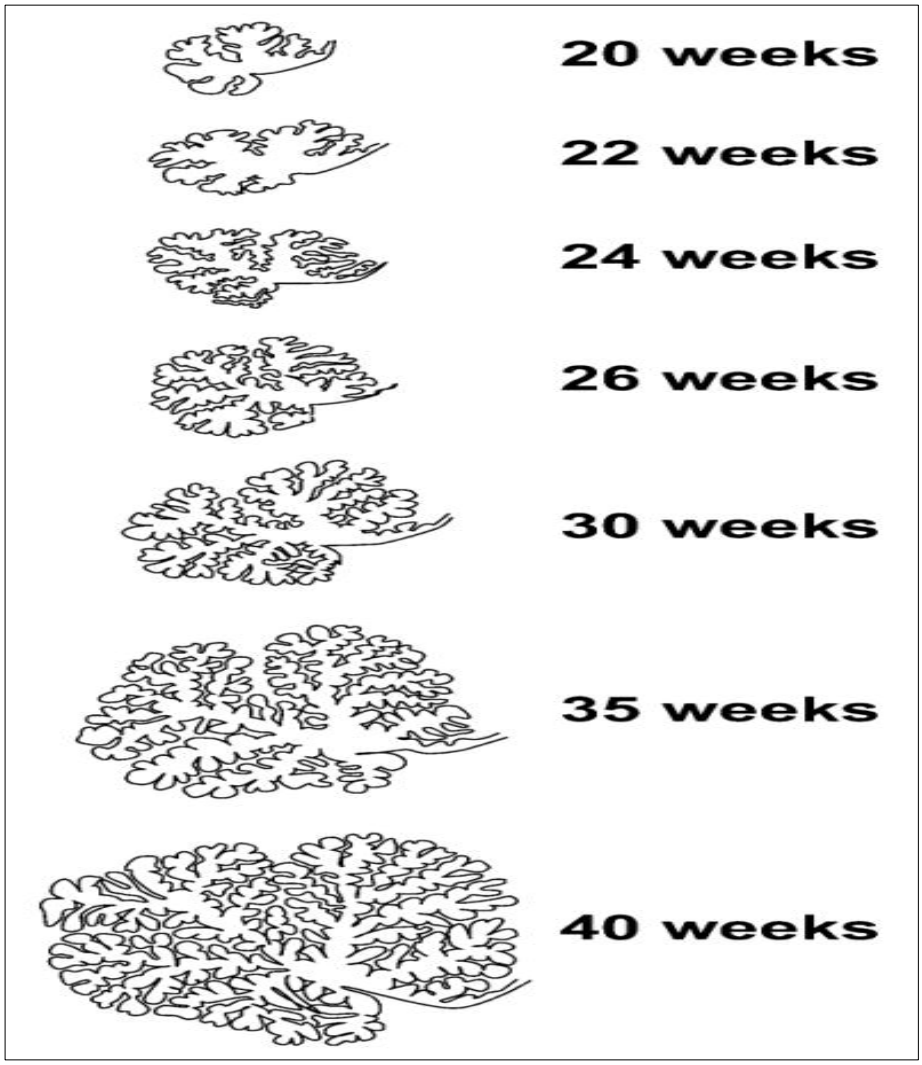
Τα νευρογλοιακά κύτταρα έχουν τους εξής ρόλους:

1. να περιβάλλουν τους νευρώνες, να τους στηρίζουν στη θέση τους καθώς και να απομακρύνουν άχρηστες ουσίες από αυτούς
2. να παρέχουν θρεπτικές ουσίες και οξυγόνο στους νευρώνες
3. να απομονώνουν τον ένα νευρώνα από τον άλλον
4. να εξουδετερώνουν παθογόνα
5. να απομακρύνουν νεκρούς νευρώνες
6. να περιβάλλουν τον νευράξονα και να συμβάλλουν στην μόνωσή του και
7. να επιταχύνουν τη μεταφορά των νευρικών ώσεων

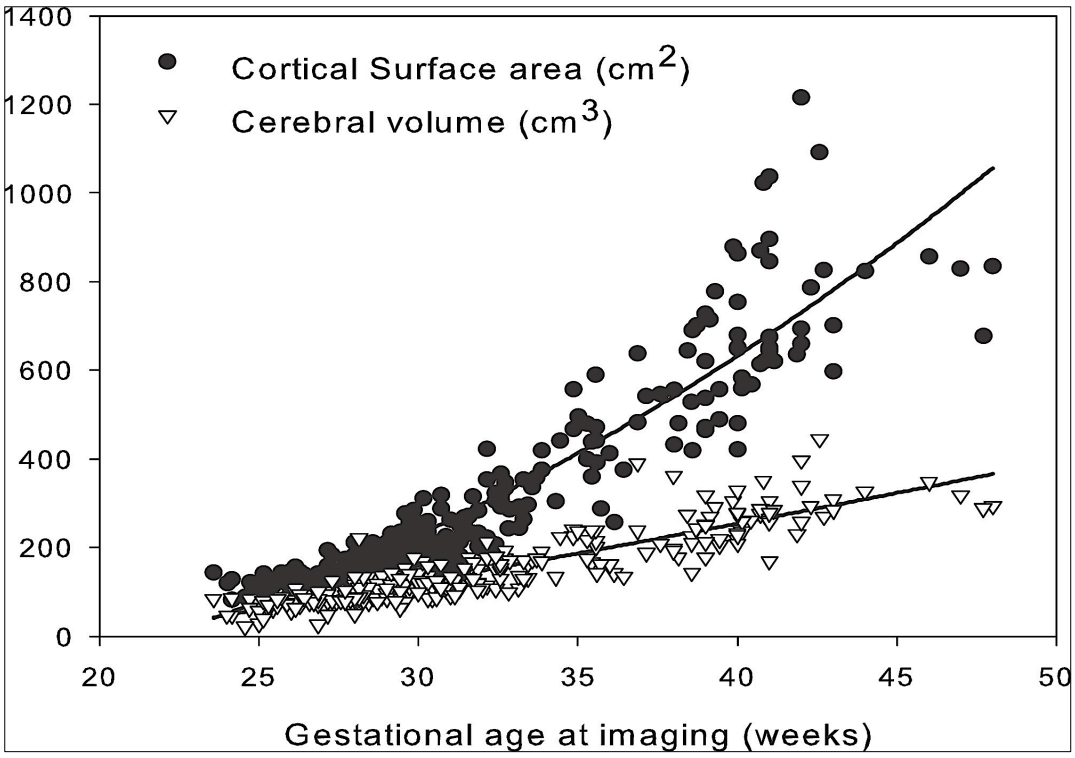
Ο εγκέφαλος, στη συνέχεια, αποτελείται από τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, την παρεγκεφαλίδα και τις πλάγιες κοιλίες. Κάθε μια από αυτές τις δομές είναι φτιαγμένη από την λευκή ουσία και τον φλοιό του εγκεφάλου. Ο φλοιός του εγκεφάλου περιέχει δισεκατομμύρια νευρώνων οι οποίοι περιλαμβάνουν αλληλοσυνδεδεμένα δίκτυα. Αυτά τα δίκτυα είναι το κέντρο ελέγχου όλων των αισθήσεων, των κινήσεων, της γλώσσας, της ομιλίας και τέλος των σκέψεων. Οι άξονες των νευρώνων διακλαδώνονται και ενώνονται με άλλους νευρώνες επιτρέποντας την επικοινωνία μεταξύ χημικών και ηλεκτρικών σημάτων. Η λευκή ουσία αποτελείται από άξονες με μυελίνωση και χωρίς μυελίνωση.

Η μυελίνη είναι μια απομονωμένη λιπαρή ουσία η οποία δίνει τη δυνατότητα για περισσότερο αποτελεσματική μεταβίβαση ηλεκτρικών σημάτων ανάμεσα στους άξονες. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η μυελίνη λειτουργεί συνεργικά με τους αναπτυσσόμενους νευράξονες ενώ η παρουσία της κρίνεται απαραίτητη για την ομαλή ανάπτυξη του σκελετού των νευραξόνων. Οι νευράξονες με την σειρά τους είναι απαραίτητοι για την επιβίωση και την ανάπτυξη των ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων. Ο εγκέφαλος ενός πρόωρου νεογνού είναι κυρίως χωρίς μυελίνη γεγονός που οδηγεί σε ένα ατελές ανεπτυγμένο και ρυθμισμένο πρότυπο του εγκεφάλου[14,15].

Μετά τις 24 εβδομάδες κύησης η παρεγκεφαλίδα έχει το μεγαλύτερο ρυθμό ανάπτυξης σε όλο το νευρικό σύστημα, ενώ ο όγκος της παρεγκεφαλίδας και του εγκεφάλου φαίνεται να αναπτύσσεται σημαντικά μετά την 24η εβδομάδα της κύησης.



Εικόνα 2.1: Η ανάπτυξη της επιφάνειας της παρεγκεφαλίδας από τις 24 μέχρι τις 40 εβδομάδες κύησης.
Πηγή: Volpe JJ, 2008[14]



Εικόνα 2.2: Ο όγκος της παρεγκεφαλίδας και του εγκεφάλου σε σχέση με την ηλικία κύησης. Πηγή: https://figshare.com

Στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, δηλαδή στη χρονική φάση που βρίσκεται ο εγκέφαλος των προώρων κατά τον τοκετό, η δημιουργία νευρικών κυττάρων έχει μεν ολοκληρωθεί, αλλά συνεχίζεται η μετανάστευση και η διαφοροποίηση των νευρώνων, η ανάπτυξη νευραξόνων και δενδριτών και η δημιουργία των συνάψεων[11].

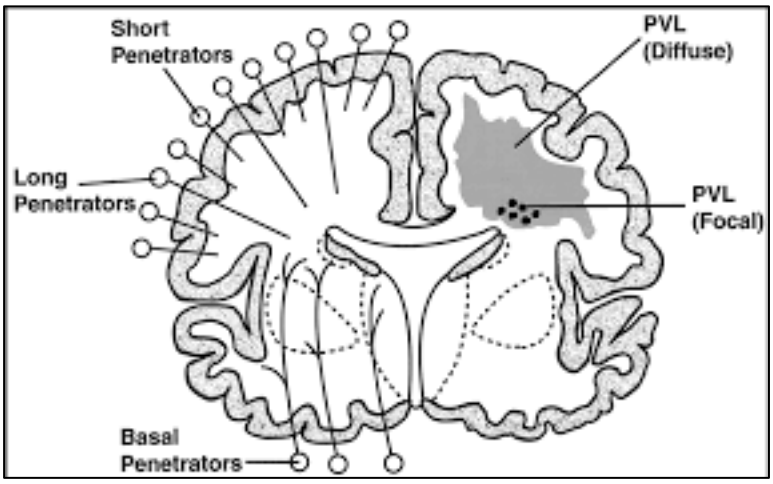
2.2. Περικοιλιακή Λευκομαλακία - Periventricular Leucomalacia (PVL)

2.2.1 Ορισμός – Παθοφυσιολογία

Περικοιλιακή λευκομαλακία ή περικοιλιακή λευκομαλάκυνση ή περικοιλιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΛ), ονομάζεται η βλάβη της λευκής ουσίας του εγκεφάλου, η οποία κατανέμεται ραχιαία και πλάγια των

εξωτερικών γωνίων των πλάγιων κοιλιών. Σχετίζεται με καθυστερημένη ή μόνιμη βλάβη της μυελίνωσης, που πιθανά οφείλεται στην εκτεταμένη νέκρωση της μικρογλοίας και στη δυσλειτουργία των ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων. Αφορά νέκρωση μακροσκοπική, με σχηματισμό κύστεων (κυστική ΠΛ) ή μικροσκοπική, χωρίς κύστεις (μη κυστική ΠΛ) και διάχυτη γλοίωση.

Παθολογοανατομικά διακρίνεται σε δυο μορφές: στην εστιακή και στη διάχυτη ΠΛ. Η εστιακή μορφή ΠΛ χαρακτηρίζεται από καταστροφή όλων των κυτταρικών στοιχείων στην προσβεβλημένη περιοχή και προσβάλλει κυρίως την εν τω βάθει λευκή ουσία, ενώ στη διάχυτη μορφή της ΠΛ γίνεται επιλεκτική προσβολή των πρόδρομων ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων της λευκής ουσίας με αποτέλεσμα η μυελίνωση σε αυτή να υπολείπεται. Επιπροσθέτως, στην ΠΛ δεν παρατηρείται άμεση προσβολή της φαιάς ουσίας[16,17].



Εικόνα 2.3: Σχηματική παράσταση στεφανιαίας τομής του εγκεφάλου όπου σκιαγραφείται η εστιακή (μαύρα στίγματα) και διάχυτη (γκρι περιοχή) μορφή της ΠΛ.
Πηγή: Volpe JJ, 2008[14]

Αναλυτικά, η εστιακή ΠΛ είναι αποτέλεσμα ισχαιμίας και χωρίζεται σε τρεις επιμέρους φάσεις:

- **Οξεία φάση:** Παρατηρείται 12-24 ώρες μετά το επεισόδιο της ισχαιμίας και απαρτίζεται από κυτταρική τήξη, πυρηνική νέκρωση και «σπογγίωση» του ιστού.
- **Υποξία φάση:** Παρατηρείται τις επόμενες 24 ώρες, μετά την οξεία φάση δηλαδή, και χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό

μικρογλοιακών κυττάρων, συσσώρευση μακροφάγων τις επόμενες μέρες που ακολουθούνται από αστροκύτταρα.

- **Χρόνια φάση:** Νεοαγγείωση στα όρια της βλάβης και δημιουργία κύστεων που είτε παραμένουν εντός της λευκής ουσίας είτε δημιουργούν χαρακτηριστικές απεικονιστικά βλάβες κυστικής εγκεφαλομαλακίας και ανώμαλο περίγραμμα του κοιλιακού συστήματος, σε περίπτωση που συνυπάρχει προσβολή και του επενδύματος από την ισχαιμία.

Απεικονιστικά, παρατηρείται διάταση του κοιλιακού συστήματος με ανώμαλη παρυφή αυτού, ελάττωση της λευκής ουσίας κυρίως γύρω από την περιοχή της βλάβης και παθολογικό σήμα. Η μυελίνωση της λευκής ουσίας εκτιμάται στο οπίσθιο σκέλος της έσω κάψας, όπου ανευρίσκονται και οι κυριότερες αισθητικές και κινητικές οδοί.

Η διάχυτη ΠΛ, ακολούθως, χαρακτηρίζεται από προσβολή των ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων και διάχυτη γλοίωση. Είναι συχνότερη από την εστιακή και η προσβολή αφορά τόσο την εν τω βάθει λευκή ουσία όσο και την επιφανειακή ενώ το τελικό αποτέλεσμα για την λευκή ουσία είναι η μείωση του όγκου της. Απεικονιστικά, το περίγραμμα του διατεταμένου κοιλιακού συστήματος είναι ομαλό, παρατηρείται λέπτυνση του μεσολοβίου, διεύρυνση των αυλάκων του εγκεφάλου και υπολειπόμενη ανάπτυξη των ελίκων του φλοιού[18].

Μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΠΛ διατρέχουν τα πρόωρα νεογνά λόγω:

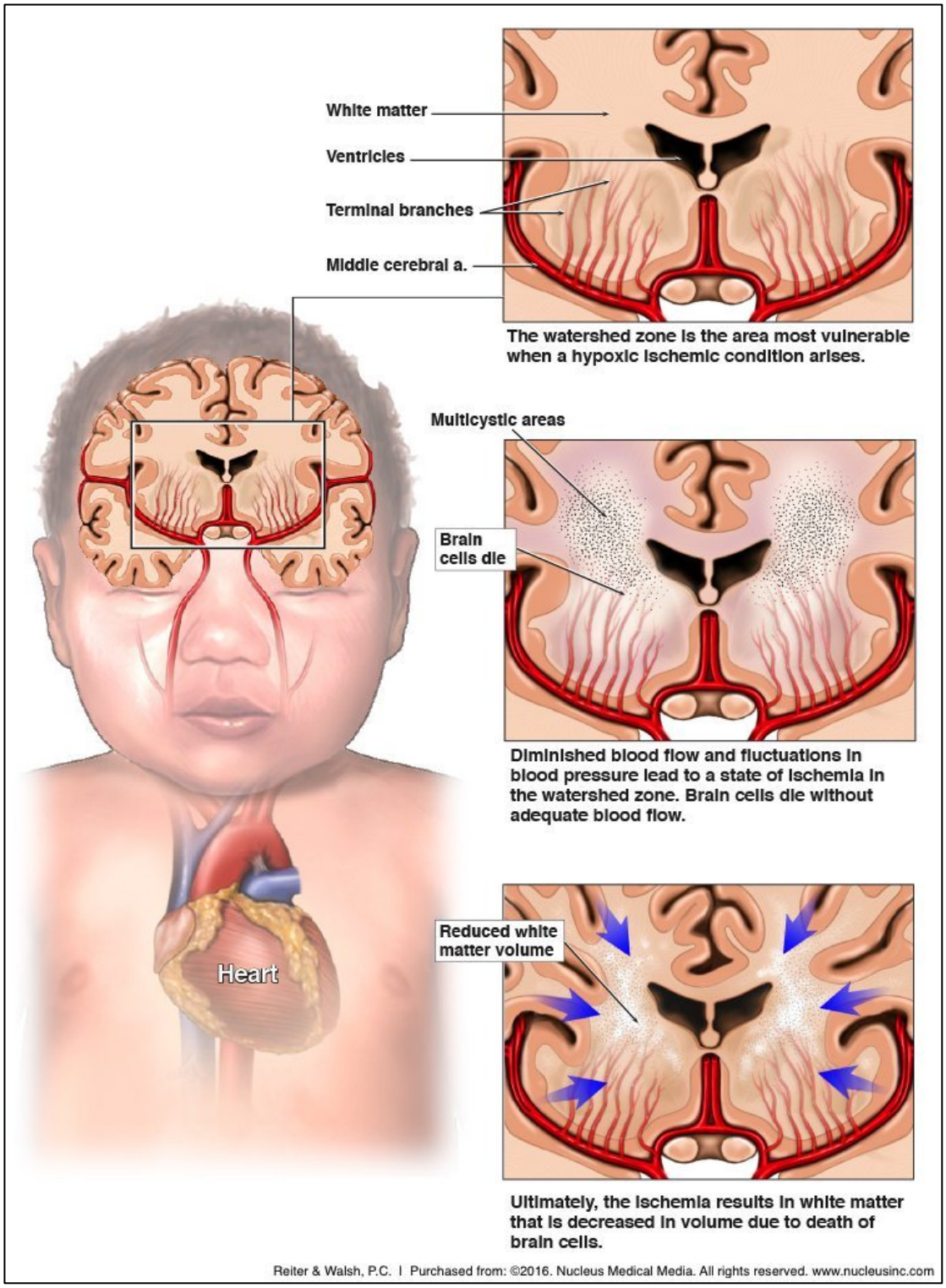
- **Της ανωριμότητας του μηχανισμού αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής αιματικής ροής:** Η εγκεφαλική αιματική ροή στα πρόωρα νεογνά εξαρτάται άμεσα από τις διακυμάνσεις της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, σε αντίθεση με τα τελειόμηνα νεογνά και τους ενήλικες στους οποίους η εγκεφαλική αιματική ροή διατηρείται σταθερή ανεξαρτήτως της αρτηριακή πίεσης. Έτσι σε περίπτωση υπότασης υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ισχαιμίας σε τελικές περιοχές αιμάτωσης του εγκεφάλου. Αντιθέτως, σε περίπτωση υπέρτασης όπου μεταδίδεται υψηλή πίεση στα ανώριμα εγκεφαλικά αγγεία του πρόωρου

νεογνού, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πρόκλησης αιμορραγικών βλαβών από τη ρήξη των εγκεφαλικών αγγείων.

- **Της ευπάθειας των πρόδρομων ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων**: Τα πρόδρομα ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα κυριαρχούν κυρίως πριν τις 32 εβδομάδες κύησης, περίοδος κατά την οποία παρατηρείται και η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της ΠΛ, ενώ τα ώριμα ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα που παράγουν μυελίνη εμφανίζονται προς το τέλος της κύησης γεγονός που εξηγεί και τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης της ΠΛ σε πρόωρα με ηλικία κύησης >32 εβδομάδων. Τα μικρογλοιακά κύτταρα που ενεργοποιούνται στις βλάβες της διάχυτης ΠΛ μετά από ισχαιμικό συμβάν και ξεκινούν τη φλεγμονώδη διαδικασία, απελευθερώνουν κυτοκίνες που θεωρούνται υπεύθυνες για την ανάπτυξη διάχυτης αστροκυττάρωσης και διάχυτης γλοίωσης που παρατηρείται περιξ των βλαβών της ΠΛ. Τέλος, τα πρόδρομα ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα είναι αρκετά ευπαθή στο οξειδωτικό στρες, το οποίο οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο, λόγω ανεπάρκειας έκφρασης των αντιοξειδωτικών ενζύμων.

- **Των χαρακτηριστικών ανάπτυξης του αγγειακού δικτύου του εγκεφάλου:** Κατά το 1ο τρίμηνο της κύησης σχηματίζονται οι μακρές διατιτραίνουσες αρτηρίες, οι οποίες προέρχονται από τους αγγειακούς κλάδους του μηνιγγικού αγειακού δικτύου που τότε αρχίζουν να διατιτραίνουν τον αναπτυσσόμενο εμβρυϊκό εγκέφαλο. Με την ανάπτυξη της επιφάνειας και του όγκου του εγκεφάλου σχηματίζονται νέοι διατιτραίνοντες κλάδοι που αιματώνουν τη φαιά και τη λευκή ουσία, με τη μικρότερη αγγείωση να παρατηρείται στην εν τω βάθει λευκή ουσία περικοιλιακά. Η ελαττωμένη πυκνότητα των παραπάνω αγγείων, ο μικρός αριθμός παράπλευρων κλάδων και η απουσία αναστομώσεων ως προς το παρέγχυμα αγγείων, στοιχεία που παρατηρούνται μεταξύ $28^{ης}$ - $36^{ης}$ εβδομάδας της κύησης, καθιστά την αγγείωση της λευκής περικοιλιακής ουσίας ευάλωτη σε επεισόδια

ελαττωμένης παροχής αίματωσης ή και οξυγόνου, με αποτέλεσμα την δημιουργία αλλοιώσεων[18,19].



Εικόνα 2.4: Παθοφυσιολογία της ΠΛ.

Πηγή: https://www.abclawcenters.com

Πίνακας 2.1: Συνοπτικός πίνακας περικοιλιακής λευκομαλακίας.

Ορισμός	Περικοιλιακή λευκομαλακία ορίζεται η μη αιμορραγική ισχαιμική βλάβη (νέκρωση) της περικοιλιακής λευκής ουσίας του εγκεφάλου η οποία προέρχεται από εγκεφαλική υποαιμάτωση και ευπάθεια των ολιγοδενδροκυττάρων της περικοιλιακής λευκής ουσίας στις ελεύθερες ρίζες στη διεγερσιμότητα των νευροδιαβιβαστών και τις κυτοκίνες. Ανάλογα με το βαθμό κυστικής εκφύλισης κατηγοριοποιείται σε τέσσερις βαθμούς και μπορεί να είναι εστιακή ή διάχυτη. Προσβάλει κυρίως τα πρόωρα νεογνά και σχετίζεται στενά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές.
Τύποι	• μη κυστική • κυστική • εστιακή • διάχυτη
Φάσεις	• Οξεία • Υποξία • Χρόνια
Παθογένεια	Τα πρόωρα νεογνά έχουν: • ανωριμότητα του μηχανισμού αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής αιματικής ροής • ευπάθεια των πρόδρομων ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων • ειδικά χαρακτηριστικά ανάπτυξης του αγγειακού δικτύου του εγκεφάλου
Συνέπειες	• νευρολογικές βλάβες • νευροαναπτυξιακές διαταραχές
Συνοδές Παθολογικές Καταστάσεις	• εγκεφαλική αιμορραγία
Ταξινόμηση	• κατά de Vries

2.2.2 Ταξινόμηση

Η ταξινόμηση της ΠΛ σύμφωνα με την de Vries (1992) που χρησιμοποιείται από τους περισσότερους στην βιβλιογραφία, περιγράφει τέσσερις βαθμούς ανάλογα με το βαθμό κυστικής εκφύλισης και απεικονίζεται στον παρακάτω πίνακα[20].

Πίνακας 2.2: Ταξινόμηση περικοιλιακής λευκομαλακίας κατά de Vries.

Ιου βαθμού	Παροδικές περικοιλιακές ηχογένειες που επιμένουν πέρα των 7 ημερών.
IIου βαθμού	Οι περικοιλιακές ηχογένειες εξελίσσονται σε μικρές κύστεις που εντοπίζονται μετωποβρεγματικά
IIIου βαθμού	Οι περικοιλιακές ηχογένειες εξελίσσονται σε εκτεταμένες κύστεις και εντοπίζονται κυρίως βρεγματοινιακά.
IVου βαθμού	Οι ηχογένειες εντοπίζονται εν τω βάθει στη λευκή ουσία και εξελίσσονται σε εκτεταμένες υποφλοιώδεις κύστεις.

2.2.3 Επιδημιολογία

Επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν την τελευταία δεκαετία (2010-2020) δείχνουν ότι η ΠΛ επηρεάζει συχνότερα τα πρόωρα νεογνά που έχουν γεννηθεί πριν τις 32 εβδομάδες κύησης και αυτά με βάρος γέννησης <1500 γρ. Η συχνότητα εμφάνισης της ΠΛ (εστιακή και διάχυτη) συνολικά σε κάποιες χώρες προσεγγίζει το 19.8% με 34.1% ενώ η εστιακή πιο συγκεκριμένα το 2.5% με 23%. Το ποσοστό της ΠΛ έχει αγγίξει και το 42.5% σε έρευνα στην οποία συμμετείχαν οκτώ ευρωπαϊκές χώρες[21,22].

Σύμφωνα με τον Novak et al[23], η ΠΛ ανιχνεύεται με υπερηχογράφημα εγκεφάλου στις 6 εβδομάδες ζωής στο 10% περίπου των νεογνών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης. Σε νεογνά που γεννιούνται <28 εβδομάδων και επιβιώνουν ως την τελειόμηνη ηλικία και υποβάλλονται σε υπερηχογράφημα εγκεφάλου μεταξύ $4^{ης}$ – $14^{ης}$ ημέρα ζωής έχει αποδειχθεί ότι ανιχνεύεται

κυστική ΠΛ σε 9.7% των περιπτώσεων, ενώ συνεχιζόμενη παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου ως τις 35-42 εβδομάδες έχει αποδειχθεί ότι ανιχνεύει μέτριες έως σοβαρές βλάβες της λευκής ουσίας στο 19.3% των νεογνών. Επίσης, η συχνότητα εμφάνισης ΠΛ σε νεογνά που γεννήθηκαν μεταξύ 22-24 εβδομάδων παρέμεινε σταθερή από 6% έως 7% από το 2000 έως το 2011.

Σύμφωνα με μεγάλη εθνική επιδημιολογική μελέτη της Γαλλίας, την EPIPAGE 2, η επίπτωση της κυστικής ΠΛ το 2011 σε νεογνά που γεννήθηκαν μεταξύ 24-26 εβδομάδων ηλικία κύησης ήταν 2.4%, ποσοστό μειωμένο σε σχέση με το 1997 αλλά όχι στατιστικά σημαντικό[24].

Τέλος, σε συστηματική ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε το 2017 αλλά αφορούσε δημοσιεύσεις των ετών 1986-2018, περιγράφει υψηλή συχνότητα εμφάνισης ΠΛ σε πρόωρα βρέφη, που υπολογίστηκε στο 39.6% για νεογνά που γεννήθηκαν <28 εβδομάδων, 27.4% για νεογνά που γεννήθηκαν <32 εβδομάδων και 7.3% για νεογνά που γεννήθηκαν <37 εβδομάδων[25].

Πίνακας 2.3: Συχνότητα εμφάνισης περικοιλιακής λευκομαλακίας σε πρόωρα νεογνά

Συγγραφέας	**ΗΚ**	**Συχνότητα Εμφάνισης ΠΛ**
Ancel et al, 2015	<24-26 εβδ.	2.4%
Back, 2017	<37 εβδ.	42.5%
Romero-Guzman et al, 2017	<28 εβδ. <32 εβδ. <37 εβδ.	39.6% 27.4% 7.3%
Ahya et al, 2018	<37 εβδ.	9.8% - 34.1% συνολική PVL 2.5% με 23% εστιακή PVL
Novak et al, 2018	<28 εβδ. <22-24 εβδ	10% σε νεογνά με ΧΒΓ 19.3% 6-7%

2.2.4. Συμπτωματολογία

Σε νεογνά με I-II βαθμού ΠΛ η κλινική εικόνα συνήθως είναι «σιωπηλή». Σε νεογνά με III-IV βαθμού ΠΛ συνήθως προσβάλονται οι παρακάτω ίνες:

- οπτικές
- ακουστικές
- σωματοαισθητικές
- θαλαμοφλοιϊκές
- κατιούσες από το φλοιό προς τους εν τω βάθει πυρήνες και το στέλεχος
- διασυνδετικές

Όλες οι παραπάνω οδοί σχετίζονται με τη νοητική κατάσταση, συνεπώς η προσβολή τους σημαίνει νοητική έκπτωση. Λόγω μείωσης του όγκου του φλοιού και των θαλάμων, πέρα από τα γνωστικά προβλήματα, πιθανώς να εμφανιστούν στο νεογνό και σπασμοί. Λόγω μείωσης του όγκου της παρεγκεφαλίδας, η εμφάνιση κινητικών, νοητικών, κοινωνικών και συμπεριφορικών διαταραχών είναι πιθανή.

Επιπλέον, νεογνά με III-IV βαθμού ΠΛ δύναται να εμφανίσουν μυϊκή αδυναμία των άκρων, ειδικότερα των κάτω, σπαστική διπληγία, τετραπληγία και διανοητικά ελλείμματα, συμπτωματολογία συμβατή με εκτεταμένη υποξική-ισχαιμική βλάβη της λευκής ουσίας[14].

2.2.5 Περιγεννητικοί Παράγοντες Κινδύνου

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται συνολικά οι περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου για την μεμονωμένη ανάπτυξη ΠΛ[19, 21, 26, 27].

Πίνακας 2.4: Περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με την περικοιλιακή λευκομαλακία μεμονωμένα.

Προγεννητικοί	• πολύδυμη κύηση • ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης • ανωμαλία πλακούντα/ πρόσφυση ομφάλιου λώρου • λοίμωξη της μητέρας (βακτηριακή κολπίτιδα, χοριοαμνιονίτιδα) • παχυσαρκία μητέρας • τοκολυτικοί παράγοντες • παρατεταμένη ρήξη εμβρυϊκών υμένων • μη χρήση στεροειδών προγεννητικά
Κατά τον Τοκετό	• αποκόλληση πλακούντα, αιμορραγία της μητέρας • παθολογικός καρδιακός ρυθμός εμβρύου • εμβρυϊκή οξέωση
Μεταγεννητικοί **Νεογνική Περίοδος**	• λοίμωξη • υποκαπνία • υπεροξία • υποξία • παρατεταμένος μηχανικός αερισμός • ανοικτός βοτάλλειος πόρος • νεκρωτική εντεροκολίτιδα • καθυστερημένο εύρημα μετά από χειρουργείο ή σηψαιμία • υπόταση - ανάγκη αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων

2.2.6 Πρόληψη - Αντιμετώπιση

Το μητρικό γάλα είναι πολύ σημαντικό για τα πρόωρα νεογνά, τα οποία αποτελούν διαφορετική ομάδα από τα τελειόμηνα νεογνά, καθώς έχουν

διαφορετικές διατροφικές ανάγκες, ρυθμούς ανάπτυξης, δυνατότητες ανοσοπροστασίας και αυξημένη νοσηρότητα λόγω της ανωριμότητας. Το γάλα μητέρων που έχουν γεννήσει πρόωρα περιέχει περισσότερη πρωτεΐνη και υψηλότερα επίπεδα βιοδραστικών μορίων σε σύγκριση με το γάλα μητέρων με τελειόμηνη κύηση, παρέχοντας με αυτό τον τρόπο μεγαλύτερη δυνατότητα για ανάπτυξη και ανοσοπροστασία. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής συστήνει πλέον ότι όλα τα πρόωρα νεογνά, κατά την νοσηλεία τους σε Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών πρέπει να λαμβάνουν μητρικό γάλα από τη μητέρα τους ή από δότρια, εφόσον το γάλα της μητέρας δεν επαρκεί ή αντενδείκνυται και επιπλέον σε νεογνά <1500γρ πρέπει να γίνεται εμπλουτισμός του μητρικού γάλακτος[28]. Πολλές σύγχρονες μελέτες δείχνουν την θετική επίδραση του μητρικού γάλακτος σε νεογνά με διεγνωσμένη ΠΛ, κυρίως στη νευρολογική τους ανάπτυξη. Συστατικά που εμπεριέχονται μέσα στο μητρικό γάλα φαίνονται να έχουν αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση, δρώντας προστατευτικά στον εγκέφαλο [29, 30, 31].

Στις φαρμακευτικές μεθόδους πρόληψης της ΠΛ έχει κατά καιρούς προταθεί η χρήση της ερυθροποιητίνης (Erythropoietin, Epo), μιας κυτοκίνης γλυκοπρωτεΐνης που προάγει την ερυθροποίηση στο μυελό των οστών και την αντιμετώπιση της αναιμίας στα νεογνά. Υποδοχείς για την ερυθροποιητίνη έχουν βρεθεί σε ολιγοδενδροκύτταρα, αστροκύτταρα, μικρογλοία, νευρώνες και ενδοθηλιακά κύτταρα σε όλο το κεντρικό νευρικό σύστημα, καταδεικνύοντας ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική ανάπτυξη του πρώιμου εγκεφάλου[32, 33].

Σε κλινικές δοκιμές που έχουν διεξαχθεί, η χρήση της ερυθροποιητίνης και του ινσουλινοεξαρτώμενου αυξητικού παράγοντα 1 (Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1) φάνηκε ασφαλής και μπορεί να έχει ευεργετικές επιπτώσεις στην ανάπτυξη της λευκής ουσίας στα πρόωρα νεογνά[33].

Τυχαιοποιημένη μελέτη σε νεογνά <32 εβδομάδων, έδειξε ότι η βραχυπρόθεσμη εντερική προσθήκη γλουταμίνης συσχετίστηκε με βελτιωμένη μικροδομική ακεραιότητα της λευκής ουσίας όταν τα παιδιά αυτά βρίσκονταν

σε σχολική ηλικία[34].

Η προγεννητική χορήγηση στεροειδών φαίνεται να μειώνει την επίπτωση της ΠΛ καθώς αυτά δρουν δευτερογενώς στην αγγειοσυστολή των εγκεφαλικών αγγείων, έχουν αντιφλεγμονώδη επίδραση, ενισχύουν την επιβίωση των νευροβλαστών πρώιμου σταδίου, επιταχύνουν την μετανάστευση και την ωρίμανση των νευρωνικών αγγείων, διευκολύνουν την συναπτογένεση και την πλαστικότητα του εγκεφάλου, προκαλούν διαφοροποίηση των πρόδρομων ολιγοδενδροκυττάρων και αυξάνουν την καρδιαγγειακή σταθερότητα μέσω της μείωσης των αναπνευστικών προβλημάτων[35, 36].

Βραχυπρόθεσμα, προς το παρόν, οφέλη φαίνεται να έχει ο μηχανικός αερισμός ελεγχόμενου όγκου στα πρόωρα βρέφη για πρόληψη της υποκαπνίας και απώτερη μείωση ανίχνευσης της ΠΛ[37].

Γενικότερα, δεν υπάρχουν αποδεδειγμένες στρατηγικές in vivo που στοχεύουν ειδικά στην πρόληψη της ΠΛ. Η τρέχουσα διαχείριση των νεογνών υψηλού κινδύνου στοχεύει στη διατήρηση της βέλτιστης εγκεφαλικής αιμάτωσης του νεογνού μετά τον τοκετό, στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού, στη μεταφορά της μητέρας σε νοσοκομείο με εξειδικευμένο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και ΜΕΝΝ σε περίπτωση επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού και στην προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών στη μητέρα, τα οποία έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο της ΠΛ σε κυήσεις στα όρια της βιωσιμότητας (22 - 25 εβδομάδες κύησης)[38].

Κάποιες μελέτες παρατήρησης ή πειραματικές μελέτες σε ζώα, χωρίς να έχουν επιβεβαιωθεί όμως τα αποτελέσματα σε κλινικές μελέτες νεογνών, έχουν προτείνει τους παρακάτω παράγοντες με δυνητική νευροπροστασία στα πρόωρα νεογνά: μελατονίνη, ινδομεθακίνη, καφεΐνη, επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (Epidermal Growth Factor, EGF), κερσετίνη (quercetin), ιντερλευκίνη-4 (Interleukin-4, IL-4), ιντερλευκίνη-10 (Interleukin-10, IL-10), οστική μορφογενετική πρωτεΐνη 7 (Bone Morphogenetic Protein 7, BMP7), παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (Tumor Necrosis Factor-a, TNF-a), μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (mesenchymal stem cells) και δενδρομερή

(dendrimers)[19, 33].

Από την άποψη της νοσηλευτικής φροντίδας δεν υπάρχουν τεχνικές ή κλινικές δεξιότητες που να αποδεικνύουν την ελάττωση της εμφάνισης της ΠΛ, παρ'όλα αυτά συστήνεται η ελαχιστοποίηση των χειρισμών (minimal handling) κατά τη νεογνική φροντίδα. Τεκμηριωμένη **αντιμετώπιση** της ΠΛ δεν υπάρχει.

2.3 Εγκεφαλική Αιμορραγία - Intraventricular Hemorrhage (IVH)

2.3.1 Ορισμός – Παθοφυσιολογία

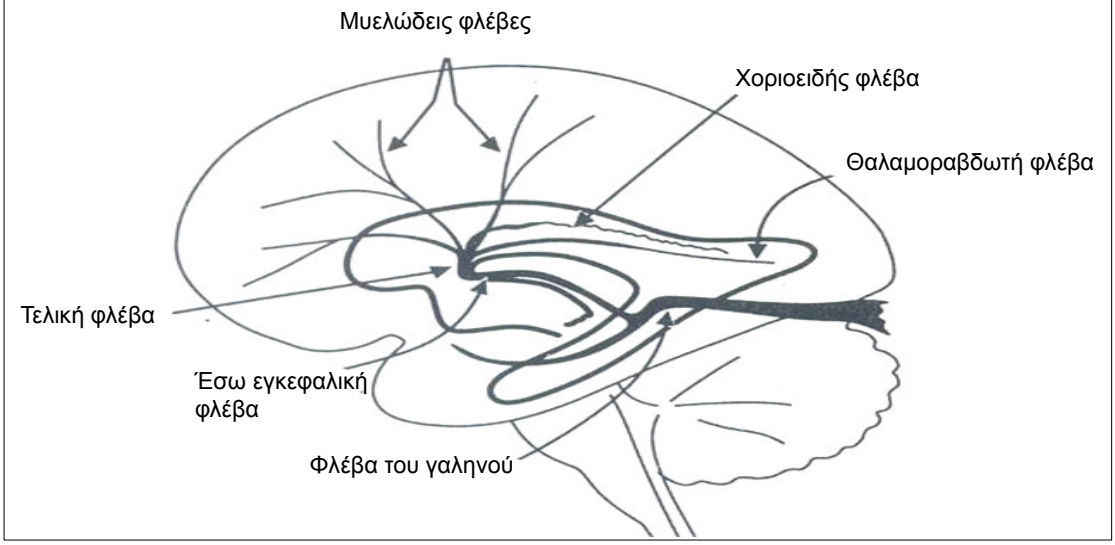
Ως **εγκεφαλική αιμορραγία (ΕΑ)** ορίζεται η ρήξη ενός αιμοφόρου αγγείου και η έξοδος αίματος στον περιβάλλοντα εγκεφαλικό ιστό. Μια ΕΑ μπορεί να εμφανιστεί τόσο σε τελειόμηνα όσο και σε πρόωρα νεογνά και είναι η πιο κοινή οξεία επιπλοκή του κεντρικού νευρικού συστήματος μιας πρόωρης γέννησης. Ανάλογα με την βαρύτητά της, είναι δυνατόν να προκαλέσει, εκτός από νευρολογικές βλάβες, ακόμα και το θάνατο. Οι τύποι της ΕΑ περιλαμβάνουν: την επισκληρίδια, την υποσκληρίδια, την υπαραχνοειδή, την ενδοπαρεγχυματική, την παρεγχυματική, την παρεγκεφαλιδική, τη θαλαμική, την ενδοκοιλιακή αιμορραγία και την αιμορραγία χοριοειδούς πλέγματος[6]. Στα τελειόμηνα νεογνά σχετίζεται περισσότερο με τραύμα κατά τον τοκετό, υποξικά ισχαιμικά επεισόδια και με διαταραχές της πηκτικότητας. Οι κατηγορίες της ΕΑ που αφορούν κυρίως τα πρόωρα νεογνά είναι:

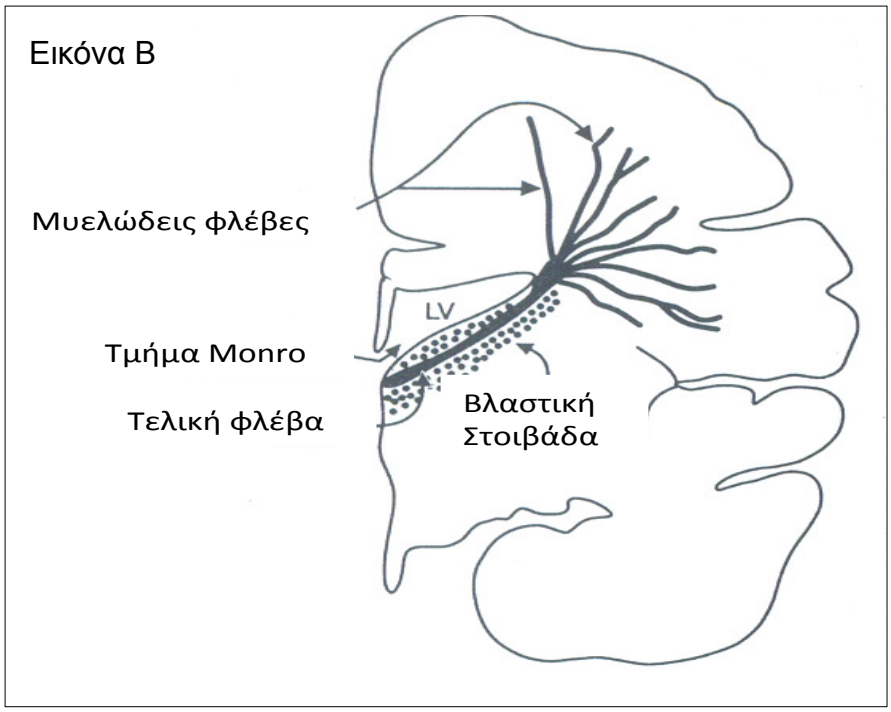
- η ενδοκοιλιακή
- η υπαραχνοειδής
- η παρεγχυματική

Η **ενδοκοιλιακή αιμορραγία** ξεκινάει στη βλαστική στοιβάδα που βρίσκεται υποεπενδυματικά στο έδαφος της πλάγιας κοιλίας, στην κερκοφόρο-θαλαμική εντομή, πίσω από το τρήμα του Monro και αποτελείται από ένα ανώριμο

δίκτυο τριχοειδών και νευρογλοιακών κυττάρων. Η περιοχή αυτή δέχεται προοδευτική ελάττωση του μεγέθους της από 2,5 mm στις 23-24 εβδομάδες κύησης σε 1,4 mm στις 32 εβδομάδες κύησης, ενώ παλινδρομεί πλήρως στις 34 εβδομάδες κύησης μετά τη σύλληψη. Η βλαστική στοιβάδα, που είναι πιο εμφανής μεταξύ 28-32 εβδομάδων, είναι πηγή νευροβλαστών για τον εγκεφαλικό φλοιό και τα βασικά γάγγλια και παρέχει γλοιοβλάστες που θα γίνουν εγκεφαλική ολιγοδενδρογλοία και αστροκύτταρα. Η υποεπενδυματική αιμορραγία συνοδεύεται σε πολύ μεγάλο ποσοστό και από ενδοκοιλιακή αιμορραγία. Συνέπειες της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας αποτελούν η καταστροφή της βλαστικής στοιβάδας, το περικοιλιακό αιμορραγικό έμφρακτο (**ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία**) και ο υδροκέφαλος. Συνοδές παθολογικές καταστάσεις της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας αποτελούν η περικοιλιακή λευκομαλάκυνση και η νέκρωση των νευρώνων της γέφυρας. Η διάγνωση μπορεί να γίνει με αξονική ή μαγνητική τομογραφία ή με υπερηχογράφημα εγκεφάλου.

Εικόνα Α





Εικόνα 2.5: Στην εικόνα Α και Β σχηματικά οι φλέβες στη λευκή ουσία στην περιοχή της βλαστικής στοιβάδας.
Πηγή: Σούμπαση-Γρίβα, 2008[49]

Η παθογένεια της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας είναι πολυπαραγοντική και είναι συνδυασμός ενδοαγγειακών και εξωαγγειακών παραγόντων που συντελούν στη ρήξη των αγγείων. **Οι ενδοαγγειακοί παράγοντες** σχετίζονται με:

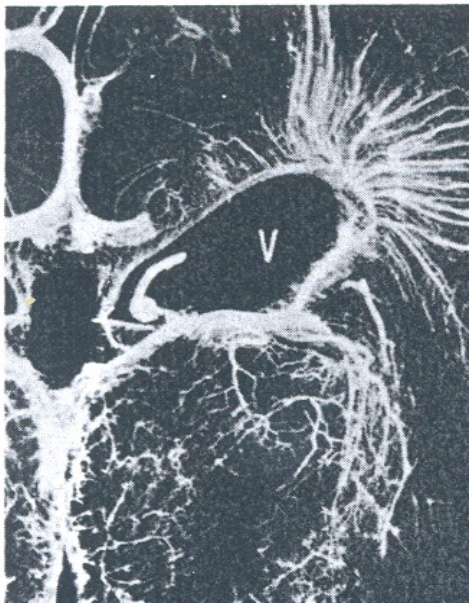
- διαταραχές των αιμοπεταλίων και της πηκτικότητας
- την αύξηση, ελάττωση ή διακυμάνσεις της εγκεφαλικής ροής αίματος λόγω:
  - έλλειψης αυτορύθμισης της εγκεφαλικής αιματικής ροής
  - υποξίας ή υπερκαπνίας που προκαλούν αγγειοδιαστολή
  - αύξησης της αρτηριακής πίεσης λόγω ταχείας έγχυσης κολλοειδών διαλυμάτων
  - επιπλοκών μηχανικού αερισμού
  - επώδυνων χειρισμών
- την αύξηση της εγκεφαλικής φλεβικής πίεσης λόγω της ανατομίας του φλεβικού συστήματος στη βλαστική στοιβάδα (Εικόνα 2.6)

Οι αγγειακοί παράγοντες σχετίζονται με την:

- ανωριμότητα της δομής των αγγείων της βλαστικής στοιβάδας.

- Ευαισθησία των τριχοειδών της βλαστικής στοιβάδας στην ισχαιμία-υποξία

Οι εξωαγγειακοί παράγοντες σχετίζονται με την έντονη ινωδολυτική δραστηριότητα και τη φτωχή στήριξη από τον εξωαγγειακό χώρο[14, 39-41].



Εικόνα 2.6: Εικόνα αγγειογραφίας όπου απεικονίζεται η τελική φλέβα η οποία κάνει μια απότομη κάμψη (σχήμα V), γεγονός που συμβάλει στη δημιουργία φλεβικού εμφράκτου και αυξημένης φλεβικής πίεσης.
Πηγή: Σούμπαση-Γρίβα, 2008[49]

Πίνακας 2.5: Συνοπτικός πίνακας ενδοκοιλιακής αιμορραγίας.

Ορισμός	Η ρήξη των αιμοφόρων αγγείων και η είσοδος αίματος στις κοιλίες του εγκεφάλου
Τύποι	• επισκληρίδια • υποσκληρίδια • υπαραχνοειδή • ενδοπαρεγχυματική • παρεγχυματική • παρεγκεφαλιδική • θαλαμική • ενδοκοιλιακή αιμορραγία • χοριοειδούς πλέγματος
Παθογένεια	• ενδοαγγειακοί παράγοντες • αγγειακοί παράγοντες • εξωαγγειακοί παράγοντες
Συνέπειες	• καταστροφή της βλαστικής στοιβάδας • περικοιλιακό αιμορραγικό έμφρακτο • υδροκέφαλος • νευρολογικές βλάβες • θάνατος
Συνοδές Παθολογικές Καταστάσεις	• περικοιλιακή λευκομαλάκυνση • νέκρωση των νευρώνων της γέφυρας
Ταξινόμηση	• κατά Papile • κατά Volpe

Η **υπαραχνοειδής αιμορραγία** αφορά κυρίως τα πρόωρα νεογνά και είναι φλεβικής προέλευσης κατά βάση σε αντίθεση με τους ενήλικες που είναι αρτηριακής προέλευσης. Πρωτοπαθώς προέρχεται από ρήξη των λεπτών αγγείων του λεπτομηνιγγικού πλέγματος (σπανίως αρτηριών) ή των

γεφυρωτών φλεβών εντός του υπαραχνοειδούς χώρου. Δευτεροπαθώς προέρχεται μετά από υποεπενδυματική ή ενδοκοιλιακή αιμορραγία. Στα τελειόμηνα νεογνά σχετίζεται με τραυματισμό κατά τον τοκετό, ενώ στα πρόωρα σχετίζεται με περιγεννητική ασφυξία. Μικρές εστιακές υπαραχνοειδείς αιμορραγίες είναι συνήθη νεκροτομικά ευρήματα σε πρόωρα νεογνά, άνευ κλινικής σημασία και η αιτιολογία τους είναι κυρίως υποξαιμική. Συνήθως είναι ασυμπτωματική ή προκαλεί ευερεθιστότητα και λήθαργο, συνήθως πριν την εμφάνιση σπασμών. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία είναι οι καλύτερες μέθοδοι διάγνωσης και η πρόγνωση γενικά είναι καλή.

Η **παρεγχυματική αιμορραγία** που αφορά κυρίως τα πρόωρα νεογνά οφείλεται πιο συχνά σε:

- αιμορραγική διάθεση λόγω θρομβοκυττοπενίας
- ανεπάρκεια της βιταμίνης Κ
- συγγενή διαταραχή των παραγόντων πήξης
- ρήξη ανευρύσματος της φλέβας του Γαληνού
- φλεβικό έμφρακτο
- έντονη ανάνηψη στη γέννηση

Κλινικά εμφανίζεται με υποτονία, λήθαργο, σπασμούς και τρόμο. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία υπερτερούν στη διάγνωση ενώ η μακροχρόνια παρακολούθηση της νευροαναπτυξιακής εξέλιξης είναι απαραίτητη.

Η **επισκληρίδια αιμορραγία** είναι εξαιρετικά σπάνια στα νεογνά. Συνήθως προκαλείται από τραυματισμό της μέσης μηνιγγικής αρτηρίας, η οποία είναι αρκετά ευαίσθητη λόγω της ελεύθερης μετακίνησής της. Αίτια αποτελούν η κάκωση ή πτώση του νεογνού κατά τον τοκετό. Διαγιγνώσκεται με αξονική ή μαγνητική τομογραφία και η αντιμετώπισή της περιλαμβάνει παρακέντηση χειρουργική ή με βελόνα. Τα νεογνά με επισκληρίδια αιμορραγία συνήθως φέρουν κάταγμα κρανίου και κεφαλαιμάτωμα.

Η **υποσκληρίδια αιμορραγία** αφορά κυρίως τα όψιμα πρόωρα ή τελειόμηνα νεογνά και προέρχεται από τα παρακάτω πιθανά αίτια:

- τη ρήξη της σκληράς μήνιγγας λόγω μηχανικού στρες κατά τον τοκετό, την κακή τοποθέτηση εμβρυουλκών ή την χρήση αναρροφητικής εμβρυουλκίας
- την κεφαλοπυελική δυσαναλογία με νεογνό μεγάλο για την ηλικία κύησης
- την υπερέκτασης της κεφαλής σε τοκετό με ισχιακή προβολή
- τη μηνιγγίτιδα από αιμόφιλο ινφλουέντζας
- τις συγγενείς θρομβοφιλίες και την έλλειψη της βιταμίνης Κ

Τα κλινικά ευρήματα εξαρτώνται από την έκταση και την εντόπιση της αιμορραγίας (ασυμπτωματική, διογκωμένη πρόσθια πηγή, αύξησξ περιμέτρου κεφαλής, αποκλίνουσες κινήσεις ματιών, σπασμοί, λήθαργος, κώμα, shock). Η αξονική και μαγνητική τομογραφία είναι καλύτερες διαγνωστικοί μέθοδοι σε σχέση με το υπερηχογράφημα του εγκεφάλου ενώ η πρόγνωση στις σοβαρές περιπτώσεις είναι πτωχή.

Η **παρεγκεφαλιδική αιμορραγία** συμβαίνει αυτομάτως ή δευτερογενώς λόγω τραυματισμού. Διάχυτες μικροσκοπικές αιμορραγίες παρατηρούνται σε πρόωρα και συνδυάζονται με υποεπενδυματική ή ενδοκοιλιακή αιμορραγία ή σπάνια με μηνιγγοεγκεφαλίτιδα. Αιμορραγική διάθεση ή σοβαρή Rh ασυμβατότητα είναι δυνατόν να προκαλέσουν μεγάλα πρωτογενή παρεγκεφαλιδικά αιματώματα. Δευτερογενείς αιμορραγίες στην παρεγκεφαλίδα μπορεί να συμβούν λόγω οστεοδιάστασης του ινίου σε ισχιακή προβολή. Η διάγνωση γίνεται υπερηχογραφικά ή με αξονική τομογραφία. Χαρακτηριστικά κλινικά σημεία δεν υπάρχουν. Οι μαζικές αιμορραγίες όμως μπορεί να προκαλέσουν συμπίεση του στελέχους με συνέπεια σπασμούς και καταστολή του αναπνευστικού συστήματος[6,7].

2.3.2 Ταξινόμηση

Στους παρακάτω πίνακες φαίνεται η ταξινόμηση της εγκεφαλικής αιμορραγίας κατά τον Papile (παλαιότερη) και κατά τον Volpe (σύγχρονη)[42,43].

Πίνακας 2.6: Ταξινόμηση ενδοκοιλιακής περικοιλιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας κατά Papile.

Ιου βαθμού	Υποεπενδυματική αιμορραγία
IIου βαθμού	Ενδοκοιλιακή αιμορραγία χωρίς διάταση των κοιλιών
IIIου βαθμού	Ενδοκοιλιακή αιμορραγία με διάταση των κοιλιών
IVου βαθμού	Ενδοκοιλιακή και ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία

Πίνακας 2.7: Ταξινόμηση ενδοκοιλιακής περικοιλιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας κατά Volpe.

Ιου βαθμού	Αιμορραγία υποεπενδυματικής στοιβάδας χωρίς ή με ελάχιστο ενδοκοιλιακό αίμα καταλαμβάνοντας <10% της έκτασης της κοιλίας
IIου βαθμού	Υποεπενδυματική ή ενδοκοιλιακή αιμορραγία που καταλαμβάνει το 10-50% της έκτασης της κοιλίας
IIIου βαθμού	Υποεπενδυματική και ενδοκοιλιακή αιμορραγία που καταλαμβάνει >50% της έκτασης της κοιλίας και προκαλεί οξεία διάταση
IIIου βαθμού με περικοιλιακό αιμορραγικό έμφρακτο	III βαθμού με περικοιλιακό αιμορραγικό έμφρακτο – συνυπάρχει αυξημένη ηχογένεια στην λευκή ουσία

2.3.3 Επιδημιολογία

Τα παρακάτω επιδημιολογικά δεδομένα προέρχονται από την τελευταία δεκαετία (2010-2020) και αφορούν μόνο πρόωρα νεογνά. Το 80% της ΕΑ συμβαίνει τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής του νεογνού[23, 39, 41, 44-48].

Πίνακας 2.8: Συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας σε πρόωρα νεογνά.

Συγγραφέας	Συχνότητα Εμφάνισης ΕΑ
Ballabh, 2010	45% σε νεογνά 500-750 γρ
Robinson, 2012	15-20% σε νεογνά <1500γρ
Ballabh, 2014	σε 12.000 πρόωρα/έτος στις ΗΠΑ
Szpecht et al, 2016	15-20% σε νεογνά <32 εβδ.
Coskun et al, 2017	10-20% των πρόωρων
Poryo et al, 2018	15-25% σε νεογνά <32 εβδ.
Novak et al, 2018	32% σε νεογνά <28 εβδ. και <1500γρ
Al- Mouqdad et al, 2019	13-27% των πρόωρων στη Σαουδική Αραβία

2.3.4 Συμπτωματολογία

Η εγκεφαλική αιμορραγία σε ήπιους βαθμούς (I-II βαθμού) έχει κλινικά βουβή συνδρομή, για αυτό και ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη και να θέτει υποψίες. Με σταδιακή επιδείνωση της αιμορραγίας πιθανώς να παρατηρηθεί μεταβολή του επιπέδου συνείδησης, της κινητικότητας και υποτονία. Σε καταστροφική επιδείνωση τα συνοδά κλινικά συμπτώματα είναι:

- υποτονία
- κώμα
- σπασμοί
- λήθαργος
- σοκ
- θέση απεγκεφαλισμού
- κόρες που δεν αντιδρούν στο φως
- χαλαρή τετραπληγία
- προπέτεια της πρόσθιας πηγής
- ταχεία αύξηση περιμέτρου κεφαλής
- παθολογικές κινήσεις ματιών
- υπόταση

- βραδυκαρδία
- αναπνευστική δυσχέρεια
- άπνοιες
- διαταραχές θερμορύθμισης
- μεταβολική οξέωση
- ανωμαλίες της γλυκόζης και της ομοιόστασης του ύδατος
- πτώση της αιμοσφαιρίνης[6, 14, 23, 39]

2.3.5 Περιγεννητικοί Παράγοντες Κινδύνου – Μέτρα Πρόληψης

Οι περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου είναι πολλαπλοί και αναφέρονται παρακάτω στον πίνακα 2.9 μαζί με τα μέτρα πρόληψης αυτών[6, 23, 39, 41,45-47].

Πίνακας 2.9: Περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου και μέτρα πρόληψης για εγκεφαλική αιμορραγία.

Περιγεννητικοί Παράγοντες Κινδύνου	**Μέτρα Πρόληψης**
• συνεχείς αναρροφήσεις από τους αεραγωγούς	• αποφυγή συστηματικών αναρροφήσεων, ειδικά ενδοτραχειακά
• υπερκαπνία • υποξία • σοβαρή οξέωση	• αξιοποίηση με τον καλύτερο τρόπο του μηχανικού αερισμού
• μη συγχρονισμένος μηχανικός αερισμός	• υποβοηθούμενος/ελεγχόμενος μηχανικός αερισμός (assist/control ventilation) • χρήση μεθόδων μηχανικού αερισμού με έναν αριθμό υποχρεωτικών αναπνοών, συγχρονισμένων με τις αναπνευστικές προσπάθειες του νεογνού (synchronized mandatory ventilation modes)

• πνευμοθώρακας • υψηλή πίεση στο μηχανικό αερισμό	• ήπιος μηχανικός αερισμός
• ανοικτός αρτηριακός πόρος	• ινδομεθακίνη • ιβουπροφαίνη • παρακεταμόλη
• ταχεία έγχυση κολλοειδών ή υπέρτονων διαλυμάτων	• αργή έγχυση σε παρατεταμένη χρονική περίοδο
• υπόταση • υπέρταση	• στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης του νεογνού και σωστή ρύθμιση αυτής
• ανεξήγητη αναιμία • θρομβοκυττοπενία • διάχυτη ενδαγγειακή πήξη • αφαιμαξομετάγγιση	• χορήγηση βιταμίνης Κ • χορήγηση παραγώγων αίματος
• πρόωρος τοκετός	• πρόληψη πρόωρου τοκετού • χορήγηση κορτικοστεροειδών προγεννητικά • μεταφορά της μητέρας σε νοσοκομείο με ΜΕΝΝ σε περίπτωση επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού • καθυστερημένη απολίνωση ομφάλιου λώρου

• σοβαρό σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας	• εξατομικευμένη αντιμετώπιση και υποστηρικτικά μέτρα
• σοβαρή αφυδάτωση	
• σηψαιμία	
• χοριοαμνιονίτιδα	
• έντονη ανάνηψη στη γέννηση	
• σπασμοί	
• έντονοι χειρισμοί κατά την περιποίηση του νεογνού	
• υπογλυκαιμία	
• υποθερμία	

2.3.6 Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση της ΕΑ αφορά κυρίως την κατάσταση όπου παρουσιάζεται μεθαιμορραγική κοιλιακή διάταση. Η προοδευτική διάταση των κοιλιών του εγκεφάλου οφείλεται σε διαταραχή της κυκλοφορίας ή/και της αποχέτευσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Τα μέτρα αντιμετώπισης είναι υποστηρικτικά και επεμβατικά και στοχεύουν στην μείωση της ενδοκράνιας πίεσης με απώτερο σκοπό την προστασία του εγκεφάλου από μόνιμη βλάβη και νευρολογικές διαταραχές[6,39,49].

Στα υποστηρικτικά μέτρα περιλαμβάνονται:

- ρύθμιση και διατήρηση της αρτηριακής πίεσης
- θερμορρύθμιση
- ρύθμιση των μεταβολικών διαταραχών
- κατάλληλος μηχανικός αερισμός

Στα επεμβατικά μέτρα περιλαμβάνονται:

- επανειλημμένες εκκενωτικές οσφυονωτιαίες παρακεντήσεις
- κοιλιακή παρακέντηση
- εξωτερική κοιλιακή παροχέτευση
- παρακέντηση υποδόριας δεξαμενής
- ενδοσκοπική τρίτη κοιλιοστομία
- τοποθέτηση μόνιμης βαλβίδας κοιλιοπεριτοναϊκής παροχέτευσης

2.4 Υποξική Ισχαιμική Εγκεφαλοπάθεια – Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE)

2.4.1 Ορισμός - Παθοφυσιολογία

Ως **περιγεννητική ασφυξία** ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία διαταράσσεται η ανταλλαγή των αερίων αίματος στον πλακούντα που οδηγεί σε προοδευτική υποξία, υπερκαπνία και μεταβολική οξέωση. Εάν η υποξία παραταθεί ή είναι αρκετά σοβαρή, καταστέλλεται η λειτουργία του μυοκαρδίου και ελαττώνεται η αιμάτωση του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα ισχαιμία.

Η **υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια (ΥΙΕ)** αφορά κυρίως όψιμα πρόωρα ή τελειόμηνα νεογνά. Αποτελεί υποσύνολο της νεογνικής εγκεφαλοπάθειας (ΝΕ) και μπορεί να προκύψει από την περιγεννητική ασφυξία. Η ΝΕ ορίζεται κλινικά ως η διαταραχή της νευρολογικής λειτουργίας που αποδεικνύεται από τη δυσκολία στη διατήρηση της αναπνοής, την υποτονία, το επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, τα υποτονικά ή απόντα πρωτογενή αντανακλαστικά, τους σπασμούς και την αδυναμία σίτισης. Η ΝΕ δεν υποδηλώνει ΥΙΕ, είναι όμως η προτιμώμενη ορολογία για να περιγράψει ένα υποτονικό νεογέννητο από οποιαδήποτε αιτία κατά τη στιγμή της γέννησης. Η ΝΕ μπορεί να αντιπροσωπεύει μια μεταβολική διαταραχή, μια λοίμωξη, έκθεση σε ναρκωτικές ουσίες ή νεογνικό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Τα συχνότερα αίτια της YIE είναι ενδομήτρια και τα παθολογικά νευρολογικά ευρήματα είναι παρόντα από τις πρώτες 48 ώρες ζωής, μετά από ενδείξεις εμβρυϊκής ή νεογνικής δυσπραγίας. Στις ενδείξεις αυτές περιλαμβάνονται οι διαταραχές του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού, το κεχρωσμένο αμνιακό υγρό, η βαριά μεταβολική οξέωση στην ομφαλική αρτηρία και το χαμηλό Apgar Score[6, 49].

Προκειμένου να θεωρηθεί ένα υποξαιμικό-ισχαιμικό περιστατικό οξύ κατά τη διάρκεια του τοκετού και να μπορεί να συσχετισθεί με εγκεφαλική παράλυση, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (American Academy of Pediatrics, AAP) και το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων-Γυναικολόγων (American College of Obstetrics and Gynecology, ACOG) ορίζουν τέσσερα βασικά κριτήρια που πρέπει να πληρούνται[50]:

1. Apgar Score μικρότερο από 5 στο 5ο και 10ο λεπτό.
2. Αποδεδειγμένη μεταβολική οξέωση σε αέριο αίματος που ελήφθη από την ομφαλική αρτηρία κατά τον τοκετό (pH <7 και έλλειμμα βάσης ≥12 mmol/L).
3. Πρώιμη νευρο-απεικόνιση με αποδεικτικά στοιχεία οξείας εγκεφαλικής βλάβης συμβατά με υποξία-ισχαιμία σε νεογνά με ΗΚ ≥35 εβδομάδων, μετά το 1ο 24ωρο ζωής, σε μαγνητική τομογραφία ή μαγνητική φασματοσκοπία.
4. Παρουσία πολυοργανικής ανεπάρκειας (καρδιαγγειακές / ηπατικές / νεφρικές / γαστρεντερικές / αιματολογικές / μεταβολικές διαταραχές) ως συνέπεια της YIE.

Περιγεννητικοί παράγοντες που συμβάλλουν και υποδηλώνουν οξύ υποξικό ισχαιμικό επεισόδιο είναι:

1. Ένα απρόσμενο υποξικό συμβάν που εμφανίζεται αμέσως πριν ή κατά τη διάρκεια του τοκετού, όπως ρήξη μήτρας, σοβαρή αποκόλληση πλακούντα, πρόπτωση ομφαλίδος, εμβολή από αμνιακό υγρό της μητέρας, καρδιαγγειακή καταπληξία της μητέρας, μεγάλη απώλεια

αίματος από το έμβρυο λόγω εμβρυομητρικής μετάγγισης ή ρήξη προδρομικών αγγείων.

2. Καρδιοτοκογραφικά ευρήματα συμβατά με οξύ περιγεννητικό περιστατικό υποξίας, ενώ το καρδιοτοκογράφημα ήταν προηγουμένως φυσιολογικό.
3. Ενδείξεις εγκεφαλικής βλάβης που προκύπτουν από απεικονιστικές μεθόδους, συμβατά χρονικά και τυπικά με οξύ περιστατικό υποξίας περιγεννητικά ή κατά τον τοκετό.
4. Αποκλεισμός άλλων αναγνωρίσιμων αιτιών που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην ΥΙΕ, όπως τραύμα, διαταραχές πηκτικότητας, μολυσματικές καταστάσεις ή γενετικές διαταραχές.

Τέλος, αναφέρετε ότι η σπαστική τετραπληγία ή η δυσκινητική εγκεφαλική παράλυση είναι οι μόνες νευρολογικές βλάβες που μπορούν να αποδωθούν σε οξύ υποξικό-ισχαιμικό επεισόδιο κατά τον τοκετό[50,51].

Παθοφυσιολογία

Η σοβαρότητα ενός υποξικού επεισοδίου εξαρτάται από:

- την διάρκεια της υποξίας
- την έντασή του (υποξαιμία, υποξία, ισχαιμία)
- την ηλικία κύησης του εμβρύου/νεογνού

Η παθοφυσιολογία της υποξικής-ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας είναι αρκετά περίπλοκη και βασίζεται στους παρακακάτω μηχανισμούς:

Α. Προσαρμοστικοί μηχανισμοί του εμβρύου-νεογνού στην ασφυξία

Το ώριμο έμβρυο αντιδρά στην ασφυξία με ανακατανομή του αίματος για να εξασφαλίσει ικανοποιητική αιμάτωση και οξυγόνωση στην καρδιά, τον εγκέφαλο και τα επινεφρίδια. Το γεγονός αυτό επιβαρύνει την αιμάτωση άλλων οργάνων, όπως των νεφρών, του ήπατος, του εντέρου και των πνευμόνων. Εάν η υποξία παραταθεί, τότε ελαττώνεται η λειτουργικότητα του μυοκαρδίου και η καρδιακή παροχή, με αποτέλεσμα να επέρχεται ισχαιμία σε

όλα τα όργανα, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου, ή ακόμα και θάνατος.

Β. Ανωριμότητα του μηχανισμού αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής αιματικής ροής

Η εγκεφαλική αιματική ροή στα πρόωρα νεογνά εξαρτάται άμεσα από τις διακυμάνσεις της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, σε αντίθεση με τα τελειόμηνα νεογνά και τους ενήλικες στους οποίους η εγκεφαλική αιματική ροή διατηρείται σταθερή ανεξαρτήτως της αρτηριακή πίεσης. Η αγγειακή αυτορρύθμιση του εγκεφάλου ανεπαρκεί κυρίως λόγω προωρότητας αλλά και σε καταστάσεις υποξίας, υπερκαπνίας και οξέωσης. Σε παρατεινόμενη ασφυξία, ελαττώνεται η καρδιακή παροχή με αποτέλεσμα υπόταση, από την οποία προκαλείται εγκεφαλική ισχαιμία λόγω της απώλειας της αγγειακής αυτορύθμισης του εγκεφάλου.

Γ. Μηχανισμοί βλάβης σε κυτταρικό επίπεδο

Οι κύριοι μηχανισμοί που οδηγούν σε βλάβη των εγκεφαλικών κυττάρων είναι δύο:

1. **Η πρωτογενής ενεργειακή ανεπάρκεια:** Κατά τη διάρκεια φυσιολογικών συνθηκών, ο ανθρώπινος εγκέφαλος έχει υψηλή απαίτηση σε οξυγόνο και γλυκόζη που συνήθως χρησιμοποιούνται στην οξειδωτική φωσφορυλίωση για την παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης (Adenosin Triphosphate, ATP). Κατά τη διάρκεια ενός υποξικού-ισχαιμικού επεισοδίου, η οξειδωτική φωσφορυλίωση μειώνεται ταχέως, η παραγωγή ATP σταματά και τελικά οι νευρώνες οδηγούνται σε πρωτογενή ενεργειακή ανεπάρκεια. Λόγω λοιπόν του αναερόβιου μεταβολισμού και εξάντλησης των αποθεμάτων γλυκόζης και ATP, απελευθερώνονται διεγερτικά αμινοξέα (γλουταμικό, ασπαρτικό) που ενεργοποιούν μετασυναπτικούς διαύλους, συνδεόμενα με ειδικούς υποδοχείς, τους α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλο-4-ισοξαζολοπροπιονικού οξέος (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) και N-μεθυλ-D-ασπαρτικού οξέος (N-methyl-D-asparate, NMDA). Οι πρώτοι επιτρέπουν τη ταχεία είσοδο Na, οι δεύτεροι Na και Ca. Η ενδοκυττάρια αύξηση του κυτταροπλασματικού Ca, λόγω της διέγερσης των NMDA υποδοχέων,

η εισροή Ca μέσω ευαίσθητων στα δυναμικά διαύλων, η αναστολή της δράσης μεταφορέων Ca και η απελευθέρωση Ca από τα μιτοχόνδρια και το ενδοπλασματικό δίκτυο, οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο με αποτέλεσμα να θεωρείται το πρωταρχικό γεγονός της ισχαιμικής νευρωνικής βλάβης. Κατά τη διάρκεια του υποξικού-ισχαιμικού επεισοδίου το έμβρυο είναι σε θέση να διατηρήσει έναν προσωρινό βαθμό ομοιόστασης μειώνοντας την μη υποχρεωτική κατανάλωση ενέργειας με σκοπό να ευνοήσει την καρδιά, τον εγκέφαλο και τα επινεφρίδια, να καταστείλει τη νευρωνική δραστηριότητα και να διατηρήσει την αναερόβια αναπνοή για σύντομο όμως χρονικό διάστημα.

2. **Η δευτεροπαθής ενεργειακή ανεπάρκεια:** Η εγκεφαλική αιματική ροή αποκαθίσταται στην φάση επανοξυγόνωσης-επαναιμάτωσης, ενδομητρίως ή μέσω καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης αμέσως μετά τη γέννηση, με την ομαλοποίηση του εγκεφαλικού μεταβολισμού εντός 2-3 ωρών μετά το επεισόδιο. Ακολουθεί μια λανθάνουσα φάση που διαρκεί περίπου 6-15 ώρες, κατά την οποία ο αερόβιος μεταβολισμός επιστρέφει στα βασικά επίπεδα αλλά ξεκινά η δευτερογενής φλεγμονή που χαρακτηρίζεται από μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και εκκινά έναν καταρράκτη κυτταρικής απόπτωσης. Χωρίς παρέμβαση, η λανθάνουσα φάση μπορεί να προχωρήσει σε δευτεροπαθή ενεργειακή ανεπάρκεια, την λεγόμενη «καθυστερημένη φάση νευρωνικού τραυματισμού», η οποία χαρακτηρίζεται από κυτταρική διεγερσιμοτοξικότητα, οξειδωτική βλάβη και νευρωνικό θάνατο μέσα σε 3 ημέρες[6,49,52,53] .

Πίνακας 2.10: Συνοπτικός πίνακας υποξικής - ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας.

Ορισμός	Η υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια αποτελεί υποσύνολο της νεογνικής εγκεφαλοπάθειας και μπορεί να προκύψει από την περιγεννητική ασφυξία
Παθογένεια	• προσαρμοστικοί μηχανισμοί του εμβρύου-νεογνού στην ασφυξία • ανωριμότητα του μηχανισμού αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής αιματικής ροής • μηχανισμοί βλάβης σε κυτταρικό επίπεδο
Συνέπειες	• πολυοργανική ανεπάρκεια • νευρολογικές βλάβες • σπαστική τετραπληγία • δυσκινητική εγκεφαλική παράλυση • θάνατος
Συνοδές Παθολογικές Καταστάσεις	• περικοιλιακή λευκομαλάκυνση
Ταξινόμηση	• κατά Sarnat και Sarnat

2.4.2 Ταξινόμηση

Σύμφωνα με την τροποποιημένη ταξινόμηση κατά Sarnat και Sarnat (Πίνακας 2.9)[54], στα νεογνά με ΗΚ >35 εβδομάδων, διακρίνονται τρεις βαθμοί βαρύτητας της υποξικής-ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας: η ήπια, η μέτρια και η σοβαρή. Η ήπιας βαρύτητας ΥΙΕ χαρακτηρίζεται από ευερεθιστότητα, φυσιολογικό μυϊκό τόνο και τα συμπτώματα διαρκούν λιγότερο από 24 ώρες. Η μέτριας βαρύτητας ΥΙΕ χαρακτηρίζεται από λήθαργο, υποτονία και μειωμένη δραστηριότητα. Σπασμοί συχνά συνυπάρχουν, ενώ τα συμπτώματα

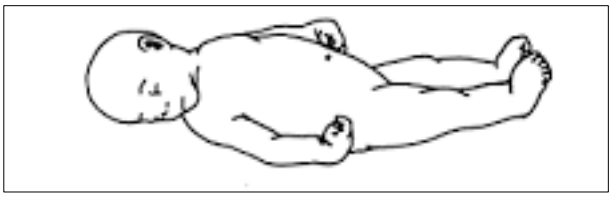
διαρκούν περισσότερο από 5 ημέρες. Η σοβαρής βαρύτητας ΥΙΕ χαρακτηρίζεται από κώμα, σοβαρή υποτονία και απουσία αυτόματης δραστηριότητας. Οι σπασμοί εμφανίζονται από το 1ο 24ωρο, είναι παρατεταμένοι και ανθεκτικοί στη θεραπεία, ενώ τα συμπτώματα διαρκούν πάνω από μια εβδομάδα.

Πίνακας 2.11: Τροποποιημένα κριτήρια κατά Sarnat υποξικής - ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας για νεογνά με ΗΚ >35 εβδομάδων.

Κριτήρια Αξιολόγησης	Βαρύτητα της Εγκεφαλοπάθειας Καταγραφή της βαρύτητας κάθε 1 ώρα για τις πρώτες 6 ώρες ζωής του νεογνού			
	Φυσιολογικό	**Ήπια Βαρύτητα**	**Μέτρια Βαρύτητα**	**Σοβαρή Βαρύτητα**
Επίπεδο Συνείδησης	σε εγρήγορση/ διεγείρεται καταλλήλως	ευερεθιστότητα	σε λήθαργο	δεν ανταποκρίνεται/σε κώμα
Αυθόρμητη Δραστηριότητα	φυσιολογική	φυσιολογική ή αυξημένη	μειωμένη	απούσα
Στάση Σώματος	φυσιολογική	φυσιολογική	περιφερική κάμψη/πλήρης έκταση	απεγκεφαλισμού
Μυϊκός Τόνος	φυσιολογικός	φυσιολογικός ή υπερτονία σε κορμό και άκρα	υποτονία εντοπισμένη ή γενικευμένη	απών
Αντανακλαστικό του Θηλασμού	φυσιολογικό	φυσιολογικό ή ασθενείς θηλαστικές κινήσεις	αναποτελεσματικές θηλαστικές κινήσεις	απούσες θηλαστικές κινήσεις
Αντανακλαστικό του Εναγκαλισμού	έντονο	έντονο ή αδρό	ατελές	απόν
Αυτόνο Νευρικό Σύστημα	ισοκορία και αντιδρούσες στο φως, φυσιολογικός ρυθμός αναπνοών	ισοκορία και αντιδρούσες στο φως, φυσιολογικός ρυθμός αναπνοών	κόρες σε μύση, βραδυκαρδία ή περιοδική/ανώμαλη αναπνοή	ανισοκορία, κόρες μη αντιδρώσες, μεταβαλλόμενος καρδιακός ρυθμός ή άπνοια



Εικόνα 2.7: Νεογνική υποτονία.
Πηγή: https://medlineplus.gov



Εικόνα 2.8: Στάση απεγκεφαλισμού.
Πηγή: https://fn3.sites.medinfo.ufl.edu

2.4.3 Επιδημιολογία

Τα παρακάτω επιδημιολογικά δεδομένα προέρχονται από την τελευταία δεκαετία (2010-2020) και αφορούν νεογνά με YIE, δίνοντας έμφαση σε στοιχεία που αφορούν τα πρόωρα[55-61].

Πίνακας 2.12: Συχνότητα εμφάνισης υποξικής - ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας στα νεογνά.

Συγγραφέας	ΗΚ	Συχνότητα Εμφάνισης ΥΙΕ (ανά γεννήσεις ζώντων νεογνών)
Kurinczuk et al, 2010	37εβδ. ≤	1.5/1000
Douglas-Escobar et al, 2015	37εβδ. ≤	• 8/1000 (αναπτυγμένες χώρες) • 26/1000 (αναπτυσσόμενες χώρες)
Chalak et al, 2012	33-35 εβδ.	5/1000
Jacobs et al, 2013	31-36 εβδ.	1-2/1000
Dixon et al, 2015	36 εβδ. ≤	2-3/1000 (ΗΠΑ)
Gale et al, 2017	22-42 εβδ.	2.6/1000 (Ηνωμένο Βασίλειο)
Arnaez et al, 2018	35εβδ. ≤	0.77/1000 (Ισπανία)

2.4.4 Συμπτωματολογία - Υποστηρικτικά Μέτρα Αντιμετώπισης

Η συμπτωματολογία μεταξύ των τελειόμηνων και πρόωρων νεογνών στην ΥΙΕ μπορεί να είναι παρόμοια, όμως η κλινική εικόνα του πρόωρου μπορεί να διαφέρει. Ανάμεσα στα τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά υπάρχουν σημαντικές διαφορές όπως ότι:

• Τα ποσοστά νευροαναπτυξιακής βλάβης λόγω ΥΙΕ είναι υψηλότερα στα πρόωρα νεογνά λόγω ευπάθειας του εγκεφάλου τους.

• Τα νευρολογικά γνωρίσματα στα πρόωρα νεογνά διαφέρουν από τα τελειόμηνα.

• Τα πρόωρα νεογνά με μέτρια οξέωση αρχικά εμφανίζουν καλή κλινική εικόνα, συνήθως, με αποτέλεσμα να λαμβάνουν λιγότερες παρεμβάσεις σε σχέση με τα τελειόμηνα νεογνά που φέρουν τον ίδιο βαθμό οξέωσης.

• Υπάρχουν χαρακτηριστικές περιοχές στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο του πρόωρου νεογνού με επιλεκτική ευαισθησία.
• Οι επιληπτικές κρίσεις σε πρόωρα νεογνά με ΥΙΕ υποδηλώνουν βαρύτερη πρόγνωση σε σχέση με τα τελειόμηνα[62].

Η συμπτωματολογία εξαρτάται από την ΗΚ του νεογνού, τη χρονική στιγμή εμφάνισης του υποξικού-ισχαιμικού επεισοδίου και τη βαρύτητα της βλάβης. Το υποξικό-ισχαιμικό επεισόδιο είναι δυνατόν να επηρεάσει την λειτουργία πολλών οργάνων με αποτέλεσμα την εμφάνιση διαταραχών από πολλά συστήματα του οργανισμού. Για την διάγνωση της ΥΙΕ, η συμπτωματολογία πρέπει να συνοδεύεται από λεπτομερές μαιευτικό ιστορικό και νευρολογική εξέταση. Αναλυτικά, η συμπτωματολογία μαζί με τα υποστηρικτικά μέτρα αντιμετώπισης αναφέρονται παρακάτω στον πίνακα 2.13[6, 49, 54]:

Πίνακας 2.13: Συμπτωματολογία και υποστηρικτικά μέτρα αντιμετώπισης της ΥΙΕ από τα διάφορα συστήματα του οργανισμού.

Σύστημα	Συμπτωματολογία	Υποστηρικτικά Μέτρα Αντιμετώπισης
Κεντρικό Νευρικό Σύστημα	• έμφρακτο εγκεφάλου • εγκεφαλική αιμορραγία • σπασμοί • εγκεφαλικό οίδημα • υποτονία • υπερτονία	• συνεχής καταγραφή με ηλεκτροεγκεφαλογράφημα για 96 ώρες • θεραπευτική υποθερμία αν πληρούνται τα κριτήρια • φαρμακευτική αντιμετώπιση σπασμών • συνεχής παρακολούθηση με monitor • ωριαία καταγραφή ζωτικών σημείων και κριτηρίων σταδιοποίησης κατά Sarnat • αποφυγή υπερθερμίας • μεταφορά σε ΜΕΝΝ (αν δεν έχει γίνει ήδη εισαγωγή)

Κυκλοφορικό	• διάχυτη ενδαγγειακή πήξη • θρόμβωση • θρομβοπενία • πολυκυτταραιμία • ισχαιμία μυοκαρδίου • ελαττωμένη συσταλτικότητα καρδιάς • ανεπάρκεια τριγλώχινας βαλβίδας • υπόταση • αρρυθμίες	• εργαστηριακές εξετάσεις για έλεγχο πηκτικότητας • χορήγηση βιταμίνης K • χορήγηση παραγώγων αίματος • ρύθμιση και διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα • χορήγηση ινότροπων φαρμάκων • προγραμματισμός απεικόνισης καρδιάς με υπερηχοκαρδιογράφημα • έλεγχος ισοζυγίου χορηγούμενων ενδοφλέβιων υγρών • αποφυγή υπογκαιμίας
Ουροποιητικό	• οξεία σωληναριακή νέκρωση νεφρών • φλοιϊκή νέκρωση νεφρών • ατονία ουροδόχου κύστης • πολυουρία • αιματουρία • νεφρική ανεπάρκεια	• έλεγχος ισοζυγίου χορηγούμενων ενδοφλέβιων υγρών • εργαστηριακές εξετάσεις για έλεγχο λειτουργίας νεφρών • χορήγηση ενδοφλεβίως NaCl 0.9% για αύξηση του όγκου του αίματος • αποφυγή νεφροτοξικών φαρμάκων • χορήγηση ινότροπων φαρμάκων • καθετηριασμός ουροδόχου κύστεως • μέτρηση επιπέδων φαρμάκων

Αναπνευστικό	• υποξαιμία • πνευμονική υπέρταση • πνευμονική αιμορραγία • σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας	• μηχανική υποστήριξη της αναπνοής με αποφυγή υπεροξίας και υποκαπνίας
Πεπτικό	• υπολευκωματιναιμία • χολόσταση • διάτρηση εντέρου • έλκη εντέρου με αιμορραγία • νέκρωση εντέρου • δυσανοχή σίτισης	• εργαστηριακές εξετάσεις για τον έλεγχο ηπατικής λειτουργίας • παρεντερική διατροφή για το χρονικό διάστημα της θεραπευτικής υποθερμίας • εντερική σίτιση προσεκτικά καθώς υπάρχει κίνδυνος ΝΕΚ • το μητρικό γάλα είναι ιδανικό
Μεταβολικές Διαταραχές	• υπονατριαιμία • υπασβεστιαιμία • υπομαγνησιαιμία • υπερ/υπογλυκαιμία • μυοσφαιρινουρία • γαλακτική οξέωση • διαταραχές στη θερμορύθμιση	• διόρθωση ηλεκτρολυτικών/μεταβολικών διαταραχών • διατήρηση επιπέδων γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα
Ενδοκρινικό	• αιμορραγία επινεφριδίων	
Καλυπτήριο	• υποδόρια νέκρωση λίπους	

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι νεογνικοί σπασμοί έχουν πολλαπλούς τύπους και ισοδύναμα που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Επιγραμματικά είναι:

- Γενικευμένοι σπασμοί
- Πολυεστιακοί σπασμοί
- Εστιακοί σπασμοί
- Μυοκλονικοί σπασμοί
- Τονικοί σπασμοί
- Ισοδύναμα σπασμών: οφθαλμικές κινήσεις και τινάγματα, καθηλωμένοι παρατεταμένα ανοιχτοί οφθαλμοί, μασητικές κινήσεις, κωπηλατικές ή κολυμβητικές κινήσεις, άλλες κινήσεις του στόματος, της γλώσσας ή της παρειάς, απνοϊκές κρίσεις.

2.4.5 Περιγεννητικοί Παράγοντες Κινδύνου

Οι περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη YIE του νεογνού είναι πολλαπλοί και αναφέρονται παρακάτω στον πίνακα 2.14[6, 23, 49, 63].

Πίνακας 2.14: Περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη υποξικής - ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας.

Προγεννητικοί	• σακχαρώδης διαβήτης κύησης • προεκλαμψία/εκλαμψία • καρδιαγγειακή καταπληξία της μητέρας • σοβαρή υπόταση μητέρας • σοβαρή αναιμία μητέρας • τραυματισμός μητέρας • χαμηλό μορφωτικό επίπεδο μητέρας και ηλικία <20 ετών • απουσία προηγούμενης κύησης (πρωτοτόκες μητέρες) • ελλιπής προγεννητική παρακολούθηση της κύησης • ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης • σοβαρή αποκόλληση πλακούντα • προδρομικός πλακούντας • ρήξη προδρομικών αγγείων • εμβρυομητρική μετάγγιση • εμβρυοεμβρυϊκή μετάγγιση
Κατά τον Τοκετό	• ρήξη μήτρας • ρήξη ομφάλιου λώρου • αληθής κόμβος ομφάλιου λώρου • πρόπτωση ομφαλίδος • σοβαρή αποκόλληση πλακούντα • τετενικές συστολές της μήτρας • κεχρωσμένο αμνιακό υγρό • δυστοκία ώμων • καρδιαγγειακή καταπληξία της μητέρας • εμβολή της μητέρας από αμνιακό υγρό • εργώδης τοκετός • τοκετός εκτός νοσοκομείου

Μεταγεννητικοί Νεογνική Περίοδος	• αιμορραγία μετά από ρήξη σπλήνα/ήπατος • σοβαρή ενδοκρανιακή αιμορραγία • βαρειά αναιμία • σοβαρή παραμένουσα εμβρυική κυκλοφορία • συγγενής καρδιοπάθεια • καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια

2.4.6 Πρόληψη – Αντιμετώπιση

Όσον αφορά την **πρόληψη και αντιμετώπιση** της YIE, κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφορες νευροπροστατευτικές στρατηγικές, με τις περισσότερες όμως να βρίσκονται ακόμα σε ερευνητικό επίπεδο. Τα στοιχεία που έχουν ερευνηθεί αφορούν είτε την προγεννητική είτε την μεταγεννητική περίοδο και παρουσιάζονται παρακάτω [59, 64-66]:

Πίνακας 2.15: Νευροπροστατευτικά στοιχεία ΥΙΕ σε ερευνητικό επίπεδο.

Προγεννητική Περίοδος	**Μεταγεννητική Περίοδος**
ν-ακετυλοκυστεΐνη	ν-ακετυλοκυστεΐνη
μελατονίνη	μελατονίνη
πολυφαινόλες	πολυφαινόλες
βιταμίνη C και E	βιταμίνη C και E
αλλοπουρινόλη	αλλοπουρινόλη
ευγενές αέριο «Ξένο»	ευγενές αέριο «Ξένο»
τετραυδροβιοπτερίνη	λίθιο
θειικό μαγνήσιο	μεμαντίνη
αναστολείς συνθετασών μονοξειδίου του αζώτου	τοπιραμάτη
	βλαστοκύτταρα
	προφυλακτικά βαρβιτουρικά μαζί με θεραπευτική υποθερμία
	ερυθροποιητίνη μαζί με θεραπευτική υποθερμία
	ενταραβόνη
	οστεοποντίνη
	ιντερφερόνη β
	ανταγωνιστές των υποδοχέων NMDA
	αναστολείς των διαύλων ασβεστίου

Τεκμηριωμένη αντιμετώπιση σε ισχύ[54, 64]**:**

1. Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, λήψη αερίων αίματος από αγγεία του ομφάλιου λώρου, λήψη αρτηριακού αερίου αίματος από το νεογνό εντός 1ης ώρας ζωής
2. Κλινική αξιολόγηση εγκεφαλοπάθειας με τα κριτήρια κατά Sarnat, συνεχής παρακολούθηση με monitor (καρδιακή συχνότητα, αναπνοές, SpO_2), ωριαία καταγραφή ζωτικών σημείων, αποφυγή υπερθερμίας και μεταφορά σε επίπεδο εντατικής νοσηλείας
3. Υποστηρικτικά μέτρα αντιμετώπισης (προαναφέρονται στον πίνακα 2.13)
4. Λήψη εργαστηριακών εξετάσεων
5. Έναρξη ενδοφλέβιας αντιβιωτικής αγωγής
6. Υπερηχογράφημα εγκεφάλου αν είναι εφικτό για να αποκλειστούν συγγενείς ανωμαλίες εγκεφάλου, όγκοι και εγκεφαλική αιμορραγία
7. Θεραπευτική υποθερμία σε μέτρια ή σοβαρή ΥΙΕ αν πληρούνται τα κριτήρια, με έναρξη αυτής εντός 6 ωρών από τη γέννηση

Πίνακας 2.16: Κριτήρια θεραπευτικής υποθερμίας.

Κριτήρια Ένταξης	• Αποδεδειγμένη περιγεννητική ασφυξία με την πλήρωση ενός τουλάχιστον εκ των παρακάτω: ➢ Apgar Score ≤5 στο 5ο και 10ο λεπτό ➢ Αποδεδειγμένη μεταβολική οξέωση σε αέριο αίματος που ελήφθη από την ομφαλική αρτηρία κατά τον τοκετό ή από την αρτηρία του νεογνού εντός 1ης ώρας ζωής (pH <7 και έλλειμμα βάσης ≥12 mmol/L) ➢ Ανάγκη μηχανικού αερισμού ή συνεχούς αναζωογόνησης στα πρώτα 10 λεπτά ζωής • Αποδεδειγμένη μέτρια ή σοβαρή εγκεφαλοπάθεια • ΗΚ ≥35 εβδομάδων • Βάρος γέννησης ≥1800γρ • Δυνατότητα έναρξης θεραπευτικής υποθερμίας <6 ώρες ζωής
Σχετικές Αντενδείξεις	• Εντοπισμός ανωμαλιών που θέτουν υποψία για: ➢ νευρομυικές διαταραχές ➢ μεταβολικές διαταραχές ➢ χρωμοσωμικές ανωμαλίες ➢ ανωμαλίες απειλητικές για τη ζωή από το καρδιαγγειακό ή αναπνευστικό σύστημα • Μη ελεγχόμενη πνευμονική υπέρταση • Σοβαρή αιμορραγία ή διαταραχές πήξεως • Νεογνό ετοιμοθάνατο ή τόσο σοβαρά επηρεασμένο όπου υπάρχει μικρή ελπίδα για φυσιολογική έκβαση • Νεογνό με ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη

3. ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ - ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΠΡΟΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ

3.1 Απεικονιστικές Μέθοδοι Διάγνωσης

Οι απεικονιστικές μέθοδοι του εγκεφάλου ενός πρόωρου νεογνού, έχουν προοδεύσει σημαντικά τα τελευταία χρόνια, δίνοντας τη δυνατότητα για ανίχνευση της εγκεφαλικής βλάβης και καλύτερη συσχέτιση αυτής με την νευρολογική εξέλιξη του νεογνού. Οι απόψεις της επιστημονικής κοινότητας συνεχίζουν να είναι διιστάμενες σχετικά με το πώς και το πότε πρέπει αυτές να πραγματοποιούνται, με ποιόν τρόπο πρέπει να ερμηνεύονται τα ευρήματά τους αλλά και ποια η συσχέτιση των ευρημάτων τους με την νευροαναπτυξιακή πορεία του πρόωρου νεογνού.

Τα συχνότερα νευροαπεικονιστικά ευρήματα εγκεφαλικής βλάβης στα πρόωρα νεογνά είναι: η περικοιλιακή λευκομαλακία, η διάχυτη γλοίωση της λευκής ουσίας, η διάχυτη αξονική κάκωση της λευκής και φαιάς ουσίας, η εγκεφαλική αιμορραγία, το περικοιλιακό αιμορραγικό έμφρακτο και η εκλεκτική νευρωνική νέκρωση[67].

Βραχυπρόθεσμα οφέλη των απεικονιστικών μεθόδων διάγνωσης της εγκεφαλικής βλάβης είναι ότι:

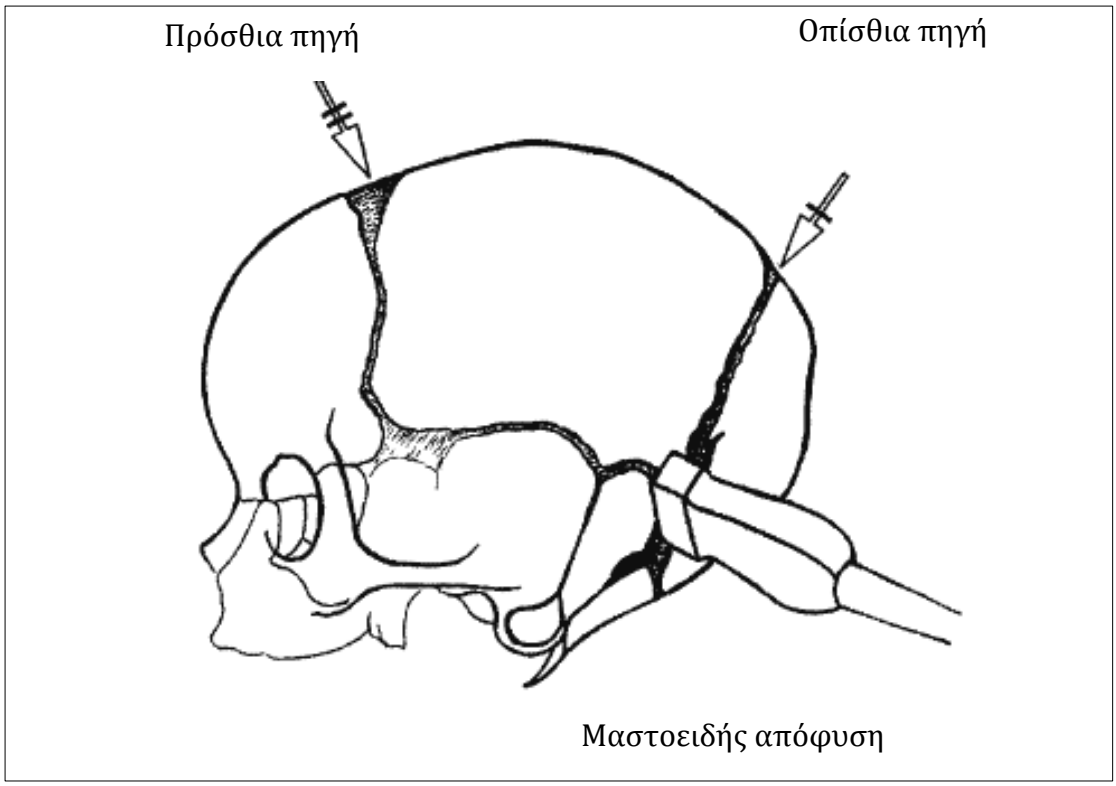
- Μειώνουν τη θνησιμότητα και την νοσηρότητα καθώς ανιχνεύουν θρόμβους, σοβαρές αιμορραγίες ή τη μεθαιμορραγική κοιλιακή διάταση του εγκεφάλου
- Αξιολογούν άμεσα τόσο τις τεκμηριωμένες νευροπροστατευτικές παρεμβάσεις όσο και τις καινούργιες που διερευνούνται σε πειραματικό κλινικό επίπεδο
- Συμβάλλουν στην αξιολόγηση της σοβαρότητας της εγκεφαλικής βλάβης και έτσι μπορούν να προσανατολίσουν την περίθαλψη του νεογνού
- Λειτουργούν ως προγνωστικοί δείκτες για το νεογνό

Μακροπρόθεσμα οφέλη των απεικονιστικών μεθόδων διάγνωσης της εγκεφαλικής βλάβης είναι ότι:

- Κατευθύνουν τη μετανοσοκομειακή παρακολούθηση του νεογνού (follow up)
- Συμβάλλουν στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της εγκεφαλικής βλάβης
- Βελτιώνουν την αξιολόγηση της ανάπτυξης του νεογνικού εγκεφάλου και έτσι καθοδηγούν μελλοντικές στρατηγικές πρόληψης και παρέμβασης[68-70]

3.1.1 Υπερηχογράφημα Εγκεφάλου

Το υπερηχογράφημα (ΥΓ) αποτελεί την πιο διαδεδομένη μέθοδο απεικόνισης του εγκεφάλου στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών καθώς διαθέτει πολλαπλές δυνατότητες και πλεονεκτήματα. Η πρόοδος της τεχνολογίας στους υπερήχους, έχει οδηγήσει στη δυνατότητα εστίασης σε διαφορετικό βάθος του νεογνικού εγκεφάλου με αποτέλεσμα την λεπτομερέστερη απεικόνιση των ανατομικών δομών του. Οι θέσεις που μπορεί να τοποθετηθεί η ηχοβόλος κεφαλή είναι η πρόσθια ή οπίσθια πηγή και η μαστοειδής απόφυση. Υπερέχει στη διάγνωση του εγκεφαλικού οιδήματος, της υπερηχογένειας, των εμφράκτων και της χαμηλών αντιστάσεων στο Doppler.



Εικόνα 3.1: Θέσεις τοποθέτησης ηχοβόλου κεφαλής για υπερηχογράφημα εγκεφάλου.
Πηγή: https://www.slideshare.net

Τα πλεονεκτήματα του ΥΓ είναι τα ακόλουθα:

1. Η εύκολη μεταφορά του μηχανήματος δίπλα στο προς εξέταση νεογνό (bedside ultrasound)
2. Η μη αναγκαιότητα καταστολής του νεογνού
3. Δυνατότητα επαναλαμβανόμενων απεικονίσεων και η εφαρμογή Doppler με άμεση διάγνωση της βλάβης
4. Απούσα ακτινοβολία στον εύθραστο νεογνικό εγκέφαλο
5. Χαμηλό κόστος

Τα μειονεκτήματα του ΥΓ είναι τα ακόλουθα:

1. Η αστάθεια και μη συνεργασία του νεογνού
2. Η υποκειμενική ερμηνεία των εικόνων
3. Οι διαφορετικές μέδοθοι ανά εξεταστή
4. Η παρουσία μορφών εγκεφαλικής βλάβης που δεν ανιχνεύονται στο υπερηχογράφημα
5. Δυσκολία στην αξιολόγηση της μυελίνωσης[71-73]

Τα πρόωρα νεογνά είναι υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη εγκεφαλικής βλάβης και για το λόγο αυτό έχουν προταθεί διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες ΥΓ του εγκεφάλου κατά καιρούς, χωρίς ωστόσο μέχρι σήμερα να υπάρχει ομοφωνία σε παγκόσμιο επίπεδο.

Έτσι, σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Ίδρυμα για τη Φροντίδα των Νεογνών (European Foundation For Care of Newborn Infants, EFCNI), το προτεινόμενο χρονοδιάγραμμα, που δημοσιεύτηκε το 2018, για την διεξαγωγή του ΥΓ του εγκεφάλου σε πρόωρα νεογνά είναι[72]:

- Με ΗΚ <28 εβδομάδων, τις ημέρες 1-3-7-14-21-28, μετά κάθε δύο εβδομάδες μέχρι τις 34 εβδομάδες και σε τελειόμηνη διορθωμένη ηλικία κύησης
- Με ΗΚ> 28 εβδομάδων, τις ημέρες 1-3-7-14-21-28, στις 6 εβδομάδες ζωής και σε τελειόμηνη διορθωμένη ηλικία κύησης
- Εντατικοποιημένο, σε περίπτωση ανωμαλιών ή μετά από κλινική επιδείνωση της κατάστασης του νεογνού (π.χ. ανεξήγητη αναιμία, σπασμοί, χειρουργική επέμβαση, λοίμωξη του ΚΝΣ, κλπ)

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου «Brigham and Women's Hospital» στη Βοστώνη των ΗΠΑ, που δημοσιεύτηκαν το 2016, όλα τα νεογνά με ΗΚ <32 εβδομάδων και ΒΓ <1500γρ πρέπει να υποβάλλονται σε προσυμπτωματικό έλεγχο με ΥΓ εγκεφάλου. Το προτεινόμενο χρονοδιάγραμμα για την διεξαγωγή του στα πρόωρα νεογνά, αναλυτικά είναι:

- Με ΗΚ <28 εβδομάδων, την 1η, 3η και 7η ημέρα ζωής, σε ηλικία 1 μηνός και μετά στις 36 εβδομάδες διορθωμένη ηλικία κύησης εάν δεν γίνει μαγνητική τομογραφία σε τελειόμηνη διορθωμένη ηλικία κύησης
- Με ΗΚ 28-32 εβδομάδων, την 3η και 7η ημέρα ζωής, σε ηλικία 1 μηνός και μετά στις 36 εβδομάδες διορθωμένη ηλικία κύησης εάν δεν γίνει μαγνητική τομογραφία σε τελειόμηνη διορθωμένη ηλικία κύησης

Σε περίπτωση ανεύρεσης εγκεφαλικών ανωμαλιών, η συχνότητα του ΥΓ θα πρέπει να επαναλαμβάνεται δύο φορές την εβδομάδα μέχρις ότου η ανωμαλία σταθεροποιηθεί ή αποκατασταθεί. Μετά θα συνεχιστεί η προγραμματισμένη παρακολούθηση. Ωστόσο, σε περίπτωση κοιλιακής διάτασης, μέχρι 3 ΥΓ την

εβδομάδα, τις πρώτες 3 εβδομάδες ζωής πρέπει να ληφθούν υπόψη[74].

Το 2002, η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας και η Επιτροπή Πρακτικής της Εταιρείας Νευρολογίας Παιδιών (American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society) συνέστησε συστηματική υπερηχογραφική παρακολούθηση σε όλα τα νεογνά με ΗΚ <30 εβδομάδων την 7η και 14η ημέρα ζωής και επανάληψη μεταξύ των 36-40 εβδομάδων διορθωμένης ηλικία κύησης[75].

3.1.2 Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου

Η σωστή αξιολόγηση των εικόνων από τη μαγνητική τομογραφία (ΜΤ) του εγκεφάλου του νεογνού, απαιτεί εξειδικευμένες γνώσεις, όπως αιτιολογία/παθοφυσιολογία/πρόγνωση της εγκεφαλικής βλάβης, ανατομία του εγκεφάλου, στοιχεία εμβρυολογίας, πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των διαφορετικών τεχνικών απεικόνισης, το βέλτιστο χρόνο απεικόνισης και άλλα πολλά. Επιπλέον, η μεταφορά και η καταστολή νεογνών σε κρίσιμη κατάσταση αποτελεί συχνά μια μεγάλη πρόκληση για το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό. Για να διεξαχθεί σωστά η ΜΤ η ομάδα που θα φροντίσει το νεογνό θα πρέπει να είναι εξεικευμένη, έμπειρη και εκπαιδευμένη.

Για να πραγματοποιηθεί ΜΤ στο νεογνό απαιτείται καταστολή. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης το νεογνό είναι τυλιγμένο καλά, ώστε να ακινητοποιηθεί και παράλληλα να διατηρήσει σταθερή τη θερμοκρασία του σώματος. Η καταγραφή των ζωτικών σημείων και η παρουσία έμπειρου προσωπικού στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση νεογνών κρίνεται ιδιαιτέρως απαραίτητη. Επιπλέον, κρίνεται αναγκαία η κάλυψη των αυτιών του νεογνού καθώς ο θόρυβος που παράγει το μηχάνημα του μαγνητικού τομογράφου μπορεί να είναι ιδιαίτερα ενοχλητικός για αυτό[76-78].

Τα πλεονεκτήματα της ΜΤ είναι τα ακόλουθα:

1. Μη έκθεση σε ακτινοβολία του εύθραστου νεογνικού εγκεφάλου
2. Μπορεί να αξιολογήσει ολόκληρο τον εγκέφαλο

3. Προσφέρει λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την ανάπτυξη του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένης της μυελίνωσης
4. Προσφέρει αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά με τον εντοπισμό και την έκταση της εγκεφαλικής βλάβης
5. Είναι αξιόπιστη μέθοδος για ανίχνευση μικρών βλαβών και ελαφριάς βλάβης της λευκής ουσίας
6. Οι ακολουθίες μπορούν να προσαρμοστούν αναλόγως του σκοπού: τεχνικές διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging, DWI), μαγνητική φλεβογραφία (Magnetic Resonance Venography, MRV), μαγνητική αγγειογραφία αρτηριών (Magnetic Resonance angiography, MRA) κτλ

Τα μειονεκτήματα της ΜΤ είναι τα ακόλουθα:

1. Περισσότερο άγχος και ευθύνη για τα (συχνά ασταθή) νεογνά από την ιατρονοσηλευτική ομάδα καθώς τα ζητήματα μεταφοράς, καταστολής και χρονοβόρου διαδικασίας πρέπει να επιλυθούν
2. Υψηλό κόστος
3. Κάποιες αλλοιώσεις, όπως η ασβεστοποίηση, είναι δύσκολο να εκτιμηθούν

Ο προτεινόμενος χρόνος για τη πραγματοποίηση της ΜΤ σε ένα πρόωρο νεογνό, είναι είτε όταν παρουσιάσει νευρολογικά συμπτώματα αγνώστου αιτιολογίας είτε σε τελειόμηνη διορθωμένη ηλικία κύησης[72].

Η ΜΤ υπερέχει σε σχέση με το ΥΓ εγκεφάλου στην ευκρινή απεικόνιση της βλαστικής στοιβάδας, στη διάγνωση βλαβών της παρεγκεφαλίδας και του μεσολοβίου, στον προσδιορισμό της μυελίνωσης και των αρτηριοφλεβωδών διαταραχών. Αποτελεί την εξέταση εκλογής για τον ακριβή καθορισμό της βλάβης σε ΥΙΕ. Ο πιο ευαίσθητος πρώιμος δείκτης για την ΥΙΕ είναι η μαγνητική φασματοσκοπία πρωτονίου και ακολουθεί η συμβατική ΜΤ, με προτεινόμενο χρόνο διεξαγωγής της μεταξύ 3ης-5ης ημέρας ζωής, αν το νεογνό έλαβε θεραπευτική υποθερμία[79,80].



Εικόνα 3.2: Μικροσκοπικό μηχάνημα μαγνητικής τομογραφίας για νεογνά, ειδικά διαμορφωμένο για εγκατάσταση εντός ΜΕΝΝ.

Πηγή: https://www.medimaging.net

3.1.3 Αξονική Τομογραφία Εγκεφάλου

Η αξονική τομογραφία (ΑΤ) δεν είναι προτιμώμενη μέθοδος απεικόνισης κατά τις πρώτες 28 ημέρες ζωής του νεογνού. Οι ενδείξεις για τη χρήση της είναι περιορισμένες, ενώ υπάρχουν και ανησυχίες για τις επιπτώσεις της ιονίζουσας ακτινοβολίας στον ευαίσθητο νεογνικό εγκέφαλο. Η ερμηνεία των εικόνων περιπλέκεται λόγω της αυξημένης περιεκτικότητας του νεογνικού εγκεφάλου σε νερό, για αυτό και το ΥΓ και η ΜΤ είναι καλύτερες μέθοδοι απεικόνισης κατά τη νεογνική ηλικία. Παρόλα αυτά, η ΑΤ μπορεί να φανεί χρήσιμη σε επείγουσες καταστάσεις στη ΜΕΝΝ όπως σε νεογνά που παρουσιάζουν λοίμωξη, τραύμα, υποψία μη τυχαίου τραυματισμού, υποξικού ή μεταβολικού συμβάντος. Η πραγματοποίηση της ΑΤ υπερέχει στην ταχύτερη και ευκολότερη διεκπεραίωσή της, καθώς δεν χρειάζεται καταστολή, έως ότου υπάρξουν πιο λεπτομερείς πληροφορίες από την ΜΤ. Τέλος, πλεονεκτεί στην αξιολόγηση της εγκεφαλικής ασβεστοποίησης, προερχόμενη από συγγενείς λοιμώξεις.

Συνοπτικά, η ΑΤ συνεισφέρει περισσότερο διαγνωστικά σε καταστάσεις όπως η απουσία ΜΤ, οι εγκεφαλίτιδες από συγγενείς λοιμώξεις, το κεφαλαιμάτωμα, η μηνιγγοεγκεφαλοκήλη, η υποψία μη τυχαίου τραυματισμού του κρανίου για ανάδειξη ρωγμών/καταγμάτων του κρανίου, ένα υποξικό-ισχαιμικό επεισόδιο που έλαβε χώρα εξωνοσοκομειακά και εισέρχεται ως επείγον περιστατικό στη ΜΕΝΝ, παρά σε εγκεφαλικές βλάβες που παρατηρούνται σε πρόωρα νεογνά κατά τη νεογνική περίοδο[11].

3.2 Μέθοδοι Πρόγνωσης

3.2.1 Νευροαναπτυξιακή - Νευρολογική Εκτίμηση

Τα πρόωρα νεογνά, ιδιαίτερα εκείνα με πολύ ή εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης, αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση νευροαναπτυξιακών διαταραχών στη μετέπειτα ζωή τους. Οι σοβαρές

διαταραχές μπορεί να προκαλέσουν διαφόρων ειδών αναπηρίες, ενώ οι ηπιότερες σχετίζονται με ήπιες διαταραχές στην κινητικότητα, στην αντίληψη, στην εκμάθηση, στη συμπεριφορά ή στην επικοινωνία. Τα όψιμα πρόωρα νεογνά είναι επίσης υψηλού κινδύνου για δυσμενή νευροαναπτυξιακή έκβαση, αλλά η συχνότητα και η βαρύτητα των διαταραχών είναι μικρότερη[11].

Οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές αποδίδονται στη βλαπτική επίδραση διαφόρων περιγεννητικών παραγόντων στον ανώριμο εγκέφαλο του πρόωρου, με αποτέλεσμα την πρόκληση εγκεφαλικών βλαβών. Στις **νευροαναπτυξιακές διαταραχές** επιγραμματικά περιλαμβάνονται[82, 83]:

- η εγκεφαλική παράλυση
- οι διαταραχές ακοής (π.χ κώφωση, βαρηκοΐα)
- οι διαταραχές οράσεως (π.χ τύφλωση, στραβισμός)
- οι διαταραχές της αντίληψης (π.χ νοητική υστέρηση, μαθησιακές δυσκολίες, ελλειματική προσοχή και υπερκινητικότητα)
- οι κινητικές διαταραχές (π.χ δυσπραξία, υποτονία, υπερτονία, ημιπληγία)
- οι ψυχολογικές/ψυχιατρικές/συναισθηματικές διαταραχές (π.χ άγχος, κατάθλιψη, απόσυρση)
- οι αναπτυξιακές διαταραχές (π.χ αυτισμός)

Τα συνηθέστερα **προγνωστικά εργαλεία νευροανάπτυξης** είναι τα[84-86]:

1. Prechtl General Movements Assessment
2. Hammersmith Infant Neurologic Examination (HINE)
3. Bayley Scales of Infant Development (BSID)
4. Gross Motor Function Classification System (GMFCS)
5. Brief Infant and Toddler Social and Emotional Assessment (BITSEA)
6. A Developmental NEuroPSYchological Assessment (NEPSY II)
7. Denver Developmental Screening Test (Denver II)
8. Brazelton Scale
9. Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale (NNNS)

Όσον αφορά τη **νευρολογική εξέταση** των νεογνών, αυτή έχει σκοπό τη διάγνωση νευρολογικών ανωμαλιών, την αξιολόγηση της προόδου της εγκεφαλοπάθειας αλλά και την παροχή προγνωστικών πληροφοριών για μακροχρόνιες νευρολογικές βλάβες.

Η νευρολογική εξέταση θα πρέπει να επιτρέπει στον ιατρό να προσδιορίσει εάν το νεογνό είναι φυσιολογικό νευρολογικά ή παρουσιάζει ανωμαλίες και να υποθέσει ποιο είναι το πρόβλημα στο νευρικό σύστημα. Η νευρολογική εξέταση του νεογνού χωρίζεται σε 5 υποκατηγορίες, όπου η κάθε μια εστιάζει στη λειτουργία ενός διαφορετικού επιπέδου του κεντρικού νευρικού συστήματος. Συγκεκριμένα:

1. Η παρατήρηση της συμπεριφοράς αξιολογεί την καθολική λειτουργία του εγκεφάλου των νεογνών μέσω της αξιολόγησης της εγρήγορσης, της αντίδρασης στο περιβάλλον και του προσανατολισμού προς τα αισθητήρια ερεθίσματα
2. Ο έλεγχος των εγκεφαλικών νεύρων αντανακλά τη λειτουργία του στελέχους και του εγκεφαλικού νεύρου
3. Για την αξιολόγηση του κινητικού συστήματος συνεκτιμώνται η στάση του σώματος, ο μυϊκός τόνος, η μυϊκή δύναμη και τα εν τω βάθει τενόντια αντανακλαστικά
4. Η αισθητηριακή εξέταση του νεογνού είναι δύσκολη, αν και φαίνεται να είναι χρήσιμη η ανταπόκριση στην κλιμακωτή διέγερση του κορμού και των άκρων
5. Η παρατήρηση των γενικευμένων κινήσεων και η αξιολόγηση των αρχέγονων αντανακλαστικών αξιολογούν τον συνολικό συντονισμό

Οι νευρολογικές διαταραχές στα νεογνά είναι συχνά γενικευμένες και αόριστες. Είναι σημαντικό να επισημανθεί, ότι η νευρολογική εικόνα ενός νεογνού με εγκεφαλική βλάβη εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου. Ένα παθολογικό νευρολογικό εύρημα στην κρίσιμη περίοδο ακολουθείται συχνά από ψευδή βελτίωση ώσπου να αναπτυχθεί χρόνια σπαστικότητα με ή χωρίς γνωσιακή δυσλειτουργία. Επομένως, κάθε νεογνό που παρουσιάζει νευρολογικές διαταραχές στη νεογνική περίοδο θα πρέπει να έχει προσεκτική

και μακροπρόθεσμη αξιολόγηση καθώς η «ομαλοποίηση» τις πρώτες ημέρες ή εβδομάδες ζωής του νεογνού μπορεί να είναι ψευδώς καθησυχαστική[86].

3.2.2 Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) καταγράφει σε πραγματικό χρόνο τη φλοιική εγκεφαλική δραστηριότητα. Ο εγκέφαλος του νεογνού είναι ιδιαίτερα επιρρεπής στις μεταβολές της οξυγόνωσης και της αρτηριακής πίεσης και το ΗΕΓ παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία στην ανίχνευση αυτών των μεταβολών. Λόγω της ποικιλομορφίας και της ατυπίας που παρουσιάζουν συχνά οι νεογνικοί σπασμοί, το ΗΕΓ θεωρείται ότι συμβάλλει αισθητά στη διάγνωσή τους. Θεωρείται αξιόπιστη διαγνωστική και προγνωστική μέθοδος, τόσο για τα τελειόμηνα όσο και για τα πρόωρα νεογνά, ιδιαίτερα όταν υπάρχουν διαδοχικές καταγραφές από τη γέννηση.

Η ηλεκτρική δραστηριότητα της επιφάνειας του εγκεφάλου εμφανίζεται στην οθόνη ή καταγράφεται σε χαρτί με τη μορφή κυματομορφών ποικίλης συχνότητας και δυναμικού. Τα ηλεκτρόδια πρέπει να τοποθετούνται σε συγκεκριμένα σημεία της κεφαλής, προκειμένου να λαμβάνεται σήμα από όλες τις περιοχές του φλοιού. Η ελάχιστη διάρκεια καταγραφής του ΗΕΓ πρέπει να είναι 60 λεπτά, ενώ η συνεχής παρακολούθηση μπορεί να οδηγήσει στην έγκαιρη παρέμβαση και πρόληψη των προβλημάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η εκτίμηση των παραμέτρων του ΗΕΓ συνεισφέρει στην εκτίμηση της βαρύτητας και του χρονικού προσδιορισμού που συνέβη η εγκεφαλική βλάβη.

Όταν το ΗΕΓ επαναλαμβάνεται σε διαφορετικούς χρόνους και παραμένει φυσιολογικό, σχετίζεται με ομαλή νευροαναπτυξιακή έκβαση στα πρόωρα νεογνά. Φυσιολογικό αρχικό ΗΕΓ που ακολουθείται από όψιμα παθολογικά ευρήματα υποδεικνύει εγκεφαλική βλάβη που συνέβη μετά τη γέννηση. Όταν το αρχικό ΗΕΓ έχει ηλεκτροεγκεφαλικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται σε οξύ στάδιο ισχαιμίας/αιμορραγίας, πιθανώς υποδηλώνει ότι το επεισόδιο συνέβη λίγο πριν ή λίγο μετά τον τοκετό. Τέλος, η αρχική

ηλεκτροεγκεφαλογραφική παρουσία εικόνας ενδεικτικής χρόνιας φάσης παραπέμπει σε βλάβη που έλαβε χώρα ενδομητρίως, αρκετό διάστημα πριν από τη γέννηση.

Σοβαρά πρακτικά ζητήματα προκύπτουν όμως, όταν το ΗΕΓ χρησιμοποιείται στα πρόωρα νεογνά και ιδιαίτερα σε αυτά με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης. Τέτοια ζητήματα είναι ότι το ΗΕΓ αλλοιώνεται συχνά από εξωγενή παράσιτα (εφίδρωση, κίνηση, παρεμβολές από ηλεκτρικά κυκλώματα κτλ) και στην ερμηνεία του πρέπει να συνεκτιμώνται διαφορετικές παράμετροι ταυτόχρονα, όπως το επίπεδο εγρήγορσης, τα χορηγούμενα φάρμακα και η ηλικία κύησης του νεογνού. Επιπροσθέτως, οι συνθήκες της εντατικής νοσηλείας καθιστούν πρακτικά αδύνατη την εφαρμογή και την επιτυχή σταθεροποίηση πολλών ηλεκτροδίων στο τριχωτό της κεφαλής του νεογνού για διάστημα μεγαλύτερο από λίγες ώρες[87-90].

Ο όρος a-Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (amplitude integrated electroencephalography, aEEG) χρησιμοποιείται για να περιγράψει μία μέθοδο συνεχούς ηλεκτροεγκεφαλογραφικής παρακολούθησης, η οποία επιτυγχάνεται με τη χρήση συσκευής συνεχούς παρακολούθησης της εγκεφαλικής λειτουργίας (Cerebral Function Monitor, CFM). Η δυνατότητα ταυτόχρονης καταγραφής ΗΕΓ και aEEG που διαθέτει το CFM, επιτρέπει τη συσχέτιση των δύο καταγραφών την ίδια χρονική στιγμή, συμβάλλοντας έτσι στην ακριβέστερη ερμηνεία του δεύτερου. Το ΗΕΓ και το aEEG μεταβάλλεται ανάλογα με τα στάδια ωρίμανσης του εγκεφάλου.

Το ΗΕΓ και το aEEG, αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς δείκτες νευροαναπτυξιακής έκβασης στα πρόωρα νεογνά με περικοιλιακή λευκομαλακία ή/και εγκεφαλική αιμορραγία III-IV βαθμού, ειδικότερα όταν εφαρμόζονται την 1η εβδομάδα ζωής του νεογνού. Επειδή η ετερογένεια των δημοσιευμένων επιστημονικών μελετών είναι μεγάλη, αυτά θα πρέπει να συνδυάζονται πάντα και με άλλες μεθόδους και να μην αξιολογούνται μεμονομένα. Γενικότερα, ενδείκνυται η εφαρμογής του σε πρόωρα με υποψία σπασμών ή εγκεφαλοπάθειας[91].



Εικόνα 3.3: ΗΕΓ.
Πηγή: https://newborn-health-standards.org



Εικόνα 3.4: CFM.
Πηγή: https://www.medicalexpo.com

Το νοσηλευτικό προσωπικό οφείλει να σημειώνει όλους τους χειρισμούς (άλλαγμα πάνας, τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα κτλ) και κλινικές εκδηλώσεις ύποπτες σπασμών που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια της καταγραφής, διασφαλίζοντας έτσι την αντικειμενικότερη προσέγγιση και ερμηνεία του aEEG. Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζονται τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των δυο μεθόδων[92]:

Πίνακας 3.1: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα ΗΕΓ και aEEG.

ΗΕΓ	**aEEG**
Απαιτείται προγραμματισμός	Άμεση εφαρμογή
Περιορισμένη διάρκεια καταγραφής	Παρατεταμένη διάρκεια καταγραφής
Πολλές απαγωγές Λεπτομερής κατάγραφή της ηλεκτρικής φλοιικής δραστηριότητας	1-3 απαγωγές Αδρή καταγραφή της ηλεκτρικής φλοιικής δραστηριότητας
Απόλυτα εξειδικευμένη ερμηνεία από ειδικό νευροφυσιολόγο-παιδονευρολόγο	Άμεση ερμηνεία παρά κλίνη από το νεογνολόγο ή και από εκπαιδευμένο νοσηλευτικό προσωπικό
Απαραίτητος εξειδικευμένος τεχνικός για την τοποθέτηση	Άμεση τοποθέτηση από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό
Ιδιαίτερα δαπανηρός εξοπλισμός	Όχι σημαντικό κόστος
Μέθοδος εκλογής για τους σπασμούς	Εστιακοί, μικρής διάρκειας σπασμοί μπορεί να μην καταγράφονται
Ολοκληρωμένη μέθοδος	Πρέπει να συμπληρώνεται με ΗΕΓ
Μετά την πρώτη εβδομάδα ζωής έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία	Η προγνωστική του αξία περιορίζεται σημαντικά μετά τις πρώτες 48 ώρες ζωής
Περιορισμένη εκτίμηση της αποτελε-σματικότητας των αντιεπιληπτικών φαρμάκων	Καλύτερη εκτίμηση της αποτελεσματι-κότητας των αντιεπιληπτικών φαρμάκων

3.2.3 Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου

Η απεικόνιση με ΜΤ, όπως έχει ήδη προαναφερθεί, είναι πλέον η μέθοδος εκλογής (gold standard) για την παροχή αναλυτικών ανατομικών πληροφοριών για το νεογνικό εγκέφαλο. Εκτός του ότι επιβεβαιώνει την κανονική ανάπτυξη του εγκεφάλου, προσδιορίζει δυσπλασίες του, εντοπίζει βλάβες του, διασφαλίζει πληροφορίες σχετικά με το χρονικό διάστημα και την αιτιολογία της βλάβης, αποτελεί αναμφισβήτητο προγνωστικό δείκτη για τη νευροαναπτυξιαξή εξέλιξη του νεογνού.

Σε πλήθος δημοσιευμένων επιστημονικών μελετών, η ΜΤ έχει αναγνωριστεί ως χρήσιμο προγνωστικό εργαλείο για τις βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες νευροαναπτυξιακές διαταραχές των πρόωρων νεογνών, όταν αυτή διενεργείται σε τελειόμηνη διορθωμένη ηλικία κύησης. Έχει σχετιστεί με μέτρια ως υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα σε σοβαρές βλάβες της λευκής ουσίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για πρόβλεψη κινητικών διαταραχών και εγκεφαλικής παράλυσης[93-95].

Συμπερασματικά, για να εκτιμηθεί η πρόγνωση του πρόωρου νεογνού με εγκεφαλική βλάβη, θα πρέπει να συμπεριληφθούν στοιχεία από τους περιγεννητικούς παράγοντες κινδύνου, τη νευρολογική και νευροαναπτυξιακή εκτίμηση καθώς και ευρήματα από το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και τη μαγνητική τομογραφία.

Παρ'όλα αυτά, υψίστης σημασίας κρίνεται η οργανωμένη διαχρονική μετανοσοκομειακή παρακολούθηση (follow up) των πρόωρων νεογνών, καθώς η πρώιμη αναγνώριση των διαταραχών οδηγεί σε έγκαιρη παρέμβαση, γεγονός που σχετίζεται με καλύτερη έκβαση των νεογνών. Προτείνεται η επέκταση του follow up πέραν της ηλικίας των 2-3 ετών.

4. Βιοχημικοί Δείκτες Εγκεφαλικής Βλάβης Πρόωρων Νεογνών

Σημαντικές επιστημονικές εξελίξεις την τελευταία δεκαετία έχουν αυξήσει την κατανόηση των σύνθετων παθοφυσιολογικών διεργασιών που σχετίζονται με την εγκεφαλική βλάβη των πρόωρων νεογνών. Αναγνωρίζεται, πλέον, ότι η παθοφυσιολογία της εγκεφαλικής βλάβης δεν είναι μόνο οξεία αλλά και προοδευτική, ενώ περιπλέκεται και με καθυστερημένη νευροεκφυλιστική διαδικασία που αποτελείται από πολλαπλούς, παράλληλους, αλληλεπιδρώντες και αλληλεξαρτώμενους καταρράκτες βιολογικών αντιδράσεων σε ιστικό, κυτταρικό και υποκυτταρικό επίπεδο.

Υπάρχει ομοφωνία στην επιστημονική κοινότητα ότι ακόμη δεν έχει ικανοποιηθεί η ανάγκη για μια πρώιμη, γρήγορη και απλή διαγνωστική μέθοδο εγκεφαλικής βλάβης, με βάση τα βιολογικά υγρά. Για το λόγο αυτό, το ενδιαφέρον έχει στραφεί στους βιοχημικούς δείκτες, οι οποίοι είναι διάφορες βιοχημικές ενώσεις, όπως ένα αντιγόνο, αντίσωμα, ένζυμο, ορμόνη ή πρωτεΐνη, επαρκώς μεταβαλλόμενες σε μια ασθένεια. Χρησιμεύουν ως βοήθημα στη διάγνωση ή την πρόβλεψη της επίπτωσης μιας έκβασης ή ασθένειας. Μπορεί να ανιχνευθούν στο αίμα, στα ούρα, στο σάλιο ή σε άλλα βιολογικά υγρά, καθώς και σε ιστούς του σώματος[96].

Σύμφωνα με τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (US Food and Drug Administration, FDA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA), τα ιδανικά στοιχεία που πρέπει να έχει ένας βιοδείκτης για βλάβες του ΚΝΣ φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 4.1: Κριτήρια για την ένταξη ενός βιοδείκτη σε κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες σύμφωνα με τον FDA και τον EMA.

Ιδανικά στοιχεία ενός βιοδείκτη σύμφωνα με τον FDA και τον EMA
1. Να είναι εναλλακτικός και άμεσος δείκτης βλάβης του ΚΝΣ όταν οι κλινικές και ακτινολογικές εκτιμήσεις είναι ακόμα σιωπηλές
2. Να προσφέρει πρώιμη πρόγνωση του βαθμού και της θέσης της βλάβης
3. Να είναι δείκτης της έκτασης της βλάβης του εγκεφάλου
4. Να παρακολουθεί την εξέλιξης της νόσου
5. Να είναι καλά μελετημένος στον παιδιατρικό πληθυσμό
6. Να είναι μετρήσιμος από διαθέσιμα εμπορικά αντιδραστήρια (kits) παγκοσμίως με καλή αναπαραγωγιμότητα
7. Να παρουσιάζεται το εύρος αναφοράς στον παιδιατρικό πληθυσμό
8. Να αξιολογείται σε διάφορα βιολογικά υγρά (ούρα, αίμα, ΕΝΥ, αμνιακό υγρό, σάλιο, μητρικό γάλα)

Έτσι λοιπόν, ο ιδανικός βιοδείκτης πρέπει να είναι αξιόπιστος, εύκολος και μη επεμβατικός στη συλλογή του, αναπαράξιμος και ικανός να καθοδηγήσει τους φροντιστές στην καθημερινή πρακτική. Ο FDA, ο EMA και το Αμερικανικό Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (National Institute of Health, NIH) υποστηρίζουν την έρευνα σχετικά με τους βιοδείκτες με σκοπό να:

- βελτιωθεί ο έγκαιρος εντοπισμός των περιπτώσεων κινδύνου
- προωθηθούν ειδικές προληπτικές ή θεραπευτικές θεραπείες
- παρασχεθεί στους επαγγελματίες υγείας ένα νέο εργαλείο
- θέσει το έδαφος για ένα πιο εκσυγχρονισμένο πρότυπο φροντίδας για τον έλεγχο ύποπτων περιπτώσεων

Σημαντικό επίσης είναι, ένας βιοδείκτης να παρακολουθεί την πρόοδο της νόσου με διαχρονικές εκτιμήσεις και πιθανώς να μπορεί να συσχετιστεί με συνήθεις απεικονιστικές μεθόδους, όπως το υπερηχογράφημα εγκεφάλου και η μαγνητική τομογραφία, για την αξιολόγηση του συνόλου της εγκεφαλικής βλάβης[97].

Οι βιοδείκτες που έχουν μελετηθεί προς το παρόν στην εγκεφαλική βλάβη των πρόωρων νεογνών εστιάζουν στην αξιολόγηση μιας θεραπευτικής

παρέμβασης ή παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση και τη βαρύτητά της. Στόχος του μέλλοντος είναι να χρησιμοποιηθούν ως εργαλεία διαλογής (screening) με σκοπό να ανιχνεύουν πρόωρα νεογνά υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη εγκεφαλικής βλάβης, ώστε να ακολουθείται πρώιμη παρέμβαση με απώτερη μείωση της ανάπτυξης νευροαναπτυξιακών διαταραχών.

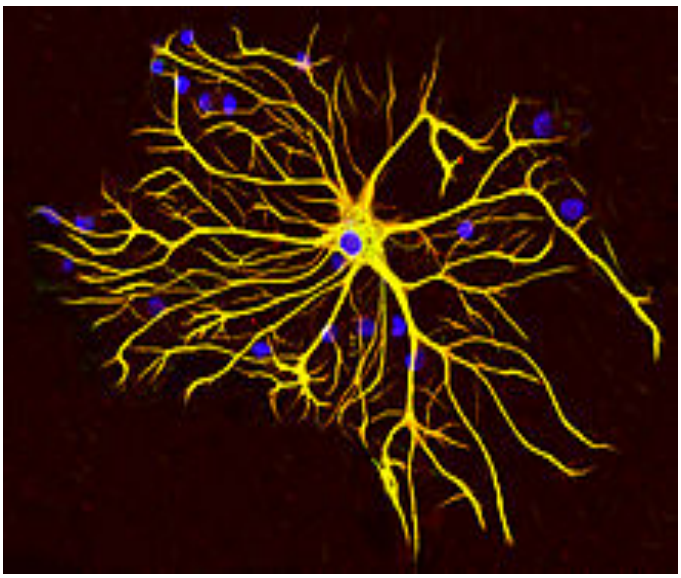
4.1 Όξινη Ινώδης Γλοιακή Πρωτεΐνη (Glial Fibrillary Acidic Protein - GFAP)

Η όξινη ινώδης γλοιακή πρωτεΐνη (Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP) βρίσκεται ανάμεσα στους πολλούς βιοχημικούς δείκτες (ή βιοδείκτες) που έχουν διερευνηθεί αναφορικά με την εγκεφαλική βλάβη στα νεογνά. Αν και η διερεύνησή της είναι περιορισμένη, φαίνεται να είναι πολλά υποσχόμενη σχετικά με την έγκαιρη αναγνώριση της εγκεφαλικής βλάβης στα νεογνά και πιθανώς, να είναι ικανή να συμβάλλει στον σχεδιασμό προληπτικών ή θεραπευτικών στρατηγικών.

Η GFAP, με μοριακή μάζα μεταξύ 40 και 53 kilodalton (kDa), είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται από τα μικρογλοιακά κύτταρα και τα αστροκύτταρα. Απελευθερώνεται στην κυκλοφορία σε περιπτώσεις νευροφλεγμονής και εγκεφαλικής βλάβης, κυρίως μετά από θάνατο των αστροκυττάρων. Η έκφρασή της έχει βρεθεί πως επάγεται από κυτταροκίνες αλλά και άλλες ουσίες[98].

Μαζί με τη δεσμίνη, τη βιμεντίνη και την περιφερίνη, η GFAP ανήκει στον τύπο ΙΙΙ, ανάμεσα από τους VI βασικούς τύπους των πρωτεϊνών των ενδιάμεσων ινιδίων του κυτταροσκελετού. Ο κυτταροσκελετός όλων των μεταζώων περιέχει 3 συστήματα ινιδίων: τα μικροϊνίδια, τους μικροσωληνίσκους και τα ενδιάμεσα ινίδια. Τα ενδιάμεσα ινίδια υπάρχουν σχεδόν σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα των πολυκύτταρων οργανισμών. Στα επιδερμικά κύτταρα και τους νευράξονες, τα ενδιάμεσα ινίδια είναι τουλάχιστον 10 φορές πιο άφθονα από τα μικροϊνίδια και τους μικροσωληνίσκους. Το όνομά τους

οφείλεται στο ότι έχουν 10-12nm διάμετρο, δηλαδή έχουν ενδιάμεσο μέγεθος σε σχέση με τους μικροσωληνίσκους (25nm διάμετρος) και τα μικροϊνίδια (5-8nm διάμετρος). Η έκφραση των πρωτεϊνών των ενδιάμεσων ινιδίων εξαρτάται από τον τύπο των κυττάρων, τον ιστό και το στάδιο διαφοροποίησης. Η GFAP σχηματίζει ινίδια στα γλοιακά κύτταρα, που περιβάλλουν τους νευρώνες και τα αστροκύτταρα[99, 100].



Εικόνα 4.1: Η δομή της GFAP.
Πηγή: https://en.wikipedia.org

Οι κλινικές έρευνες της GFAP σε πρόωρα νεογνά είναι πάρα πολύ περιορισμένες, ειδικά την τελευταία δεκαετία (2010-2020). Μόνο οι Stewart et al μελέτησαν πρόωρα νεογνά <35 εβδ. με ΒΓ <2500γρ, όπου έδειξαν ότι τα επίπεδα της κυκλοφορούντος GFAP στο αίμα, τις πρώτες 4 ημέρες ζωής, ήταν αυξημένα, στατιστικώς σημαντικά, σε πρόωρα νεογνά που διέτρεχαν κίνδυνο για μεταγενέστερη ανάπτυξη ΠΛ. Η GFAP μπορούσε ακόμα να υποδείξει την ομάδα υψηλού κινδύνου ακόμα και όταν συνυπήρχε ΕΑ[101].

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι περισσότερες μελέτες σε νεογνά αφορούν τη μέτρηση της GFAP σε ορό αίματος. Σύμφωνα, λοιπόν, με τους Ennen et al, η GFAP ήταν αυξημένη σημαντικά την πρώτη εβδομάδα ζωής σε νεογνά με ΗΚ μεταξύ 36-41 εβδομάδων και ΥΙΕ που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική υποθερμία, σε σύγκριση με νεογνά-μάρτυρες. Η GFAP μπορούσε να

προβλέψει την εγκεφαλοπάθεια που θα ανιχνευόταν αργότερα στη μαγνητική τομογραφία. Οι συγγραφείς θεωρούν ότι είναι ένας βιοδείκτης ικανός να βοηθήσει στην ταξινόμηση των νεογνών με ΥΙΕ, να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής υποθερμίας και να προσφέρει προγνωστικά δεδομένα[102]. Εν συνεχεία, σύμφωνα με τους Chalak et al, τα επίπεδα της GFAP παρέμειναν σημαντικά υψηλότερα στα νεογνά (≥36 εβδ) με μέτρια έως σοβαρή ΥΙΕ σε σύγκριση με εκείνα που είχαν ήπιου βαθμού, σε όλες τις διαδοχικές μετρήσεις που έγιναν τις πρώτες 4 ημέρες ζωής[103].

Αντίθετα αποτελέσματα δημοσίευσαν οι Looney et al, οι οποίοι παρουσίασαν ότι η GFAP δεν διέφερε σε δείγματα ομφαλικού αίματος νεογνών με περιγεννητική ασφυξία ή/και ΥΙΕ, σε σύγκριση με φυσιολογικά νεογνά. Επομένως, δεν θεωρείται από τους παραπάνω συγγραφείς, ιδανικός βιοδείκτης για πρώιμη ανίχνευση νεογνών που χρήζουν παρέμβαση με θεραπευτική υποθερμία[104]. Παρομοίως, οι Patil et al, πρόσφατα στη μελέτη τους, έδειξαν ότι τα επίπεδα ορού της GFAP σε νεογνά υψηλού κινδύνου για ΥΙΕ, τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια για έναρξη θεραπευτικής υποθερμίας αλλά αποκλείστηκαν από αυτή λόγω φυσιολογικού ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, δεν ήταν σημαντικά αυξημένα σε σύγκριση με φυσιολογικά νεογνά[105].

Επιπροσθέτως, σύμφωνα με τους Douglas-Escobar et al, αν και οι συγκεντρώσεις της GFAP δεν διέφεραν μεταξύ των νεογνών με ΥΙΕ και χωρίς, τα επίπεδά της είχαν ανοδική τάση με την πάροδο των ωρών, συσχετίστηκαν σημαντικά με την ανάπτυξη ΠΛ και τελικά συνέβαλλαν στην πρόγνωση των αναπτυξιακών κινητικών διαταραχών[106]. Τέλος, η GFAP, έχει μελετηθεί και στο ΕΝΥ νεογνών, όπου φάνηκε ότι η συγκέντρωσή της ήταν σημαντικά αυξημένη σε περιπτώσεις μεθαιμορραγικού υδροκέφαλου[107].

Πίνακας 4.1: Μελέτες της GFAP σε ορό νεογνών την τελευταία δεκαετία (2010-2020)[101-106]

Συγγραφέας	Είδος Εγκεφαλικής Βλάβης	ΗΚ (σε εβδομάδες)	Επίπεδα GFAP
Stewart et al, 2013	ΠΛ, ΕΑ	<35	↑
Ennen et al, 2011	ΥΙΕ	36-41	↑
Chalak et al, 2014	ΥΙΕ	36≤	↑
Douglas-Escobar et al, 2014	ΥΙΕ	36≤	←→
Looney et al, 2015	ΥΙΕ	36<	←→
Patil et al, 2018	ΥΙΕ	36≤	←→

Σύμφωνα λοιπόν με τη βιβλιογραφική ανασκόπηση της τελευταίας δεκαετίας, υπάρχουν ακόμη λιγοστά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της GFAP ως βιοδείκτη για την έγκαιρη ανίχνευση της εγκεφαλικής βλάβης και την μακροπρόθεσμη πρόγνωση της νευροαναπτυξιακής έκβασης, ειδικά σε πρόωρα νεογνά. Χρήζει λοιπόν περαιτέρω διερεύνησης η χρησιμότητά της.

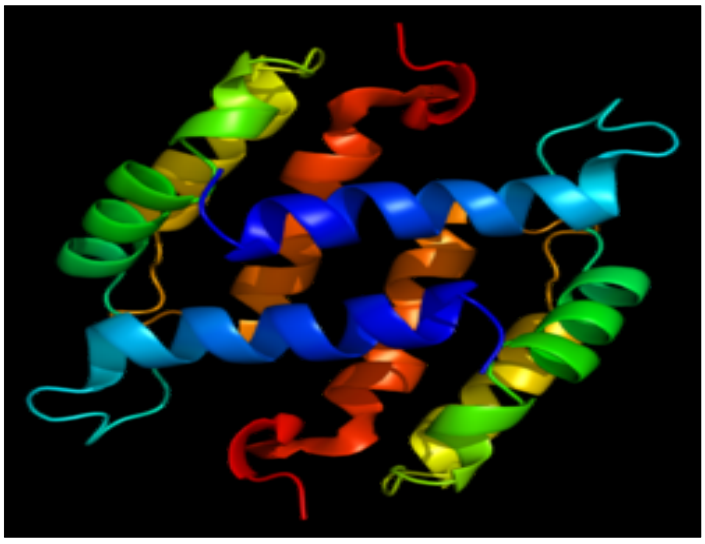
4.2 S100 Πρωτεΐνη Β Δεσμευτική του Ασβεστίου (S100 Calcium-Binding Protein B, S100B)

Αξιοσημείωτος χαρακτηρίζεται ο ρόλος του ασβεστίου σε πολλές από τις βιολογικές διεργασίες, με τα ιόντα ασβεστίου (Ca2+) σε διάλυμα να είναι εξαιρετικά σημαντικά. Μεγάλος αριθμός πρωτεϊνών δεσμευτικών του ασβεστίου, αλληλεπιδρούν με ιόντα ασβεστίου μεσολαβώντας έτσι σε ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών λειτουργιών. Μια σημαντική κατηγορία ασβεστιοδεσμευτικών πρωτεϊνών αποτελεί η οικογένεια των S100 πρωτεϊνών, η οποία στον άνθρωπο αριθμεί περί τα 20 μέλη.

Οι S100 είναι πολυλειτουργικές σηματοδοτικές πρωτεΐνες, εντοπίζονται στο κυτταρόπλασμα και στον πυρήνα ευρέος φάσματος κυττάρων, ενώ εμπλέκονται και στη ρύθμιση διάφορων κυτταρικών λειτουργιών όπως η συστολή, η κινητικότητα, η ανάπτυξη, η διαφοροποίηση, η μεταγραφή και η

έκκριση. Τα γονίδια για τις πρωτεΐνες S100 βρίσκονται στο χρωμόσωμα 21 και χρωμοσωμικές ανωμαλίες ή αλλοιωμένη έκφραση των γονιδίων έχουν συσχετιστεί με αρκετές ασθένειες που φέρουν νευρολογικό υπόβαθρο, συμπεριλαμβανομένης της νόσου Alzheimer, του συνδρόμου Down, της επιληψίας και της αμυοτροφικής πλάγιας σκλήρυνσης[108, 109]. Για το λόγο αυτό, η οικογένεια S100 διερευνάται διεξοδικά καθώς υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να προσδώσει έναν ισχυρό κλινικό βιοδείκτη βλαβών του νευρικού συστήματος.

Η πρωτεΐνη S100B μαζί με την $S100A_1$ αποτελούσαν τα αρχικά μέλη της οικογένειας των S100 πρωτεϊνών. Η S100B αναλυτικότερα, είναι ένα όξινο πεπτίδιο δέσμευσης του ασβεστίου ειδικό για το νευρικό ιστό, με μοριακό βάρος 10-12 kDa, το οποίο εκφράζεται κυρίως στα αστροκύτταρα. Όταν η S100B βρίσκεται σε εξωκυττάριο χώρο, ανάλογα με την συγκέντρωσή της, ασκεί διπλή επίδραση στους νευρώνες, δηλαδή σε χαμηλές συγκεντρώσεις δρα νευροτροφικά και σε υψηλές συγκεντρώσεις δρα νευροτοξικά. Η νευροτροφική επίδραση που έχει διεγείρει την ανάπτυξη των νευρώνων και αυξάνει την επιβίωσή τους κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και κατά τη διάρκεια ενός τραυματισμού. Η νευροτοξική επίδραση που έχει προκαλείται μέσω αύξησης της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου που συντελλεί στην απόπτωση των νευρικών κυττάρων[110].



Εικόνα 4.2: Η δομή της S100B.
Πηγή: https://en.wikipedia.org

Όσον αφορά τη διερεύνηση της πρωτεΐνης S100B στην εγκεφαλική βλάβη πρόωρων νεογνών, αυτή είναι αρκετά ευρεία και μακροχρόνια, καθώς φαίνεται πως η S100B απελευθερώνεται στην κυκλοφορία των νεογνών με εγκεφαλική βλάβη, πολύ πριν εκδηλωθούν κλινικά συμπτώματα ή ευρήματα στις απεικονιστικές μεθόδους του εγκεφάλου[111,112]. Προηγούμενες μελέτες στον ορό έχουν επισημάνει την αξία της S100B στα πρόωρα νεογνά για την πρόβλεψη της εγκεφαλικής βλάβης[113-116]. Βιοδείκτες στον ορό μπορούν να μετρηθούν εύκολα και επανειλημμένα σε πρόωρα νεογνά καθώς η μέτρησή τους μπορεί να προγραμματιστεί μαζί με τις συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις, χωρίς επιπλέον «ταλαιπωρία» για τα νεογνά. Επίσης, μελέτες της S100B σε πρόωρα νεογνά έχουν γίνει και σε άλλα βιολογικά υγρά, όπως ΕΝΥ[117], σάλιο[118], ούρα[119], αμνιακό υγρό[120] και αίμα ομφάλιου λώρου[121, 122] και έχουν επίσης συσχετιστεί με επαρκή προγνωστική ικανότητα ανεπιθύμητων νεογνικών αποτελεσμάτων.

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει προγνωστικό μοντέλο ή βιοδείκτης που να έχει κλινική χρησιμότητα και να μπορεί αποδεδειγμένα να ανιχνεύσει πρώιμα πρόωρα νεογνά υψηλού κινδύνου για εμφάνιση εγκεφαλικής βλάβης. Η S100B, όμως, μετά από ανασκόπηση της ερευνητικής βιβλιογραφίας των τελευταίων δέκα ετών (2010-2020) φαίνεται πως επρόκειτο για έναν ελπιδοφόρο βιοδείκτη.

Αναλυτικά, σύμφωνα με τους Zhou et al.[116] αναφέρονται αυξημένα επίπεδα της S100B στο πλάσμα πρόωρων νεογνών με ΠΛ ή ΕΑ σε σύγκριση με τα νεογνά της ομάδας ελέγχου κατά τις τρεις πρώτες ημέρες της ζωής. Οι Huang et al.[113] αναφέρουν, παρομοίως, υψηλές συγκεντρώσεις της S100B στον ορό πρόωρων νεογνών με ΠΛ σε σχέση με υγιή νεογνά, κατά τη διάρκεια των πρώτων επτά ημερών της ζωής. Ανάλογα αποτελέσματα καταγράφηκαν επίσης στις μελέτες των Chiang et al.[114], οι οποίοι παρατήρησαν "μια αύξηση της συγκέντρωσης της S100B στον ορό, η οποία συνδεόταν έντονα με ΠΛ στα πολύ πρόωρα νεογνά (<33 εβδ)" αλλά και στη μελέτη των Efstathiou et al.[115], όπου η συγκέντρωση της S100B στον ορό, αυξήθηκε την πρώτη μέρα ζωής σε πρόωρα νεογνά που αργότερα ανέπτυξαν III-IV ΕΑ, κυστική ΠΛ ή έμφρακτο.

Τέλος, στην πιο πρόσφατη μελέτη των Bouvier et al.[121], η πρωτεΐνη S100B του ομφαλοπλακουντιακού αίματος μπορούσε να διαφοροποιήσει τα νεογνά με και χωρίς νευρολογικές επιπλοκές με ευαισθησία 45,5% και ειδικότητα 88,9% (p = 0,006) ενώ στη μελέτη των Lu et al.[120] η πρωτεΐνη S100B του ομφαλοπλακουντιακού αίματος ήταν καλύτερος προγνωστικός παράγοντας της εγκεφαλικής βλάβης σε σύγκριση με την S100B στο αμνιακό υγρό.

Πίνακας 4.2: Μελέτες της S100B σε ορό πρόωρων νεογνών την τελευταία δεκαετία (2010-2020)[113-116, 120-121].

Συγγραφέας	Είδος Εγκεφαλικής Βλάβης	ΗΚ (σε εβδομάδες)	Επίπεδα S100B
Zhou et al, 2015	ΠΛ, ΕΑ	<34	↑
Huang et al, 2015	ΠΛ	<34	↑
Chiang et al, 2015	ΠΛ	<33	↑
Efstathiou et al, 2015	ΠΛ, ΕΑ, έμφρακτο	<34	↑
Lu et al, 2018	ΠΛ, ΕΑ	<34	↑
Bouvier et al, 2020	ΠΛ, ΕΑ, ΥΙΕ, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, εγκεφαλικό επεισόδιο, οίδημα, υδροκέφαλος	<37	↑

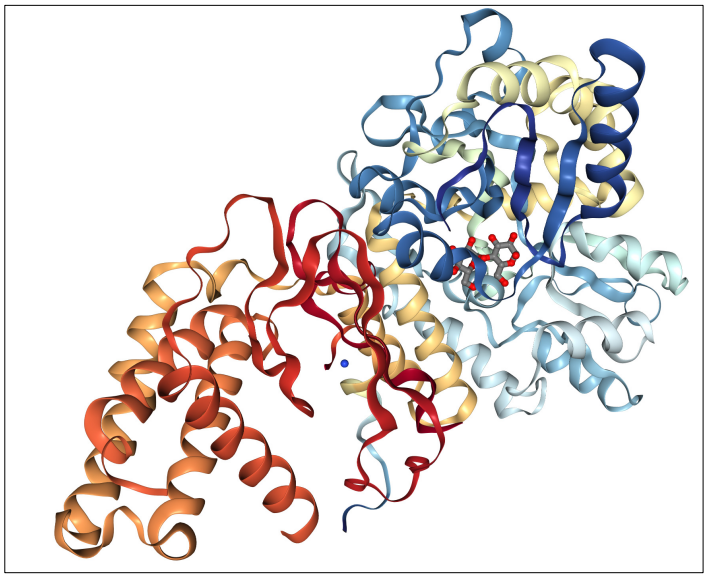
4.3 Λοιποί Βιοχημικοί Δείκτες

4.3.1 Βιοδείκτες σχετιζόμενοι με τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό

<u>Αδρενομεδουλλίνη (Adrenomedullin, AM)</u>

Η αδρενομεδουλλίνη (Adrenomedullin, AM) είναι ένα πεπτίδιο με αγγειοδιασταλτική και υποτασική δράση, το οποίο απομονώθηκε για πρώτη φορά από ανθρώπινο φαιοχρωμοκύττωμα[123]. Η ανθρώπινη AM, με μοριακό βάρος 6 kDa, ανήκει στην κατηγορία των πολυπεπτιδίων καθώς αποτελείται από 52 αμινοξέα και σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11. Εκφράζεται σε ένα ευρύ φάσμα ιστών, κυρίως όμως στο

ενδοθήλιο και τους νευρώνες. Ο χρόνος ημιίσειας ζωής της στο πλάσμα είναι 22 ώρες. Σε σχέση με την εγκεφαλική βλάβη, τα επίπεδα της ΑΜ φαίνονται να αυξάνονται στο αίμα σε περιπτώσεις φλεγμονής, υποξίας και ασφυξίας και για το λόγο αυτό έχει προταθεί ως βιοδείκτης αναγνώρισης της εγκεφαλικής βλάβης και του κινδύνου ανάπτυξης νευρολογικών διαταραχών[53,110].



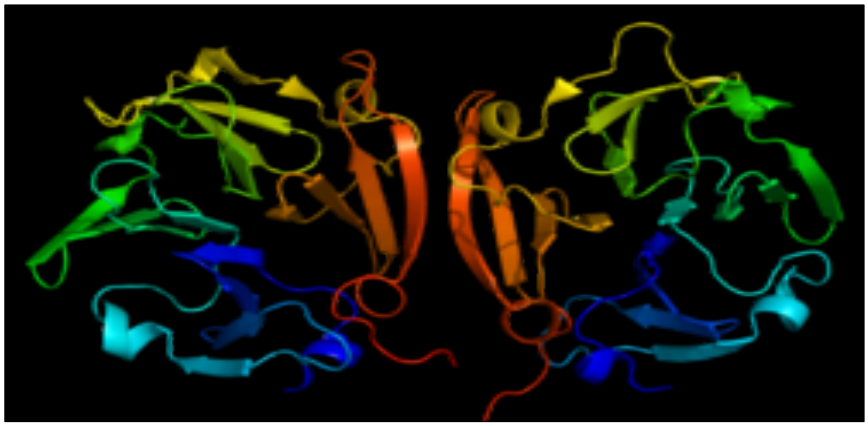
Εικόνα 4.3: Η δομή της ΑΜ.
Πηγή: https://www.sinobiological.com

Στα νεογνά, πρόωρα και τελειόμηνα, υπάρχουν μελέτες στο πλάσμα που συσχέτισαν τα υψηλά επίπεδα της ΑΜ με ΕΑ και περιγεννητική ασφυξία. Οι Di Iorio et al, έδειξαν ότι η συγκέντρωση της ΑΜ στις 12 ώρες ζωής σε νεογνά με περιγεννητική ασφυξία που αργότερα ανέπτυξαν ΕΑ ήταν αυξημένη124. Παρόμοια αποτελέσματα κατέδειξαν και οι Gazzolo et al, όπου βρήκαν αυξημένα επίπεδα της ΑΜ στο πλάσμα πρόωρων νεογνών που αργότερα ανέπτυξαν ΕΑ και συνέστησαν την ΑΜ ως ένα υποσχόμενο βιοδείκτη για την έγκαιρη ταυτοποίηση νεογνών υψηλού κινδύνου να αναπτύξουν ΕΑ[125].

Μεταλλοπρωτεϊνάση – 9 (Matrix Metalloproteinase-9, MMP-9)

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (matrix metalloproteinases-MMPs) είναι μία οικογένεια πρωτεϊνικών ενδοπεπτιδασών εξαρτώμενων από τον ψευδάργυρο, οι οποίες αποικοδομούν πρωτεΐνες του εξωκυττάριου χώρου[126,127]. Η ανθρώπινη μεταλλοπρωτεϊνάση-9 (Matrix metalloproteinase-9, MMP-9),

επίσης γνωστή και ως ζελατινάση Β, εκκρίνεται ως ένα γλυκοζυλιωμένο προ-ένζυμο μοριακού βάρους 92 kDa. Η διάσπασή του έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή της ενεργούς μορφής του ενζύμου με μοριακό βάρος 82 kDa[128].



Εικόνα 4.4: Η δομή της MMP-9.
Πηγή: https://en.wikipedia.org

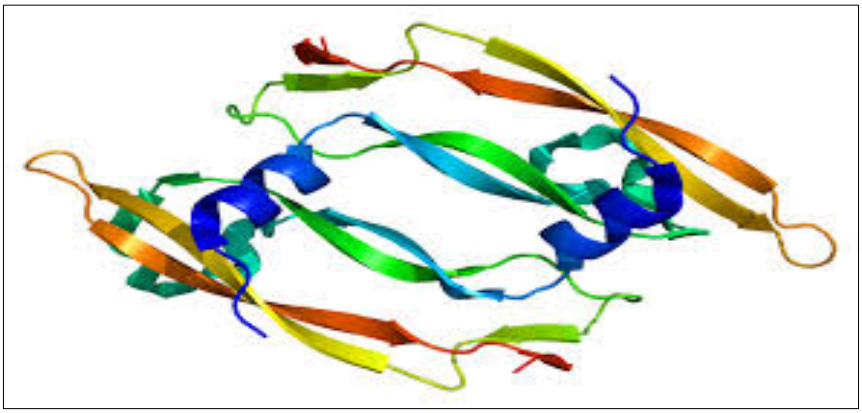
Κάτω από την επίδραση ελεύθερων ριζών οξυγόνου και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών, η MMP-9 ενεργοποιείται και η βασική μεμβράνη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού καταστρέφεται με αποτέλεσμα να αυξάνεται η διαπερατότητά του και να προκαλείται δευτερογενές εγκεφαλικό οίδημα.

Μελέτες στα νεογνά έχουν δείξει ότι η MMP-9 εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της YIE. Σε μια μελέτη, η συγκέντρωση της MMP-9 στον ορό, φάνηκε να είναι σημαντικά υψηλότερη σε νεογνά με ήπια, μέτρια ή σοβαρή YIE σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ σε άλλη μελέτη η συγκέντρωση της MMP-9 στον ορό αυξήθηκε σταδιακά εντός των πρώτων τριών ημερών σε νεογνά με YIE και παρουσίασε καθοδική τάση την έβδομη ημέρα. Επιπλέον, τα επίπεδα της MMP-9 στον ορό έχουν συσχετιστεί με τη σοβαρότητα της νεογνικής YIE, όπου ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σοβαρή μορφή σε σχέση με την ήπια ή μέτρια[129]. Οι Salah et al, σε πρόσφατη μελέτη του 2019 που αφορούσε τελειόμηνα νεογνά με YIE, συμφώνησαν με τα παραπάνω ευρήματα[130]. Τέλος, οι Leviton et al, έδειξαν ότι αυξημένη συγκέντρωση της MMP-9 σε σταγόνες αίματος, την 1η ημέρα ζωής, σε πρόωρα νεογνά <28 εβδ, συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΠΛ[131].

Αγγειακός Ενδοθηλιακός Αυξητικός Παράγοντας (Vascular endothelial growth factor, VEGF)

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular endothelial growth factor, VEGF) είναι μια διθειϊκή διμερική γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος 34-45 kDa. Επάγει ισχυρά τη νεοαγγειογένεση, δηλαδή τη de novo δημιουργία των αγγείων κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, την αγγειογένεση, δηλαδή τη δημιουργία αγγείων από προϋπάρχοντα αγγεία και τέλος, καταστέλλει την ενδοθηλιακή κυτταρική απόπτωση λειτουργώντας έτσι σαν παράγοντας επιβίωσης[132,133].

Η εκβλαστική αγγειογένεση χαρακτηρίζεται από εκβλαστήσεις που συντίθενται από ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία συνήθως αυξάνονται σε απάντηση ενός αγγειογενετικού ερεθίσματος, όπως ο VEGF. Η εκβλαστική αγγειογένεση ξεκινά σε ιστούς με μειωμένη αιμάτωση οπότε τα επίπεδα υποξίας απαιτούν το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων για να ικανοποιηθούν οι μεταβολικές ανάγκες των παρεγχυματικών κυττάρων (μονοκύτταρα, ηπατοκύτταρα, νευρώνες, αστροκύτταρα). Οι περισσότεροι τύποι παρεγχυματικών κυττάρων απαντούν σε υποξικό περιβάλλον εκκρίνοντας VEGF. Οπότε, η παραγωγή του VEGF ρυθμίζεται τοπικά από τη συγκέντρωση του οξυγόνου και για αυτό σε συνθήκες υποξίας υπερεκφράζεται. Τελικά ο VEGF προστατεύει τους νευρώνες του εγκεφαλικού φλοιού από υποξική βλάβη αφού προάγει τον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση, την αποκατάσταση και την αναγέννηση των νευρώνων μετά από υποξία[129,134].



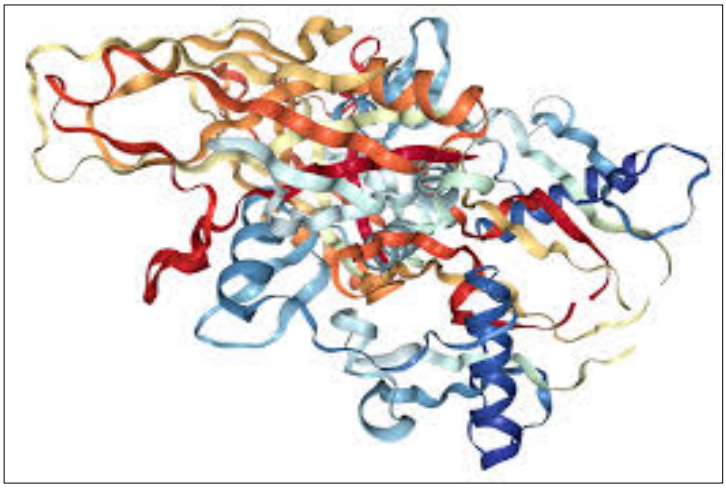
Εικόνα 4.5: Η δομή του VEGF.
Πηγή: https://commons.wikimedia.org

Ο VEGF έχει μελετηθεί σε τελειόμηνα νεογνά με ΥΙΕ, σε ορό και ΕΝΥ από τους Tan et al και τους Ergenekon et al, οι οποίοι έδειξαν ότι τα επίπεδα του VEGF ήταν σημαντικά υψηλότερα και στα δυο βιολογικά υγρά στα νεογνά της ομάδας ασθενών σε σύγκριση με τα νεογνά της ομάδας μαρτύρων[135,136]. Σε νεογνά <28 εβδ με αυξημένη συγκέντρωση VEGF σε σταγόνες αίματος την 1η ημέρα ζωής, φάνηκε ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΠΛ[131]. Αντιθέτως, οι Sweetman et al, υποστήριξαν ότι χαμηλά επίπεδα του VEGF στον ορό τελειόμηνων νεογνών την 1η ημέρα ζωής συσχετίζονται με εμφάνιση ΥΙΕ και πως ο VEGF μπορεί να αποτελέσει βιοδείκτη της σοβαρότητας της βλάβης[137].

4.3.2 Βιοδείκτες σχετιζόμενοι με τη βλάβη των νευρικών ιστών

Ακτιβίνη-Α (Activin-A)

Οι ακτιβίνες είναι μια ομόλογη οικογένεια ομοδιμερών και ετεροδιμερών που ανήκει στην ευρεία οικογένεια του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα β (Transforming Growth Factor-β, TGF-β). Έχει αναδειχθεί μια ποικιλία δράσεων της οικογένειας στο αιμοποιητικό, αναπαραγωγικό και ανοσοποιητικό σύστημα αλλά και σε διαδικασίες φλεγμονής και ίνωσης. Οι ακτιβίνες συμβάλλουν ακόμα σε ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δραστηριοτήτων, όπως η ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης.



Εικόνα 4.6: Η δομή της ακτιβίνης-Α.
Πηγή: https://www.sinobiological.com

Η ακτιβίνη-Α είναι μια γλυκοπρωτεΐνη περίπου 25 kDa και το γονίδιο που την κωδικοποιεί βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7. Αποτελείται από δυο β-Α υπομονάδες, εκφράζεται στο ΚΝΣ, προάγει τη νευρωνική επιβίωση και διαφοροποίηση, ρυθμίζει τη συναπτική πλαστικότητα του εγκεφάλου και οι υποδοχείς της εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό στα νευρικά κύτταρα. Έχει φανεί ότι οι οξείες νευρωνικές βλάβες, όπως η περιγεννητική ασφυξία, προκαλούν ισχυρή έκκριση της ακτιβίνης-Α και επειδή η παραγωγή της επέρχεται σύντομα μετά την εγκεφαλική βλάβη, έχει προταθεί ως πιθανός βιοδείκτης για την ανίχνευση της παρουσίας, της θέσης και της έκτασης εγκεφαλικών αλλοιώσεων[53, 129,138].

Όσον αφορά τα νεογνά, η ακτιβίνη-Α έχει μελετηθεί από ερευνητές, οι οποίοι σκοπό είχαν τη συσχέτισή της με την εγκεφαλική βλάβη. Οι Florio et al, μελέτησαν την ακτιβίνη-Α σε ορό, ΕΝΥ και ούρα τελειόμηνων νεογνών με περιγεννητική ασφυξία που είχαν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ΥΙΕ. Βρήκαν ότι τα επίπεδά της στον ορό των ασθενών νεογνών ήταν σημαντικά υψηλότερα κατά τη γέννηση σε σχέση με τα υγιή νεογνά και πως η αυξημένη αυτή συγκέντρωση συσχετιζόταν και με το βαθμό της ΥΙΕ, όπου όσο σοβαρότερη τόσο υψηλότερα και τα επίπεδα. Στο ΕΝΥ και ούρα, ακολούθως, τα επίπεδα της ακτιβίνης-Α ήταν σημαντικά υψηλότερα σε μέτρια ή σοβαρού βαθμού ΥΙΕ σε σχέση με ήπιου βαθμού ή απουσία αυτής[138-140].

Μελέτες που συμπεριέλαβαν πρόωρα νεογνά, μελέτησαν την ακτιβίνη-Α στο πλάσμα. Οι Elfarargy et al, το 2017, έδειξαν ότι σε νεογνά (28-39εβδ) που ανέπτυξαν ΕΑ, η ακτιβίνη-Α ήταν σημαντικά υψηλότερη στο πλάσμα σε σχέση με υγιή νεογνά, όπου το περιφερικό φλεβικό αίμα είχε ληφθεί εντός της πρώτης ώρας ζωής[141]. Παρόμοια αποτέλεσματα δημοσιεύτηκαν και σε παλαιότερη μελέτη το 2006 με νεογνά που είχαν ΗΚ<32εβδ[142]. Τέλος, σε δυο μελέτες παρόμοιου σχεδιασμού, με νεογνά ΗΚ μεταξύ 26-36 εβδ. και 34-41 εβδ., τα νεογνά που παρουσίασαν σημάδια περιγεννητικής υποξίας είχαν υψηλότερα επίπεδα ακτιβίνης-Α στο πλάσμα, το οποίο προήλθε από αίμα της ομφαλικής φλέβας που ελήφθη αμέσως μετά την απολίνωση του ομφάλιου λώρου, σε σχέση με τα μη υποξικά νεογνά[143,144].

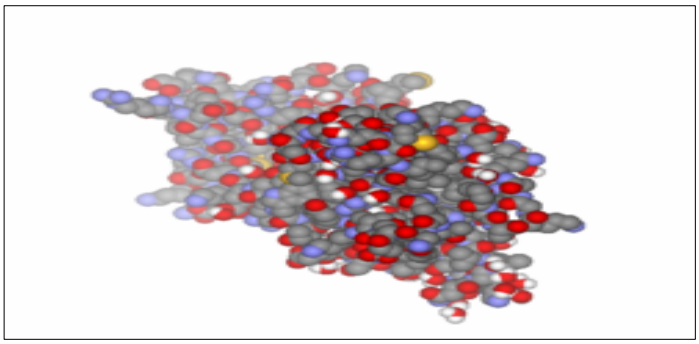
Εγκεφαλικός Νευροτροφικός Παράγοντας (Brain Derived neurotrophic factor, BDNF)

Ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) ανήκει στην οικογένεια των νευροτροφινών. Είναι μια πρωτεΐνη που κωδικοποιείται στον άνθρωπο από το γονίδιο BDNF που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11. Στην πρόδρομη μορφή του έχει μοριακό βάρος 32 kDa και αποτελείται από 229 αμινοξέα, ενώ στην ώριμη μορφή του έχει μοριακό βάρος 14 kDa και αποτελείται από 119 αμινοξέα. Η τελική πρωτεΐνη έχει μορφή ομοδιμερούς[145].

Εκκρίνεται από το ΚΝΣ και τα αστροκύτταρα για να προάγει την ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση, την αναγέννηση και την επιδιόρθωση των νευρώνων. Ρυθμίζει την αξονική και δενδριτική διακλάδωση των νευρώνων, τη συναπτογένεση σε δενδροειδείς αξονικές απολήξεις και την αποτελεσματικότητα της συναπτικής μεταβίβασης, διότι ρυθμίζει την έκκριση νευροδιαβιβαστών. Είναι από τις πιο δραστικές νευτροφίνες, δηλαδή τις πρωτεΐνες που βοηθούν στην διέγερση και τον έλεγχο της νευρογενέσεως. Ο BDNF στον εγκέφαλο, δραστηριοποιείται στον ιππόκαμπο, στον φλοιό και στον πρόσθιο εγκέφαλο, ενώ σε συνδυασμό με τη νευροτροφίνη-3 (Neurotrophin 3, NT-3) μπορούν να ενεργοποιήσουν τις ενδογενείς προγονικές μορφές των ολιγοδενδροκυττάρων προς την παραγωγή μυελίνης. Η έκφρασή του μειώνεται επί της παρουσίας κυτταροτοκινών[129,146].

Ο BDNF μελετήθηκε σε πλάσμα νεογνών, προερχόμενο από ομφαλοπλακουντιακό αίμα, με ΗΚ 24-40 εβδ και φάνηκε ότι η συγκέντρωσή του αυξανόταν με την αύξηση της ηλικίας κύησης και τα επίπεδά του ήταν χαμηλότερα στα νεογνά που ανέπτυξαν αργότερα μετρίου ή σοβαρού βαθμού ΕΑ σε σχέση με νεογνά που ανέπτυξαν ήπιου βαθμού ΕΑ ή καθόλου[147]. Τέλος, σε άλλη προοπτική μελέτη που αφορούσε τελειόμηνα νεογνά με περιγεννητική ασφυξία, οι ερευνητές προσπάθησαν να συσχετίσουν την ανάπτυξη ΥΙΕ με τον BDNF. Για τις μετρήσεις, χρησιμοποιήθηκε πλάσμα από ομφαλοπλακουντιακό αίμα που ελήφθη κατά τη γέννηση και περιφερικό αίμα που ελήφθη στις 72 ώρες ζωής. Οι συγκεντρώσεις του BDNF στα νεογνά με σοβαρή ασφυξία που οδήγησε σε ΥΙΕ ήταν σημαντικά υψηλότερες από ότι

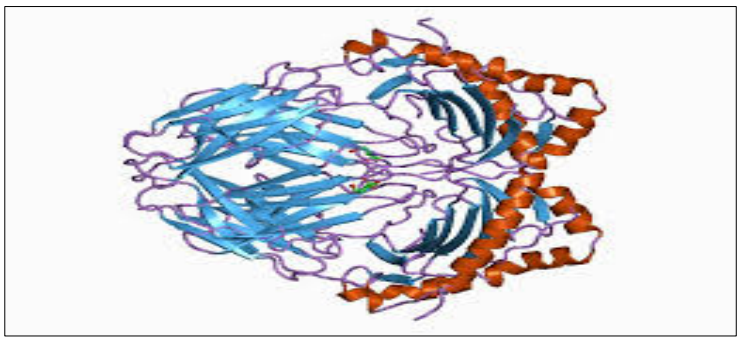
στην ομάδα ελέγχου. Εάν οι συγκεντρώσεις του BDNF αυξάνονταν επίμονα ως τις 72 ώρες ζωής, τότε αυτό υποδήλωνε σοβαρότερη εγκεφαλοπάθεια και φτωχότερη πρόγνωση[148].



Εικόνα 4.7: Η δομή του BDNF.
Πηγή: https://en.wikipedia.org

Βασική Πρωτεΐνη της Μυελίνης (Myelin basic protein, MBP)

Η βασική πρωτεΐνη της μυελίνης (Myelin basic protein, MBP) είναι το βασικότερο πρωτεϊνικό συστατικό της μυελινικής θήκης, όπου σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο αίμα και εγκεφαλονωτιαίο υγρό αποδεικνύει ότι λαμβάνει χώρα απομυελίνωση, κάτι που συσχετίζεται με βλάβη της περικοιλιακής λευκής ουσίας. Η MBP έχει καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της δομής και της λειτουργίας της μυελίνης και υπό κανονικές συνθήκες μπορεί εύκολα να διαπεράσει από τον αιματοεγκεφαλικό φράγμα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, αλλά μόνο μια μικρή ποσότητα απελευθερώνεται στην κυκλοφορία. Έχει μοριακό βάρος περίπου 18.5 kDa και αποτελείται από 170 αμινοξέα. Στα νεογνά έχει μελετηθεί ελάχιστα. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα της MBP στον ορό νεογνών με μέτρια ή σοβαρή ΥΙΕ ήταν σημαντικά υψηλότερα από ό, τι σε εκείνα με ήπια ή καθόλου ΥΙΕ[129, 149].



Εικόνα 4.8: Η δομή της MBP.
Πηγή: https://commons.wikimedia.org

Ειδική Νευρωνική Ενολάση (Neuron Specific Enolase, NSE)

Η ειδική νευρωνική ενολάση (Neuron Specific Enolase, NSE) είναι γνωστή και ως ενολάση 2 ή γ-ενολάση και κωδικοποιείται από το γονίδιο ENO2 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 24 ώρες, αποτελείται από 434 αμινοξέα και το μοριακό της βάρος υπολογίζεται περίπου στα 46 kDa. Αυτό το ισοένζυμο βρίσκεται στους ώριμους νευρώνες, στα κύτταρα νευρωνικής προέλευσης, στα κύτταρα με νευροενδοκρινή διαφοροποίηση και στους νευρώνες του εγκεφαλικού ιστού. Φαίνεται να έχει νευροτροφική δράση.Η περιεκτικότητα της NSE στο αίμα είναι αρκετά υψηλή και για το λόγο αυτό αιμολυμένα δείγματα δεν μπορούν να αποδώσουν αξιόπιστα αποτελέσματα αυτής[53, 150].



Εικόνα 4.9: Η δομή της NSE.
Πηγή: https://en.wikipedia.org

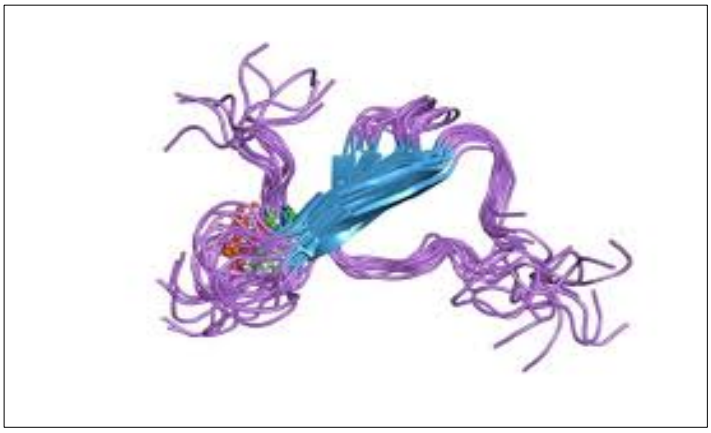
Οι Celtic et al, μελέτησαν την NSE σε τελειόμηνα νεογνά με YIE και διαπίστωσαν ότι τα επίπεδά της στον ορό των ασθενών νεογνών ήταν σημαντικά υψηλότερα από αυτά των υγιών νεογνών. Τα δυο δείγματα είχαν ληφθεί μεταξύ 4-48 ωρών και 5-7 ημερών αντίστοιχα. Τα υψηλά επίπεδα της NSE στο πρώτο δείγμα ορού μπορούσαν να συσχετιστούν μετο βαθμό της YIE και επιπροσθέτως μπορούσαν να διαχωρίσουν τα νεογνά με φτωχή πρόγνωση[151]. Ακόμα, αυξημένα επίπεδα της NSE στον ορό νεογνών με YIE, κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους με υποθερμία, συσχετίστηκαν με ανεπιθύμητες νευροαναπτυξιακές εκβάσεις στους 15 μήνες[152]. Αντιθέτως ,οι Nagdyman et al, δεν βρήκαν διαφορά στις συγκεντρώσεις της NSE στον ορό

νεογνών με ήπια ή χωρίς ΥΙΕ σε σχέση με αυτά που είχαν μέτρια ή σοβαρή ΥΙΕ[153]. Η NSE έχει μελετηθεί και στο ΕΝΥ νεογνών με ΥΙΕ, όπου υψηλότερη συγκέντρωση υποδείκνυε και σοβαρότερου βαθμού ΥΙΕ[129].

Οι Giuseppe et al, μελέτησαν πρόωρα νεογνά μεταξύ 28-35 εβδ τα οποία είχαν υποστεί περιγεννητική ασφυξία. Τα νεογνά με σοβαρού βαθμού περιγεννητική ασφυξία είχαν υψηλότερα επίπεδα NSE στον ορό σε σχέση με τα νεογνά που είχαν ήπιου βαθμού ή καθόλου περιγεννητική ασφυξία[154]. Οι Efstathiou et al, εν συνεχεία, βρήκαν υψηλές συγκεντρώσεις NSE την 18η ημέρα ζωής σε περιφερικό αίμα νεογνών με εγκεφαλική βλάβη (ΠΛ, ΕΑ, έμφρακτο)[115]. Τέλος, οι Wang et al, μελέτησαν την NSE σε περιφερικό φλεβικό αίμα, σε νεογνά με ΗΚ 28-36 εβδ που διεγνώσθηκαν με ΠΛ και βρήκαν ότι τα νεογνά-ασθενείς είχαν χαμηλότερα επίπεδα NSE την 7η και 14η ημέρα ζωής σε σχέση με τα νεογνά-μάρτυρες[155].

Πρωτεΐνη Ταυ (Tau protein)

Η πρωτεΐνη Ταυ ανήκει στις πρωτεΐνες μικρού μοριακού βάρους που σχετίζονται με μικροσωληνίσκους. Βρίσκεται σε αφθονία στο κεντρικό νευρικό σύστημα, κυρίως στους νευράξονες. Επιπλέον, εκφράζεται στους άξονες των νευρώνων του περιφερικού νευρικού συστήματος και σε μικρότερο βαθμό στα αστροκύτταρα και τα ολιγοδενδροκύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Κωδικοποιείται από το γονίδιο MAPT που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17. Απελευθερώνεται στην κυκλοφορία και το ΕΝΥ όταν υπάρχει νευρωνικός τραυματισμός.

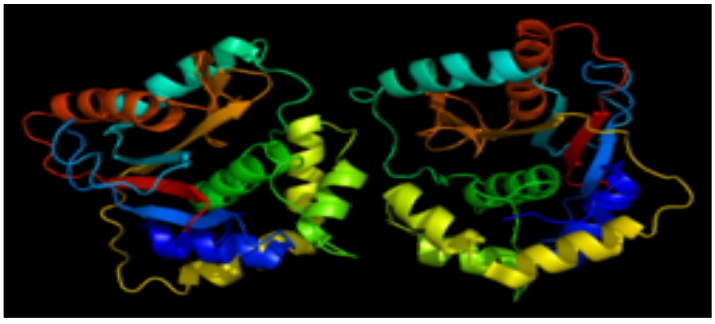


Εικόνα 4.10: Η δομή της Tau protein.
Πηγή: www.kerafast.com

Οι Lv et al, πρόσφατα μελέτησαν την πρωτεΐνη Ταυ στον ορό τελειόμηνων νεογνών με YIE την 1η ημέρα ζωής και βρήκαν ότι τα νεογνά-ασθενείς είχαν υψηλότερα επίπεδα από τα νεογνά-μάρτυρες, υποδεικνύοντας ότι είναι ένας βιοδείκτης που μπορεί να συμβάλλει στην έγκαιρη αναγνώριση του νεογνού με YIE και στην πρόβλεψη των μετέπειτα νευροαναπτυξιακών διαταραχών[156,157]. Οι υψηλές συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης Ταυ στον ορό, έχουν επίσης συσχετιστεί με νεογνική εγκεφαλοπάθεια σε τελειόμηνα νεογνά, προερχόμενη από πυρηνικό ίκτερο και υπήρξε μάλιστα και σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού σοβαρότητας της εγκεφαλικής βλάβης με τη συγκέντρωση της πρωτεΐνης[158]. Όσον αφορά τα πρόωρα με εγκεφαλική βλάβη, η πρωτεΐνη Ταυ δεν έχει ακόμα διερευνηθεί.

Καρβοξυτελική Υδρολάση-L1 της Ουβικουϊτίνης (Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1, UCH-L1)

Η καρβοξυτελική υδρολάση-L1 της ουβικουϊτίνης ή αλλιώς υδρολάση του C-άκρου της ουβικουϊτίνης (Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1, UCH-L1), είναι ένα κυτταροπλασματικό ένζυμο ειδικό για τους νευρώνες, που κωδικοποιείται στο χρωμόσωμα 4. Η ουβικουϊτίνη είναι μια μικρή πρωτεΐνη 76 αμινοξέων που συνδέεται με πρωτεασώματα, δηλαδή μεγάλα πρωτεϊνικά συμπλέγματα, με σκοπό τη μεταβολή της λειτουργίας τους ή της αποικοδόμησή τους. Η UCH-L1 είναι μια αποουβικουιτινάση που απομακρύνει την ουβικουϊτίνη από τα πρωτεασώματα. Δυσλειτουργία στο σύστημα ουβικουιτίνης-πρωτεασώματος μπορεί να αποτελέσει αιτία πολλών νευρολογικών ασθενειών. Η UCH-L1 είναι δείκτης της νευρωνικής απόπτωσης και συσσωρεύεται στους δενδρίτες των νευρώνων. Αντικατοπτρίζει την έκταση της νευρωνικής βλάβης και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία άμεσα μετά τη βλάβη[129, 159, 160]



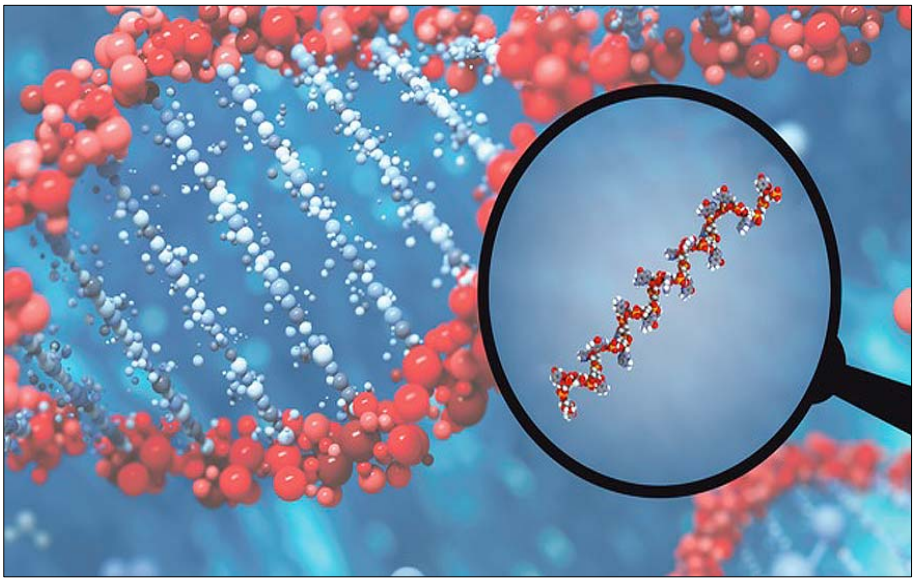
Εικόνα 4.11: Η δομή της UCH-L1.

Πηγή: https://en.wikipedia.org

Οι Douglas-Escobar et al, διερεύνησαν την UCH-L1 σε νεογνά με ΗΚ >35 εβδ και έδειξαν ότι τα επίπεδά της στον ορό ήταν αυξημένα τις πρώτες 6 ώρες ζωής, σε νεογνά-ασθενείς που πληρούσαν κριτήρια κατά Sarnat για YIE σε σχέση με νεογνά-μάρτυρες και επίσης σχετίζονταν με μετέπειτα αναπτυξιακές κινητικές διαταραχές. Η ίδια ομάδα, σε προηγούμενη παρόμοια πιλοτική μελέτη, είχε το εντυπωσιακό εύρημα ότι τα υψηλότερα επίπεδα της UCH-L1 ανιχνεύθηκαν στον ορό ασθενών με YIE όπου στη συνέχεια απεβίωσαν[106,161]. Περαιτέρω έρευνες σε νεογνά με ΗΚ <35 εβδ δεν υπάρχουν ακόμα.

Μικρό RNA (microRNA, miRNA)

Τα μικρό-RNAs (microRNA, miRNA) είναι μονόκλωνα μόρια RNA από 19-23 νουκλεοτίδια, τα οποία δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες. Δρουν ως αρνητικοί ρυθμιστές γονιδίων και συμμετέχουν σε ποικίλες βιολογικές διεργασίες. Κάθε μόριο miRNA μπορεί να ελέγξει εκατοντάδες γονιδιακούς στόχους, υποδηλώνοντας έτσι τη δυνητική επίδραση των miRNAs σε γενετικά μονοπάτια. Τα miRNAs παίζουν σημαντικό ρόλο στην γονιδιακή έκφραση, συνεπώς,η απορρύθμισή τους πιθανόν να είναι πλειοτροπική και να οδηγεί σε πολλές ασθένειες.



Εικόνα 4.12: miRNAs.

Πηγή: www.biovendor.com

Τα miRNAs έχουν επιδείξει κρίσιμο ρόλο στην ωρίμανση των ολιγοδενδροκυττάρων και του σχηματισμού της μυελίνης. Τα τελευταία χρόνια, έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ΥΙΕ ρυθμίζοντας την τοξικότητα των διεγερτικών αμινοξέων, του οξειδωτικού στρες, των φλεγμονωδών αντιδράσεων και της απόπτωσης. Συγκεκριμένα, η οικογένεια miRNA-199a είναι γνωστή ως ειδικός δείκτης για το νευρικό ιστό, ενώ το miRNA-21 φάνηκε να εκφράζεται στα αστροκύτταρα του εγκεφάλου. Πολλά άλλα είδη ακόμα έχουν συσχετιστεί με εγκεφαλική βλάβη στον άνθρωπο, κυρίως ενήλικες, με μετρήσεις σε ορό και ΕΝΥ[129, 150].

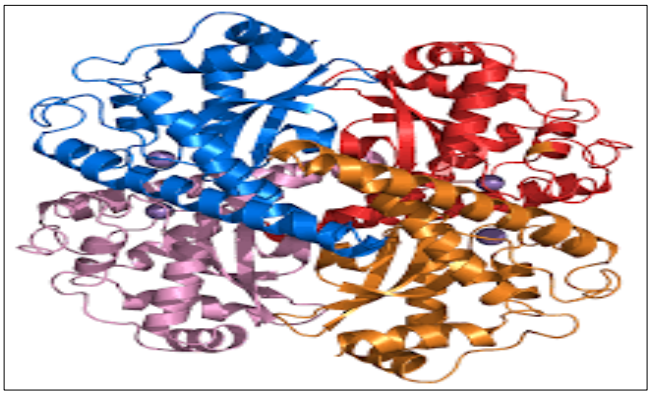
Οι Looney et al, μελέτησαν τελείομηνα νεογνά με περιγεννητική ασφυξία τα οποία στην πορεία χώρισαν σε δυο ομάδες ανάλογα με την ανάπτυξη ΥΙΕ ή όχι. Ανάμεσα σε 70 miRNAs, φάνηκε ότι υπήρχε σημαντική σταδιακή μείωση της έκφρασης του miR-374a στο αίμα του ομφάλιου λώρου των νεογνών με περιγεννητική ασφυξία που μετέπειτα ανέπτυξαν ΥΙΕ[162]. Τέλος, το miR-21, το οποίο εκφράζεται σε αστροκύτταρα, βρέθηκε να είναι αυξημένο στον ορό 49 νεογνών με ΥΙΕ σε σχέση με υγιή νεογνά, παρέχοντας έτσι την πιθανότητα να είναι ένας βιοδείκτης πρώιμης ανίχνευσης της νεογνικής ΥΙΕ[163].

4.3.3 Βιοδείκτες σχετιζόμενοι με το οξειδωτικό στρες

<u>Δισμουτάση του Υπεροξειδίου (Superoxide Dismutase, SOD) και Μηλονική Διαλδεΰδη (Malondialdehyde, MDA)</u>

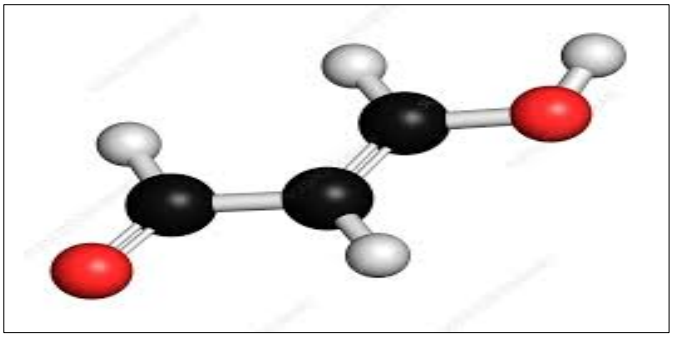
Ελεύθερη ρίζα (free radical) ονομάζεται κάθε άτομο ή μόριο με ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια στην εξωτερική του στιβάδα. Οι ελεύθερες ρίζες, διαταράσσουν την μοριακή τάξη και προκαλούν κυτταρικές βλάβες. Τα αντιοξειδωτικά συστήματα είναι συστήματα εξουδετέρωσης των ελεύθερων ριζών. Σε περιπτώσεις στις οποίες η παραγωγή ελεύθερων ριζών υπερβαίνει την ικανότητα του οργανισμού να τις εξουδετερώσει ή στις οποίες η παραγωγή είναι μεν στα φυσιολογικά επίπεδα αλλά τα αντιοξειδωτικά συστήματα του οργανισμού ανεπαρκούν, τότε ο τελευταίος ευρίσκεται σε κατάσταση "οξειδωτικού στρες". Η δισμουτάση του υπεροξειδίου (Superoxide Dismutase,

SOD) είναι ένα αντιοξειδωτικό ένζυμο που αφαιρεί την περίσσεια ελεύθερων ριζών οξυγόνου συμβάλλοντας έτσι στον περιορισμό της βλαπτικής τους επίδρασης. Με άλλα λόγια, η SOD προστατεύει τους ιστούς, μεταξύ των οποίων βρίσκεται και ο εγκεφαλικός, από την τοξικότητα που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου[164,165].



Εικόνα 4.13: Η δομή της SOD
Πηγή: https://en.wikipedia.org

Η μηλονική διαλδεϋδη ή μαλονδιαλδεϋδη (Malondialdehyde, MDA), είναι μια χαμηλού μοριακού βάρους ένωση που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση των οξειδωτικών βλαβών στα λιπίδια των κυττάρων. Προκύπτει από την υπεροξείδωση των λιπιδίων και πιο συγκεκριμένα, από την δράση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου πάνω στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, τα οποία στον εγκέφαλο είναι άφθονα. Η MDA είναι τοξική ουσία για τα κύτταρα και εκτιμά το οξειδωτικό στρες του οργανισμού. Η υπεροξείδωση των λιπιδίων μπορεί να φτάσει ακόμη και στην κυτταρική ρήξη και το θάνατο του κυττάρου[166,167].



Εικόνα 4.14: Η δομή της MDA.
Πηγή:www.alamy.com

Έτσι λοιπόν η SOD και η MDA χρησιμοποιούνται ως βιοδείκτες στον οργανισμό καθώς αντικατοπτρίζουν την έκταση της οξειδωτικής βλάβης στα κύτταρα. Για το λόγο αυτό, αλλαγές στην δραστηριότητα και στα επίπεδά τους τους, πιθανώς συνδέονται με την παθοφυσιολογία της εγκεφαλικής βλάβης και ειδικότερα της ΥΙΕ.

Από μελέτες σε νεογνά έχει φανεί ότι οι ελεύθερες ρίζες εμπλέκονται στη νεογνική ΥΙΕ με αποτέλεσμα να καταναλώνεται πολύ SOD και να παράγεται πολύ MDA. Σε μία μελέτη 50 τελειόμηνων ασφυκτικών νεογνών, διαπιστώθηκε ότι οι συγκεντρώσεις της SOD και της MDA στο πλάσμα και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ήταν σημαντικά υψηλότερες στα νεογνά με περιγεννητική ασφυξία που κατέδειξαν προοδευτική ανάπτυξη ΥΙΕ σε σοβαρότερο βαθμό, συγκριτικά με υγιή νεογνά. Υψηλότερα επίπεδα πλάσματος και εγκεφαλονωτιαίου υγρού MDA παρατηρήθηκαν στα νεογνά που τελικά κατέληξαν λόγω της ΥΙΕ σε σύγκριση με εκείνα που επιβίωσαν, αλλά δεν βρέθηκε τέτοια διαφορά στα επίπεδα της SOD[168].

Σε άλλη μελέτη, που συμπεριέλαβε 40 τελειόμηνα νεογνά με περιγεννητική ασφυξία και έγιναν δυο λήψεις αίματος, μια από τον ομφάλιο λώρο κατά τον τοκετό και μια στις 48 ώρες ζωής, φάνηκε ότι τα επίπεδα της MDA ήταν υψηλότερη στα νεογνά-ασθενείς με ΥΙΕ από ότι στα νεογνά χωρίς περιγεννητική ασφυξία. Μάλιστα, τα επίπεδα της MDA στις 48 ώρες ζωής των ασθενών νεογνών ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα από το ομφαλοπλακουντιακό αίμα κα επίσης ήταν σημαντικά υψηλότερα στα νεογνά με ΥΙΕ που εκδήλωσαν σπασμούς[169].

Όσον αφορά τα πρόωρα νεογνά, αυτά είναι ιδιαίτερα ευάλωτα στο οξειδωτικό στρες, κυρίως λόγω «ανισότητας» μεταξύ της παραγωγής ελεύθερων ριζών και της αντιοξειδωτικής ικανότητας του πρόωρου νεογνού, αλλά και λογω άλλων επικίνδυνων παραγόντων όπως η υπεροξία, η υποξία, η λοίμωξη και η ισχαιμία-επαναιμάτωση. Οι περισσότερες επιπλοκές της προωρότητας, όπως η βρογχοπνευμονική δυσπλασία, η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, η εγκεφαλική αιμορραγία και η περικοιλιακή λευκομαλακία, σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες. Η μετάβαση στην εξωμήτρια ζωή

άλλωστε, αποτελεί από μόνη της μια στιγμή απότομης υπεροξίας αφού οι συνθήκες στην ενδομήτριο ζωή είναι κατά φύσιν υποξικές. Για το λόγο αυτό, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη νεογνική αναζωογόνηση υπογραμμίζουν τη σημασία της έναρξης της αναπνευστικής υποστήριξης χρησιμοποιώντας τη χαμηλότερη δυνατή συγκέντρωση οξυγόνου με σκοπό τη μείωση του μεταγεννητικού οξειδωτικού στρες[170].

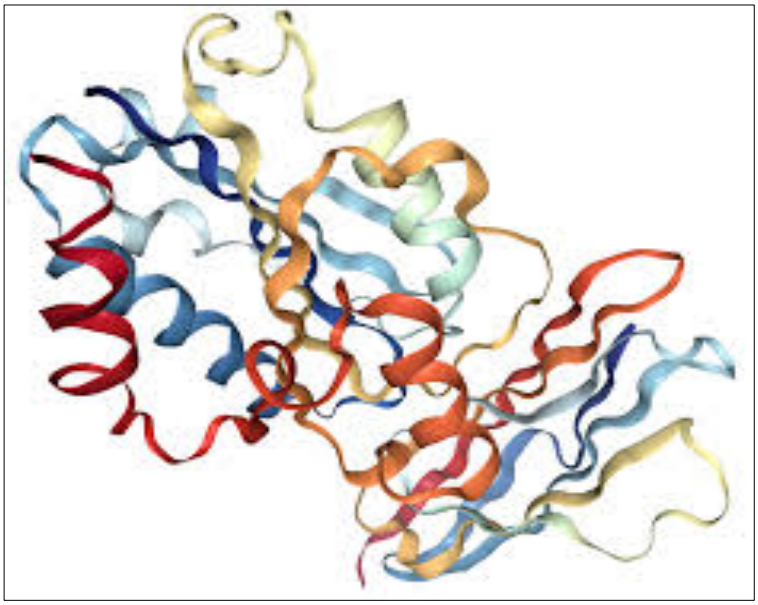
Οι αντιοξειδωτικοί αμυντικοί μηχανισμοί είναι ανεπαρκώς ανεπτυγμένοι ή ελλιπείς στα πρόωρα νεογνά, το οποίο διαπίστωσαν οι Ozsurekci et al με μειωμένα επίπεδα SOD στα πρόωρα νεογνά σε σχέση με τελειόμηνα[171]. Επιβεβαίωση έρχεται και από τους Abdel Ghany et al, οι οποίοι βρήκαν υψηλότερα επίπεδα MDA σε πρόωρα νεογνά (ΗΚ<34εβδ) σε σχέση με τελειόμηνα, δεν κατάφεραν όμως να συσχετίσουν στατιστικώς σημαντικά το αποτέλεσμα με εγκεφαλική αιμορραγία[172].

4.3.4 Βιοδείκτες σχετιζόμενοι με φλεγμονή

Διακυτταρικό Μόριο Προσκόλλησης-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-1)

Το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1 (Intercellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1) γνωστό επίσης και ως CD45, είναι μέλος της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών. Είναι μία γλυκοπρωτεΐνη, με μοριακό βάρος 90 kDa, που κωδικοποιείται στον άνθρωπο από το γονίδιο ICAM-1, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19. Ανιχνεύεται ανοστοϊστοχημικά ως διαμεμβρανική πρωτεΐνη, είτε ανευρίσκεται σε διαλυτή μορφή στον ορό του αίματος. Τυπικά, εκφράζεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις σε ενδοθηλιακά κύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα, στα λεμφοκύτταρα, στα μονοκύτταρα, στα ηωσινόφιλα, στα κερατινοκύτταρα, στα δενδριτικά κύτταρα, στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, στα ηπατοκύτταρα και στους ινοβλάστες, όμως οι συγκεντρώσεις του αυξάνονται σημαντικά ύστερα από διέγερση κυτταροκινών (παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α, ιντερφερόνη-α, ιντερφερόνη-γ, ιντερλευκίνη-1). Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, όπως τα γλυκοκορτικοειδή, ελαττώνουν την έκφραση του προσκολλητικού αυτού μορίου.

Κατά τη διάρκεια της υποξίας, προκαλείται νευρωνικός τραυματισμός που οδηγεί σε φλεγμονώδη ενδοθηλιακή βλάβη και η διαδικασία αυτή συσχετίζεται με μετανάστευση των λευκοκυττάρων στη θέση φλεγμονής. Στις πρώτες ημέρες της εξωμήτριας ζωής, το αγγειακό ενδοθήλιο εκτίθεται σε υψηλές συγκεντρώσεις φλεγμονωδών ερεθισμάτων και μπορεί να καταστεί περαιτέρω δυσλειτουργικό εάν εκτεθεί σε ένα υποξικό περιβάλλον, το οποίο είναι η κύρια αιτία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Έτσι λοιπόν, τα επίπεδα του ICAM-1 έχουν συσχετιστεί με νεογνά που υπέστησαν υποξία ή ασφυξία[129, 173-175].



Εικόνα 4.15: Η δομή του ICAM-1.
Πηγή:https://www.sinobiological.com

Οι Huseynova et al, μελέτησαν χαμηλού βάρους νεογνά με ΗΚ μεταξύ 32-39 εβδ και έδειξαν ότι η σοβαρότητα της περιγεννητικής ασφυξίας μπορεί να εκτιμηθεί με τη μέτρηση της συγκέντρωσης του ICAM-1 στο περιφερικό αίμα. Συγκεκριμένα, το ICAM-1 είχε υψηλότερες συγκεντρώσεις στατιστικώς σημαντικές την 3η ημέρα ζωής στα νεογνά που ανέπτυξαν YIE, με ή χωρίς παράλληλη ανάπτυξη ΕΑ[175].

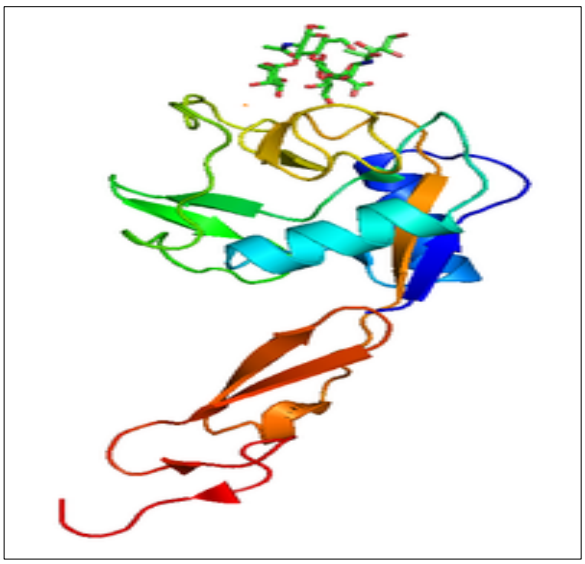
Σε άλλη μελέτη, που αφορούσε 45 νεογνά με YIE, φάνηκε ότι οι συγκεντρώσεις στον ορό του ICAM-1 ήταν σημαντικά υψηλότερα από ότι στα νεογνά-μάρτυρες και επιπλέον υπήρχε και θετική συσχέτιση με την

σοβαρότητα της YIE. Δηλαδή, όσο πιο σοβαρή ήταν η νεογνική YIE, τόσο υψηλότερα επίπεδα είχε το ICAM-1[129].

Τέλος, οι Lu et al., μελέτησαν πρόωρα νεογνά με ΗΚ μεταξύ 28-34 εβδ και έδειξαν ότι το ICAM-1 του ομφαλοπλακουντιακού αίματος είχε υψηλότερες συγκεντρώσεις στατιστικώς σημαντικές στα νεογνά που ανέπτυξαν ΠΛ και ΕΑ σε σχέση με τα νοεγνά που δεν ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη[120].

Σελεκτίνες (Selectins)

Οι σελεκτίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες. Τα τρία σημαντικότερα είδη είναι η L-σελεκτίνη (leukocyte selectin), η E-σελεκτίνη (endothelial selectin) και η P-σελεκτίνη (platelet selectin). Ο ρόλος των σελεκτινών αφορά στις αλληλεπιδράσεις των λευκοκυττάρων με το ενδοθήλιο των αγγείων, ρόλος σημαντικός για θεραπείες καταστάσεων, όπως οι διαταραχές ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, οι λοιμώξεις και η φλεγμονή του κεντρικού νευρικού συστήματος.



Εικόνα 4.16: Η δομή της P-selectin
Πηγή: https://en.wikipedia.org

Η L-σελεκτίνη εκφράζεται από τα λευκοκύτταρα, η E-σελεκτίνη από ενδοθηλιακά κύτταρα που έχουν ενεργοποιηθεί με κυτταροκίνες και η P-σελεκτίνη από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αιμοπετάλια. Η τελευταία

μεταφέρεται ταχέως στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και των αιμοπεταλίων ως απόκριση σε μια ποικιλία φλεγμονωδών παραγόντων, όπως είναι οι ελεύθερες ρίζες και οι κυτταροκίνες. Για το λόγο αυτό, έχει κερδίσει περισσότερο το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας σε σχέση με τις υπόλοιπες, όσον αφορά την εγκεφαλική βλάβη των νεογνών. Οι λιγοστές διαθέσιμες μελέτες έδειξαν θετική συσχέτιση της νεογνικής YIE με υψηλές συγκεντρώσεις της P-σελεκτίνης στον ορό των νεογνών-ασθενών, τονίζοντας όμως την ανάγκη για συνύπαρξη απεικονιστικών μεθόδων με σκοπό την αύξηση της ευαισθησίας και της ειδικότητας της P-σελεκτίνης[129, 174]. Τα πρόωρα νεογνά στερούνται μελετών.

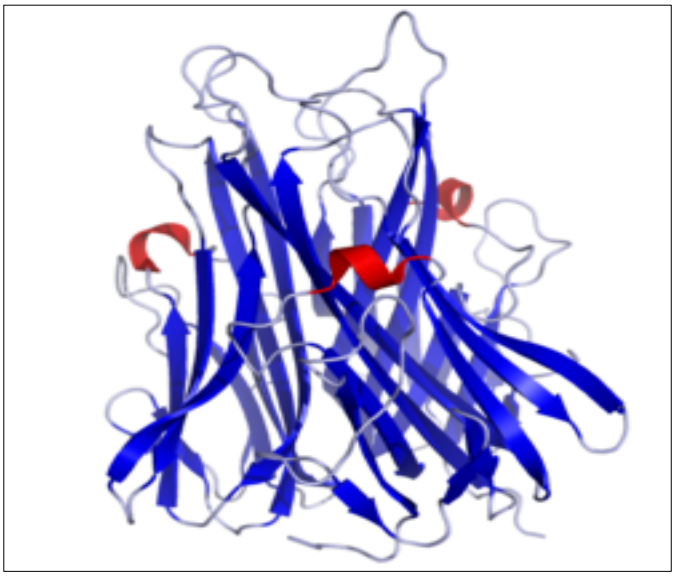
Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων-α (Tumor Necrosis Factor-α,TNF-α)

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (Tumor Necrosis Factor-α,TNF-α) ή αλλιώς καχεκτίνη, ανήκει στην υπεροικογένεια των TNF. Συντίθεται αρχικά ως μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, με μοριακό βάρος 26 kDa. Κωδικοποιείται στο χρωμόσωμα 6 και παράγεται από πολλούς κυτταρικούς τύπους, όπως τα λεμφοκύτταρα, μονοπύρηνα, ουδετερόφιλα, ιστιοκύτταρα, ηωσινόφιλα κερατινοκύτταρα, νευρωνικά, ενδοθηλιακά κύτταρα και οι ινοβλάστες αλλά κυρίως παράγεται από τα μακροφάγα.

Ο TNF-α είναι μια κυτταροκίνη με πλειοτροπική δράση που συμβάλλει στη ρύθμιση της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας. Ασκεί πυρετογόνο δράση και αποτελεί μεσολαβητή της φλεγμονώδους αντίδρασης και των σηπτικών φαινομένων. Συγκεκριμένα, αποτελεί μια προφλεγμονώδη κυτταροκίνη που εμπλέκεται στη συστηματική φλεγμονή αλλά και στην αντίδραση οξείας φάσης (acute phase reaction), που είναι έμφυτος μηχανισμός άμυνας του σώματος σε λοιμώξεις ή φυσικό τραύμα με στόχο την αποκατάσταση της ομοιοστασίας των ιστών. Σχετίζεται με γεγονότα αναγνώρισης, στρατολόγησης, απομάκρυνσης και επιδιόρθωσης βλαβών του ιστού.

Επιπροσθέτως, ο TNF-α επάγει στη φλεγμαίνουσα περιοχή την έκφραση χημειοτακτικών και προσκολλητικών μορίων της έμφυτης ανοσιακής απάντησης όπως η E-σελεκτίνη και το ICAM-1. Σε συνεργασία με τις IL-1 και

IL-6, αυξάνει την έκφραση των πρωτεϊνών οξείας φάσης, οι οποίες συμμετέχουν στην ανοσολογική απάντηση του οργανισμού, είτε σε οξεία είτε σε χρόνια φλεγμονή. Επιπλέον, διεγείρει την παραγωγή ενεργών μορφών οξυγόνου και μεταλλοπρωτεϊνασών που προκαλούν ιστικές βλάβες. Οι υψηλές συγκεντρώσεις του θεωρούνται κρίσιμες για την ανάπτυξη σηπτικής καταπληξίας αφού αποτελεί μεσολαβητή της φλεγμονώδους αντίδρασης και των σηπτικών φαινομένων. Η υπέρμετρη παραγωγή προφλεγμονωδών μορίων μπορεί να έχει αρνητική ή και θανατηφόρα επίπτωση στον ξενιστή[129,176].



Εικόνα 4.17: Η δομή του TNF-α.
Πηγή: https://en.wikipedia.org

Αναφορικά με την εγκεφαλική βλάβη, ο TNF-α συμμετέχει στην απόπτωση των νευρικών κυττάρων, στη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και στην επιδείνωση της εγκεφαλικής βλάβης. Τα γλοιακά κύτταρα εμπλέκονται στην ενδοεγκεφαλική ανοσοαπόκριση όπου ενεργούν εν μέρει με την έκκριση κυτταροτοκινών, μεταξύ των οποίων και TNF-α. Τα αστροκύτταρα είναι σημαντικοί παράγοντες στις νευροφλεγμονώδεις διεργασίες και είναι ικανά να παράγουν πολυάριθμες κυτοκίνες, μεταξύ και των οποίων τον TNF-α. Η εμπλοκή των αστροκυττάρων στην παθογένεση της ΠΛ υποδηλώνεται από την αυξημένη έκφραση κυτταροτοκινών, εντός των οποίων και ο TNF-α, τόσο στη διάχυτη όσο και στην εστιακή μορφή της ΠΛ[53,129, 177] .

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που συσχετιίζουν τον TNF-α με τη νεογνική ΥΙΕ. Ενδεικτικά, οι Aly et al, μελέτησαν τον TNF-α σε ορό και ΕΝΥ τελειόμηνων νεογνών με ΥΙΕ την 1η ημέρα ζωής και βρήκαν ότι τα επίπεδά του ήταν σημαντικά υψηλότερα στα νεογνά-ασθενείς σε σχέση με τα νεογνά-μάρτυρες. Τόνισαν όμως, ότι συμπεράσματα για την χρησιμότητά του είναι δύσκολο να διεξαχθούν καθώς τα επίπεδά του είναι παροδικά στον οργανισμό και "ευαίσθητα" στο χρόνο[178]. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και οι Liu et al, όπου μελέτησαν επίσης τελειόμηνα νεογνά με ΥΙΕ. Χρησιμοποίησαν ομφαλοπλακουντιακό και περιφερικό φλεβικό αίμα, την 1η, 3η και 7η ημέρα ζωής, όπου ο TNF-α είχε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα στα νεογνά με ΥΙΕ σε σχέση μα τα υγιή νεογνά, αλλά μόνο ως και την 3η ημέρα ζωής[179]. Εν συνεχεία, οι Numis et al, ανέδειξαν ότι ο TNF-α σε αποξηραμένες σταγόνες αίματος από τελειόμηνα νεογνά στις 2,5 μέρες ζωής, είχε υψηλότερα επίπεδα στα νεογνά με ΥΙΕ που ανέπτυξαν σπασμούς σε σχέση αυτά που δεν ανέπτυξαν[180]. Δυο μελέτες αντιθέτως, σε ομφαλοπλακουντιακό αίμα πρόωρων νεογνών με ΗΚ <32 εβδ, δεν βρήκαν θετική συσχέτιση μεταξύ του TNF-α και ανάπτυξη εγκεφαλικής παράλυσης μεταγενέστερα[181,182]. Νεότερες προοπτικές μελέτες σε βιολογικά υγρά πρόωρων νεογνών, χωρίς σηψαιμία, δεν ανευρέθησαν.

Ιντερλευκίνες (Interleukins, IL-)

Ο όρος «ιντερλευκίνες» αναφέρεται σε μια κατηγορία κυτταροτοκινών που παράγονται από τα λευκοκύτταρα και δρουν κυρίως σε αυτά. Οι κυριότερες ιντερλευκίνες που έχουν μελετηθεί σε νεογνά ως βιοδείκτες νεογνικής εγκεφαλοπάθειας είναι οι IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 και η IL-18.

Η **IL-1β** κωδικοποιείται από το γονίδιο IL-1β που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2 και πρωτεολυτικώς επεξεργασμένη έχει μοριακό βάρος 17.5 kDa. Παράγεται κυρίως από μονοκύτταρα και μακροφάγα, αλλά και από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και λεία μυϊκά και ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυτή η κυτταροκίνη είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής της φλεγμονώδους απόκρισης και εμπλέκεται σε μια ποικιλία κυτταρικών δραστηριοτήτων, συμπεριλαμβανομένου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της απόπτωσης. Προάγει την εγκεφαλική βλάβη και ο μηχανισμός της εγκεφαλικής βλάβης που

προκαλείται από την IL-1β περιλαμβάνει την απελευθέρωση ελεύθερων ριζών, τη διέγερση φλεγμονωδών αντιδράσεων και την αύξηση της τοξικότητας των διεγερτικών αμινοξέων.

Η **IL-6** κωδικοποιείται από το γονίδιο IL-6 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7 και το γονιδιακό της προϊόν είναι μία πρωτεϊνική αλυσίδα με μοριακό βάρος που κυμαίνεται από 21 ως 28 kDa**.** Αυξάνει την έκφραση των πρωτεϊνών οξείας φάσης, ασκεί πυρετογόνο δράση και αποτελεί μεσολαβητή της φλεγμονώδους αντίδρασης και των σηπτικών φαινομένων. Ρυθμίζει τις ανοσολογικές αποκρίσεις, τις αντιδράσεις οξείας φάσεως και την αιμοποίηση και παίζει κεντρικό ρόλο στους μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή. Παράγεται από κοικιλία κυττάρων, μεταξύ των οποίων βρίσκονται τα νευρικά κύτταρα του συμπαθητικού συστήματος, τα εγκεφαλικά κύτταρα του φλοιού και τα αστροκύτταρα. Αναστέλλει τη σύνθεση του TNF-α και της IL-1β, προωθώντας την έκκριση του νευρικού αυξητικού παράγοντα και ασκώντας προστατευτική επίδραση στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ωστόσο, υψηλές συγκεντρώσεις της IL-6 μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή, να αυξήσουν την αγγειακή διαπερατότητα και την εμφάνιση έτσι δευτερογενούς εγκεφαλικού οιδήματος.

Η **IL-8** κωδικοποιείται από το γονίδιο CXCL8 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 4 και το μοριακό της βάρος εκτιμάται στα 8.4 kDa. Ανήκει και αυτή στους μεσολαβητές της φλεγμονώδους απάντησης και ασκεί κυρίως χημειοτακτική δράση. Είναι γνωστή και ως “χημειοτακτικός παράγοντας των ουδετερόφιλων” λόγω του ότι διεγείρει επιλεκτικά την ικανότητα των ουδετερόφιλων να εισβάλουν σε τραυματισμένους και φλεγμαίνοντες ιστούς. Προέρχεται κυρίως από τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος αλλά παράγεται και από άλλους κυτταρικούς τύπους όπως τα μακροφάγα, τα επιθηλιακά κύτταρα, τα κύτταρα λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Έμμεσα αυξάνει τη διαπερατότητα των αιμοφόρων αγγείων και μέσω της ενισχυμένης νευροτοξικότητας των IL-1β και TNF-a, αυξάνει τη βλάβη του εγκεφαλικού ιστού.

Η **IL-10** κωδικοποιείται από το γονίδιο IL-10 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1 και το μοριακό της βάρος εκτιμάται στα 18.6 kDa. Στον ορό, είναι ένα

ομοδιμερές με φαινομενικό μοριακό βάρος 39 kDa. Η IL-10 είναι ένας σημαντικός καταστολέας των αποκρίσεων του ανοσοποιητικού συστήματος, αφού αναστέλλει την παραγωγή κυτταροτοκινών και αυξάνει την παραγωγή αντισωμάτων από τα Β-λεμφοκύτταρα. Για το λόγο αυτό, είναι γνωστή και ως "παράγοντας αναστολής σύνθεσης των κυτταροτοκινών". Εκκρίνεται από πολλούς τύπους κυττάρων, όπως τα ενεργοποιημένα αιμοποιητικά κύτταρα, τα ηπατοκύτταρα, τα κερατινοκύτταρα και τα τροφοβλαστικά κύτταρα του πλακούντα. Παίζει προστατευτικό ρόλο στον εγκεφαλικό ιστό αναστέλλοντας πρώτον την έκκριση της IL-1β, IL-8 και του TNF-α, αναστέλλοντας δεύτερον την παραγωγή συσσωρευμένων λευκοκυττάρων και χημειοκινών και τέλος μειώνοντας τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις στον εγκέφαλο.

Η **IL-18** κωδικοποιείται από το γονίδιο IL-18 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11 και το μοριακό της βάρος εκτιμάται στα 18 kDa στην ώριμη βιολογική μορφή της. Είναι γνωστή και ως "παράγοντας διέγερσης της ιντερφερόνης-γάμμα" και η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το IL-18 γονίδιο είναι μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη. Τόσο αιμοποιητικά όσο και μη αιματοποιητικά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να παράγουν IL-18. Ωστόσο, η IL-18 εκφράζεται κυρίως σε μη αιμοποιητικά κύτταρα, όπως εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, κερατινοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, αστροκύτταρα και μικρογλοία. Η IL-18 μπορεί να ρυθμίζει τόσο την έμφυτη όσο και την επίκτητη ανοσία και η δυσλειτουργία της μπορεί να προκαλέσει αυτοάνοσες ή φλεγμονώδεις ασθένειες. Τέλος, είναι ένας αντιφλεγμονώδης παράγοντας που διεγείρει την έκφραση της IL-1β και της IL-8 και μπορεί τόσο να προστατεύσει τον εγκεφαλικό ιστό όσο και να επιδεινώσει την εγκεφαλική βλάβη[53, 129, 149,183].

Σε μελέτη που ήδη έχει προαναφερθεί και αφορούσε τελειόμηνα νεογνά, οι συγκεντρώσεις στον ορό της **IL-1β** στο ομφαλικό και περιφερικό αίμα ήταν σημαντικά υψηλότερες στα νεογνά με ΥΙΕ σε σχέση με τα υγιή νεογνά, την 1η, 3η και 7η ημέρα ζωής και μάλιστα υπήρχε θετική συσχέτιση του πρώτου δείγματος με τους βαθμούς σοβαρότητας της ΥΙΕ και τα δυσμενή νευρολογικά αποτελέσματα των νεογνών αυτών ως την ηλικία του ενός έτους[179].

Οι Magalhães et al, μελέτησαν προοπτικά νεογνά με ΗΚ 28-32 εβδ και

προσπάθησαν να αξιολογήσουν τη συσχέτιση μεταξύ φλεγμονωδών βιοδεικτών, νευροτροφικών παραγόντων και παρουσίας ανωμαλιών κινητικής εξέλιξης σε πρόωρα νεογνά. Από δείγματα ούρων και πλάσματος που διερεύνησαν σε ομφαλοπλακουντιακό αίμα, στις 48 και 72 ώρες ζωής αλλά και στις 3 εβδομάδες ζωής, μόνο η IL-1β στα ούρα των 72 ωρών ζωής είχε καλή προγνωστική αξία, ήταν δηλαδή χρήσιμη, για την παρακολούθηση της κινητικής εξέλιξης στα πρόωρα νεογνά[184].

Σε μελέτη με 74 τελειόμηνα νεογνά με YIE, η **IL-6** και ο TNF-α στον ορό είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα από τα υγιή νεογνά και συσχετίστηκαν θετικώς με την κακή πρόγνωση των νεογνών[185]. Επίσης, οι Wu et al, όταν συνέκριναν το ομφαλοπλακουντιακό αίμα 50 νεογνών με YIE με 113 υγιών, τα επίπεδα της IL-6 ήταν σημαντικά πιο αυξημένα, βοηθώντας έτσι στη διάγνωση της εγκεφαλικής βλάβης και στο συσχετισμό της με την πρόγνωση[186].

Οι Šumanović-Glamuzina et al, επιπροσθέτως, βρήκαν αυξημένα επίπεδα IL-6 και TNF-α σε ορό νεογνών με εγκεφαλική βλάβη (ΠΛ, ΕΑ, YIE) που είχαν ΗΚ 35-40 εβδ[187]. Τέλος, έχει προηγουμένως περιγραφεί μια συσχέτιση μεταξύ αυξημένης συγκέντρωσης της IL-6, σε αποξηραμένες σταγόνες αίματος την 1η, 7η και 14η ημέρα ζωής, με φτωχότερη κινητική ανάπτυξη και εγκεφαλικές ανωμαλίες (ΠΛ, ΕΑ, εγκεφαλική παράλυση) σε πρόωρα νεογνά (<28 εβδ), ενώ και ένας πολυμορφισμός του γονιδίου IL-6 που αυξάνει την σύνθεση της IL-6 συσχετίστηκε με την αναστολή της εγκεφαλικής βλάβης σε πρόωρα νεογνά[188-190].

Μέτρηση της **IL-8** στον ορό 32 νεογνών με YIE έδειξε ότι στην οξεία φάση της εγκεφαλοπάθειας, οι συγκεντρώσεις της ήταν σημαντικά υψηλότερες από ότι στα υγιή νεογνά και όσο πιο σοβαρού βαθμού ήταν, τόσο υψηλότερα ήταν και τα επίπεδά της. Μετά τη θεραπεία, η IL-8 μειώθηκε, υποδηλώνοντας ότι συμμετείχε στην παθοφυσιολογική διαδικασία της YIE[129]. Οι Youn et al, μελέτησαν 13 περιπτώσεις νεογνικής YIE με επιληψία και έδειξαν ότι οι περισσότεροι φλεγμονώδεις παράγοντες στον ορό μειώθηκαν μετά 48-72 ώρες μεταγεννητικής ζωής. Ωστόσο, τα επίπεδα της IL-8 στον ορό παρέμειναν υψηλά, υποδεικνύοντας ότι μπορεί να είναι ένας πρώιμος βιοδείκτης για τη

διάγνωση νεογνικής ΥΙΕ με επιληψία[191].

Όσον αφορά το πρόωρα νεογνά, οι Huang et al, μελέτησαν 96 περιπτώσεις (<32 εβδ), όπου εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IL-8 στον ορό τους από ομφαλοπλακουντιακό αίμα σε σχέση με τα τελειόμηνα νεογνά και μάλιστα η IL-8 συσχετίστηκε και με εγκεφαλική παράλυση στα πρόωρα νεογνα[192]. Οι Procianoy et al, ακολούθως, βρήκαν αυξημένα επίπεδα IL-6, IL-8 και TNF-a στο πλάσμα πρόωρων νεογνών (<32 εβδ) με σηψαιμία, που αργότερα ανέπτυξαν περικοιλιακή λευκομαλακία, ενώ δεν βρήκαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην IL-1β και IL-10[193]. Οι συσχετίσεις των επιπέδων της IL-8 στο αίμα πρόωρων νεογνών (<28 εβδ) με εμφάνιση ΕΑ μεμονωμένα και ΕΑ συνυπάρχουσας με ΠΛ, μελετήθηκε από τους Leviton et al[194]. Από όλες τις ερευνηθείσες κυτταροκίνες, η IL-8 που παρέμεινε σε αυξημένα επίπεδα για περισσότερο από 1 ημέρα συσχετίστηκε και περισσότερο με τις εγκεφαλικές βλάβες των νεογνών-ασθενών από ότι με την ομάδα των νεογνών-μαρτύρων.

Η **IL-10** διερευνήθηκε από τους O'Hare et al, μεταξύ πολλών άλλων κυτταροτοκινών, με στόχο να καταγράψουν την συστηματική απόκριση της την πρώτη εβδομάδα ζωής σε τελειόμηνα νεογνά που διέτρεχαν κίνδυνο νεογνικής ΥΙΕ. Τελικά, τα νεογνά με ΥΙΕ και παθολογικά ευρήματα στις απεικονιστικές μεθόδους εγκεφάλου, είχαν σημαντικά αυξημένη IL-8, IL-6 και IL-10 στις 24-48 ώρες ζωής, ενώ σημαντικό εύρημα αποτέλεσε ότι τα αυξημένα επίπεδα IL -10 συσχετίστηκαν με τη θνησιμότητα[195]. Τέλος, πρόωρα νεογνά (<32 εβδ) που ανέπτυξαν ΠΛ, είχαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα της IL-6, IL-10 και του TNF-α στο ΕΝΥ τους σε σύγκριση με πρόωρα νεογνά χωρίς ΠΛ[196].

Μελέτες αναφέρουν ότι συγκεντρώσεις της **IL-18** σε ορό νεογνών με ΥΙΕ είναι υψηλότερες από τις ομάδες ελέγχου και μάλιστα συνδέονται με τη σοβαρότητα της κλινικής και την παρουσία σπασμών[129]. Αυξημένα επίπεδα της IL-18 βρέθηκαν σε ομφαλοπλακουντιακό αίμα πρόωρων νεογνών (<28^{+1} εβδ) που συσχετίστηκαν με μετέπειτα ανάπτυξη ΠΛ, ενώ τα αυξημένα επίπεδα της IL-18 στο ΕΝΥ συσχετίστηκαν με μετέπειτα ανάπτυξη μεθαιμορραγικού υδροκεφάλου και εγκεφαλικής παράλυσης[197].

Πίνακας 4.3: Λοιποί βιοχημικοί δείκτες σε αίμα πρόωρων νεογνών.

Συγγραφέας	Βιοδείκτης	ΗΚ (σε εβδομάδες)	Τύπος Εγκεφαλικής Βλάβης	Επίπεδα
Gazollo et al, 2001	Adrenomedullin	27-35	ΕΑ	↑
Leviton et al, 2011	MMP-9	<28	ΠΛ	↓
Leviton et al, 2011	VEGF	<28	ΠΛ	↑
Florio et al, 2006	Activin-A	<32	ΕΑ	↑
Elfarargy et al, 2017,		28-39	ΕΑ	↑
Florio et al, 2003		26-36	περιγεννητική ασφυξία	↑
Fiala et al, 2012		34-41	περιγεννητική ασφυξία	↑
Chouthai et al, 2003	BDNF	24-40	ΕΑ	↓
Giuseppe et al, 2009	NSE	28-35	περιγεννητική ασφυξία	↑
Efstathiou et al, 2015		<34	ΠΛ, ΕΑ, έμφρακτο	↑
Wang et al, 2019		28-36	ΠΛ	↓
Douglas-Escobar et al, 2014	UCH-L1	35<	ΥΙΕ	↑
Huseynova et al, 2015	ICAM-1	32-39	ΥΙΕ, ΕΑ	↑
Lu et al, 2018		28-34	ΠΛ, ΕΑ	↑
Procianoy et al, 2012	TNF-a	<32 εβδ	ΠΛ	↑
Šumanović-Glamuzina et al, 2017		35-40	ΠΛ, ΕΑ, ΥΙΕ	↑

Šumanović-Glamuzina et al, 2017	IL-6	35-40	ΠΛ, ΕΑ, ΥΙΕ	↑
O'Shea et al, 2012		<28 εβδ	ΠΛ, ΕΑ, εγκεφαλική παράλυση	↑
Procianoy et al, 2012		<32 εβδ	ΠΛ	↑
Huang et al, 2004	IL-8	<32 εβδ	εγκεφαλική παράλυση	↑
Procianoy et al, 2012		<32 εβδ	ΠΛ	↑
Leviton et al, 2013		<28 εβδ	ΠΛ, ΕΑ	↑
Ambalavanan et al, 2012	IL-18	23^{+6}-28	ΠΛ	↑

Συμπερασματικά, η εγκεφαλική βλάβη στα νεογνά δεν είναι άμεση συνέπεια ενός μόνο γεγονότος, αλλά συνδέεται ουσιαστικά με αμέτρητους κυτταρικούς και μοριακούς καταρράκτες. Ειδικά τα πρόωρα νεογνά, φαίνεται να έχουν περιορισμένη ικανότητα στο να συνθέτουν πρωτεΐνες με αντιφλεγμονώδη χαρακτηριστικά, τόσο στο αίμα όσο και στον εγκέφαλο, ενώ αδυνατούν επίσης να αντιμετωπίζουν βλαπτικές επιδράσεις διαφόρων παραγόντων στον εγκέφαλο τους, λόγω της ανωριμότητάς του.

Υπάρχουν ολοένα και περισσότερες ενδείξεις ότι οι βιοδείκτες θα αποτελέσουν χρήσιμη πηγή για περαιτέρω έρευνες σχετικά με την εγκεφαλική βλάβη των νεογνών, καθώς οι αρκετοί από αυτούς είναι πολλά υποσχόμενοι. Ωστόσο, αρκετά κρίσιμα ζητήματα πρέπει να επιλυθούν πριν την ενσωμάτωσή τους στις κλινικές κατευθυντήριες γραμμές. Η λύση βρίσκεται στη συνεργασία μιας διεπιστημονικής ομάδας που θα απαρτίζεται από βιοχημικούς, νευροεπιστήμονες, ακτινολόγους, νεογνολόγους αλλά και εξειδικευμένες μαίες/νοσηλεύτριες.

5. Νευροπροστατευτική Φροντίδα Νεογνού

5.1 Ορισμός – Διεπιστημονική Ομάδα – Κριτήρια Ένταξης

Το τρίτο τρίμηνο της κύησης είναι μια περίοδος έντονης ανάπτυξης του εμβρυϊκού κεντρικού νευρικού συστήματος. Μια πρόωρη γέννηση διακόπτει αυτή την ευαίσθητη διαδικασία και την αναγκάζει να εξελιχθεί μέσα σε ένα δυνητικά επιβλαβές εξωμήτριο περιβάλλον, αυτό της ΜΕΝΝ. Γνωρίζοντας ότι ο νεογνικός εγκέφαλος διαθέτει νευροπλαστικότητα, δηλαδή ικανότητα φυσικών και βιοχημικών τροποποιήσεων, κυρίως στις περιοχές των συναπτικών συνδέσεών του οι οποίες σχετίζονται με αισθητηριακά και περιβαλλοντικά ερεθίσματα, εισήχθη η έννοια της “Νευροπροστατευτικής Φροντίδας του Νεογνού”.

Ο όρος αυτός, γνωστός και ως “Neuroprotective / Neurocritical / Brain-Focused / Brain-Sensitive Care”, διατυπώθηκε για πρώτη φορά μόλις το 2007, από μια ομάδα νεογνολόγων, νευρολόγων, νευροακτινολόγων και ειδικών στην νευροαναπτυξιακή φροντίδα του νεογνού, του Πανεπιστημίου της Καλιφόρνια, στο Σαν Φρανσίσκο των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (ΗΠΑ). Η διεπιστημονική αυτή συνεργασία, επικεντρώθηκε στα νεογνά υψηλού κινδύνου για νευρωνικό τραυματισμό και οδήγησε στην δημιουργία στρατηγικών και κατευθυντήριων οδηγιών που στοχεύουν στην υποστήριξη του αναπτυσσόμενου νεογνικού εγκεφάλου, τη μείωση του θανάτου των νευρικών κυττάρων και την πρόληψη ή ελαχιστοποίηση εμφάνισης νευροαναπτυξιακών διαταραχών στα νεογνά αυτά. Από το 2008 στις ΗΠΑ, αναγνωρίστηκε επισήμως ως εξειδίκευση για ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και ως πιστοποίηση για τις ΜΕΝΝ που θα ακολουθούσαν αυτόν τον τρόπο φροντίδας, με την απαραίτητη βέβαια παρουσία εξειδικευμένης διεπιστημονικής ομάδας. Την ίδια χρονιά τέθηκε σε λειτουργία στο Σαν Φρανσίσκο η πρώτη ΜΕΝΝ που ακολουθούσε μόνο νευροπροστατευτική φροντίδα νεογνών και για το λόγο αυτό ονομάστηκε «NeuroNICU»[198].

Έκτοτε, έχει επισημανθεί δε, ότι το πιο σημαντικό κομμάτι στη νευροπροστατευτική φροντίδα του νεογνού, είναι η συμμετοχή των ίδιων των γονέων στην φροντίδα του νεογνού, καθώς εκείνοι θα αποτελέσουν τους "σταθερούς φροντιστές" στη μετέπειτα ζωή του, με ουσιαστικό συναισθηματικό δεσμό που θα αντέξει στην πάροδο του χρόνου. Η συνεργασία μεταξύ των εξειδικευμένων επαγγελματιών υγείας (ΕΥ) και των γονέων, δύναται μόνο στο να μειώσει τις αρνητικές επιπτώσεις της εμπειρίας μιας ΜΕΝΝ, στοχεύοντας στον περιορισμό επακόλουθων βλαβών και αναπηριών.

Η βασική εξειδικευμένη ομάδα που μπορεί να εφαρμόζει καθημερινά νευροπροστατευτική φροντίδα στο νεογνό, πρέπει να αποτελείται από νεογνολόγο, παιδονευρολόγο και εξειδικευμένο μαιευτικό ή νοσηλευτικό προσωπικό στη νευρολογία και τη νεογνική φροντίδα στη ΜΕΝΝ. Νευροχειρουργοί και νευροακτινολόγοι καλούνται να συμμετέχουν όταν καταστεί απαραίτητο. Η εκπαίδευση της ομάδας αυτής περιλαμβάνει εξειδικευμένες γνώσεις σχετικά με:

- συνήθεις νευρολογικές διαταραχές και αναγνώριση αυτών
- τη θεραπευτική υποθερμία
- τα νεογνικά νευρολογικά αντανακλαστικά
- τη χρήση συσκευής συνεχούς παρακολούθησης της εγκεφαλικής λειτουργίας
- το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
- το a-ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για νευροπροστασία και σε νεογνικούς σπασμούς
- νεογνική ανακουφιστική φροντίδα
- τη μετανοσοκομειακή παρακολούθηση των νεογνών που παρουσίασαν νευρολογικές διαταραχές/επιπλοκές εντός της ΜΕΝΝ
- τη διεξαγωγή έρευνας σε σχέση με τη νευροπροστατευτική φροντίδα

Σε πρωτόκολλο νευροπροστατευτικής φροντίδας μπορούν να εισαχθούν νεογνά με:

- εγκεφαλική βλάβη
- εγκεφαλοπάθεια λόγω πυρηνικού ικτέρου
- σπασμούς
- νευρολογικές βλάβες
- λοιμώξεις του ΚΝΣ
- ανατομικές ανωμαλίες του εγκεφάλου
- γενετικές ή μεταβολικές διαταραχές
- συγγενείς καρδιοπάθειες
- πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (<1500 γρ)
- εξαιρετική προωρότητα (<28 εβδ) [199-201]

Συνοπτικά, η νευροπροστατευτική φροντίδα, πρέπει να παρέχεται με τεκμηριωμένο και συστηματικό τρόπο από τους ΕΥ, σε συνεργασία με τους γονείς, για την επίτευξη των βέλτιστων νευροαναπτυξιακών αποτελεσμάτων στο νεογνό.

5.2 Κλινικές Πρακτικές Φροντίδας

Η νευροπροστατευτική φροντίδα οργανώνεται από τις παρακάτω επτά βασικές κλινικές πρακτικές φροντίδας που προσδιορίστηκαν από τους Altimier & Phillips[202]:

1. Διαφύλαξη του ύπνου του νεογνού
2. Σωστή τοποθέτηση του νεογνικού σώματος σε συνδυασμό με ήπιους χειρισμούς
3. Προστασία του νεογνικού δέρματος
4. Ελαχιστοποίηση του νεογνικού πόνου και στρες
5. Βελτιστοποίηση της διατροφής του νεογνού
6. Συνεργασία με την οικογένεια και ανάπτυξη του συναισθηματικού δεσμού
7. Δημιουργία θεραπευτικού περιβάλλοντος για το νεογνό

Παρακάτω αναλύονται διεξοδικά όλες οι κλινικές πρακτικές φροντίδας[203-207].

Κλινική Πρακτική 1: Διαφύλαξη του ύπνου του νεογνού (Safeguarding sleep)

Η παροχή επαρκούς ανάπαυσης και ύπνου είναι η σημαντικότερη φροντίδα που μπορούν να προσφέρουν οι ΕΥ της ΜΕΝΝ στο πρόωρο νεογνό, καθώς οδηγεί σε μακροπρόθεσμα οφέλη. Ως τις 32 εβδόμαδες της κύησης, ένα έμβρυο ξοδεύει το 90-95% του χρόνου του για να κοιμάται. Ο ύπνος διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στη νευροαισθητική ανάπτυξη του νεογνού, επηρεάζει τη μνήμη και μετέπειτα τη μάθηση και ευνοεί τη νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου. Η στέρηση του ύπνου, λοιπόν, μειώνει το μέγεθος του εγκεφάλου και συνδέεται με δυσμενείς μαθησιακές, συμπεριφορικές και λειτουργικές συνέπειες.

Οι κύκλοι ύπνου (Rapid Eye Movement-REM, non-REM) στα πρόωρα νεογνά είναι συντομότεροι (30-40 λεπτά) σε σχέση με τα τελειόμηνα (50-60 λεπτά). Στα πρόωρα, ζωτικής σημασίας είναι οι REM κύκλοι καθώς τότε λαμβάνει χώρα η ενδογενής διέγερση του ΚΝΣ που σχηματίζει το αισθητηριακό σύστημα και το προετοιμάζει για μεταγενέστερη εξωγενή διέγερση από το περιβάλλον. Οι αισθήσεις αναπτύσσονται με συγκεκριμένη σειρά και η διατάραξη της σειράς αυτής μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξή τους. Η σειρά είναι: αφή, αιθουσαίο σύστημα (βαρύτητα, ασφάλεια, χωροταξία, επιβίωση κτλ), οσμή, γεύση, ακοή και όραση. Είναι λοιπόν κατανοητό, ότι το οπτικό σύστημα ενός πρόωρου νεογνού δεν είναι έτοιμο για το φως ή για οποιοδήποτε είδος οπτικής εμπειρίας.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι προτεινόμενες κλινικές πρακτικές για τη διαφύλαξη του νεογνικού ύπνου στη ΜΕΝΝ, σύμφωνα με τη νευροπροστατευτική φροντίδα είναι:

- Προστασία των κύκλων ύπνου και ιδιαίτερα του σταδίου REM
- Η φροντίδα ρουτίνας να λαμβάνει χώρα σε αυθόρμητες περιόδους αφυπνίσεως του νεογνού

- Να επιτρέπεται στο νεογνό περίοδος ανάπαυσης τουλάχιστον 60 λεπτών
- Δημιουργία ενός ήσυχου περιβάλλοντος, χωρίς δυνατούς θορύβους
- Εάν κρίνεται απαραίτητο να γίνουν χειρισμοί στο νεογνό, ο ΕΥ πρέπει να αφυπνίσει το νεογνό με απαλή φωνή ακολουθούμενη από ένα απαλό άγιγμα
- Να υπάρχει προστασία των ματιών από τον έντονο φωτισμό
- Να γίνεται προσεκτική χρήση των ναρκωτικών και κατασταλτικών φαρμάκων καθώς παρεμβαίνουν στους κύκλους του ύπνου
- Λήψη ζωτικών σημείων κάθε 6 ώρες σε κλινικά σταθερό νεογνό και ωριαία επισκόπησή του (ενδοφλέβιες γραμμές, στάση σώματος κτλ), χωρίς να διακόπτεται ο ύπνος του
- Προαγωγή παρατεταμένης επαφής δέρμα με δέρμα για την προώθηση φυσιολογικών μοντέλων ύπνου
- Εκπαίδευση γονέων σε πρακτικές που διαφυλάσουν το νεογνικό ύπνο

Κλινική Πρακτική 2: Σωστή τοποθέτηση του νεογνικού σώματος σε συνδυασμό με ήπιους χειρισμούς (Positioning for success and handling with care)

Ένα πρόωρο, άρρωστο ή αδύναμο νεογνό, λόγω βαρύτητας λαμβάνει θέσεις άβολες, οι οποίες χαρακτηρίζονται από την περιστροφή της κεφαλής και την παρουσία των άνω-κάτω άκρων σε περιστροφή και απαγωγή. Το κεφάλι συνήθως στρέφεται προς τη δεξιά μεριά προκαλώντας πλαγιοκεφαλία με την πάροδο του χρόνου και ενισχύοντας τις νευρικές συνάψεις σε κατεύθυνση διαφορετική από αυτή της βασικής γραμμής, με αποτέλεσμα αναπτυξιακές καθυστερήσεις και ίσως μόνιμες νευρολογικές βλάβες για το νεογνό.

Έχει φανεί ότι η σωστή τοποθέτηση του νεογνού προάγει την ανάπαυσή του, αναπτύσσει ομαλά το ΚΝΣ, μειώνει την ανάγκη φαρμακευτικής αγωγής, ελαττώνει την κλινική αστάθεια (πτώσεις κορεσμού, άπνοιες, βραδυκαρδίες) και προάγει την πρόσληψη βάρους. Επιπλεόν, οι χειρισμοί πρέπει να είναι ήπιοι και να μην προκαλούν στρες στο νεογνό. Για τον λόγο αυτόν, ενθαρρύνεται η συνεργασία δυο ατόμων, όπως σε περίπτωση μετακίνησης

διασωληνωμένου νεογνού.

Οι προτεινόμενες κλινικές πρακτικές για την επίτευξη της βέλτιστης σωματικής θέσης του νεογνού στη ΜΕΝΝ, σύμφωνα με τη νευροπροστατευτική φροντίδα είναι:

- Για νεογνά <32 εβδ, για πρόληψη εγκεφαλικής αιμορραγίας, να αποφεύγεται το ζύγισμα τις πρώτες 72 ώρες ζωής και η επαφή δέρμα με δέρμα (ενθαρρύνεται το τρυφερό χάδι εντός θερμοκοιτίδας)
- Διατήρηση ουδέτερης θέσης της κεφαλής με ταυτόχρονη ανάρροπη θέση του σώματος
- Χέρια τοποθετημένα προς τη μέση γραμμή του σώματος, σε απόσταση που επιτρέπει να αγγίζουν το πρόσωπο ή το στόμα ώστε να μπορεί το νεογνό να αυτοπαρηγορείται
- Ώμοι με ελαφριά στροφή προς το θώρακα
- Ευθυγραμμισμένη λεκάνη – ισχία – γόνατα
- Χρήση βοηθημάτων στήριξης του σώματος (πχ «φωλιές»)

Στους ήπιους χειρισμούς πρέπει:

- Οι αναρροφήσεις από την τραχεία, τις ρινικές χοάνες ή το στομάχι να γίνονται μόνο επί κλινικής ενδείξεως
- Να περιλαμβάνεται η ελαχιστοποίηση του πόνου και του στρες
- Ο καθαρισμός και το τοπικό πλύσιμο να γίνεται εντός θερμοκοιτίδας, σε περίπτωση ασταθούς κλινικής κατάστασης
- Να αποφεύγεται η ανύψωση των κάτω άκρων πάνω από το επίπεδο της κεφαλής κατά την αλλαγή της πάνας, για αποφυγή αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης

Κλινική Πρακτική 3: Προστασία του νεογνικού δέρματος (Protecting skin)

Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο όργανο του σώματος και αντιπροσωπεύει περίπου το 13% του βάρους στα πρόωρα νεογνά, έναντι του 6-10% του βάρους στον ενήλικα. Η ακεραιότητα του δέρματος είναι απαραίτητη για την

επιβίωση καθώς κάθε λύση του παρέχει μια πύλη εισόδου για μόλυνση. Το δέρμα είναι ένα από τα αισθητήρια όργανα που έχουν σχεδιαστεί για να βοηθήσουν στην προστασία του σώματος αλλά και στη μεταβίβαση πληροφοριών από το εξωτερικό περιβάλλον στον εγκέφαλο, μέσω των νευρώνων. Αισθητικοί υποδοχείς ανιχνεύουν μηνύματα αφής, πόνου, πίεσης και θερμοκρασίας.

Το δέρμα του πρόωρου νεογνού εμφανίζει κάποιες ιδιαιτερότητες. Πρώτον, είναι αρκετά πιο λεπτό σε σχέση με τα τελειόμηνα νεογνά. Τα επιδερμικά στρώματα στα τελειόμηνα νεογνά υπολογίζονται στα δέκα ως είκοσι, ενώ στα νεογνά <30 εβδ. μπορεί να είναι μόνο δυο ως τρία. Τα νεογνά με ΗΚ <25 εβδ. έχουν αμελητέα επιδερμικά φράγματα. Όσο λοιπόν μικραίνει η ΗΚ τόσο το νεογνό γίνεται πιο επιρρεπές σε απώλεια θερμότητας και ύδατος. Δεύτερον, το χόριο του δέρματος των πρόωρων νεογνών, αποτελείται από λιγότερες ίνες κολλαγόνου, γεγονός που το κάνει ευαίσθητο στις αφαιρέσεις των επιδερμικών αυτοκόλλητων ταινιών. Τέλος, το υποδόριο λίπος των πρόωρων νεογνών είναι αρκετά περιορισμένο, με αποτέλεσμα να προκαλείται απώλεια θερμότητας και δυσφορία από σκληρές επιφάνειες.

Οι προτεινόμενες κλινικές πρακτικές για την προστασία του νεογνικού δέρματος κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΝΝ, σύμφωνα με την νευροπροστατευτική φροντίδα είναι:

- Προαγωγή της επαφής δέρμα με δέρμα καθώς παρέχεται μια ασφαλής και τρυφερή επαφή
- Ενεργοποίηση της υγρασίας στην θερμοκοιτίδα, τις πρώτες δυο εβδομάδες ζωής, σε νεογνά με ΒΓ<1000γρ
- Αποφυγή χρήσης τοπικών προϊόντων στο δέρμα και αφαίρεσή τους με νερό
- Αποφυγή της λύσης του δέρματος από καθημερινές πρακτικές (αφαίρεση αυτοκόλλητων ταινιών, βλάβες από τριβή ή παρατεταμένη πίεση, παράτριμμα κτλ)
- Εφαρμογή διάφανης αυτοκόλλητης ταινίας σε σημεία του σώματος που εκτείθενται σε συνεχή τριβή
- Συχνή αξιολόγηση των σημείων φλεβοκέντησης

- Αλλαγή της πάνας κάθε 2-4 ώρες σε περιόδους αυθόρμητης αφύπνισης
- Χρήση μαλακών βοηθημάτων για την ανακούφιση από σκληρές επιφάνειες
- Περιποίηση δερματίτιδας βάση πρωτοκόλλου του εκάστοτε νοσοκομείου
- Εκπαίδευση γονέων στην περιποίηση του νεογνικού δέρματος

Κλινική Πρακτική 4: Ελαχιστοποίηση του νεογνικού πόνου και στρες (Minimizing stress and pain)

Η ικανότητα αντίληψης του πόνου στα πρόωρα νεογνά, στο επίπεδο του φλοιού του εγκεφάλου, είναι πλέον επιστημονικά αποδεδειγμένη. Μια επίπονη εμπειρία, είναι παρατεταμένη και εντονότερη στα πρόωρα νεογνά καθώς ο μηχανισμός απόσυρσης από τον πόνο είναι αρκετά ανώριμος. Η συνεχής έκθεση σε επώδυνα ερεθίσματα ενδεχομένως συνδέεται με μόνιμες δομικές αλλαγές στο νωτιαίο μυελό και άρα μακροπρόθεσμες δυσμενείς επιπτώσεις, ενώ κωδικοποιείται και στην «διαδικαστική μνήμη», το είδος της μνήμης που σχετίζεται με την απόκτηση νέων κινητικών δεξιοτήτων.

Τα πρόωρα, άρρωστα και αδύναμα νεογνά εμφανίζουν λιγότερο ισχυρές συμπεριφορικές αντιδράσεις και δεδομένου ότι το συμπαθητικό τους σύστημα δεν μπορεί να αντιμετωπίσει τον επίμονο πόνο, συχνά παρατηρείται μια «προστατευτική απάθεια» κατά την οποία το νεογνό δεν αντιδρά πλέον στον πόνο.

Επιπροσθέτως, οι ΕΥ πρέπει να είναι εκπαιδευμένοι να αναγνωρίζουν τα κοινά συμπτώματα του νεογνικού πόνου (ταχυκαρδία, ταχύπνοια, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, κλάμα, μορφασμοί) αλλά και άλλων ειδών αντιδράσεις στον πόνο, όπως μυϊκό τρέμο, υπερτονία, υποτονία, δυσκολίες στη σίτιση, αλλαγές στις συνήθειες ύπνου, ευερεθιστότητα κτλ.

Οι προτεινόμενες κλινικές πρακτικές για την ελαχιστοποίηση του νεογνικού πόνου κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΝΝ, σύμφωνα με την νευροπροστατευτική φροντίδα είναι:

- Τύλιγμα του νεογνού με απαλό ύφασμα και ελεύθερο το ένα άνω άκρο για να μπορεί να τοποθετηθεί στο στόμα για ανακούφιση
- Επαφή του νεογνού δέρμα με δέρμα με τον γονέα κατά το νυγμό με σκαρφιστήρα στην πτέρνα
- Ενθάρρυνση για μητρικό θηλασμό ή χρήση πιπίλας με δεξτρόζη κατά τη δημιουργία επώδυνου ερεθίσματος
- Χρήση αναλγητικών φαρμάκων, οπιοειδών και μη, όπου κρίνεται αναγκαίο

Όσον αφορά στο νεογνικό στρες, αυτό επιδεινώνεται σε μεγάλο βαθμό κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΝΝ καθώς υφίσταται αποχωρισμός από τη μητέρα, επαναλαμβανόμενη έκθεση σε δυσάρεστες και επώδυνες παρεμβάσεις αλλά και σε θόρυβο και έντονο φωτισμό. Βραχυπρόθεσμα, το στρες μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία καθώς αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας, ενώ τα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης που απελευθερώνονται στον οργανισμό προκαλούν καρδιοαναπνευστική αστάθεια. Υπάρχουν ενδείξεις, ότι επαναλαμβανόμενα στρεσογόνα ερεθίσματα κατά την ευάλωτη αυτή περίοδο ανάπτυξης του εγκεφάλου, μπορεί να οδηγήσουν σε μακροπρόθεσμες μόνιμες διαρθρωτικές και λειτουργικές αλλαγές, καθώς επηρεάζουν τη νευροπλαστικότητά του.

Οι προτεινόμενες κλινικές πρακτικές για την ελαχιστοποίηση του νεογνικού στρες κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΝΝ, σύμφωνα με την νευροπροστατευτική φροντίδα είναι:

- Διαφύλαξη των κύκλων ύπνου του νεογνού
- Επαφή δέρμα με δέρμα και εφαρμογή τρυφερού αγγίγματος
- Σε περίπτωση αναγνώρισης σημείων στρες (άπνοιες, βραδυκαρδία, ταχύπνοια, κυάνωση, τρόμος, μορφασμοί, χέρια σε γροθιά, ευερεθιστότητα κτλ), πρέπει να διακόπτονται οι χειρισμοί και να παρέχεται χρόνος στο νεογνό να ανακάμψει και να ηρεμήσει
- Επί σταθερής κλινικής κατάστασης του νεογνού (σταθερό χρώμα/αναπνοή/καρδιακή λειτουργία, φυσιολογικός μυϊκός τόνος,

ρυθμικές κινήσεις, πιπίλισμα κτλ), είναι ασφαλής η αλληλεπίδραση με το νεογνό και η συνέχεια της φροντίδας του

Συμπερασματικά, η ελαχιστοποίηση του νεογνικού πόνου και στρες μπορεί να επιτευχθεί μόνο με εξατομικευμένη φροντίδα που ακολουθεί τα «σήματα» του νεογνού και με την εκπαίδευση των γονέων στην αναγνώριση των σημείων τους.

Κλινική Πρακτική 5: Βελτιστοποίηση της διατροφής του νεογνού (Optimizing nutrition)

Μια πρόωρη γέννηση συνοδεύεται από μειωμένα αποθέματα πρωτεϊνών και λίπους. Η πρώιμη έναρξη παρεντερικής σίτισης είναι απαραίτητη για τη μείωση του καταβολισμού σε αυτά τα νεογνά και για την υποστήριξή τους μέχρι την έναρξη της εντερικής σίτισης. Ιδανικά, η ενδοφλέβια έγχυση ορού με δεξτρόζη πρέπει να ξεκινά εντός της πρώτης ώρας ζωής, ώστε να καλυφθούν οι ενεργειακές ανάγκες του εγκεφάλου. Επιπλέον, οι πρωτεΐνες είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη του νεογνού αλλά και την πρόληψη των δυσμενών νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Έτσι η παρεντερική χρήση λιπιδίων αποτρέπει την ανεπάρκεια των λιπαρών οξέων και συμβάλλει στη μυελίνωση του εγκεφάλου.

Όταν η κλινική κατάσταση του νεογνού επιτρέπει την έναρξη της εντερικής σίτισης, αναμφίβολα το μητρικό γάλα είναι η βέλτιστη μορφή διατροφής για το νεογνό. Το μητρικό γάλα είναι περισσότερο ανεκτό από το ανώριμο γαστρεντερικό σύστημα ενός πρόωρου νεογνού και έτσι επιτυγχάνεται σε συντομότερο χρονικό διάστημα η πλήρης εντερική του σίτιση, με ακόλουθη διακοπή της παρεντερικής διατροφής. Λόγω των ευρέως γνωστών πολλαπλών οφελών του μητρικού γάλακτος, η μητέρα πρέπει να ενθαρρύνεται για έναρξη και διατήρηση της γαλουχίας.

Η σίτιση ενός πρόωρου νεογνού από το στόμα μπορεί να αποδειχθεί πολύπλοκη. Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για την παροχή ασφαλούς, λειτουργικής, θρεπτικής και αναπτυξιακά κατάλληλης εμπειρίας σίτισης.

Οι προτεινόμενες κλινικές πρακτικές για τη βελτιστοποίηση της διατροφής του νεογνού στη ΜΕΝΝ, σύμφωνα με την νευροπροστατευτική φροντίδα είναι:

- Έναρξη παρεντερικής έγχυσης δεξτρόζης εντός της πρώτης ώρας ζωής
- Περιορισμός των αρνητικών περιστοματικών εμπειριών, όπως οι αναρροφήσεις και η έντονη στοματική φροντίδα
- Χορήγηση πύατος για ήπια φροντίδα του στόματος
- Εστίαση στην ποιότητα του μητρικού γάλακτος και όχι στην ποσότητα
- Ενθάρρυνση θηλαστικών κινήσεων στο στήθος της μητέρας ταυτόχρονα με τη έγχυση μητρικού γάλακτος από το ρινογαστρικό ή το στοματογαστρικό σωλήνα
- Ενστάλλαξη μητρικού γάλακτος στο στόμα του νεογνού με τη χρήση σύριγγας για την παροχή γεύσης και μυρωδιάς του, κατά την αποκλειστική σίτιση με ρινογαστρικό ή στοματογαστρικό σωλήνα

Κλινική Πρακτική 6: Συνεργασία με την οικογένεια και ανάπτυξη του συναισθηματικού δεσμού (Partnering with families)

Η εγκυμοσύνη, ο τοκετός και η γονεϊκότητα, παραδοσιακά θεωρούνται ως οι πλέον κρίσιμες και ευαίσθητες περίοδοι της ζωής ενός ζευγαριού. Μια πρόωρη γέννηση, φέρνει τους γονείς αντιμέτωπους με συναισθήματα άγχους, απογοήτευσης, αποτυχίας, ευαλωτότητας. Οι ΕΥ καλούνται να προσφέρουν συμβουλευτική, υποστήριξη και καθοδήγηση στους γονείς του νεογνού, οι οποίοι έχουν υποστεί έναν πρώιμο αποχωρισμό από το μωρό τους και συνήθως αισθάνονται θυμό και θλίψη για την απώλεια μιας φυσιολογικής εγκυμοσύνης κια μιας ευχάριστης εμπειρίας τοκετού.

Οι γονείς ενός πρόωρου, άρρωστου ή αδύναμου νεογνού, επικεντρώνονται στις συνθήκες και τις παραμέτρους που απαιτούνται για την επιβίωσή του, όπως το σωματικό βάρος, η σίτιση, η επίτευξη σταθερής αναπνοής κτλ. Οι ΕΥ πρέπει να υπενθυμίζουν στους γονείς ότι οι διαταραχές στον οργανισμό του νεογνού οφείλονται στο ανώριμο ΚΝΣ και δεν είναι αποτέλεσμα δικού τους

σφάλματος.

Οι προτεινόμενες κλινικές πρακτικές, σύμφωνα με την νευροπροστατευτική φροντίδα, για συνεργασία με την οικογένεια και την ανάπτυξη συναισθηματικού δεσμού, επικεντρώνονται στη δημιουργία ενός φιλόξενου περιβάλλοντος για τους γονείς εντός της ΜΕΝΝ. Οι ΕΥ πρέπει να:

- Συζητούν την κλινική κατάσταση και τις ανάγκες του νεογνού με απλό, κατανοητό και σαφή τρόπο
- Χρησιμοποιούν ενεργητική, ενσυναισθητική ακρόαση και να δίνουν χρόνο στους γονείς να εκφράσουν τις ανησυχίες και τους φόβους τους
- Αναγνωρίζουν τα στάδια της θλίψης και της απώλειας στους γονείς και να τους υποστηρίζουν
- Γνωστοποιούν στους γονείς φορείς/ομάδες/κέντρα/προγράμματα συμβουλευτικής και υποστήριξης
- Μεταδίδουν στους γονείς ότι η συμβολή τους και η συμμετοχή τους στο πλάνο φροντίδας του νεογνού είναι πολύτιμη
- Επιτρέπουν στους γονείς να συμμετέχουν στην καθημερινή φροντίδα του νεογνού, στο βαθμό που επιλέγουν και όποτε το επιθυμούν
- Ενθαρρύνουν τη σωματική επαφή ανάλογα με την κλινική κατάσταση του νεογνού (τρυφερό χάδι, επαφή δέρμα με δέρμα), το συντομότερο δυνατό και όσο συχνότερα γίνεται
- Παροτρύνουν τους γονείς να διαβάζουν, να τραγουδούν, να ομιλούν στο νεογνό τους όταν αυτό είναι ξύπνιο
- Εκπαιδεύουν τους γονείς να αναγνωρίζουν και να ανταποκρίνονται κατάλληλα στα «σημάδια» που δίνει το νεογνό τους (πείνας, δυσφορίας, κούρασης κτλ)
- Εξηγούν στους γονείς ότι η κάλυψη των αναγκών του νεογνού θα πρέπει να καθοδηγείται από το ίδιο και όχι από το πρόγραμμα που οι ίδιοι οι γονείς επιθυμούν να ακολουθήσουν
- Βοηθούν τους γονείς να αποκτήσουν την ικανότητα φροντίδας των νεογνών τους, δημιουργώντας αισθήματα εμπιστοσύνης και επιβράβευσης, πριν την έξοδό τους από τη ΜΕΝΝ

- Υποστηρίζουν τους γονείς καθώς εξελίσσονται στον γονεϊκό τους ρόλο και να τους κάνουν να νιώθουν ως οι κύριοι και ιδανικοί φροντιστές του νεογνού τους.

Η επιτυχής συνεργασία μεταξύ της οικογένειας του νεογνού και των ΕΥ, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΝΝ, αυξάνει την ικανοποίηση των γονέων και του προσωπικού και βελτιώνει τις νευροαναπτυξιακές εκβάσεις. Η ανάπτυξη πρώιμου συναισθηματικού δεσμού μεταξύ νεογνού και γονέων και η ενεργός συμμετοχή των γονέων στη φροντίδα του νεογνού τους, αποτελούν τα σπουδαιότερα θεμέλια της οικογένειας, ορίζοντας έτσι και τη μακροπρόθεσμαη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη του νεογνού.

Κλινική Πρακτική 7: Δημιουργία θεραπευτικού περιβάλλοντος για το νεογνό (Healing environment)

Το ενδομήτριο περιβάλλον προστατεύει αδιαμφισβήτητα το έμβρυο από έντονα εξωτερικά ερεθίσματα (φως, θόρυβοι κτλ) και προάγει τους φυσιολογικούς κύκλους του ύπνου, με αποτέλεσμα να βελτιστοποιείται η ανάπτυξη του εγκεφάλου. Είναι γνωστό, ότι ένα τελειόμηνο νεογνό είναι προετοιμασμένο να ανεκτεί καλύτερα την ποικιλία των αισθητηριακών εμπειριών που προσφέρει το εξωμήτριο περιβάλλον, σε σχέση με ένα πρόωρο νεογνό.

Τα πρόωρα νεογνά, διαχωρίζονται απότομα από τις μητέρες τους και εκτίθενται σε συνεχή φωτισμό, θόρυβο και επιβλαβείς οσμές. Η θερμοκρασία και τα επίπεδα οξυγόνου τους υπόκεινται σε διακυμάνσεις, ενώ οι χειρισμοί των ΕΥ συνήθως προκαλούν δυσφορία και πόνο. Κρίνεται επομένως ζωτικής σημασίας για την ωρίμανση του ΚΝΣ, η ανάπτυξη ενός θεραπευτικού περιβάλλοντος για το νεογνό όσο νοσηλεύεται σε περιβάλλον ΜΕΝΝ. Το θεραπευτικό αυτό περιβάλλον, δεν πρέπει να επικεντρώνεται μόνο σε θέματα ασφάλειας και νοσηλείας, αλλά να μιμείται όσο το δυνατόν περισσότερο το ενδομήτριο περιβάλλον, να προστατεύει από τα ερεθίσματα που προκαλούν υπερδιέγερση στο νεογνό και να μετριάζει τις αισθητηριακές εμπειρίες. Οι

εμπειρίες που σχετίζονται με θερμοκρασία, αφή, ιδιοδεκτικότητα (αντίληψη αίσθησης και κίνησης), όσφρηση, γεύση, ακοή και όραση, είναι σημαντικό να διοχετεύονται με σύνεση, ώστε το νεογνό να επεξεργάζεται επαρκώς και καταλλήλως τα ερεθίσματα, για να αποφευχθούν οι διαταραχές αισθητηριακής επεξεργασίας.

Οι προτεινόμενες κλινικές πρακτικές για τη δημιουργία θεραπευτικού περιβάλλοντος στη ΜΕΝΝ, σύμφωνα με την νευροπροστατευτική φροντίδα είναι:

- Υποστήριξη της θερμορρύθμισης με σκοπό τη λιγότερη δυνατή κατανάλωση οξυγόνου και ενέργειας από το νεογνό (σταθεροποίηση σε προθερμασμένη θερμοκοιτίδα, χρήση servo, αποφυγή μπάνιου το πρώτο 24ωρο ζωής)
- Χρήση υγρασίας εντός θερμοκοιτίδας σε πρόωρα νεογνά <1000γρ
- Προαγωγή της επαφής δέρμα με δέρμα. Η μητέρα είναι ικανή, να αυξήσει την θερμοκρασία της κατά 2°C στην περιοχή του στήθους της για να ζεστάνει το νεογνό της και να μειώσει την θερμοκρασία της κατά 1°C για να δροσίσει το υπερθερμασμένο νεογνό της
- Προαγωγή σωματικής επαφής (χάδι, μασάζ κτλ), καθώς η αφή είναι η πιο ανεπτυγμένη αίσθηση σε ένα πρόωρο νεογνό. Σκοπός είναι να ενισχυθεί ο πρώιμος συναισθηματικός δεσμός και η επικοινωνία και το νεογνό να αντιλαμβάνεται ότι κάθε επαφή δεν προκαλεί πόνο ή δυσφορία. Η επαφή πρέπει να είναι ήπια και σταθερή ώστε να μην προκαλείται υπερδιέγερση
- Ανάπτυξη της αίσθησης της γεύσης, μέσω πιπίλας εμβαπτισμένης σε μητρικό γάλα ή ενστάλλαξης σταγόνων μητρικού γάλακτος με σύριγγα στο στόμα του νεογνού, αν ο μητρικός θηλασμός δεν είναι εφικτός
- Αποφυγή έντονων οσμών στο περιβάλλον της ΜΕΝΝ (καθαριστικά, οινόπνευμα κτλ) αλλά και στα ρούχα των γονέων (αποσμητικά, καπνός). Ενθαρρύνεται η εξοικείωση με τη μυρωδιά της μητέρας μέσω μητρικού θηλασμού ή απαλού υφάσματος που φέρει τη μυρωδιά της
- Περιορισμός των έντονων θορύβων (μηχανήματα, συνομιλίες, τηλέφωνα, συναγερμοί μόνιτορ κτλ) καθώς το ακουστικό σύστημα των

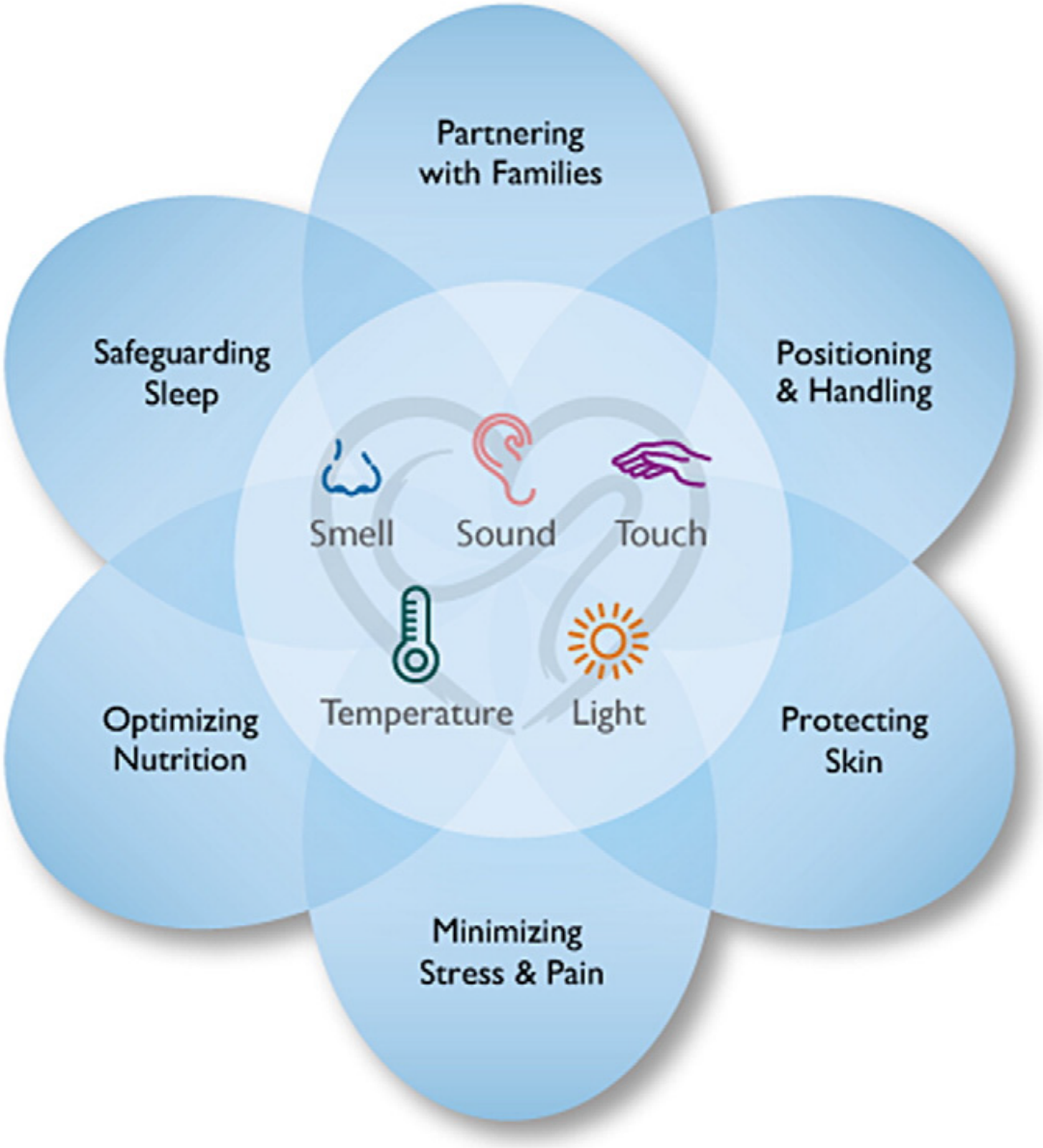
νεογνών είναι αρκετά ανώριμο. Συγκεκριμένα, ξεκινά να λειτουργεί περίπου στις 25-29 εβδ και ολοκληρώνεται στους 6 μήνες ζωής. Οι δυνατοί θόρυβοι στη ΜΕΝΝ μπορεί να διαταράξουν τον ύπνο του νεογνού και να προκαλέσουν διαταραχές στον καρδιακό ρυθμό, στην αρτηριακή πίεση και στην αναπνοή. Παραλλήλως η αυξημένη εγκεφαλική αιματική ροή ως απόκριση σε δυνατό θόρυβο αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας

- Κάλυψη της θερμοκοιτίδας με κουβέρτα/πανί για περιορισμό του έντονου φωτισμού και των οπτικών ερεθισμάτων

Για την καθολική παροχή νευροπροστατευτικής φροντίδας, οι ανωτέρω κλινικές πρακτικές φροντίδας, οι οποίες επικεντρώνονται στις καθημερινές νοσηλευτικές δεξιότητες, πρέπει να συνδυάζονται με πρωτόκολλα και κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με:

- τη θερμορρύθμιση
- τον αναπνευστικό μηχανικό αερισμό
- την οξυγόνωση
- τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα
- τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης
- την πρόληψη και τη διασπορά λοιμώξεων
- τη θεραπευτική υποθερμία
- τις μεθόδους απεικόνισης του εγκεφάλου
- την καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση
- φάρμακα του ΚΝΣ

Συμπερασματικά, η νευροπροστατευτική φροντίδα του νεογνού αποτελεί μια σύγχρονη, πολλά υποσχόμενη φροντίδα που προάγει την ανάπτυξη του εγκεφάλου και μειώνει τις εγκεφαλικές και νευροαναπτυξιακές διαταραχές.



Εικόνα 5.1: Οι επτά κλινικές πρακτικές της νευροπροστατευτικής φροντίδας του νεογνού.
Πηγή: Altimier et al, 2013[202]

5.3 Πρωτόκολλα – Κατευθυντήριες Οδηγίες

Προκειμένου η εφαρμογή της νευροπροστατευτικής φροντίδας να είναι επιτυχής και διαχρονική, απαιτείται η υιοθέτηση προσαρμογών σε πολλά διαφορετικά επίπεδα, όπως το:

- ατομικό, με αλλαγές στις καθημερινές πρακτικές και δεξιότητες νεογνικής φροντίδας των ΕΥ που εργάζονται σε ΜΕΝΝ.
- θεσμικό, με μεταβολές στην οργάνωση, στη δομή και στην λειτουργία των ΜΕΝΝ, ώστε να εξυπηρετούν τις ανάγκες της νευροπροστατευτικής φροντίδας.
- εθνικό/διεθνές, με τη δημιουργία, την έγκριση και την υλοποίηση εθνικών/διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών ώστε ολόκληρο το σύστημα να συμβάλλει στην επιτυχή εφαρμογή της νευροπροστατευτικής φροντίδας στις ΜΕΝΝ.

Επειδή είναι μια αρκετά σύγχρονη μέθοδος φροντίδας του νεογνού, που αποτελεί εξέλιξη της ήδη υπάρχουσας «αναπτυξιακής φροντίδας του νεογνού με επίκεντρο την οικογένεια», η επιστημονική κοινότητα έχει επικεντρωθεί προς το παρόν στη δημιουργία πρωτοκόλλων για τους ΕΥ που εργάζονται σε ΜΕΝΝ. Τα πρωτόκολλα που βρίσκονται σε ισχύ είναι ελάχιστα και εντοπίζονται μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και τον Καναδά.

Τα πρώτα θεμέλια για την ανάπτυξη των επτά κλινικών πρακτικών νευροπροστατευτικής φροντίδας που προαναφέρθηκαν, θεσπίστηκαν από την «National Association of Neonatal Nurses» στο Σικάγο των ΗΠΑ, η οποία το 2008 εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες και ένα εννοιολογικό μοντέλο σχετικά με την αναπτυξιακή φροντίδα, το λεγόμενο «The Universe of Developmental Care Model»[208] και το 2011 παρουσίασε τις πέντε κατευθυντήριες κλινικές πρακτικές αναπτυξιακής φροντίδας, οι οποίες ήταν[209]:

1. Προστασία του νεογνικού ύπνου
2. Αξιολόγηση και διαχείριση του νεογνικού πόνου και στρες
3. Επισταμένη προσοχή στην εξασφάλιση της εφαρμογής κατάλληλων καθημερινών πρακτικών (θέση σώματος, σίτιση, φροντίδα δέρματος κτλ), ανάλογα με την ηλικία κύησης

4. Φροντίδα με επίκεντρο την οικογένεια του νεογνού
5. Αν δύναται, παροχή θεραπευτικού περιβάλλοντος

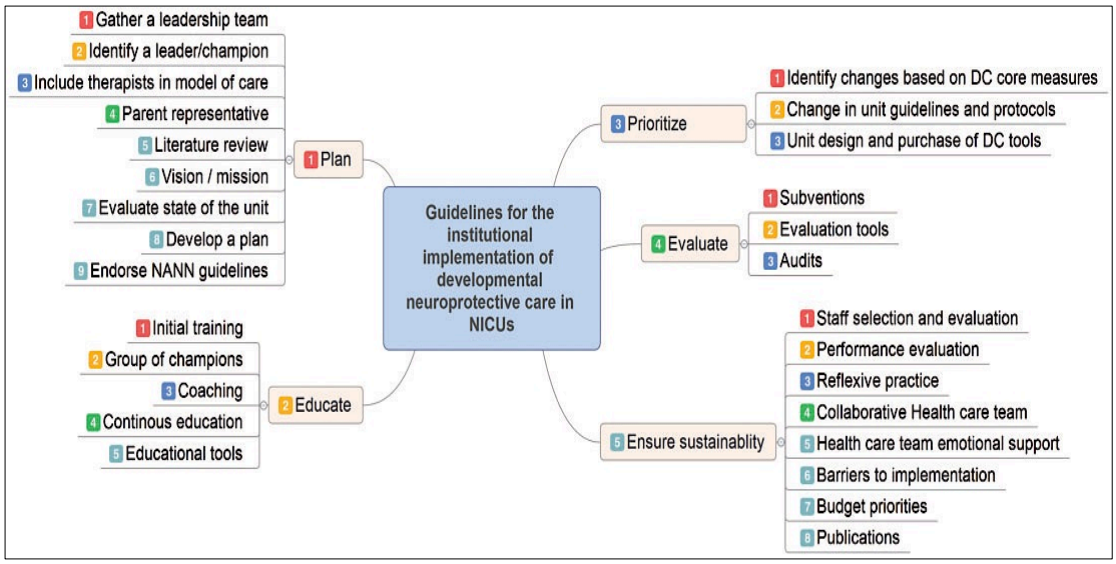
Στην συνέχεια, το 2013 οι Altimier & Phillips[202], τελειοποίησαν τις επτά κλινικές πρακτικές της νευροπροστατευτικής φροντίδας, οι οποίες το 2015 χρησιμοποιήθηκαν ως πυρήνας για την θέσπιση πρωτοκόλλου στο Σουηδικό Ιατρικό Κέντρο (Swedish Medical Center), τον μεγαλύτερο μη κερδοσκοπικό οργανισμό υγείας στην ευρύτερη περιοχή του Σιάτλ των ΗΠΑ, που απαρτίζεται από πέντε πανεπιστημιακά τεταρτοβάθμια νοσοκομεία[211].

Τέλος, οι «National Association of Neonatal Nurses», «Canadian Association of Neonatal Nurses», «Council of International Neonatal Nurses» και «Canadian Association of Perinatal and Women's Health Nurses», συνεργάστηκαν το 2017 και θέσπισαν θεσμικές κατευθυντήριες οδηγίες, δηλαδή οδηγίες σχετικά με την ευρύτερη εφαρμογή της νευροπροστατευτικής φροντίδας μέσα στο περιβάλλον την ΜΕΝΝ. Ο αναλυτικός αλγόριθμος των οδηγιών φαίνεται στην **εικόνα 5.2** και παρακάτω παρουσιάζονται επιγραμματικά οι πέντε επιμέρους τομείς του αλγορίθμου[212,213]:

1. Πλάνο:
    - Δημιουργία μιας διεπιστημονικής ηγεσίας για βελτίωση της ποιότητας της αναπτυξιακής νευροπροστατευτικής φροντίδας
    - Ταυτοποίηση ενός επικεφαλή/διευθυντή/ειδικού για το πρόγραμμα αναπτυξιακής νευροπροστατευτικής φροντίδας
    - Ένταξη θεραπευτών των νεογνών σε ένα προληπτικό μοντέλο φροντίδας
    - Συμμετοχή ενός αντιπροσώπου γονέων ή συμβουλίου γονέων στο πρόγραμμα αναπτυξιακής νευροπροστατευτικής φροντίδας
    - Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας
    - Αναγνώριση και προώθηση του οράματος της αναπτυξιακής νευροπροστατευτικής φροντίδας
2. Εκπαίδευση
    - Εκπαίδευση που να αφορά αρχικά το 30% των ΕΥ

- Εκπαίδευση μιας πιο εξειδικευμένης ομάδας που θα λειτουργήσει εκπαιδευτικά και συμβουλευτικά για τους υπόλοιπους ΕΥ
- Κλινική ενσωμάτωση διαμέσου καθοδήγησης
- Ανάπτυξη προγραμμάτων και πόρων συνεχιζόμενης εκπαίδευσης
- Ανάπτυξη εκπαιδευτικών εργαλείων και πόρων για τους γονείς

3. Προτεραιότητες
   - Αλλαγές σε συγκεκριμένες πρωτεύουσες κλινικές πρακτικές με βάση την αναπτυξιακή νευροπροστατευτική φροντίδα
   - Αλλαγές στα πρωτόκολλα ή τις κατευθυντήριες οδηγίες της ΜΕΝΝ ώστε να ακολουθούν τις κλινικές πρακτικές αναπτυξιακής νευροπροστατευτικής φροντίδας
   - Σχεδιασμός της ΜΕΝΝ και αγορά διαφορετικών εργαλείων/πόρων για την υποστήριξη της αναπτυξιακής νευροπροστατευτικής φροντίδας
4. Αξιολόγηση
   - Έρευνα και απόκτηση προγράμματος επιχορήγησης
   - Απόκτηση ή ανάπτυξη εργαλείων αξιολόγησης
   - Έλεγχοι των νεογνικών εκβάσεων και των αποτελεσμάτων των εφαρμογών της αναπτυξιακής νευροπροστατευτικής φροντίδας
5. Εξασφάλιση βιωσιμότητας του προγράμματος– Υποστήριξη διοίκησης
   - Επιλογή και αξιολόγηση προσωπικού
   - Αξιόλογηση της απόδοσης
   - Αντανακλαστική πρακτική
   - Δημιουργία συνεργατικών ομάδων ΕΥ
   - Συναισθηματική υποστήριξη ΕΥ
   - Εμπόδια στην υλοποίηση
   - Οικονομική βιωσιμότητα - Επιχειρησιακές προτεραιότητες του προϋπολογισμού



Εικόνα 5.2: Αλγόριθμος κατευθυντήριων οδηγιών για τη θεσμική εφαρμογή της αναπτυξιακής νευροπροστατευτικής φροντίδας στη ΜΕΝΝ.
Πηγή: Milette et al, 2017[213]

Αναμφισβήτητα, η νευροπροστατευτική φροντίδα αποτελεί μια νέα προσέγγιση στην φροντίδα των νεογνών υψηλού κινδύνου και θα χρειαστούν πολυάριθμες μελλοντικές επιστημονικές έρευνες που θα τεκμηριώσουν τα μακροχρόνια οφέλη της στη νευροαναπτυξιακή έκβαση των νεογνών. Ωστόσο, οι στρατηγικές της φαίνεται να είναι αποδεκτές από την ευρύτερη επιστημονική κοινότητα, γεγονός που υποδηλώνει την επιτακτική ανάγκη για θέσπιση ενιαίων πρωτοκόλλων και κατευθυντήριων οδηγιών σε εθνικό και διεθνές επίπεδο.

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

6. ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα πρόωρα νεογνά, που γεννιούνται πριν από την συμπλήρωση της 37ης εβδομάδας κύησης, εντάσσονται στις ομάδες υψηλού κινδύνου διότι τα όργανα των συστημάτων τους είναι ανώριμα και στερούνται επαρκών εφεδρειών θρεπτικών συστατικών. Τα πρόωρα νεογνά, συχνότερα αυτά με ηλικία κύησης <34 εβδομάδων, εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας λόγω ανεπαρκούς ανάπτυξης, γεγονός που καθιστά αδύνατη την χωρίς επιπλοκές μετάβασή τους στην εξωμήτρια ζωή. Οι πιθανότητες επιβίωσης και καλής υγείας των νεογνών αυτών μπορεί να μειωθούν σημαντικά, αφού συχνά περιπλέκονται με σοβαρά προβλήματα, ενός εκ των οποίων είναι και η εγκεφαλική βλάβη, ένα πολύ σοβαρό αίτιο νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Η αναγνώριση πρώιμων, μη επεμβατικών βιοχημικών δεικτών της νόσου, αποτελεί ένα επίκαιρο ζήτημα της τρέχουσας επιστημονικής έρευνας. Οι βιοχημικοί δείκτες μπορούν να παρέχουν χρήσιμες και πρώιμες πληροφορίες για την διάγνωση της εγκεφαλικής βλάβης όταν κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά ευρήματα ακόμα απουσιάζουν .

Σκοπός της παρούσας μελέτης, ήταν:

1. Η διερεύνηση των επιπέδων των βιοχημικών δεικτών GFAP και S100B, στον ορό πρόωρων νεογνών με ηλικία κύησης μικρότερη των 34 εβδομάδων, που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη, συγκεκριμένα περικοιλιακή λευκομαλακία ή εγκεφαλική αιμορραγία, διαφόρου βαθμού, σε σχέση με φυσιολογικά νεογνά της ίδιας ηλικίας κύησης, κατα τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής.
2. Η συσχέτιση των επιπέδων των ανωτέρω δεικτών με κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά ευρήματα της εγκεφαλικής βλάβης.
3. Η συσχέτιση των επιπέδων των ανωτέρω βιοχημικών δεικτών με τον βαθμό της εγκεφαλικής βλάβης.
4. Ο συνδυασμός των βιοχημικών δεικτών με άλλους περιγεννητικούς παράγοντες για την δημιουργία ενός πιθανού προγνωστικού μοντέλου

πρώιμης ανίχνευσης των νεογνών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικής βλάβης ή δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος, όπως ο νεογνικός θάνατος.

7. ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ

7.1 Σχεδιασμός Μελέτης

Η έρευνα έλαβε έγκριση από την

- Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Ιατρικού Κέντρου Αθηνών, κατόπιν γνωμοδοτήσεως και της Επιστημονικής Διευθύνσεως της Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής «Γαία», **με αριθμό πρωτοκόλλου ΚΜ140657/17-05-2016.**
- Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Αρεταιείου Νοσοκομείου, **με αριθμό πρωτοκόλλου Β-216/13-10-2016.**

Πρόκειται για **προοπτική διαχρονική μελέτη ασθενών-μαρτύρων**, στην οποία εντάχθηκαν πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης <34 εβδ που εισήχθησαν στη ΜΕΝΝ, κατόπιν ενημέρωσης και έγγραφης συγκατάθεσης των γονέων. Τα νεογνά παρακολουθήθηκαν μέχρι την έξοδό τους από τη ΜΕΝΝ. Συνολικά στην έρευνα, συμμετείχαν ενενήντα έξι (96) πρόωρα νεογνά, τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη.

Η **συλλογή των δειγμάτων** έγινε κατά τη διάρκεια της περιόδου Νοέμβριος 2016 – Μάρτιος 2018, στην Ιδιωτική Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική «Γαία» που ανήκει στον Όμιλο Ιατρικού Αθηνών. Για τις ανάγκες της έρευνας χρησιμοποιήθηκε ο περισσευούμενος ορός των νεογνών από τις προγραμματισμένες εργαστηριακές εξετάσεις της $1^{ης}$, $2^{ης}$ και $3^{ης}$ ημέρας ζωής. Η συλλογή αίματος της 1ης ημέρας ζωής γινόταν κατά την εισαγωγή του νεογνού στη ΜΕΝΝ, αμέσως μετά τον τοκετό. Ο ορός που χρησιμοποιήθηκε προερχόταν από αρτηριακό ή φλεβικό αίμα, περιφερικού ή ομφαλικού αγγείου, που είχε συλλεχθεί σε παιδιατρικά βιοχημικά σωληνάρια (microtainer)

με τζελ και επιταχυντή πήξης, της εταιρείας “BD”, χωρητικότητας 600 μικρόλιτρων. Εντός 30-60 λεπτών από την αιμοληψία, ακολουθούσε η φυγοκέντρηση και η φύλαξη του ορού του αίματος στους -35°C μέχρις εκτέλεσης των βιοχημικών αναλύσεων. Οι **μετρήσεις** των βιοχημικών δεικτών στον ορό έγιναν με τη μέθοδο ELISA.

Εκτεταμένα στοιχεία συλλέχθησαν από:

- το **μαιευτικό και νεογνικό ιστορικό** του νοσοκομείου «Γαία»
- τα αρχεία των θεραπόντων ιατρών των εγκύων

Σκοπός ήταν να να διερευνηθεί η συσχέτιση των περιγεννητικών παραγόντων με την έκβαση των νεογνών.

Κριτήρια ένταξης στη μελέτη:

- Ηλικία κύησης < 34^{+0}
- Έγγραφη συγκατάθεση των γονέων
- Παρουσία πλήρους προγεννητικού ελέγχου 1ου, 2ου και 3ου τριμήνου κύησης
- Απουσία συγγενούς εγκεφαλικής ανωμαλίας με βάση τον προγεννητικό υπερηχογραφικό έλεγχο
- Απουσία συγγενούς λοίμωξης από λοιμώξεις TORCH
- Απουσία αρρύθμιστης μητρικής θυρεοειδοπάθειας ή συγγενούς υποθυρεοειδισμού του νεογνού
- Απουσία συγγενών, γενετικών, χρωμοσωμικών ανωμαλιών του εμβρύου/νεογνού
- Απουσία πυρηνικού ικτέρου στο νεογνό
- Απουσία κατάχρησης εξαρτησιογόνων ουσιών από την μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης

Ως **κύηση υψηλού κινδύνου** χαρακτηρίστηκαν οι κυήσεις εκείνες οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια εμφάνισης παθολογίας κατά τη διάρκειά τους σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα και τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες[214-220].

Συγκεκριμένα:

- Ως **προεκλαμψία** ορίστηκε η πρωτοεμφανιζόμενη υπέρταση σε προηγούμενη νορμοτασική γυναίκα, με τιμές συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ≥140 και ≥90 mmHg αντίστοιχα, σε δυο ξεχωριστές περιπτώσεις που απείχαν τουλάχιστον 6 ώρες, μαζί με πρωτεϊνουρία, που αναπτύχθηκε μετά την 20η εβδομάδα της κύησης.
- Ως **ολιγοϋδράμνιο** ορίστηκε η παρουσία αμνιακού υγρού <2 εκατοστών στην κάθετη μέτρηση της βαθύτερης λίμνης αμνιακού υγρού.
- Ως **υποθυρεοειδισμός** ορίστηκε όταν η τιμή της TSH> 2.5mIU/L στο 1ο τρίμηνο της κύησης.
- Ως **σακχαρώδης διαβήτης κύησης** ορίστηκε η διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης όταν μία ή περισσότερες τιμές υπερέβαιναν τα ανώτερα φυσιολογικά όρια της δοκιμασίας ανοχής (με 75gr) στη γλυκόζη. Η δοκιμασία ανοχής λάμβανε χώρα μεταξύ 24ης και 28ης εβδομάδας κύησης με τα ακόλουθα ανώτερα όρια αναφοράς:
  - Γλυκόζη νηστείας ≤ 92 mg/dl
  - Γλυκόζη 1 ώρα μετά την λήψη 75γρ γλυκόζης ≤ 180mg/dl
  - Γλυκόζη 2 ώρες μετά την λήψη 75γρ γλυκόζης ≤ 153mg/dl
- Ως **χοριοαμνιονίτιδα** ορίστηκε η παρουσία πυρετού >37.8^{o}C της εγκύου με συνοδά συμπτώματα τουλάχιστον δυο εκ των παρακάτω:
  - ταχυκαρδία της εγκύου (>100 σφύξεις/λεπτό)
  - λευκοκυττάρωση της εγκύου (>15.000 κύτταρα/ mm^3)
  - ευαισθησία της μήτρας
  - εμβρυϊκή ταχυκαρδία (>160 σφύξεις/λεπτό)
  - δύσοσμο αμνιακό υγρό
- Ως **υπολειπόμενη εμβρυϊκή ανάπτυξη** ορίστηκε το εκτιμώμενο βάρος του εμβρύου μικρότερο από την 10η εκατοστιαία θέση της αντίστοιχης μέσης τιμής των φυσιολογικών εμβρύων του αντίστοιχου πληθυσμού (Καυκάσια φυλή), σε συνδυασμό με ύπαρξη υποκείμενης παθολογίας κατά την διάρκεια της κύησης.
- Ως **παθολογικό Doppler** ορίστηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του The Fetal Medicine Foundation (FMF) η τιμή του δείκτη

παλμικότητας ή αλλιώς Pulsatility Index (PI), μεγαλύτερη ή μικρότερη των ορίων αναφοράς για την ηλικία κύησης σε ένα από τα ακόλουθα αγγεία:

- μητριαίες αρτηρίες (μητέρα)
- ομφαλικά αγγεία και
- εμβρυϊκές αρτηρίες (έμβρυο) όπως η μέση εγκεφαλική αρτηρία και ο φλεβώδης πόρος.

7.2 Υλικό – Μέθοδος

Από το **σύνολο των ενενήντα έξι (96) πρόωρων νεογνών** που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη, τα **τριανταένα** (**31**) **ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη** (32,2%) με βάση τα υπερηχογραφικά ευρήματα και αποτέλεσαν την ομάδα ασθενών (case group). Από αυτά, **δεκαεπτά** (**17**) ανέπτυξαν **περικοιλιακή λευκομαλακία**, δώδεκα (**12**) **εγκεφαλική αιμορραγία** και **δύο** (**2**) **υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια,** τα οποία και αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Ακολούθως, τα είκοσι εννέα (29) νεογνά-ασθενείς, αντιστοιχήθηκαν ένα προς ένα (1:1 fashion) με νεογνά που είχαν φυσιολογικά απεικονιστικά ευρήματα εγκεφάλου (ομάδα μαρτύρων - control group). **Η αντιστοίχιση έγινε με βάση την ηλικία κύησης, με μέγιστη απόκλιση τη μία εβδομάδα (± 1 εβδομάδα) και με παρόμοιο βάρος γέννησης.** Η κατάξη των νεογνών σε αυτά με και χωρίς εγκεφαλική βλάβη έλαβε χώρα κατά την έξοδό τους από τη ΜΕΝΝ, σε τελειόμηνη διορθωμένη ηλικία κύησης, με βάση τα συνολικά ευρήματα του υπερηχογραφικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους.

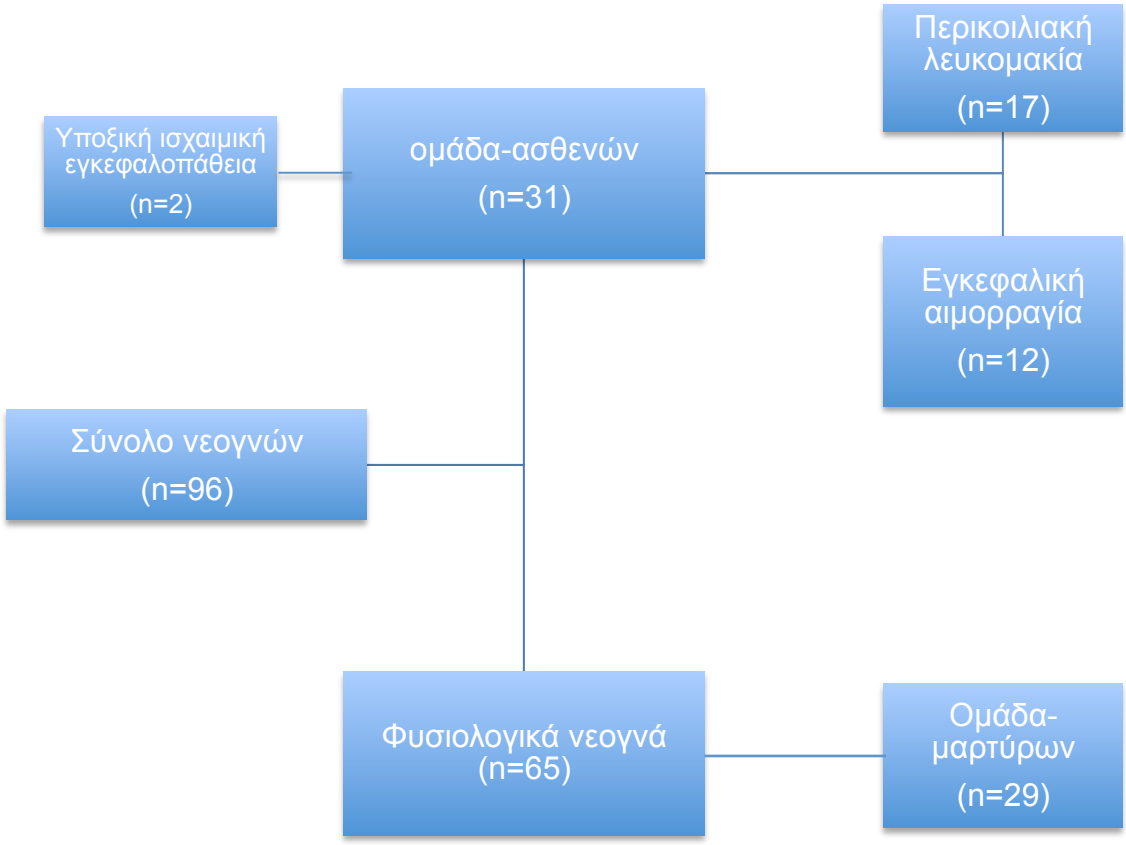
Στην παρούσα μελέτη, το χρονοδιάγραμμα που ακολουθήθηκε για την διεξαγωγή του υπερηχογραφήματος **(ΥΓ) εγκεφάλου** στα πρόωρα νεογνά ήταν σύμφωνο με το Ευρωπαϊκό Ίδρυμα για τη Φροντίδα των Νεογνών (European Foundation For Care of Newborn Infants, EFCNI)[72]. Αναλυτικά, με βάση τις εν λόγω κατευθυντήριες οδηγίες το ΥΓ εγκεφάλου πρέπει να

πραγματοποιείται:

- Σε ΗΚ <28 εβδομάδων, τις ημέρες 1-3-7-14-21-28, μετά κάθε δύο εβδομάδες μέχρι τις 34 εβδομάδες και σε τελειόμηνη διορθωμένη ηλικία κύησης.
- Σε ΗΚ> 28 εβδομάδων, τις ημέρες 1-3-7-14-21-28, στις 6 εβδομάδες ζωής και σε τελειόμηνη διορθωμένη ηλικία κύησης.
- Εντατικοποιημένο, σε περίπτωση ανωμαλιών ή μετά από κλινική επιδείνωση της κατάστασης του νεογνού (π.χ. ανεξήγητη αναιμία, σπασμοί, χειρουργική επέμβαση, λοίμωξη του ΚΝΣ, κλπ).

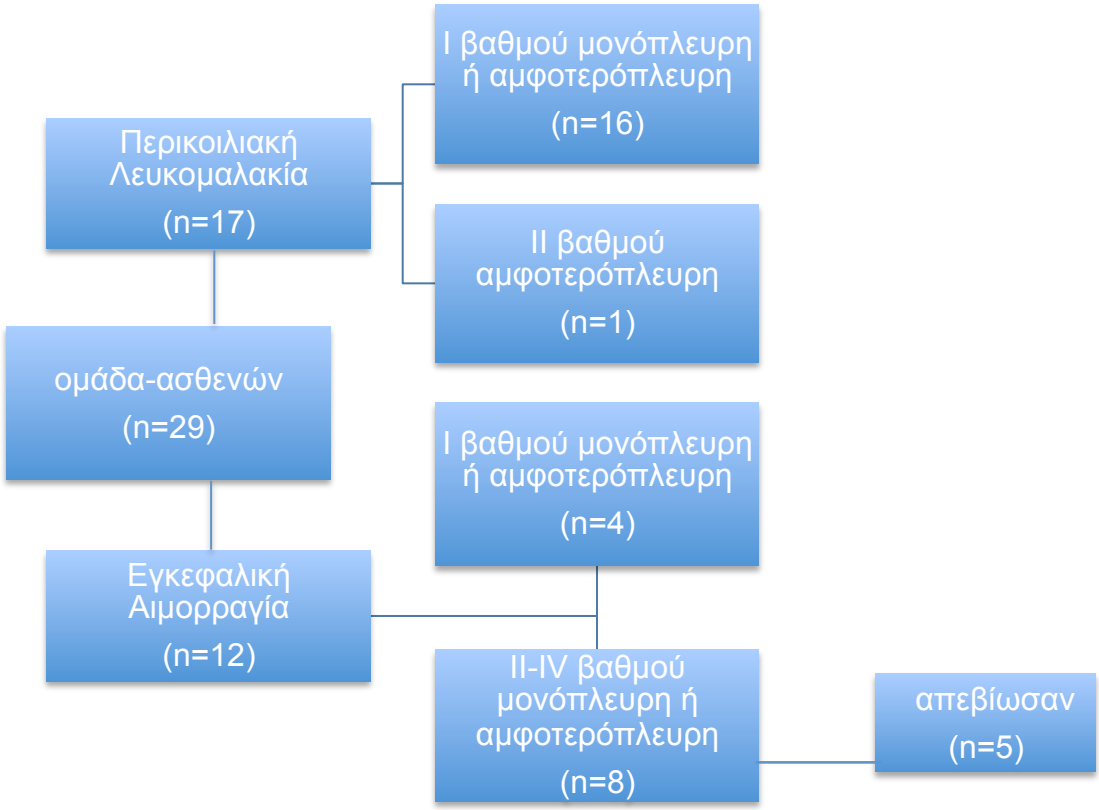
Συνοπτικά, όπως απεικονίζεται και στο παρακάτω σχήμα, η κατάταξη των 96 νεογνών που έλαβαν μέρος στη μελέτη έχει ως εξής:

1. Νεογνά χωρίς εγκεφαλική βλάβη (**Φυσιολογικά Νεογνά, ΦΝ) (n=65)** από τα οποία 29 αποτέλεσαν το συγκριτικό δείγμα για την μελέτη των βιοχημικών δεικτών.
2. Νεογνά που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη **(Νεογνά με Εγκεφαλική Βλάβη, ΝΕΒ) (n=31)** από τα οποία **17** ανέπτυξαν **ΠΛ**, **12 ΕΑ** και **2 ΥΙΕ,** τα οποία και αποκλείστηκαν από τη μελέτη.



Σχήμα 7.1: Υλικό μελέτης

Από τα νεογνά που ανέπτυξαν ΠΛ (n = 17), 16 νεογνά ανέπτυξαν I βαθμού μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη ΠΛ, ενώ 1 ανέπτυξε II βαθμού αμφοτερόπλευρη ΠΛ. Όσον αφορά την ομάδα των νεογνών με ΕΑ (n=12), 4 νεογνά ανέπτυξαν I βαθμού μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη ΕΑ και τα υπόλοιπα 8, II-IV βαθμού μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη ΕΑ από τα οποία **απεβίωσαν τα πέντε** (**5**), ενώ τα υπόλοιπα **τρία** (**3**) επιπλάκησαν με εμφάνιση σπασμών και υπερτονίας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Όλα τα νεογνά γεννήθηκαν με καισαρική τομή, εκτός από το 1 στην ομάδα των ΦΝ και 4 στην ομάδα των ΝΕΒ.



Σχήμα 7.2: Ομαδοποίηση νεογνών με εγκεφαλική βλάβη

Η σύγκριση μεταξύ ΦΝ και ΝΕΒ, ως προς τα μητρικά χαρακτηριστικά (Πίνακες 7.1-7.13 και Σχήματα 7.3-7.15) και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις στην έγκυο (Πίνακες 7.14-7.15 και Σχήματα 7.16-7.17), δεν εντόπισε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων.

Όσον αφορά τα νεογνικά χαρακτηριστικά (Πίνακες 7.16-7.47 και Σχήματα 7.18-7.49) σε σχέση με τα εργαστηριακά ευρήματα, τα ΝΕΒ είχαν σημαντικά χαμηλότερο pH εισαγωγής (p=0,033) και αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (p=0,05), σε σύγκριση με τα ΦΝ. Επιπλέον, στην 1^{η} αιμοληψία κατά την εισαγωγή του νεογνού στη ΜΕΝΝ, οι τιμές του ελλείμματος βάσης και του γαλακτικού οξέος στο αρτηριακό αέριο αίματος, ήταν υψηλότερες στα ΝΕΒ (p=0,037 και p=0,05 αντίστοιχα), καθώς επίσης και η επίπτωση των σπασμών (p=0,01) και του θανάτου (p=0,019). Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, αντιθέτως, ήταν πιο συχνή στα ΦΝ (p=0,044). Συνολικά έξι (6) ΝΕΒ παρουσίασαν σπασμούς και τρία (3) από αυτά τελικά απεβίωσαν. Τέλος, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις θεραπευτικές παρεμβάσεις των νεογνών

αλλά ούτε και στη συνολική διάρκεια παραμονής τους στη ΜΕΝΝ (Πίνακες 7.48-7.54 και Σχήματα 7.50-7.56).

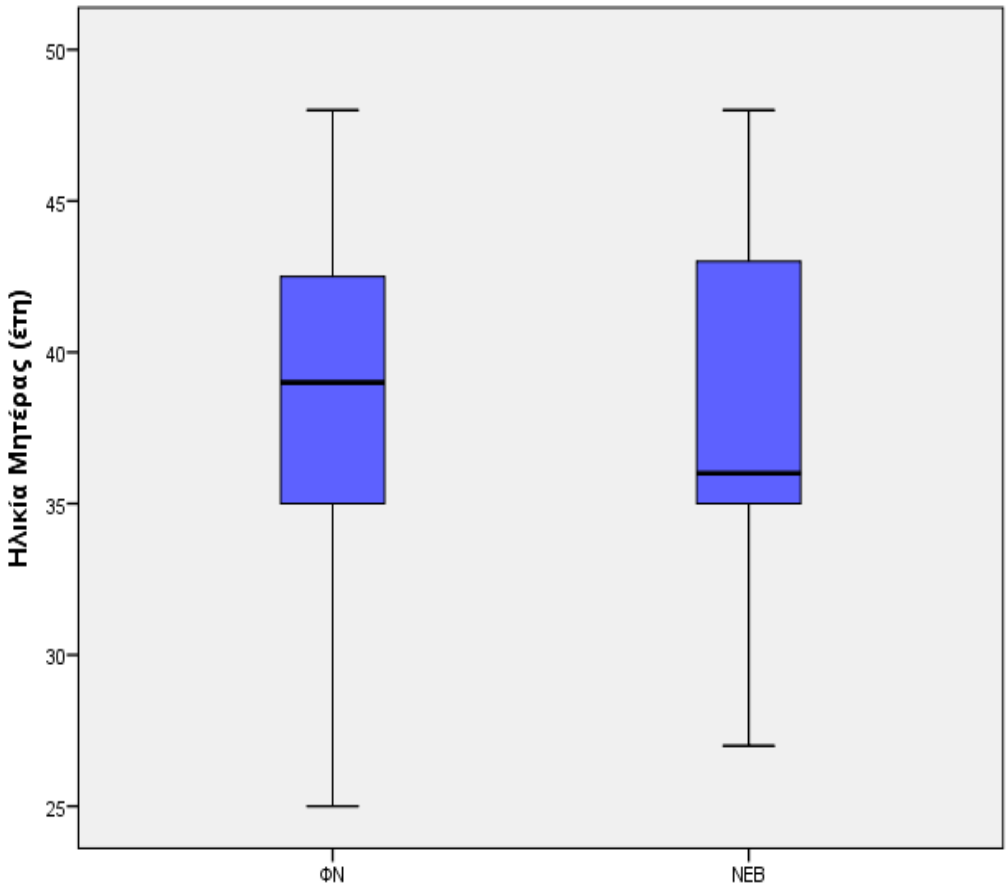
Η περιγραφή του υλικού παρουσιάζεται στους πίνακες 7.1 έως 7.55 και στα σχήματα 7.3 έως 7.56.

7.3 Πίνακες Υλικού – Μητρικά Χαρακτηριστικά

Στον **Πίνακα 7.1** και στο **Σχήμα 7.3** αναφέρονται τα συγκεντρωτικά στατιστικά [μέση τιμή, τυπική απόκλιση – standard deviation (SD) , διάμεση-μέγιστη-ελάχιστη τιμή] της **ηλικίας των μητέρων (έτη)** των δυο ομάδων νεογνών, **στο 3^{ο} τρίμηνο της κύησης**. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία των μητέρων μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ (**p=0,764)**.

Πίνακας 7.1: Συγκεντρωτικά στατιστικά της ηλικίας (έτη) των μητέρων των δύο ομάδων νεογνών στο 3^{ο} τρίμηνο της κύησης

ΗΛΙΚΙΑ ΜΗΤΕΡΩΝ			
ΟΜΑΔΑ	**Ν**	**Μέση τιμή ± SD**	**Διάμεση τιμή (ελάχιστη-μέγιστη)**
Μητέρες με ΦΝ	29	38,4 ± 5,8	39 (25 – 48)
Μητέρες με ΝΕΒ	29	37,9 ± 5,7	36 (27 – 48)

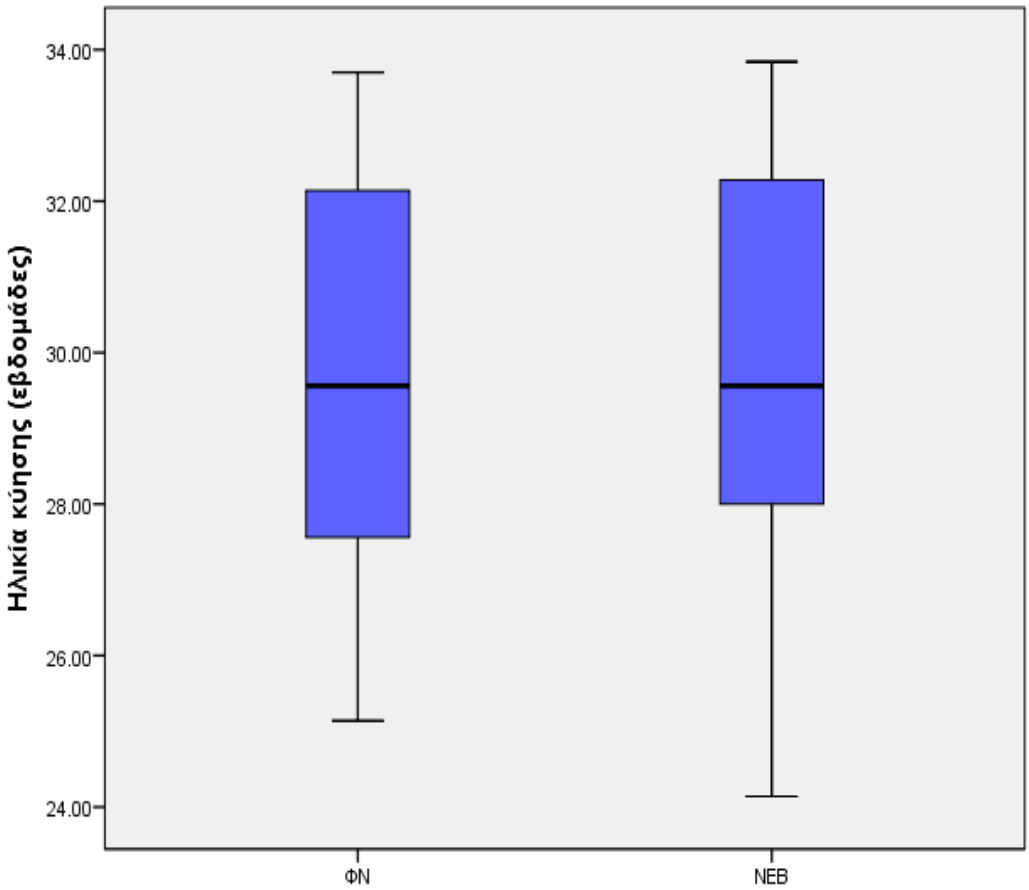


Σχήμα 7.3: Box-plot της ηλικίας των μητέρων στο 3^{ο} τρίμηνο της κύησης στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^{ο} - 75^{ο} εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο).

Στον **Πίνακα 7.2** και στο **Σχήμα 7.4** αναφέρονται τα συγκεντρωτικά στατιστικά (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση-μέγιστη-ελάχιστη τιμή) της **ηλικίας κύησης (εβδομάδες) κατά τον τοκετό** στις δυο ομάδες νεογνών στο 3^{ο} τρίμηνο. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία κύησης μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ (**p=0,817)**.

Πίνακας 7.2: Συγκεντρωτικά στατιστικά της ηλικίας κύησης (εβδομάδες) κατά τον τοκετό στις δυο ομάδες νεογνών

ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ			
ΟΜΑΔΑ	**Ν**	**Μέση τιμή ± SD**	**Διάμεση τιμή (ελάχιστη-μέγιστη)**
ΦΝ	29	29,84 ± 2,56	29,56 (25,14 - 33,7)
ΝΕΒ	29	29,7 ± 3,0	29,56 (24,14 - 33,84)

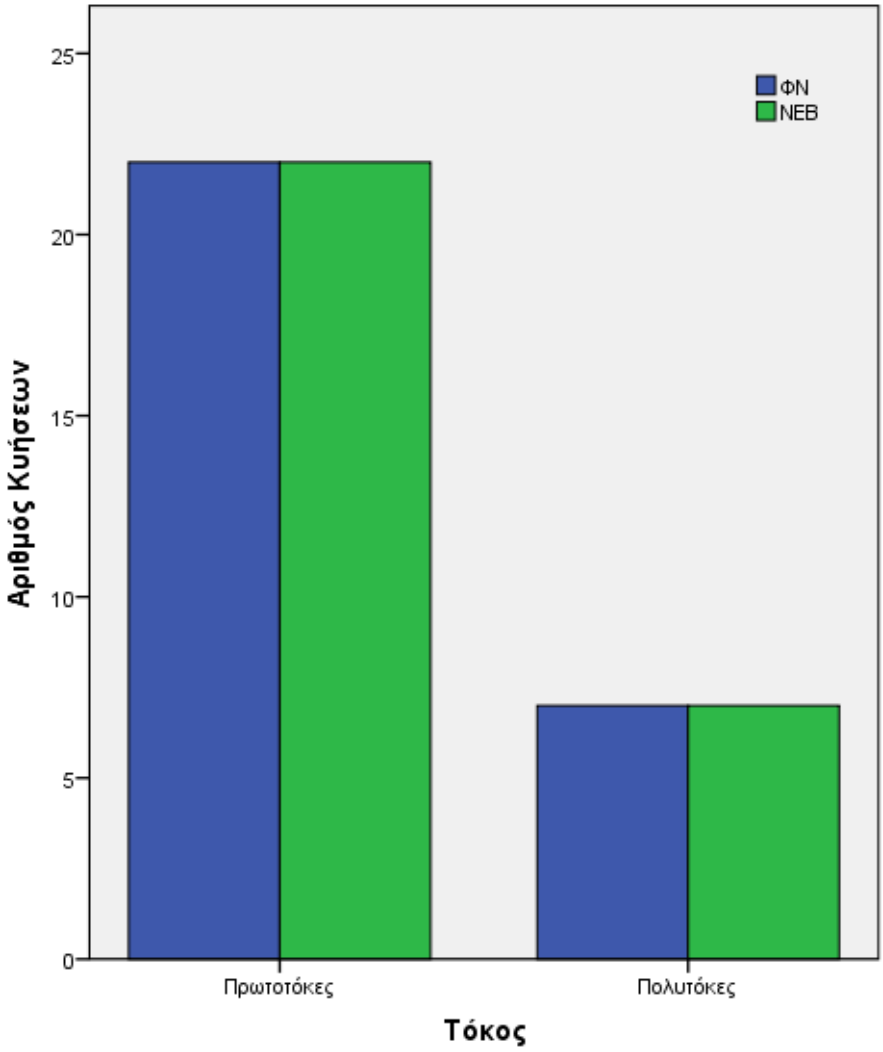


Σχήμα 7.4: Box-plot της ηλικίας κύησης κατά τον τοκετό στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^{ο} - 75^{ο} εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο).

Στον **Πίνακα 7.3** και στο **Σχήμα 7.5** αναφέρεται ο **αριθμός των κυήσεων** (**τόκος**) των μητέρων στις δυο ομάδες νεογνών. Παρατηρείται ότι το **76%** των μητέρων, είτε των ΦΝ είτε των ΝΕΒ, ήταν **πρωτοτόκες.** Δεν παρατηρήθηκε συνεπώς, στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τον τόκο των μητέρων ανάμεσα στις δύο ομάδες νεογνών (**p>0,99**).

Πίνακας 7.3: Κατανομή του αριθμού των κυήσεων (τόκος) των μητέρων στις δυο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ	Ν	ΠΡΩΤΟΤΟΚΕΣ	ΠΟΛΥΤΟΚΕΣ
Μητέρες με ΦΝ	29	22	7
Μητέρες με ΝΕΒ	29	22	7

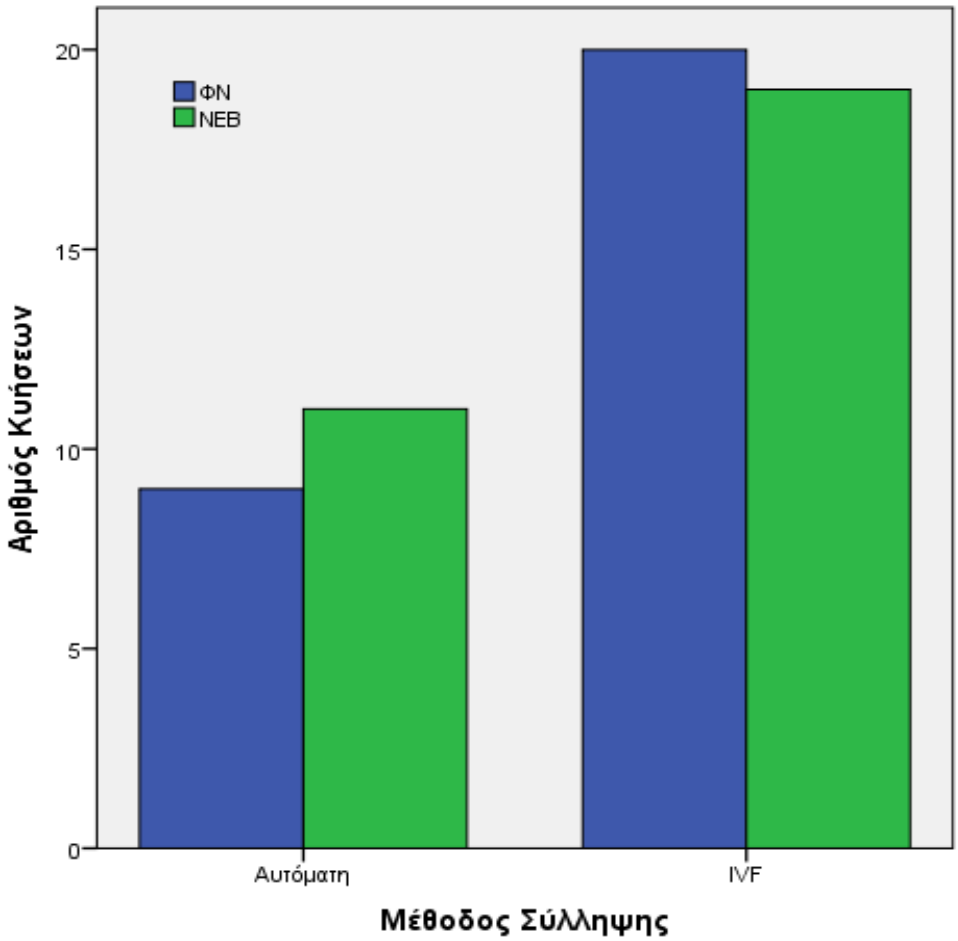


Σχήμα 7.5: Κατανομή του αριθμού των κυήσεων ως προς τον τόκο της μητέρας στις δυο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.4** και στο **Σχήμα 7.6** αναφέρεται η **μέθοδος σύλληψης** (**αυτόματη ή υποβοηθούμενη αναπαραγωγή**) των μητέρων στις δυο ομάδες νεογνών. Παρατηρείται ότι μόνο το **31%** των μητέρων των ΦΝ και το **38%** των μητέρων ΝΕΒ είχαν αυτόματη σύλληψη, ενώ το υπόλοιπο **69%** και **62%** αντίστοιχα, συνέλαβαν με εξωσωματική γονιμοποίηση. Δεν παρατηρήθηκε ωστόσο στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη μέθοδο σύλληψης μεταξύ των δύο ομάδων νεογνών (**p=0,581**).

Πίνακας 7.4: Κατανομή του αριθμού των κυήσεων με βάση τη μέθοδο σύλληψης στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ	Ν	ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΣΥΛΛΗΨΗ	ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ
Μητέρες με ΦΝ	29	9	20
Μητέρες με ΝΕΒ	29	11	18

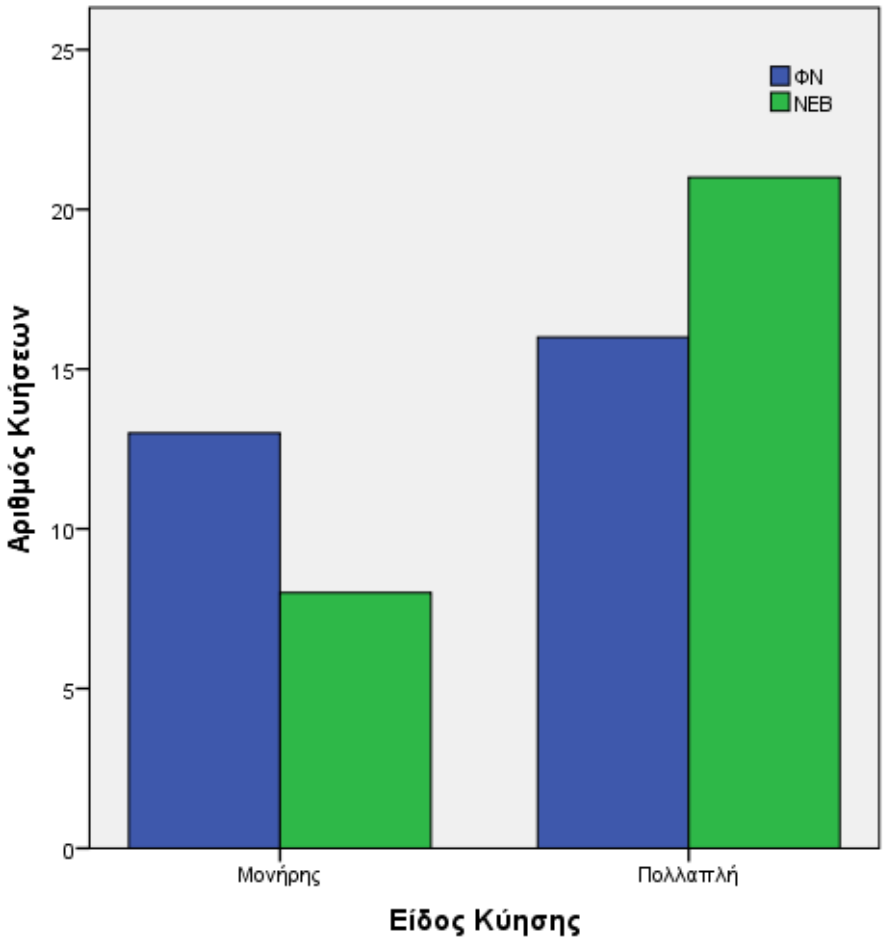


Σχήμα 7.6: Κατανομή του αριθμού των κυήσεων ως προς τη μέθοδο σύλληψης στις δύο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.5** και στο **Σχήμα 7.7** αναφέρεται το **είδος της κύησης ανάλογα με τον αριθμό των εμβρύων** (**μονήρης ή πολύδυμη**) στις δυο ομάδες νεογνών. Παρατηρείται ότι το **45%** των κυήσεων των ΦΝ και το **28%** των ΝΕΒ ήταν μονήρεις κυήσεις, ενώ το υπόλοιπο **55%** και **72%** αντίστοιχα, πολύδυμες κυήσεις. Από αυτές, μία κύηση στην ομάδα των ΦΝ και δύο στην ομάδα των ΝΕΒ ήταν τρίδυμες κυήσεις και όλες οι υπόλοιπες ήταν δίδυμες κυήσεις. Δεν παρατηρήθηκε ωστόσο στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το είδος της κύησης (**p=0,172**).

Πίνακας 7.5: Κατανομή του αριθμού των κυήσεων με βάση τον αριθμό των εμβρύων στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ	Ν	ΜΟΝΗΡΗΣ ΚΥΗΣΗ	ΠΟΛΥΔΥΜΗ ΚΥΗΣΗ
ΦΝ	29	13	16
ΝΕΒ	29	8	21

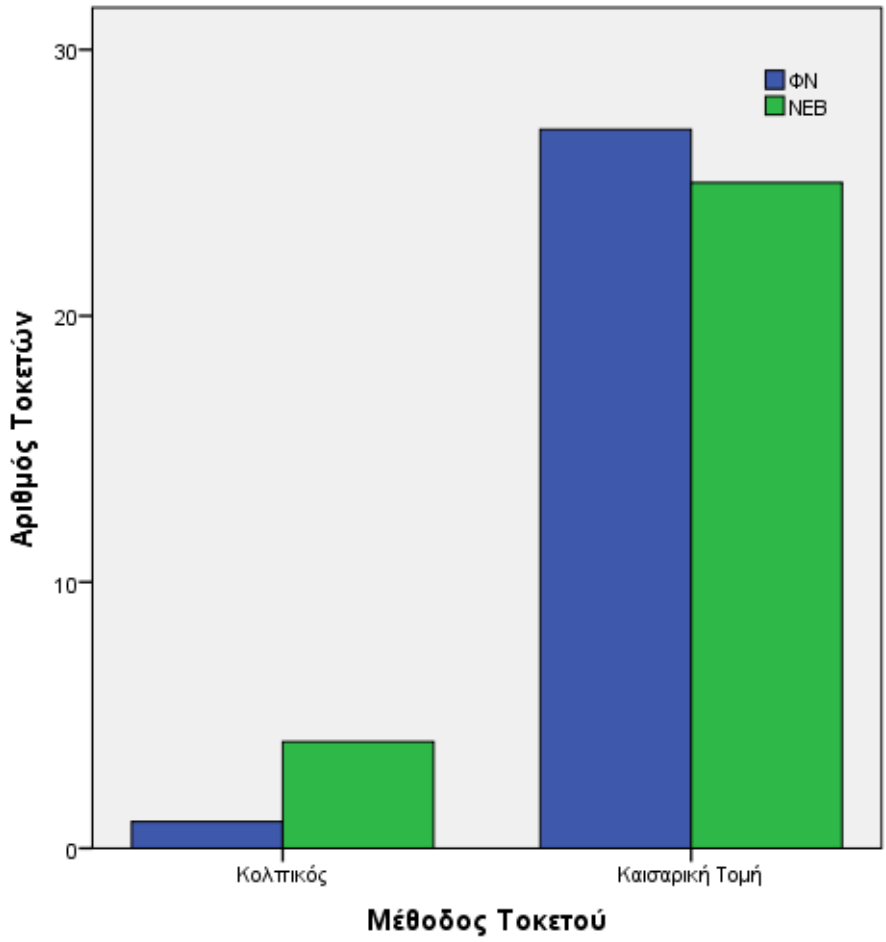


Σχήμα 7.7: Κατανομή του είδους της κύησης ως προς τον αριθμό των εμβρύων στις δύο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.6** και στο **Σχήμα 7.8** αναφέρεται η **μέθοδος του τοκετού** (**κολπικός ή δια καισαρικής τομής**) στις δυο ομάδες νεογνών. Όλα, πλην ενός στην ομάδα των ΦΝ και πλην τεσσάρων στην ομάδα των ΝΕΒ, γεννήθηκαν με καισαρική τομή. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη μέθοδο του τοκετού (**p=0,16**).

Πίνακας 7.6: Κατανομή του είδους του τοκετού στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ	Ν	ΚΟΛΠΙΚΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ	ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ ΤΟΜΗ
ΦΝ	29	1	28
ΝΕΒ	29	4	25

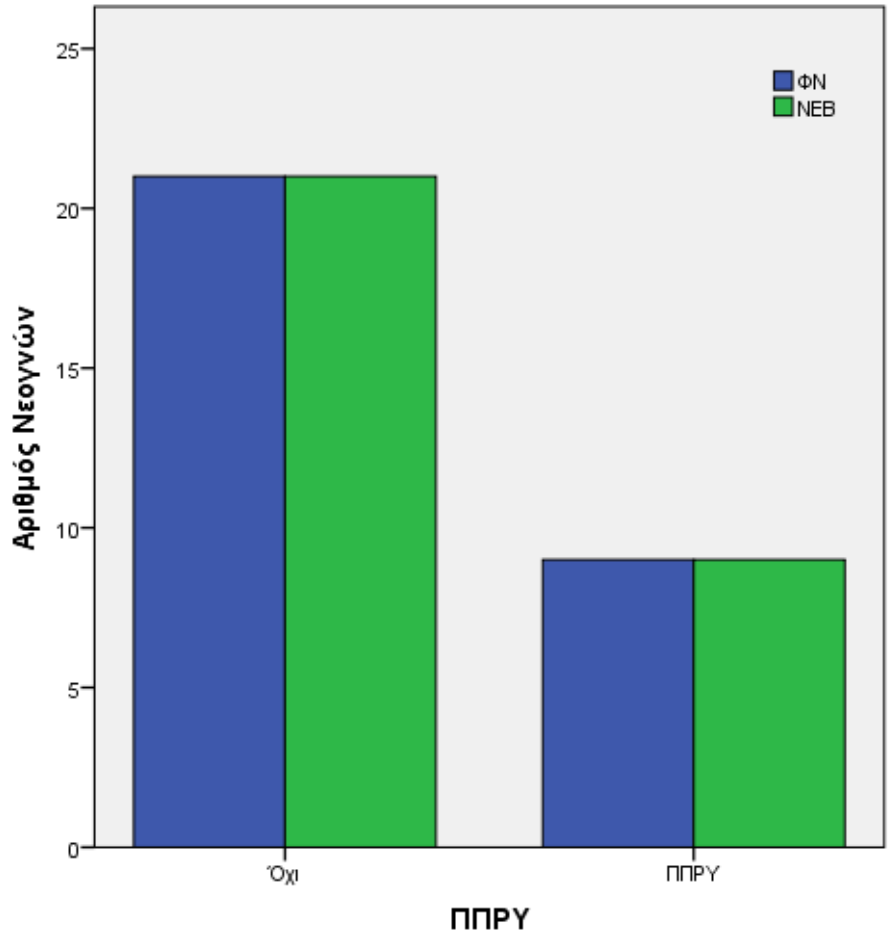


Σχήμα 7.8: Κατανομή της μεθόδου του τοκετού στις δύο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.7** και στο **Σχήμα 7.9** αναφέρεται ο αριθμός των κυήσεων επιπλεκόμενες με **πρόωρη πρώιμη ρήξη των υμένων** (**ΠΠΡΥ**). Και στις δύο ομάδες εννέα νεογνά γεννήθηκαν μετά από ΠΠΡΥ. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα της ΠΠΡΥ μεταξύ των δύο ομάδων νεογνών (**p>0,99**).

Πίνακας 7.7: Κατανομή των κυήσεων με βάση την εμφάνιση ΠΠΡΥ στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ	Ν	ΧΩΡΙΣ ΠΠΡΥ	ΜΕ ΠΠΡΥ
Κυήσεις με ΦΝ	29	21	9
Κυήσεις με ΝΕΒ	29	21	9

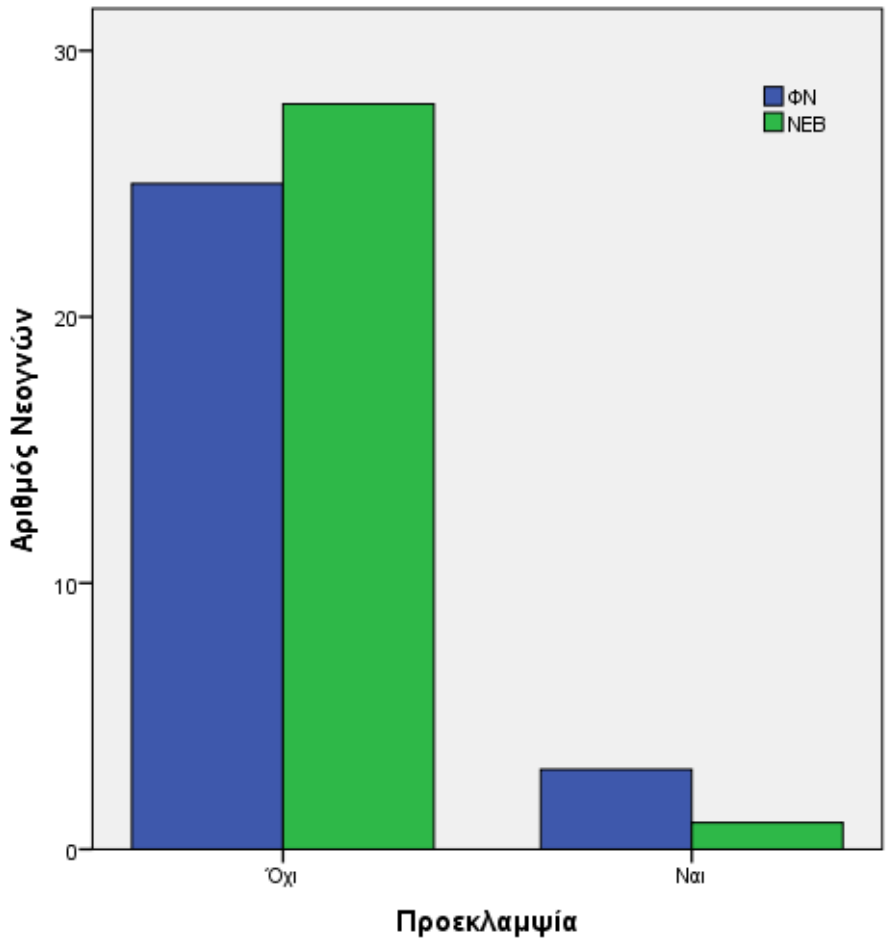


Σχήμα 7.9: Κατανομή των κυήσεων ως προς την εμφάνιση ΠΠΡΥ στις δυο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.8** και στο **Σχήμα 7.10** αναφέρεται ο αριθμός των κυήσεων επιπλεκόμενες με **προεκλαμψία**. Τέσσερα ΦΝ και ένα ΝΕΒ προήλθαν από κύηση επιπλεγμένη με προεκλαμψία. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα της προεκλαμψίας μεταξύ των δύο ομάδων νεογνών (**p=0,16**).

Πίνακας 7.8: Κατανομή των κυήσεων με βάση την εμφάνιση προεκλαμψίας στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ	Ν	ΧΩΡΙΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ	ΜΕ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ
Κυήσεις με ΦΝ	29	25	4
Κυήσεις με ΝΕΒ	29	28	1

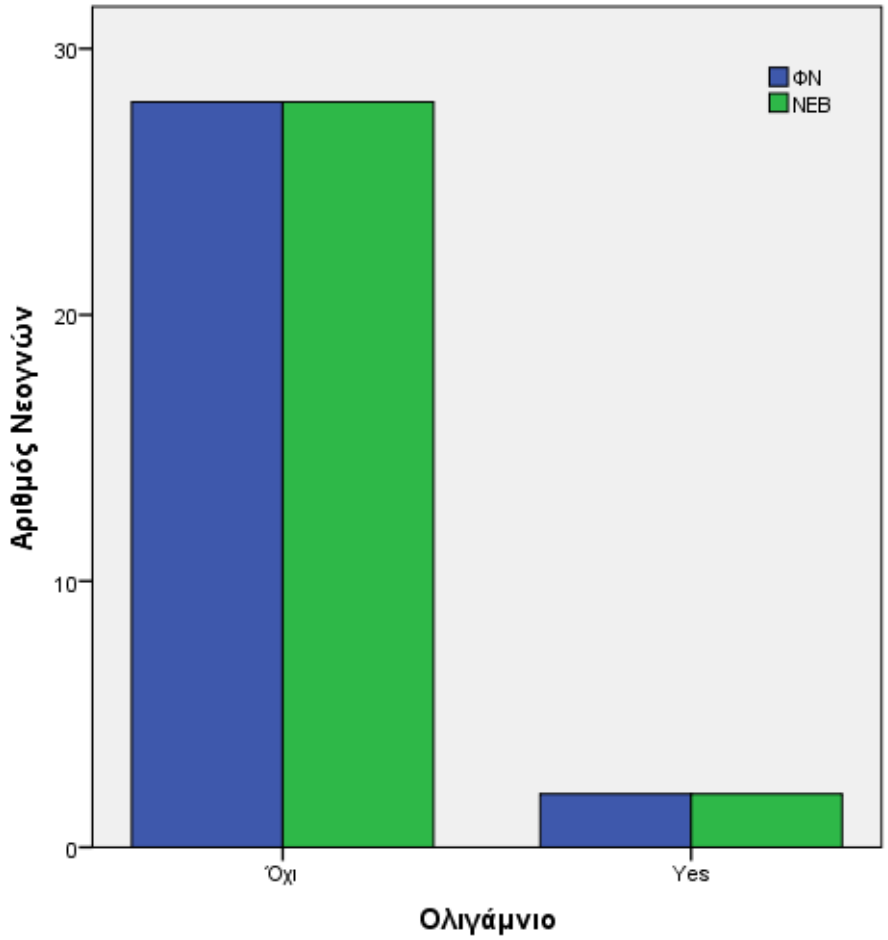


Σχήμα 7.10: Κατανομή των κυήσεων ως προς την εμφάνιση προεκλαμψίας στις δυο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.9** και στο **Σχήμα 7.11** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών στις δυο ομάδες των οποίων οι κυήσεις ήταν επιπλεγμένες με **ολιγάμνιο**. Δύο νεογνά σε κάθε ομάδα προήλθαν από κύηση επιπλεγμένη με ολιγάμνιο. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα του ολιγαμνίου μεταξύ των δύο ομάδων νεογνών (**p>0,99**).

Πίνακας 7.9: Κατανομή των κυήσεων με βάση την εμφάνιση ολιγαμνίου στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ	Ν	ΧΩΡΙΣ ΟΛΙΓΑΜΝΙΟ	ΜΕ ΟΛΙΓΑΜΝΙΟ
ΦΝ	29	27	2
ΝΕΒ	29	27	2

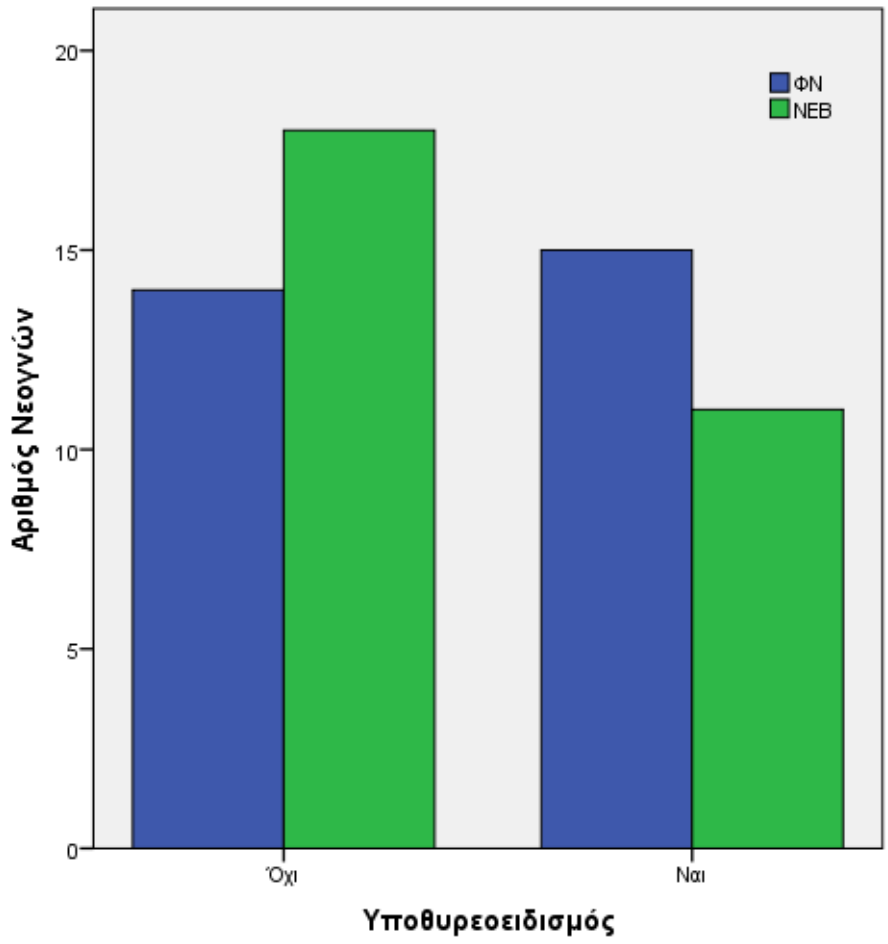


Σχήμα 7.11: Κατανομή των κυήσεων ως προς την εμφάνιση ολιγαμνίου στις δυο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.10** και στο **Σχήμα 7.12** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών στις δυο ομάδες των οποίων οι κυήσεις ήταν επιπλεγμένες με **υποθυρεοειδισμό**. Δεκαπέντε ΦΝ και έντεκα ΝΕΒ προήλθαν από κύηση επιπλεγμένη με υποθυρεοειδισμό. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα του υποθυρεοειδισμού μεταξύ των δύο ομάδων νεογνών (**p=0,291**).

Πίνακας 7.10: Κατανομή των κυήσεων με βάση την εμφάνιση υποθυρεοειδισμού στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ	Ν	ΧΩΡΙΣ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟ	ΜΕ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟ
Μητέρες με ΦΝ	29	14	15
Μητέρες με ΝΕΒ	29	18	11

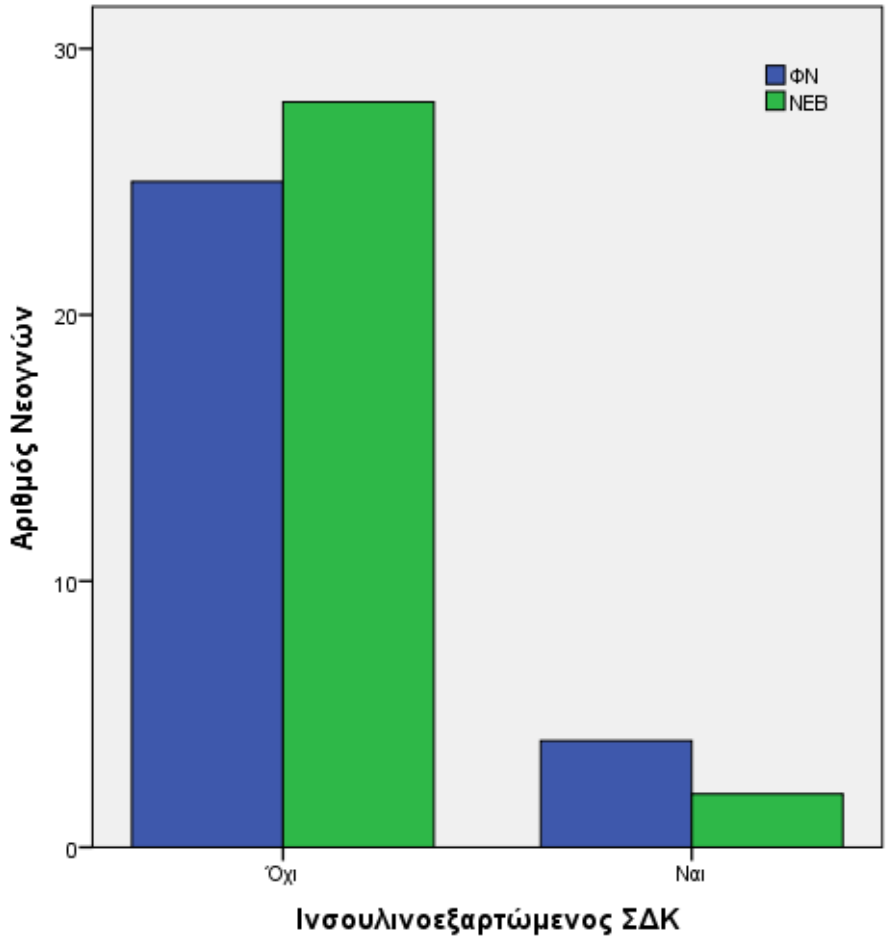


Σχήμα 7.12: Κατανομή των κυήσεων ως προς την εμφάνιση υποθυρεοειδισμού στις δυο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.11** και στο **Σχήμα 7.13** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών στις δυο ομάδες των οποίων οι κυήσεις ήταν επιπλεγμένες με **ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη κύησης (ΙΣΔΚ)**. Τέσσερα ΦΝ και δύο ΝΕΒ προήλθαν από κύηση επιπλεγμένη με ΙΣΔΚ. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα του ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔΚ μεταξύ των δύο ομάδων νεογνών (**p=0,389**).

Πίνακας 7.11: Κατανομή των κυήσεων με βάση την εμφάνιση ινσουλινοεξαρτώμενου ΣΔΚ στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ	Ν	ΧΩΡΙΣ ΙΣΔΚ	ΜΕ ΙΣΔΚ
Μητέρες με ΦΝ	29	25	4
Μητέρες με ΝΕΒ	29	27	2

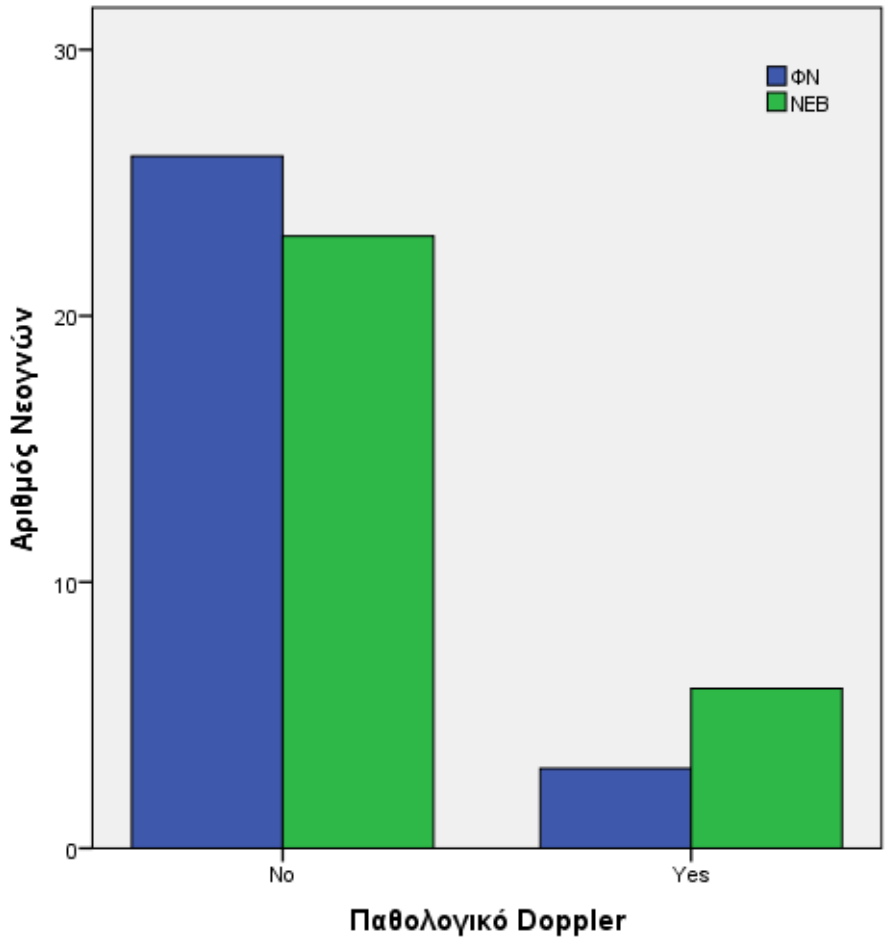


Σχήμα 7.13: Κατανομή των κυήσεων ως προς την εμφάνιση ινσουλινοεξαρτώμενου ΣΔΚ στις δυο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.12** και στο **Σχήμα 7.14** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών στις δυο ομάδες των οποίων οι κυήσεις ήταν επιπλεγμένες με **παθολογικό Doppler** κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου της κύησης. Τρία ΦΝ και έξι ΝΕΒ προήλθαν από κύηση επιπλεγμένη με **παθολογικό Doppler**. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα του **παθολογικού Doppler** μεταξύ των δύο ομάδων νεογνών (**p=0,277**).

Πίνακας 7.12: Κατανομή των κυήσεων με βάση την εμφάνιση παθολογικού Doppler στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ DOPPLER	ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ DOPPLER
ΦΝ	29	26	3
ΝΕΒ	29	23	6

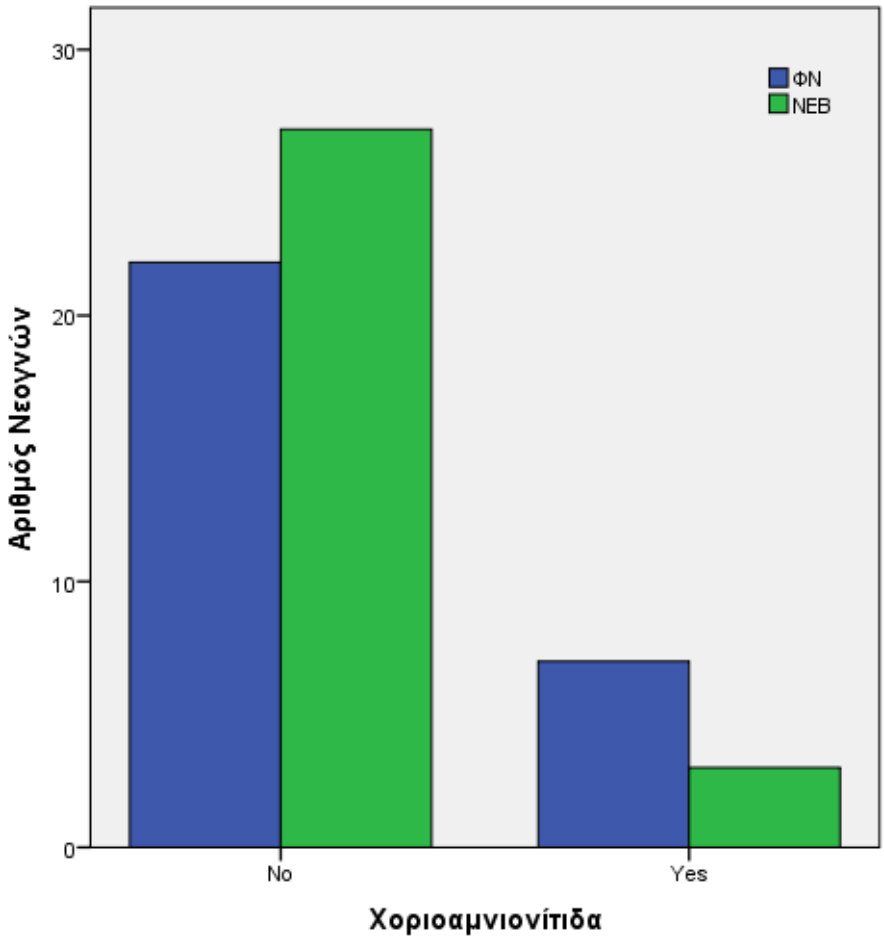


Σχήμα 7.14: Κατανομή των κυήσεων ως προς την εμφάνιση παθολογικού Doppler κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου της κύησης στις δυο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.13** και στο **Σχήμα 7.15** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών στις δυο ομάδες των οποίων οι κυήσεις ήταν επιπλεγμένες με **χοριοαμνιονίτιδα**. Επτά ΦΝ και τρία ΝΕΒ προήλθαν από κύηση επιπλεγμένη με χοριοαμνιονίτιδα. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα εμφάνισης χοριοαμνιονίτιδας μεταξύ των δύο ομάδων νεογνών (**p=0,164**).

Πίνακας 7.13: Κατανομή των κυήσεων με βάση την εμφάνιση χοριοαμνιονίτιδας στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΟΧΙ ΧΟΡΙΟΑΜΝΙΟΝΙΤΙΔΑ	ΧΟΡΙΟΑΜΝΙΟΝΙΤΙΔΑ
ΦΝ	29	22	7
ΝΕΒ	29	26	3



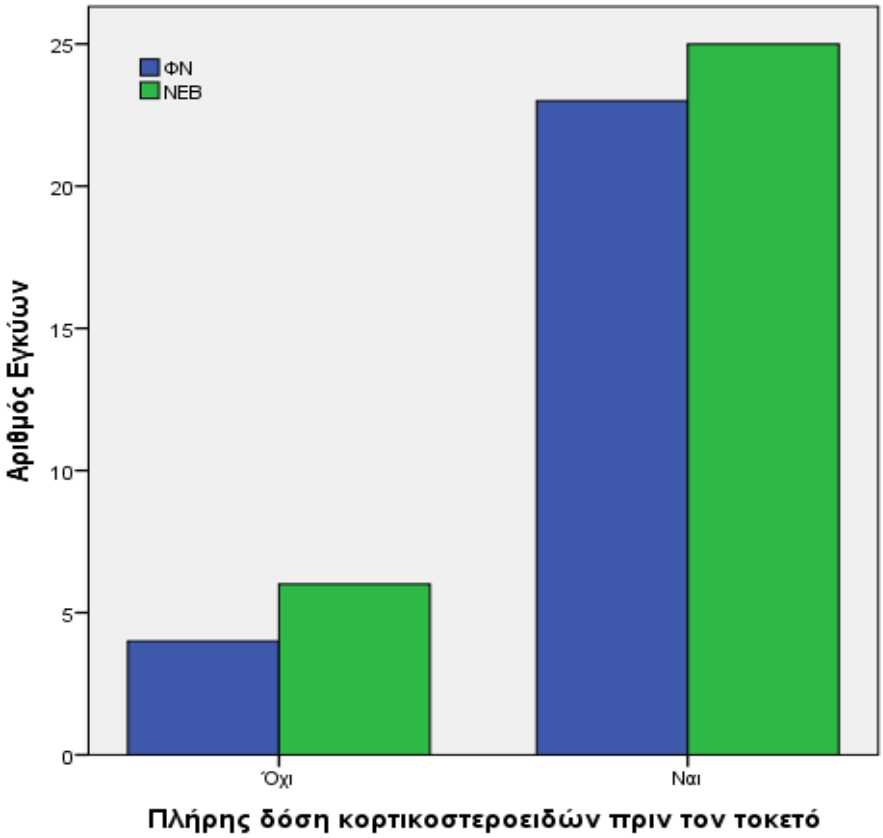
Σχήμα 7.15: Κατανομή των κυήσεων ως προς την εμφάνιση χοριοαμνιονίτιδας στις δυο ομάδες νεογνών

7.4 Πίνακες Υλικού – Θεραπευτικές Παρεμβάσεις στην Έγκυο

Στον **Πίνακα 7.14** και στο **Σχήμα 7.16** αναφέρεται ο αριθμός των εγκύων που έλαβαν **πλήρη δόση κορτικοστεροειδών πριν τον τοκετό** στις δυο ομάδες νεογνών. Παρατηρείται ότι το **86%** των εγκύων, μητέρων των ΦΝ και το **79%** των εγκύων, μητέρων των ΝΕΒ, έλαβαν κορτικοστεροειδή πριν τον τοκετό. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα χορήγησης κορτικοστεροειδών μεταξύ των δύο ομάδων (**p=0,487**).

Πίνακας 7.14: Κατανομή της χρήσης κορτικοστεροειδών πριν τον τοκετό στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΜΗ ΧΡΗΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΑ	ΧΡΗΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΑ
ΜΗΤΕΡΕΣ ΦΝ	29	4	25
ΜΗΤΕΡΕΣ ΝΕΒ	29	6	23

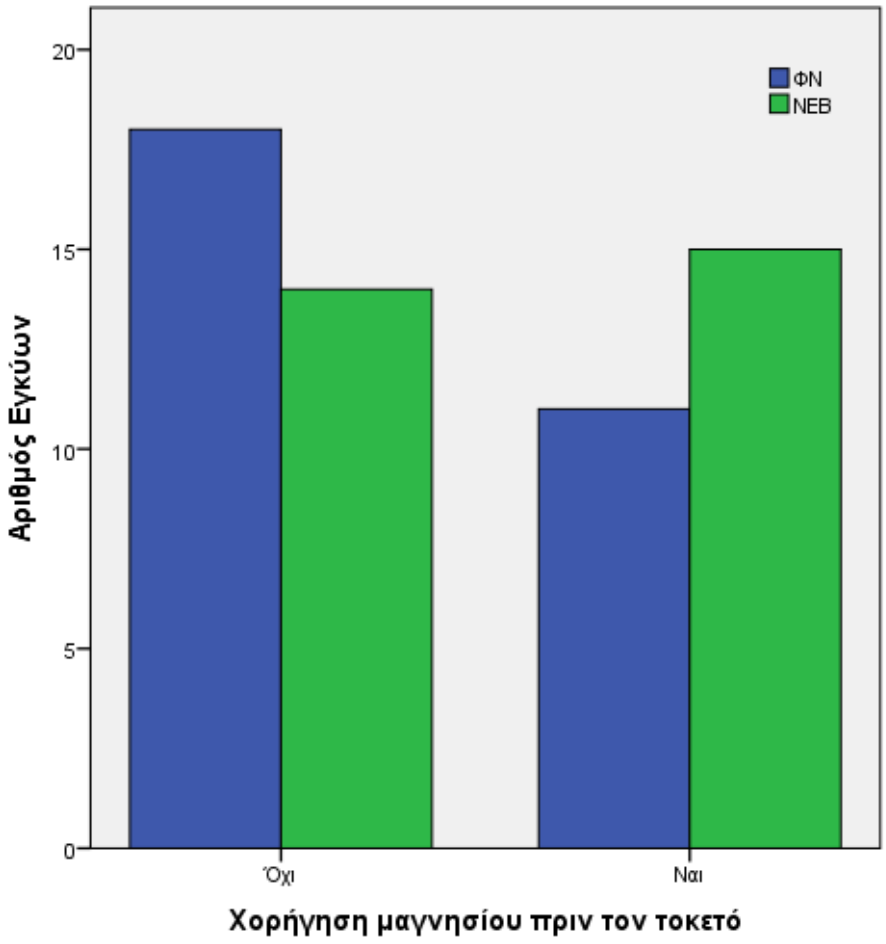


Σχήμα 7.16: Κατανομή της χρήσης κορτικοστεροειδών πριν τον τοκετό στις δύο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.15** και στο **Σχήμα 7.17** αναφέρεται ο αριθμός των εγκύων που έλαβαν **θειϊκό μαγνήσιο ($MgSO_4$) πριν τον τοκετό** στις δυο ομάδες νεογνών. Παρατηρείται ότι το **38%** των εγκύων, μητέρων των ΦΝ και το **52%** των εγκύων, μητέρων των ΝΕΒ, έλαβαν θειϊκό μαγνήσιο πριν τον τοκετό. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα χορήγησης θειϊκού μαγνησίου μεταξύ των δύο ομάδων (**p=0,291**).

Πίνακας 7.15: Κατανομή της χρήσης θειϊκού μαγνησίου πριν τον τοκετό στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΜΗ ΧΡΗΣΗ $MgSO_4$ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΑ	ΧΡΗΣΗ $MgSO_4$ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΑ
ΜΗΤΕΡΕΣ ΦΝ	29	18	11
ΜΗΤΕΡΕΣ ΝΕΒ	29	14	15



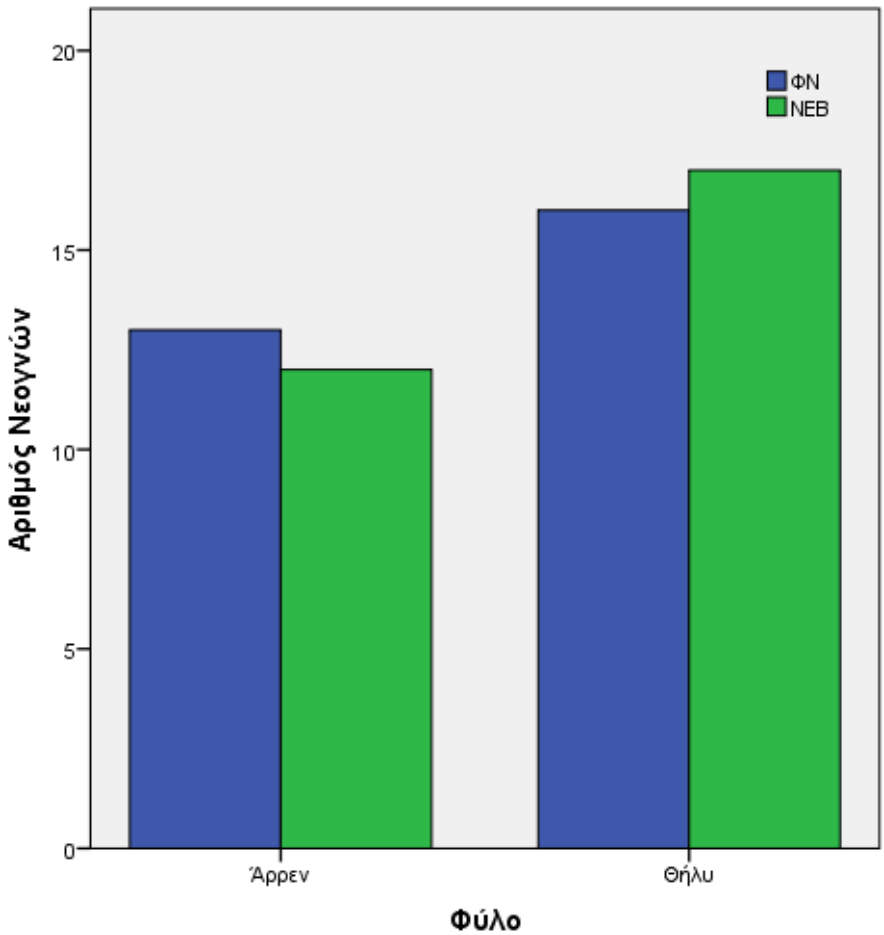
Σχήμα 7.17: Κατανομή της χρήσης θειϊκού μαγνησίου πριν τον τοκετό στις δύο ομάδες νεογνών

7.5 Πίνακες Υλικού – Νεογνικά Χαρακτηριστικά

Στον **Πίνακα 7.16** και στο **Σχήμα 7.18** αναφέρεται το **φύλο** των νεογνών στις δυο ομάδες. Παρατηρείται ότι το **45%** των ΦΝ και το **41%** των ΝΕΒ ήταν **αγόρια**. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το ποσοστό του φύλου του νεογνού μεταξύ των δύο ομάδων (**p=0,791**).

Πίνακας 7.16: Κατανομή του φύλου στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΡΕΝ	ΘΗΛΥ
ΦΝ	29	13	16
ΝΕΒ	29	12	17

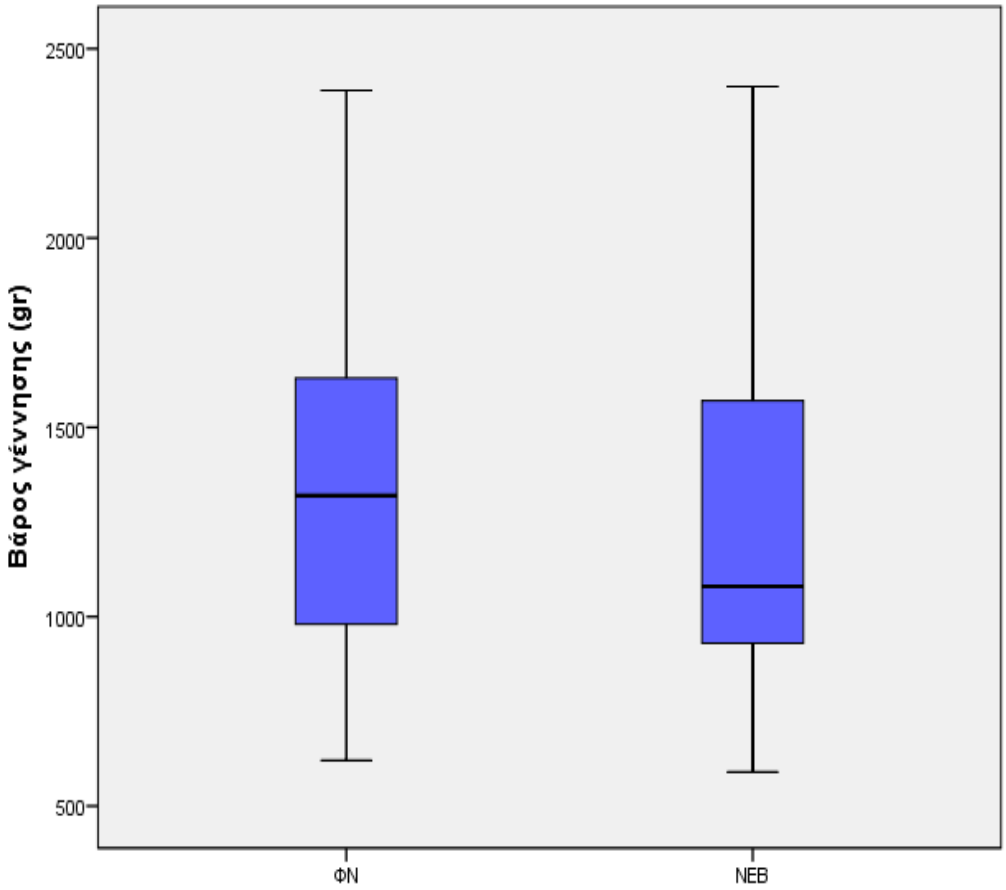


Σχήμα 7.18: Κατανομή του φύλου των νεογνών στις δύο ομάδες

Στον **Πίνακα 7.17** και στο **Σχήμα 7.19** αναφέρονται τα συγκεντρωτικά στατιστικά (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση-μέγιστη-ελάχιστη τιμή) του σωματικού **βάρους (gr) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ** στις δυο ομάδες. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το σωματικό βάρος των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ (**p=0,517)**.

Πίνακας 7.17: Συγκεντρωτικά στατιστικά του σωματικού βάρους (gr) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δύο ομάδες νεογνών

ΒΑΡΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΝΕΟΓΝΩΝ			
ΟΜΑΔΑ	**Ν**	**Μέση τιμή ± SD**	**Διάμεσος (ελάχιστη-μέγιστη)**
ΦΝ	29	1303±429	1320 (620 – 2390)
ΝΕΒ	29	1225±475	1080 (590 – 2400)

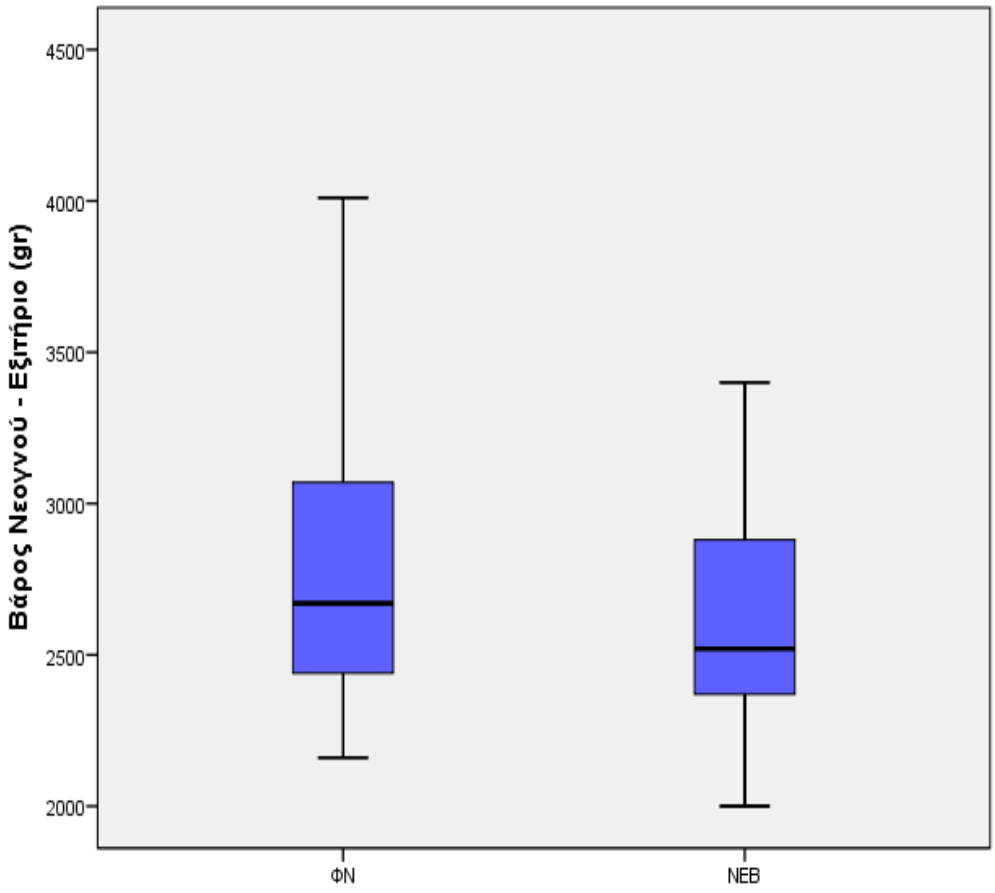


Σχήμα 7.19: Box-plot του σωματικού βάρους των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δύο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: $25^{ο}$ - $75^{ο}$ εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο).

Στον **Πίνακα 7.18** και στο **Σχήμα 7.20** αναφέρονται τα συγκεντρωτικά στατιστικά (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση-μέγιστη-ελάχιστη τιμή) του σωματικού **βάρους (gr) των νεογνών κατά το εξιτήριο τους από τη ΜΕΝΝ** στις δυο ομάδες. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το σωματικό βάρος των νεογνών κατά το εξιτήριό τους από τη ΜΕΝΝ (**p=0,134)**.

Πίνακας 7.18: Συγκεντρωτικά στατιστικά του σωματικού βάρους (gr) των νεογνών κατά το εξιτήριό τους από τη ΜΕΝΝ στις δύο ομάδες νεογνών

ΒΑΡΟΣ ΕΞΙΤΗΡΙΟΥ ΝΕΟΓΝΩΝ			
ΟΜΑΔΑ	**Ν**	**Μέση τιμή ± SD**	**Διάμεσος (ελάχιστη-μέγιστη)**
ΦΝ	26	2837±576	2670 (2160 – 4010)
ΝΕΒ	21	2613±385	2520 (2000 – 3400)

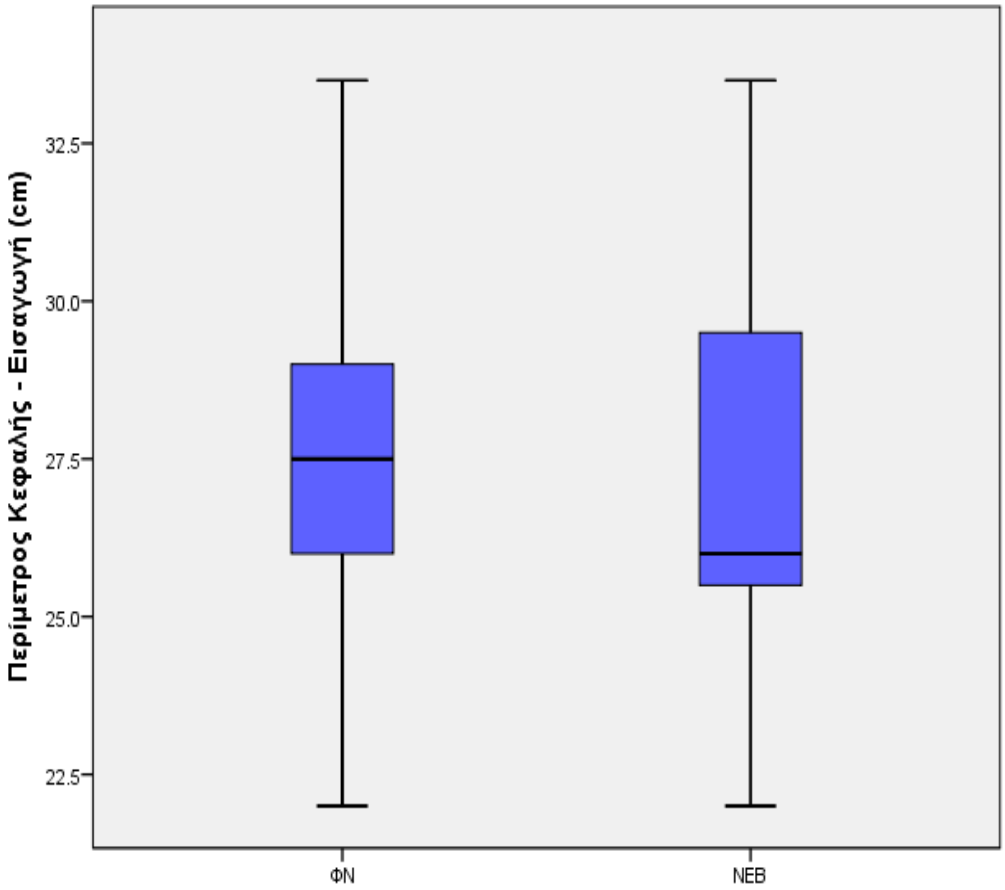


Σχήμα 7.20: Box-plot του βάρους των νεογνών κατά το εξιτήριό τους από τη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: $25^{ο}$ - $75^{ο}$ εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο).

Στον **Πίνακα 7.19** και στο **Σχήμα 7.21** αναφέρονται τα συγκεντρωτικά στατιστικά (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση-μέγιστη-ελάχιστη τιμή) της **περιμέτρου της κεφαλής (cm) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ** στις δυο ομάδες. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς την περίμετρο της κεφαλής κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ (**p=0,533)**.

Πίνακας 7.19: Συγκεντρωτικά στατιστικά της περιμέτρου (cm) της κεφαλής των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών

ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ			
ΟΜΑΔΑ	**Ν**	**Μέση τιμή ± SD**	**Διάμεσος (ελάχιστη-μέγιστη)**
ΦΝ	29	27,5±2,5	27,5 (22 - 33,5)
ΝΕΒ	29	27±3,2	26 (22 - 33,5)

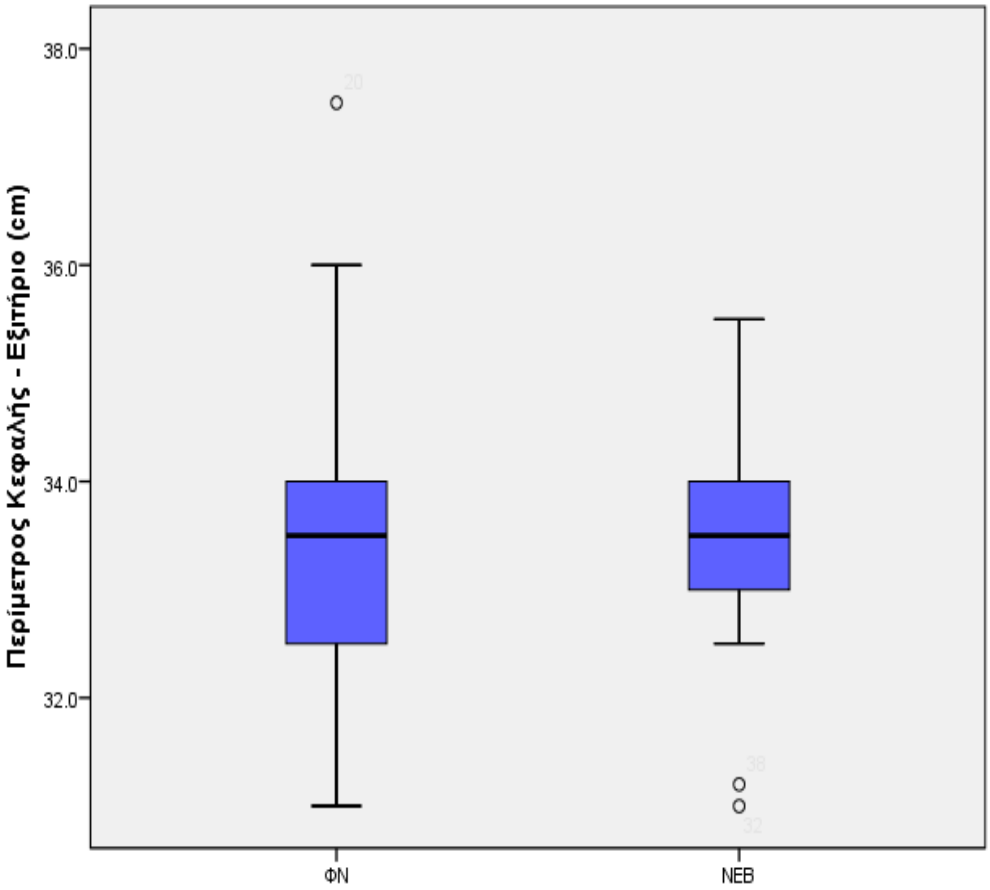


Σχήμα 7.21: Box-plot της περιμέτρου κεφαλής των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^{ο} - 75^{ο} εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή).

Στον **Πίνακα 7.20** και στο **Σχήμα 7.22** αναφέρονται τα συγκεντρωτικά στατιστικά (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση-μέγιστη-ελάχιστη τιμή) **της περιμέτρου της κεφαλής (cm) των νεογνών κατά το εξιτήριο τους από τη ΜΕΝΝ** στις δυο ομάδες. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς την περίμετρο της κεφαλής των νεογνών κατά το εξιτήριο τους από τη ΜΕΝΝ (**p=0,915)**.

Πίνακας 7.20: Συγκεντρωτικά στατιστικά της περιμέτρου της κεφαλής (cm) των νεογνών κατά το εξιτήριό τους από τη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών

ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΕΞΙΤΗΡΙΟΥ			
ΟΜΑΔΑ	**Ν**	**Μέση τιμή ± SD**	**Διάμεσος (ελάχιστη-μέγιστη)**
ΦΝ	26	33,5±1,4	33,5 (31 - 37,5)
ΝΕΒ	21	33.5±1,1	33,5 (31 - 35,5)

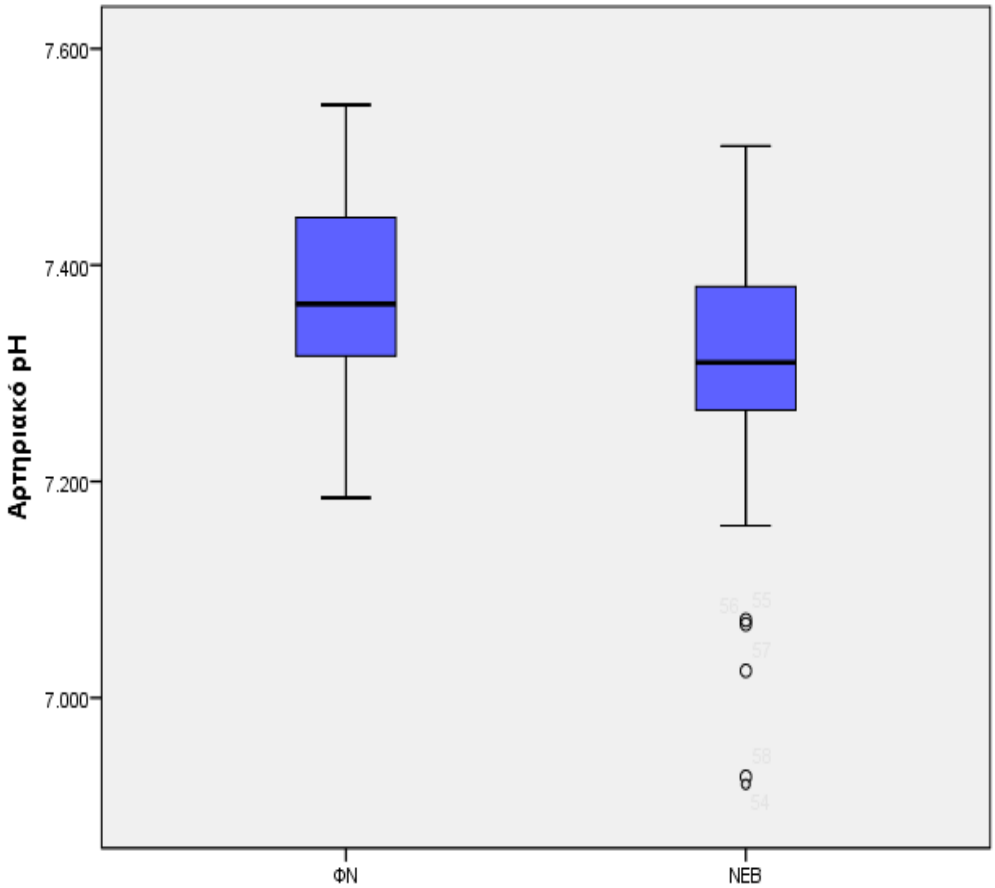


Σχήμα 7.22: Box-plot της περιμέτρου κεφαλής των νεογνών κατά το εξιτήριό τους από τη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^{ο} - 75^{ο} εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή, κουκίδες: ακραίες τιμές).

Στον **Πίνακα 7.21** και στο **Σχήμα 7.23** αναφέρονται τα συγκεντρωτικά στατιστικά (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση-μέγιστη-ελάχιστη τιμή) του **αρτηριακού pH των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ** στις δυο ομάδες νεογνών. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το αρτηριακό pH των κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ (**p=0,033)**.

Πίνακας 7.21: Συγκεντρωτικά στατιστικά του αρτηριακού pH των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών

ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pH ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ			
ΟΜΑΔΑ	**Ν**	**Μέση τιμή ± SD**	**Διάμεσος (ελάχιστη-μέγιστη)**
ΦΝ	29	7,36±0,96	7,36 (7,18 - 7,54)
ΝΕΒ	29	7,28±0,16	7,31 (6,92 - 7,51)

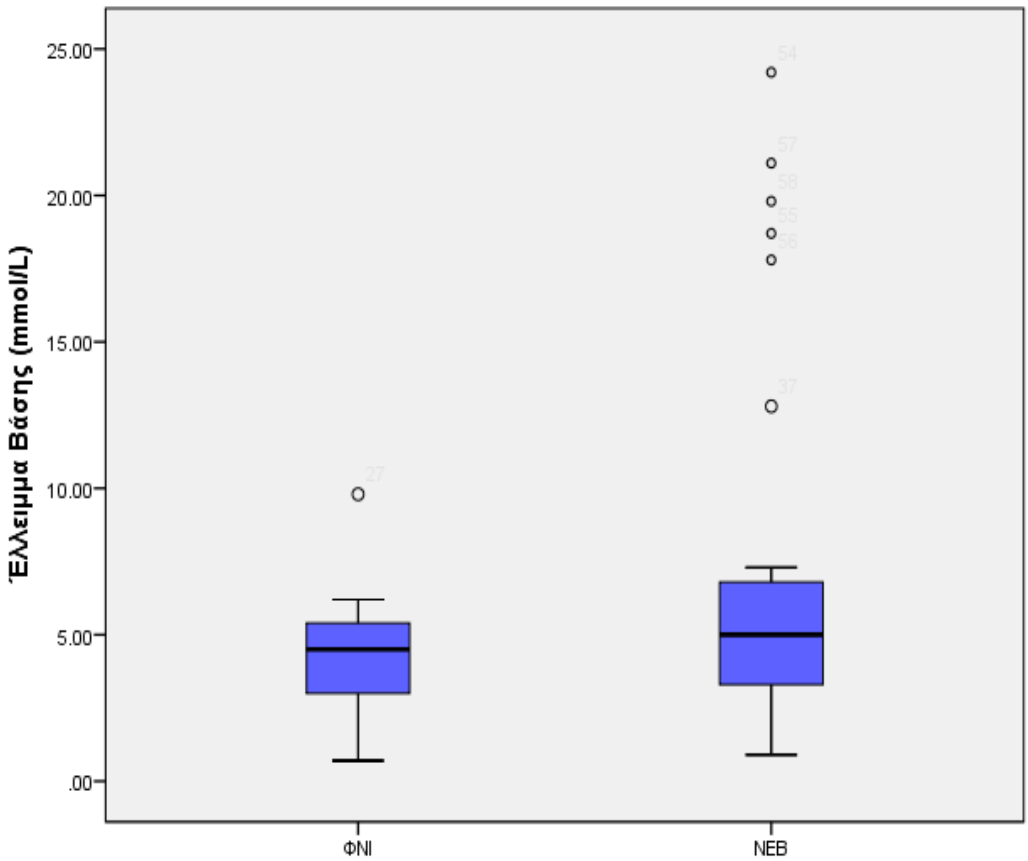


Σχήμα 7.23: Box-plot του αρτηριακού pH των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^{ο} - 75^{ο} εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

Στον **Πίνακα 7.22** και στο **Σχήμα 7.24** αναφέρονται τα συγκεντρωτικά στατιστικά (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση-μέγιστη-ελάχιστη τιμή) του αρτηριακού **ελλείμματος βάσης (mmol/L) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ** στις δυο ομάδες νεογνών. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το έλλειμμα βάσης των νεογνών των κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ (**p=0,037)**.

Πίνακας 7.22: Συγκεντρωτικά στατιστικά του αρτηριακού ελλείμματος βάσης (mmol/L) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών

ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ ΕΛΛΕΙΜΑ ΒΑΣΗΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ			
ΟΜΑΔΑ	**Ν**	**Μέση τιμή ± SD**	**Διάμεσος (ελάχιστη-μέγιστη)**
ΦΝ	29	4,2±1,9	4,5 (0,7 - 9,8)
ΝΕΒ	29	7,2±5,0	5 (0,90 - 24,2)

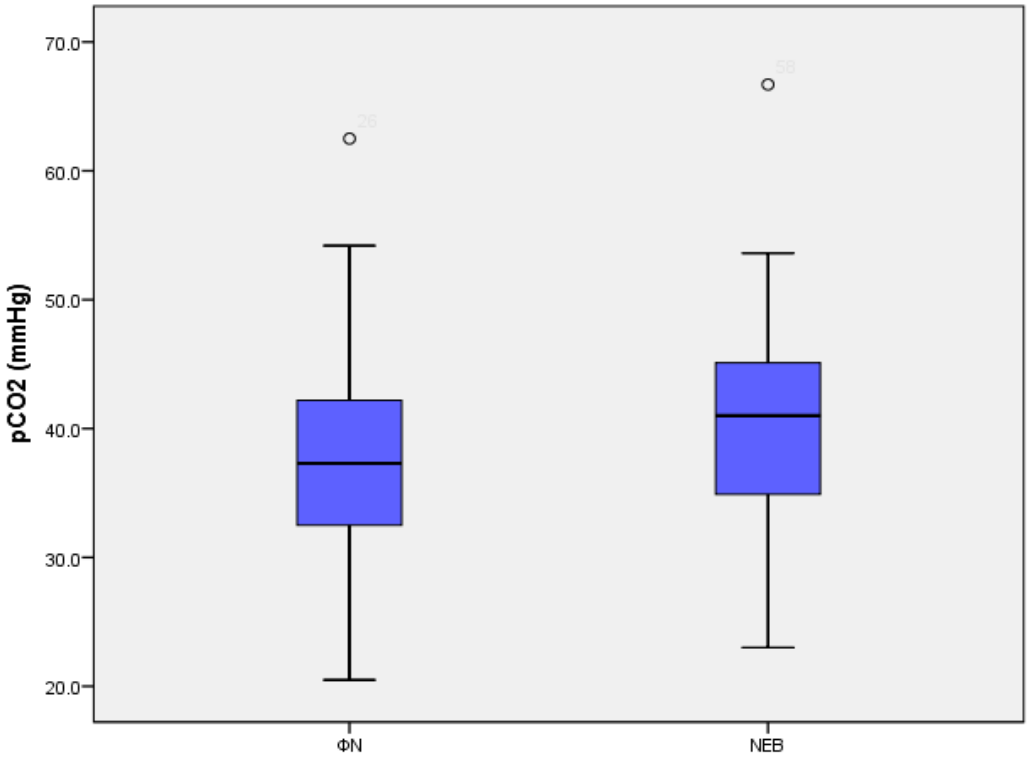


Σχήμα 7.24: Box-plot του αρτηριακού ελλείμματος βάσης των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25° - 75° εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

Στον **Πίνακα 7.23** και στο **Σχήμα 7.25** αναφέρονται τα συγκεντρωτικά στατιστικά (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση-μέγιστη-ελάχιστη τιμή) του **αρτηριακού pCO_2 (mmHg) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ** στις δυο ομάδες νεογνών. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το αρτηριακό pCO_2 (mmHg) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ (**p=0,371)**.

Πίνακας 7.23: Συγκεντρωτικά στατιστικά του αρτηριακού pCO_2 (mmHg) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών

ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pCO_2 ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ			
ΟΜΑΔΑ	**Ν**	**Μέση τιμή ± SD**	**Διάμεσος (ελάχιστη-μέγιστη)**
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΝΕΟΓΝΑ	29	38±10	37 (20 – 62)
ΝΕΟΓΝΑ ΜΕ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΒΛΑΒΗ	29	40±9	41 (23 – 66)

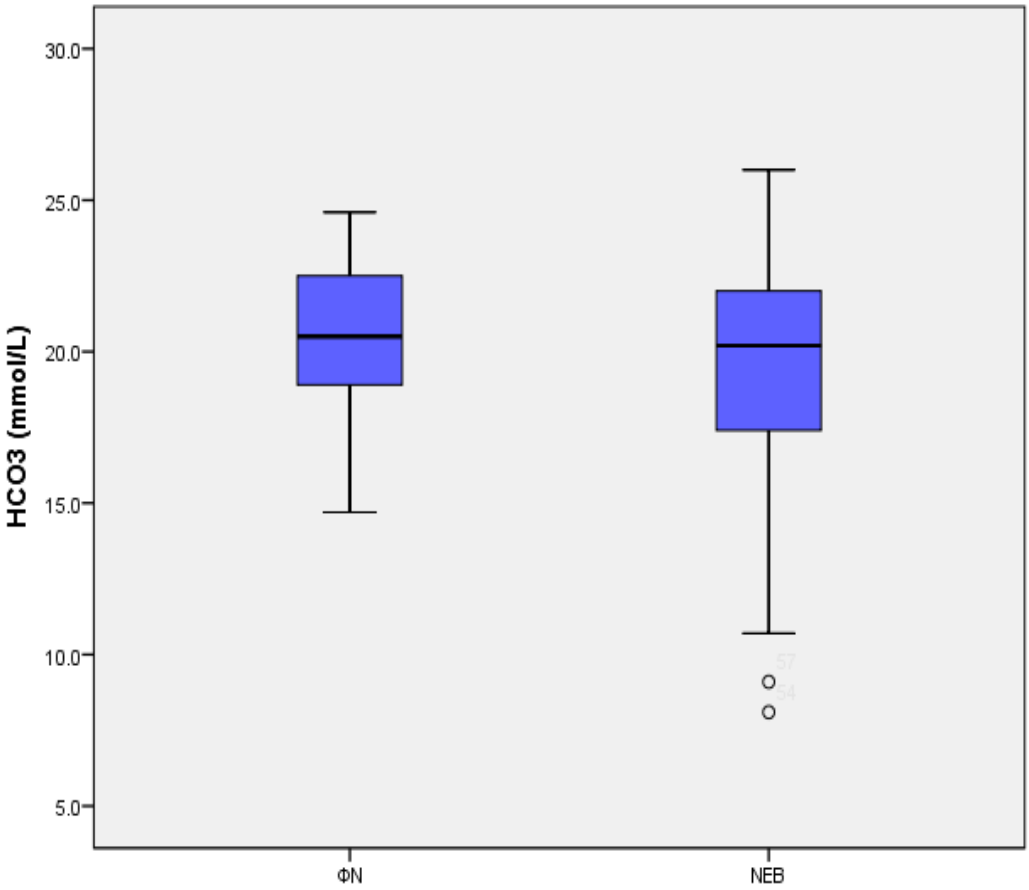


Σχήμα 7.25: Box-plot του του αρτηριαοκού pCO2 (mmHg) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25° - 75° εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

Στον **Πίνακα 7.24** και στο **Σχήμα 7.26** αναφέρονται τα συγκεντρωτικά στατιστικά (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση-μέγιστη-ελάχιστη τιμή) του **αρτηριακού HCO_3 (mmol/L) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ** στις δυο ομάδες νεογνών. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το αρτηριακό HCO_3 (mmol/L) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ (**p=0,087)**.

Πίνακας7.24: Συγκεντρωτικά στατιστικά του αρτηριακού HCO_3 (mmol/L) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών

ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ HCO_3 ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ			
ΟΜΑΔΑ	**ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ**	**Μέση τιμή ± SD**	**Διάμεσος (ελάχιστη-μέγιστη)**
ΦΝ	29	20±2	21 (15 – 25)
ΝΕΒ	29	19±4	20 (8 – 26)

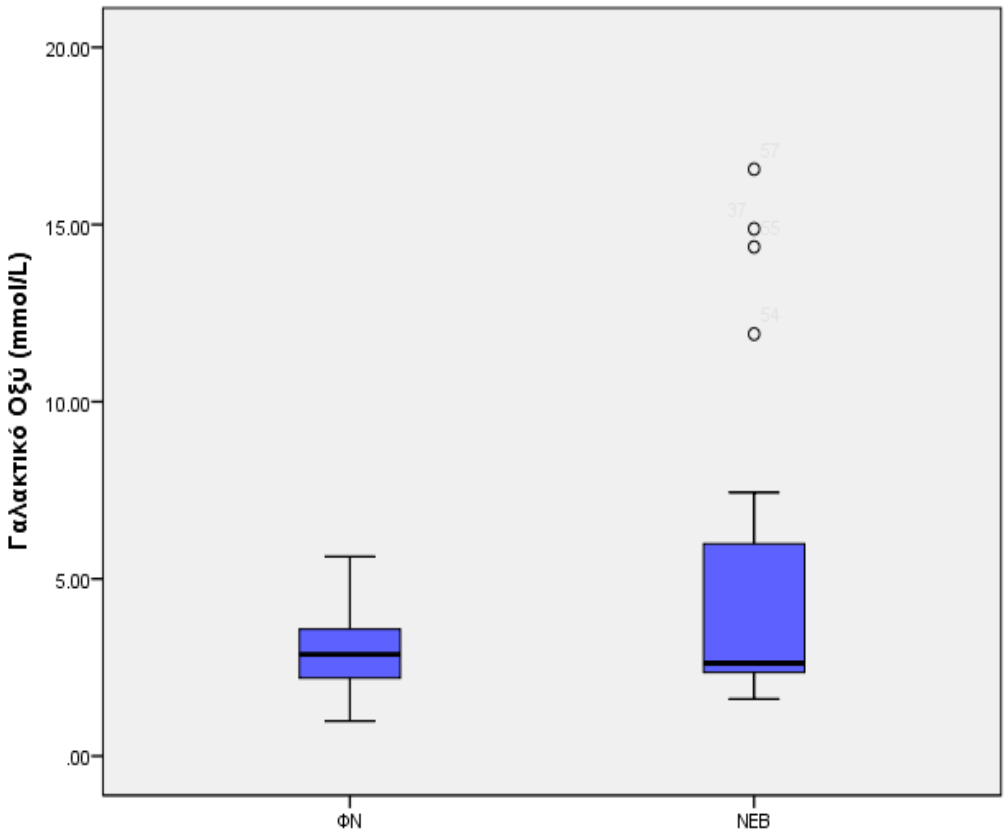


Σχήμα 7.26: Box-plot του αρτηριακού HCO_3 (mmol/L) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25° - 75° εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

Στον **Πίνακα 7.25** και στο **Σχήμα 7.27** αναφέρονται τα συγκεντρωτικά στατιστικά (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση-μέγιστη-ελάχιστη τιμή) του **αρτηριακού γαλακτικού οξέος (mmol/L) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ** στις δυο ομάδες νεογνών. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το αρτηριακό γαλακτικό οξύ (mmol/L) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ (**p=0,05)**.

Πίνακας 7.25: Συγκεντρωτικά στατιστικά του αρτηριακού γαλακτικού οξέος (mmol/L) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών

ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ			
ΟΜΑΔΑ	**Ν**	**Μέση τιμή ± SD**	**Διάμεσος (ελάχιστη-μέγιστη)**
ΦΝ	29	3,1±1,2	2,87 (0,99 - 5,6)
ΝΕΒ	29	4,8±4,3	2,62 (1,61 - 16,6)

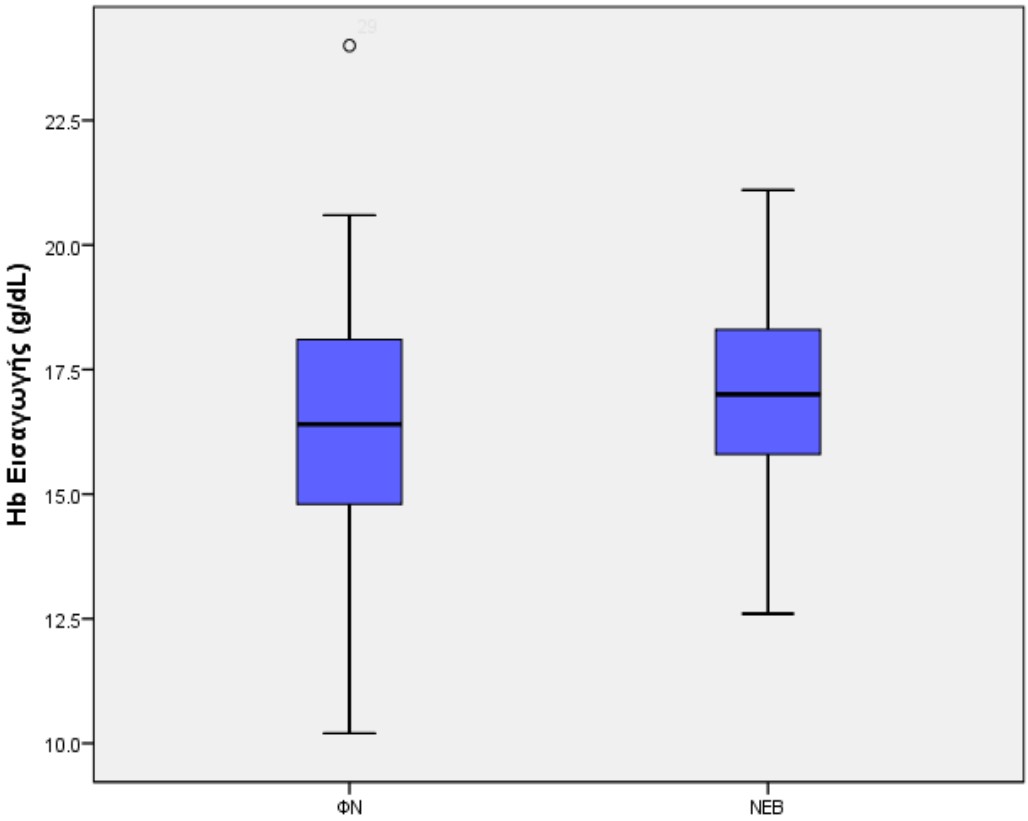


Σχήμα 7.27: Box-plot του αρτηριακού γαλακτικού οξέος (mmol/L) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^{ο} - 75^{ο} εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

Ο **Πίνακας 7.26** και το **Σχήμα 7.28** αναφέρονται τα συγκεντρωτικά στατιστικά (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση-μέγιστη-ελάχιστη τιμή) των **επιπέδων της αιμοσφαρίνης (g/dL) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ** στις δυο ομάδες νεογνών. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς τα επίπεδα της αιμοσφαρίνης (g/dL) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ (**p=0,438)**.

Πίνακας 7.26. Συγκεντρωτικά στατιστικά (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση-μέγιστη-ελάχιστη τιμή) των επιπέδων της αιμοσφαρίνης (g/dL) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ			
ΟΜΑΔΑ	**ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ**	**Μέση τιμή ± SD**	**Διάμεσος (ελάχιστη-μέγιστη)**
ΦΝ	29	16,4±3,03	16,4 (10,2 - 24,0)
ΝΕΒ	29	16,9±2,0	17,0 (12,6 - 21,1)

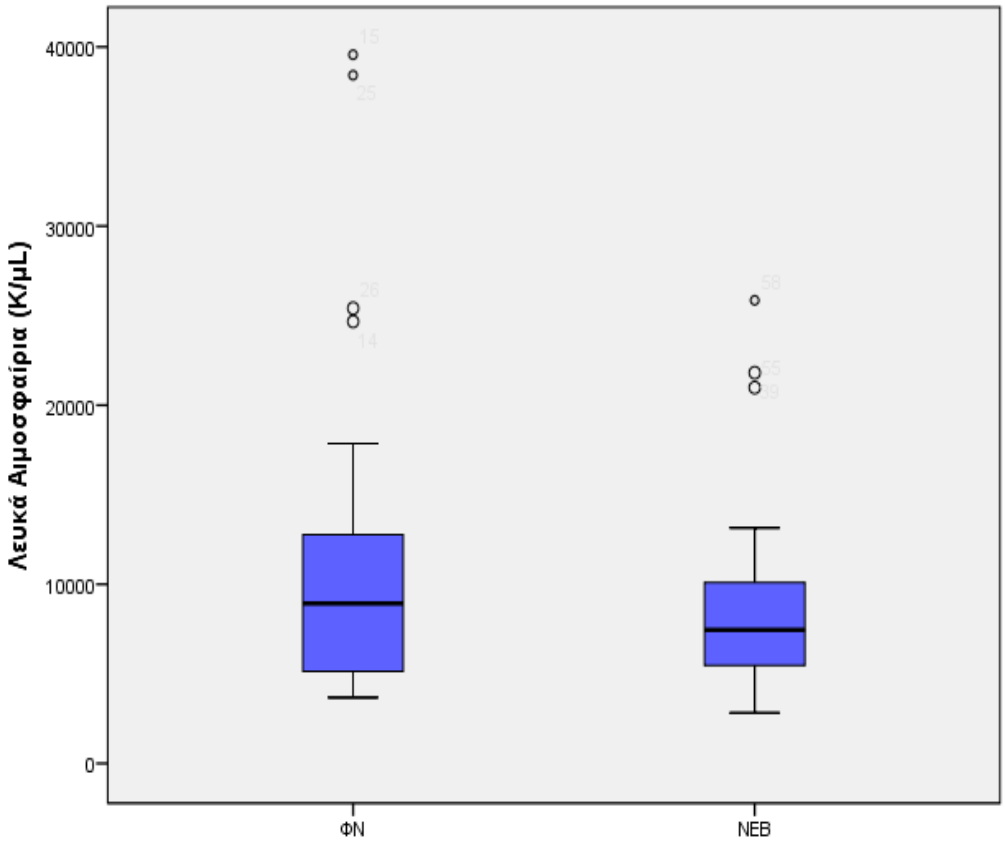


Σχήμα 7.28: Box-plot των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης (g/dL) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25° - 75° εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

Ο **Πίνακας 7.27** και το **Σχήμα 7.29** αναφέρονται τα συγκεντρωτικά στατιστικά (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση-μέγιστη-ελάχιστη τιμή) του **επιπέδου των λευκών αιμοσφαιρίων (K/μL) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ** στις δυο ομάδες. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το επίπεδο των λευκών αιμοσφαιρίων (K/μL) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ (**p=0,05)**.

Πίνακας 7.27: Συγκεντρωτικά στατιστικά του επιπέδου των λευκών αιμοσφαιρίων (K/μL) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών

ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ			
ΟΜΑΔΑ	**Ν**	**Μέση τιμή ± SD**	**Διάμεσος (ελάχιστη-μέγιστη)**
ΦΝ	29	11765±9577	16400 (3680 – 39560)
ΝΕΒ	29	8935±5587	17000 (2820 – 25850)

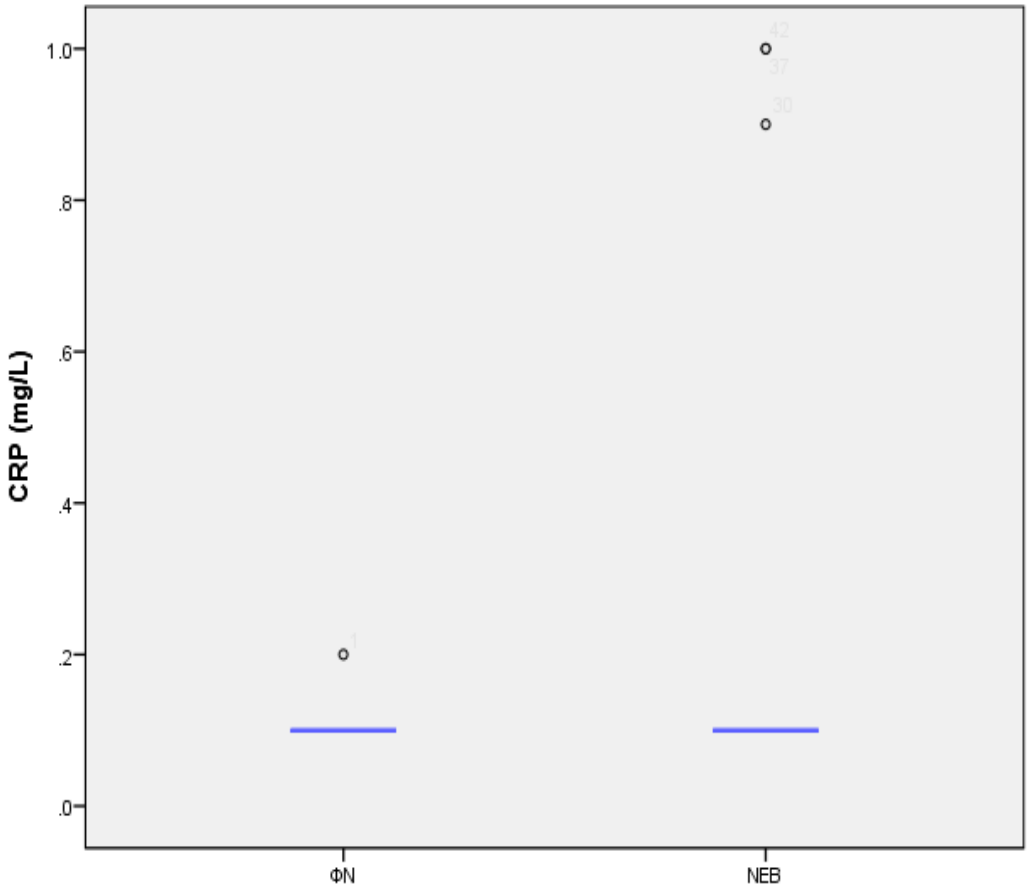


Σχήμα 7.29: Box-plot των επιπέδων των λευκών αιμοσφαιρίων (g/dL) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: $25^{ο}$ - $75^{ο}$ εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

Ο **Πίνακας 7.28** και το **Σχήμα 7.30** αναφέρονται τα συγκεντρωτικά στατιστικά (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση-μέγιστη-ελάχιστη τιμή) του επιπέδου **της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης [CRP, (mg/L)] των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ** στις δυο ομάδες. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το επίπεδο της CRP (mg/L) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ (**p=0,998)**.

Πίνακας 7.28: Συγκεντρωτικά στατιστικά του επιπέδου της CRP (mg/L) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών

CRP ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ			
ΟΜΑΔΑ	**Ν**	**Μέση τιμή ± SD**	**Διάμεσος (ελάχιστη-μέγιστη)**
ΦΝ	29	0,104±0,019	0,1 (0,1 - 0,2)
ΝΕΒ	29	0,19±0,27	0,1 (0,1 - 1,0)

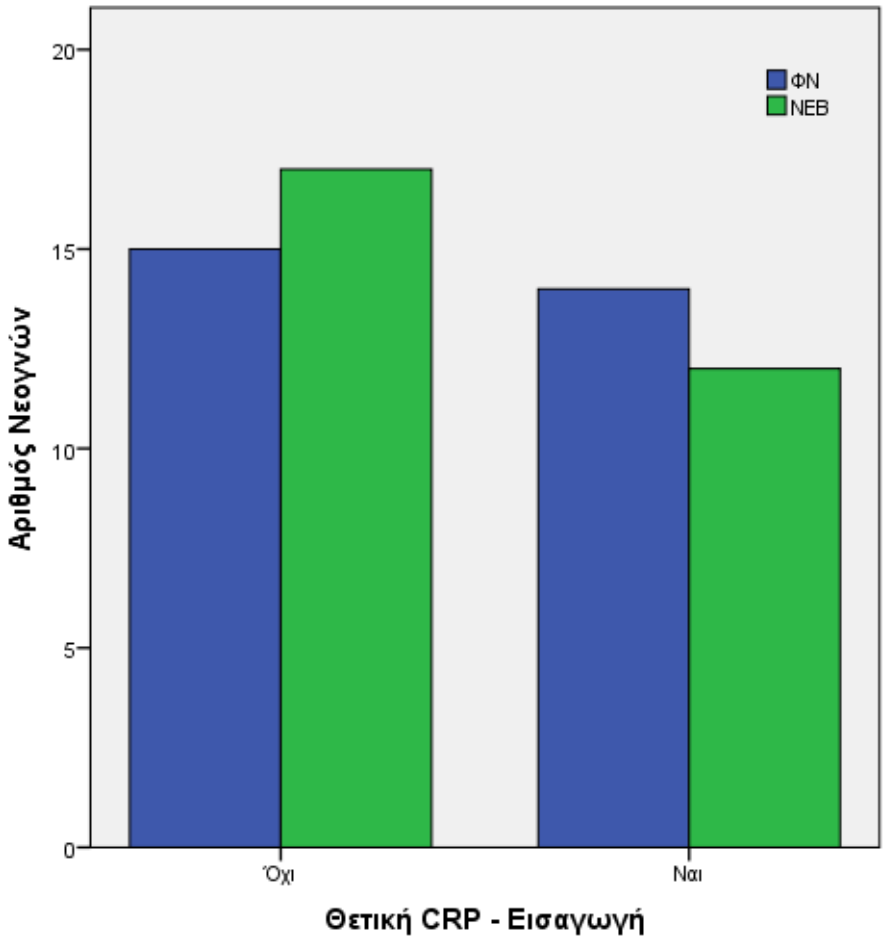


Σχήμα 7.30: Box-plot των επιπέδων της CRP (mg/L) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^{ο} - 75^{ο} εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

Στον **Πίνακα 7.29** και στο **Σχήμα 7.31** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών με **θετική CRP κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ** στις δυο ομάδες. Παρατηρείται ότι το **48%** των ΦΝ και το **41%** των ΝΕΒ είχαν θετική CRP. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς τη θετική CRP (mg/L) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ (**p=0,597**).

Πίνακας 7.29: Κατανομή του αριθμού των νεογνών με θετική CRP κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΘΕΤΙΚΗ CRP	ΑΡΝΗΤΙΚΗ CRP
ΦΝ	29	14	15
ΝΕΒ	29	12	17

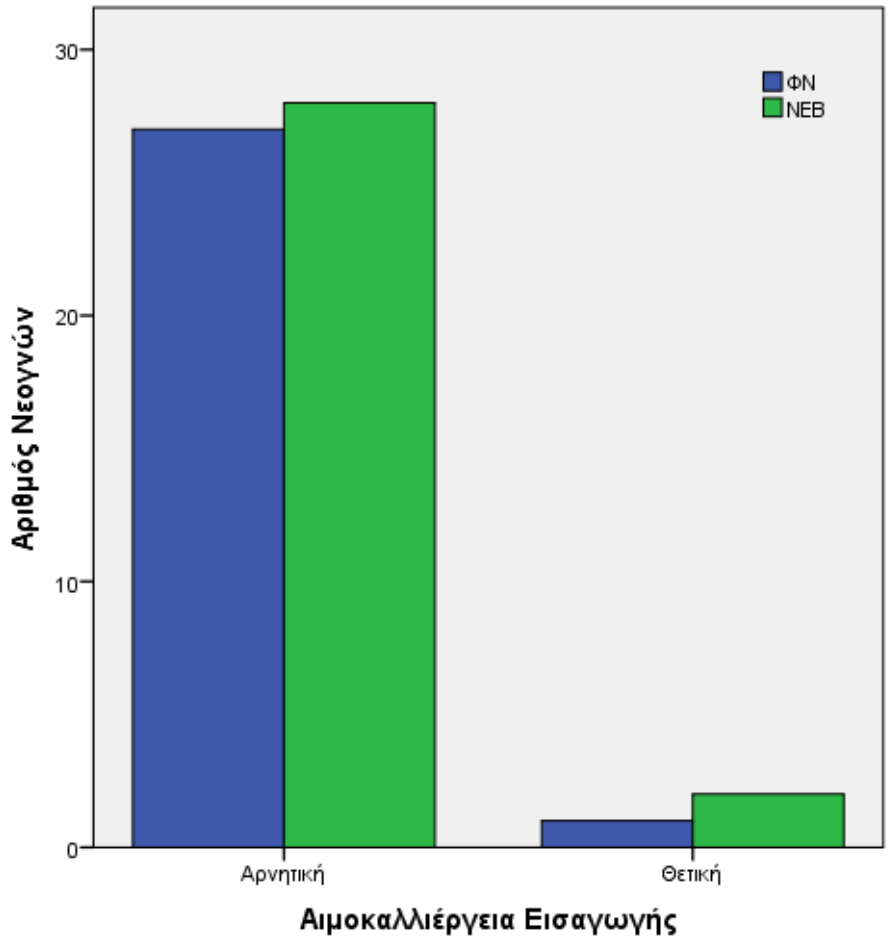


Σχήμα 7.31: Κατανομή των νεογνών με θετική CRP κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δύο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.30** και στο **Σχήμα 7.32** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών με **θετική αιμοκαλλιέργεια κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ** στις δυο ομάδες. Παρατηρείται ότι το **3,5%** των ΦΝ και το **7%** των ΝΕΒ είχαν θετική αιμοκαλλιέργεια. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το ποσοστό θετικής αιμοκαλλιέργειας κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ (**p=0,553**).

Πίνακας 7.30: Κατανομή του αριθμού των νεογνών με θετική αιμοκαλλιέργεια κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΘΕΤΙΚΗ ΑΙΜΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ	ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΑΙΜΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ
ΦΝ	29	1	28
ΝΕΒ	29	2	27

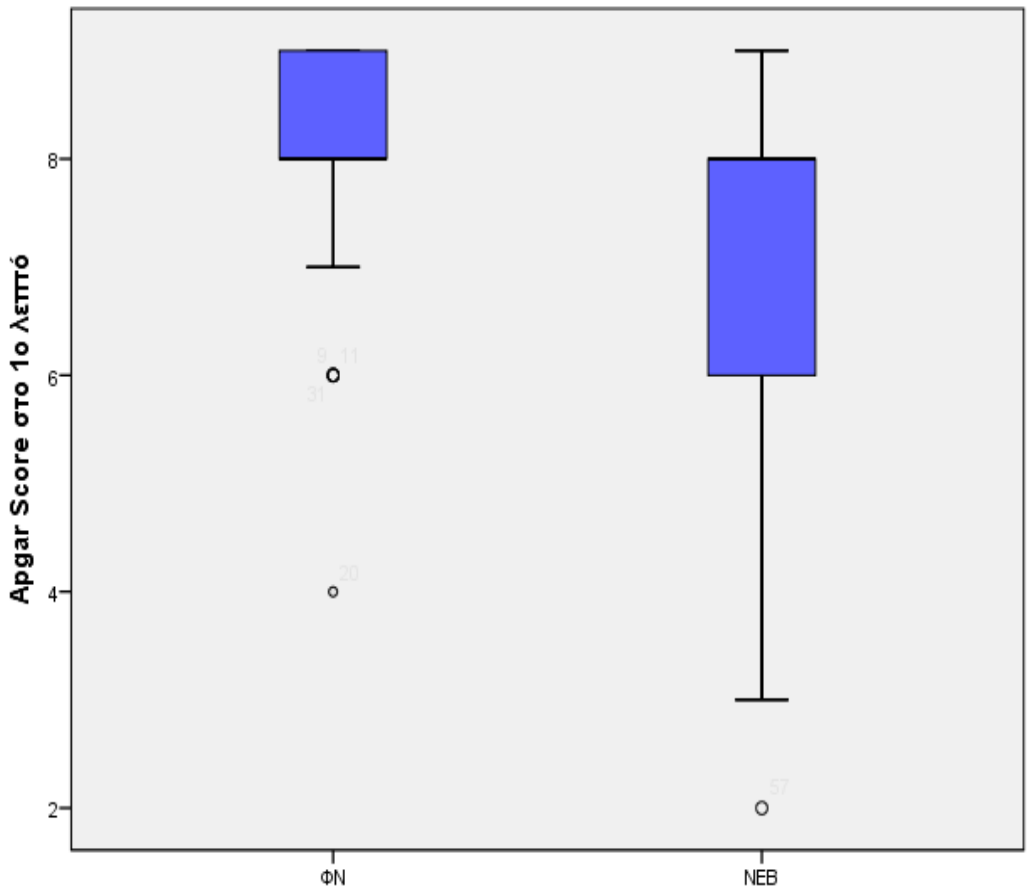


Σχήμα 7.32: Κατανομή των νεογνών με θετική αιμοκαλλιέργεια κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δύο ομάδες νεογνών

Ο **Πίνακας 7.31** και το **Σχήμα 7.33** αναφέρονται στη βαθμολογία κατά **APGAR (APGAR score) των νεογνών στο 1^{ο} λεπτό ζωής,** στις δυο ομάδες. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το APGAR score των νεογνών στο 1^{ο} λεπτό της ζωής τους (**p=0,089)**.

Πίνακας 7.31. APGAR score (Διάμεσος και Ενδοτεταρτημοριακό εύρος) των νεογνών στο 1ο λεπτό ζωής στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	APGAR SCORE	ΜΙΚΡΟΤΕΡΗ ΤΙΜΗ	ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΤΙΜΗ
ΦΝ	29	8 (2)	4	9
ΝΕΒ	29	8 (3)	2	9

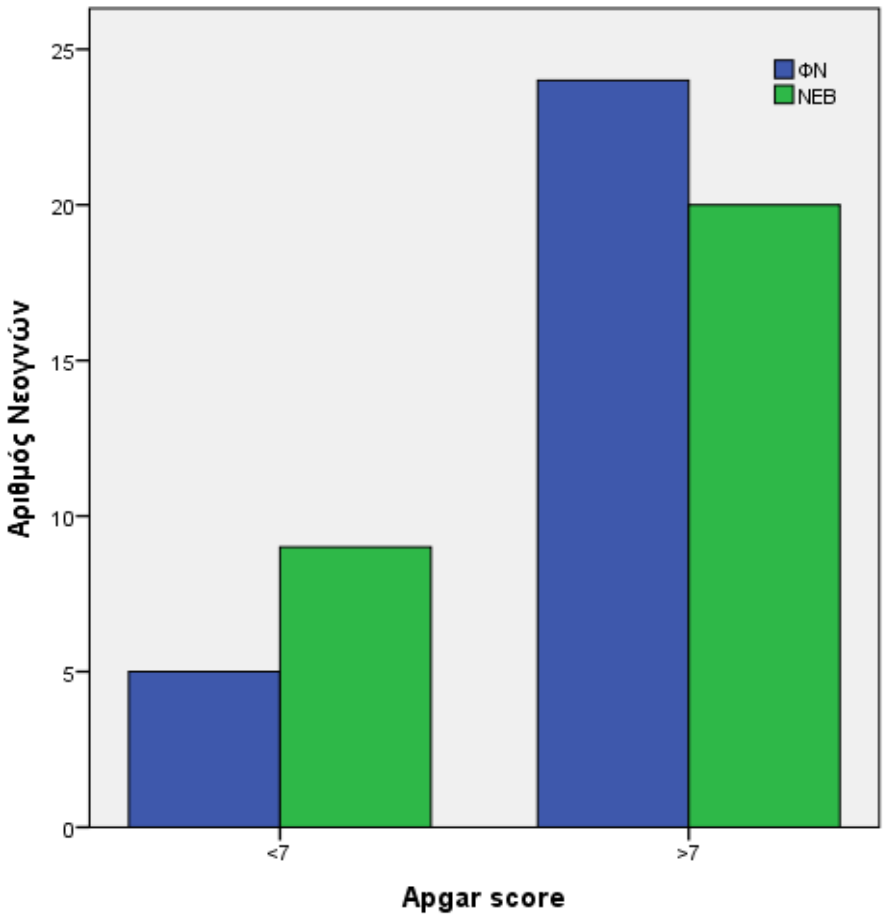


Σχήμα 7.33: Box-plot του APGAR score στο 1^{ο} λεπτό ζωής στις δύο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^{ο} - 75^{ο} εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

Ο **Πίνακας 7.32** και το **Σχήμα 7.34** αναφέρονται στον αριθμό των νεογνών με βαθμολογία κατά **APGAR (APGAR score) μικρότερο από 7 στο 1^{ο} λεπτό ζωής** στις δυο ομάδες. Παρατηρείται ότι **17%** των ΦΝ και το **31%** των ΝΕΒ είχαν APGAR score μικρότερο από 7 στο 1^{ο} λεπτό ζωής. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το ποσοστό των νεογνών με APGAR score μικρότερο από 7 στο 1^{ο} λεπτό ζωής (**p=0,22**).

Πίνακας 7.32: Κατανομή του αριθμού των νεογνών με APGAR score μικρότερο από 7 στο 1ο λεπτό ζωής στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	APGAR > 7	APGAR < 7
ΦΝ	29	24	5
ΝΕΒ	29	20	9

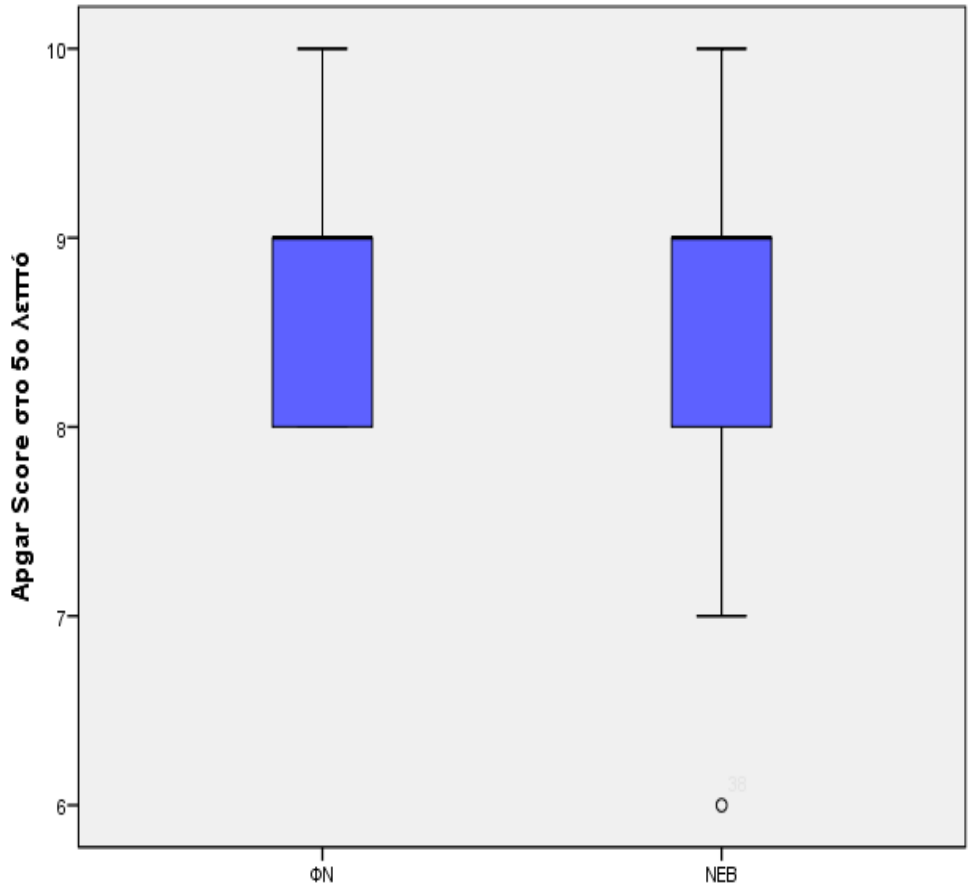


Σχήμα 7.34: Κατανομή των νεογνών με APGAR score μικρότερο από 7 στο 1ο λεπτό ζωής μεταξύ των δύο ομάδων νεογνών

Ο **Πίνακας 7.33** και το **Σχήμα 7.35** αναφέρονται στη βαθμολογία κατά **APGAR (APGAR score) των νεογνών στο 5^{ο} λεπτό** ζωής, στις δυο ομάδες. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το APGAR score των νεογνών στο 5^{ο} λεπτό της ζωής τους (**p=0,665)**.

Πίνακας 7.33: APGAR score (Διάμεσος και Ενδοτεταρτημοριακό εύρος) των νεογνών στο 5ο λεπτό ζωής στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	APGAR SCORE	ΜΙΚΡΟΤΕΡΗ ΤΙΜΗ	ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΤΙΜΗ
ΦΝ	29	9 (1)	8	10
ΝΕΒ	29	9(1)	6	10

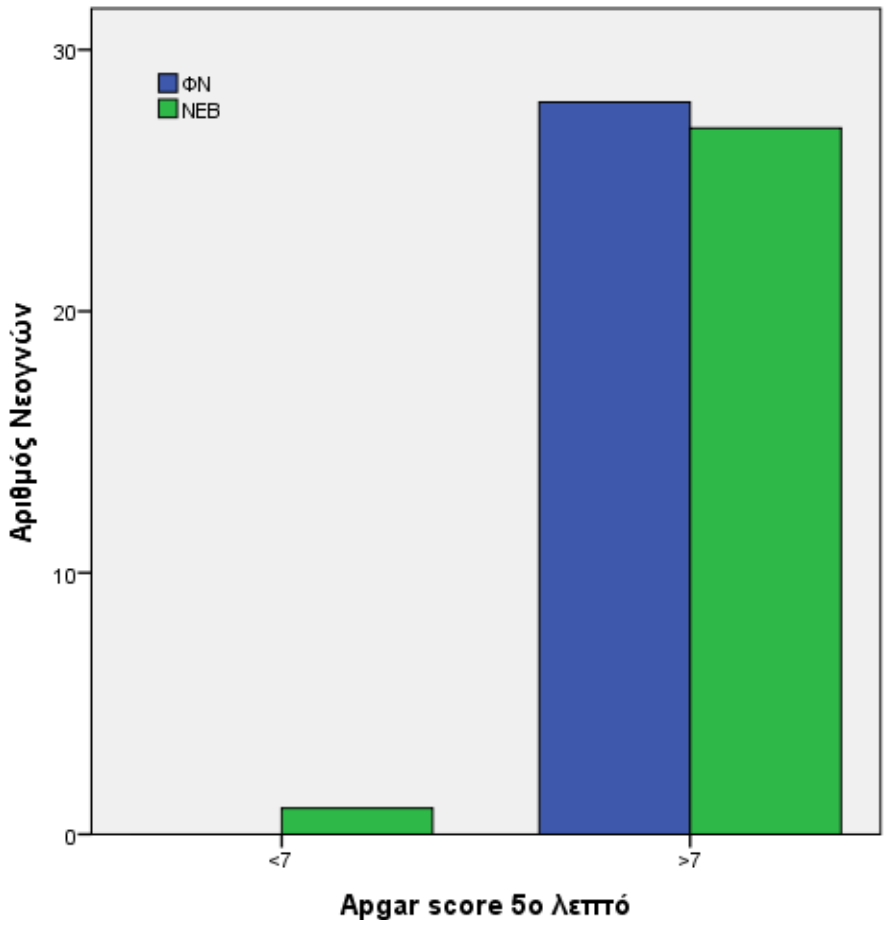


Σχήμα 7.35: Box-plot του APGAR score στο 5^{ο} λεπτό ζωής στις δύο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^{ο} - 75^{ο} εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

Στον **Πίνακα 7.34** και στο **Σχήμα 7.36** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών με βαθμολογία κατά **APGAR (APGAR score) μικρότερο από 7 στο 5^{ο} λεπτό ζωής** στις δυο ομάδες. Παρατηρείται ότι 0**%** των ΦΝ και το 3,5% των ΝΕΒ είχαν APGAR score μικρότερο από 7 στο 5^{ο} λεπτό ζωής. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το ποσοστό των νεογνών με APGAR score μικρότερο από 7 στο 5^{ο} λεπτό ζωής (**p=0,274**).

Πίνακας 7.34: Κατανομή του αριθμού των νεογνών με APGAR score μικρότερο από 7 στο **5^{ο}** λεπτό ζω ής στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	APGAR > 7	APGAR < 7
ΦΝ	29	29	0
ΝΕΒ	29	28	1

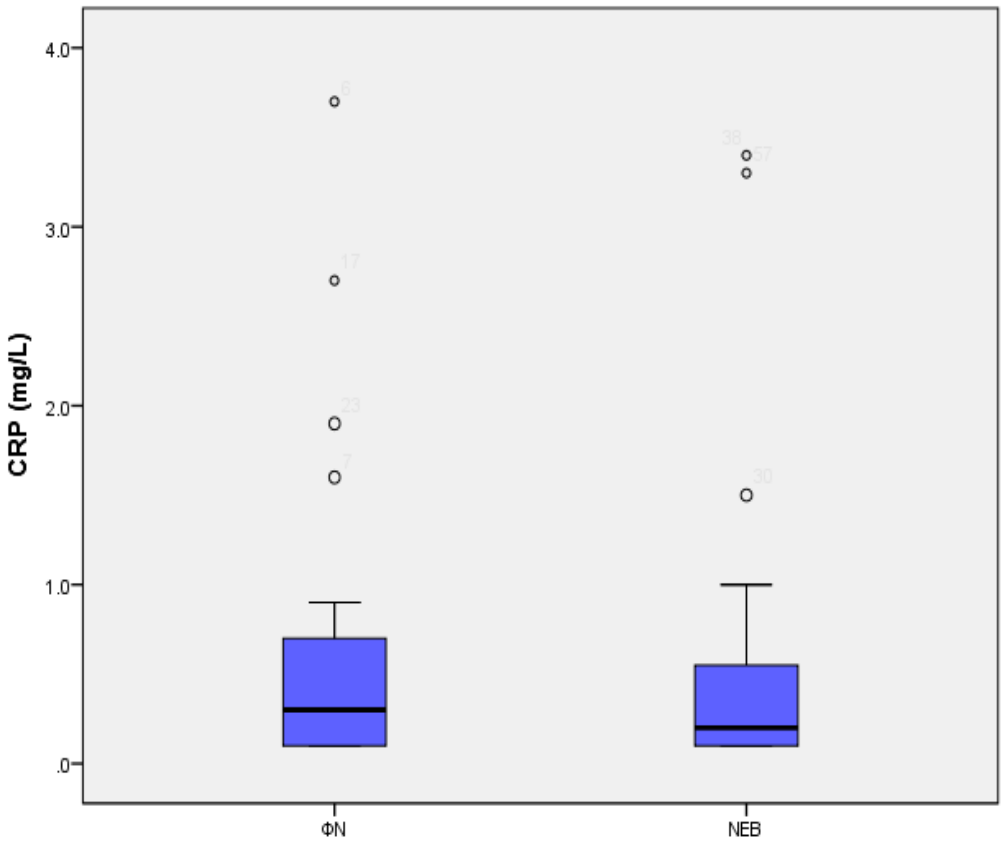


Σχήμα 7.36: Κατανομή των νεογνών με APGAR score μικρότερο από 7 στο 5ο λεπτό ζωής μεταξύ των δύο ομάδων νεογνών

Στον **Πίνακα 7.35** και στο **Σχήμα 7.37** αναφέρονται τα συγκεντρωτικά στατιστικά (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση-μέγιστη-ελάχιστη τιμή) του επιπέδου **της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης [CRP, (mg/L)] των νεογνών κατά τη δεύτερη ημέρα νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ** στις δυο ομάδες. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το επίπεδο της CRP (mg/L) των νεογνών κατά τη δεύτερη ημέρα νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ (**p=0,294)**.

Πίνακας 7.35: Συγκεντρωτικά στατιστικά του επιπέδου της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης [CRP, (mg/L)] των νεογνών κατά τη δεύτερη ημέρα νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών

CRP 2η ΗΜΕΡΑ			
ΟΜΑΔΑ	**Ν**	**Μέση τιμή ± SD**	**Διάμεσος (ελάχιστη-μέγιστη)**
ΦΝ	28	0,621±0,865	0,3 (0,1 - 3,7)
ΝΕΒ	28	0,561±0,867	0,2 (0,1 - 3,4)

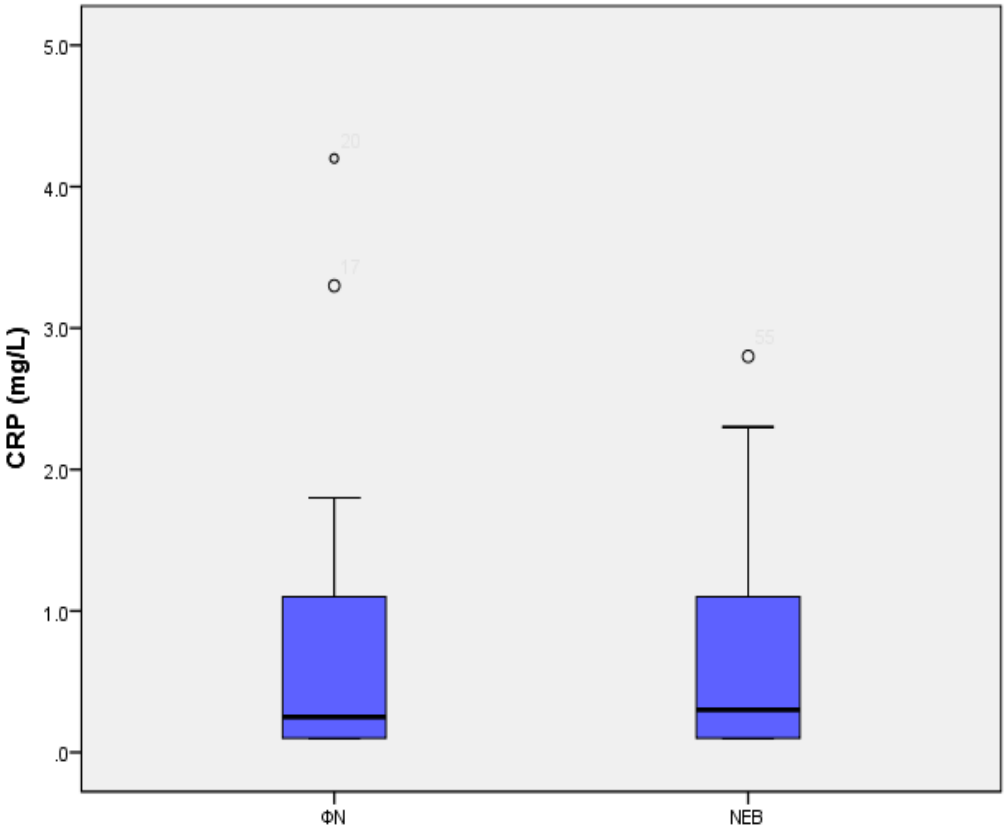


Σχήμα 7.37: Box-plot των επιπέδων της CRP (mg/L) των νεογνών τη δεύτερη ημέρα νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^{ο} - 75^{ο} εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές)

Στον **Πίνακα 7.36** και στο **Σχήμα 7.38** αναφέρονται τα συγκεντρωτικά στατιστικά (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση-μέγιστη-ελάχιστη τιμή) του επιπέδου **της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης [CRP, (mg/L)] των νεογνών κατά την τρίτη ημέρα νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ** στις δυο ομάδες. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το επίπεδο της CRP (mg/L) των νεογνών κατά την τρίτη ημέρα νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ (**p=0,809)**.

Πίνακας 7.36: Συγκεντρωτικά στατιστικά του επιπέδου της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης [CRP, (mg/L)] των νεογνών κατά την τρίτη ημέρα νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών

CRP 3η ΗΜΕΡΑ			
ΟΜΑΔΑ	**Ν**	**Μέση τιμή ± SD**	**Διάμεσος (ελάχιστη-μέγιστη)**
ΦΝ	22	0,755±1,11	0,25 (0,1 - 4,2)
ΝΕΒ	25	0,752±0,816	0,3 (0,1 - 2,8)

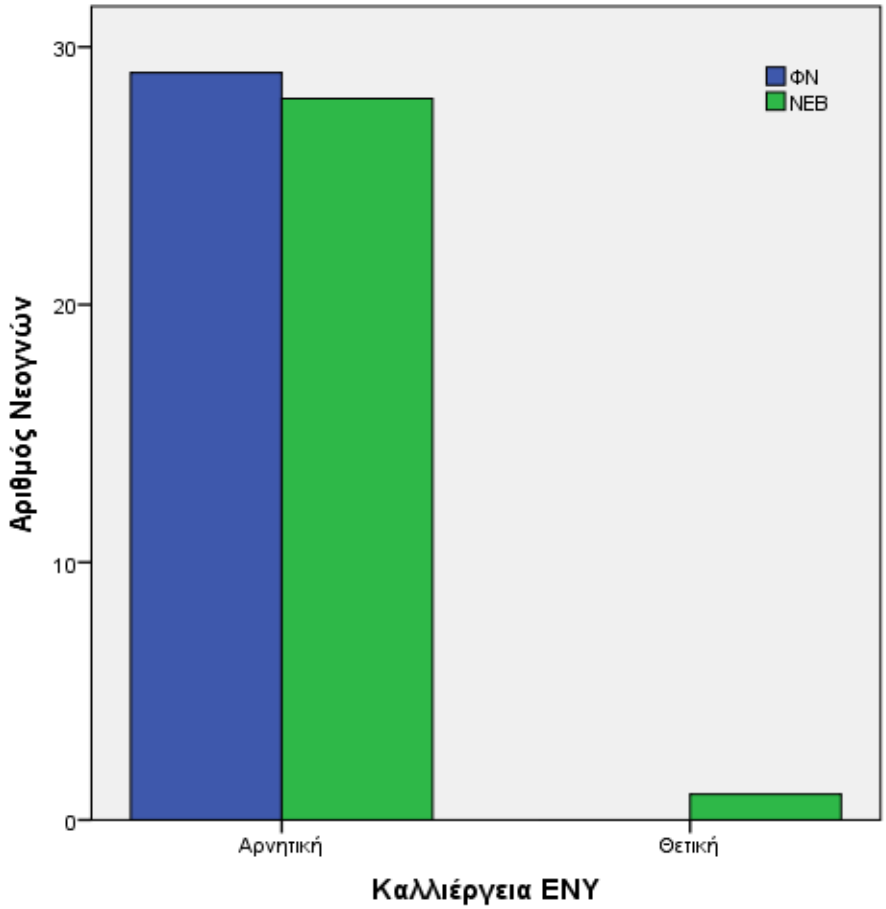


Σχήμα 7.38: Box-plot των επιπέδων της CRP (mg/L) των νεογνών την τρίτη ημέρα νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^{ο} - 75^{ο} εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές)

Στον **Πίνακα 7.37** και στο **Σχήμα 7.39** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών με **θετική καλλιέργεια εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ** στις δυο ομάδες. Παρατηρείται ότι **0%** των ΦΝ και το **3,5%** των ΝΕΒ είχαν θετική αιμοκαλλιέργεια. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το ποσοστό των νεογνών με θετική καλλιέργεια ΕΝΥ κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ (**p=0,274**).

Πίνακας 7.37: Κατανομή του αριθμού των νεογνών με θετική καλλιέργεια ΕΝΥ κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΘΕΤΙΚΗ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΕΝΥ	ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΕΝΥ
ΦΝ	29	0	29
ΝΕΒ	29	1	28

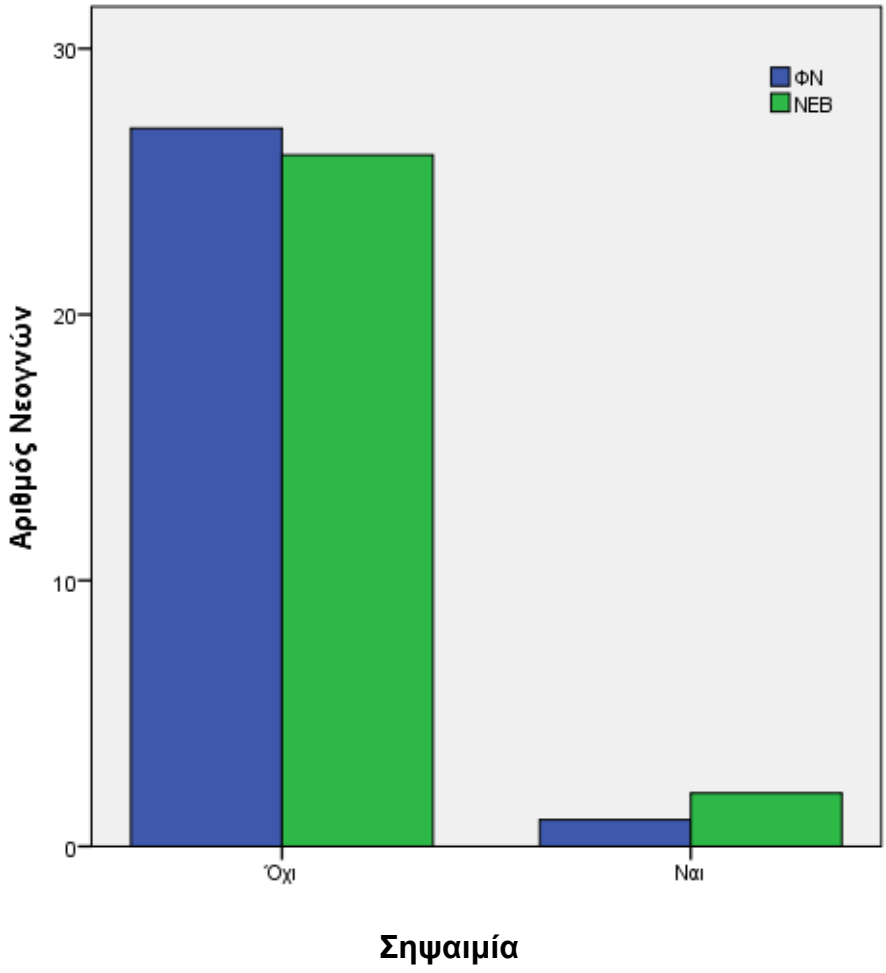


Σχήμα 7.39: Κατανομή των νεογνών με θετική καλλιέργεια ΕΝΥ κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ στις δύο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.38** και στο **Σχήμα 7.40** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών που ανέπτυξαν **σηψαιμία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους** στις δυο ομάδες. Παρατηρείται ότι **3,5%** των ΦΝ και το **7%** των ΝΕΒ ανέπτυξαν σηψαιμία. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το ποσοστό των νεογνών με σηψαιμία (**p=0,553**).

Πίνακας 7.38: Κατανομή του αριθμού των νεογνών που ανέπτυξαν σηψαιμία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΧΩΡΙΣ ΣΗΨΑΙΜΙΑ	ΜΕ ΣΗΨΑΙΜΙΑ
ΦΝ	29	28	1
ΝΕΒ	29	27	2

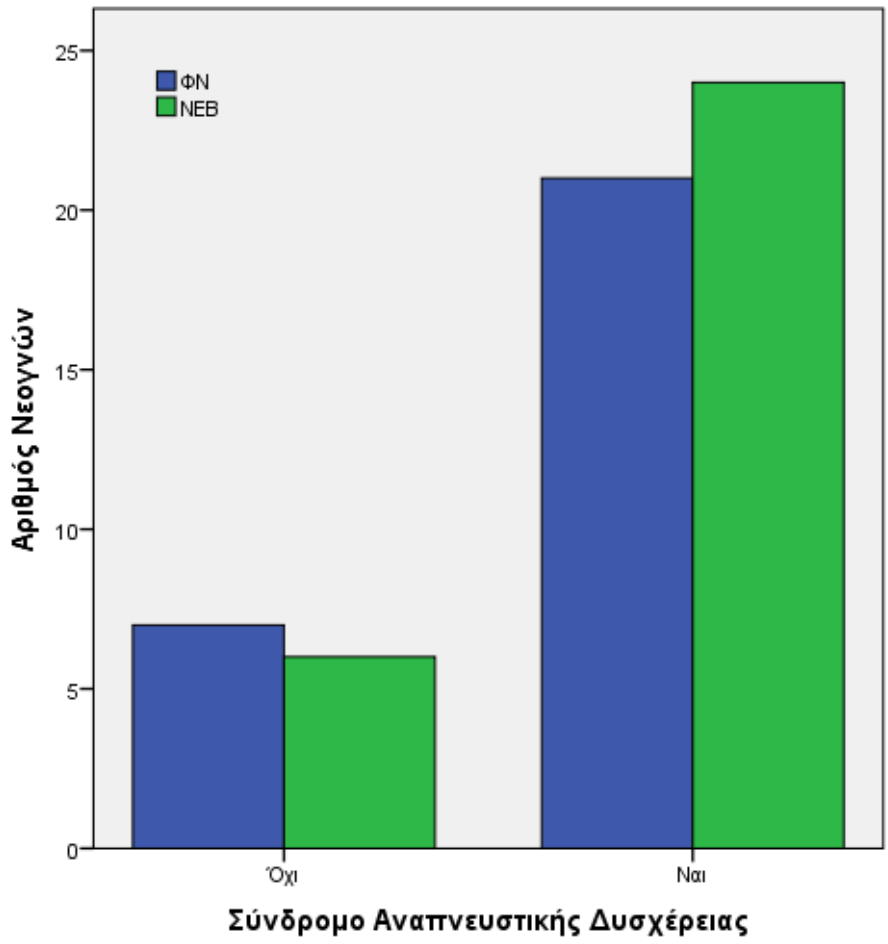


Σχήμα 7.40: Κατανομή των νεογνών με σηψαιμία στις δύο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.39** και στο **Σχήμα 7.41** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών που ανέπτυξαν **Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ΣΑΔ) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους** στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες. Παρατηρείται ότι **72%** των ΦΝ και **79%** των ΝΕΒ ανέπτυξαν ΣΑΔ. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το ποσοστό των νεογνών με ΣΑΔ (**p=0,539**).

Πίνακας 7.39: Κατανομή του αριθμού των νεογνών που ανέπτυξαν Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ΣΑΔ) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΧΩΡΙΣ ΣΑΔ	ΜΕ ΣΑΔ
ΦΝ	29	21	8
ΝΕΒ	29	23	6

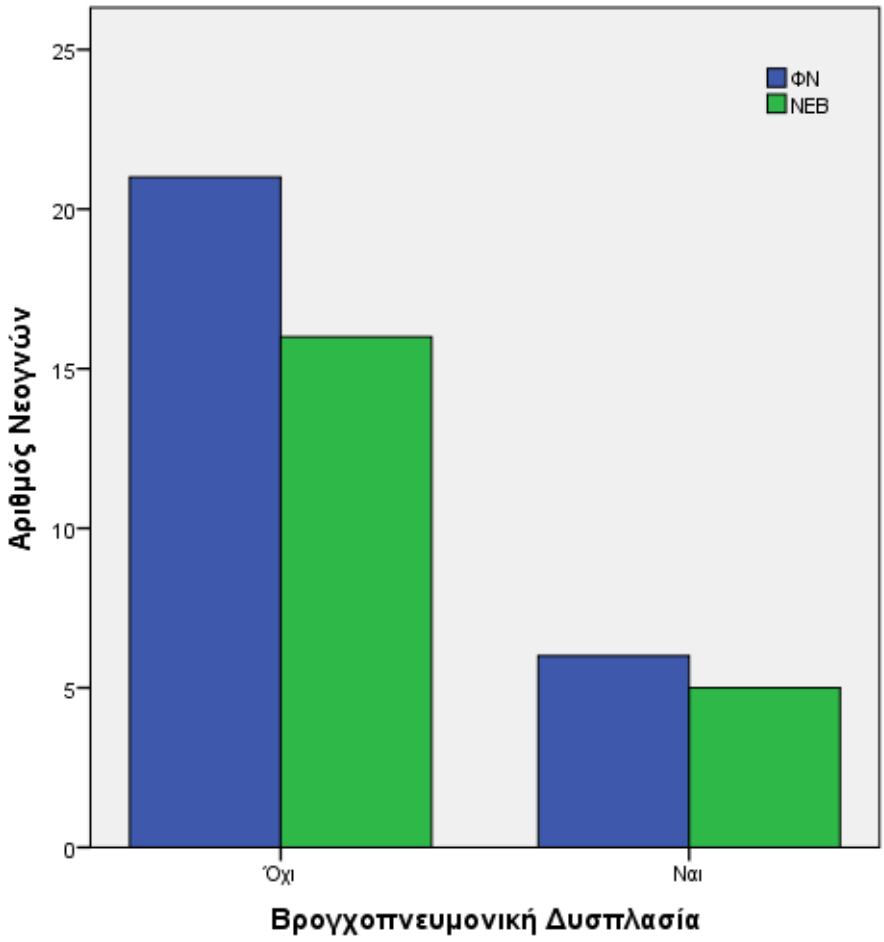


Σχήμα 7.41: Κατανομή των νεογνών με Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ΣΑΔ) στις δύο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.40** και στο **Σχήμα 7.42** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών που ανέπτυξαν **Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία (ΒΠΔ) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους** στη ΜΕΝΝ, στις δυο ομάδες. Παρατηρείται ότι **22%** των ΦΝ και **24%** των ΝΕΒ ανέπτυξαν ΒΠΔ. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το ποσοστό των νεογνών με ΒΠΔ (**p=0,897**).

Πίνακας 7.40: Κατανομή του αριθμού των νεογνών που ανέπτυξαν Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία (ΒΠΔ) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΧΩΡΙΣ ΒΠΔ	ΜΕ ΒΠΔ
ΦΝ	27	21	6
ΝΕΒ	21	16	5

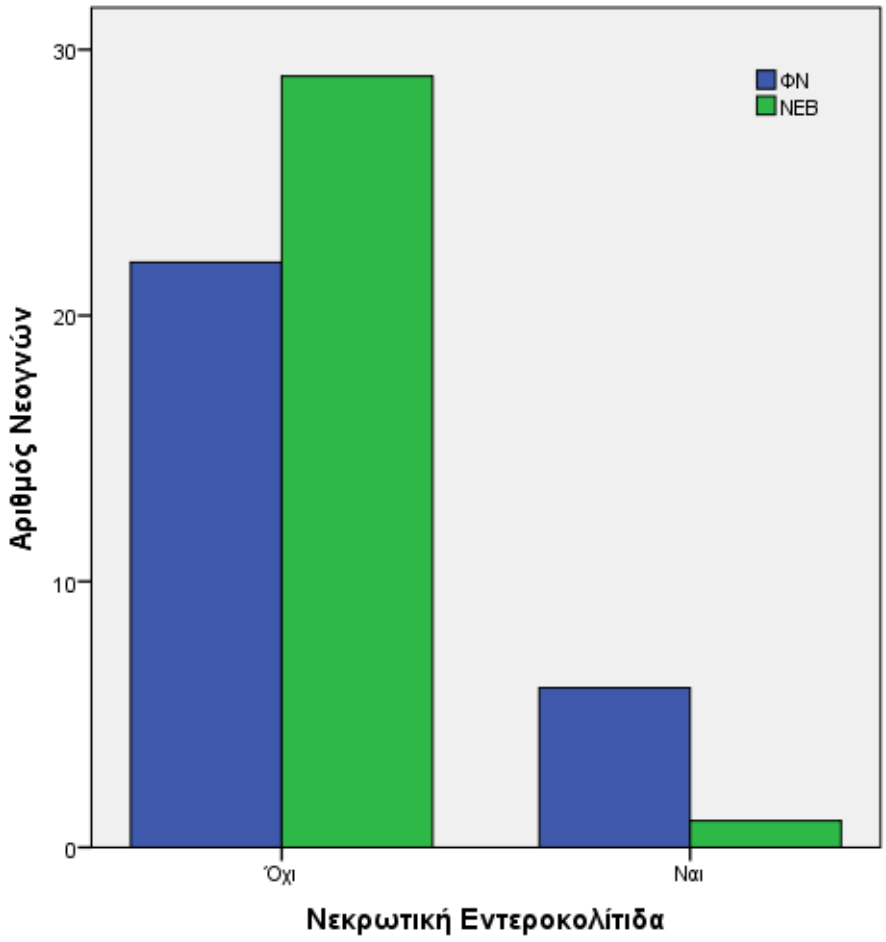


Σχήμα 7.42: Κατανομή των νεογνών με Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία (ΒΠΔ) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ στις δύο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.41** και στο **Σχήμα 7.43** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών που ανέπτυξαν **Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα (ΝΕΚ) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ,** στις δυο ομάδες. Παρατηρείται ότι **20%** των ΦΝ και **3.5%** των ΝΕΒ ανέπτυξαν ΝΕΚ. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το ποσοστό των νεογνών με ΝΕΚ (**p=0,044**).

Πίνακας 7.41: Κατανομή του αριθμού των νεογνών που ανέπτυξαν Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα (ΝΕΚ) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΧΩΡΙΣ ΝΕΚ	ΜΕ ΝΕΚ
ΦΝ	29	23	6
ΝΕΒ	29	28	1

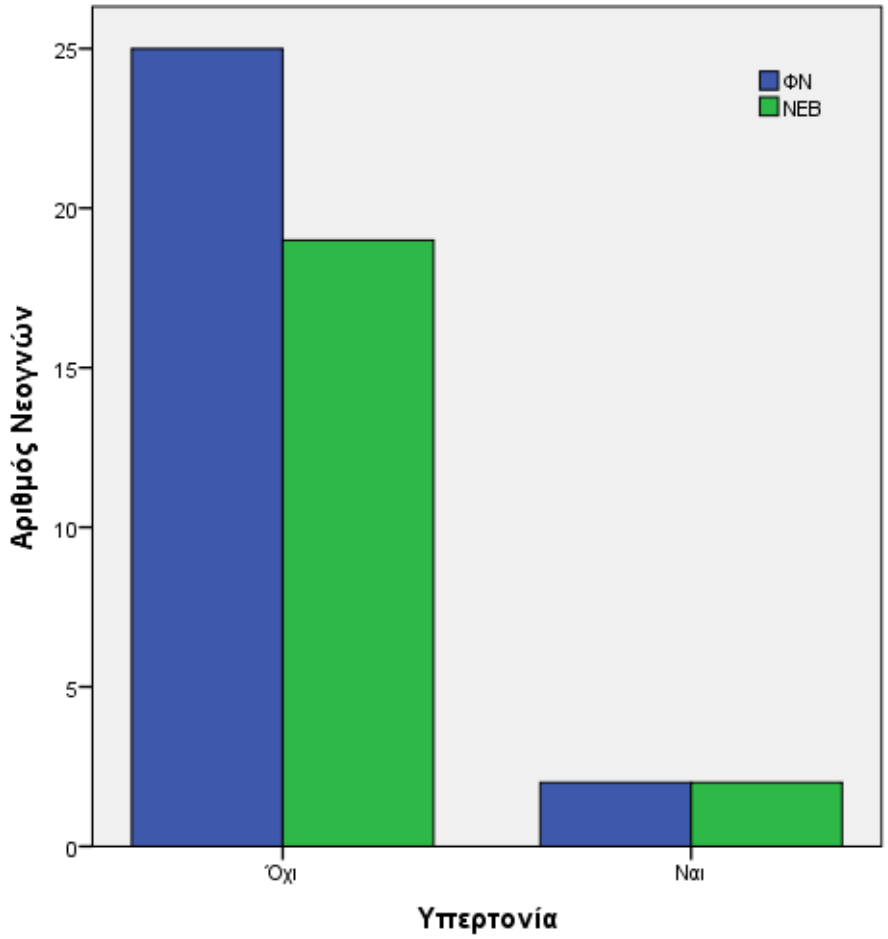


Σχήμα 7.43: Κατανομή του αριθμού των νεογνών που ανέπτυξαν Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα (ΝΕΚ) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ στις δύο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.42** και στο **Σχήμα 7.44** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών με νευρολογική διάγνωση εξόδου από τη ΜΕΝΝ «**υπερτονία»** στις δυο ομάδες. Παρατηρείται ότι **7,5%** των ΦΝ και **9,5%** των ΝΕΒ ανέπτυξαν υπερτονία. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το ποσοστό των νεογνών με υπερτονία (**p=0,792**).

Πίνακας 7.42: Κατανομή του αριθμού των νεογνών που διεγνώστηκαν με υπερτονία κατά την έξοδό τους από τη ΜΕΝΝ στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΧΩΡΙΣ ΥΠΕΡΤΟΝΙΑ	ΜΕ ΥΠΕΡΤΟΝΙΑ
ΦΝ	27	25	2
ΝΕΒ	21	19	2

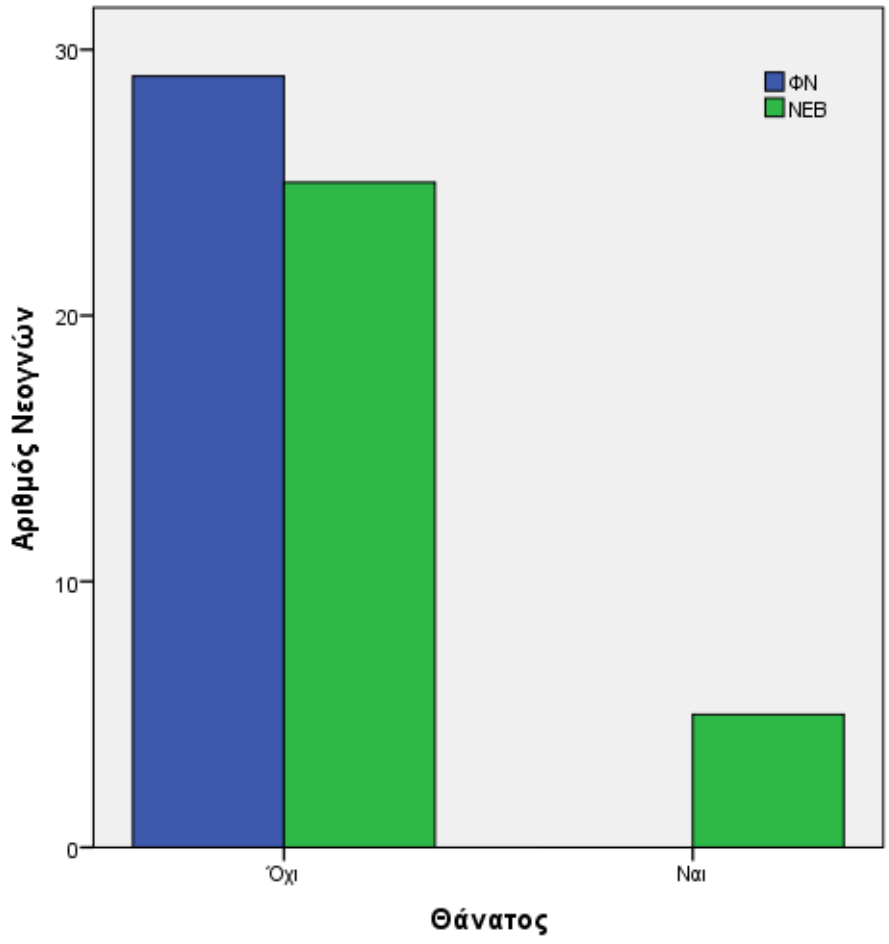


Σχήμα 7.44: Κατανομή του αριθμού των νεογνών που διεγνώστηκαν με υπερτονία κατά την έξοδό τους από τη ΜΕΝΝ στις δύο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.43** και στο **Σχήμα 7.45** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών που **απεβίωσαν** στις δυο ομάδες. Στην ομάδα των ΦΝ δεν παρατηρήθηκε κανένας θάνατος, ενώ στην ομάδα των ΝΕΒ πσρατηρήθηκαν 5 θάνατοι. Η διαφορά αυτή μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ήταν στατιστικά σημαντική (**p=0,019**).

Πίνακας 7.43: Κατανομή του αριθμού των θανάτων στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΖΩΝΤΑ	ΘΑΝΟΝΤΑ
ΦΝ	29	29	0
ΝΕΒ	29	24	5

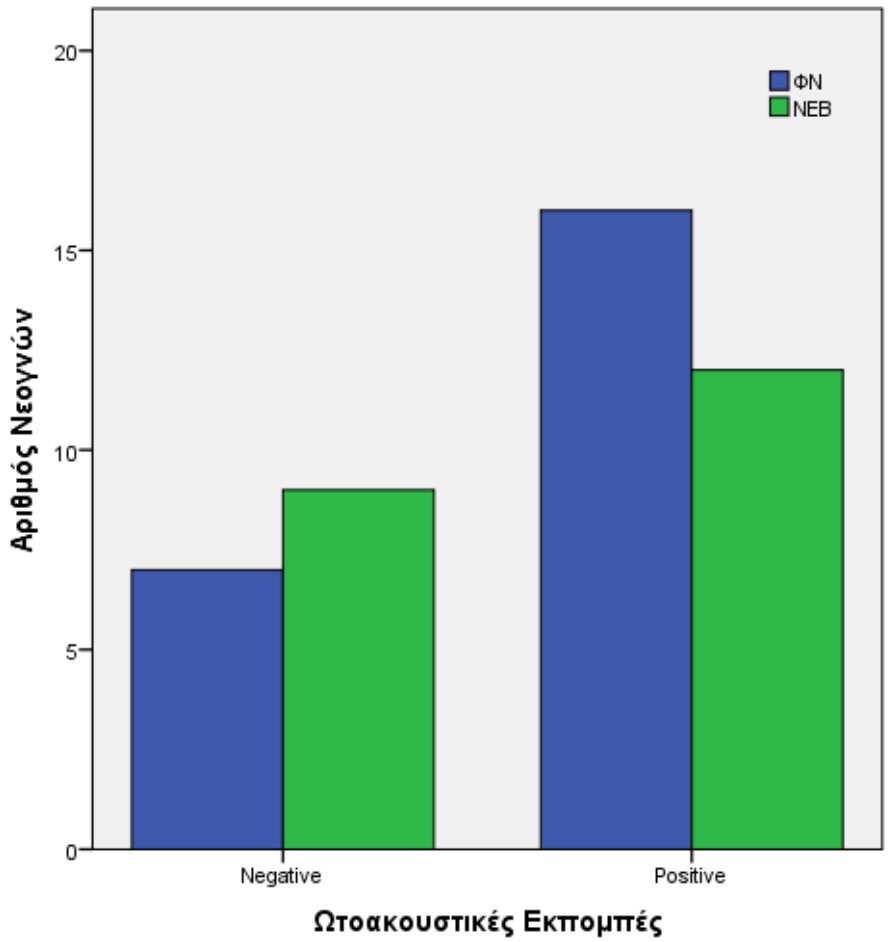


Σχήμα 7.45: Κατανομή του αριθμού των θανάτων στις δύο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.44** και στο **Σχήμα 7.46** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών με **αρνητικές ωτοακουστικές εκπομπές** (ΩΑΕ) στις δυο ομάδες. Παρατηρείται ότι το **30%** των ΦΝ και το **43%** των ΝΕΒ είχαν αρνητικές ωτοακουστικές εκπομπές. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το ποσοστό των αρνητικών ωτοακουστικών εκπομπών (**p=0,392**).

Πίνακας 7.44: Κατανομή του αριθμού των νεογνών με αρνητικές ωτοακουστικές εκπομπές στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΘΕΤΙΚΕΣ ΩΑΕ	ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΩΑΕ
ΦΝ	23	16	7
ΝΕΒ	21	12	9

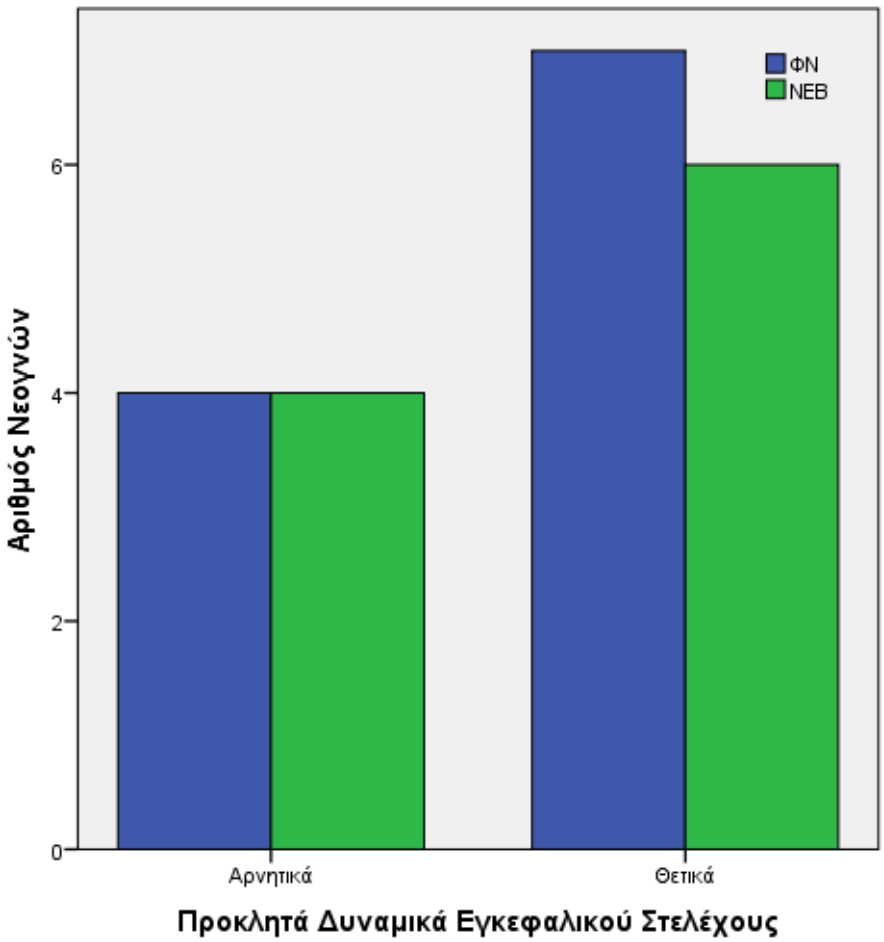


Σχήμα 7.46: Κατανομή του αριθμού των νεογνών με αρνητικές ωτοακουστικές εκπομπές στις δύο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.45** και στο **Σχήμα 7.47** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών με **αρνητικά ακουστικά προκλητά δυναμικά εγκεφαλικού στελέχους** (Acoustic Auditory Brainstem Responses - AABR) στις δυο ομάδες. Παρατηρείται ότι το **36%** των ΦΝ και το **40%** των ΝΕΒ είχαν αρνητικά AABR. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς το ποσοστό των αρνητικών AABR (**p=0,864**).

Πίνακας 7.45: Κατανομή του αριθμού των αρνητικών ακουστικών προκλητών δυναμικών εγκεφαλικού στελέχους στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΘΕΤΙΚΑ AABR	ΑΡΝΗΤΙΚΑ AABR
ΦΝ	11	7	4
ΝΕΒ	10	6	4

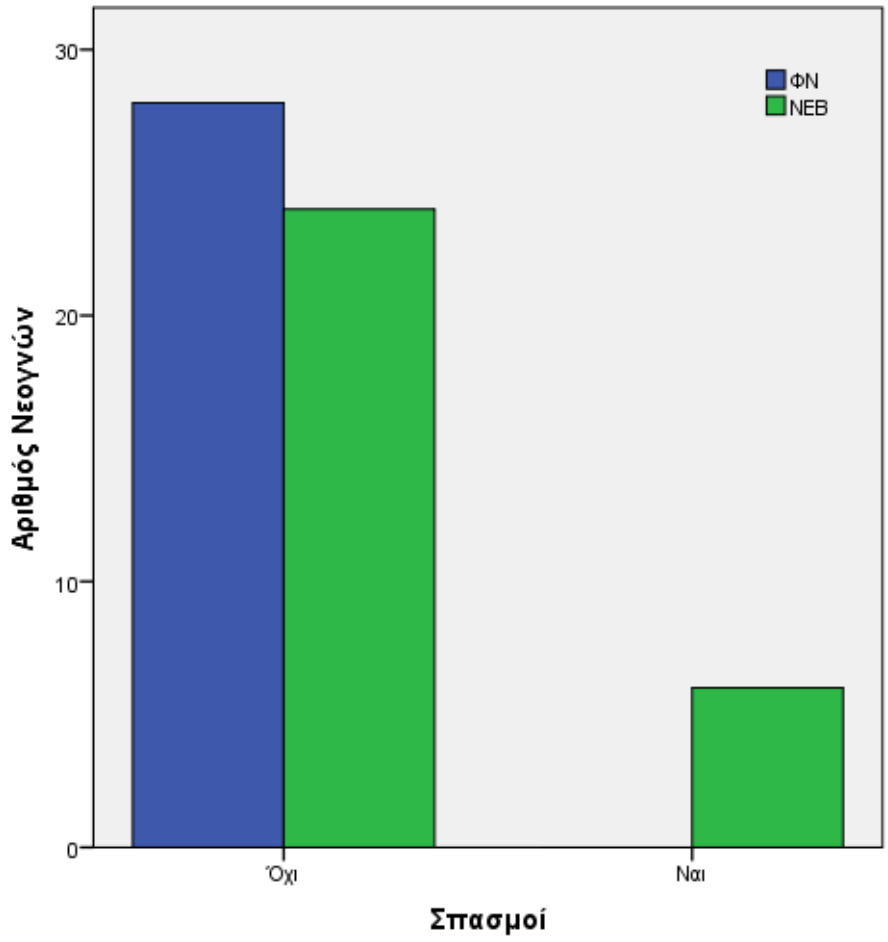


Σχήμα 7.47: Κατανομή του αριθμού των αρνητικών ακουστικών προκλητών δυναμικών εγκεφαλικού στελέχους στις δύο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.46** και στο **Σχήμα 7.48** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών που εμφάνισαν **σπασμούς** κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ, στις δυο ομάδες. Παρατηρείται ότι **0%** των ΦΝ και **20%** των ΝΕΒ εμφάνισαν σπασμούς και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ (**p=0,01**).

Πίνακας 7.46: Κατανομή του αριθμού των νεογνών που εμφάνισαν σπασμούς κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ στις δύο ομάδες

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΧΩΡΙΣ ΣΠΑΣΜΟΥΣ	ΜΕ ΣΠΑΣΜΟΥΣ
ΦΝ	29	29	0
ΝΕΒ	29	23	6

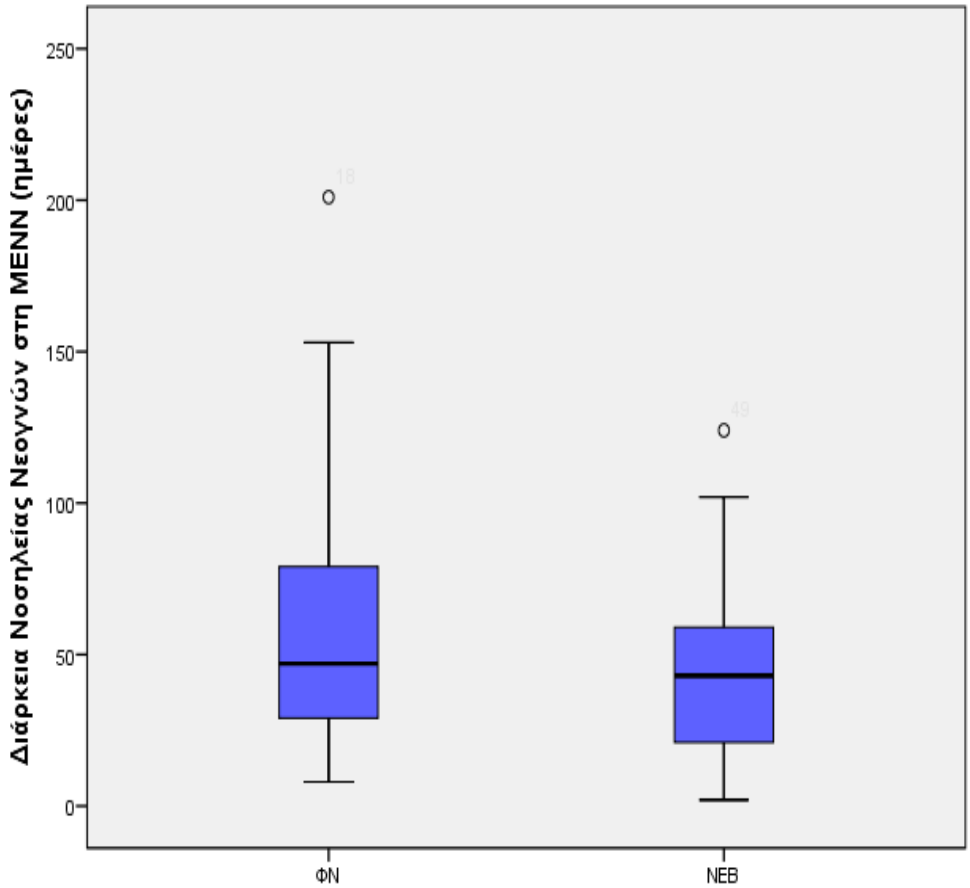


Σχήμα 7.48: Κατανομή του αριθμού των νεογνών που εμφάνισαν σπασμούς κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ στις δύο ομάδες

Ο **Πίνακας 7.47** και το **Σχήμα 7.49** αναφέρονται τα συγκεντρωτικά στατιστικά (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση-μέγιστη-ελάχιστη τιμή) της **διάρκειας νοσηλείας (ημέρες) των νεογνών στη ΜΕΝΝ,** στις δυο ομάδες. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς τη διάρκεια νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ (**p=0,089)**.

Πίνακας 7.47: Συγκεντρωτικά στατιστικά (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση-μέγιστη-ελάχιστη τιμή) της διάρκειας νοσηλείας (ημέρες) των νεογνών στη ΜΕΝΝ στις δυο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ	Ν	Μέση τιμή ± SD	Διάμεσος (ελάχιστη-μέγιστη)
ΦΝ	29	63±48	47 (8 – 201)
ΝΕΒ	29	45±30	43 (2 – 124)



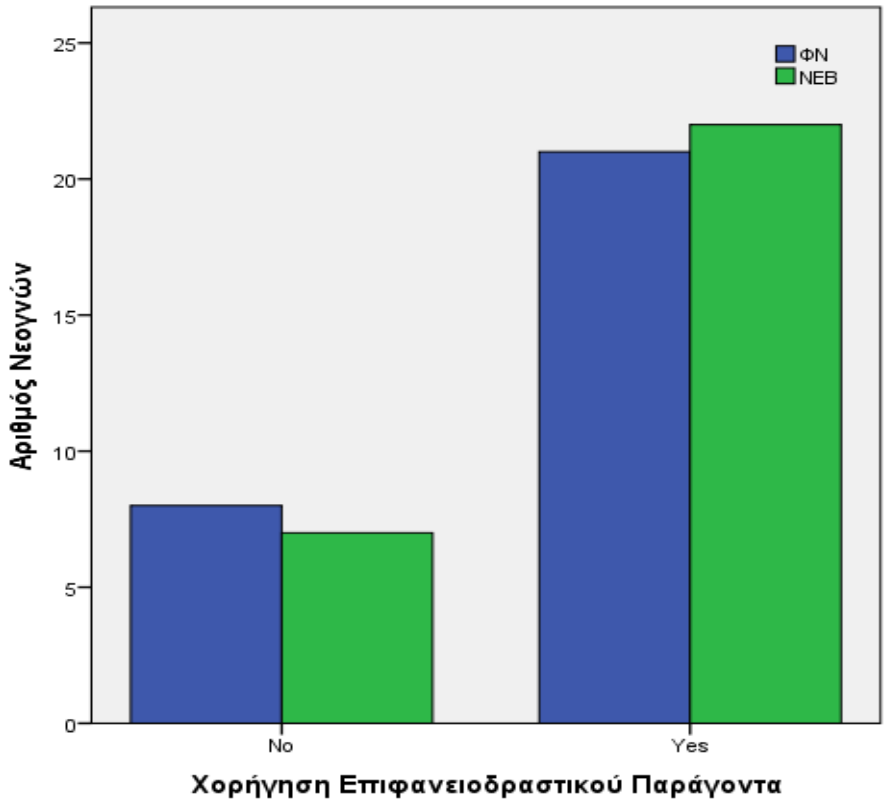
Σχήμα 7.49: Box-plot της διάρκειας νοσηλείας των νεογνών των δυο ομάδων στη ΜΕΝΝ (σε ημέρες). Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^{ο} - 75^{ο} εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

7.6 Πίνακες Υλικού – Θεραπευτικές Παρεμβάσεις στα Νεογνά

Στον **Πίνακα 7.48** και στο **Σχήμα 7.50** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών που έλαβαν **επιφανειοδραστικό παράγοντα** στις δυο ομάδες νεογνών. Παρατηρείται ότι το **72%** των ΦΝ και το **76%** των ΝΕΒ έλαβαν επιφανειοδραστικό παράγοντα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα χορήγησης επιφανειοδραστικού παράγοντα μεταξύ των δύο ομάδων (**p=0,764**).

Πίνακας 7.48: Κατανομή της χορήγησης επιφανειοδραστικού παράγοντα στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΜΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ	ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ
ΦΝ	29	8	21
ΝΕΒ	29	7	22

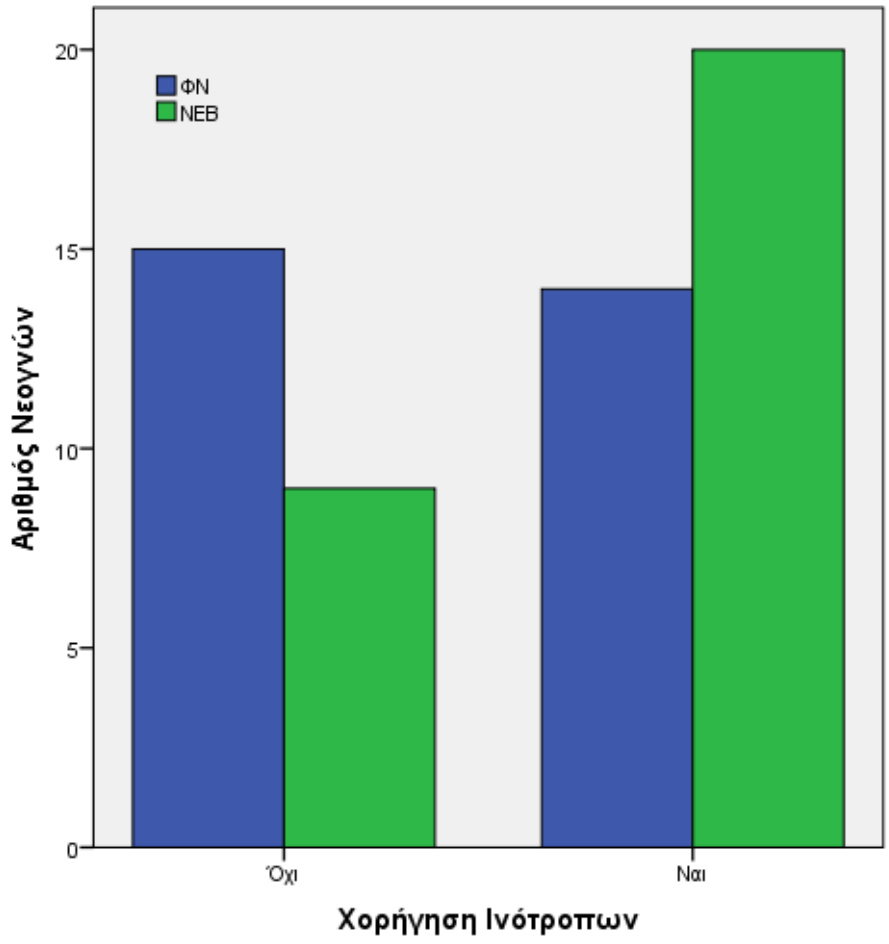


Σχήμα 7.50: Κατανομή της συχνότητας χορήγησης επιφανειοδραστικού παράγοντα στις δυο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.49** και στο **Σχήμα 7.51** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών που έλαβαν **ινότροπα** στις δυο ομάδες νεογνών. Παρατηρείται ότι το **48%** των ΦΝ και το **69%** των ΝΕΒ έλαβαν ινότροπα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα χορήγησης ινότροπων μεταξύ των δύο ομάδων (**p=0,145**).

Πίνακας 7.49: Κατανομή της χορήγησης ινότροπων στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΜΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΙΝΟΤΡΟΠΩΝ	ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΙΝΟΤΡΟΠΩΝ
ΦΝ	29	15	14
ΝΕΒ	29	9	20

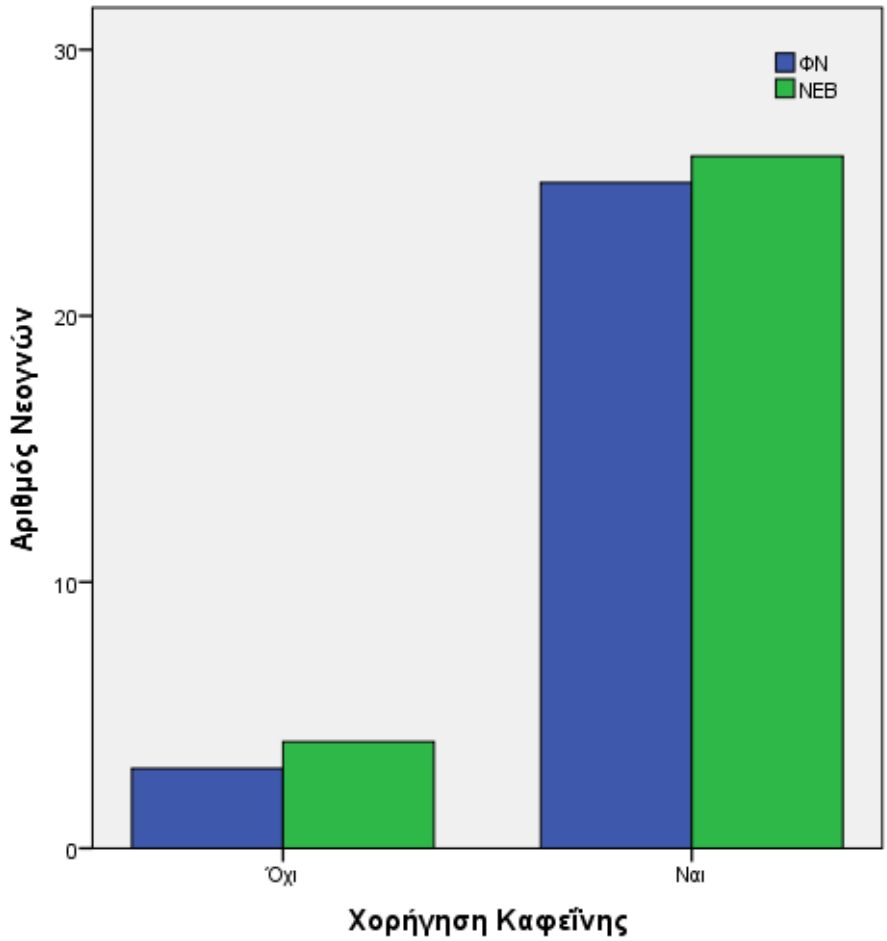


Σχήμα 7.51: Κατανομή της συχνότητας χορήγησης ινότροπων στις δύο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.50** και στο **Σχήμα 7.52** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών που έλαβαν **καφεΐνη** στις δυο ομάδες νεογνών. Παρατηρείται ότι το **90%** των ΦΝ και το **86%** των ΝΕΒ έλαβαν καφεΐνη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα χορήγησης καφεΐνης μεταξύ των δύο ομάδων (**p=0,687**).

Πίνακας 7.50: Κατανομή της χρήσης καφεΐνης στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΜΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΦΕΙΝΗΣ	ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΦΕΙΝΗΣ
ΦΝ	29	3	26
ΝΕΒ	29	4	25

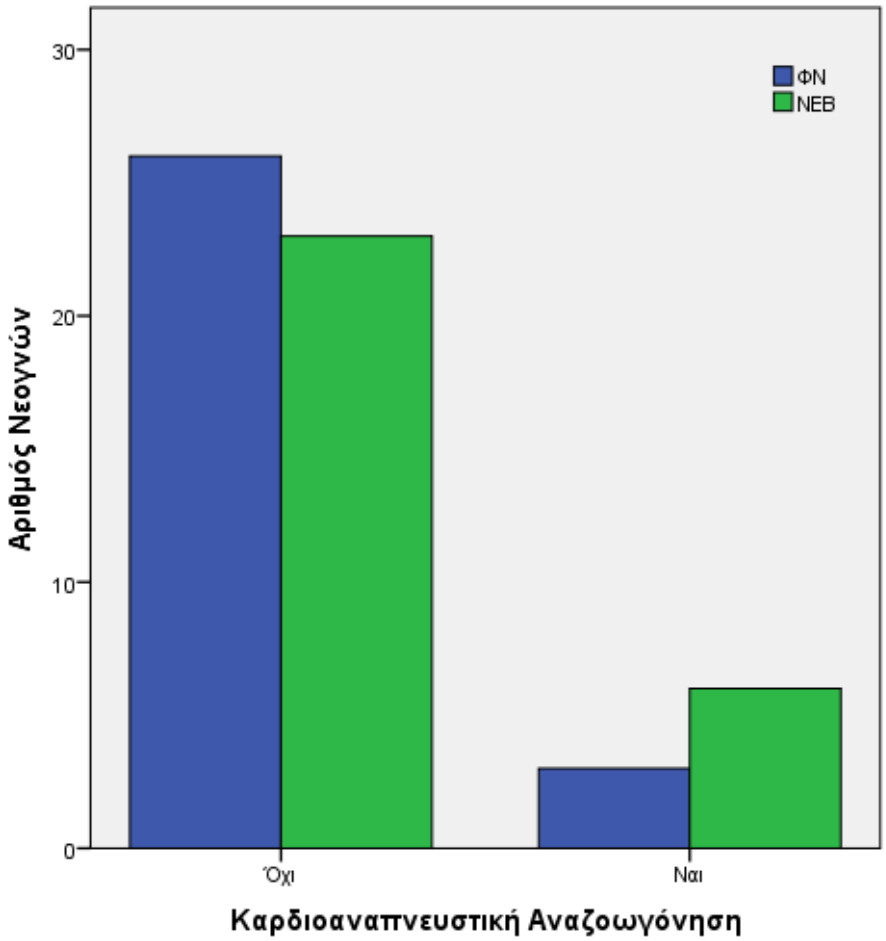


Σχήμα 7.52: Κατανομή της συχνότητας χορήγησης καφεΐνης στις δύο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.51** και στο **Σχήμα 7.53** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών που χρειάστηκαν **καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (ΚΑΡΠΑ) αμέσως μετά τη γέννηση** στις δυο ομάδες νεογνών. Παρατηρείται ότι το **10%** των ΦΝ και το **20%** των ΝΕΒ χρειάστηκαν ΚΑΡΠΑ αμέσως μετά τη γέννηση. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα ανάγκης για ΚΑΡΠΑ μεταξύ των δύο ομάδων (**p=0,277**).

Πίνακας 7.51: Κατανομή της εφαρμογής ΚΑΡΠΑ αμέσως μετά τον τοκετό στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΜΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΚΑΡΠΑ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΚΑΡΠΑ
ΦΝ	29	26	3
ΝΕΒ	29	23	6

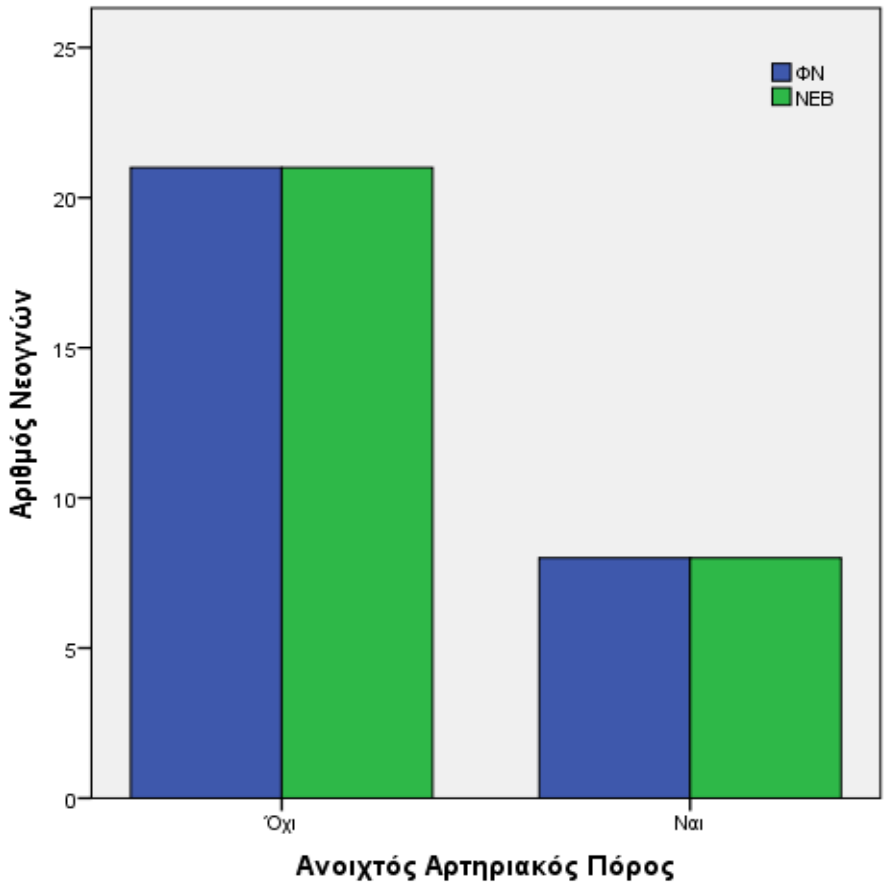


Σχήμα 7.53: Κατανομή της συχνότητας εφαρμογής ΚΑΡΠΑ αμέσως μετά τον τοκετό στις δύο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.52** και στο **Σχήμα 7.54** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών που έλαβαν **φαρμακευτική θεραπεία για ανοιχτό αρτηριακό πόρο** στις δυο ομάδες νεογνών. Παρατηρείται ότι **28%,** τόσο των ΦΝ όσο και των ΝΕΒ, έλαβαν φαρμακευτική θεραπεία για ανοιχτό αρτηριακό πόρο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα χορήγησης φαρμακευτικής θεραπείας μεταξύ των δύο ομάδων (**p>0,99**).

Πίνακας 7.52: Κατανομή της συχνότητας χορήγησης φαρμακευτικής θεραπείας για ανοιχτό αρτηριακό πόρο στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΧΩΡΙΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΦΝ	29	21	8
ΝΕΒ	29	21	8

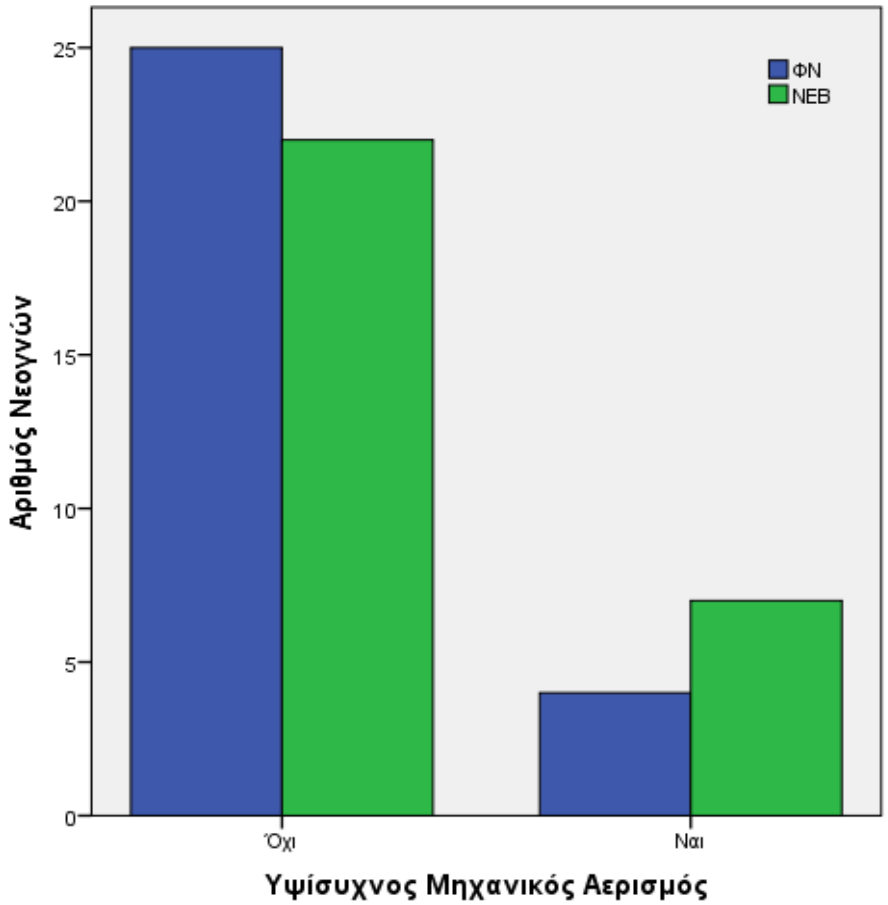


Σχήμα 7.54: Κατανομή της συχνότητας χορήγησης φαρμακευτικής θεραπείας για ανοιχτό αρτηριακό πόρο στις δύο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.53** και στο **Σχήμα 7.55** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών που έλαβαν **αναπνευστική υποστήριξη με υψίσυχνο μηχανικό αερισμό (High Frequency Oscillatory Ventilation-HFOV)** στις δυο ομάδες νεογνών. Παρατηρείται ότι **14%** των ΦΝ και **24%** των ΝΕΒ έλαβαν αναπνευστική υποστήριξη με υψίσυχνο μηχανικό αερισμό κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα αναπνευστικής υποστήριξης με υψίσυχνο μηχανικό αερισμό μεταξύ των δύο ομάδων (**p>0,315**).

Πίνακας 7.53: Κατανομή της συχνότητας αναπνευστικής υποστήριξης με υψίσυχνο μηχανικό αερισμό στις δύο ομάδες νεογνών κατά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΝΝ

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΧΩΡΙΣ ΑΝΑΓΚΗ HFOV	ΜΕ ΑΝΑΓΚΗ HFOV
ΦΝ	29	25	4
ΝΕΒ	29	22	7

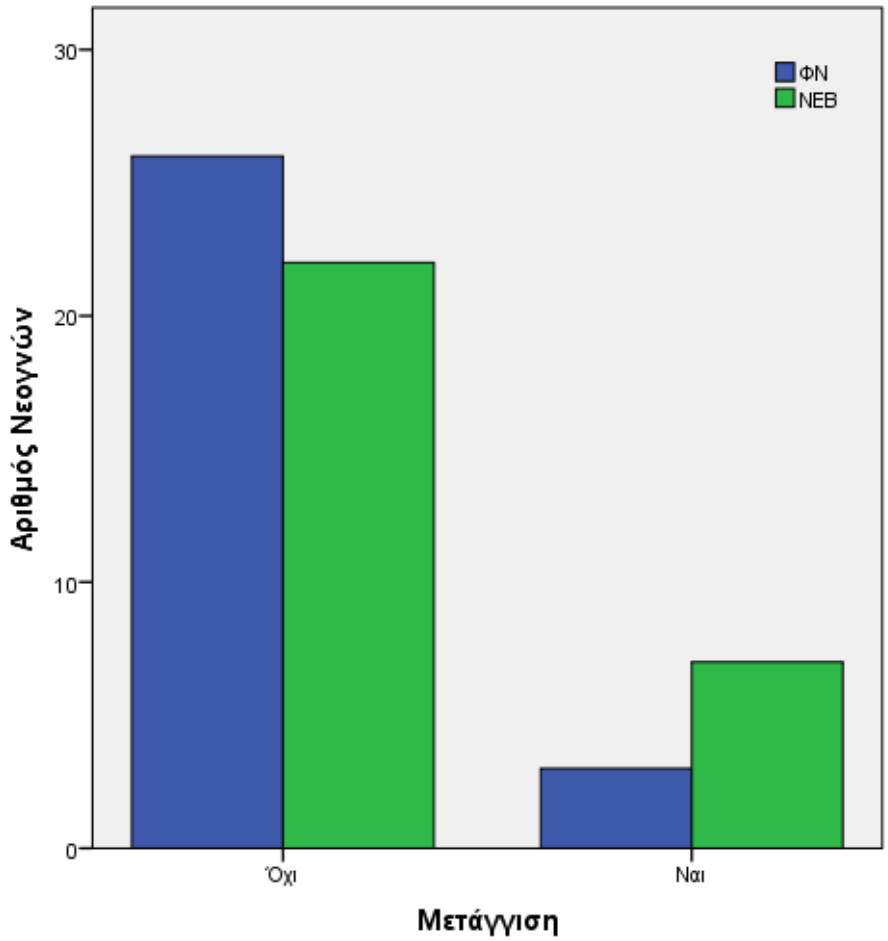


Σχήμα 7.55: Κατανομή της συχνότητας αναπνευστικής υποστήριξης με υψίσυχνο μηχανικό αερισμό στις δύο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.54** και στο **Σχήμα 7.56** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών που **μεταγγίστηκαν εντός των τριών πρώτων ημερών ζωής** στις δυο ομάδες νεογνών. Παρατηρείται ότι **10%** των ΦΝ και **24%** των ΝΕΒ έλαβαν μετάγγιση κατά τις τρεις πρώτες μέρες της ζωής τους. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα μετάγγισης στις τρεις πρώτες μέρες ζωής μεταξύ των δύο ομάδων (**p>0,164**).

Πίνακας 7.54: Κατανομή της συχνότητας μετάγγισης εντός των τριών πρώτων ημερών ζωής στις δύο ομάδες νεογνών

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΧΩΡΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ	ΜΕ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ
ΦΝ	29	26	3
ΝΕΒ	29	22	7



Σχήμα 7.56: Κατανομή της συχνότητας μετάγγισης εντός των τριών πρώτων ημερών ζωής στις δύο ομάδες νεογνών

Πίνακας 7.55: Συνοπτικός πίνακας περιγεννητικών παραγόντων με στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ

Περιγεννητικός Παράγοντας	ΦΝ	ΝΕΒ	p value
Αρτηριακό pH κατά την εισαγωγή στη ΜΕΝΝ	7,36±0,96	7,28±0,16	p=0,033
Αρτηριακό Έλλειμμα Βάσης κατά την εισαγωγή στη ΜΕΝΝ (mmol/L)	4,2±1,9	7,2±5,0	p=0,037
Αρτηριακό Γαλακτικό Οξύ κατά την εισαγωγή στη ΜΕΝΝ (mmol/L)	3,1±1,2	4,8±4,3	p=0,005
Αριθμός Λευκών Αιμοσφαιρίων κατά την εισαγωγή στη ΜΕΝΝ (K/μL)	11.765±9.577	8.935±5.587	p=0,005
ΝΕΚ (%)	20%	3.5%	p=0,044
Θάνατος (n)	0	5	p=0,01
Σπασμοί (%)	0%	20%	p=0,01

7.7 Ανοσοχημικές Τεχνικές

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για τον ποσοτικό προσδιορισμό της S100B και της GFAP ήταν ανοσοπροσδιορισμοί και πιο συγκεκριμένα ενζυμο-ανοσοπροσδιορισμοί (ELISA).

Ανοσοπροσδιορισμοί

Γενικά οι ανοσοπροσδιορισμοί μπορούν να κατηγοριοποιηθούν:

1. Ανάλογα με το είδος του ιχνηθέτη σε:
   - Ραδιο-ανοσοπροσδιορισμούς (RIA)
   - Ένζυμο-ανοσοπροσδιορισμούς (EIA, ELISA)
   - Φθορισμο-ανοσοπροσδιορισμούς (FIA)
   - Ανοσοπροσδιορισμούς με χημειοφωταύγεια (CLIA, ECLIA)

2. Ανάλογα με τον τύπο αντίδρασης σε:
   - ανταγωνιστικού τύπου (competitive type immunoassays)
   - μη-ανταγωνιστικού τύπου (non-competitive type immunoassays) και
   - έμμεση (Indirect)

3. Ανάλογα με το αν απαιτείται διαχωρισμός σε:
   - Ομογενείς ανοσοπροσδιορισμούς (homogeneous immunoassays) όπου στα συστήματα αυτά δεν απαιτείται διαχωρισμός του μη-αντιδρώντος ιχνηθετημένου αντισώματος ή αντιγόνου από το μίγμα της αντίδρασης κατά τη μέτρηση του αναλυτικού σήματος και
   - Ετερογενείς ανοσοπροσδιορισμούς (heterogeneous immunoassays) όπου στα συστήματα αυτά ο διαχωρισμός και η απομάκρυνση του μη-αντιδρώντος ιχνηθετημένου αντισώματος ή αντιγόνου από το μίγμα της αντίδρασης είναι απαραίτητος κατά τη μέτρηση του αναλυτικού σήματος.

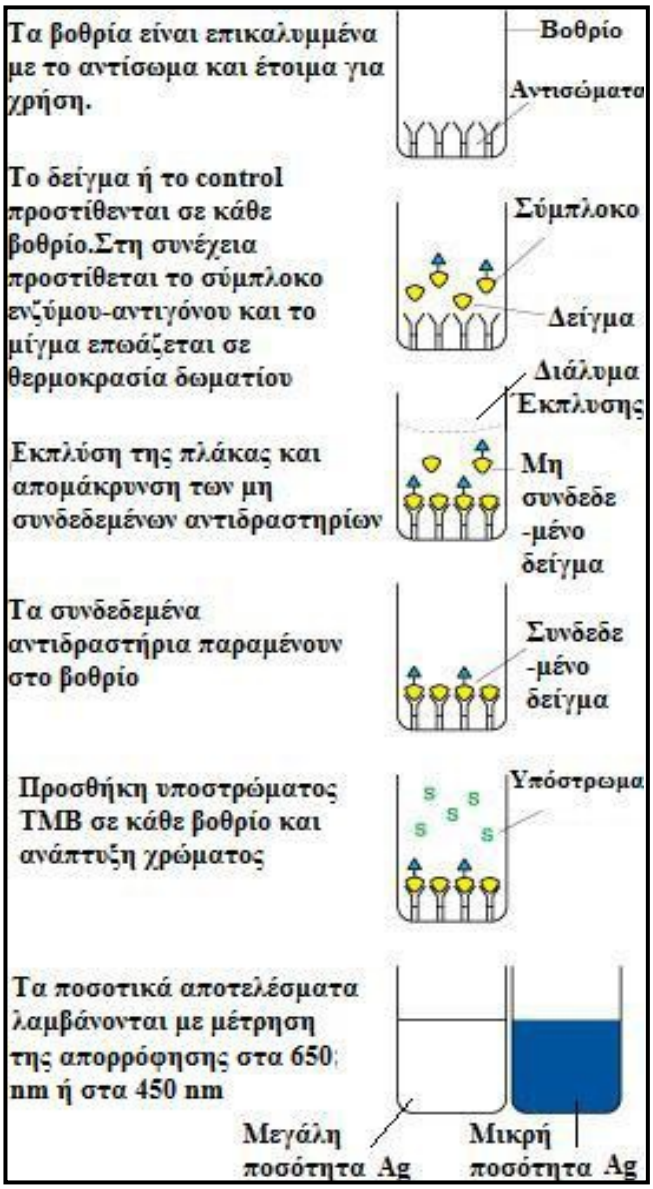
Η ενζυμοσύνδετη ανασοπροσροφητική τεχνική (**E**nzyme-**L**inked **I**mmunoab**s**orbent **A**ssay, ELISA) ανήκει στους ενζυμο-ανοσοπροσδιορισμούς

ή ανοσοενζυμικούς προσδιορισμούς, αφού ως σύστημα ιχνηθέτησης ή επισήμανσης χρησιμοποιεί ένζυμο. Οι μέθοδοι των ανοσοενζυμικών προσδιορισμών επιτρέπουν, έχοντας σημαντική ευαισθησία, την μέτρηση ουσιών βιολογικής σημασίας όπως είναι τα αντιγόνα, οι ιοί, τα βακτήρια και οι πρωτεΐνες.

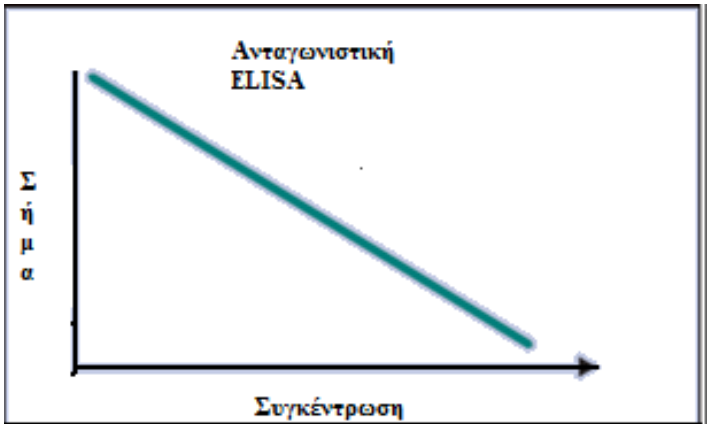
Τύποι αντίδρασης ELISA:

α) Ανταγωνιστικού Τύπου ELISA (competitive type ELISA):

Κατά την ανταγωνιστικού τύπου ELISA, το αντιγόνο που πρόκειται να προσδιορισθεί αναμιγνύεται με καθορισμένη ποσότητα αντιγόνου σημασμένου με ένζυμο σε συνθήκες κατάλληλες ώστε να υπάρχει ανταγωνισμός μεταξύ του μετρούμενου και του σημασμένου αντιγόνου, για την πρόσδεσή τους στο ακινητοποιημένο αντίσωμα, ανάλογα με τον τύπο του αντιγόνου που βρίσκεται σε περίσσεια. Μετά τη δημιουργία συμπλόκου αντιγόνου-αντισώματος γίνεται απομάκρυνση των αντιδραστηρίων με έκπλυση και ακολουθεί προσθήκη υποστρώματος για το ένζυμο **(Εικόνα 7.1)**. Αν το μετρούμενο αντιγόνο βρίσκεται σε μικρή ποσότητα, μεγαλύτερη ποσότητα σημασμένου με ένζυμο αντιγόνου θα συνδέεται με το αντίσωμα και έτσι θα σχηματιστεί μεγαλύτερη ποσότητα έγχρωμου προϊόντος (υψηλή απορρόφηση). Αν όμως, το μετρούμενο αντιγόνο βρίσκεται σε μεγάλη ποσότητα, μικρή ποσότητα σημασμένου με ένζυμο αντιγόνου θα συνδεθεί στο αντίσωμα και έτσι θα σχηματιστεί μικρή ποσότητα έγχρωμου προϊόντος (μικρή απορρόφηση). Επομένως η ενζυμική δραστικότητα είναι αντιστρόφως ανάλογη της ποσότητας του προς της μέτρησης αντιγόνου που βρίσκεται στο αρχικό δείγμα **(Εικόνα 7.2)**. Ανταγωνιστικού τύπου ELISA μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για προσδιορισμό μικρομοριακών ενώσεων αλλά και αντισωμάτων.



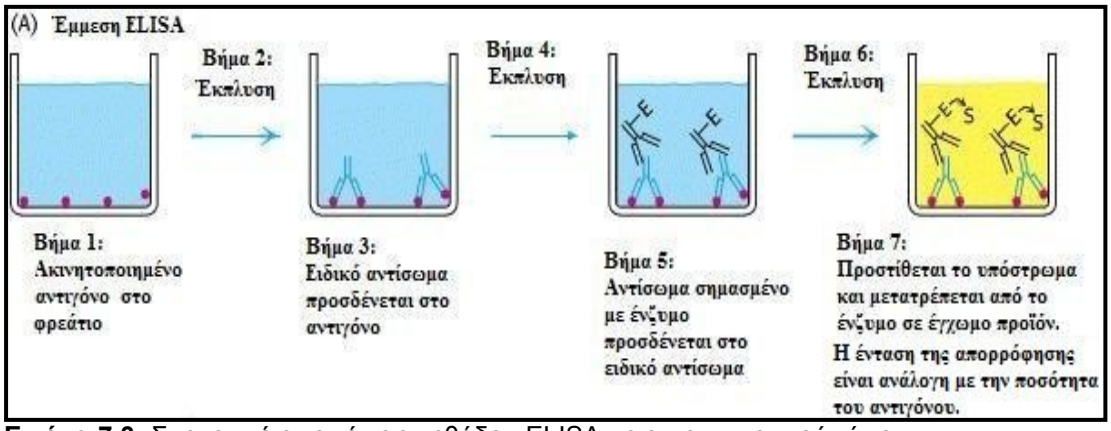
Εικόνα 7.1: Σχηματική απεικόνιση μεθόδου ELISA ανταγωνιστικού τύπου.



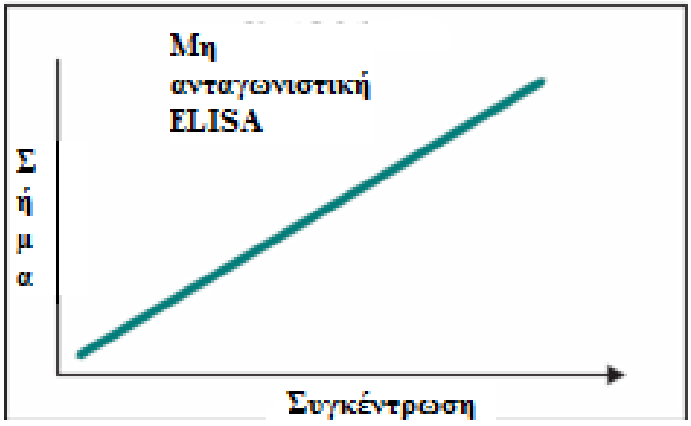
Εικόνα 7.2: Γραφική παράσταση συσχέτισης σήματος-συγκέντρωσης σημασμένου αντιγόνου της ανταγωνιστικού τύπου ELISA.

β) Μη-ανταγωνιστικού Τύπου ELISA (non-competitive type ELISA) ή τύπου "sandwich":

Στην τεχνική "sandwich" ή μη ανταγωνιστικού τύπου, το αντιγόνο που πρόκειται να προσδιορισθεί συνδέεται αρχικά με ακινητοποιημένο αντίσωμα. Στη συνέχεια προστίθεται δεύτερο αντίσωμα σημασμένο με ένζυμο. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι το αντιγόνο να διαθέτει πολλούς αντιγονικούς επιτόπους για να μπορέσει να αντιδράσει και με τα δύο είδη αντισωμάτων **(Εικόνα 7.3)**. Η ενζυμική δραστικότητα που ανιχνεύεται είναι ανάλογη της ποσότητας του αντιγόνου που έχει συνδεθεί και με τα δύο είδη αντισωμάτων **(Εικόναα 7.4)**. Η τεχνική "sandwich" μπορεί να είναι μονή αλλά και διπλή και χρησιμοποιείται για προσδιορισμό μεγάλου μοριακού βάρους ουσιών όπως πρωτεΐνες, αντισώματα κα[221, 222].



Εικόνα 7.3: Σχηματική απεικόνιση μεθόδου ELISA μη ανταγωνιστικού τύπου



Σχήμα 7.4: Γραφική παράσταση συσχέτισης σήματος-συγκέντρωσης σημασμένου αντιγόνου της μη ανταγωνιστικού τύπου ELISA.

7.7.1 Μέθοδος Προσδιορισμού των Βιοχημικών Δεικτών S100B και GFAP

Οι μετρήσεις των επιπέδων της **S100B** και της **GFAP** έγιναν στο **Ορμονολογικό Εργαστήριο του Αρεταίειου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου**.

Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης του βιοχημικού δείκτη **S100B** έγινε με το εμπορικό αντιδραστήριο: S100 Calcium Binding Protein B (S100B) - MBS2702044, ELISA και του βιοχημικού δείκτη **GFAP** με το εμπορικό αντιδραστήριο: GFAP - MBS2701011, Glial Fibrillary Acidic Protein, ELISA της εταιρείας MyBioSource, USA.

Η μέθοδος προσδιορισμού και των δύο βιοδεικτών είναι **ELISA μη ανταγωνιστικού τύπου (τεχνική sandwich).** Ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ειδικό για την S100B ή για την GFAP είναι καθηλωμένο στα μικροβοθρία της πλάκας ELISA. Οι βαθμονομητές (calibrators ή standards), οι οροί ελέγχου (controls) και τα δείγματα τοποθετούνται στη συνέχεια μέσω πιπέτας εντός των μικροβοθρίων και η S100B ή η GFAP δεσμεύονται από το αντίστοιχο ακινητοποιημένο αντίσωμα. Μετά από έκπλυση, έτσι ώστε να απομακρυνθούν όλες οι μη δεσμευμένες ουσίες, ακολουθεί η προσθήκη στα μικροβοθρία ενός δεύτερου μονοκλωνικού αντισώματος, ειδικού για την S100B ή την GFAP, συνδεδεμένου με ένζυμο. Μετά από πλύση για την απομάκρυνση τυχόν μη δεσμευμένου σημασμένου αντισώματος, προστίθεται στις μικροπλάκες ένα διάλυμα υποστρώματος και το χρώμα αναπτύσσεται σε βαθμό ανάλογο με την ποσότητα της S100B ή της GFAP στο αρχικό στάδιο (δείγματα και standards). Τέλος, η ανάπτυξη του χρώματος διακόπτεται και μετράται η απορρόφηση του σχηματιζόμενου έγχρωμου προϊόντος στα 450 nm. Η ένταση της απορρόφησης είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της S100B ή της GFAP του δείγματος.

Αναλυτικά χαρακτηριστικά της μεθόδου προσδιορισμού για την S100B (σύμφωνα με το φυλλάδιο του αντιδραστηρίου: S100 Calcium Binding Protein B (S100B) - MBS2702044, ELISA kit):

- **Αναλυτική ευαισθησία (όριο ανίχνευσης)**: 0,059 ng/mL
- **Εύρος ανίχνευσης:** 0,156-10 ng/ml

- **Επαναληψιμότητα:** Εντός σειράς (Intra-assay) %CV: <10%
  Μεταξύ σειρών (Inter-assay) %CV: <12%

Αναλυτικά χαρακτηριστικά της μεθόδου προσδιορισμού για την GFAP (σύμφωνα με το φυλλάδιο του αντιδραστηρίου: GFAP - MBS2701011, Glial Fibrillary Acidic Protein, ELISA kit):

- **Αναλυτική ευαισθησία (όριο ανίχνευσης)**: 0,056 ng/mL
- **Εύρος ανίχνευσης:** 0,156-10 ng/ml
- **Επαναληψιμότητα:** Εντός σειράς (Intra-assay) %CV: <10%
  Μεταξύ σειρών (Inter-assay) %CV: <12%

Συνολικά, μετρήθηκε η συγκέντρωση της **S100B και της GFAP** σε **167 δείγματα**. Από αυτά, τα **85** ανήκαν **σε νεογνά τα οποία δεν ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη** και τα **82 σε νεογνά τα οποία ανέπτυξαν κάποιου είδους εγκεφαλική βλάβη** κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ.

7.8 Στατιστική Επεξεργασία

Για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα: **IBM SPSS statistics version 23** (IBM Corporation, Somers, NY 10589, USA). Έγινε **έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής** της **S100B** και της **GFAP** και στις δύο ομάδες νεογνών κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της ζωής τους. Ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του **One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test (Ho: Η κατανομή των δεδομένων δε διαφέρει από την κανονική κατανομή/ Η1: Η κατανομή των δεδομένων διαφέρει από την κανονική κατανομή/ επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας p=0,05)**. Η κανονικότητα ή μη της **κατανομή** της **S100B** και της **GFAP** φαίνεται στους παρακάτω πίνακες:

Πίνακας 7.56: One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test p-value της κατανομής των S100B και GFAP κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών ζωής στα νεογνά τα οποία δεν ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test	1ο Δείγμα p-value	2ο Δείγμα p-value	3ο Δείγμα p-value
S100B	0,473	0,002	0,009
GFAP	0,280	0,397	0,43

Πίνακας 7.57: One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test p-value της κατανομής των S100B και GFAP κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών ζωής στα νεογνά τα οποία ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test	1ο Δείγμα p-value	2ο Δείγμα p-value	3ο Δείγμα p-value
S100B	0,059	0,041	0,019
GFAP	0,066	0,071	0,089

Στη συνέχεια, με βάση το αποτέλεσμα του ελέγχου κανονικότητας των κατανομών των βιοχημικών δεικτών, ακολούθησε η σύγκριση των επιπέδων των δεικτών μεταξύ των δύο ομάδων ανά ημέρα με τη χρήση των στατιστικών δοκιμασίων **t-test** (**για κανονικές κατανομές**) ή **Mann–Whitney U test** (**για μη κανονικές κατανομές**). Η σύγκριση αφορούσε επίσης στην ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς των επιπέδων της S100B και της GFAP εντός της κάθε ομάδας νεογνών ανάμεσα στα τρία δείγματα για κάθε μια από τις ομάδες των νεογνών με χρήση της στατιστικής δοκιμασίας **Kruskal Wallis test.**

Για τη συσχέτιση των επιπέδων των δύο δεικτών, τόσο μεταξύ τους όσο και με άλλα ποσοτικά χαρακτηριστικά, αξιολογήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman (ρ) ή του Pearson (r), αναλόγως με το αν γινόταν έλεγχος συσχέτισης κανονικά ή μη κανονικά κατανεμημένων χαρακτηριστικών. Επίπεδο πιθανότητας $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.

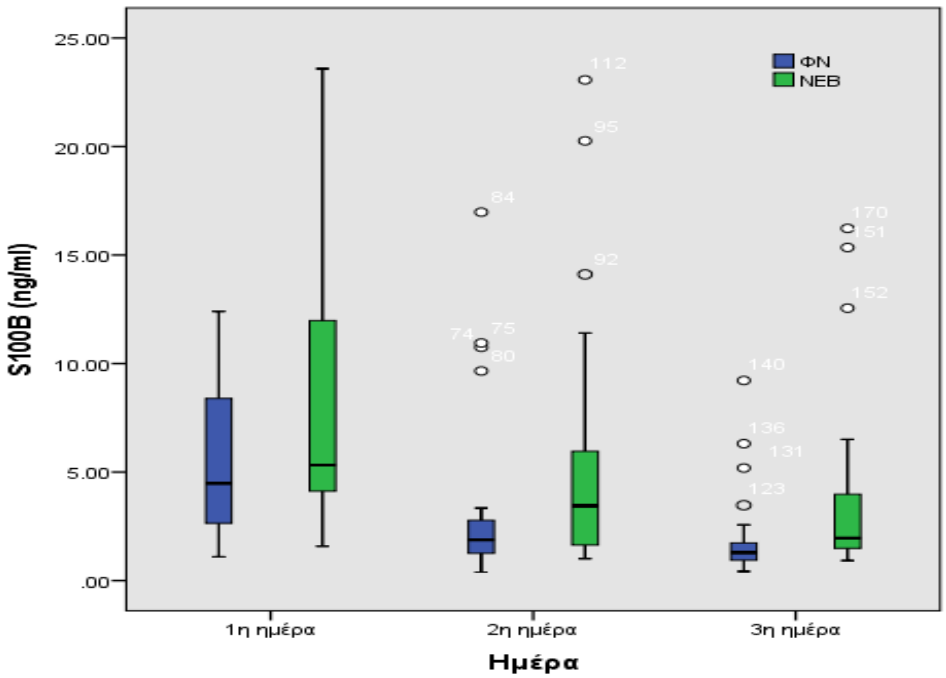
8. Αποτελέσματα

8.1 Επίπεδα της S100B και της GFAP στις δύο ομάδες νεογνών κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της ζωής

Στον **Πίνακα 8.1** και στο **Σχήμα 8.1** παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα επίπεδα της S100B (ng/ml) [Μέση Τιμή ± Σταθερά Απόκλισης, Διάμεσος Τιμή - Ενδοτεταρτημοριακό εύρος, ελάχιστο – μέγιστο] στις δύο ομάδες νεογνών κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της ζωής τους.

Πίνακας 8.1: Μέση Τιμή ± Σταθερά απόκλισης, Διάμεσος Τιμη (Ενδοτεταρτημοριακό εύρος) και (ελάχιστο-μέγιστο) της συγκέντρωσης της **S100B (ng/ml)** στις δύο ομάδες νεογνών κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της ζωής.

ΟΜΑΔΑ	**1^{ο} ΔΕΙΓΜΑ**		**2^{ο} ΔΕΙΓΜΑ**		**3^{ο} ΔΕΙΓΜΑ**	
	N	S100B (ng/ml)	N	S100B (ng/ml)	N	S100B (ng/ml)
ΦΝ	29	5,37±3,31 4,48 (6,69) (1,1-12.4)	28	3,32±3,96 1,88 (1,55) (5,8-89)	27	1,95±1,98 1,29 (0,91) (10,6-132,4)
ΝΕΒ	29	9.07±7,23 5,33 (9,29) (1,58-23,59)	27	5,39±5,59 3,44 (4,68) (12,4-195,2)	27	3,68±4,17 1,96 (2,64) (12,4-195,2)

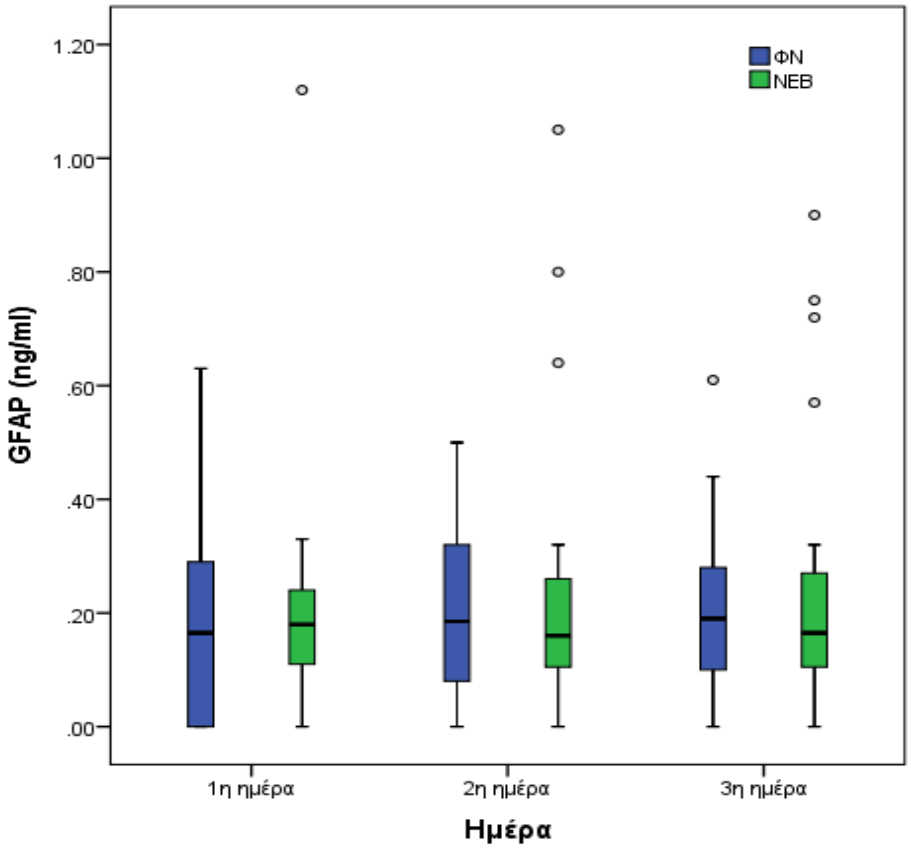


Σχήμα 8.1: Box Plot των συγκεντρώσεων της **S100B (ng/ml)** στις δύο ομάδες νεογνών κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών ζωής. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^{ο} - 75^{ο} εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

Στον **Πίνακα 8.2** και στο **Σχήμα 8.2** παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα επίπεδα της **GFAP (ng/ml)** [Μέση Τιμή ± Σταθερά Απόκλισης, Διάμεσος Τιμή - Ενδοτεταρτημοριακό εύρος, ελάχιστο – μέγιστο] στις δύο ομάδες νεογνών κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της ζωής τους.

Πίνακας 8.2: Μέση Τιμή ± Σταθερά απόκλισης, Διάμεσος Τιμη (Ενδοτεταρτημοριακό εύρος) και (ελάχιστο-μέγιστο) της συγκέντρωσης της **GFAP (ng/ml)** στις δύο ομάδες νεογνών κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της ζωής.

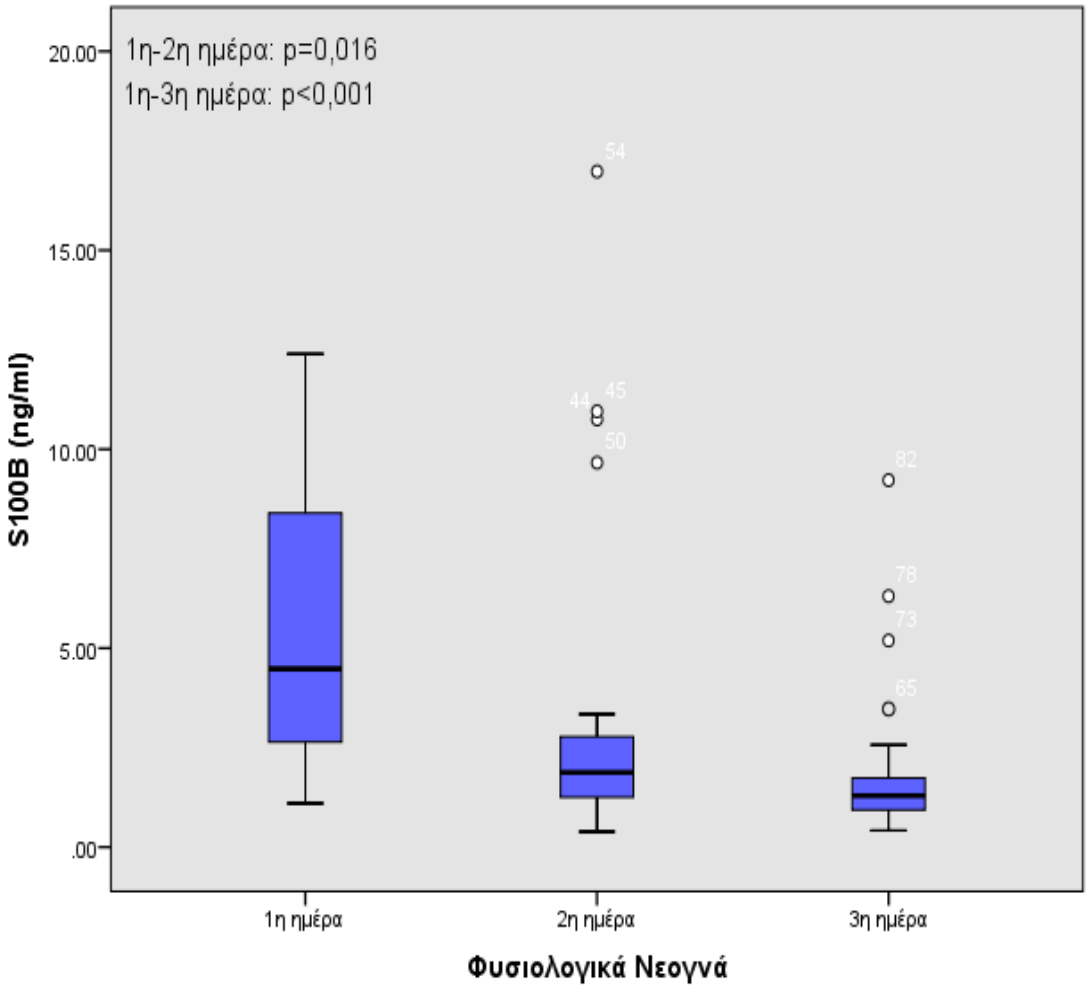
ΟΜΑΔΑ	**1^{ο} ΔΕΙΓΜΑ**		**2^{ο} ΔΕΙΓΜΑ**		**3^{ο} ΔΕΙΓΜΑ**	
	N	GFAP (ng/ml)	N	GFAP (ng/ml)	N	GFAP (ng/ml)
ΦΝ	29	0,183±0,194 0,165 (0,29) (0,05-0,63)	28	0,202±0,159 0,185 (0,25) (0.05-0,5)	27	0,202±0,156 0,19 (0,2) (0,05-0,61)
ΝΕΒ	29	0,241±0,247 0,185 (0,14) (0,05-1,12)	27	0,232±0,232 0,16 (0,17) (0,05-1,05)	27	0,239±0,223 0,165 (0,17) (0,05-0,9)



Σχήμα 8.2: Box Plot των συγκεντρώσεων της **GFAP (ng/ml)** στις δύο ομάδες νεογνών κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών ζωής. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^{ο} - 75^{ο} εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

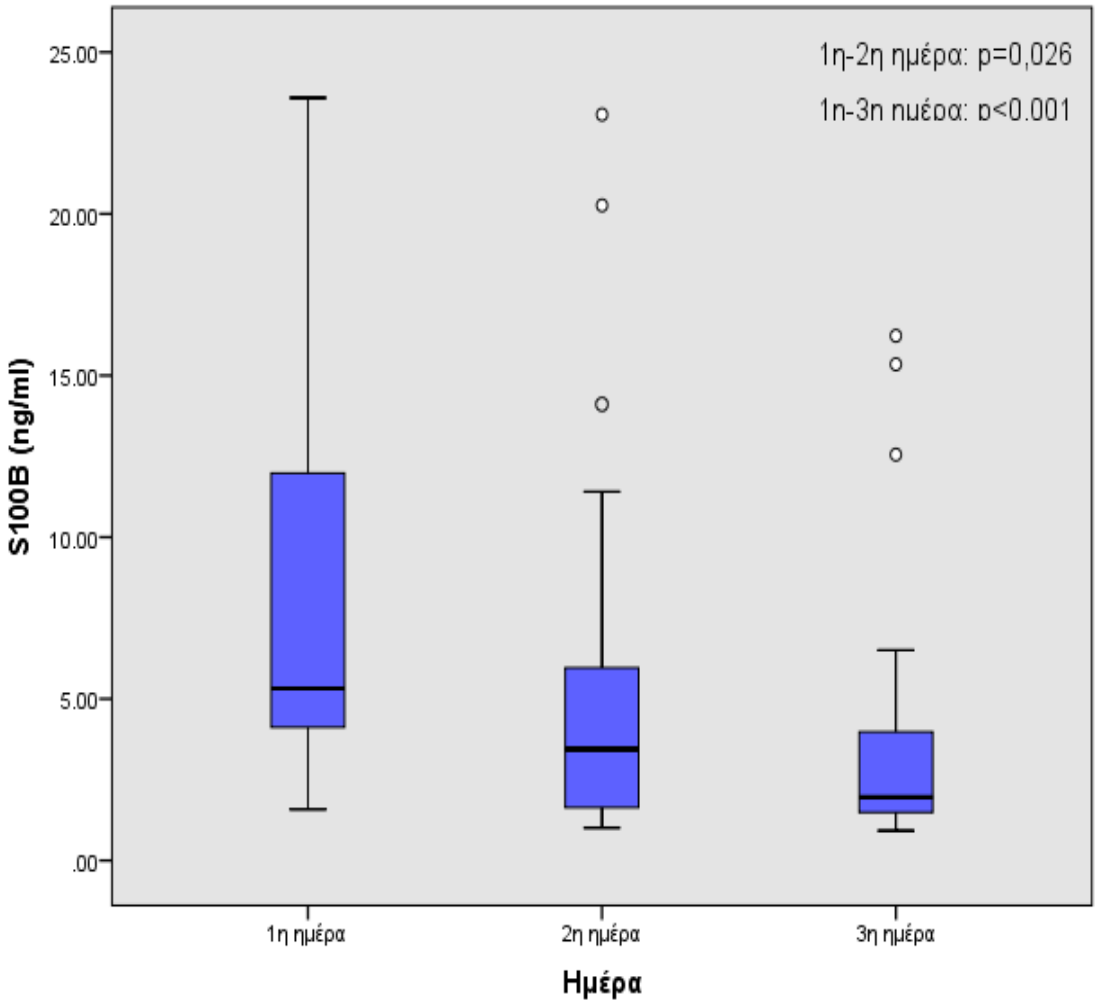
8.2 Σύγκριση των επιπέδων της S100B στα νεογνά με εγκεφαλική βλάβη και χωρίς κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της ζωής

Στο **Σχήμα 8.3** παρουσιάζονται τα επίπεδα της **S100B (ng/ml)** των **φυσιολογικών νεογνών** τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής. Οι συγκεντρώσεις της S100B παρουσιάζουν **σταδιακή πτώση από την 1η προς την 3η ημέρα ζωής**. **Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά** της συγκέντρωσης της S100B μεταξύ 1ης, 2ης (**p=0,016**) καθώς και μεταξύ 1ης - 3ης (**p<0,001**) ημέρας ζωής (Mann-Whitney U test).



Σχήμα 8.3: Box Plot των συγκεντρώσεων της **S100B (ng/ml)** στα **φυσιολογικά νεογνά** τις τρεις πρώτες ημέρες της ζωής. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25ο - 75ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

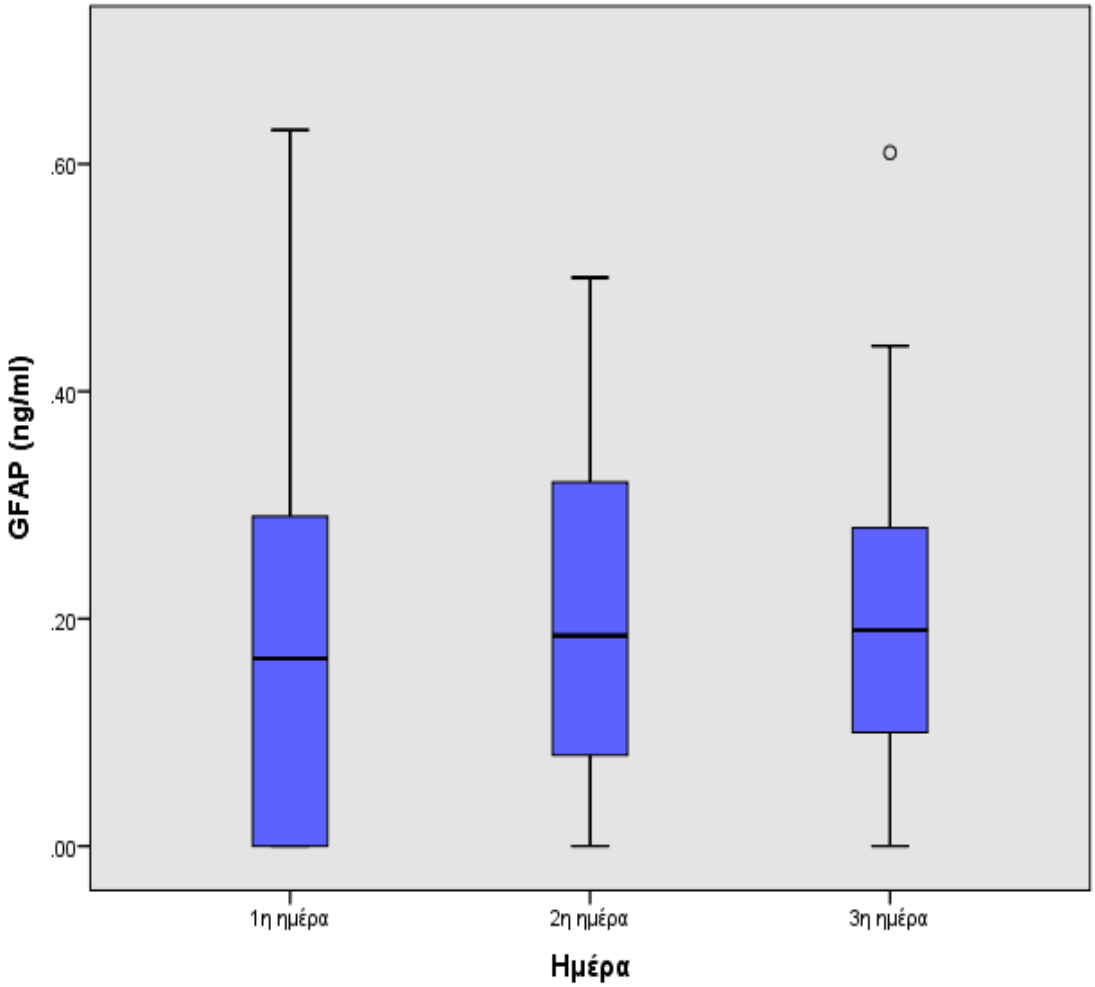
Στο **Σχήμα 8.4** παρουσιάζονται τα επίπεδα της **S100B (ng/ml)** των **νεογνών με εγκεφαλική βλάβη** τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής. Οι συγκεντρώσεις της S100B παρουσιάζουν **σταδιακή πτώση από την 1η προς την 3η ημέρα ζωής**. **Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά** της συγκέντρωσης της S100B μεταξύ 1ης, 2ης (**p=0,026**) καθώς και μεταξύ 1ης - 3ης (**p<0,001**) ημέρας ζωής (Mann-Whitney U test).



Σχήμα 8.4: Box Plot των συγκεντρώσεων της **S100B (ng/ml)** στα **νεογνά με εγκεφαλική βλάβη** τις τρεις πρώτες ημέρες της ζωής. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25ο - 75ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

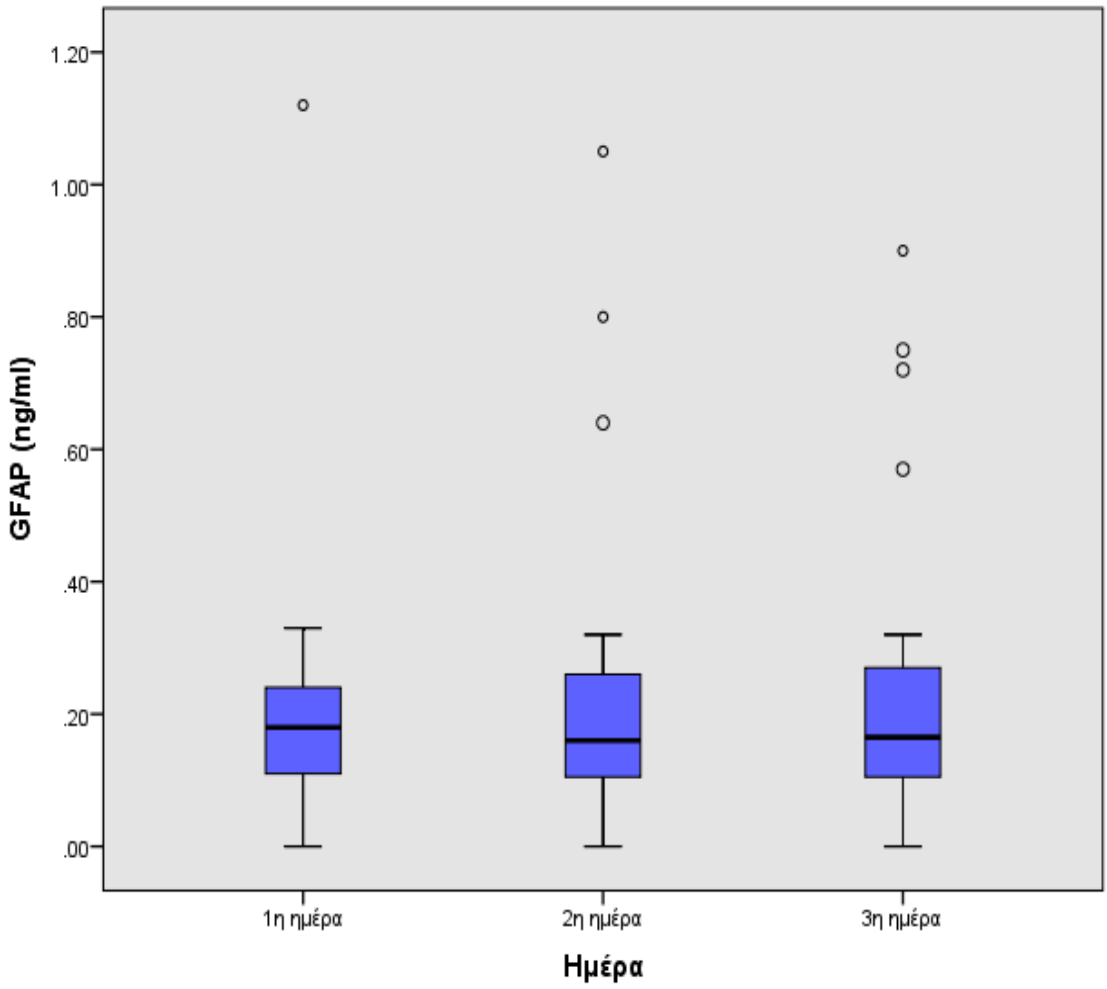
8.3 Σύγκριση των επιπέδων της GFAP στα νεογνά με εγκεφαλική βλάβη και χωρίς κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της ζωής

Στο **Σχήμα 8.5** παρουσιάζονται τα επίπεδα της **GFAP (ng/ml)** των **φυσιολογικών νεογνών** τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις της GFAP μεταξύ των τριών πρώτων ημερών (Mann-Whitney U test).



Σχήμα 8.5: Box Plot των συγκεντρώσεων της **GFAP (ng/ml)** στα **φυσιολογικά νεογνά** τις τρεις πρώτες ημέρες της ζωής. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25° - 75° εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

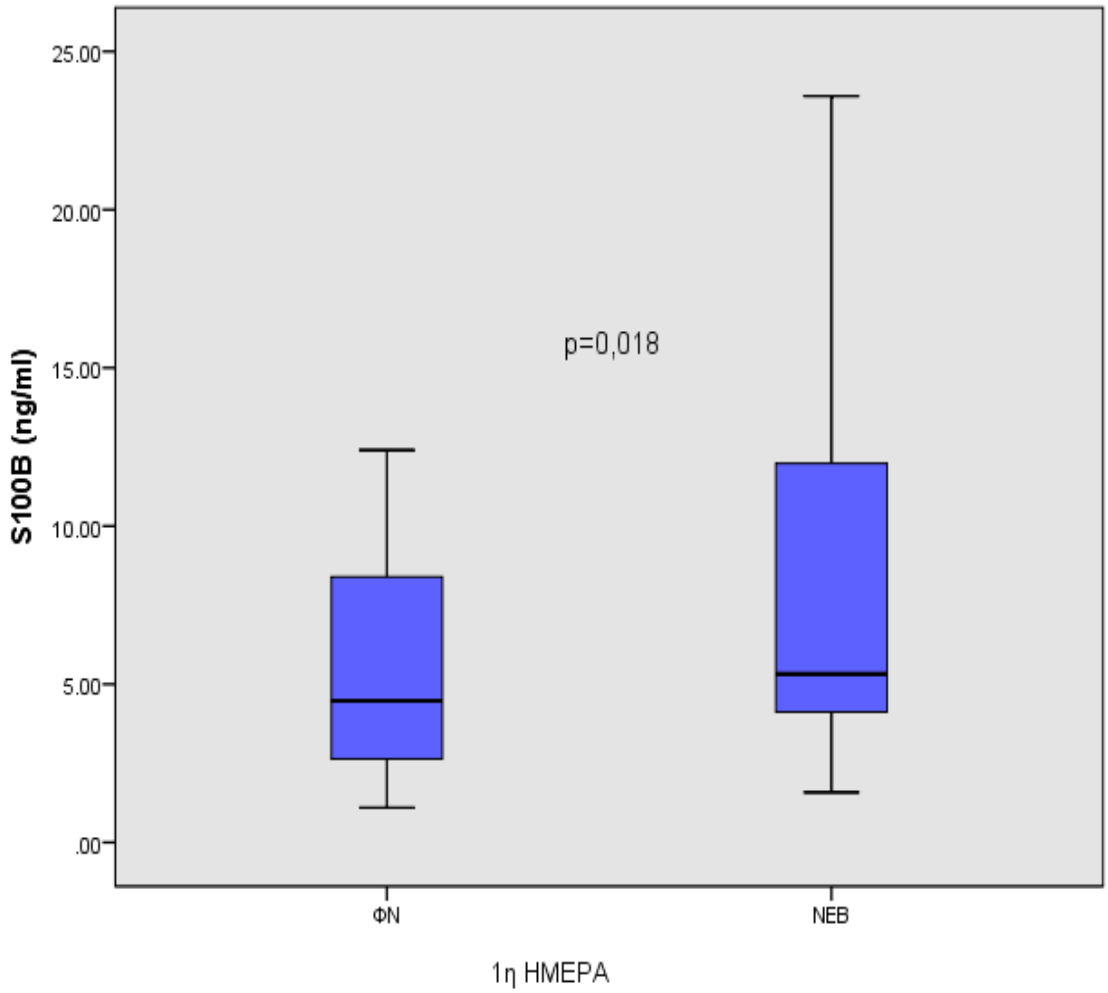
Στο **Σχήμα 8.6** παρουσιάζονται τα επίπεδα της **GFAP (ng/ml)** των **νεογνών με εγκεφαλική βλάβη** τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις της GFAP μεταξύ των τριών πρώτων ημερών (Mann-Whitney U test).



Σχήμα 8.6: Box Plot των συγκεντρώσεων της **GFAP (ng/ml)** στα **νεογνά με εγκεφαλική βλάβη** τις τρεις πρώτες ημέρες της ζωής. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^{ο} - 75^{ο} εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

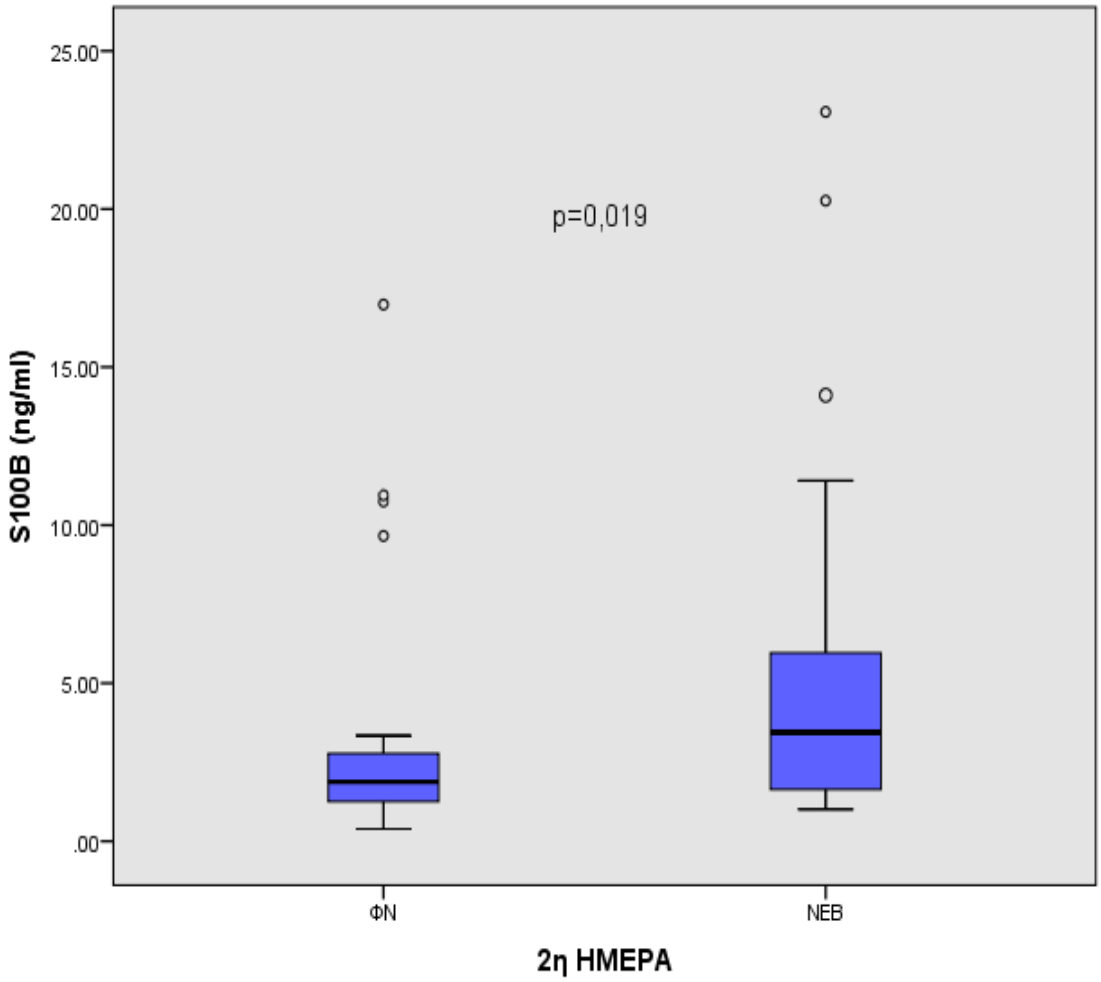
8.4 Σύγκριση των επιπέδων της S100B μεταξύ των δύο ομάδων νεογνών ανά ημέρα ζωής

Στο **Σχήμα 8.7** παρουσιάζονται τα επίπεδα της S100B **(ng/ml)** σε κάθε ομάδα νεογνών την 1^{η} ημέρα ζωής, δηλαδή **κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ**. **Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά** των συγκεντρώσεων της S100B **μεταξύ των φυσιολογικών νεογνών** και των **νεογνών που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη (p=0,018)** (Mann-Whitney U test).



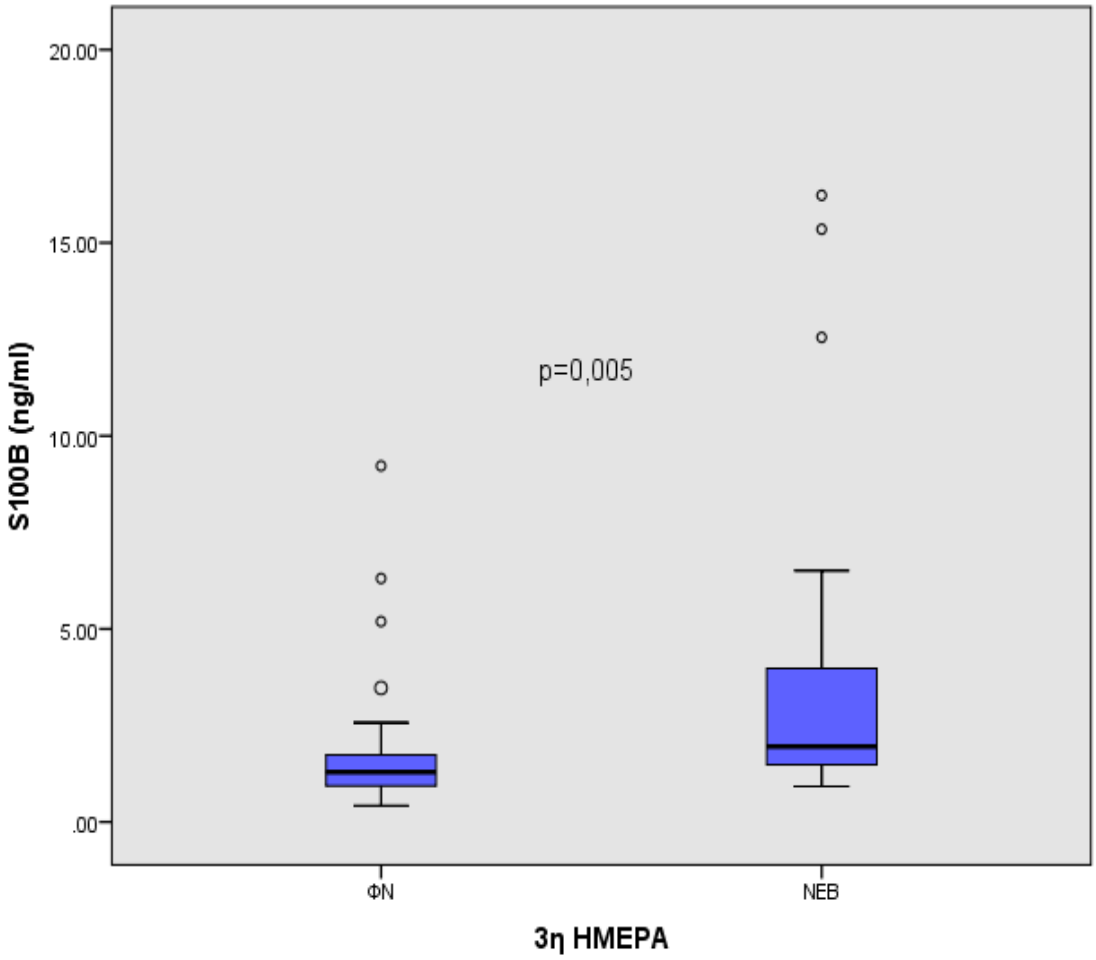
Σχήμα 8.7: Box Plot των συγκεντρώσεων της **S100B (ng/ml)** την **1^{η} ημέρα ζωής (κατά την εισαγωγή των νεογνών στη ΜΕΝΝ)** στις δύο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^{ο} - 75^{ο} εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

Στο **Σχήμα 8.8** παρουσιάζονται τα επίπεδα της S100B **(ng/ml)** σε κάθε ομάδα νεογνών τη 2η ημέρα ζωής των νεογνών. **Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά** των συγκεντρώσεων της S100B **μεταξύ των φυσιολογικών νεογνών** και των **νεογνών που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη (p=0,019)** (Mann-Whitney U test).



Σχήμα 8.8: Box Plot των συγκεντρώσεων της **S100B (ng/ml)** τη **2η ημέρα ζωής** στις δύο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25ο - 75ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

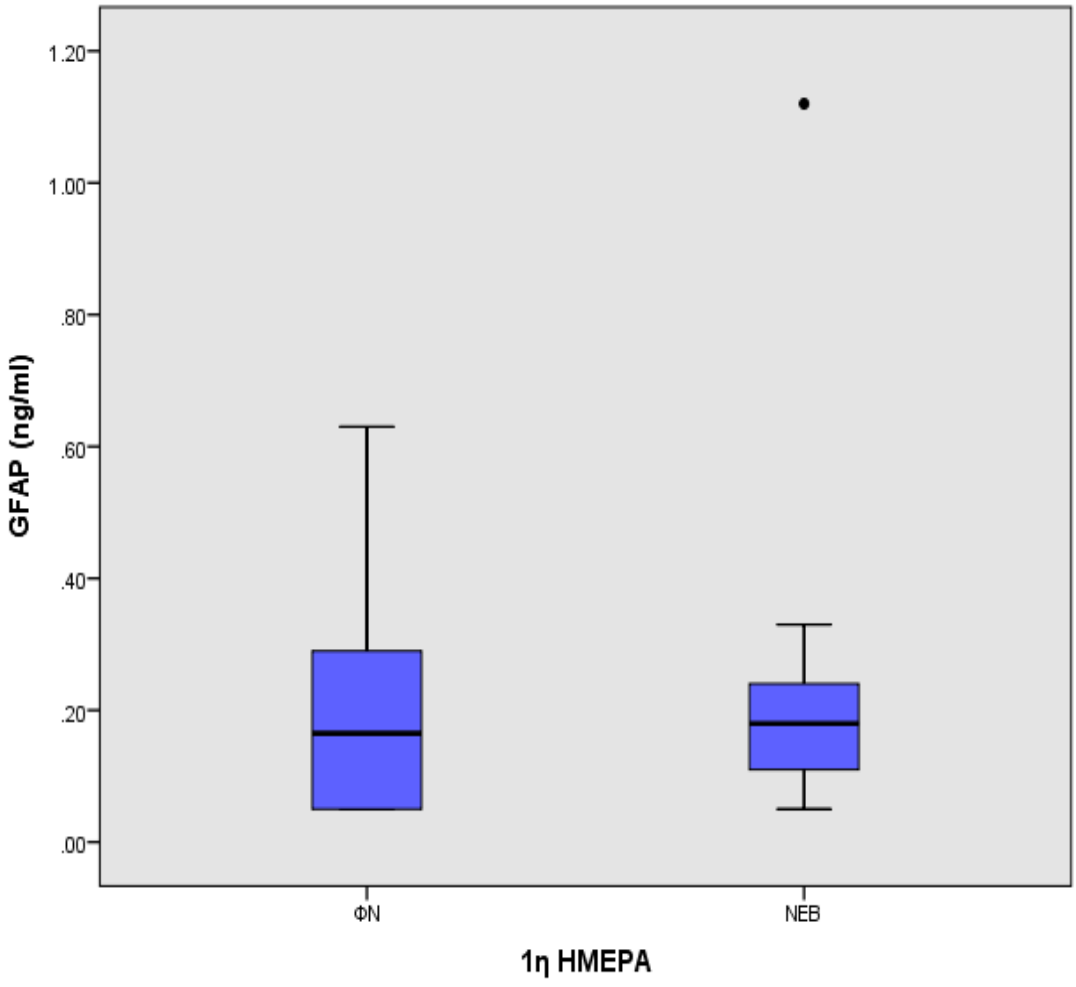
Στο **Σχήμα 8.9** παρουσιάζονται τα επίπεδα της S100B **(ng/ml)** σε κάθε ομάδα νεογνών την 3η ημέρα ζωής των νεογνών. **Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά** των συγκεντρώσεων της S100B **μεταξύ των φυσιολογικών νεογνών** και των **νεογνών που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη (p=0,005)** (Mann-Whitney U test).



Σχήμα 8.9: Box Plot των συγκεντρώσεων της **S100B (ng/ml)** την **3η ημέρα ζωής** στις δύο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25ο - 75ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

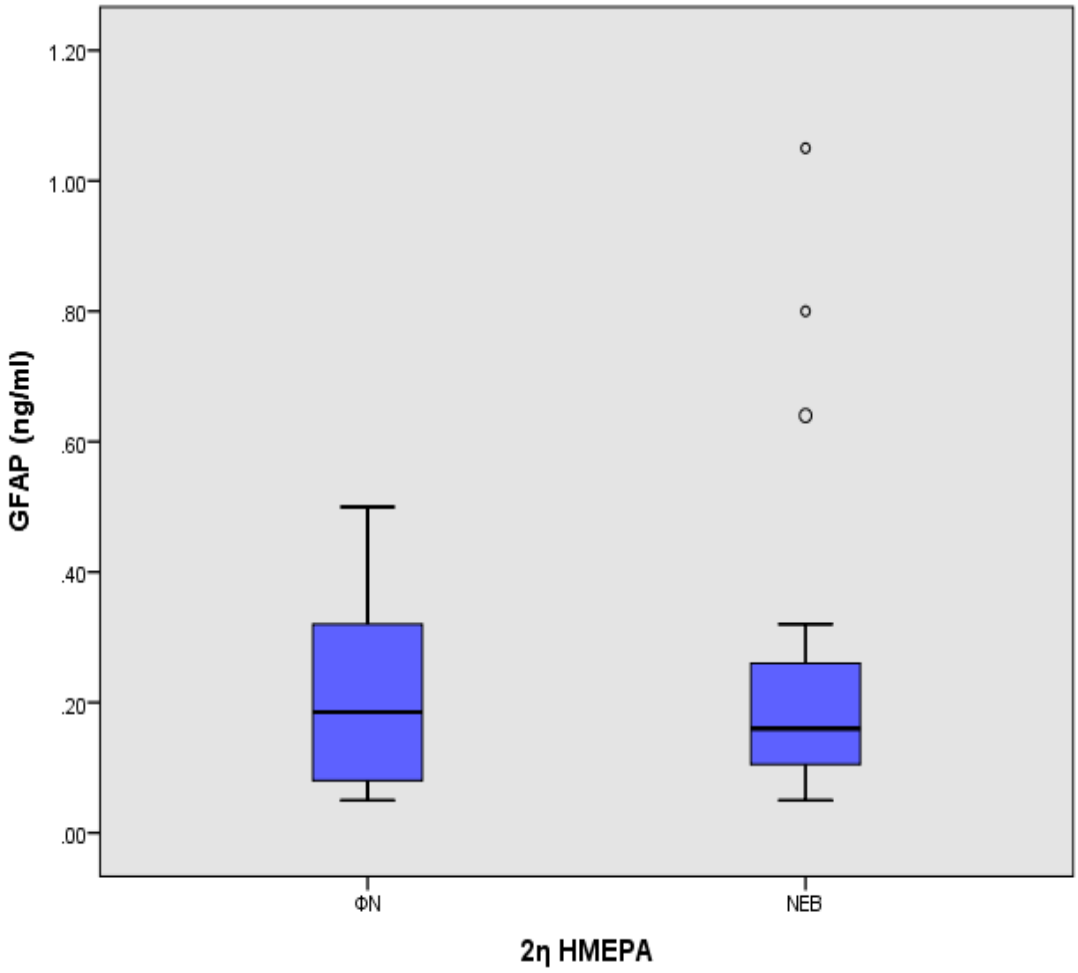
8.5 Σύγκριση των επιπέδων της GFAP μεταξύ των δύο ομάδων νεογνών ανά ημέρα ζωής

Στο **Σχήμα 8.10** παρουσιάζονται τα επίπεδα της GFAP **(ng/ml)** σε κάθε ομάδα νεογνών την 1η ημέρα ζωής, δηλαδή **κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ**. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των συγκεντρώσεων της GFAP **μεταξύ των φυσιολογικών νεογνών** και των **νεογνών που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη** (Mann-Whitney U test).



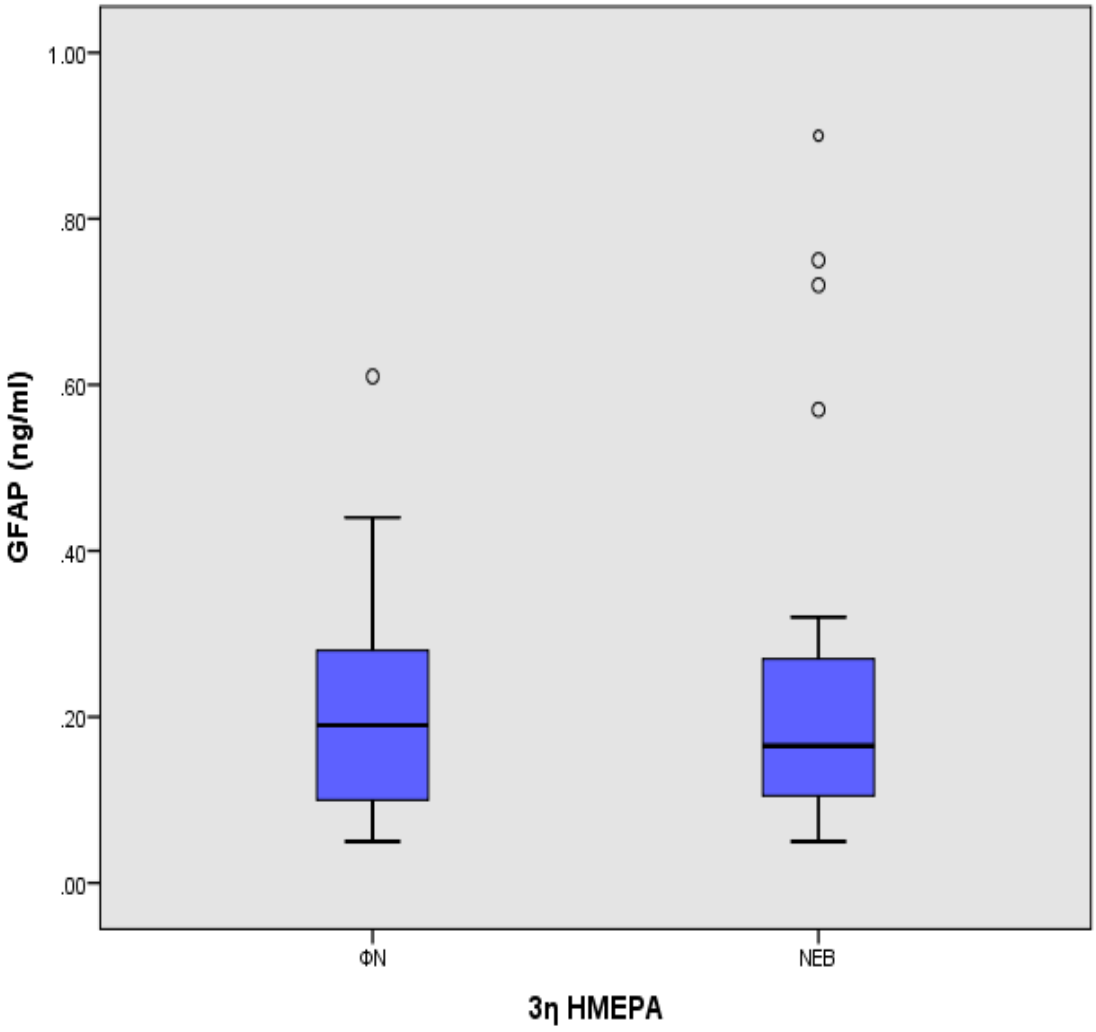
Σχήμα 8.10: Box Plot των συγκεντρώσεων της **GFAP (ng/ml)** την **1η ημέρα ζωής (κατά την εισαγωγή των νεογνών στη ΜΕΝΝ)** στις δύο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25ο - 75ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

Στο **Σχήμα 8.11** παρουσιάζονται τα επίπεδα της GFAP **(ng/ml)** σε κάθε ομάδα νεογνών τη 2^{η} ημέρα ζωής των νεογνών. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των συγκεντρώσεων της GFAP **μεταξύ των φυσιολογικών νεογνών** και των **νεογνών που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη** (Mann-Whitney U test).



Σχήμα 8.11: Box Plot των συγκεντρώσεων της **GFAP (ng/ml)** τη **2^{η} ημέρα ζωής** στις δύο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^{ο} - 75^{ο} εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

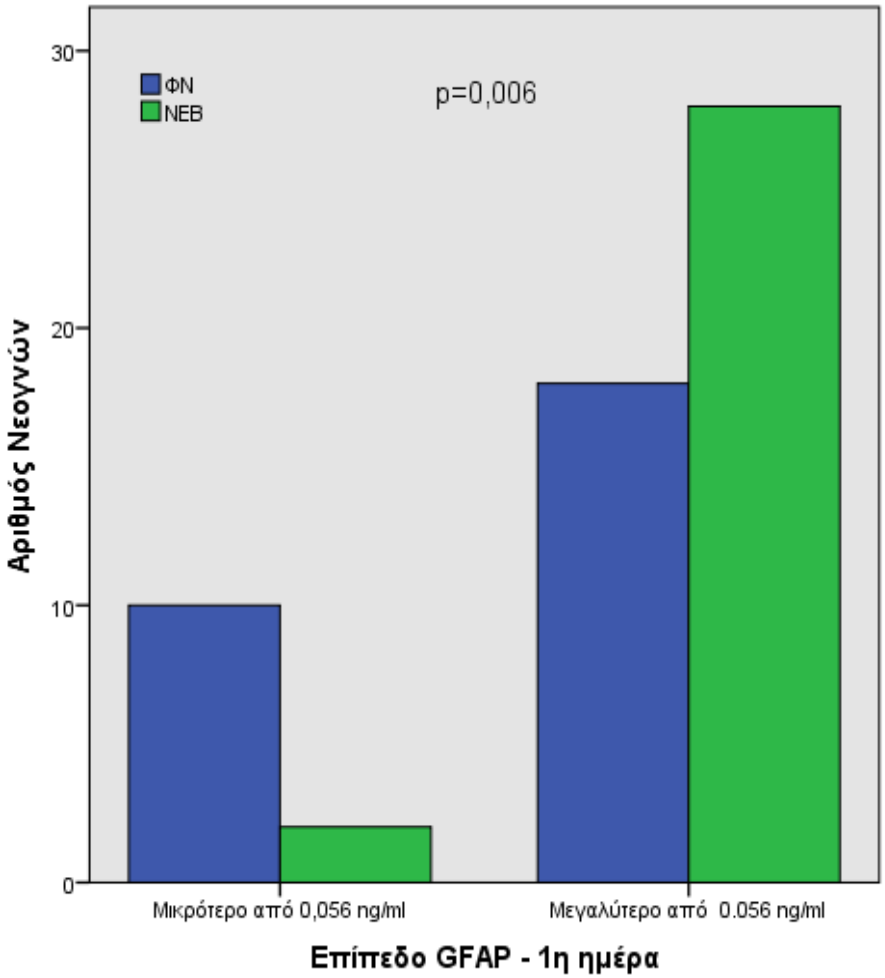
Στο **Σχήμα 8.12** παρουσιάζονται τα επίπεδα της GFAP **(ng/ml)** σε κάθε ομάδα νεογνών την 3η ημέρα ζωής των νεογνών. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των συγκεντρώσεων της GFAP **μεταξύ των φυσιολογικών νεογνών** και των **νεογνών που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη** (Mann-Whitney U test).



Σχήμα 8.12: Box Plot των συγκεντρώσεων της **GFAP (ng/ml)** την **3η ημέρα ζωής** στις δύο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25ο - 75ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

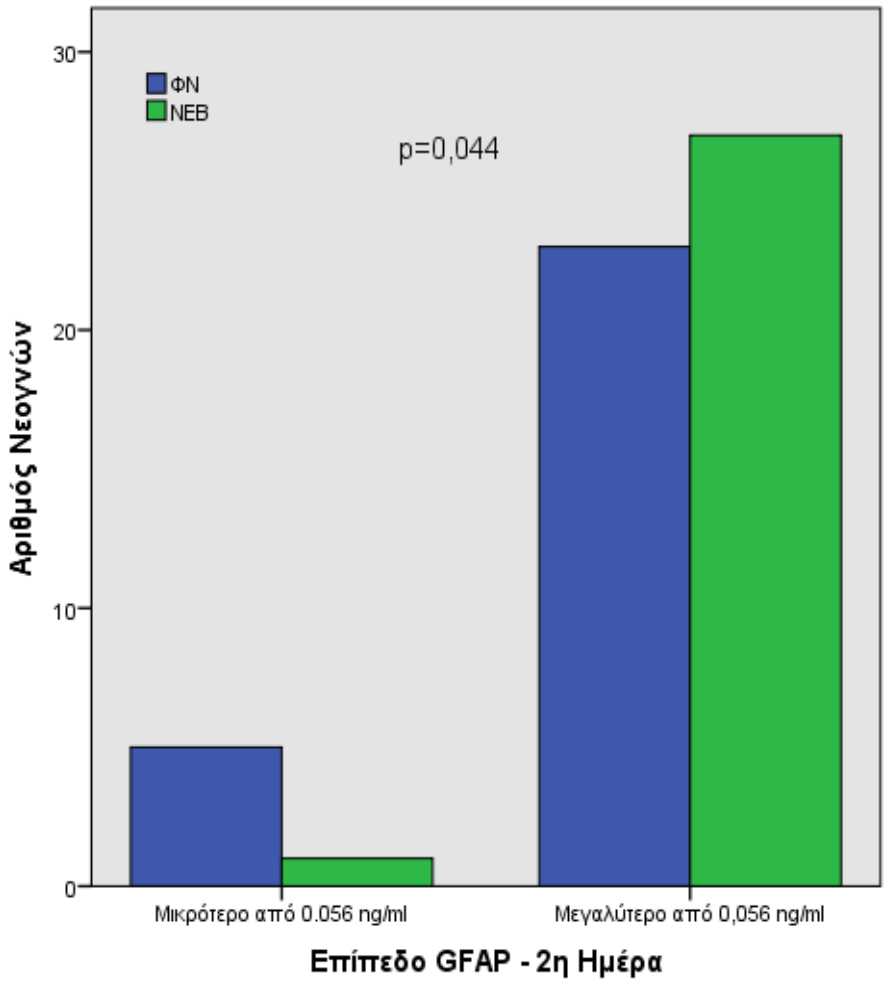
8.6 Σύγκριση του αριθμού των νεογνών με μετρήσιμα επίπεδα GFAP μεγαλύτερα του ορίου ανίχνευσης της μεθόδου (0,056 ng/ml) μεταξύ των δύο ομάδων ανά ημέρα ζωής

Στο **Σχήμα 8.13** παρουσιάζεται ο αριθμός των νεογνών ανά ομάδα τα οποία είχαν μετρήσιμα επίπεδα GFAP **(ng/ml)** μεγαλύτερα του κατώτατου ορίου ανίχνευσης (0,056 ng/ml) την 1^{η} ημέρα ζωής, δηλαδή **κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ**. **Παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά** των συχνοτήτων **μεταξύ των φυσιολογικών νεογνών (n=19/29, 65%)** και των **νεογνών που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη (n=27/29, 93%) (p=0,006)** (Chi-square test).



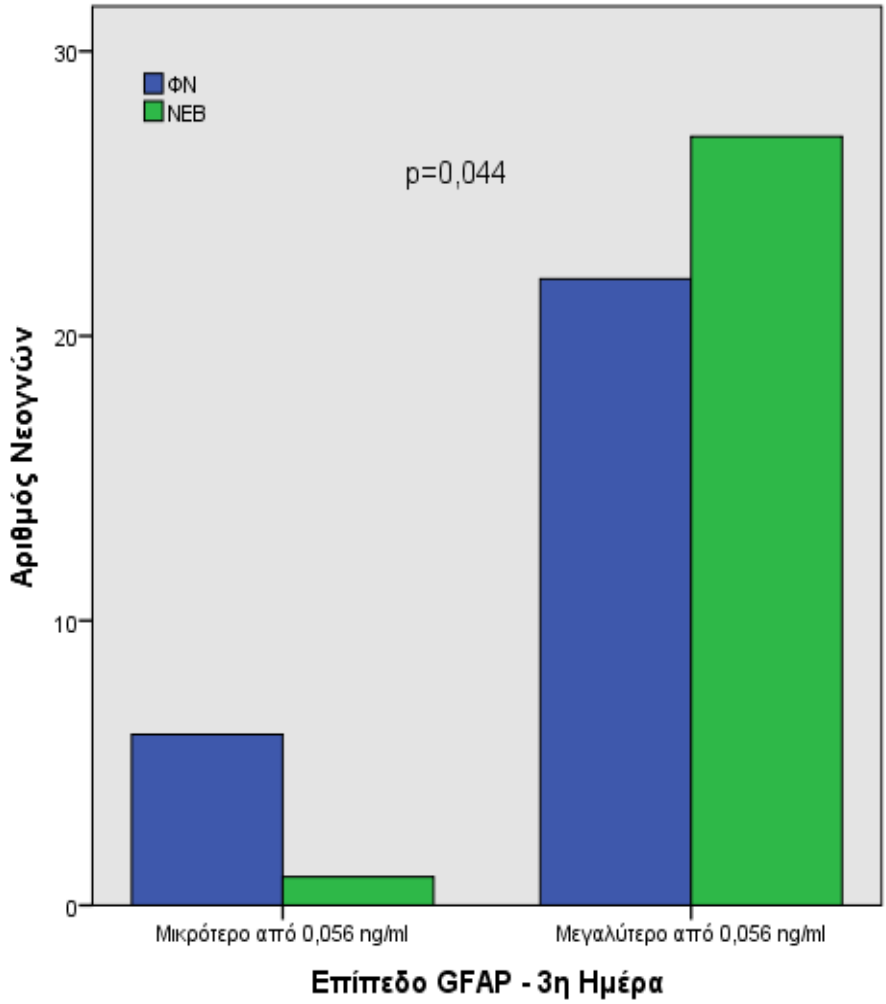
Σχήμα 8.13: Αριθμός νεογνών με μετρήσιμα επίπεδα GFAP μεγαλύτερα του ορίου ανίχνευσης της μεθόδου (0,056 ng/ml) την 1^{η} ημέρα ζωής (κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ) στις δύο ομάδες νεογνών

Στο **Σχήμα 8.14** παρουσιάζεται ο αριθμός των νεογνών ανά ομάδα τα οποία είχαν μετρήσιμα επίπεδα GFAP (ng/ml) μεγαλύτερα του κατώτατου ορίου ανίχνευσης (0,056 ng/ml) τη 2η ημέρα ζωής. **Παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά** των συχνοτήτων **μεταξύ των φυσιολογικών νεογνών (n=23/29, 80%)** και των **νεογνών που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη (n=26/27, 96%) (p=0,044)** (Chi-square test).



Σχήμα 8.14: Αριθμός νεογνών με μετρήσιμα επίπεδα GFAP μεγαλύτερα του ορίου ανίχνευσης της μεθόδου (0,056 ng/ml) τη 2η ημέρα ζωής στις δύο ομάδες νεογνών

Στο **Σχήμα 8.15** παρουσιάζεται ο αριθμός των νεογνών ανά ομάδα τα οποία είχαν μετρήσιμα επίπεδα GFAP (ng/ml) μεγαλύτερα του κατώτατου ορίου ανίχνευσης (0,056 ng/ml) την 3^{η} ημέρα ζωής. **Παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά** των συχνοτήτων **μεταξύ των φυσιολογικών νεογνών (n=23,80%)** και των **νεογνών που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη (n=26/27, 96%) (p=0,044)** (Chi-square test).



Σχήμα 8.15: Αριθμός νεογνών με μετρήσιμα επίπεδα GFAP μεγαλύτερα του ορίου ανίχνευσης της μεθόδου (0,056 ng/ml) την 3^{η} ημέρα ζωής στις δύο ομάδες νεογνών

8.7 Ανάλυση Υποομάδων Νεογνών

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ομάδα των ΝΕΒ είναι μεικτή και αποτελείται από 17 νεογνά τα οποία ανέπτυξαν περικοιλιακή λευκομαλακία (ΠΛ) και 12 νεογνά που ανέπτυξαν εγκεφαλική αιμορραγία (ΕΑ). Από τα 17 νεογνά που ανέπτυξαν ΠΛ, τα 16 είχαν Ι βαθμού και μόνο ένα είχε ΙΙ βαθμού. Από τα 12 νεογνά που ανέπτυξαν ΕΑ, τα 8 παρουσίασαν ΙΙ-ΙV βαθμού ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη ΕΑ εκ των οποίων τα 5 τελικά κατέληξαν. Είναι δεδομένο ότι η ΠΛ και η ΕΑ, αν και θεωρούνται οι δύο πιο κοινές μορφές εγκεφαλικής βλάβης στα πρόωρα νεογνά, αντιπροσωπεύουν διαφορετικές παθολογικές οντότητες. Επίσης, ο νεογνικός θάνατος και η εγκεφαλική αιμορραγία ΙΙ-ΙV βαθμού αποτελούν εξαιρετικά δυσμενή περιγεννητικά αποτελέσματα. Κρίνεται επομένως απαραίτητη η περαιτέρω συνοπτική συγκριτική ανάλυση των χαρακτηριστικών αυτών των δυο υποομάδων.

Έτσι, στο υποκεφάλαιο αυτό θα παρουσιαστούν συνοπτικά οι ακόλουθες συγκρίσεις:

A. Σύγκριση ανάμεσα στην ομάδα των ΦΝ (n=29) και τις υποομάδες των νεογνών με ΠΛ (n=17) ή ΕΑ (n=12) και
B. Σύγκριση των νεογνών με εξαιρετικά δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα (n=8) σε σύγκριση με τα υπόλοιπα νεογνά (ΦΝ και τα υπόλοιπα ΝΕΒ, n=50)

8.7.1 Σύγκριση φυσιολογικών νεογνών με υποομάδες νεογνών που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη

Στον **Πίνακα 8.3** παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των μητέρων και των νεογνών που **διέφεραν στατιστικά σημαντικά** ανάμεσα στις υποομάδες ΦΝ, νεογνά με ΠΛ και νεογνά με ΕΑ.

Πίνακας 8.3: Επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των μητέρων και των νεογνών με στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις υποομάδες ΦΝ, νεογνά με ΠΛ και νεογνά με ΕΑ

Μεταβλητή	**ΦΝ (n=29)**	**ΠΛ (n=17)**	**ΕΑ (n=12)**	**p value**
Πολύδυμη κύηση, n (%)	16 (55)	15 (88)	6 (50)	ΦΝ-ΠΛ: 0,013 ΠΛ-ΕΑ: 0,018
Καισαρική τομή, n (%)	28 (96)	13 (76)	12 (100)	ΦΝ-ΠΛ: 0,047
Θεραπεία με κορτικοστεροειδή πριν τον τοκετό, n (%)	25 (86)	16 (94)	7 (58)	ΠΛ-ΕΑ: 0,015
Μετάγγιση αίματος τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής, n (%)	3 (12)	2 (12)	5 (42)	ΦΝ-ΕΑ: 0,025 ΠΛ-ΕΑ: 0,05
Σπασμοί, n (%)	0 (0)	3 (18)	3 (25)	ΦΝ-ΠΛ: 0,025 ΦΝ-ΕΑ: 0,006
Έλλειμμα βάσης στην εισαγωγή, mmol/L	4.29±1.92	4,96±4,43	10,45±7,79	ΦΝ-ΕΑ: 0,043
HCO3 στην εισαγωγή, mmol/L	20±2	20±4	16±5	ΦΝ-ΕΑ: 0.026 ΠΛ-ΕΑ: 0,036
Διάρκεια νοσηλείας, σε ημέρες	63±48	55±29	27±26	ΦΝ-ΕΑ: 0.008 ΠΛ-ΕΑ: 0,024
S100B 1^{ο} Δείγμα, ng/ml	5,37±3,31	6,25±5,12	13,29±8,04	ΦΝ-ΕΑ: 0.003 ΠΛ-ΕΑ: 0,036
S100B 2^{ο} Δείγμα, ng/ml	3,32±3,96	3,27±2,72	8,67±7,28	ΦΝ-ΕΑ: 0.002 ΠΛ-ΕΑ: 0,044
S100B 3^{ο} Δείγμα, ng/ml	1,95±1,98	2,18±1,33	5,99±5,86	ΦΝ-ΕΑ: 0.002
GFAP > 0,056 ng/ml 1^{ο} Δείγμα n (%)	19 (65)	16 (94)	11 (92)	ΦΝ-ΠΛ: 0,019

8.7.2 Σύγκριση της υποομάδας με νεογνικό θάνατο με όλα τα υπόλοιπα νεογνά

Στον **Πίνακα 8.4** παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των μητέρων και των νεογνών που **διέφεραν στατιστικά σημαντικά** μεταξύ της υποομάδας των νεογνών που τελικά κατέληξαν (νεογνικός θάνατος, ΝΘ) και όλων των υπόλοιπων νεογνών (ΥΝ).

Πίνακας 8.4: Επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των μητέρων και των νεογνών με στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της υποομάδας των νεογνών που τελικά κατέληξαν (νεογνικός θάνατος, ΝΘ) και όλων των υπόλοιπων νεογνών (ΥΝ)

Μεταβλητή	ΥΝ (n=53)	ΝΘ (n=5)	p value
Apgar score < 7 στο 1^{ο} λεπτό ζωής, n (%)	5 (9)	3 (60)	0,05
Apgar score < 7 στο 5^{ο} λεπτό ζωής, n (%)	0 (0)	1 (33)	<0,001
Μετάγγιση αίματος τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής, n (%)	6 (11)	4 (80)	<0,001
Υψίσυχνος μηχανικός αερισμός, n (%)	8 (15)	3 (60)	0,014
Σπασμοί, n (%)	3 (6)	3 (60)	<0,001
Θετική αιμοκαλλιέργεια εισαγωγής, n (%)	1 (2)	2 (40)	<0,001
Ηλικία κύησης, εβδομάδες	30,0±2,52	26,7±3,7	0,038
Περίμετρος κεφαλής γέννησης, cm	27,46±2,55	24,8±4,6	0,044
Apgar score στο 1^{ο} λεπτό ζωής	8 (2)	5 (4)	0,015
Έλλειμμα βάσης εισαγωγής, mmol/L	5,0±4,12	13,76±8,05	0,02
HCO3 εισαγωγής, mmol/L	20±3	14±4	0,007
Διάρκεια νοσηλείας, ημέρες	58±40	9±7	0,001
S100B 1^{ο} Δείγμα, ng/ml	6,1±4,9	17,7±6,35	0,001
S100B 2^{ο} Δείγμα, ng/ml	4,09±4,83	9,17±4,87	0,041
S100B 3^{ο} Δείγμα, ng/ml	2,32±2,46	11,76±4,91	0,005

8.7.3 Σύγκριση της υποομάδας με εξαιρετικά δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα με όλα τα υπόλοιπα νεογνά

Στον **Πίνακα 8.5** παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των μητέρων και των νεογνών που **διέφεραν στατιστικά σημαντικά** μεταξύ της υποομάδας των νεογνών με εξαιρετικά δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα (νεογνικός θάνατος ή εγκεφαλική αιμορραγία II-IV βαθμού, ΔΠΑ) και όλων των υπόλοιπων νεογνών (ΥΝ).

Πίνακας 8.5: Επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των μητέρων και των νεογνών με στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της υποομάδας των νεογνών με εξαιρετικά δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα (νεογνικός θάνατος ή εγκεφαλική αιμορραγία II-IV βαθμού, ΔΠΑ) και όλων των υπόλοιπων νεογνών (ΥΝ)

Μεταβλητή	**ΥΝ (n=50)**	**ΔΠΑ (n=8)**	**p value**
Ινότροπα, n (%)	26 (52)	8 (100)	0,012
ΚΑΡΠΑ, n (%)	5 (10)	4 (50)	0,004
Apgar score < 7 στο 1^{ο} λεπτό, n (%)	9 (18)	5 (63)	0,006
Apgar score < 7 στο 5^{ο} λεπτό, n (%)	1 (2)	4 (50)	<0,001
Μετάγγιση αίματος τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής, n (%)	4 (8)	6 (75)	<0,001
Υψίσυχνος μηχανικός αερισμός, n (%)	6 (12)	5 (63)	<0,001
Σπασμοί, n (%)	3 (6)	3 (38)	0,007
Θετική αιμοκαλλιέργεια εισαγωγής, n (%)	1 (2)	2 (25)	0,006
Apgar score στο 1^{ο} λεπτό	8 (2)	5 (4)	0,009
Apgar score στο 5^{ο} λεπτό	9 (1)	7 (3)	0,024
pH	7,34±0,11	7,15±0,22	0,001
Έλλειμμα βάσης εισαγωγής, mmol/L	5,0±4,12	13,76±8,05	<0,001
HCO3 εισαγωγής, mmol/L	20±3	14±4	<0,001
Γαλακτικό οξύ εισαγωγής, mmol/L	3,68±2,92	7,03±5,78	0,002
Διάρκεια νοσηλείας, ημέρες	58±40	9±7	0,001
S100B 1^{ο} Δείγμα, ng/ml	6,1±4,9	17,7±6,35	<0,001
S100B 2^{ο} Δείγμα, ng/ml	4,09±4,83	9,17±4,87	0,001
S100B 3^{ο} Δείγμα, ng/ml	2,32±2,46	11,76±4,91	<0,001

8.8 Συσχετίσεις

Έγινε έλεγχος της συσχέτισης:

i) της συγκέντρωσης της **S100B** στα **ΦΝ την 1η, 2η και 3η ημέρα ζωής** με το **βάρος γέννησης** των φυσιολογικών νεογνών χρησιμοποιώντας τον συντελεστή συσχέτισης του **Spearman (ρ) (Πίνακας 8.6).** Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της S100B με το βάρος γέννησης των νεογνών.

Πίνακας 8.6: Συντελεστής συσχέτισης του **Sperman (ρ)** και **επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p)** μεταξύ των συγκεντρώσεων της **S100B την 1η, 2η και 3η ημέρα ζωής** και του βάρους γέννησης των φυσιολογικών νεογνών.

1η Ημέρα	ρ= 0,256 / (p=0,197)
2η Ημέρα	ρ= 0,577 / (p=0,112)
3η Ημέρα	ρ= 0,046 / (p=0,818)

ii) της συγκέντρωσης της **GFAP** στα **ΦΝ την 1η, 2η και 3η ημέρα ζωής** με το **βάρος γέννησης** των φυσιολογικών νεογνών χρησιμοποιώντας τον συντελεστή συσχέτισης του **Spearman (ρ) (Πίνακας 8.7).** Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της GFAP με το βάρος γέννησης των νεογνών.

Πίνακας 8.7: Συντελεστής συσχέτισης του **Sperman (ρ)** και **επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p)** μεταξύ των συγκεντρώσεων της **GFAP την 1η, 2η και 3η ημέρα ζωής** και του βάρους γέννησης των φυσιολογικών νεογνών.

1η Ημέρα	ρ= 0,058 / (p=0,771)
2η Ημέρα	ρ= 0,095 / (p=0,629)
3η Ημέρα	ρ= 0,029 / (p=0,413)

iii) της συγκέντρωσης της **S100B με την αντίστοιχη της GFAP** στα **ΦΝ την 1η, 2η και 3η ημέρα ζωής** χρησιμοποιώντας τον συντελεστή συσχέτισης του **Spearman (ρ) (Πίνακας 8.8).** Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των δύο βιοδεικτών.

Πίνακας 8.8: Συντελεστής συσχέτισης του **Sperman (ρ)** και **επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p)** μεταξύ των συγκεντρώσεων της **S100B** και της **GFAP την 1η, 2η και 3η ημέρα ζωής** των φυσιολογικών νεογνών.

1η Ημέρα	ρ= 1,0 / (p=0,75)
2η Ημέρα	ρ= 0,414 / (p=0,032)
3η Ημέρα	ρ= 0,396 / (p=0,041)

8.9 Μοντέλο Πρόγνωσης Εγκεφαλικής Βλάβης Πρόωρων Νεογνών

Με βάση τα αποτελέσματα της ανωτέρω στατιστικής ανάλυσης, έγινε διερεύνηση των καταλληλότερων δεικτών πρόγνωσης της εγκεφαλικής βλάβης στα πρόωρα νεογνά **με τη μέθοδο της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης**. Η ανάλυση επικεντρώθηκε στους δείκτες εκείνους, οι οποίοι συνδυαζόμενοι θα μπορούσαν να προβλέψουν την ανάπτυξη βαριάς εγκεφαλικής βλάβης ήδη από την 1η ημέρα ζωής. Ως πιθανοί **δείκτες** αξιολογήθηκαν οι **μεταβλητές** εκείνες οι οποίες παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των «φυσιολογικών» νεογνών και των νεογνών με «εγκεφαλική βλάβη».

Στα ανωτέρω πλαίσια η διερεύνηση έλαβε χώρα σε τέσσερα διαδοχικά στάδια:

1. Στο πρώτο στάδιο, **ως φυσιολογική έκβαση θεωρήθηκαν τα νεογνά εκείνα τα οποία δεν ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη (n=29)**, ενώ **ως παθολογική έκβαση, τα νεογνά εκείνα που ανέπτυξαν κάποιου βαθμού εγκεφαλική βλάβη (n=29)**. Ως πιθανοί **δείκτες** αξιολογήθηκαν τα **επίπεδα της S100B την 1η ημέρα ζωής των νεογνών** καθώς επίσης και τα **επίπεδα της GFAP,** αν ήταν **μεγαλύτερα από το κατώτατο όριο ανίχνευσης**. Στον **Πίνακα 8.9** παρουσιάζονται οι συντελεστές (B_i) του μοντέλου, καθώς και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητάς τους.

Πίνακας 8.9: Συντελεστές (B_i) και **επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p)** του **μοντέλου λογαριθμιστικής παλινδρόμησης** για την πρόγνωση της εγκεφαλικής βλάβης στα πρόωρα νεογνά.

ΔΕΙΚΤΗΣ	Bi	S.E.	95% C.I.	p
S100B	0,191	0,078	1,039 - 1,409	0,014
GFAP	2,461	1,011	1,617 – 84,957	0,015
Constant (Σταθερά)	-3,166	1,148		0,006

Με βάση αυτούς τους συντελεστές το μοντέλο πρόγνωσης είναι το εξής:

- **P= -3,166 + 0,191*[S100B] + 2,461*[GFAP],** όπου P η πιθανότητα του συγκεκριμένου νεογνού να αναπτύξει εγκεφαλική βλάβη.

Το **μοντέλο πρόγνωσης** αποδείχτηκε **στατιστικά σημαντικό** (**p<0.001**) έχοντας **ευαισθησία** της τάξης του **76,7%** και ειδικότητα **63%** για cut off όριο πιθανότητας ανάπτυξης εγκεφαλικής βλάβης 50%.

2. Στο δεύτερο στάδιο, **ως παθολογική έκβαση θεωρήθηκε ο νεογνικός θάνατος (n=5) ενώ όλα τα υπόλοιπα νεογνά εντάχθηκαν στην ομάδα ελέγχου (n=53).** Ως πιθανοί **δείκτες** αξιολογήθηκαν τα **επίπεδα της S100B την 1η ημέρα ζωής των νεογνών** καθώς επίσης και το **Apgar score στο 1^{ο} και 5^{ο} λεπτό ζωής,** είτε ως απόλυτη τιμή είτε ως διχοτομική μεταβλητή εάν το **score ήταν μικρότερο ή μεγαλύτερο του 7**. Η συγκέντρωση της **S100B στον ορό κατά την εισαγωγή των νεογνών στη ΜΕΝΝ σε συνδυασμό με την απόλυτη τιμή του Apgar score στο 5^{ο} λεπτό** φάνηκε να αποτελούν τους πλέον αποτελεσματικούς δείκτες πρόγνωσης της εγκεφαλικής βλάβης. Στον **Πίνακα** 8.10 παρουσιάζονται οι συντελεστές (B_i) του μοντέλου, καθώς και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητάς τους.

Πίνακας 8.10: Συντελεστές (B_i) και **επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p)** του **μοντέλου λογαριθμιστικής παλινδρόμησης** για την πρόγνωση του νεογνικού θανάτου.

ΔΕΙΚΤΗΣ	Bi	S.E.	95% C.I.	p
S100B	0,224	0,086	1,057 - 1,481	0,009
Apgar score 5^{ου} λεπτού	-0,23	0,37	0,385 - 1,641	0,535
Constant (Σταθερά)	-3,006	3,535		0,049

Με βάση αυτούς τους συντελεστές το μοντέλο πρόγνωσης είναι το εξής:

- **P= -3,006 + 0,224*[S100B] – 0,230*(Apgar score 5^{ου} λεπτού),** όπου P η πιθανότητα του συγκεκριμένου νεογνού να αναπτύξει εγκεφαλική βλάβη.

Το **μοντέλο πρόγνωσης** αποδείχτηκε **στατιστικά σημαντικό** (**p=0.001**) έχοντας **ευαισθησία** της τάξης του **60%** και ειδικότητα **98,1%** για cut off όριο πιθανότητας νεογνικού θανάτου 50%.

3. Στο τρίτο στάδιο, **ως φυσιολογική έκβαση θεωρήθηκαν τα νεογνά εκείνα τα οποία είτε δεν ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη (ΦΝ, n=29),** είτε ανέπτυξαν ήπιου βαθμού εγκεφαλική βλάβη (**n=21**) ενώ **ως παθολογική έκβαση θεωρήθηκαν εκείνα που επιπλάκησαν με εξαιρετικά δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα, όπως ο θάνατος ή η ετερόπλευρη/αμφοτερόπλευρη εγκεφαλική αιμορραγία II-IV βαθμού (n=8)**. Ως πιθανοί **δείκτες** αξιολογήθηκαν τα **επίπεδα της S100B την 1η ημέρα ζωής των νεογνών** καθώς επίσης και το **Apgar score στο 1^{ο} και 5^{ο} λεπτό** ζωής, είτε ως απόλυτη τιμή είτε ως διχοτομική μεταβλητή, εάν το **score ήταν μικρότερο ή μεγαλύτερο του 7.** Η συγκέντρωση της **S100B στον ορό κατά την εισαγωγή των νεογνών στη ΜΕΝΝ, σε συνδυασμό με την απόλυτη τιμή του Apgar score στο 5^{ο} λεπτό** φάνηκε να αποτελούν τους πλέον αποτελεσματικούς δείκτες πρόγνωσης της εγκεφαλικής βλάβης. Στον **Πίνακα 8.11** παρουσιάζονται οι συντελεστές (B_i) του μοντέλου, καθώς και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητάς τους.

Πίνακας 8.11: Συντελεστές (B_i) και **επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p)** του **μοντέλου λογαριθμιστικής παλινδρόμησης** για την πρόγνωση του εξαιρετικά δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος.

ΔΕΙΚΤΗΣ	Bi	S.E.	95% C.I.	p
S100B	0,562	0,219	1,141 – 2,695	0,01
Apgar score 5^{ου} λεπτού	-0,986	0,636	0,107 - 1,298	0,121
Constant (Σταθερά)	0,068	4,191		0,987

Με βάση αυτούς τους συντελεστές το μοντέλο πρόγνωσης είναι το εξής:

- **P= 0,068 + 0,562*[S100B] – 0,986*(Apgar score 5^{ου} λεπτού),** όπου P η πιθανότητα του συγκεκριμένου νεογνού να επιπλακεί με εξαιρετικά δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα.

Το **μοντέλο πρόγνωσης** αποδείχτηκε **στατιστικά σημαντικό** (**p<0.001**) έχοντας **ευαισθησία** της τάξης του **87,5%** και ειδικότητα **98%** για cut off όριο πιθανότητας ανάπτυξης εγκεφαλικής βλάβης 50%.

4. Με βάση τα προηγούμενα τρία στάδια, φαίνεται ότι **ο πλέον αποτελεσματικός δείκτης πρόγνωσης της εγκεφαλικής βλάβης** ήταν η **συγκέντρωση της S100B στον ορό των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ**, είτε επρόκειτο για **νεογνικό θάνατο** είτε για **εξαιρετικά δυσμενές νεογνικό περιγεννητικό αποτέλεσμα (νεογνικός θάνατος ή ετερόπλευρη/αμφοτερόπλευρη εγκεφαλική αιμορραγία II-IV βαθμού).**

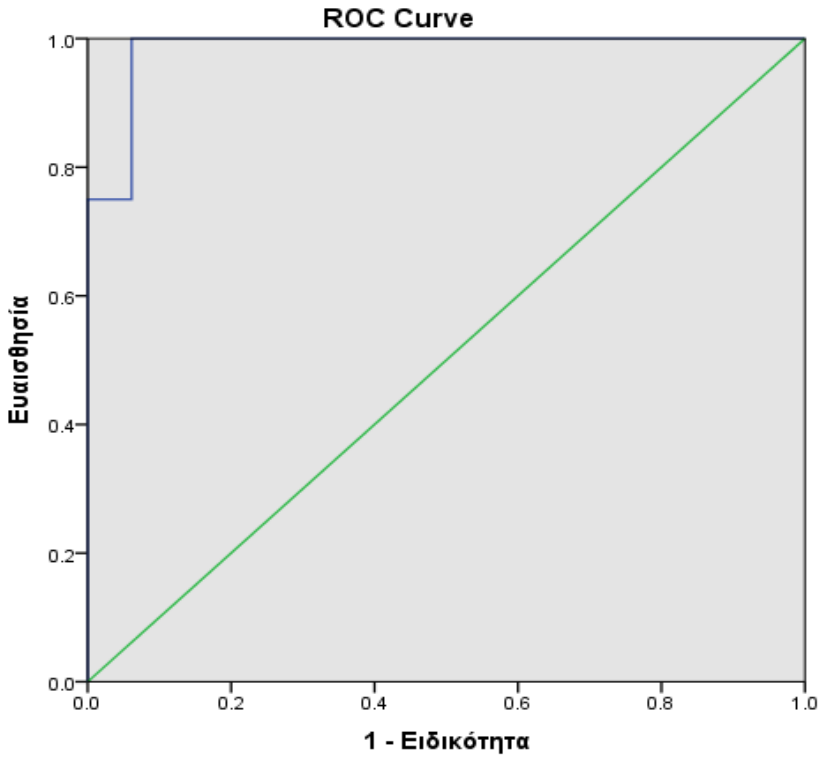
Με βάση το εύρημα αυτό, διερευνήθηκε περαιτέρω η προγνωστική αξία της S100B ως μοναδικού δείκτη του εξαιρετικά δυσμενούς νεογνικού αποτελέσματος, αφού σε κλινικό επίπεδο η έκβαση αυτή αποτελεί τη βασικότερη πληροφορία προκειμένου να καθοριστεί ποιο πρόωρο νεογνό βρίσκεται σε υψηλό κίνδυνο να αναπτύξει βαριά εγκεφαλική βλάβη ώστε να καθοριστεί αναλόγως η πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση ως προς αυτό.

Στον **Πίνακα 8.12** παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά της καμπύλης ROC της **συγκέντρωσης της S100B στον ορό των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ ως προς την πρόγνωση του εξαιρετικά δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος.**

Πίνακας 8.12: Χαρακτηριστικά της καμπύλης ROC της συγκέντρωσης της S100B στον ορό των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ ως προς την πρόγνωση του εξαιρετικά δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος

Περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC	S.E.	95% C.I.	p value
0,985	0,014	0,958 – 1	<0,001

Στο **Σχήμα 8.17** παρουσιάζεται η **καμπύλη ROC** της προγνωστικής αξίας της **συγκέντρωσης της S100B στον ορό των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ ως προς την πρόγνωση του εξαιρετικά δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος.**



Σχήμα 8.16: Καμπύλη ROC της προγνωστικής αξίας της **συγκέντρωσης της S100B στον ορό των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ ως προς την πρόγνωση του εξαιρετικά δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος.**

Με βάση τα αναλυτικά χαρακτηριστικά της καμπύλης παρατηρήθηκε ότι με όριο τα 10,51 ng/ml η S100B ορού επιδεικνύει 100% ευαισθησία και 93,9% ειδικότητα για την πρόβλεψη ανεπιθύμητης νεογνικής έκβασης ενώ με όριο τα 17,74 ng/ml, 75% ευαισθησία και 100% ειδικότητα.

Ως εκ τούτου, η συγκέντρωση της S100B στον ορό των πρόωρων νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ, παρουσιάζει εξαιρετική προγνωστική αξία και μπορεί να αποτελέσει τον πρώτο κλινικά χρήσιμο βιοδείκτη αναγνώρισης των πρόωρων νεογνών υψηλού κινδύνου να αναπτύξουν σοβαρού βαθμού εγκεφαλική αιμορραγία ή να αποβιώσουν.

9. Συζήτηση - Συμπεράσματα - Προοπτικές

9.1 Συζήτηση

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει βιοδείκτης ή προγνωστικό μοντέλο με ικανοποιητική αποτελεσματικότητα ως προς την έγκαιρη ανίχνευση των πρόωρων νεογνών που θα αναπτύξουν κάποιου τύπου και βαθμού εγκεφαλική βλάβη μετά τη γέννηση[150]. Επίσης, οι απεικονιστικές μέθοδοι όπως η υπερηχογραφική αξιολόγηση του εγκεφάλου και η μαγνητική τομογραφία δεν προσφέρουν ικανοποιητική προγνωστική αξία κατά τις πρώτες κρίσιμες ημέρες της ζωής των πρόωρων νεογνών. Το υπερηχογράφημα εγκεφάλου θεωρείται ως ο "χρυσός κανόνας" για τη διάγνωση, αλλά όχι την πρόβλεψη, της ΠΛ και της ΕΑ, ειδικά στα πρόωρα νεογνά[67,77]. Επιπλέον, η μαγνητική τομογραφία έχει αποδειχθεί ότι προσδιορίζει με ακρίβεια τον βαθμό της εγκεφαλικής βλάβης στην περίπτωση της ΠΛ, συνεισφέροντας στην πρόγνωση δυσμενών νευροαναπτυξιακών διαταραχών στη μετέπειτα ζωή. Ωστόσο, παρουσιάζει και αυτή περιορισμένη προγνωστική αξία τις πρώτες ημέρες ζωής στα πρόωρα νεογνά[223].

Ο έγκαιρος εντοπισμός των πρόωρων νεογνών που αργότερα θα αναπτύξουν εγκεφαλική βλάβη είναι κρίσιμος, καθώς η πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση θα μπορούσε να μειώσει τις ανεπιθύμητες εκβάσεις και να βελτιώσει τα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα. Η προγνωστική αξία πολυάριθμων βιοδεικτών έχει διερευνηθεί διεξοδικά, κανένας ωστόσο δεν έχει προς το παρόν αποδειχθεί χρήσιμος στην κλινική πράξη. Η GFAP, παρότι έχει μελετηθεί σε άλλους πληθυσμούς ασθενών με εγκεφαλική βλάβη παρουσιάζοντας αισιόδοξα αποτελέσματα, εμφανίζει περιορισμένα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της στα πρόωρα νεογνά[101-103]. Αντιθέτως, η S100B φαίνεται να αποτελεί έναν πολύ ελπιδοφόρο βιοδείκτη για την έγκαιρη ανίχνευση πρόωρων νεογνών υψηλού κινδύνου να αναπτύξουν εγκεφαλική βλάβη, χωρίς όμως να έχει προς το παρόν διευκρινιστεί ποιό βιολογικό υλικό (ορός, ούρα, σίελος κλπ) είναι το πλέον κατάλληλο για τον σκοπό αυτό.

Στην παρούσα μελέτη, φάνηκε ότι τα **επίπεδά ορού της GFAP πρόωρων νεογνών (<34 εβδ) που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλαβή τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής**, είναι αυξημένα αλλά όχι σημαντικά, σε σύγκριση με εκείνα των νεογνών της ομάδας ελέγχου, τα οποία δεν παρουσίασαν ευρήματα ενδεικτικά εγκεφαλικής βλάβης. Μια αξιοσημείωτη παρατήρηση αποτελεί το γεγονός ότι μεγάλος αριθμός νεογνών και στις δύο ομάδες εμφάνισε επίπεδα ορού GFAP μή ανιχνεύσιμα με τη συγκεκριμένη μέθοδο μέτρησης. Εντοπίστηκε ωστόσο ένα στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανιχνεύσιμων επιπέδων GFAP τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής στα νεογνά με εγκεφαλική βλάβη (93%, 96.5% και 96.5% για τις τρεις πρώτες μέρες), συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (65%, 80% και 80% αντίστοιχα). Ο συνδυασμός των δύο αυτών ευρημάτων υποδεικνύει ότι η GFAP στον ορό των πρόωρων νεογνών μπορεί να έχει στο μέλλον κάποια αξία ως προς την πρόγνωση της εγκεφαλικής βλάβης, απαιτείται ωστόσο η ανάπτυξη και χρήση πιο ευαίσθητων μεθοδολογιών με μικρότερο όριο ανίχνευσης.

Τα παραπάνω ευρήματα διαφέρουν μερικώς από αυτά των Stewart et al[101], οι οποίοι, σε μια από τις λίγες μελέτες της GFAP σε πρόωρα νεογνά, ανίχνευσαν σημαντικές διαφορές μεταξύ φυσιολογικών νεογνών και νεογνών με εγκεφαλική βλάβη, όχι μόνο με βάση το όριο ανίχνευσης της μεθόδου (ποιοτική ανάλυση διαφοράς συχνοτήτων), αλλά και σε ποσοτικό επίπεδο (ποσοτική ανάλυση διαφοράς μέσων τιμών). Ωστόσο, η ομάδα-ασθενών αυτής της μελέτης, συνίστατο από νεογνά είτε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (<1500γρ) είτε χαμηλού βάρους γέννησης (1500-2500γρ) με συνοδό «υποψία νευρολογικής νοσηρότητας κατά τη γέννηση, που αφορούσε παρατεταμένη υποτονία ή σπασμούς». Ως εκ τούτου, η μελέτη έλαβε χώρα σε έναν επιλεκτικό παθολογικό νεογνικό πληθυσμό που διατρέχει ήδη υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη εγκεγαλικής βλάβης με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά και την κλινική συμπτωματολογία, σε αντίθεση με τη δική μας μελέτη που έλαβε χώρα σε γενικό πληθυσμό πρόωρων νεογνών.

Ενισχυτικό του συμπεράσματος ότι η GFAP φαίνεται προς το παρόν να μην προσφέρει ιδιαίτερη βοήθεια στην έγκαιρη ανίχνευση των νεογνών εκείνων που θα αναπτύξουν εγκεφαλική βλάβη είναι και η παρατήρηση ότι τα νεογνά

που απεβίωσαν (n=5) δεν παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις GFAP στον ορό τους σε σύγκριση με τα νεογνά-μάρτυρες ή με τα υπόλοιπα νεογνά-ασθενείς. Αν και τα επίπεδα της GFAP ήταν περισσότερο αυξημένα σε αυτά τα πέντε νεογνά σε σύγκριση με τα νεογνά-μάρτυρες, ειδικά κατά τη διάρκεια της 2ης ημέρας ζωής (p=0,086), φαίνεται ότι η GFAP έχει είτε περιορισμένη αξία στην πρόγνωση της εγκεφαλικής βλάβης σε γενικό πληθυσμό πρόωρων νεογνών είτε δεν είναι τόσο αποτελεσματική όσο άλλοι βιοδείκτες, όπως η S100B.

Πλεονέκτημα της μελέτης μας επιπροσθέτως αποτελεί το γεγονός ότι οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά τόσο ως προς τη συχνότητα επιπλοκών προ και μετά του τοκετού, όπως της προεκλαμψίας και της βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας όσο και ως προς τις θεραπευτικές παρεμβάσεις στην έγκυο και το νεογνό, όπως η χορήγηση θειϊκού μαγνησίου και κορτικοστεροειδών προ του τοκετού και η ανάγκη για καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση μετά τον τοκετό. Είναι γνωστό για παράδειγμα, ότι η χορήγηση θειϊκού μαγνησίου και κορτικοστεροειδών προγεννητικά είναι ισχυροί προστατευτικοί παράγοντες τόσο για την εγκεφαλική βλάβη όσο και για την βρογχοπνευμονική δυσπλασία και επομένως σημαντική διαφορά ως προς αυτούς τους παράγοτες μεταξύ των δύο ομάδων υπό μελέτη, θα μπορούσε να επηρεάσει τα επίπεδα όχι μόνο της GFAP αλλά και οποιουδήποτε άλλου βιοχημικού δείκτη. Αξίζει να σημειωθεί, ότι το νευροπροστατευτικό αποτέλεσμα από την προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών υπό την μορφή της βηταμεθαζόνης, επισημάνθηκε και στη μελέτη των Stewart et al, όπως και στη δική μας. Συγκεκριμένα δείξαμε ότι νεογνά που οι μητέρες τους έλαβαν προγεννητικά βηταμεθαζόνη εμφάνισαν συχνότερα χαμηλού βαθμού ΠΛ, σε αντίθεση με τα νεογνά εκείνα των οποίων οι μητέρες δεν έλαβαν προγεννητικά βηταμεθαζόνη και εμφάνισαν συχνότερα ΕΑ και νεογνικό θάνατο.

Εν συνεχεία, στην παρούσα μελέτη, **όσον αφορά την S100B**, αποδείχθηκε ότι τα επίπεδά της στον ορό τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής είναι σημαντικά αυξημένα σε πρόωρα νεογνά που αργότερα θα αναπτύξουν εγκεφαλική βλάβη, με τη μορφή της ΠΛ ή της ΕΑ. Το εύρημα αυτό, συμφωνεί με προηγούμενες μελέτες όπως αυτή των Zhou et al[116] που ανέφεραν αυξημένα

επίπεδα S100B στον ορό πρόωρων νεογνών με ΠΛ ή ΕΑ σε σύγκριση με νεογνά-μάρτυρες κατά τις πρώτες ημέρες της ζωής. Οι Huang et al[113] ανέφεραν επίσης παρόμοια αποτελέσματα, με σημαντικές διαφορές μεταξύ των νεογνών-μαρτύρων και των νεογνών με ΠΛ, κατά τη διάρκεια των πρώτων επτά ημερών ζωής. Όμως, σε αντίθεση με τη δική μας μελέτη, τα επίπεδα της S100B εμφάνισαν ανοδική τάση με την πάροδο των ημερών, ενώ εμείς διαπιστώσαμε πτωτική τάση με την πάροδο των ημερών, με την κορύφωσή τους να παρατηρείται την 7η ημέρα. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η «αύξηση της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης και των επιπέδων της S100B διάρκειας άνω των 7 ημερών θα μπορούσε να προκαλέσει φτωχή πρόγνωση», ως προς την νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των νεογνών.

Ανάλογα με τα δικά μας αποτελέσματα καταγράφηκαν και στις μελέτες των Chiang et al[114], οι οποίοι ανέφεραν ότι «μια αύξηση της συγκέντρωση της S100B στον ορό συνδέεται έντονα με ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη στα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά», ενώ οι Efstathiou et al[115] ακολούθως, σημείωσαν ότι «η S100B ορού ήταν αυξημένη την πρώτη μέρα ζωής στα πρόωρα νεογνά που αργότερα ανέπτυξαν III-IV βαθμού ΕΑ, κυστική ΠΛ ή έμφρακτο». Τέλος, στην πιο πρόσφατη μελέτη του 2020, οι Bouvier et al[121] έδειξαν ότι η S100B του ομφαλοπλακουντιακού αίματος μπορούσε να διαφοροποιήσει τα νεογνά με νευρολογικές επιπλοκές και χωρίς, με ευαισθησία 45,5% και ειδικότητα 88,9% (p=0,006), ενώ στην μελέτη των Lu et al[120], η S100B του ομφαλοπλακουντιακού αίματος ήταν καλύτερος προγνωστικός δείκτης της εγκεφαλικής βλάβης, συγκριτικά με την S100B στο αμνιακό υγρό. Αξίζει να αναφερθεί ωστόσο ότι υπάρχει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ παρόμοιων μελετών που διερευνούν τον βιοδείκτη S100B και της δικής μας, όσον αφορά τον υπό μελέτη πληθυσμό, αφού ο τύπος ή ο βαθμός της εγκεφαλικής βλάβης των νεογνών ποικίλει. Το γεγονός αυτό καθιστά πολλές φορές δύσκολη την απευθείας σύγκριση των διαφορετικών μελετών και ακόμα δυσκολότερη την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την προγνωστική αξία της S100B.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης το γεγονός ότι η S100B έχει διερευνηθεί εκτός από τον ορό και σε αλλά βιολογικά υγρά, όπως είναι το ΕΝΥ, τα ούρα

και η σίελος. Το 2001, οι Whitelaw et al[117] έδειξαν ότι τα επίπεδα της S100B στο ΕΝΥ ήταν υψηλότερα σε πρόωρα νεογνά με μεθαιμορραγική κοιλιακή διάταση σε σύγκριση με τα νεογνά-μάρτυρες. Στις μέρες μας, η αξιολόγηση της S100B στο ΕΝΥ έχει προοδευτικά εγκαταλειφθεί λόγω της δυσκολίας διαδοχικών δειγμάτων. Στη μελέτη των Sannia et al[119], τα επίπεδα της S100B στα ούρα πρόωρων νεογνών των οποίων οι μητέρες είχαν λάβει προγεννητικά γλυκοκορτικοειδή «διέφεραν κατά τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση», το οποίο υποδήλωνε τον νευροπροστατευτικό ρόλο του πλήρους σχήματος κορτικοστεροειδών προγεννητικά. Επιπλέον, οι Gazzolo et al[118], ανίχνευσαν την S100B στην σίελο τελειόμηνων και πρόωρων νεογνών, με τα επίπεδα της «να παρουσιάζουν μια προοδευτική μείωση προς το τέλος της κύησης», υποδηλώνοντας τη χρησιμότητα της σιέλου στην κλινική παρακολούθηση των επιπέδων της S100B και κατά συνέπεια, του κινδύνου για ανάπτυξη εγκεφαλικής βλάβης, το οποίο βέβαια πρέπει να τεκμηριωθεί και από άλλες μελλοντικές μελέτες της S100B που θα χρησιμοποιήσουν ως βιολογικό υγρό την σίελο.

Παρότι όμως οι παραπάνω μελέτες έχουν δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς τη χρήση της S100B σε διαφορετικά βιολογικά υλικά για την πρόγνωση της εγκεφαλικής βλάβης, φαίνεται ότι η μελέτη της στον ορό των πρόωρων νεογνών μπορεί να προσφέρει τα πιο αξιόπιστα αποτελέσματα χωρίς επιπλέον ταλαιπωρία των νεογνών, αφού μπορεί να συνδυαστεί με την ανάλυση άλλων αιματολογικών εξετάσεων. Το γεγονός αυτό, επιβεβαιώθηκε και με βάση τα αποτελέσματα της λογιστικής παλινδρόμησης που ανέδειξε την S100B κατά την εισαγωγή των νεογνών στη ΜΕΝΝ ως τον πλέον ισχυρό προγνωστικό παράγοντα του δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος όπως ο νεογνικός θάνατος ή η εγκεφαλική αιμορραγία II-IV βαθμού. Η ανάλυση επίσης με βάση την καμπύλη ROC έδωσε εξαιρετικά αποτελέσματα ως προς την προγνωστική αξία της S100B την πρώτη ημέρα ζωής, παρέχοντας ένα συγκεκριμένο όριο (10,51 ng/ml) με βάση το οποίο να είναι δυνατή η ανίχνευση των νεογνών εκείνων σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος (100% ευαισθησία και 93,9% ειδικότητα). Το αποτέλεσμα αυτό είναι σε πλήρη αντιστοιχία με αυτό από τους Chiang et al.[114], οι οποίοι πρότειναν ένα παρόμοιο όριο αναφοράς (1μg/ml)

για την πρόγνωση της ισχαιμικής εγκεφαλικής βλάβης πρόωρων νεογνών (<33 εβδομάδες) επιδεικνύοντας ευαισθησία της τάξης του 93,8% και ειδικότητα 90,5%. Με βάση λοιπόν τα ευρήματα της μελέτης μας, αλλά και αυτά προγενέστερων μελετών, κρίνεται σκόπιμη η διενέργεια επιπλέον προοπτικών μελετών, προκειμένου να καθοριστούν τα όρια αναφοράς στον γενικό πληθυσμό των πρόωρων νεογνών καθώς επίσης να επιβεβαιωθεί η προγνωστική της αξία ως προς την έγκαιρη ανίχνευση των νεογνών εκείνων που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος.

Συμπερασματικά, αν και η μελέτη μας είχε κάποια πλεονεκτήματα, όπως η προοπτική διαχρονική μεθοδολογία της με επαναλαμβανόμενα δείγματα αλλά και η σαφώς καθορισμένη παθολογία εγκεφαλικής βλάβης στην ομάδα-ασθενών, με νεογνά που παρουσίασαν είτε ΠΛ είτε ΕΑ, αλλά όχι συνύπαρξη αυτών, είχε εντούτοις και κάποιους περιορισμούς. Ένας κύριος περιορισμός, ήταν ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων και στις δυο ομάδες της μελέτης, κάτι που θα μπορούσε να εξηγήσει την απουσία στατιστικά σημαντικών διαφορών της GFAP μεταξύ των δύο ομάδων. Παρόλα αυτά, οι διαφορές φαίνονται να είναι περιορισμένες ιδιαιτέρως αν λάβουμε υπόψιν την σημαντική διαφορά στα επίπεδα ορού της S100B μεταξύ των ομάδων. Συνεπώς, η αποτελεσματικότητα της GFAP ως πρώιμου βιοδείκτη ανίχνευσης πρόωρων νεογνών υψηλού κινδύνου να αναπτύξουν εγκεφαλική βλάβη είναι πιθανώς περιορισμένη.

Άλλος περιορισμός ήταν ο ιδιαίτερα μικρός αριθμός νεογνών με ανεπιθύμητο περιγεννητικό αποτέλεσμα, όπως θάνατος ή ΕΑ II-IV βαθμού. Ωστόσο, οι διαφορές κατά τη διάρκεια και των τριών πρώτων ημερών ζωής, ήταν εκσεσημασμένες ως προς τα επίπεδα της S100B, ειδικότερα όσο αυξανόταν η βαρύτητα της εγκεφαλικής βλάβης. Τέλος, τα νεογνά που ανέπτυξαν ΠΛ, τα περισσότερα είχαν χαμηλού βαθμού, ενώ εκείνα που ανέπτυξαν ΕΑ, εμφάνισαν συνηθέστερα μετρίου έως υψηλού βαθμού εγκεφαλική βλάβη, γεγονός που εξηγεί γιατί τα σημαντικά υψηλότερα επίπεδα S100B βρέθηκαν στα νεογνά με ΕΑ αντί με ΠΛ, καθιστώντας την οποιαδήποτε σύγκριση μεταξύ των ομάδων δύσκολη.

Συνοπτικά, η δυνατότητα πρόβλεψης της εγκεφαλικής βλάβης σε πρόωρα νεογνά λίγο μετά τη γέννηση, θα προσφέρει στο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό την ικανότητα για έγκαιρη και πρώιμη παρέμβαση με στόχο την βελτίωση των νευροαναπτυξιακών εκβάσεων των νεογνών. Επίσης, πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψη τα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα οφέλη της «νευροπροστατευτικής φροντίδας» για τα νεογνά με εγκεφαλική βλάβη.

Οι στρατηγικές που περιλαμβάνονται στη «νευροπροστατευτική φροντίδα» δίνουν την ευκαιρία στους γονείς, τους σταθερούς φροντιστές του νεογνού, να μάθουν να αλληλεπιδρούν ποιοτικά, ενσωματώνοντας αναπτυξιακά υποστηρικτικές προσεγγίσεις στη φροντίδα του νεογνού. Η ένταξη της οικογένειας στην καθημερινή φροντίδα του νεογνού, θα ενισχύσει ακόμα στο να μεταφερθεί η εγγύτητα αυτή στο σπίτι, μετά την έξοδο του νεογνού από τη ΜΕΝΝ, σαν μια φυσική εξέλιξη[208]. Επιπλέον η σχέση που αναπτύσσεται μεταξύ της διεπιστημονικής ομάδας και της οικογένειας, είναι μια σχέση συνεργασίας, επικοινωνίας και εμπιστοσύνης που θα ωφελήσει την συνολική ευημερία του νεογνού. Ο αφουγκρασμός των αναγκών των γονέων, η εκπαίδευσή τους και η συμπερίληψη τους στο πλάνο φροντίδας του νεογνού από τους ΕΥ, προσδίδει στους γονείς συναισθήματα αυτοπεποίθησης, αυτονομίας και αποφασιστικότητας, το οποίο θα οδηγήσει στην ταχύτερη ανάληψη των ευθυνών του γονεϊκού τους ρόλου και άρα στη μείωση των ημερών παραμονής του νεογνού στη ΜΕΝΝ.

Η υιοθέτηση πρακτικών «νευροπροστατευτικής φροντίδας» από τους ΕΥ των ΜΕΝΝ, έχει συσχετιστεί επιπλέον θετικά με μείωση της ανάγκης μηχανικού αερισμού, χορήγησης οξυγόνου και διάρκειας ημερών νοσηλείας στη ΜΕΝΝ, καθώς επίσης και με ταχύτερη αύξηση του σωματικού βάρους των νεογνών. Τα παραπάνω έχουν σαφές αντίκτυπο πρώτον στους ΕΥ, οι οποίοι νιώθουν ικανοποίηση για τη φροντίδα που παρέχουν και δεύτερον, στα νεογνά όπου μειώνεται ο κίνδυνος μακροπρόθεσμων νευροαναπτυξιακών διαταραχών και ελαττώνεται η νοσηρότητά τους[206]. Τα ανωτέρω, επηρεάζουν και έμμεσα την οικονομία μιας χώρας αφού είναι γνωστό πόσο δαπανηρή είναι η νοσηλεία ενός νεογνού σε ΜΕΝΝ αλλά και πόσο υψηλό είναι το κοινωνικό και οικονομικό κόστος για τα άτομα που πάσχουν από νευροαναπτυξιακές

διαταραχές.

Επομένως, η «νευροπροστατευτική φροντίδα», πέρα από την υποστήριξη του αναπτυσσόμενου νεογνικού εγκεφάλου και την προστασία του νεογνού από το νευρωνικό τραυματισμό, χαρακτηρίζεται και από οφέλη τα οποία επεκτείνονται πέραν του περιβάλλοντος της ΜΕΝΝ, σε οικονομικό και κοινωνικό επίπεδο. Η καθιέρωση πρωτοκόλλων «νευροπροστατευτικής φροντίδας» και η εκπαίδευση των ΕΥ πάνω σε αυτή, θα μειώσει την επιζήμια επίδραση της νεογνικής προωρότητας και νοσηρότητας στο οικονομικό σύστημα του κράτους. Τέλος, η επανένωση της οικογένειας, η ενδυνάμωση του θεσμού της και η δημιουργία θετικών γονεϊκών εμπειριών αποτελεί ακλόνητο θεμέλιο μιας κοινωνίας.

9.2 Συμπεράσματα

Με βάση τα αποτελέσματα της έρευνας μας προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα:

GFAP

1. Τα επίπεδά της GFAP στον ορό πρόωρων νεογνών (<34 εβδ) τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής είναι αυξημένα, αλλά όχι σημαντικά, σε σχέση με εκείνα που θα αναπτύξουν αργότερα εγκεφαλική βλάβη.
2. Μεγάλος αριθμός νεογνών και στις δύο ομάδες εμφάνισε επίπεδα ορού GFAP μή ανιχνεύσιμα με την συγκεκριμένη μέθοδο μέτρησης. Εντοπίστηκε ένα στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό μη ανιχνεύσιμων επιπέδων GFAP τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής, στα νεογνά με εγκεφαλική βλάβη συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

S100B

1. Τα επίπεδά της S100B στον ορό πρόωρων νεογνών (<34 εβδ) τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής είναι σημαντικά αυξημένα σε εκείνα που θα αναπτύξουν αργότερα εγκεφαλική βλάβη.

2. Τα επίπεδα της S100B στον ορό αυξάνονται αναλόγως της βαρύτητας της εγκεφαλικής βλάβης.
3. Τα επίπεδα της S100B εμφανίζουν σταδιακή πτωτική τάση με την πάροδο των ημερών.
4. Η S100B στον ορό κατά την πρώτη ημέρα ζωής μπορεί να διακρίνει αποτελεσματικά τα πρόωρα νεογνά που θα αναπτύξουν αργότερα ένα δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα, όπως είναι ο θάνατος ή η εγκεφαλική αιμορραγία II-IV βαθμού.

Περιγεννητικοί Παράγοντες

1. Τα πρόωρα νεογνά που δεν ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη εμφάνισαν σημαντικά αυξημένα:
    - ποσοστά ΝΕΚ κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ
    - επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (K/μL) κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ
2. Τα πρόωρα νεογνά που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη εμφάνισαν σημαντικά αυξημένα:
    - αρτηριακό pH κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ
    - αρτηριακό έλλειμμα βάσης κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ
    - αρτηριακό γαλακτικό οξύ (mmol/L) κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΝΝ
    - αριθμό νεογνικού θανάτου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ
    - ποσοστό εμφάνισης σπασμών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ
3. Η προγεννητική χορήγηση βηταμεθαζόνης προστατεύει τα πρόωρα νεογνά από εγκεφαλική αιμορραγία.

9.3 Προοπτικές

Στη μελέτη μας ερευνήσαμε τις πιθανές μεταβολές της συγκέντρωσης της **GFAP** και της **S100B** στον ορό 58 πρόωρων νεογνών τις πρώτες τρεις ημέρες

ζωής. Ο πληθυσμός μας περιελάμβανε πρόωρα νεογνά με εγκεφαλική βλάβη (n=29) και χωρίς (n=29). Παρ' όλα τα σημαντικά ευρήματα και συμπεράσματα της μελέτης μας, η διερεύνηση της **προγνωστικής αξίας της GFAP** και της **S100B** ως δείκτες πρώιμης ανίχνευσης της εγκεφαλικής βλάβης σε πρόωρα νεογνά, θα μπορούσε να εξελιχθεί περαιτέρω. Πιθανές μελλοντικές κατευθύνσεις πάνω στην έρευνά μας είναι οι εξής:

1. Η διενέργεια μεγαλύτερων προοπτικών μελετών με συλλογή πολλαπλών δειγμάτων ορού από πρόωρα νεογνά που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη, ιδιαίτερα σοβαρού βαθμού έτσι ώστε:

   α) να επιβεβαιωθεί η **στατιστικά σημαντική μεταβολή** της συγκέντρωσης της **GFAP** στη συγκεκριμένη ομάδα νεογνών, αφού προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η GFAP ορού έχει επαρκή προγνωστική αξία σε επιλεγμένο πληθυσμό πρόωρων νεογνών που αργότερα θα αναπτύξει εγκεφαλική βλάβη.

   β) να αξιολογηθεί η **GFAP** ως ένας από τους πιθανούς νέους βιοδείκτες δημιουργίας ενός αποτελεσματικού προγνωστικού μοντέλου της εγκεφαλικής βλάβης.

2. Η μέτρηση των επιπέδων και της μεταβολής της **GFAP** και της **S100B προοπτικά** σε άλλα βιολογικά υγρά πρόωρων νεογνών, όπως ούρα ή σίελος.

3. Η πιθανή συσχέτιση της συγκέντρωσης της **GFAP** και της **S100B** με τις συγκεντρώσεις άλλων βιοχημικών δεικτών ενδεικτικών εγκεφαλικής βλάβης.

4. Η μέτρηση των επιπέδων και της μεταβολής της **GFAP** και της **S100B** σε τελειόμηνα νεογνά με υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια.

5. Η δημιουργία **πρωτοκόλλου νευροπροστατευτικής φροντίδας με επίκεντρο το νεογνό και την οικογένεια, για πρόωρα νεογνά υψηλού**

κινδύνου να αναπτύξουν εγκεφαλική βλάβη, προσαρμοσμένου στα δεδομένα των ΜΕΝΝ της Ελλάδας.

6. Η αξιολόγηση της μεταβολής των επιπέδων της **GFAP** και της **S100B** σε πρόωρα νεογνά υψηλού κινδύνου να αναπτύξουν εγκεφαλική βλάβη **ύστερα από παροχή ή μη νευροπροστατευτικής φροντίδας** που θα βασίζεται στο ανώτερο πρωτόκολλο.

7. Η διερεύνηση της επίδρασης της **νευροπροστατευτικής φροντίδας σε κοινωνικό επίπεδο και οικονομικό επίπεδο.**

8. Η δημιουργία εκπαιδευτικού προγράμματος για επαγγελματίες υγείας που εργάζονται σε ΜΕΝΝ σχετικά με τη **νευροπροστατευτική φροντίδα νεογνού με επίκεντρο την οικογένεια, με σκοπό:**

   α) **τη βελτίωση της νευροαναπτυξιακής έκβασης** των πρόωρων νεογνών

   β) **τη μείωση της διάρκειας παραμονής των νεογνών στη ΜΕΝΝ**

   γ) **την αύξηση των θετικών εμπειριών και της ικανοποίησης των γονέων**

   δ) τη μείωση συχνών διαταραχών που αντιμετωπίζουν γονείς που νοσηλεύονται τα νεογνά τους σε ΜΕΝΝ, όπως η κατάθλιψη, το μετατραυματικό στρες και οι αγχώδεις διαταραχές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D at al, Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis, Lancet Glob Health. 2019 Jan;7(1): e37-e46.
2. Euro-Peristat Project. European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015. November 2018. Available at www.europeristat.com
3. Cutland C , Lackritz E, Mallett-Moore T et al, Low birth weight: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data, Vaccine 35 (2017): 6492–6500.
4. Quinn JA, Munoz F, Gonik B et al, Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data, Vaccine 34 (2016): 6047–6056.
5. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. et al, New Ballard Score, expanded to include some premature infants, J Pediatr 1991;119:417.
6. Gomella TL, Neonatology, 7th ed, McGraw Hill Education, 2013.
7. Jaeusch William H, Avery Ellen M, Avery's εγχειρίδιο νεογνολογίας, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης, 2005.
8. Soltani M, Tabatabaee HR, Saeidinejat S, Eslahi M, Yaghoobi H, Mazloumi E et al, Assessing the risk factors before pregnancy of preterm births in Iran: a population-based case-control study, BMC Pregnancy and Childbirth Volume 19, Article number: 57 (2019)
9. Αντσακλής Α, Μαιευτική και Γυναικολογία, Β' Έκδοση, Εκδόσεις Παρισιάνου, 2011.
10. Schleussner E, The prevention, diagnosis and treatment of premature labor, Dtsch Arztebl Int 2013; 110(13): 227–36.
11. Σιαχανίδου Τ, Νευροαναπτυξιακή έκβαση πρόωρων νεογνών, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής (2014), 31(3): 272-277.
12. Myers E, Ment LR. Long-term outcome of preterm infants and the role of neuroimaging. Clin Perinatol 2009, 36:773−789.

13. Sadler T, Langman's Essential Medical Embryology, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
14. Volpe JJ, Neurology of the Newborn 5, Philadelphia, PA: Elsevier; 2008.
15. Volpe JJ, The encephalopathy of prematurity − brain injury and impaired brain development inextricably intertwined. Semin Pediatr Neurol 2009, 16:167−178.
16. Volpe JJ, Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant, Pediatr Res. 2001 Nov;50(5): 553-62.
17. Van Tilborg E, De Theije CGM, Van Hal M, Wagenaar N, de Vries LS, Benders MJ et al, Origin and dynamics of oligodendrocytes in the developing brain: Implications for perinatal white matter injury, Glia (2018) Feb;66(2): 221-238.
18. Ξύδης Β, Μελέτη με μαγνητική τομογραφία των δομών του υπερσκηνιδίου χώρου και του οπίσθιου κρανιακού βόθρου σε βρέφη με και χωρίς περικοιλιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια, διδακτορική διατριβή, Ιωάννινα, 2007.
19. Gano D, White Matter Injury in Premature Newborns, Neonatal Netw. 2016;35(2): 73-7.
20. de Vries LS, Eken P, Dubowitz LMS. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. Behav Brain Res. 1992; 49: 1–6.
21. Ahya K, Suryawanshi P, Neonatal periventricular leukomalacia: current perspectives, Research and Reports in Neonatology (2018), downloaded from https://www.dovepress.com
22. Back SA, White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms, Acta Neuropathol. 2017 Sep;134(3): 331-349.
23. Novak CM, Ozen M, Burd I, Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention and Outcomes, Clin Perinatol. 2018 Jun;45(2): 357-375.
24. Ancel PY, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J et al, Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study, JAMA Pediatr. 2015 Mar;169(3): 230-8.
25. Romero-Guzman GJ, Lopez-Munoz F. Prevalence and risk factor for periventricular leukomalacia in preterm infants. A systematic review. Rev Neurol. 2017;65(2): 57-62.
26. Herzog M, Cerar LK, Sršen TP, Verdenik I, Lučovnik M, Impact of risk

factors other than prematurity on periventricular leukomalacia. A population-based matched case control study, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Apr;187: 57-9.

27. Wang LW, Lin YC, Tu YF, Wang ST, Huang CC, Isolated Cystic Periventricular Leukomalacia Differs from Cystic Periventricular Leukomalacia with Intraventricular Hemorrhage in Prevalence, Risk Factors and Outcomes in Preterm Infants, Neonatology. 2017;111(1): 86-92.
28. American Academy of Pediatrics, Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the Use of Human Milk. Pediatrics. 2012 Mar 1;129(3): e827-41.
29. Gibertoni D, Corvaglia L, Vandini S, Rucci P, Savini S, Alessandroni R et al, Positive effect of human milk feeding during NICU hospitalization on 24 month neurodevelopment of very low birth weight infants: an Italian cohort study, PLoS One. 2015 Jan 15;10(1): e0116552.
30. Kotey FO, Spatz DL, White matter injury in preterm infants: could human milk play a role in its prevention? Adv Neonatal Care. 2013 Apr;13(2): 89-94; quiz 95-6.
31. Elitt CM, Rosenberg PA, The challenge of understanding cerebral white matter injury in the premature infant, Neuroscience. 2014 Sep 12;276: 216-38.
32. Mc Nally MA, Soul JS, Pharmacologic Prevention and Treatment of Neonatal Brain Injury, Clin Perinatol. 2019 Jun;46(2): 311-325.
33. van Tilborg E, Heijnen CJ, Benders MJ, van Bel F, Fleiss B, Gressens P et al, Impaired oligodendrocyte maturation in preterm infants: Potential therapeutictargets, Prog Neurobiol. 2016 Jan;136: 28-49.
34. de Kieviet JF, Oosterlaan J, Vermeulen RJ, Pouwels PJ, Lafeber HN, van Elburg RM, Effects of glutamine on brain development in very preterm children at school age. Pediatrics. 2012;130:e1121-e1127.
35. Lea CL, Smith-Collins A, Luyt K, Protecting the premature brain: current evidence-based strategies for minimising perinatal brain injury in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017 Mar;102(2): F176-F182.
36. Malaeb S, Stonestreet B, Steroids and Injury to the Developing Brain, Net Harm or Net Benefit?, Clin Perinatol. 2014 March ; 41(1): 191–208.
37. Wheeler KI, Klingenberg C, Morley CJ, et al. Volume-targeted versus

pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Neonatology 2011;100:219-27.

38. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. JAMA 2011;306: 2348–58.
39. Robinson S, Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts, J Neurosurg Pediatr. 2012 Mar;9(3): 242-58.
40. Kuperman AA, Brenner B, Kenet G, Intraventricular haemorrhage in preterm infants - can we improve outcome by addressing coagulation? J Matern Fetal Neonatal Med. 2015 Nov;28 Suppl 1: 2265-7.
41. Ballabh P, Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. Clin Perinatol. 2014 Mar;41(1): 47-67.
42. Jones RM, Clark EM, Broad K, Smit E, Outcome following preterm intraventricular haemorrhage: what to tell the parents, Paediatrics and Child Health (2018).
43. Kwang-Ryeol Kim, Sang-Won Jung, Dong-Won Kim, Risk Factors Associated with Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage in Preterm Neonates, J Korean Neurosurg Soc 56 (4): 334-337, 2014.
44. Coskun Y, Isik S, Bayram T, Urgun K, Sakarya S, Akman I, A clinical scoring system to predict the development of intraventricular hemorrhage (IVH) in premature infants, Childs Nerv Syst. 2018 Jan;34(1): 129-136.
45. Ballabh P, Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease, Pediatr Res. 2010 Jan;67(1): 1-8.
46. Poryo M, Boeckhb JC, Gortnerc L, Zemlinc M, Duppréd P, Ebrahimi-Fakharid D et al, Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants, Early Human Development 116 (2018) 1-8.
47. Szpecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, Gadzinowski J, Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-retrospective analysis of risk factors, Childs Nerv Syst (2016) 32:1399–1404.
48. Al-Mouqdad MM, Abdelrahim A, Abdalgader AT , Alyaseen N , Khalil TM et al, Risk factors for intraventricular hemorrhage in premature infants in the central region of Saudi Arabia, International Journal of Pediatrics and

Adolescent Medicine, https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2019.11.005.

49. Σούμπαση-Γρίβα Β, Νεογνολογία, Θεσσαλονίκη, Υπηρεσία Δημοσιευμάτων ΑΠΘ, 6η έκδοση, 2008.
50. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: defining the pathogenesis and pathophysiology. American Academy of Pediatrics; Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, Elk Grove Village, IL (2014).
51. Chalak L, Ferriero D, Gressens P, Molloy E, Bearer C, A 20 years conundrum of neonatal encephalopathy and hypoxic ischemic encephalopathy: are we closer to a consensus guideline?, Pediatric Research volume 86, pages 548-549 (2019).
52. Rocha-Ferreira E, Hristova M, Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischaemic Injury, Hindawi Publishing Corporation, Neural Plasticity ,Volume 2016, Article ID 4901014.
53. Florio P, Abella R, Marinoni E, Di Iorio R, Li Volti G, Galvano F et al, Biochemical markers of perinatal brain damage, Frontiers in Bioscience S2, 47-72, January 1, 2010.
54. Queensland Clinical Guidelines Steering Committee Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network , Hypoxic-ischaemic encephalopathy (HIE), February 2018.
55. Kurinczuk J, White-Koning M, Badawi N, Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy, Early Human Development, vol. 86, no. 6, pp.329-338, 2010.
56. Douglas-Escobar M, Weiss MD, Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician, JAMA Pediatr. 2015 Apr;169(4):397-403.
57. Chalak LF, Rollins N, Morriss MC, Brion LP, Heyne R, Sánchez PJ, Perinatal acidosis and hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants of 33 to 35 weeks' gestation, J Pediatr. 2012 Mar;160(3): 388-94.
58. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG, Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy, Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;(1): CD003311.
59. Dixon BJ, Reis C, Ho WM, Tang J, Zhang JH, Neuroprotective Strategies after Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy, Int J Mol Sci. 2015 Sep

15;16(9): 22368-401.

60. Gale C, Statnikov Y, Jawad S, Uthaya SN, Modi N, Neonatal brain injuries in England: population-based incidence derived from routinely recorded clinical data held in the National Neonatal Research Database, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2018;103: F301-F306.
61. Arnaez J, García-Alix A, Arca G, Valverde E, Caserío S, Moral MT et al, Incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy and use of therapeutic hypothermia in Spain, Anales de Pediatría, Volume 89, Issue 1, July 2018, Pages 12-23.
62. Gopagondanahalli KR, Li J, Fahey MC, Hunt RW, Jenkin G, Miller SL et al, Preterm Hypoxic–Ischemic Encephalopathy, Front. Pediatr. (2016) 4: 114.
63. Igboanugo S, Chen A, Mielke JG, Maternal risk factors for birth asphyxia in low-resource communities. A systematic review of the literature, J Obstet Gynaecol. 2019 Dec 11: 1-17.
64. Schump E, Neonatal Encephalopathy Current Management and Future Trends, Crit Care Nurs Clin N Am 30 (2018) 509–521.
65. Parikh P, Juul SE, Neuroprotective Strategies in Neonatal Brain Injury, J Pediatr. 2018 Jan;192: 22-32.
66. Juul S, Ferriero D, Pharmacologic Neuroprotective Strategies in Neonatal Brain Injury, Clin Perinatol 41 (2014) 119-131.
67. Hinojosa-Rodrígueza M, Harmonya T, Carrillo-Pradoa C, Van Hornb JD, Irimiab A, Torgerson C et al, Clinical neuroimaging in the preterm infant: Diagnosis and prognosis, NeuroImage: Clinical 16 (2017) 355-368.
68. Van Wezel-Meijler G, Steggerda SJ, Leijser LM. Cranial ultrasonography in neonates: role and limitations. Semin Perinatol. 2010 Feb;34(1): 28–38.
69. Plaisier A, Govaert P, Lequin MH, Dudink J, Optimal Timing of Cerebral MRI in Preterm Infants to Predict Long-Term Neurodevelopmental Outcome: A Systematic Review, Am J Neuroradiol. 2014 May 1;35(5): 841-7.
70. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. N Engl J Med. 2006;355(7): 685–694.
71. Rademaker, KJ ., Uiterwaal, CS., Beak, FJ., et al. (2005). Neonatal cranial ultrasound versus MRI and neurodevelopmental outcome at school age in

children born preterm. *Arch Dis Child Fetal et al Neonatal Ed*, 90(6): F489-493.

72. EFCNI, Dudink J, Hellström-Westas L et al., European Standards of Care for Newborn Health: Neurological monitoring in the high-risk infant: ultrasound and MRI scanning (2018).
73. Ibrahim J, Mir I, Chalak L, Brain imaging in preterm infants <32 weeks gestation: a clinical review and algorithm for the use of cranial ultrasound and qualitative brain MRI, Pediatric Research volume 84, pages 799-806 (2018).
74. Department of Pediatric Newborn Medicine, Brigham and Women's Hospital, Clinical Practice Guideline: Head Ultrasound (HUS) Screening in Premature Infants, 2016.
75. Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA. 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 58, 1726–1738 (2002).
76. Barnetta ML, Tusora N, Balla G, Chewa A, Falconera S, Aljabara P et al, Exploring the multiple-hit hypothesis of preterm white matter damage using diffusion MRI, NeuroImage: Clinical 17 (2018) 596–606.
77. Smyser CD, Wheelock MD, Limbrick DD Jr, Neil JJ, Neonatal brain injury and aberrant connectivity, Neuroimage. 2019 Jan 15;185: 609-623.
78. Rutherford M, MRI of the Neonatal Brain, Saunders Ltd, 2001
79. da Silva LF, Höefel Filho JR, Anés M, Nunes ML, Prognostic value of 1H-MRS in neonatal encephalopathy, Pediatr Neurol. 2006 May;34(5): 360-6.
80. Sorokan ST, Jefferies AL, Miller SP, Imaging the term neonatal brain, Paediatrics & Child Health, Volume 23, Issue 5, August 2018, Pages 322–328.
81. Mohan S, Rogan EA, Batty R, Raghavan A, Whitby EH, Hart AR et al, CT of the neonatal head, Clin Radiol. 2013 Nov;68(11): 1155-66.
82. Rogers EE, Hintz SR, Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants, Semin Perinatol. 2016 Dec;40(8).
83. Dorner RA, Burton VJ, Allen MC, Robinson S, Soares BP, Preterm neuroimaging and neurodevelopmental outcome: a focus on

intraventricular hemorrhage, post-hemorrhagic hydrocephalus, and associated brain injury, J Perinatol. 2018 Nov;38(11): 1431-1443.
84. Duncan AF, Matthews MA, Neurodevelopmental Outcomes in Early Childhood, Clin Perinatol 45 (2018) 377-392.
85. Keunen K, Kersbergen KJ, Groenendaal F, Isgum I, de Vries LS, Benders MJ, Brain tissue volumes in preterm infants: prematurity, perinatal risk factors and neurodevelopmental outcome: a systematic review, J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Apr;25 Suppl 1:89-100.
86. Wusthoff CJ. How to use: the neonatal neurological examination. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2013;98: 148-153.
87. Soubasi V, Mitsakis K, Sarafidis K, Griva M, Nakas CT, Drossou V, Early abnormal amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) is associated with adverse short-term outcome in premature infants, Eur J Paediatr Neurol. 2012 Nov;16(6): 625-30.
88. Soubasi V, Mitsakis K, Nakas CT, et al. The influence of extrauterine life on the aEEG maturation in normal preterm infants. Early Hum Dev 2009;85: 761e5.
89. Bowen JR, Paradisis M, Shah D. Decreased aEEG continuity and baseline variability in the first 48 hours of life associated with poor short-term outcome in neonates born before 29 weeks gestation. Pediatr Res 2010;67: 538e44
90. Pavlidis E, Lloyd RO, Boylan GB, EEG - A Valuable Biomarker of Brain Injury in Preterm Infants, Dev Neurosci. 2017;39(1-4): 23-35.
91. Fogtmann PE, Plomgaard ME, Greisen G, Gluud C, Prognostic Accuracy of Electroencephalograms in Preterm Infants: A Systematic Review, Pediatrics February 2017, 139 (2) e20161951.
92. Μητσάκης Κ, Το a-ηλεκτροεγκεφαλογράφημα στα πρόωρα νεογνά και η συμβολή του στην ανίχνευση των εγκεφαλικών διαταραχών, διδακτορική διατριβή ΑΠΘ, 2010.
93. Hinojosa-Rodrígueza M, Harmonya T, Carrillo-Pradoa C, Van Hornb DJ, Irimiab A, Torgersonb C et al, Clinical neuroimaging in the preterm infant: Diagnosis and prognosis, NeuroImage: Clinical 16 (2017) 355–368.
94. Van't Hooft J, van der Lee JH, Opmeer BC, Aarnoudse-Moens CS, Leenders AG, Mol BW, de Haan TR, Predicting developmental outcomes

in premature infants by term equivalent MRI: systematic review and meta-analysis, Syst Rev. 2015 May 17;4: 71.

95. Parikh AN, Advanced neuroimaging and its role in predicting neurodevelopmental outcomes in very preterm infants, Semin Perinatol. 2016 December ; 40(8): 530–541.
96. Mosby, Mosby's Medical Dictionary, Elsevier eBook, 10th Edition, 2017.
97. Bersani I, Pluchinotta F, Dotta A, Savarese I, Campi F, Auriti C et al, Early predictors of perinatal brain damage: the role of neurobiomarkers, Clin Chem Lab Med. 2020 Mar 26;58(4):471-486.
98. Mir NI, Chalak FL, Serum biomarkers to evaluate the integrity of the neurovascular unit, Early Hum Dev. 2014 Oct;90(10):707-11.
99. Coulombe P, Bousquet O, Ma L, Yamada S, Wirtz D, The ins and outs of intermediate filament organizatio, Trends in Cell Biology. 2000; Vol 10: 420-428.
100. Coulombe P, Ma L, Yamada S, Wawersik M, Intermediate Filaments at a glance, J Cell Science. 2001; Vol 114: 4345-4347.
101. Stewart A, Tekes A, Huisman TA, Jennings JM, Allen MC, Northington FJ et al, Glial fibrillary acidic protein as a biomarker for periventricular white matter injury, Am J Obstet Gynecol. 2013 Jul;209(1):27.e1-7.
102. Ennen SC, Huisman AGMT, Savage JW, Northington JF, Jennings J, Everett DA et al, Glial Fibrillary Acidic Protein as a Biomarker for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Whole Body Cooling, Am J Obstet Gynecol. 2011 September ; 205(3): 251.e1–251.e7.
103. Chalak LF, Sanchez PJ, Adams-Huet B, et al. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. J Pediatr 2014;164(3): 468–74.e1.
104. Looney A-M, Ahearne C, Boylan GB and Murray DM, Glial Fibrillary Acidic Protein Is Not an Early Marker of Injury in Perinatal Asphyxia and Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. Front. Neurol. 2015 (6):264.
105. Patil UP, Mally PV, Wachtel EV, Serum biomarkers of neuronal injury in newborns evaluated for selective head cooling: a comparative pilot study, J Perinat Med. 2018 Oct 25;46(8):942-947.
106. Douglas-Escobar VM, Heaton CS, Bennett J, Young JL, Glushakova O, Xu X et al, UCH-L1 and GFAP serum levels in neonates with hypoxic–

ischemic encephalopathy: a single center pilot study, Front. Neurol., 19 December 2014.

107. Naureen I,Irfan Waheed AK, Rathore WA, Victor S, Conor Mallucci C, Goodden RJ et al, Fingerprint changes in CSF composition associated with different aetiologies in human neonatal hydrocephalus: glial proteins associated with cell damage and loss, Fluids Barriers CNS. 2013 Dec 18;10(1):34.

108. Καραβέλας Τ, Έκφραση μέσω υψηλής εξόδου (HTP), χαρακτηρισμός και μελέτη αλληλεπίδρασης διαφόρων πρωτεϊνών EF-χειρός συνδεομένων με ασβέστιο (μέλη οικογένειας S100), διδακτορική διατριβή, Ιωάννινα, 2009.

109. National Center for Biotechnology Information, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=6285 (accessed 12 March 2020)

110. Bersani I, Auriti C, Ronchetti MP, Prencipe G, Gazzolo D, Dotta A, Use of early biomarkers in neonatal brain damage and sepsis: state of the art and future perspectives, Biomed Res Int. 2015;2015:253520.

111. Serpero LD, Pluchinotta F, Gazzolo D, The clinical and diagnostic utility of S100B in preterm newborns. Clin Chim Acta. 2015; 444:193-8.

112. Douglas-Escobar M, Weiss MD, Biomarkers of brain injury in the premature infant. Front Neurol. 2013; 3:185.

113. Huang ZR, Zhang YG, Zhang JF, Su YM, Peng LQ, Ya N, Relation between prognosis and changes of MBP and S100B in premature infants with periventricular leukomalacia. Genet Mol Res. 2015; 14(2):4338-43.

114. Chiang ML, Chen WY, Yang YC, Jeng MJ, Elevation of serum S100 protein concentration as a marker of ischemic brain damage in extremely preterm infants. J Chin Med Assoc. 2015; 78(10):610-6

115. Efstathiou N, Soubasi V, Koliakos G, Kyriazis G, Zafeiriou DI, Slavakis A et al, Mobilization of circulating progenitor cells following brain injury in premature neonates could be indicative of an endogenous repair process. A pilot study. HIPPOKRATIA 2015; 19 (2): 141-147.

116. Zhou W, Li W, Qu LH, Tang J, Chen S, Rong X, Relationship of plasma S100B and MBP with brain damage in preterm infants. Int J Clin Exp Med. 2015; 8(9): 16445–16453.

117. Whitelaw A, Rosengren L, Blennow M, Brain specific proteins in posthaemorrhagic ventricular dilatation. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2001; 84:F90-F91.

118. Gazzolo D, Lituania M, Bruschettini M, Ciotti S, Sacchi R, Serra G, et al, S100B protein levels in saliva: correlation with gestational age in normal term and preterm newborns. Clin Biochem. 2005; 38(3):229-33.

119. Sannia A, Risso FM, Zimmermann LG, Gavilanes AW, Vles HJ, Gazzolo D, S100B urine concentrations in late preterm infants are gestational age and gender dependent. Clin Chim Acta. 2013; 417:31-4.

120. Lu H, Huang W, Chen X, Wang Q, Zhang Q, Chang M, Relationship between premature brain injury and multiple biomarkers in cord blood and amniotic fluid. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018; 31(21):2898-2904.

121. Bouvier D, Giguère Y, Pereira B, Bernard N, Marc I, Sapin V, Cord blood S100B: reference ranges and interest for early identification of newborns with brain injury. Clin Chem Lab Med. 2020 Jan 28;58(2):285-293.

122. Costantine MM, Weiner SJ, Rouse DJ, Hirtz DG, Varner MW, Spong CY et al, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network, Umbilical cord blood biomarkers of neurologic injury and the risk of cerebral palsy or infant death. Int J Dev Neurosci. 2011; 29(8):917-22.

123. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H et al, Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. Biochem Biophys Res Commun. 1993 Apr 30;192(2):553-60.

124. Di Iorio R, Marinoni E, Lituania M, Serra G, Letizia C, Cosmi EV et al, Adrenomedullin increases in term asphyxiated newborns developing intraventricular hemorrhage. Clin Biochem. 2004 Dec;37(12):1112-6.

125. Gazzolo D, Marinoni E, Giovannini L, Letizia C, Serra G, Di Iorio R,

Circulating adrenomedullin is increased in preterm newborns developing intraventricular hemorrhage. Pediatr Res. 2001 Oct;50(4):544-7.

126. Van den Steen PE, Dubois B, Nelissen I, Rudd PM, Dwek RA, Opdenakker G, Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). Crit Rev Biochem Mol Biol 2002;37(6):375-536.

127. Kleiner DE Jr, Stetler-Stevenson WG. Structural biochemistry and activation of matrix metalloproteases. Curr Opin Cell Biol 1993;5(5):891-7.

128. Heissig B, Nishida C, Tashiro Y, Sato Y, Ishihara M, Ohki M et al. Role of neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 in tissue regeneration. Histol Histopathol 2010;25(6):765-70

129. Lv H, Wang Q, Wu S, Yang L, Ren P, Yang Y et al, Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid. Clin Chim Acta. 2015 Oct 23;450:282-97.

130. Salah MM, Abdelmawla AM, Eid RS, Hasanin MR, Mostafa AE, Abdelhameed WM, Role of Matrix Metalloproteinase-9 in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Open Access Maced J Med Sci. 2019 Jul 15; 7(13): 2114–2118.

131. Leviton A, Kuban K, O'Shea TM, Paneth N, Fichorova R, Allred EN et al, The relationship between early concentrations of 25 blood proteins and cerebral white matter injury in preterm newborns: the ELGAN study. J Pediatr. 2011 Jun;158(6):897-903.e1-5.

132. Patan S, Vasculogenesis and angiogenesis as mechanisms of vascular network formation, growth and remodeling. Journal of Neuro-Oncology (2000) 50: 1–15.

133. Poole TJ, Finkelstein E B, Cox CM, The role of FGF and VEGF in angioblast induction and migration during vascular development. Dev Dyn (2001) 220: 1-17.

134. Horowitz A, Simons M. Branching morphogenesis. Circ Res 2008; 103: 784–95.

135. Tan YF, Tang ZL, Change of vascular endothelial growth factor and nitric oxide levels in plasma and cerebrospinal fluid in newborn with hypoxic-ischemic encephalopathy. Chinese J Contemporay Pediatrics 2004;6:385-387.

136. Ergenekon E1, Gücüyener K, Erbaş D, Aral S, Koç E, Atalay Y, Cerebrospinal fluid and serum vascular endothelial growth factor and nitric oxide levels in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. Brain Dev. 2004 Aug;26(5):283-6.

137. Sweetman DU, Onwuneme C, Watson WR, Murphy JF, Molloy EJ, Perinatal Asphyxia and Erythropoietin and VEGF: Serial Serum and Cerebrospinal Fluid Responses. Neonatology. 2017;111(3):253-259.

138. Florio P, Frigiola A, Battista R, El Hadi Abdalla A , Gazzolo D, Galleri L et al, Activin A in asphyxiated full-term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. Frontiers in Bioscience E2, 36-42, January 1, 2010.

139. Florio P, Luisi S, Bruschettini M, Grutzfeld D, Dobrzanska A, Bruschettini P et al. Cerebrospinal fluid activin A measurement in asphyxiated full-term newborns predicts hypoxic ischemic encephalopathy. Clin Chem 2004;50:2386–89.

140. Florio P, Luisi S, Moataza B, Torricelli M, Iman I, Hala M et al, High urinary concentrations of activin A in asphyxiated full-term newborns with moderate or severe hypoxic ischemic encephalopathy. Clin Chem. 2007 Mar;53(3):520-2.

141. Elfarargy MS, Eltomey MA, Soliman NA, Early predictors of neonatal intraventricular hemorrhage. Electron Physician. 2017 Aug 25;9(8):4946-4951.

142. Florio P, Perrone S, Luisi S, Vezzosi P, Longini M, Marzocchi B at al, Increased plasma concentrations of activin a predict intraventricular hemorrhage in preterm newborns. Clin Chem. 2006 Aug;52(8):1516-21.

143. Florio P, Perrone S, Luisi S, Longini M, Tanganelli D, Petraglia F et al, Activin a plasma levels at birth: an index of fetal hypoxia in preterm newborn. Pediatr Res. 2003 Nov;54(5):696-700. Epub 2003 Aug 6.

144. Fiala M, Baumert M, Walencka Z, Paprotny M, Umbilical activin A concentration as an early marker of perinatal hypoxia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Oct;25(10):2098-101.

145. Mandel A, Ozdener H, Utermohlen V, Identification of Pro- and Mature Brain-derived Neurotrophic Factor in Human Saliva. Arch Oral Biol. 2009 Jul; 54(7): 689–695.

146. Καΐκη-Αστάρα Α, Άσκηση και νευροβιολογικοί μηχανισμοί της μνήμης.

Ελληνική Ιατρική. 2009; 75(2):112-123.

147. Chouthai N, Sampers N, Desai N, Smith GM, Changes in neurotrophin levels in umbilical cord blood from infant with different gestatational age and clinical conditions. Pediatri Res 2003;53:965-69.

148. Imam SS, Gad GI, Aterf SH, et al. Cord blood brain derived neurotrophic factor: diagnostic and prognostic marker in full-term newborns with perinatal asphyxia. Pak J Biol Sci 2009;12:1498-04.

149. Graham ME, Burd I, Everett DA, Northington JF, Blood Biomarkers for Evaluation of Perinatal Encephalopathy. Front. Pharmacol., 13 July 2016.

150. Wang KK, Yang Z, Zhu T, Shi Y, Rubenstein R, Tyndall JA et al, An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. Expert Rev Mol Diagn. 2018 Feb;18(2):165-180.

151. Celtik C, Acunas B, Oner N, Pala O, Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic encephalopathy. Brain Dev 2004;26:398-02.

152. Massaro AN, Chang T, Baumgart S, McCarter R, Nelson BK, Glass G, Biomarkers S100B and neuron-specific enolase predict outcome in hypothermia-treated encephalopathic newborns. Pediatr Crit Care Med. 2014;15(7):615–22.

153. Nagdyman N, Kŏmen W, Ko HK, Müller C, Obladen M, Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. Pediatrc Res 2001; 49:502-506.

154. Giuseppe D, Sergio C, Pasqua B, Giovanni VL, Salvatore C, Frigiola A et al, Perinatal Asphyxia in Preterm Neonates Leads to Serum Changes in Protein S-100 and Neuron Specific Enolase. Current Neurovascular Research, 2009, 6, 110-116.

155. Wang X, Tian X, Ma J, Zheng J, Clinical efficacy of gangliosides on premature infants suffering from white matter damage and its effect on the levels of IL-6, NSE and S100β. Exp Ther Med. 2019 Jul;18(1):63-68.

156. Lv HY, Wang QL, Chen HY, You YJ, Ren PS, Li LX2, Study on serum Tau protein level and neurodevelopmental outcome of placental abruption with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Mar 28:1-7.

157. Lv HY, Wu SJ, Gu XL, Wang QL, Ren PS, Ma Y et al, Predictive Value

of Neurodevelopmental Outcome and Serum Tau Protein Level in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. Clin Lab. 2017 Jul 1;63(7):1153-1162.

158. Okumus N, Turkyilmaz C, Onal EE, Atalay Y, Serdaroglu A, Elbeg S et al, Tau and S100B proteins as biochemical markers of bilirubin-induced neurotoxicity in term neonates. Pediatr Neurol. 2008 Oct;39(4):245-52.

159. Bishop P, Rocca D, Henley MJ, Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1): structure, distribution and roles in brain function and dysfunction. Biochem J. 2016 Aug 15; 473(16): 2453–2462.

160. Mir NI, Chalak FL, Serum biomarkers to evaluate the integrity of the neurovascular unit. Early Human Development 90 (2014) 707–711.

161. Douglas-Escobar M, Yang C, Bennett J, Shuster J, Theriaque D, Leibovici A et al, A Pilot Study of Novel Biomarkers in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Pediatr Res. 2010 Dec; 68(6): 10.1203/PDR.0b013e3181f85a03.

162. Looney AM, Walsh BH, Moloney G, Grenham S, Fagan A, O'Keeffe GW et al, Downregulation of Umbilical Cord Blood Levels of miR-374a in Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. J Pediatr. Aug 2015;167(2):269-73.e2.

163. Kenta Hyeon Tae Cho, Bing Xu, Cherie Blenkiron, Mhoyra Fraser, Emerging Roles of miRNAs in Brain Development and Perinatal Brain Injury. Front Physiol. 2019; 10: 227.

164. Γαλάρης Δ, Ελεύθερες Ρίζες και Οξειδωτικό Στρες, Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών, 2015.

165. Παπαγαλάνης Ν, Οξειδωτικό στρες και ενδογενές αντιοξειδωτικό σύστημα - Δραστικές ρίζες οξυγόνου, Ελληνική Νεφρολογία 2014; 26 (3): 151 – 194.

166. Antonio Ayala A, Muñoz FM, Argüelles S, Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. Hindawi Publishing Corporation, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, Volume 2014, Article ID 360438.

167. Del Rio D, Stewart JA, Pellegrini N, A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases; August 2005

15 (4): 316-328.

168. Kumar A, Ramakrishna SV, Basu S, Rao GR, Oxidative stress in perinatal asphyxia. Pediatr Neurol. 2008 Mar;38(3):181-5.

169. Mondal N, Bhat BV, Banupriya C, Koner BC, Oxidative stress in perinatal asphyxia in relation to outcome. Indian J Pediatr. 2010 May;77(5):515-7.

170. Panfoli I, Candiano G, Malova M, De Angelis L, Cardiello V, Buonocore G et al, Oxidative Stress as a Primary Risk Factor for Brain Damage in Preterm Newborns. Front Pediatr. 2018; 6: 369.

171. Ozsurekci Y, Aykac K. Oxidative stress related diseases in newborns. Oxid Med Cell Longev. (2016) 2016:2768365.

172. Abdel Ghany EAG, Alsharany W, Ali AA, Youness ER, Hussein JS. Anti-oxidant profiles and markers of oxidative stress in preterm neonates. Paediatr Int Child Health. 2016 May;36(2):134-40.

173. Cruse MJ, Lewis ER, Atlas of Immunology, third edition, CRC Press, USA, 2010.

174. Χαραλαμπόπουλος Κ, Μόρια Προσκόλλησης-Νέα Εργαλεία στο Γρίφο του καρκίνου, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 2008, 25 (Συμπλ 2):7-35.

175. Huseynova S, Panakhova N, Orujova P, Hasanov S, Guliyev M, Orujov A, Elevated levels of serum sICAM-1 in asphyxiated low birth weight newborns. Scientific Reports volume 4, Article number: 6850 (2015).

176. Μπαλτάς Γ, Μαρκάκης Κ, Κοτσιφάκη Ε, Αντίδραση οξείας φάσης: Κλινική σημασία και βιολογική δείκτες. Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα, Τόμος 20 (2009).

177. McAdams MR, Juul ES, The Role of Cytokines and Inflammatory Cells in Perinatal Brain Injury, Hindawi Publishing Corporation, Neurology Research International, Volume 2012, Article ID 561494.

178. Aly H, Khashaba TM, El-Ayouty M, El-Sayed O, Hasanein MB, IL-1β, IL-6 and TNF-α and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. Brain & Development 28 (2006) 178–182.

179. Liu J, Feng ZC, Increased Umbilical Cord Plasma Interleukin-1β Levels was Correlated with Adverse Outcomes of Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy. J Trop Pediatr. 2010 Jun;56(3):178-82.

180. Numis AL, Foster-Barber A, Deng X, Rogers EE, Barkovich AJ, Ferriero DM et al, Early changes in pro-inflammatory cytokine levels in neonates

with encephalopathy are associated with remote epilepsy. Pediatr Res. 2019 Nov;86(5):616-621.

181. Nelson KB, Grether JK, Dambrosia JM, Walsh E, Kohler S, Satyanarayana G, et al. Neonatal cytokines and cerebral palsy in very preterm infants. Pediatric Research. 2003;53(4):600–607.

182. Varner MW, Marshall NE, Rouse DJ, Jablonski KA, Leveno KJ, Reddy UM et al, The association of cord serum cytokines with neurodevelopmental outcomes. Am J Perinatol. 2015 Feb;30(2):115-22.

183. Mir NI, Chalak FL, Serum biomarkers to evaluate the integrity of the neurovascular unit. Early Human Development 90 (2014) 707–711.

184. Magalhães CR, Moreira MJ, Marciano Vieira LE, Rocha PN, Miranda MD, Simões e SilvaCA, Urinary Levels of IL-1β and GDNF in Preterm Neonates as Potential Biomarkers of Motor Development: A Prospective Study. Hindawi, Mediators of Inflammation, Volume 2017, Article ID 8201423.

185. Shang Y, Mu L, Guo X, Li Y, Wang L, Yang W et al, Clinical significance of interleukin-6, tumor necrosis factor-α and high-sensitivity C-reactive protein in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Exp Ther Med. 2014 Oct;8(4):1259-1262. Epub 2014 Jul 29.

186. Wu XP, Zhang LX, Shen YJ, Liu CY, Wang, ZJ, Relationship between serum inflammatory factors and neonatal brain injury. Chin. J. Neonatol. 2012 (27):180–182.

187. Šumanović-Glamuzina D, Čulo F, Čulo MI, Konjevoda P, Jerković-Raguž M, A comparison of blood and cerebrospinal fluid cytokines (IL-1β, IL-6, IL-18, TNF-α) in neonates with perinatal hypoxia. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences, 20 Aug 2017, 17(3):203-210.

188. O'Shea TM, Shah B, Allred EN, Fichorova RN, Kuban KC, Dammann O et al, ELGAN Study Investigators, Inflammation-initiating illnesses, inflammation-related proteins, and cognitive impairment in extremely preterm infants. Brain Behav Immun. 2013 Mar;29:104-12.

189. O'Shea TM, Allred EN, Kuban KC, Dammann O, Paneth N, Fichorova R et al, Extremely Low Gestational Age Newborn (ELGAN) Study Investigators, Elevated concentrations of inflammation-related proteins in

postnatal blood predict severe developmental delay at two years in extremely preterm infants. J Pediatr. 2012 Mar;160(3):395-401.e4.

190. Harding DR, Dhamrait S, Whitelaw A, Humphries SE, Marlow N, Montgomery HE, Does interleukin-6 genotype influence cerebral injury or developmental progress after preterm birth?. Pediatrics. 2004 Oct;114(4):941-7.

191. Youn YA, Kim SJ, Sung IK, Chung SY, Kim YH, Lee IG, Serial examination of serum IL-8, IL-10 and IL-1Rα levels is significant in neonatal seizures induced by hypoxic-ischaemic encephalopathy. Scand J immunol 2012;76:286-93.

192. Huang HC, Wang CL, Huang LT, Chuang H, Liu CA, Hsu TY et al, Association of cord blood cytokines with prematurity and cerebral palsy. Early Hum Dev. 2004 Apr;77(1-2):29-36.

193. Procianoy RS, Silveira RC, Association between high cytokine levels with white matter injury in preterm infants with sepsis. Pediatr Crit Care Med. 2012 Mar;13(2):183-7.

194. Leviton A, Allred EN, Dammann O, Engelke S, Fichorova NR, Hirtz D et al, Systemic inflammation, intraventricular hemorrhage, and white matter injury. J Child Neurol. 2013;28(12):1637–1645.

195. O'Hare FM, Watson RW, O'Neill A, Segurado R, Sweetman D, Downey P et al, Serial cytokine alterations and abnormal neuroimaging in newborn infants with encephalopathy. Acta Paediatr. 2017 Apr;106(4):561-567.

196. Ellison VJ, Mocatta TJ, Winterbourn CC, Darlow BA, Volpe JJ, Inder TE, The relationship of CSF and plasma cytokine levels to cerebral white matter injury in the premature newborn. Pediatr Res. 2005 Feb;57(2):282-6.

197. Ambalavanan N, Carlo WA, McDonald SA, Das A, Schendel DE, Thorsen P et al, Cytokines and posthemorrhagic dilation in premature infants. Am J Perinatol. 2012;29(9):731–740.

198. Glass HC, Bonifacio SL, Peloquin S, Shimotake T, Sehring S, Sun Y er al, Neurocritical care for neonates, Neurocrit Care. 2010 Jun;12(3):421-9.

199. Peloquin S, Carley A, Bonifacio SL, Glass HC, The Neurointensive Care Nursery and Evolving Roles for Nursing. Neonatal Netw. 2016;35(2):87-94.

200. Altimier L, Phillips R, Neuroprotective Care of Extremely Preterm Infants in the First 72 Hours After Birth, Crit Care Nurs Clin N Am (2018) 30:563–583.
201. Van Meurs KP, Yan ES, Randall KS, Chock VY, Davis AS, Glennon CS et al, Development of a NeuroNICU with a Broader Focus on All Newborns at Risk of Brain Injury: The First 2 Years. Am J Perinatol. 2018 Oct;35(12):1197-1205.
202. Altimer L, Phillips R, The neonatal Intergravite Developmental Care Model: Seven Neuroprotective Core Measures for Family-Centered Developmental Care, Newborn & Infant Nursing Reviews 13 (2013);9-22.
203. Milette I, Martel MJ, Ribeiro da Silva M, Coughlin McNeil M, Guidelines for the Institutional Implementation of Developmental Neuroprotective Care in the Neonatal Intensive Care Unit. Part A: Background and Rationale. A Joint Position Statement From the CANN, CAPWHN, NANN, and COINN. Can J Nurs Res. 2017 Jun;49(2):46-62.
204. Glass HC, Ferriero DM, Rowitch DH, Shimotake TK, The neurointensive nursery: concept, development, and insights gained. Curr Opin Pediatr. 2019 Apr;31(2):202-209.
205. Glass HC, Rogers EE, Peloquin S, Bonifacio SL, Interdisciplinary approach to neurocritical care in the intensive care nursery. Semin Pediatr Neurol. 2014 Dec;21(4):241-7.
206. Bonifacio SL, Van Meurs K, Neonatal Neurocritical Care: Providing Brain-Focused Care for All at Risk Neonates. Semin Pediatr Neurol. 2019 Dec;32:100774.
207. Bader L, Brain-oriented care in the NICU: a case study. Neonatal Netw. 2014 Sep-Oct;33(5):263-7.
208. Gibbins S, Hoath SB, Coughlin M, Gibbins A, Franck L, The universe of developmental care: a new conceptual model for application in the neonatal intensive care unit. Adv Neonatal Care. 2008 Jun;8(3):141-7.
209. Coughlin M, Age-appropriate care of the prematures and critically ill hospitalized infant: NANN guideline for practice. Glenview, IL: National Association of Neonatal Nurses (2011).
210. Altimier L, Kenner C, Damus K, The wee care neuroprotective NICU program (Wee Care): The effect of a comprehensive developmental care

training program on seven neuroprotective core measures for family-centered developmental care of premature neonates. Newborn and Infant Nursing Reviews. 2015;15(1), 6–16.

211. Lockridge T, Neonatal Neuroprotection: Bringing Best Practice to the Bedside in the NICU. MCN Am J Matern Child Nurs. 2018 Mar/Apr;43(2):66-76.

212. Milette I, Martel MJ, da Silva MR, Coughlin McNeil M, Guidelines for the Institutional Implementation of Developmental Neuroprotective Care in the Neonatal Intensive Care Unit. Part A: Background and Rationale. A Joint Position Statement From the CANN, CAPWHN, NANN, and COINN. Can J Nurs Res. 2017 Jun;49(2):46-62.

213. Milette I, Martel MJ, da Silva MR, Coughlin McNeil M, Guidelines for the Institutional Implementation of Developmental Neuroprotective Care in the NICU. Part B: Recommendations and Justification. A Joint Position Statement From the CANN, CAPWHN, NANN, and COINN. Can J Nurs Res. 2017 Jun;49(2):63-74.

214. Portelli M, Baron B, Clinical Presentation of Preeclampsia .and the Diagnostic Value of Proteins and Their Methylation Products as Biomarkers in Pregnant Women with Preeclampsia and Their Newborns. J Pregnancy 2018; 2018:2632637.

215. Mushtaq E, Parveen S, Shaheen F, Jan S, Abdullah A, Lone Y, Perinatal Outcome in Patients with Isolated Oligohydramnios at Term: A Prospective Study. J Preg Child Health 2017; 4:332.

216. McNeil AR, Stanford EP, Reporting Thyroid Function Tests in Pregnancy. Clin Biochem Rev. 2015; 36(4): 109–126.

217. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P et al, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care 2010; 33(3): 676–682.

218. Roberto R, Chaemsaithong P, Korzeniewski S, Kusanovic J, Docheva N, Martínez-Varea A, Ahmed A, Yoon BH, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Yeo L, Clinical chorioamnionitis at term III: How well do clinical criteria perform in the identification of proven intra-amniotic infection?. J Perinat Med. 2016; 44(1): 23–32.
219. Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, Sciscione A, Wing DA, Grobman WA et al, Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. Am J Obstet Gynecol 2015; 213:449.e1.
220. Ciobanu A, Wright A, Syngelaki A, Wright D, Akolekar R, Nicolaides HK, Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019; 53(4):465-472.
221. Koolman J, Roehm KH, Εγχειρίδιο βιοχημείας, 1η έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης, 2007.
222. Χατζηιωάννου ΠΘ, Κούπαρρης ΑΜ, Ενόργανη Ανάλυση, Ιδιωτική Έκδοση, 2014.
223. Sewell EK, Andescavage NN. Neuroimaging for Neurodevelopmental Prognostication in High-Risk Neonates. Clin Perinatol. 2018; 45(3):421-437.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

1. Δημοσίευση σε επιστημονικό περιοδικό Ι:

Dimitra Metallinou, Grigorios Karampas, Georgia Nyktari, Nikoletta Iacovidou, Katerina Lykeridou, Demetrios Rizos, **"S100B as a biomarker of brain injury in premature neonates. A prospective case-control longitudinal study",** Clin Chim Acta. 2020 Sep 14:S0009-8981(20)30445-9. doi: 10.1016/j.cca.2020.09.013. Epub ahead of print. PMID: 32941837. (Index: PubMed/Medline, Scopus, EMBiology, Elsevier BIOBASE, BIOSIS Citation Index, Chemical Abstracts, Current Contents - Life Sciences, Embase, Index Chemica, Clinical Chemistry Lookout, Current Clinical Chemistry, Informedicus, Pascal Francis, Reference Update, **IF: 2.615**).

2. Δημοσίευση σε επιστημονικό περιοδικό ΙΙ:

Δ. Μεταλλινού, Κ. Τζουνάρα, Π. Νικολαΐδης, Χ. Νάνου, Α. Λυκερίδου, **«Κλινικές πρακτικές νευροπροστατευτικής φροντίδας πρόωρων νεογνών».** (Έχει γίνει αποδεκτή στο έγκριτο ελληνικό επιστημονικό περιοδικό **"Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής"**). (Index: EMBASE, INDEX COPERNICUS, SCOPUS, Google Scholar, DOAJ, SJR, CIRRIE, JournalSeek, Medword List, Biores, GFMER, J-Gate, HEAL-Link, EBSCO Publications, Socolar, IATPOTEK, **IF: 0.07**, **SJR: 0.12**).

3. Προφορική Ανακοίνωση Ι:

Metallinou D., Karampas G., Lykeridou K., Iakovidou N., Rizos D**., "Serum glial fibrillary acidic protein (GFAP) as a biomarker for preterm neonatal brain injury. A prospective longitudinal case-control study".** World Congress of Perinatal Medicine, Istanbul, 2019.

4. **Προφορική Ανακοίνωση ΙΙ:**

Μεταλλινού Δ., Λυκερίδου Α., Καραμπάς Γ., Ιακωβίδου Ν., Ρίζος Δ., **"Προοπτική μελέτη πρόωρων νεογνών με εγκεφαλική βλάβη: Πρώιμη ανίχνευση και πλάνο φροντίδας νεογνού (Α' Φάση μελέτης)"**, 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιών, Αθήνα, 2018.

5. **Αναρτημένη Ανακοίνωση:**

Metallinou D., Karampas G., Lykeridou K., Iakovidou N., Rizos D., **"S100B as a biomarker of brain injury in premature neonates. A prospective case-control longitudinal study",** 8th South East European Congress of Perinatal Medicine (SEECPM), Athens, 2020.

6. **Δημοσίευση σε Διεθνές Πρακτικό Συνεδρίου:**

Metallinou D., Karampas G., Lykeridou A., Iakovidou N., Rizos D. **"Serum glial fibrillary acidic protein (GFAP) as a biomarker for preterm neonatal brain injury. A prospective longitudinal case-control study".** Η περίληψη της προφορικής ανακοίνωσης έχει δημοσιευθεί στο περιοδικό Journal of Perinatal Medicine, September 2019; Vol 47 (Issue s1) **(IF: 1.361).**

7. **Ομιλία Ι:**

«Brain damage in prematures babies. Biomarkers and neonatal care» International Days, Midwifery Department, Gezondhheidszorg Lerarenopleiding Erasmushogenschool, Brussels – Belgium, 2018

8. **Ομιλία ΙΙ:**

«Μαιευτική Φροντίδα Πρόωρου Νεογνού με Εγκεφαλική Βλάβη»
19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, 2017

9. **Ομιλία ΙΙΙ:**

«Βιοχημικοί Δείκτες Εγκεφαλικής Βλάβης και Νοσηλευτική Φροντίδα στη ΜΕΝΝ»
11ο Σεμινάριο Μαιών - Μαιευτών Γαία, 2017

10. <u>Ομιλία IV:</u>

«Βιοχημικοί Δείκτες Εγκεφαλικής Βλάβης και Νοσηλευτική Φροντίδα στη ΜΕΝΝ»
Πολυθεματικό Σεμινάριο Αργολίδας, 2017