



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
&
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ»

**“Εγκεφαλική βλάβη του πρόωρου νεογνού: παράγοντες κινδύνου,
πρόγνωση και νευροπροστατευτική φροντίδα στην περιγεννητική
περίοδο”**

Όνομα μεταπτυχιακής φοιτήτριας: Λαζάρου Ελευθερία

Ιδιότητα: Μαία

A.M.: 20180337

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

1. Λυκερίδου Αικατερίνη: Επιβλέπουσα
2. Μαστοράκος Γεώργιος
3. Ρίζος Δημήτριος

Αθήνα, 2021

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Μετά την ολοκλήρωση της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας, ολοκληρώνεται ένας σημαντικός κύκλος σπουδών, ο οποίος αποτέλεσε βάση για τη σταδιοδρομία μου στον τομέα της έρευνας. Η παρούσα διπλωματική εργασία για μένα, αποτελεί το έναυσμα για συνεχιζόμενη έρευνα, καθώς μέσα από αυτήν άντλησα πολλές γνώσεις και συνεργασίες με αξιότιμα πρόσωπα από τον ακαδημαϊκό χώρο. Οι ακαδημαϊκοί μου μέντορες, μου έδωσαν εφόδια για να συνειδητοποιήσω τον πολύπλευρο ρόλο που διαδραματίζει η έρευνα για τη συνέχιση της γνώσης και της επιστήμης. Η συμβολή τους ήταν καθοριστική καθώς χωρίς αυτούς δεν θα είχε υλοποιηθεί τίποτα. Νιώθω την βαθιά προσωπική ανάγκη να εκφράσω τις ευχαριστίες μου και την ευγνωμοσύνη μου σε όλους όσους συνέβαλαν στη δημιουργία και πραγματοποίηση αυτής της ερευνητικής εργασίας.

Κατ' αρχήν, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην Τριμελή Συμβουλευτική Επιτροπή για την συνεργασία αλλά και την αμέριστη καθοδήγηση και εμπιστοσύνη που μου έδειξαν καθ' όλη την διάρκεια της υλοποίησης αυτής της έρευνας. Πιο συγκεκριμένα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κα Λυκερίδου Αικατερίνη, Καθηγήτρια Μαιευτικής, η οποία από την πρώτη στιγμή με ενθάρρυνε και υποστήριξε την πραγματοποίηση αυτής της μελέτης, τον αξιότιμο κ. Μαστοράκο Γεώργιο, Καθηγητή Ενδοκρινολογίας και Υπεύθυνο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Έρευνα στην Γυναικεία Αναπαραγωγή», ο οποίος ενέκρινε την ερευνητική πρόταση και συνέβαλε σημαντικά ώστε να χρηματοδοτηθεί και να φτάσει στην πραγματοποίηση της αλλά και τον κ. Ρίζο Δημήτριο, Καθηγητή Κλινικής Χημείας, ο οποίος συμμετείχε ενεργά στην πραγματοποίηση των εργαστηριακών μετρήσεων για τις ανάγκες της έρευνας και συνέβαλε καθοριστικά ως προς την επιλογή των κατάλληλων αντιδραστηρίων.

Εν συνεχεία, θα ήθελα να εκφράσω μέσα από την καρδιά μου, τις βαθύτερες ευχαριστίες μου, την ευγνωμοσύνη αλλά και τον θαυμασμό τον οποίο θρέφω μετά το πέρας αυτής της συνεργασίας, για μια αξιέπαινη, εργατική και αφοσιωμένη Ακαδημαϊκή Υπότροφο του τμήματος Μαιευτικής, την κα Μεταλλινού Δήμητρα, η οποία αποτέλεσε πρότυπο συνεργασίας, αφού παρ' όλες τις κουραστικές μέρες τις οποίες της προξένεψα ήταν πάντα δίπλα μου. Οφείλω επίσης να ομολογήσω ότι η

συμβολή της σε αυτό το δύσκολο έργο ήταν ανεκτίμητη και καθοριστική, αφού η κα Μεταλλινού ήταν αυτή που συνέλεξε τα δείγματα ορών από τα πρόωρα νεογνά για τις ανάγκες της έρευνας. Επιπροσθέτως ήταν πάντα διαθέσιμη και πρόθυμη να μου μεταφέρει συνεχώς πολύτιμες γνώσεις και να με καθοδηγεί παρ' όλο που έτυχε να βρίσκεται σε μια από τις πιο σημαντικές και ευάλωτες περιόδους της ζωής μιας γυναίκας, την κύηση και την μητρότητα.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω το προσωπικό του Ορμονολογικού Εργαστηρίου του Αρεταίειου Νοσοκομείου, κυρία Καπετανάκη Αντιγόνη, κυρία Ζήση Γεωργία και κυρία Βραχνού Νότα για την ανιδιοτελή συμβολή τους στην πραγματοποίηση των μετρήσεων του βιοχημικού δείκτη της μελέτης.

Ευγενικές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω σε όλους τους γονείς που δέχθηκαν να συμμετάσχει το πρόωρο νεογνό τους στο ερευνητικό πρωτόκολλο και στους οποίους εύχομαι ότι καλύτερο για την υγεία των παιδιών τους.

Τέλος, θα ήθελα να πω ένα τεράστιο ευχαριστώ στους γονείς μου Αντώνη και Θέα, στα αδέρφια μου Ξένια, Εύη, Λάζαρο και Θεοφάνη, καθώς και στους φίλους μου, για την ανιδιοτελή αγάπη και στήριξη την οποία μου προσφέρουν καθημερινά αλλά και για το γεγονός ότι πάντα πιστεύουν σε εμένα.

Λαζάρου Ελευθερία

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	3
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	10
ABSTRACT.....	13
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	15
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	16
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	20
1. Εισαγωγή στην προωρότητα.....	21
1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία προωρότητας.....	21
1.2 Ταξινόμηση πρόωρων νεογνών.....	24
1.3 Κλινικά γνωρίσματα πρόωρων νεογνών.....	27
1.4 Συνήθη προβλήματα πρόωρων νεογνών.....	32
1.5 Προδιαθεσικοί παράγοντες για πρόωρο νεογνό.....	34
2. Εγκεφαλική βλάβη στα πρόωρα νεογνά	36
2.1 Περικοιλιακή Λευκομαλακία.....	37
2.1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	37

2.1.2 Παθοφυσιολογία.....	39
2.1.3 Κατηγοριοποίηση – Κλινική εικόνα.....	44
2.1.4 Περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου – Πρόληψη.....	46
2.1.5 Διάγνωση – Αντιμετώπιση.....	47
2.1.6 Πρόγνωση.....	49
2.2 Εγκεφαλική Αιμορραγία.....	50
2.2.1 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	51
2.2.2 Παθοφυσιολογία.....	51
2.2.3 Κατηγοριοποίηση – Κλινική εικόνα.....	55
2.2.4 Περιγεννητικοί Παράγοντες – Πρόληψη.....	59
2.2.5 Διάγνωση – Αντιμετώπιση.....	61
2.2.6 Πρόγνωση.....	63
2.3 Υποξική Ισχαιμική Εγκεφαλοπάθεια.....	64
2.3.1 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	66
2.3.2 Παθοφυσιολογία.....	68
2.3.3 Κατηγοριοποίηση – Κλινική εικόνα.....	70
2.3.4 Περιγεννητικοί Παράγοντες – Πρόληψη.....	76
2.3.5 Διάγνωση – Αντιμετώπιση.....	77
2.3.6 Πρόγνωση.....	81

3. Βιοχημικοί Δείκτες Εγκεφαλικής Βλάβης Πρόωρων Νεογνών 82

3.1 Ακτιβίνη-A.....	84
3.2 Όξινη Ινώδης Γλοιακή Πρωτεΐνη.....	91
3.3 S100 Πρωτεΐνη Β Δεσμευτική του Ασβεστίου.....	92
3.4 Εγκεφαλικός Νευροτροφικός Παράγοντας.....	93
3.5 Ειδική Νευρωνική Ενολάση.....	93

4. Νευροπροστατευτική Φροντίδα Νεογνών 95

4.1 Διεπιστημονική ομάδα.....	97
4.1.1 Ο Ρόλος του Νεογνολόγου.....	98
4.1.2 Ο Ρόλος του Παιδονευρολόγου.....	98
4.1.3 Ο Ρόλος της Εξειδικευμένης Μαίας στη ΜΕΝΝ.....	99
4.2 Κριτήρια ένταξης νεογνών.....	101
4.3 Στρατηγικές Φροντίδας.....	103

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 115

5. Σκοπός Μελέτης 116

6. Υλικό – Μέθοδος 117

6.1 Σχεδιασμός Μελέτης.....	117
6.2 Υλικό – Μέθοδος.....	120
6.3 Ανοσοχημικές τεχνικές.....	123

7. Στατιστική ανάλυση	130
7.1 Μέθοδος Προσδιορισμού του Βιοχημικού Δείκτη Ακτιβίνη Α.....	130
7.2 Πίνακες Υλικού – Μητρικά χαρακτηριστικά.....	132
7.3 Πίνακες υλικού- Θεραπευτικές παρεμβάσεις στην έγκυο.....	145
7.4 Πίνακες υλικού – Νεογνικά χαρακτηριστικά.....	147
7.5 Πίνακες υλικού - Θεραπευτικές παρεμβάσεις στα νεογνά.....	179
8. Αποτελέσματα	187
8.1 Επίπεδα της Ακτιβίνης Α στις δύο ομάδες νεογνών κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της ζωής.....	187
8.2 Σύγκριση των επιπέδων της Ακτιβίνης Α των φυσιολογικών νεογνών κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 ^{ωv} ημερών ζωής.....	189
8.3 Σύγκριση των επιπέδων Ακτιβίνης Α στα νεογνά με εγκεφαλικής βλάβης κατά την διάρκεια των 3 ^{ωv} πρώτων ημερών ζωής.....	190
8.4 Σύγκριση των επιπέδων της Ακτιβίνης Α μεταξύ των δύο ομάδων νεογνών την 1 ^η ημέρα ζωής.....	191
8.5 Τα επίπεδα της Ακτιβίνης Α στις δύο ομάδες νεογνών τη 2 ^η ημέρα ζωής.....	192
8.6 Τα επίπεδα της Ακτιβίνης Α στις δύο ομάδες νεογνών τη 3 ^η ημέρα ζωής.....	193
8.7 Ανάλυση Υποομάδων Νεογνών.....	194
8.7.1 Σύγκριση των φυσιολογικών νεογνών με υποομάδες νεογνών που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη.....	194
8.7.2 Σύγκριση της υποομάδας με νεογνικό θάνατο με όλα τα υπόλοιπα νεογνά.....	195

8.7.3 Σύγκριση της υποομάδες με εξαιρετικά δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα με όλα τα υπόλοιπα νεογνά.....	196
8.7.4 Προγνωστική αξία της Ακτιβίνης Α.....	198
9. Συζήτηση – Συμπεράσματα – Προοπτικές	200
9.1. Συζήτηση.....	200
9.2 Συμπεράσματα.....	205
9.3 Προοπτικές.....	206
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	210

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ένα από τα συνήθη δυσμενή περιγεννητικά αποτελέσματα ενός πρόωρου τοκετού είναι η νεογνική εγκεφαλική βλάβη (NEB). Η πρόωμη ανίχνευση των νεογνών τα οποία θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη NEB, δεν έχει ακόμα επιτευχθεί. Επί του παρόντος, πολλοί είναι οι ερευνητές οι οποίοι έχουν διερευνήσει την προγνωστική αξία διάφορων βιοχημικών δεικτών σχετικά με τη NEB, όμως ακόμα και σήμερα κανένας δεν εφαρμόζεται στην κλινική πράξη. Ο συνδυασμός εξειδικευμένης υποστηρικτικής φροντίδας, όπως είναι η «νευροπροστατευτική φροντίδα», με την κλινική χρήση βιοδεικτών, πιθανώς να συμβάλλει στις βέλτιστες νευροαναπτυξιακές εκβάσεις των νεογνών αυτών.

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των επιπέδων του βιοχημικού δείκτη “ακτιβίνη-A” στον ορό πρόωρων νεογνών με ηλικία κύησης (HK) <34 εβδομάδων, τα οποία ανέπτυξαν διαφόρων βαθμών NEB, υπό τη μορφή της περικολιακής λευκομαλακίας (ΠΛ) ή εγκεφαλικής αιμορραγίας (ΕΑ) και συσχετίστηκαν με φυσιολογικά νεογνά (ΦΝ) της ίδιας HK, κατά τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής (HZ). Παράλληλα, διερευνήθηκε η συσχέτιση των επιπέδων της ακτιβίνης-A με κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά ευρήματα αλλά και με την βαρύτητα της NEB. Τέλος, πολλαπλοί περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου συνδυάστηκαν με την ακτιβίνη-A για τη δημιουργία ενός πιθανού προγνωστικού μοντέλου πρόωμης ανίχνευσης νεογνών υψηλού κινδύνου να εμφανίσουν NEB ή κάποιο δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα, όπως ο νεογνικός θάνατος.

Υλικό – Μέθοδος: Η παρούσα έρευνα είναι προοπτική διαχρονική μελέτη ασθενών-μαρτύρων (prospective case-control study), στην οποία συνολικά συμπεριλήφθησαν 96 πρόωρα νεογνά που είχαν εισαχθεί σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) Ιδιωτικής Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής των Αθηνών. Τα 29 εξ’ αυτών ανέπτυξαν NEB, σύμφωνα με τα συνολικά υπερηχογραφικά ευρήματα ως την έξοδό τους από τη MENN (ομάδα ασθενών). Ακολούθως, τα νεογνά αυτά αντιστοιχήθηκαν ένα προς ένα (1:1 fashion) με νεογνά που είχαν φυσιολογικά απεικονιστικά ευρήματα εγκεφάλου (ομάδα μαρτύρων). Για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης χρησιμοποιήθηκε ο εναπομείναντας ορός των νεογνών ύστερα από τις

εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας. Ο ορός αφορούσε περιφερικό αρτηριακό ή φλεβικό αίμα, ενώ το πρώτο δείγμα αίματος λαμβάνονταν αμέσως μετά την εισαγωγή του νεογνού στη MENN. Εκτεταμένα στοιχεία συλλέχθηκαν από το μαιευτικό και νεογνικό ιστορικό για την ανεύρεση περιγεννητικών παραγόντων κινδύνου που πιθανώς σχετίζονται με NEB. Τέλος, οι μετρήσεις της ακτιβίνης-A στον ορό έγιναν με τη μέθοδο ELISA και η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με το πρόγραμμα IBM SPSS statistics version 23.

Αποτελέσματα: Όσον αφορά τα μητρικά χαρακτηριστικά, τις θεραπευτικές παρεμβάσεις που έγιναν στις έγκυες ή τα νεογνά τους, αλλά και τη συνολική διάρκεια παραμονής των νεογνών στη MENN, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (ασθενών-μαρτύρων). Σχετικά με τα νεογνικά χαρακτηριστικά, τα νεογνά που ανέπτυξαν NEB φαίνεται να είχαν σημαντικά χαμηλότερο pH και αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων κατά την εισαγωγή τους στη MENN σε σχέση με τα ΦΝ. Επίσης, 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 NEB. Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, αντιθέτως, ήταν σημαντικά συχνότερη στα ΦΝ. Η ακτιβίνη-A ήταν σημαντικά υψηλότερη στα νεογνά με NEB κατά το πρώτο και δεύτερο 24ωρο ζωής, ενώ η συγκέντρωσή της παρουσίαζε μια πτωτική πορεία με την πάροδο των ημερών. Η ακτιβίνη-A ορού την 1η και 2η ΗΖ ήταν παράγοντας πρόβλεψης για ανεπιθύμητη νεογνική έκβαση, όπως θάνατος ή εγκεφαλική αιμορραγία II-IV βαθμού. Με μια τιμή cut-off στα 0.61ng/ml η ακτιβίνη-A ορού έδωσε ευαισθησία 100% και ειδικότητα 33.1% για την πρόβλεψη ανεπιθύμητης νεογνικής έκβασης, ενώ με τιμή cut-off στα 1.725ng/ml η ακτιβίνη-A ορού έδωσε ευαισθησία 29% και ειδικότητα 100%.

Συμπεράσματα: Η ακτιβίνη-A είναι σημαντικά υψηλότερη στα νεογνά με NEB από το πρώτο κιόλας 24ωρο ζωής, όταν ακόμα απεικονιστικά ευρήματα απουσιάζουν. Με βάση την καμπύλη ROC προκύπτει ότι η προγνωστική αξία της ακτιβίνης-A την 2η ΗΖ κρίνεται οριακά ικανοποιητική ως προς την πρόγνωση των νεογνών που θα αναπτύξουν NEB. Πιθανώς, εκτενέστερη έρευνα σε σχέση με τον συγκεκριμένο ΒΔ, μελλοντικά να αναδείξει τον πιθανό προγνωστικό του ρόλο και να καθιερωθεί ως ένας αξιόπιστος ΒΔ πρώιμης ανίχνευσης της NEB. Τέλος, μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες, που θα εξετάζουν ταυτόχρονα την επίδραση της νευροπροστατευτικής

φροντίδας και την κλινική αξία των βιοδεικτών, πιθανώς να αναδείξουν σημαντικές πρακτικές για την πρόληψη ή την ελαχιστοποίηση εμφάνισης νευροαναπτυξιακών διαταραχών στα νεογνά με ΝΕΒ.

“Brain injury of the premature neonate: risk factors, prognosis and neuroprotective care during perinatal care”

ABSTRACT

Introduction: A common adverse perinatal outcome of preterm birth is neonatal brain injury (NBI). Early detection of neonates considered to be of high-risk for NBI development, has not yet been achieved. Currently, many researchers have investigated the prognostic value of various biochemical markers regarding NBI, but for the time being none of them are applied in clinical practice. The combination of specialized supportive care, such as "neuroprotective care", with the clinical use of biomarkers, probably may contribute to the optimal neurodevelopmental outcomes of these neonates.

Aim: The aim of the present study was to investigate the levels of the biochemical marker "activin-A" in the serum of preterm neonates with gestational age (GA) <34 weeks, who developed various degrees of NBI, in the form of periventricular leukomalacia (PVL) or intraventricular haemorrhage (IVH) and were associated with normal neonates of the same GA, during the first three days of life. Besides, the correlation of activin-A levels with clinical, laboratory and radiological findings, as well as with the severity of NBI, was investigated. Finally, multiple perinatal risk factors were combined with activin-A to create a possible prognostic model for early detection of high-risk neonates for NBI or for adverse perinatal outcome, such as neonatal death.

Material - Method: The present study is a prospective case-control study, which included a total of 96 premature neonates admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of a private Obstetrics-Gynecology Clinic of Athens. The 29 of them developed NBI, according to the total ultrasound findings until their discharge from the NICU (case group). Subsequently, these neonates were matched in a 1:1 fashion with neonates who had normal findings in head ultrasound (control group). For the purposes of the present study the remaining serum of the neonates, after

routine laboratory tests, was used. The serum was derived from peripheral arterial or venous blood, while the first blood sample was taken immediately after the neonate's admission to NICU. Extensive data were collected from the obstetric and neonatal history in order to identify perinatal risk factors that may be associated with NBI. Finally, serum activin-A was measured by ELISA and the statistical analysis was done using the IBM SPSS statistics version 23.

Results: Regarding maternal characteristics, therapeutic interventions performed on pregnant women or their neonates, but also the total length of stay of the neonates in NICU, no statistically significant difference was observed between the two groups (case-control). In terms of neonatal characteristics, neonates who developed NBI appeared to have significantly lower pH and white blood cell count upon admission to NICU compared to normal neonates. Also, admission values of baseline deficit and lactic acid, as well as the incidence of seizures and death, were significantly higher in neonates with NBI. Necrotic enterocolitis, on the other hand, was significantly more common in normal neonates. Activin-A was significantly higher in neonates with NBI during the first and second day of life, while its concentration showed a downward trend over the days. Serum activin-A in the 1st and 2nd day of life was a predictor of adverse neonatal outcome, such as death or grade II-IV intraventricular hemorrhage. With a cut-off value of 0.61ng/ml, serum activin-A gave 100% sensitivity and 33.1% specificity for predicting adverse neonatal outcome, while with a cut-off value of 1.725ng/ml, serum activin-A gave sensitivity 29% and specificity 100%.

Conclusions: Activin-A is significantly higher in neonates with NBI from the first day of life, when ultrasound findings are still absent. Based on the ROC curve, it appears that the prognostic value of activin-A in the 2nd day of life is considered to be marginally fair in terms of the prognosis of neonates who will develop NBI. Probably, more extensive research in the future regarding this biomarker may highlight its possible prognostic value and establish it as a reliable biomarker for early detection of NBI. Finally, larger prospective studies examining simultaneously the effects of neuroprotective care and the clinical use of biomarkers are likely to feature important practices for the prevention or minimization of neurodevelopmental disorders in neonates.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μια πρόωρη γέννηση διακόπτει την ευαίσθητη διαδικασία ανάπτυξης του εμβρυϊκού εγκεφάλου, θέτοντας τα νεογνά σε υψηλό κίνδυνο για σοβαρά προβλήματα, μεταξύ των οποίων είναι και η εγκεφαλική βλάβη. Οι επιπλοκές από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι ιδιαίτερα συχνές στα πρόωρα νεογνά και ειδικότερα σε αυτά με ηλικία κύησης <34 εβδομάδων. Ως εκ τούτου, τα νεογνά αυτά, χρήζουν παροχής εξειδικευμένης φροντίδας στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, όπως είναι η «Νευροπροστατευτική Φροντίδα», η οποία στοχεύει στην υποστήριξη του αναπτυσσόμενου νεογνικού εγκεφάλου, τη μείωση του θανάτου των νευρικών κυττάρων και την πρόληψη ή ελαχιστοποίηση εμφάνισης νευροαναπτυξιακών διαταραχών στα νεογνά αυτά.

Ως “εγκεφαλική βλάβη” ορίζεται κάθε μορφής καταστροφή οποιουδήποτε τμήματος του εγκεφάλου που αφορά δυσλειτουργία ή φθορά εγκεφαλικών κυττάρων ή εγκεφαλικού ιστού. Οι συχνότερες μορφές εγκεφαλικής βλάβης στα νεογνά <34 εβδομάδων, είναι η περικοιλιακή λευκομαλακία και η εγκεφαλική αιμορραγία, οι οποίες σε ήπιο βαθμό συνήθως δεν εμφανίζουν κλινικά σημεία ενώ τα απεικονιστικά ευρήματα είναι αρκετά περιορισμένα κατά τις πρώτες μέρες της ζωής.

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας ήταν η διερεύνηση του βιοχημικού δείκτη “ακτιβίνη-A” όσον αφορά την πρώιμη ανίχνευση νεογνών, με ηλικία κύησης <34 εβδομάδων, υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη εγκεφαλικής βλάβης κατά τις τρεις πρώτες ημέρες ζωής. Πιο συγκεκριμένα, η ακτιβίνη-A συσχετίζεται με κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά ευρήματα αλλά και με πολλαπλούς περιγεννητικούς παράγοντες κινδύνου για νεογνική εγκεφαλική βλάβη, με στόχο να προταθεί ένα πιθανό προγνωστικό μοντέλο για αυτήν. Τέλος, γίνεται αναφορά στη «νευροπροστατευτική φροντίδα του νεογνού» που υποστηρίζει τη νευροπλαστικότητα του νεογνικού εγκεφάλου παρέχοντας έτσι μακροπρόθεσμα οφέλη και μια καλύτερη ποιότητα ζωής στα πρόωρα νεογνά με τέτοιου είδους νοσηρότητα αλλά και τις οικογένειες τους.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Αγγλικές	
AABR	Acoustic Auditory Brainstem Responses Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά Εγκεφαλικού Στελέχους
ACTH	Adenocorticotrophic Hormone Αδενοκορτικοτρόπος Ορμόνη
Activin-A	Ακτιβίνη-A
aEEG	Amplitude Integrated Electroencephalography α-Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
AGA	Appropriate For Gestational Age Κανονικό Βάρος για την Ηλικία Κύησης Νεογνό
ATP	Adenosine Triphosphate Τριφωσφορική Αδενοσίνη
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor Εγκεφαλικός Νευροτροφικός Παράγοντας
CRP	C-Reactive Protein C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη
CT	Computed Tomography Αξονική Τομογραφία
CXR	Chest X-Ray Ακτινογραφία Θώρακα
EEG	Electroencephalogram Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
ELBW	Extremely Low Birth Weight Εξαιρετικά Χαμηλό Βάρος Γέννησης
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Ενζυμοσύνδετη Ανασοπροσροφητική Τεχνική
FBC	Full Blood Count Γενική Αίματος
FIA	Flow Injection Analysis Φθορο-ανοσοχημική ανάλυση

GABA	Gamma Aminobutyric Acid Γ-αμινοβουτυρικό Οξύ
GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein Όξινη Ινώδης Γλοιακή Πρωτεΐνη
HFOV	High Frequency Oscillatory Ventilation Υψίσυχνος Μηχανικός Αερισμός
HGH	Human Growth Hormone Αυξητική Ορμόνης
HIE	Hypoxic Ischemic Encephalopathy Υποξική Ισχαιμική Εγκεφαλοπάθεια
HUS	Head Ultrasound Εγκεφαλογράφημα
IL-1	Interleukin-1 Ιντερλευκίνη-1
IVH	Intraventricular Hemorrhage Ενδοκοιλιακή Αιμορραγία
IUGR	Intra-Uterine Growth Retardation Ενδομήτρια Υπολειπόμενη Ανάπτυξη
JNK	c-Jun N-terminal kinase 1
kDa	Kilodalton
LBW	Low Birth Weight Χαμηλό Βάρος Γέννησης
LGA	Large for Gestational Age Μεγάλο για την Ηλικία Κύησης Νεογνό
MRI	Magnetic Resonance Imaging Μαγνητική Τομογραφία
NIH	National Institute of Health Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας
NSE	Neuron Specific Enolase Ειδική Νευρωνική Ενολάση
LBW	Low Birth Weight Χαμηλό βάρος Γέννησης
PBS	Phosphate Buffer Saline Ρυθμιστικό Διάλυμα Φωσφορικών
PBST	Phosphate Buffer Saline Tween

PVL	Periventricular Leucomalacia Περικολιακή Λευκομαλακία
REM	Rapid Eye Movement Ταχεία κίνηση των ματιών
RIA	Radioimmunoassay Ραδιο-ανοσοχημική Ανάλυση
ROS	Reactive Oxygen Species Ελεύθερες Ρίζες Οξυγόνου
S100B	S100 Calcium-Binding Protein B S100 Πρωτεΐνη-B Δεσμευτική του Ασβεστίου
SGA	Small for Gestational Age Μικρό για την Ηλικία Κύησης Νεογνό
TGF-β	Transforming Growth Factor-β Μετατρεπτικός Αυξητικός Παράγοντας β
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-α Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων-α
VLBW	Very Low Birth Weight Πολύ Χαμηλό Βάρος Γέννησης

Ελληνικές	
ΑΤ	Αξονική Τομογραφία
ΒΓ	Βάρος Γέννησης
ΒΠΔ	Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία
ΓΡ	Γραμμάρια
ΕΑ	Εγκεφαλική Αιμορραγία
ΕΒΔ	Εβδομάδα
ΕΝΥ	Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό
ΕΥ	Επαγγελματίες Υγείας
ΕΧΒΓ	Εξαιρετικά Χαμηλού Βάρους Γέννησης

ΗΕΓ	Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
ΘΥ	Θεραπευτική Υποθερμία
ΗΚ	Ηλικία Κύησης
ΗΖ	Ημέρα Ζωής
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
MENN	Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών
ΜΤ	Μαγνητική Τομογραφία
ΝΕ	Νεογνική Εγκεφαλοπάθεια
ΝΕΒ	Νεογνά με Εγκεφαλική Βλάβη
ΝΕΚ	Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα
ΝΦ	Νευροπροστατευτική Φροντίδα
ΠΟΥ	Περιγεννητική Υποξία
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΠΠΡΥ	Πρώρη Πρώιμη Ρήξη των Υμένων
ΠΧΒΓ	Πολύ Χαμηλό Βάρος Γέννησης
ΣΑΔ	Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας
ΣΔΚ	Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης
ΥΓ	Υπερηχογράφημα
ΥΙΕ	Υποξική Ισχαιμική Εγκεφαλοπάθεια
ΦΝ	Φυσιολογικά Νεογνά
ΧΒΓ	Χαμηλού Βάρους Γέννησης
ΩΑΕ	Ωτοακουστικές Εκπομπές

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΤΗΝ ΠΡΩΡΟΤΗΤΑ

1.1. Επιδημιολογικά Στοιχεία Προωρότητας

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ, 2015) κάθε έτος γεννιούνται περίπου 15 εκατομμύρια πρόωρα νεογνά μικρότερα των 37 εβδομάδων κύησης. Οι πρόωρες γεννήσεις αντιστοιχούν σε 1 προς 10 τελειόμηνες, παγκοσμίως.

Το ένα εκατομμύριο αυτών των πρόωρων αποβιώνουν εξ' αιτίας κάποιας επιπλοκής η οποία προκύπτει μέσα από τον παράγοντα της προωρότητας. Όπως υποστηρίζει ο ΠΟΥ, τα 300.000 εξ' αυτών των θνησιγενών νεογνών θα μπορούσαν να είχαν επιζήσει, εάν τόσο η μητέρα όσο και το νεογνό είχαν ευκολότερη πρόσβαση σε παρεχόμενη ποιοτική περιγεννητική φροντίδα υγείας.

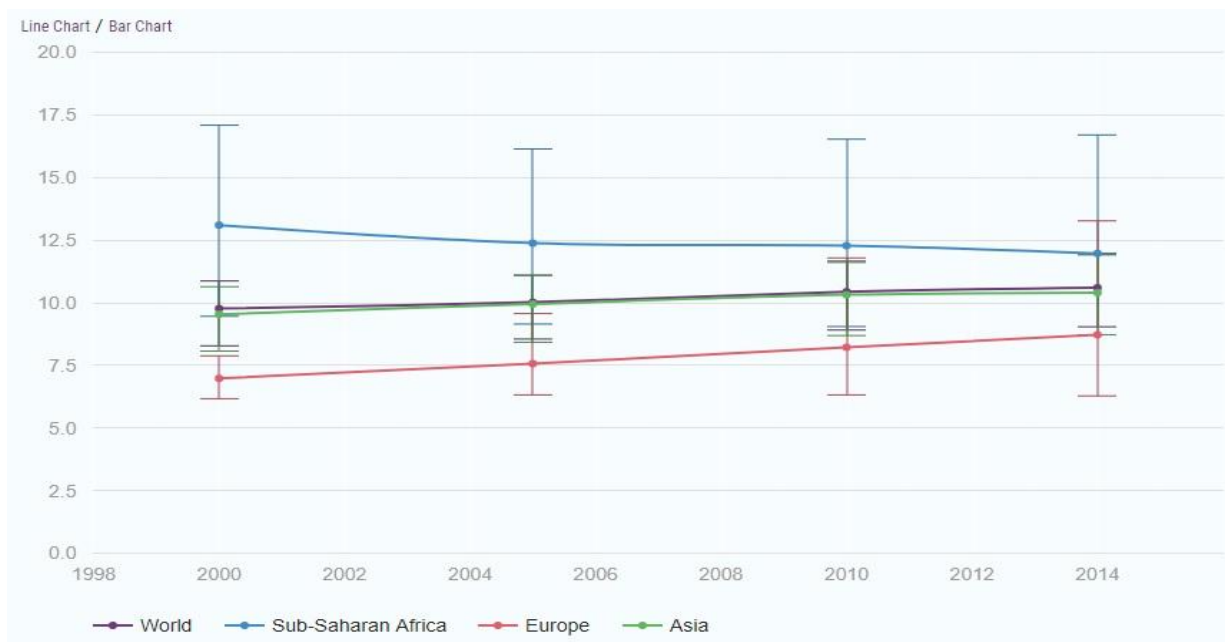
Επίσης, σύμφωνα με δημοσιεύσεις του ίδιου Οργανισμού, η προωρότητα φαίνεται να είναι η πρώτη αιτία θανάτου για το 2016 σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι ένα μεγάλο ποσοστό των πρόωρων που επιζούν πιθανώς να αντιμετωπίζουν κάποιο βαθμού αναπηρία.

Φαίνεται ότι το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο κάθε χώρας διαδραματίζει μείζονα παράγοντα ως προς την επιβίωση των πρόωρων. Αναφέρεται ότι χώρες μέτριου ή χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου έχουν χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με χώρες υψηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου. Το 90% των εξαιρετικά πρόωρων νεογνών (<28 εβδ. κύησης) που γεννιούνται σε χώρες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου θα αποβιώσει μέσα στα πρώτα πέντε εικοσιτετράωρα ζωής, ενώ σε χώρες με υψηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο θα αποβιώσει μόνο το 10% αυτών.

Σε πρόσφατη δημοσίευση του 2018, ο ΠΟΥ αναφέρει ότι για το 2014 η Υποσαχάρια Αφρική και η Ασία αντιπροσώπευαν το 81,1% όλων των πρόωρων γεννήσεων παγκοσμίως.

Η Υποσαχάρια Αφρική το 2014 κατείχε ποσοστά προωρότητας 11,97%, ένα πολύ υψηλό ποσοστό προωρότητας σε σχέση με χώρες της Ευρώπης, οι οποίες κατά μέσο όρο κατέχουν ποσοστό μόλις 8.72% στους πρόωρους τοκετούς.

Στην παρακάτω εικόνα παρατίθενται τα ποσοστά προωρότητας για τα έτη 2000-2014 παγκοσμίως αλλά και στην περιοχή της Ευρώπης, της Ασία και της Υποσαχάριας Αφρικής.



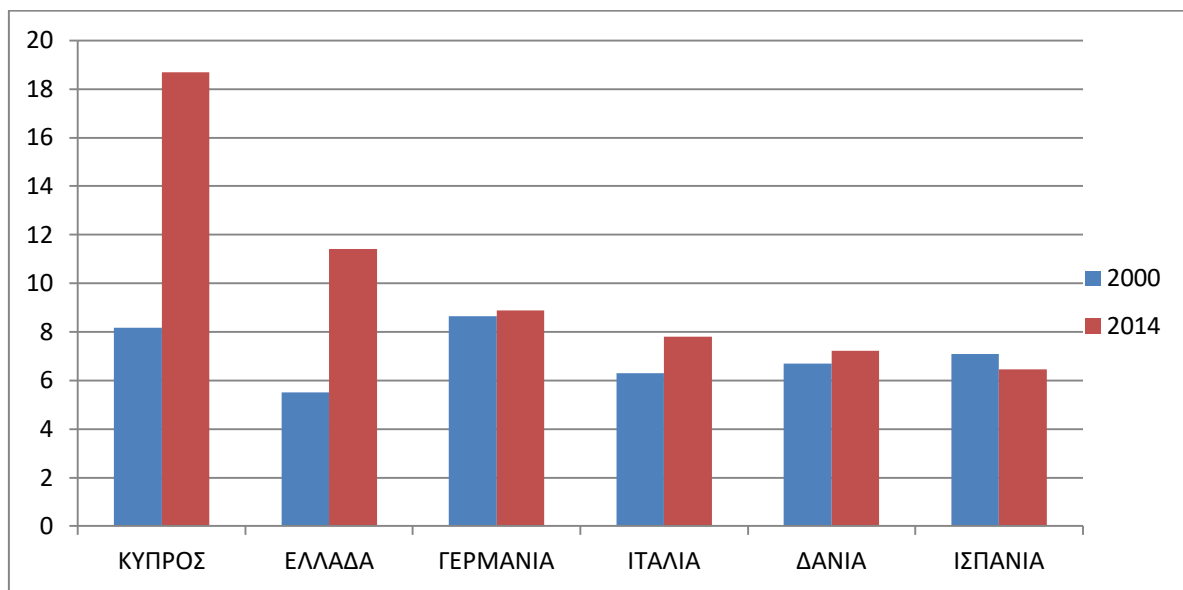
Εικόνα 1.1: Γραφική παράσταση με τα ποσοστά προωρότητας 2000-2014 (Παγκοσμίως-10.6%, Ασία-10.4%,Υποσαχάρια Αφρική-11.97%, Ευρώπη-8.72%). Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας www.who.int

Ωστόσο, από το 2000 έως το 2014, η Ευρώπη με ποσοστό 8.72% δείχνει να έχει παρουσιάσει μια μικρή άνοδο ως προς τις πρόωρες γεννήσεις, όμως παρ' όλα αυτά κατέχει τα χαμηλότερα ποσοστά σε σχέση με άλλες ηπείρους, όπως για παράδειγμα η Ασία με 10,4% και η Ωκεανία με 9,98%.

Όσον αφορά στα ποσοστά προωρότητας σε Κύπρο και Ελλάδα, φαίνεται να έχουν αυξηθεί δραματικά. Σε στατιστικά δεδομένα που παρουσιάζονται από τον ΠΟΥ, από το 2000 έως το 2014, οι πρόωροι τοκετοί φαίνονται να έχουν σχεδόν διπλασιαστεί και στις δύο αυτές χώρες. Στην Ελλάδα το ποσοστό από το 5,51% που ήταν το 2000

έφτασε στο 11.94% μέχρι το 2014, ενώ στην Κύπρο από το 8,18% έφτασε στο 18,70%.

Συγκριτικά με άλλες Ευρωπαϊκές χώρες, η Ελλάδα και ακόμη περισσότερο η Κύπρος φαίνεται να κατέχουν τα υψηλότερα ποσοστά προωρότητας για το έτος 2014 μεταξύ της Γερμανίας με 8,87%, της Γαλλίας με 8,48%, της Ιταλίας με 7,79%, της Δανίας με 7,21%, της Ισπανίας με 6,47%, της Νορβηγίας με 5,82% και πολλών άλλων χωρών της Ευρώπης.



Εικόνα 1.2: Γραφική παράσταση με τα ποσοστά προωρότητας Ευρωπαϊκών χωρών για τα έτη 2000 και 2014.

Δεδομένου ότι η προωρότητα μπορεί να επιφέρει τεράστια θνησιμότητα και νοσηρότητα, ο ΠΟΥ κάνει συστάσεις ούτως ώστε από το 2010 έως το 2025 να επιτευχθεί ο στόχος μείωσης της προωρότητας στις χώρες όπου οι αριθμοί είναι 5 ανά 1000 γεννήσεις, μειώνοντας τους πρόωρους τοκετούς κατά 50%. Χώρες στις οποίες ο αριθμός των πρόωρων τοκετών είναι μικρότερος των 5:1000 γεννήσεις θα πρέπει να μειώσουν τα ποσοστά τους παρέχοντας ποιοτική περιγεννητική φροντίδα σε όλες τις μητέρες και τα μωρά τους, ελαχιστοποιώντας έτσι κάθε μακροπρόθεσμη βλάβη^[1].

Εν κατακλείδι, ανεξαρτήτως των ποσοστών που κατέχει κάθε χώρα, η προωρότητα φαίνεται να είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, το οποίο απασχολεί την επιστημονική κοινότητα και που χρόνο με το χρόνο οι αριθμοί αυξάνονται. Αυτό, καθιστά επιτακτική την ανάγκη για βελτίωση της ποιότητας της διαχείρισης της προωρότητας, μειώνοντας την θνησιμότητα αλλά και το βαθμό νοσηρότητας αυτών των νεογνών, προσφέροντάς τους έτσι ένα υψηλότερο επίπεδο ποιότητας ζωής.

1.2 Ταξινόμηση Πρόωρων Νεογνών

Η ηλικία κύησης σε συνδυασμό με το βάρος γέννησης είναι απαραίτητα στοιχεία για την ταξινόμηση των νεογνών σε κατηγορίες οι οποίες προδιαγράφουν την εξέλιξη και τα πιθανά προβλήματα που θα αντιμετωπίσουν, τουλάχιστον κατά τα πρώτα 24ωρα μετάβασης τους από την ενδομήτριο στην εξωμήτριο ζωή^[2].

Ανάλογα με την ηλικία κύησης, τα πρόωρα νεογνά χωρίζονται σε τρεις υποκατηγορίες οι οποίες διακρίνονται στον παρακάτω πίνακα^[3]:

Πίνακας 1.1: Ταξινόμηση πρόωρων νεογνών σύμφωνα με την ηλικία κύησης.

<u>ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ</u>	<u>ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ</u>
Μετρίως ως όψιμα πρόωρα	32 έως 36 ⁺⁶ εβδομάδες
Πολύ πρόωρα	28 έως 31 ⁺⁶ εβδομάδες
Εξαιρετικά πρόωρα	22 έως 27 ⁺⁶ εβδομάδες

Το βάρος γέννησης είναι το βάρος του νεογνού το οποίο μετρείται μέσα στο πρώτο 24ωρο ζωής του. Στον παρακάτω πίνακα ταξινομούνται τα νεογνά σύμφωνα με το βάρος γέννησης τους^[4]:

Πίνακας 1.2: Κατηγορίες πρόωρων νεογνών σύμφωνα με το βάρος γέννησης.

<u>ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ</u>	<u>ΒΑΡΟΣ(γρ)</u>
A. ΧΒΓ(Χαμηλού βάρους γέννησης) Low Birth Weight (LBW)	<2500γρ
B. ΠΧΒΓ (Πολύ χαμηλού βάρους γέννησης) Very Low Birth Weight (VLBW)	<1500γρ
Γ. ΕΠΧΒΓ (Εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης) Extremely Low Birth Weight (ELBW)	<1000γρ

•**Κανονικού βάρους για την ηλικία κύησης νεογνό** (Appropriate for gestational age, AGA) είναι το νεογνό με βάρος γέννησης που βρίσκεται μεταξύ 10ης-90ης εκατοστιαίας θέσης.

•**Υψηλού βάρους για την ηλικία κύησης νεογνό** (Large for gestational age, LGA) είναι το νεογνό με βάρος γέννησης που βρίσκεται άνω της 90^{ης} εκατοστιαίας θέσης.

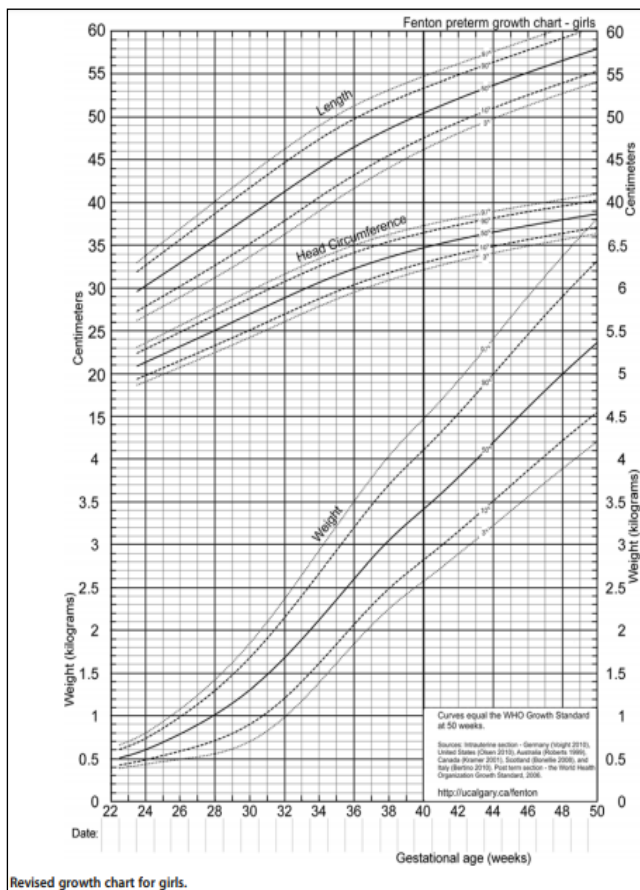
•**Χαμηλού βάρους για την ηλικία κύησης** (Small for gestation age, SGA) καλείται το νεογνό με βάρος γέννησης που βρίσκεται κάτω της 10^{ης} εκατοστιαίας θέσης^[3]. Παλαιότερα, ονομάζονταν και συμμετρικού τύπου υπολειπόμενης ανάπτυξης νεογνά καθώς όλες τους οι σωματομετρικές μετρήσεις υπολείπονταν του φυσιολογικού.

Οι πιο πάνω κατηγορίες νεογνών προκύπτουν μέσα από πολυάριθμες κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν μέσα από μεγάλες βάσεις δεδομένων διαφόρων πληθυσμών έτσι, ώστε να μπορούν να προσδιορίσουν τα κατώτερα και ανώτερα φυσιολογικά αναφερόμενα όρια βάρους γέννησης για την κάθε ηλικία κύησης αντίστοιχα στον γενικό πληθυσμό.

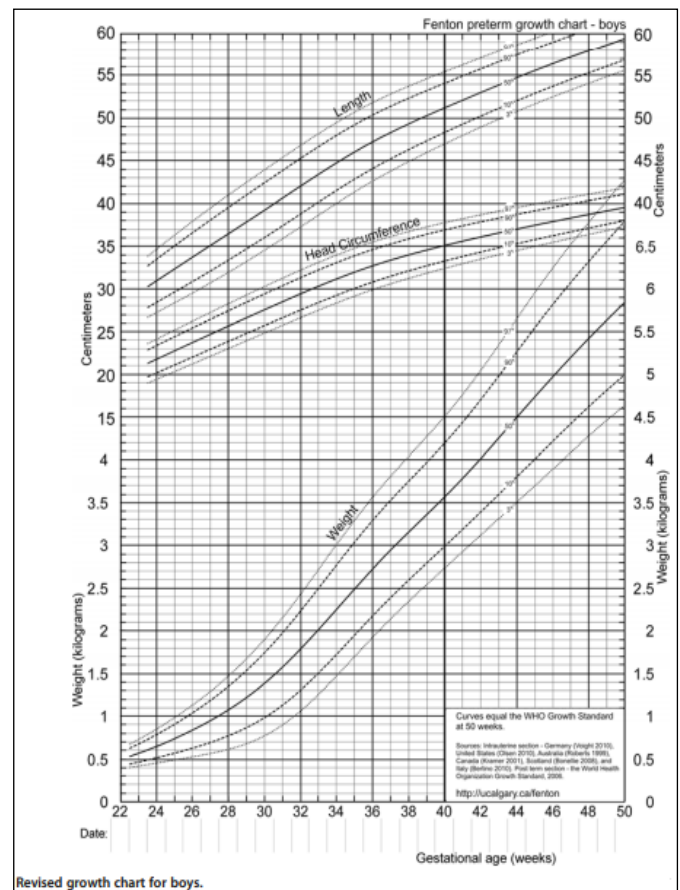
Διάφοροι ερευνητές σήμερα προσπαθούν να αναδιαμορφώσουν διαφορετικά και πιο αξιόπιστα εργαλεία ως προς τον προσδιορισμό των φυσιολογικών ορίων στα οποία

τείνουν να συμπεριλάβουν επιπρόσθετα κριτήρια αξιολόγησης, όπως το φύλο του νεογνού, την εθνότητα, τον αριθμό της κύησης, τον τρόπο τοκετού και άλλα που πιθανόν να μπορούν να δώσουν ακόμα πιο αξιόπιστες τιμές κατάταξης.

Όσον αφορά τα πρόωρα έχουν αναπτυχθεί εξειδικευμένες καμπύλες ανάπτυξης οι οποίες είναι σε θέση να δώσουν πιο αξιόπιστους προσδιορισμούς για αυτές τις ηλικιακές ομάδες νεογνών (Fenton Preterm Growth Chart 2003). Οι καμπύλες Fenton διακρίνονται σε δύο διαγράμματα ξεχωριστά για κάθε φύλο (sex-appropriate growth)^[5,6,7].



Εικόνα 1.4 : Fenton Growth chart 2003(Θήλεια).



Εικόνα 1.5: Fenton Growth Chart 2003(Αρρενα).

Τα νεογνά με ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη (IUGR, Intra-Uterine Growth Retardation) αποτελούν μια άλλη κατηγορία νεογνών. Αυτά τα νεογνά υστερούν αναπτυξιακά σε σχέση με το αναμενόμενο γονιδιακό σχεδιασμό τους για την ηλικία της κύησης τους. Τα IUGR νεογνά συνδέονται με πολλές παθολογικές καταστάσεις

που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της κύησης, οι οποίες αφορούν είτε την μητέρα, είτε το έμβρυο είτε τον πλακούντα. Τα νεογνά αυτά ονομάζονταν παλαιότερα και **ασύμμετρου** τύπου υπολειπόμενης ανάπτυξης καθώς η κεφαλή διατηρεί τη φυσιολογική της ανάπτυξη, ενώ η περιφέρεια της κοιλιάς υπολείπεται της ανάπτυξης^[8].

Όπως είναι αντιληπτό, η φροντίδα που θα δοθεί στο κάθε πρόωρο νεογνό εξαρτάται αναλόγως του βαθμού της προωρότητας, του βάρους γέννησης και της σοβαρότητας της κατάστασής του. Κάθε νεογνό θα πρέπει να αντιμετωπίζεται εξατομικευμένα καθώς φέρει μαζί του διαφορετικό μαιευτικό και νεογνικό ιστορικό^[2].

1.3 Κλινικά Γνωρίσματα Πρόωρων Νεογνών

Ένας από τους σημαντικότερους λόγους της εξέτασης ενός νεογέννητου είναι η προσέγγιση της ηλικίας κύησης και ο βαθμός ωριμότητας του. Ο προσδιορισμός της ηλικίας κύησης ενός νεογνού θα πρέπει να είναι το πρώτο μέρος της κλινικής εξέτασης του νεογνού, αφού αυτό θα μας παρέχει πολλές πληροφορίες ως προς την αντιμετώπιση τυχόν προβλημάτων που θα προκύψουν κατά την πορεία. Η ηλικία κύησης μας παρέχει πολλά στοιχεία ως προς τη διαφοροδιάγνωση πολλών παθήσεων. Πολλοί ερευνητές έχουν αναπτύξει κριτήρια εξέτασης, τόσο μορφολογικά όσο και νευρολογικά, τα οποία μπορούν να μας βοηθήσουν να προσδιορίσουμε την ηλικία κύησης ενός νεογνού. Όλες οι διαθέσιμες μέθοδοι που υπάρχουν και χρησιμοποιούνται σήμερα περιλαμβάνουν πολυάριθμες σωματικές και νευρολογικές παραμέτρους και έχουν στην καλύτερη περίπτωση, μέχρι και δύο εβδομάδες εύρος σφάλματος. Η συχνότερη μέθοδος που εφαρμόζεται σήμερα για την εκτίμηση της νεογνικής ηλικίας είναι η μέθοδος κατά Ballard.

Υπάρχουν έξι νευρολογικά και έξι μορφολογικά κριτήρια τα οποία στο σύνολο τους αποδίδουν την ηλικία της κύησης του νεογνού, το οποίο εξετάζεται εντός 12 - 24 ώρες από την στιγμή της γέννησης. Τα ανεξάρτητα ευρήματα βαθμολογούνται σε κλίματα από -1 έως 5 και η συνολική βαθμολόγηση συγκρίνεται με το διάγραμμα που βρίσκεται μαζί με τον πίνακα όπου απεικονίζονται οι εβδομάδες κύησης^[9,10].

Στην πιο κάτω εικόνα απεικονίζεται η μέθοδος κατά Ballard η οποία εφαρμόζεται κατά την αξιολόγηση και τον προσδιορισμό της ηλικίας της κύησης ενός νεογνού:

Νευρολογική ωριμότητα							
	-1	0	1	2	3	4	5
Επίση							
Σημείο Τετραγώνου Παραθώρα							
Επαναφορά Άνω άκρων							
Γγυιακή γωνία							
Σημείο Φουλαριού							
Πτέρνο-αυτί							

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

Μορφολογική ωριμότητα							
	-1	0	1	2	3	4	5
Δέρμα	Κολλώδες, εύθραυστο, διάφανο	Ζελατινώδες κόκκινο, διάφανο	Λείο, απαλό, ορατές φλέβες	Επιφανειακή απολέπιση, και/ή ερυθρήμα, λίγες φλέβες	Χαράκωση, ωχροροδόνο, σπάνιες φλέβες	Παυρώδες, βαθιά χαράκωση όχι φλέβες	Σκληρό χαρακωμένο ρυτιδωμένο
Χνουδι	Καθόλου	Αραιό	Αφθονο	Λιγότερο	Περιοχές χωρίς	Το περισσότερο χωρίς	
Επιφάνεια πέλματος	Πτέρνο-δακτύλα Α:40-50mm-1 Β:<40mm-2	<50mm, καμιά 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, αφηλάφητος αδένας	Στακτή άλως αδένας 1-2mm	Επαρμένη άλως, αδένας 3-4mm	Πλήρης άλως, αδένας 5-10mm	
Μάτι/αυτί	Βλέφαρα κλειστά 1. χαλαρά: -1 2. σφιχτά: -2	Βλέφαρα ανοικτά. Επίπεδο πτερύγιο, μένει διπλωμένο	Λίγο κυρτωμένο πτερύγιο, μαλακό, αργή επαναφορά	Αρκετά κυρτωμένο πτερύγιο, γρήγορη επαναφορά	Αναπτυγμένο και σταθερό πτερύγιο, άμεση επαναφορά	Παχός χόνδρος πτερύγιο σκληρό	
Γεννητικά όργανα : αγόρι	Όσχεο επίπεδο, λείο	Όσχεο αδέιο, χωρίς πτύχωση	Όρχεις στον βουβωνικό πόρο, ελάχιστη πτύχωση	Όρχεις σε κάθοδο, λίγη πτύχωση	Όρχεις κάτω, καλή πτύχωση	Όρχεις αιωρούνται βαθιά πτύχωση	
Γεννητικά όργανα : κορίτσι	Προέχουσα κλειτορίδα, επίπεδα χείλη	Προέχουσα κλειτορίδα, μικρά χείλη προέχουν	Προέχουσα κλειτορίδα, μεγάλα μικρά χείλη	Μεγάλα και μικρά χείλη προέχουν το ίδιο	Μεγαλύτερα τα μεγάλα χείλη σε σχέση με τα μικρά	Κλειτορίδα-μικρά χείλη πλήρως καλυμμένα	

Εικόνα 1.5: Σωματική ωριμότητα & δοκιμασίες νευρομυϊκής ωρίμανσης-Πίνακας εκτιμώμενης ΗΚ σύμφωνα με το σκορ που συγκεντρώθηκε (κατά Ballard).

Σωματική Ωριμότητα:

Εκτός από το μικρότερο βάρος γέννησης και μικρότερο μήκος σώματος που παρουσιάζουν τα πρόωρα σε σχέση με τα τελειόμηνα, τα πρόωρα παρουσιάζουν και άλλες μορφολογικές διαφορές^[4].

Μία από τις χαρακτηριστικότερες διαφορές ανάμεσα σε πρόωρο και τελειόμηνο νεογνό είναι η ποιότητα του δέρματος. Τα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά έχουν δέρμα πολύ λεπτό, σχεδόν διαυγές (22-28 εβδομάδων), ενώ η διάχυτη ερυθρή χροιά και το έντονα διαγραφόμενο φλεβικό δίκτυο είναι χαρακτηριστικά. Το δέρμα στα πρόωρα είναι ερυθρωπό και υπολείπεται του υποδόριου λίπους, ενώ το χνούδι είναι πυκνότερο. Στα τελειόμηνα νεογνά αυτά τα γνωρίσματα δεν υπάρχουν και το δέρμα τους είναι απαλό ροζ στο χρώμα και δεν μοιάζει πια λεπτό, αφού επίσης το δέρμα μπορεί να παρουσιάζει διάχυτη απολέπιση (ιδιαίτερα στα παρατασικά νεογνά) και σχάσεις.

Η ποιότητα του τριχωτού της κεφαλής αλλάζει κατά την ανάπτυξη και από λεπτά εύθραυστα μαλλιά μετατρέπονται σε πιο αδρά και παχύτερα μαλλιά (τελειόμηνα). Υπάρχουν όμως φυλετικές διαφορές οι οποίες μπορεί να καταστήσουν δύσκολη την αξιολόγηση αυτού του γνωρίσματος. Ένας άλλος τύπος προσέγγισης αυτής της αλλαγής των τριχών είναι μέσω προσεκτικής επισκόπησης της ράχης για την αξιολόγηση της παρουσίας και της επέκτασης στην ράχη των τριχών lanugo, οι οποίες εμφανίζονται και εξαφανίζονται κατά την διάρκεια της ανάπτυξης. Οι lanugo είναι πολύ λεπτές τρίχες στο σώμα, απουσιάζουν πριν την 20^η με 22^η εβδομάδα και γίνονται διάχυτες μέχρι την ηλικία των 30 με 32 εβδομάδων κύησης όπου μετά αρχίζουν να εξασθενούν^[9,10].

Οι εγκάρσιες πτυχές αρχίζουν να εμφανίζονται στο οπίσθιο τμήμα των πετάλων των ποδιών περίπου την 32^η εβδομάδα κύησης. Στην 36^η εβδομάδα περίπου, τα οπίσθια δυο τρίτα των πελμάτων καλύπτονται από πτυχές ενώ για την αξιολόγηση αυτού του γνωρίσματος θα πρέπει να γίνουν ήπιοι χειρισμοί έτσι ώστε να διακριθούν οι ρυτιδώσεις από τις αληθείς πτυχές. Τα κάτω άκρα σε σχέση με τον κορμό είναι λεπτά καθώς η πτύχωση του πέλματος είναι ατελής^[9,11].

Ο μαζικός αδένας ο οποίος ανταποκρίνεται στις μητρικές ορμόνες παρουσιάζει σταδιακή αύξηση με την ανάπτυξη της ηλικίας. Τα νεογνά τα οποία είναι μικρότερα των 28 εβδομάδων έχουν μόλις διακριτό μαζικό ιστό. Όσο αυξάνεται η ηλικία κύησης αυξάνεται και ο μαζικός ιστός και στα τελειόμηνα καμιά φορά υπάρχουν ενεργές αδενικές εκκρίσεις από τους μαστούς.

Ο χόνδρος απουσιάζει από τα ωτικά πτερυγία και οι ρινικές χοάνες είναι στενότερες. Η ανάπτυξη των χόνδρων μπορεί να προχωράει διαδοχικά και μπορεί να ελεγχθεί μέσω εξέτασης του εξωτερικού ωτός. Αν και η φυσιολογική ελίκωση του άνω τμήματος των πτερυγίων ξεκινάει κατά την 33^η με 34^η εβδομάδα κύησης, είναι πιο αξιόπιστο να αξιολογηθεί η έκταση του χόνδρου μέσω ψηλάφησης του ορίου και αναδίπλωσης του αυτιού. Έως τις 32 εβδομάδες, παρατηρείται μόνο μια ελάχιστη επάνοδος στην φυσιολογική θέση ενός διπλωμένου πτερυγίου, αλλά στα τελειόμηνα νεογνά η επάνοδος είναι άμεση στην φυσιολογική θέση.

Η κλινική εικόνα των γεννητικών οργάνων του νεογνού μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αξιολογηθεί η ηλικία κύησης του νεογνού. Στα άρρενα νεογνά οι όρχεις κατέρχονται στο όσχεο κατά τον τελευταίο μήνα της κύησης αλλά μπορεί να είναι συχνά ψηλαφητοί κατά την κλινική εξέταση στο βουβονικό πόρο κατά την 28^η εβδομάδα. Η παρουσία ρυτίδωσης του όσχεου είναι παράλληλη με την κάθοδο των όρχεων στο όσχεο στα τελειόμηνα. Σε ένα θήλυ νεογνό τα μεγάλα χείλη έχουν την τάση να υπερκαλύπτονται από την κλειτορίδα και τα μικρά χείλη μέχρι την 34 έως την 36^η εβδομάδα. Οπότε, στα πρόωρα θήλεα τα μεγάλα χείλη είναι λιγότερο ανεπτυγμένα σε σχέση με τα μικρά, ενώ στα άρρενα πρόωρα νεογνά οι όρχεις δεν έχουν εγκατασταθεί ακόμη στο όσχεο (κρυφορχία)^[9,11].

Νευρομυϊκή Ωρίμανση:

Όπως έχει προαναφερθεί και πιο πάνω αρκετές νευρολογικές δοκιμασίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της ηλικίας κύησης του νεογνού. Οι περισσότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται καλύπτουν τις διάφορες παραμέτρους της νευρολογικής λειτουργίας, οι οποίες περιλαμβάνουν το εύρος της κίνησης, το μυϊκό τόνο, τα αντανεκλαστικά και τη στάση του σώματος, όμως δυστυχώς κανένα δεν είναι αξιόπιστο επί παρουσίας νόσου και ο πλήρης

νευρολογικός έλεγχος καλό είναι να διεξάγεται μετά από 12 έως 24 ώρες από την γέννηση ούτως ώστε να δοθεί ένα χρονικό περιθώριο μετάβασης του νεογνού από το στρες του τοκετού που έχει υποστεί έως την προσαρμογή του στο εξωμήτριο περιβάλλον.

Η στάση ανάπαυσης των νεογνών αλλάζει καθώς η ηλικία κύησης αυξάνεται. Παρατηρείται ότι το τελειόμηνο νεογνό εμφανίζει έντονα καμπτική στάση των άκρων σε σύγκριση με τη στάση έκτασης των άκρων του πρόωρου νεογνού. Οι δοκιμασίες για τις γωνίες κάμψης αξιολογούν ένα συνδυασμό μυϊκού τόνου, χαλαρότητας συνδέσμων, τενόντων και καμπτικής-εκτατικής ανάπτυξης. Η δοκιμασία τετράγωνου παραθύρου του καρπού διεξάγεται μέσω ήπιας κάμψης του χεριού στον καρπό και αξιολόγηση της προκύπτουσας γωνίας. Τα νεογνά μικρότερα της ηλικίας των 32 εβδομάδων έχουν καρπούς οι οποίοι μπορούν να καφθούν μόνο έως 45 με 90 μοίρες ενώ οι καρποί στα τελειόμηνα νεογνά παρουσιάζουν πλήρη κάμψη και κάπτου μεταξύ της γέννησης και της ενηλικίωσης αυτή η ιδιότητα χάνεται. Στον έλεγχο την κάμψης των γονάτων τα πρόωρα νεογνά παρουσιάζουν αυξημένη κάμψη και μειώνεται όσο η ηλικία κύησης αυξάνεται.

Η εξέταση της επανόδου του βραχίονα στην αρχική θέση συμβάλλει στην αξιολόγηση του ενεργού τόνου και της αντανακλαστικής ανταπόκρισης. Σε αυτό τον χειρισμό, οι πήχεις του νεογνού βρίσκονται σε ύπτια θέση, κάμπτονται πλήρως για 5 δευτερόλεπτα, εκτείνονται μέσω έλξης από τα χέρια και στην συνέχεια αφήνονται. Η καμπτική ικανότητα είναι πιο έντονη καθώς η ηλικία κύησης αυξάνεται. Με όμοιο τρόπο, ο τόνος ανάπαυσης των κάτω άκρων μπορεί να αξιολογηθεί μέσω του χειρισμού "φτέρνας-στο-αυτί". Με το νεογνό σε ύπτια θέση, το πόδι μετακινείται όσο γίνεται πιο κοντά στο ετερόπλευρο αυτί, χωρίς να ασκείται μεγάλη δύναμη ενώ η πύελος θα πρέπει να διατηρείται σε επίπεδη θέση κατά την εξέταση. Τα ευρήματα θα είναι: τα πολύ πρόωρα θα μπορούν εύκολα να αγγίξουν τα αυτιά τους με την φτέρνα τους ενώ τα τελειόμηνα όχι. Αυτό καθίσταται, κατά κάποιο τρόπο, πιο δύσκολο μετά την 30^η εβδομάδα και αδύνατον περίπου κατά την 34^η εβδομάδα της κύησης.

Τα νεογνικά αντανακλαστικά, όπως το αντανακλαστικό του Moro, του δραγμού, της σύλληψης, της αναζήτησης και του θηλασμού, υπολείπονται στα νεογνά που είναι εξαιρετικά πρόωρα, αφού αυτά τα αντανακλαστικά θα εμφανιστούν μετά την 28η

εβδομάδα. Με την πάροδο του χρόνου και την πρόοδο της εμβρυικής ηλικίας τελειοποιούνται και εμφανίζονται και τα υπόλοιπα αντανακλαστικά^[9].

Σε νεογνά τουλάχιστον 26 εβδομάδων όταν η εξέταση κατά Ballard πραγματοποιηθεί έως 42 ώρες από την στιγμή της γέννησης, η εγκυρότητα ανέρχεται στο 92%. Είναι ένα εργαλείο με υψηλή αξιοπιστία όπου μπορούμε να προσδιορίσουμε την ηλικία κύησης και των εξαιρετικά πρόωρων νεογνών. Επίσης, έγκυρο παραμένει και για όλο το ηλικιακό φάσμα των υπόλοιπων νεογνών όταν αξιοποιηθεί εντός των πρώτων 96 ωρών από την στιγμή της γέννησης^[10].

1.4 Συνήθη προβλήματα Πρόωρων Νεογνών

Την τελευταία 20ετία δείχνει να έχει αυξηθεί η επιβίωση των πρόωρων νεογνών με αποτέλεσμα και τη σημαντική αύξηση της νοσηρότητας στα πρόωρα νεογνά, ιδιαίτερα αυτά τα οποία είναι μικρότερα των 32 εβδομάδων. Είναι σημαντικό να κατανοήσουμε πως τίποτα δεν μπορεί να συγκριθεί και να προσφέρει όσα μπορεί να προσφέρει το περιβάλλον της μήτρας της μητέρας. Λόγω της προωρότητας είναι πιθανόν να υπάρξουν πολλές επιπτώσεις στην ανάπτυξη αυτών των νεογνών και είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι ακόμα και οι χειρισμοί οι οποίοι θα γίνουν κατά την διάρκεια της νοσηλείας ενός νεογνού έχουν σημαντική επίδραση στην νευροανάπτυξη του νεογνού και στη μετέπειτα ζωή του. Αρκετές μελέτες μέχρι σήμερα δείχνουν ότι ο πόνος ο οποίος θα προκαλέσουμε με τους χειρισμούς μας σε ένα νεογνό επιφέρει σημαντικές βλαπτικές επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες, στην συμπεριφορά του και στην συναισθηματική του ανάπτυξη. Η ανωριμότητα πολλών ιστών και οργάνων του πρόωρου έχει ως αντίκτυπο σημαντικές λειτουργικές μειονεξίες οι οποίες δυσχεραίνουν την προσαρμογή του πρόωρου στην εξωμήτριο ζωή^[11,13].

Παρακάτω αναφέρονται τα συνηθέστερα προβλήματα που αντιμετωπίζουν τα πρόωρα νεογνά^[3,13,14,15].

Αναπνευστικά προβλήματα:

- Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας
- Πνευμοθώρακας
- Πνευμονική αιμορραγία
- Βρογχοπνευμονική δυσπλασία
- Διάμεσο πνευμονικό εμφύσημα
- Άπνοιες της προωρότητας

Καρδιαγγειακό Σύστημα:

- Ανοικτός αρτηριακός πόρος
- Υπέρταση/υπόταση
- Βραδυκαρδία (με άπνοια)

Αιματολογικά:

- Αναιμία
- Υπερχολερυθριναιμία (έμμεση)
- Αιμορραγική διάθεση

Νευρολογικά και Αισθητηριακά

- Κώφωση
- Πυρηνικός ίκτερος
- Σπασμοί
- Εγκεφαλική αιμορραγία
- Υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια
- Τύφλωση
- Υποτονία
- Αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας
- Περικοιλιακή λευκομαλακία

Νεφρολογικά:

- Υπονατριαιμία/υπερνατριαιμία
- Υπερκαλιαιμία
- Νεφρική σωληναριακή οξέωση
- Νεφρική γλυκοζουρία
- Οίδημα

Μεταβολικά-Ενδοκρινικά:

- Υπασβεστιαίμια
- Υπεργλυκαιμία/υπογλυκαιμία
- Όψιμη μεταβολική οξέωση
- Υποθερμία
- Υποθυρεοειδισμός

Δέρμα:

- Απώλεια θερμότητας & υγρών

Γαστρεντερικά προβλήματα:

- Νεκρωτική εντεροκολίτιδα (N.E.K)
- Χολόσταση

Ανοσοποιητικό:

- Λοιμώξεις

Άλλα:

- Περιγεννητική ασφυξία
- Προβλήματα σίτισης
- Διαταραχές θερμορρύθμισης

1.5 Προδιαθεσικοί Παράγοντες για Πρόωρο Τοκετό

Σήμερα, τα ποσοστά των πρόωρων τοκετών έχουν αυξηθεί εξ' αιτίας των πολυάριθμων δίδυμων κήσεων οι οποίες έχουν αυξηθεί κατά 19% τα τελευταία 10 χρόνια, χάρη στις νέες τεχνολογίες και την θεραπεία της υπογονιμότητας. Στις δίδυμες κήσεις το ποσοστό πρόωρου τοκετού ανέρχεται στο 50%, ενώ σε τρίδυμες κήσεις ή κήσεις με περισσότερα έμβρυα ανέρχεται στο 90%^[16].

Οι παράγοντες κινδύνου για να ένα πρόωρο τοκετό, εκτός από την κυοφορία πέραν του ενός εμβρύου, ποικίλουν. Μπορεί να προέρχονται από τη **μητέρα**, τη **μήτρα**, το **έμβρυο** ή τον **πλακούντα**. Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει επίσης ο τρόπος ζωής, το στρες, το περιβάλλον καθώς και άλλοι κοινωνικοβιολογικοί παράγοντες. Ο πρόωρος τοκετός διακρίνεται στον αυτόματο και στον επιβαλλόμενο. Ο αυτόματος τοκετός λαμβάνει χώρα μετά την έναρξη της διαδικασίας των ωδινών. Αντίθετα, ο επιβαλλόμενος πρόωρος τοκετός εκτελείται προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος που διατρέχει η μητέρα ή το έμβρυο με την συνέχεια της κήσης^[18,19].

Οι παράγοντες κινδύνου για πρόωρο τοκετό αναφέρονται στον πιο κάτω πίνακα^[16,17,19].

Πίνακας 1.3: Προδιαθεσικοί παράγοντες για πρόωρο τοκετό.

Προδιαθεσικοί Παράγοντες για Πρόωρο Τοκετό

Μητέρα:	<ul style="list-style-type: none">• Ηλικία (<17 & >35)• Εθνότητα/Φυλή• Χρήση Εθιστικών Ουσιών• Κάπνισμα• Υποθρεψία• Παχυσαρκία• Προεκλαμψία• Λοιμώξεις συμπτωματικές και μη (Μυκοπλασματική, Γονοκοκκική, Χλαμύδια κ.α.)• Χρόνιες Παθήσεις (νεφρικά, καρδιαγγειακά κ.α.)• Ενδοηπατική Χολόσταση• Κληρονομικές Θρομβοεμβολικές διαταραχές• Αναιμία• Διαβήτης• Ιστορικό πρόωρου τοκετού
Πλακούντας:	<ul style="list-style-type: none">• Ανεπάρκεια πλακούντα• Χαμηλή πρόσφυση• Αποκόλληση
Μήτρα/ Τράχηλος:	<ul style="list-style-type: none">• Ανωμαλίες Μήτρας• Ανεπάρκεια Τραχήλου• Προηγούμενη τραχηλική επέμβαση (κωνοειδής εκτομή τραχήλου ή προηγηθείσα προκλητή διακοπή κύησης) ή έκθεση σε διαιθυλβεστρόλη• Διαστολή ή εξάλειψη του τραχήλου πριν την 32η εβδ. Κύησης
Έμβρυο:	<ul style="list-style-type: none">• Εμβρυική δυσπραγία• Εμβρυικές Ανωμαλίες
Άλλοι παράγοντες:	<ul style="list-style-type: none">• Βραχύ μεσοδιάστημα μεταξύ συλλήψεων• Στρες• Τραυματισμοί (τροχαίο κ.α.)• Ενδοοικογενειακή βία• Εργασιακές Συνθήκες• Οικογενειακή Κατάσταση• Κοινωνικοοικονομικό Επίπεδο• Μορφωτικό Επίπεδο• Πολύδυμη Κύηση• Πολυδράμνιο• Πρόωρη Ρήξη Εμβρυικών υμένων

Οι επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στην παροχή περιγεννητικής φροντίδας θα πρέπει να λειτουργούν ως διεπιστημονική ομάδα η οποία να είναι σε θέση να ανιχνεύσει και να διαγνώσει κυήσεις υψηλού κινδύνου για επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό. Η έγκαιρη ενημέρωση, η συμβουλευτική και η πρώιμη παρέμβαση της ομάδας θα πρέπει να αποσκοπεί στην ελαχιστοποίηση της μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

2. Εγκεφαλική Βλάβη στα Πρόωρα Νεογνά

Όσο μειώνεται η ηλικία κύησης τόσο αυξάνονται οι πιθανότητες ανάπτυξης κάποιας εγκεφαλικής βλάβης στα πρόωρα νεογνά, καθώς τα όργανά τους, όπως συμβαίνει και με τον εγκέφαλο, είναι αρκετά ανώριμα^[4].

Τα πρόωρα νεογνά και ιδιαίτερα αυτά με ηλικία κύησης <32 εβδ., είναι ιδιαίτερα ευάλωτα ως προς την ανάπτυξη κάποιας εγκεφαλοπάθειας. Αυτό οφείλεται στην ανικανότητά τους να αυτορρυθμίζουν την αιμάτωση του εγκεφάλου, στην ευθραυστότητα των αγγείων που βρίσκονται στα τοιχώματα των κοιλιών του εγκεφάλου τους, καθώς και στην ανατομία των αγγείων που αρδεύουν τον εγκέφαλο. Ταυτόχρονα, μπορεί να συνυπάρχουν και άλλες καταστάσεις, οι οποίες δρουν βλαπτικά στον ανώριμο εγκέφαλο κατά την προ-περί ή μεταγεννητική περίοδο. Αυτοί οι βλαπτικοί παράγοντες είναι δυνατόν να αφορούν τη μητέρα, τον πλακούντα, το νεογνό ή τη διαδικασία του τοκετού^[3,20].

Σήμερα, εξαιτίας της σημαντικής προόδου που παρουσιάζεται στον τομέα της διαχείρισης και φροντίδας των πρόωρων νεογνών με εγκεφαλοπάθεια, η επιβίωση τους προσεγγίζει το 90%. Το μειονέκτημα όμως, είναι πως ένα μεγάλο ποσοστό αυτών των νεογνών θα παρουσιάσουν αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας. Η εκδήλωση κάποιας μορφής νευροαναπτυξιακής διαταραχής κυμαίνεται από ήπια έως σοβαρή ανάλογα με τον βαθμό σοβαρότητας της βλάβης και την ηλικία κύησης.

Η πρόληψη μιας ενδεχόμενης εγκεφαλικής βλάβης είναι υψίστης σημασίας ούτως ώστε να μπορεί να διασφαλιστεί κατά το μέγιστο δυνατό η ποιότητα ζωής τόσο του νεογνού όσο και της οικογένειάς του μετέπειτα^[21].

2.1 Περικοιλιακή Λευκομαλακία (ΠΛ) – Periventricular Leucomalacia (PVL)

Η περικοιλιακή λευκομαλακία ή περικοιλιακή λευκομαλάκυνση (ΠΛ) είναι μια μη αιμορραγική, ισχαιμική βλάβη της περικοιλιακής λευκής ουσίας του εγκεφάλου. Οι πιο συνηθισμένες θέσεις εμφάνισης της βλάβης, είναι η ινιακή περιοχή του τριγώνου των πλαγίων κοιλιών και η περιοχή γύρω από το τμήμα του Μοντο, δυο περιοχές που είναι σαφείς οριακές ζώνες μεταξύ των διαπιτραίνοντων κλάδων των κύριων αρτηριών στον εγκέφαλο του νεογνού. Σχετίζεται με καθυστερημένη ή μόνιμη βλάβη της μυελίνωσης, ενώ είναι μια από τις κυριότερες μορφές εγκεφαλικής βλάβης που συναντάται στα πρόωρα νεογνά η οποία, σε σοβαρό βαθμό, επιφέρει μεγάλα ποσοστά νοσηρότητας σε αυτά που τελικά επιζούν. Η ΠΛ αφορά μακροσκοπική νέκρωση, με σχηματισμό κύστεων (κυστική ΠΛ) ή χωρίς (μη κυστική ΠΛ) και διάχυτη γλοίωση. Παθολογοανατομικά, η ΠΛ διακρίνεται στην **διάχυτη βλάβη** και την **εστιακή βλάβη (ή εντοπισμένη)**, που συνήθως είναι και η σοβαρότερη.^[4,21,22]

Συνήθως η ΠΛ πλήττει πρόωρα νεογνά μεταξύ 24 έως 32 εβδομάδων κύησης, ενώ είναι και από τους πιο σημαντικούς αιτιολογικούς παράγοντες νοσηρότητάς τους^[23].

2.1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία

Μέσα από επιδημιολογικά δεδομένα της τελευταίας πενταετίας, η ΠΛ φαίνεται να επηρεάζει περισσότερο τα νεογνά αυτά τα οποία βρίσκονται στο ηλικιακό φάσμα των πολύ πρόωρων και εξαιρετικά πρόωρων νεογνών και αυτά τα οποία ζυγίζουν λιγότερο από 1500g.

Οι Alam et al, αναφέρουν ότι η ΠΛ με ποσοστό 4% έως 26% όλων των εγκεφαλικών βλαβών είναι η δεύτερη πιο συχνή μορφή εγκεφαλοπάθειας μετά την ενδοκοιλιακή εγκεφαλική αιμορραγία^[24].

Σύμφωνα με τους Romero-Guzman et al, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ΠΛ (διάχυτης και εστιακής) σε κάποιες χώρες κυμαίνεται από 19,8% έως 34,1%^[25].

Σε αναδρομική μελέτη των Ghotra et al, η οποία διεξήχθη στην επαρχία Νέα Σκοτία (Nova Scotia) του Καναδά, φαίνεται να περιγράφεται υψηλή συχνότητα εμφάνισης ΠΛ σε πρόωρα ηλικίας 25 με 30 εβδομάδων κύησης^[26].

Σε άλλη πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση των Gotardo et al, φαίνεται ότι τα νεογνά τα οποία παρουσιάζουν πιο συχνά κάποιου βαθμού ΠΛ είναι νεογνά τα οποία είναι μικρότερα των 32 εβδομάδων κύησης. Επίσης, οι κύριοι παράγοντες οι οποίοι συσχετίστηκαν σε αυτή την μελέτη με την ΠΛ, εκτός από τον παράγοντα της προωρότητας, ήταν η ενδομήτρια λοίμωξη, η πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων και η χοριοαμνιονίτιδα^[27].

Οι Agut et al, σε πρόσφατο δημοσίευμα τους αναφέρουν ότι η ΠΛ είναι ο πιο συχνός τύπος εγκεφαλικής βλάβης που μπορεί να επηρεάσει ποσοστό έως και 50% των νεογνών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης^[28].

Όλες οι πιο πάνω μελέτες φαίνεται να συμφωνούν μεταξύ τους, αποδίδοντας τα υψηλότερα ποσοστά ανάπτυξης ΠΛ στο ηλικιακό φάσμα των πρόωρων που είναι μικρότερα των 32 εβδομάδων κύησης^[26-29].

Πίνακας 2.1: Συχνότητα εμφάνισης περικοιλιακής λευκομαλακίας

<u>Συγγραφέας</u>	<u>Συχνότητα</u>
Romero-Guzman et al, 2017	<28 εβδ. - 39,6% <32 εβδ. – 27,4% <37 εβδ. - 7,3%
Aya et al, 2018	24–32 εβδ. – 19,8%-34,1%
Ghotra et al, 2018	22-24 εβδ. - 9,2% 25-27 εβδ. - 50,6% 28-30 εβδ. - 40,2%
Gotardo et al, 2019	<28 εβδ. – 39,6% <32 εβδ. - 27,4% <37 εβδ. - 7,3%
Agut et al, 2020	50% σε νεογνά με ΠΧΒΓ (<1500g)

2.1.2 Παθοφυσιολογία

Φυσιολογικά, η γκρίζα ουσία του εγκεφάλου περιέχει δισεκατομμύρια νευρώνες που περιλαμβάνουν διασυνδεδεμένα δίκτυα για τον έλεγχο της κίνησης, της αίσθησης, της γλώσσας και της σκέψης. Οι άξονες των νευρώνων συνδέονται με άλλους νευρώνες, επιτρέποντας έτσι την επικοινωνία μέσω χημικών και ηλεκτρικών σημάτων. Η λευκή ουσία του εγκεφάλου αποτελείται από μυελίνη, μια λιπαρή ουσία που επιτρέπει την αποτελεσματικότερη αγωγιμότητα κατά μήκος των αξόνων και μη μυελινωμένους άξονες. Ο εγκέφαλος των πρόωρων νεογνών αποτελείται κατά κύριο λόγο από ελάχιστη ποσότητα μυελίνης. Η μυελίνωση του εγκεφάλου προχωρά όσο προχωράει η ηλικία κύησης, ενώ ολοκληρώνεται κατά ένα σημαντικό βαθμό στα δύο έτη ζωής. Ως συνέπεια, σε περίπτωση ζημιάς της λευκής ουσίας, υπάρχει διακοπή της μετάδοσης των σημάτων μεταξύ νευρώνων όπου μπορεί να οδηγήσει σε κινητικές, γνωστικές, συμπεριφοριστικές και οπτικές διαταραχές^[30].

Όπως προαναφέρθηκε η ΠΛ διακρίνεται σε δύο μορφές βλαβών, την εστιακή και τη διάχυτη. Η εστιακή χαρακτηρίζεται από εντοπισμένη νέκρωση των κυτταρικών στοιχείων της προσβεβλημένης περιοχής με επακόλουθο τον σχηματισμό κύστεων, ενώ συνήθως αφορά την εν τω βάθει περιοχή της λευκής ουσίας. Στη διάχυτη παρατηρείται επιλεκτική βλάβη των πρόδρομων ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων και συνοδό αύξηση των υπερτροφικών αστροκυττάρων με απότοκο την υπολειπόμενη μυελίνωση της λευκής ουσίας. Αφορά δηλαδή, τόσο την εν τω βάθει όσο και την επιφανειακή λευκή ουσία. Εξαιτίας της βλάβης που δέχονται τα πρόδρομα κύτταρα, προκύπτει η καθυστερημένη ή η μόνιμη βλάβη της μυελίνωσης. Παράλληλα, μελέτες έδειξαν ότι η μυελίνη λειτουργεί συνεργικά με τους αναπτυσσόμενους νευροάξονες και ότι η παρουσία της είναι απαραίτητη για την ομαλή ανάπτυξη του σκελετού των νευροαξόνων. Επιπρόσθετα, η παρουσία των νευροαξόνων είναι απαραίτητη για την επιβίωση και την ανάπτυξη των ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων. Πιθανή λοιπόν καταστροφή των πρόδρομων ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων θα επηρεάσει και την μετέπειτα ανάπτυξη των νευροαξόνων της λευκής ουσίας^[23].

Η **εστιακή** ΠΛ είναι αποτέλεσμα ισχαιμίας και αναλυτικά διακρίνεται σε τρεις φάσεις:

- Στην οξεία
- Στην υποξία
- Στη χρόνια

Αρχικά, η οξεία φάση παρατηρείται εντός των πρώτων 12-24 ωρών από την εισβολή της ισχαιμίας. Παρατηρείται κυτταρική τήξη, πυρηνική πύκνωση και «σπογγίωση» του ιστού. Στη συνέχεια, εντός του δεύτερου 24ωρου, στην οξεία φάση, παρατηρείται πολλαπλασιασμός μικρογλοιακών κυττάρων, ενώ μακροφάγα συσσωρεύονται τις επόμενες μέρες και ακολουθούνται από αστροκύτταρα. Κατάληξη αυτής της διαδικασίας (χρόνια φάση) είναι η νεοαγγείωση στα όρια της βλάβης και δημιουργία κύστεων που είτε παραμένουν εντός της λευκής ουσίας, είτε στην περίπτωση που συνυπάρχει και προσβολή του επενδύματος από ισχαιμία, έρχονται σε επικοινωνία με το κοιλιακό σύστημα, δημιουργώντας τη χαρακτηριστική απεικόνιση της ΠΛ (βλάβες κυστικής εγκεφαλομαλακίας και ανώμαλο περίγραμμα κοιλιακού συστήματος).

Απεικονιστικά, εξαιτίας της εστιακής καταστροφής της περικοιλιακής λευκής ουσίας παρατηρείται διάταση του κοιλιακού συστήματος με ανώμαλη παρυφή αυτού, ελάττωση της λευκής ουσίας κυρίως στην περιοχή πέριξ της βλάβης και παθολογικό σήμα αυτής. Η χαρακτηριστική εντόπιση της εστιακής μορφής της ΠΛ έχει ως αποτέλεσμα προσβολή σημαντικών νευρικών οδών. Σύνηθες επακόλουθο είναι η προσβολή είτε των γλοιονωτιαίων, είτε των φλοιοπαρεγκεφαλιδικών οδών. Επίσης, συχνά προσβάλλεται η οπτική ή και η ακουστική οδός. Η εντόπιση αυτή της βλάβης εξηγεί σε μεγάλο βαθμό και την κλινική εικόνα εγκεφαλικής παράλυσης που εμφανίζεται μετέπειτα σε παιδιά με σοβαρή ΠΛ. Αλλοιώσεις που εντοπίζονται παρά το μετωπιαίο κέρας συνοδεύονται από ηπιότερη κλινική εικόνα^[23].

Ωστόσο, η **διάχυτη** ΠΛ είναι σημαντικά συχνότερη από ότι η εστιακή ΠΛ. Χαρακτηρίζεται από προσβολή των ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων, τα οποία είναι υπεύθυνα για την δημιουργία της μυελίνης μετέπειτα. Επίσης, παρατηρείται διάχυτη γλοίωση κατά κύριο λόγο στην, εν τω βάθει λευκή ουσία άλλα και στην επιπολής. Πιο συχνά, συναντάται σε πιο ανώριμα πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης μικρότερη των 26 εβδομάδων κύησης. Η διάχυτη ΠΛ μπορεί να συνοδεύεται και από εστιακή ΠΛ, όμως συνήθως προσβάλλει αυτοτελώς την λευκή ουσία, χωρίς να συνοδεύεται από εστιακές αλλοιώσεις. Τελικό αποτέλεσμα της προσβολής είναι η ελάττωση του όγκου της λευκής ουσίας. Απεικονιστικά, χαρακτηρίζεται από αντιρροπιστική διάταση του κοιλιακού συστήματος με ομαλά όρια αυτού, λέπτυνση του μεσολόβιου, διεύρυνση των αυλακών του εγκεφάλου και υπολειπόμενη ανάπτυξη των ελίκων του φλοιού. Χαρακτηριστικό της μορφής αυτής είναι ότι το περίγραμμα του διατεταμένου κοιλιακού συστήματος είναι κατά κανόνα ομαλό αφού είναι αποτέλεσμα διάχυτης απώλειας λευκής ουσίας και όχι εστιακή καταστροφής αυτής. Καθίσταται ως η υπεύθυνη εγκεφαλική βλάβη η οποία προκαλεί μαθησιακά, κινητικά και προβλήματα συμπεριφοράς. Σημαντικό επίσης εύρημα, αποτελούν οι εστίες υψηλού σήματος της λευκής ουσίας, εύρημα που συναντάται και στις δύο μορφές ΠΛ και θεωρείται απεικόνιση παθολογικής λευκής ουσίας^[23].

Η παθοφυσιολογία της ΠΛ είναι πολυπαραγοντική και πολύπλοκη. Υπάρχουν πολλά στοιχεία τα οποία υποδηλώνουν την υπερευαισθησία των πρόδρομων ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων τα οποία βρίσκονται στον εγκέφαλο των νεογνών που είναι μικρότερα των 32 εβδομάδων κύησης. Αυτά τα πρόδρομα

ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα, είναι πιο ευάλωτα σε τοξικές επιδράσεις από ότι τα ώριμα ολιγοδενδροκύτταρα στα οποία θα εξελιχθούν μετέπειτα.

Τα δεδομένα δείχνουν ότι η παθογένεια της ΠΛ στα πρόωρα είναι αποτέλεσμα της υποξίας, της ισχαιμίας και της φλεγμονής των πρόδρομων ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων του εγκεφάλου. Ο κίνδυνος στα πρόωρα αφορά επίσης την εξασθενημένη αυτορρύθμιση της ροής του αίματος στον εγκέφαλο^[29].

Η παθογένεια αυτής της εγκεφαλικής βλάβης σχετίζεται με τρεις παθογενετικούς μηχανισμούς οι οποίοι αλληλεπιδρούν μεταξύ τους:

- 1) **Την ατελή αγγειακή ανάπτυξη στην λευκή ουσία του εγκεφάλου:** Με την πρόοδο της εγκεφαλικής ανάπτυξης η πυκνότητα των αγγείων ελαττώνεται προοδευτικά από τον φλοιό προς την περικοιλιακή λευκή ουσία με την μικρότερη αγγειώση να παρατηρείται στην εν τω βάθει λευκή ουσία περικοιλιακά. Στα πρόωρα νεογνά παρατηρείται χαμηλή αιμάτωση της λευκής ουσίας σε σχέση με την φαία ουσία του εγκεφάλου. Τα αγγεία στην εν τω βάθει λευκή ουσία παρουσιάζουν ελαττωμένη πυκνότητα και μικρότερο αριθμό παράπλευρων κλάδων περί την 28η με 36η εβδομάδα. Η πυκνότητα των αγγείων στην λευκή ουσία αυξάνεται τελικά, περί την 36η με 40η εβδομάδα, τη χρονική στιγμή όπου ξεκινάει και η παραγωγή της μυελίνης.
- 2) **Την ανώριμη αυτορρύθμιση του μηχανισμού της ροής του εγκεφαλικού αίματος** (αυξημένη τάση για ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη): Η εγκεφαλική αιματική ροή στα πρόωρα εξαρτάται άμεσα από τις διακυμάνσεις της συστηματικής αρτηριακής πίεσης σε αντίθεση με τα τελειόμηνα νεογνά που η εγκεφαλική αιματική ροή παραμένει σταθερή ανεξάρτητα από την αρτηριακή πίεση. Επίσης, μέσα από έρευνες φαίνεται ότι το μεγαλύτερο ποσοστό του τοιχώματος των ενδοπαρεγχυματικών αγγείων του εγκεφάλου των πρόωρων αποτελείται από απλή στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων χωρίς την παρουσία μυϊκού στοιχείου. Το μυϊκό τοίχωμα αρχίζει να αναπτύσσεται κατά τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης. Συνεπώς, τη χρονική περίοδο της μέγιστης συχνότητας της περικοιλιακής λευκομαλακίας, το αγγειακό σύστημα του εγκεφάλου στερείται της ικανότητας αγγειοσύσπασης και αγγειοδιαστολής, ως απάντηση σε αντίστοιχες μεταβολές της συστηματικής πίεσης. Τέλος, ο

μηχανισμός αυτορρύθμισης μεταβάλλεται με το χρόνο και επηρεάζεται από καταστάσεις στρες, από τον ύπνο, την στάση του σώματος, από την χρήση φαρμάκων και την συνύπαρξη λοιμώξεων. Ο μηχανισμός αυτορρύθμισης δεν είναι τελειοποιημένος κατά την στιγμή της γέννησης, ενώ ο βαθμός της ωρίμανσης σχετίζεται με την ηλικία κύησης.

- 3) **Την ευαισθησία των ολιγοδενδρογλοιακών πρόδρομων κυττάρων:** Την περίοδο κατά την οποία παρατηρείται η μεγαλύτερη συχνότητα της ΠΛ (23 με 32 εβδ.) κυριαρχούν οι προγεννήτορες των ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων, ενώ η πρώτη εμφάνιση των ώριμων ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων παρατηρείται κατά τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης. Φαίνεται ότι τα πρόδρομα ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα είναι ο κύριος στόχος της διάχυτης μορφής ΠΛ, με τελικό αποτέλεσμα την μόνιμη ή καθυστερημένη βλάβη της μυελίνωσης. Η διαδικασία μετάβασής τους από πρόδρομα σε ώριμα ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα, αρχίζει περί την 30^η με 35^η εβδομάδα της κύησης. Μείζονα ρόλο επίσης, διαδραματίζει και η ενεργοποίηση των μικρογλοιακών και μακροφάγων κυττάρων στις βλάβες της διάχυτης ΠΛ, αφού η ενεργοποίησή τους διεγείρει την απελευθέρωση ενεργών ριζών οξυγόνου και οξειδίου του αζώτου τα οποία φαίνεται να δρουν τοξικά στα πρόδρομα ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα. Παράλληλα, υπάρχουν ενδείξεις ως προς την ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων τα οποία ενεργοποιούνται μετά από επεισόδια ισχαιμίας-επανεμάτωσης όσο και ως αποτέλεσμα λοιμώξεων. Τα μικρογλοιακά κύτταρα, δια μέσου της ενεργοποίησης κυτοκινών θεωρούνται κατά ένα μεγάλο βαθμό υπεύθυνα για την ανάπτυξη διάχυτης αστροκυττάρωσης και ως ένα μεγάλο βαθμό για την διάχυτη γλοίωση που παρατηρείται περιξ των βλαβών της ΠΛ. Τέλος, τα πρόδρομα ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα είναι εξαιρετικά ευπαθή στο οξειδωτικό στρες. Η ευπάθεια αυτή των πρόδρομων ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων, πιθανόν να μπορεί να αποδοθεί κατά ένα μεγάλο βαθμό στην έλλειψη ή την ανεπαρκή έκφραση των αντιοξειδωτικών ενζύμων ^{23]}.

Σημαντικό, επίσης, είναι να αναφερθεί ότι σε μελέτες που έγιναν φαίνεται ότι σε συνπαρουσία περικοιλιακής αιμορραγίας, αυξάνεται η πιθανότητα ανάπτυξης περικοιλιακής λευκομαλακίας εξαιτίας της ευαισθησίας των ολιγοδενδρογλοιακών

κυττάρων σε ελεύθερες ρίζες και στην αυξημένη συγκέντρωση τοπικού σιδήρου επί παρουσίας αιμορραγίας^[21].

2.1.3 Κατηγοριοποίηση-Κλινική Εικόνα

Η περικοιλιακή λευκομαλακία περιγράφεται σε 4 στάδια βαθμονόμησης, αναλόγως του βαθμού κυστεοποίησης σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά de Vries (1992) όπου εφαρμόζεται από τους περισσότερους στην βιβλιογραφία^[29].

Η ταξινόμηση κατά de Vries παρατηρείται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 2.2: Πίνακας βαθμονόμησης ΠΛ κατά de Vries

<p>Grade I - Βαθμού I: Παροδικές περικοιλιακές ηχογένειες εξακολουθούν να υπάρχουν για περισσότερο από 7 ημέρες.</p> <p>Συνήθως, αυτό το στάδιο είναι πολύ παρόμοιο με φυσιολογικές ανατομικές παραλλαγές όπως η φλεβική συμφόρηση, ενώ το χοριοειδές πλέγμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως σημείο αναφοράς για την διάγνωση της περικοιλιακής λευκομαλακίας. Η επιμονή της ηχογένειας για πάνω από 7-14 ημέρες μπορεί να θεωρηθεί μη φυσιολογικό εύρημα και η ενδεικτική βλάβη της λευκής ουσίας του εγκεφάλου θα πρέπει να διερευνηθεί για ανωμαλίες στη μαγνητική τομογραφία. Ο βαθμός τύπου I της ΠΛ μπορεί να μην προχωρήσει στον σχηματισμό κύστεων παρά μόνο σε διάταση των κοιλιών.</p>
<p>Grade II – Βαθμού II: Οι περικοιλιακές ηχογένειες εξελίσσονται σε μικρές εντοπισμένες μετωποβρεγματικές κύστεις.</p> <p>Οι κύστεις σε αυτό το σημείο είναι λίγες σε αριθμό και συνήθως εντοπίζονται στο μπροστινό μέρος του εγκεφάλου.</p>
<p>Grade III – Βαθμού III (εκτεταμένη κυστική ΠΛ): Οι περικοιλιακές ηχογένειες εξελίσσονται σε εκτεταμένες κυστικές αλλοιώσεις οι οποίες εντοπίζονται κυρίως βρεγματοϊνιακά.</p> <p>Οι εκτεταμένες κυστικές αλλοιώσεις λαμβάνουν χώρα δύο με τρεις εβδομάδες μετά την συνολική προσβολή και νέκρωση των ιστών. Μικρότερες κύστεις μπορούν να συνενωθούν μεταξύ τους και με την πλάγια κοιλία οδηγώντας έτσι σε κοιλιομεγαλία.</p>
<p>Grade IV – Βαθμού IV (υποφλοιώδης λευκομαλακία): Οι ηχογένειες εντοπίζονται εν τω βάθει στη λευκή ουσία και εξελίσσονται σε εκτεταμένες υποφλοιώδεις κυστικές αλλοιώσεις.</p> <p>Αυτή η κατάσταση συνήθως παρατηρείται σε πιο ώριμα πρόωρα αλλά και σε τελειόμηνα που παρουσίασαν περιγεννητική ασφυξία. Η πρόγνωση είναι κακή αφού θα παρουσιάζουν αναπόφευκτη μικροκεφαλία, σπαστική διπληγία ή τετραπληγία, σοβαρά μαθησιακά ελλείμματα και αναπηρίες.</p>

Τα νεογνά που αναπτύσσουν ΠΛ ενδέχεται να μην παρουσιάσουν συγκεκριμένα νευρολογικά συμπτώματα και να έχουν μια σχετικά κανονική κλινική πορεία. Τα αρχόμενα κλινικά συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν μειωμένο μυϊκό τόνο των κάτω άκρων, άπνοια, βραδυκαρδία, ευερεθιστότητα και διαταραχές σίτισης^[29].

Πιο συγκεκριμένα, στην I-II βαθμού ΠΛ η κλινική εικόνα συνήθως είναι “βουβή” όπως φαίνεται και στον πιο πάνω πίνακα. Σε νεογνά με III-IV βαθμού συνήθως προσβάλλονται οι παρακάτω ίνες^[20]:

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

2.1.4 Περιγεννητικοί Παράγοντες Κινδύνου –Πρόληψη

Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη περικοιλιακής λευκομαλακίας περιγράφονται στον πιο κάτω πίνακα^[29]:

Πίνακας 2.3: Περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΠΛ

Προγεννητικοί παράγοντες:	<ul style="list-style-type: none">• Πολύδυμη κύηση• Ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη (IUGR)• Ανωμαλίες πλακούντα ή πρόσφυσης ομφάλιου λώρου• Μητρική λοίμωξη (βακτηριακή κολπίτιδα, χοριοαμανιονίτιδα)• Τοκολυτικοί παράγοντες• Παρατεταμένη ρήξη εμβρυικών υμένων• Μη χορήγηση στεροειδών
Κατά τον τοκετό:	<ul style="list-style-type: none">• Αποκόλληση πλακούντα• Παθολογικός εμβρυικός καρδιακός ρυθμός• Εμβρυική οξέωση• Μητρική αιμορραγία
Νεογνική περίοδος:	<ul style="list-style-type: none">• Νεκρωτική εντεροκολίτιδα• Λοίμωξη• Υπόταση• Παρατεταμένος μηχανικός αερισμός• Υπεροξία/Υποξία• Ανοικτός βοτάλλειος πόρος• Περικοιλιακή λευκομαλακία η οποία διαγιγνώσκεται αργά μετά από χειρουργείο ή σήψη

Η πρόληψη και αποφυγή του πρόωρου τοκετού είναι η σημαντικότερη παρέμβαση που θα μπορούσε να γίνει από πλευράς των επαγγελματιών υγείας έτσι, ώστε να μειωθούν τα ποσοστά ΠΛ.

Σε περιπτώσεις αναπώτρεπτου πρόωρου τοκετού, η χορήγηση βηταμεθαζόνης στην μητέρα προληπτικά μεταξύ της 24ης και 31ης εβδομάδας της κύησης μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ΠΛ, τεκμηριώνοντας έτσι και την αντιφλεγμονώδη επίδραση των στεροειδών στο έμβρυο^[29,30].

Οι διάφοροι μικροβιακοί οργανισμοί μπορούν να αποκτήσουν πρόσβαση στο έμβρυο μέσω του αμνιακού υγρού και να διεγείρουν την παραγωγή κυτοκινών. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία τόσο της κλινικής όσο και της υποκλινικής χοριοαμανιονίτιδας,

θα μπορούσε να συμβάλει άμεσα στην πρόληψη της ΠΛ, αφού κατά 25% των περιπτώσεων υπάρχει μικροβιακή εισβολή στο νευρικό σύστημα του εμβρύου. Τέτοιου είδους λοιμώξεις δρουν επιβαρυντικά αυξάνοντας τον κίνδυνο για εγκεφαλοπάθεια.^[31]

Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία φαίνεται ότι οι διατροφικοί παράγοντες επηρεάζουν την νευρογένεση, την διαφοροποίηση των νευρώνων, τη μυελίνωση και την συναπτογένεση, ενώ τα θρεπτικά συστατικά δρουν ευεργετικά σε διάφορες περιοχές και δίκτυα του εγκεφάλου, ιδιαίτερα σε κρίσιμες περιόδους ανάπτυξης, όπως είναι η νεογνική περίοδος. Ως γνωστόν, η πρόσληψη μητρικού γάλακτος δρα εξαιρετικά ωφέλιμα στη ανάπτυξη του εγκεφάλου και ιδιαίτερα στα πρώτα τα οποία έχουν διαφορετικές διατροφικές ανάγκες και ρυθμούς ανάπτυξης. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους σε ΜΕΝΝ φαίνεται ότι οι δομικές ιδιότητες της λευκής ουσίας και της ανάπτυξης του εγκεφάλου τους παρουσιάζουν βελτίωση όταν η πρόσληψη μητρικού γάλακτος αυξάνεται.^[32]

Η αποφυγή της κατάχρησης εξαρτησιογόνων ουσιών από τη μητέρα και οι μειωμένες μεταβολές της ροής αίματος της μητέρας κατά την διάρκεια της κύησης μπορούν να ελαχιστοποιήσουν τη συχνότητα εμφάνισης της ΠΛ. Επίσης, μεταγεννητικά, έχει φανεί ότι η αποφυγή των διακυμάνσεων της αρτηριακής πίεσης του νεογνού μειώνει επίσης τη συχνότητα εμφάνισης της ΠΛ.

Τέλος, όσον αφορά νοσηλευτικές παρεμβάσεις που γίνονται στο νεογνό κατά την διάρκεια της νοσηλείας του ακόμα δεν φαίνεται να υπάρχουν στρατηγικές οι οποίες να έχουν εμποδίσει αποδεδειγμένα την ανάπτυξη περικολιακής λευκομαλακίας^[29,30].

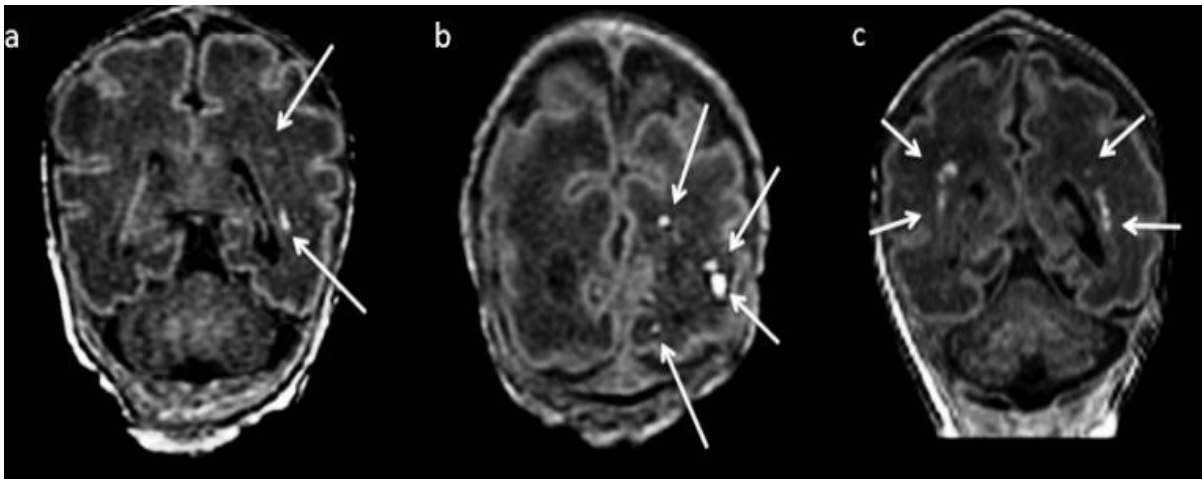
2.1.5 Διάγνωση – Αντιμετώπιση

Ως πιο ενδεδειγμένα και ευρέως χρησιμοποιούμενα εργαλεία απεικονιστικής διάγνωσης των εγκεφαλικών βλαβών της περικολιακής λευκομαλάκυνσης, συστήνεται το υπερηχογράφημα εγκεφάλου (Head Ultrasound, HUS) και η μαγνητική τομογραφία (MRI).

Η διάγνωση της ΠΛ γίνεται σχετικά εύκολα στα νεογνά με υπερηχογράφημα εγκεφάλου, αφού έχει υψηλή ευαισθησία. Μετά από μία οξεία φάση προσβολής, μέσα σε 4-7 ημέρες παρατηρούνται περιοχές με αυξημένη ηχογένεια, οι οποίες εξελίσσονται σε κυστικές βλάβες. Οι κύστες αυτές είναι διακριτές με

υπερηχογράφημα μόνο για λίγες εβδομάδες μετά την αρχική βλάβη, ενώ στην συνέχεια, όταν οι κύστες εξαφανιστούν, οι κοιλίες φαίνονται διατεταμένες εξαιτίας της ατροφίας της περικοιλιακής λευκής ουσίας. Η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας και Παιδικής Νευρολογίας συστήνει να εφαρμόζεται το υπερηχογράφημα εγκεφάλου σε όλα τα νεογνά τα οποία γεννιούνται μικρότερα των 30 εβδομάδων κύησης μεταξύ της 7^{ης}-14^{ης} ημέρας ζωής, ενώ ιδανικά θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε διορθωμένη ηλικία μεταξύ 36ης με 40ης εβδομάδας κύησης^[30].

Ωστόσο, οι διάχυτες αλλοιώσεις της ΠΛ δεν εμφανίζονται στα υπερηχογραφικά ευρήματα, ενώ η μαγνητική τομογραφία είναι ο καταλληλότερος τρόπος για την απεικόνιση τέτοιων βλαβών. Με τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας μπορεί να απεικονιστεί η θέση και η έκταση διάχυτων βλαβών της ΠΛ. Η σοβαρότητα της μη κυστικής ΠΛ μπορεί να βαθμονομηθεί ανάλογα με τον αριθμό, το μέγεθος και την έκταση των εστιακών περιοχών. Αυτή η μέθοδος μπορεί να ανιχνεύσει πιο ήπιες μορφές αλλοιώσεων ΠΛ, όμως δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί η βέλτιστη χρονική περίοδος διεξαγωγής της μαγνητικής τομογραφίας για την πρόγνωση της νευροανάπτυξης του νεογνού^[21].



Εικόνα 2.1: Στεφανιαία απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας με εστίες τραυματισμού της λευκής ουσίας-μη κυστική ΠΛ (λευκά βέλη): (a) Ήπια (<3 εστίες των 2mm), (b) Μέτρια (>3 εστίες <2mm ή οποιαδήποτε εστία >2mm), (c) Σοβαρή (>5% τραυματισμός της ημισφαιρικής λευκής ουσίας).

Μετά την διάγνωση σειρά έχει η διαχείριση τέτοιων περιστατικών η οποία είναι περισσότερο υποστηρικτική παρά θεραπευτική. Συνιστάται πρόληψη και θεραπεία των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την ΠΛ παρά με την ίδια την βλάβη. Για παράδειγμα, δίδεται υποστηρικτική θεραπεία για την υπόταση και τη διατήρηση

της εγκεφαλικής αιμάτωσης, καθώς και θεραπεία για κάποια υποκείμενη λοίμωξη. Δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια καθιερωμένη φαρμακολογική μέθοδος σχετικά με τη μείωση των επιπλοκών αυτής της εγκεφαλικής βλάβης.

Εν τούτοις, λόγω του ότι τα νεογνά αυτά συνδέονται με αυξημένα ποσοστά νευροαναπτυξιακών προβλημάτων μετά την έξοδο τους από τις ΜΕΝΝ, θα πρέπει να ξεκινήσουν πρώιμα αναπτυξιακά προγράμματα εκπαιδευτικών παρεμβάσεων από ειδικούς. Η συμμετοχή των γονέων σε προγράμματα λογοθεραπείας, εργοθεραπείας και φυσιοθεραπείας μαζί με το παιδί τους μπορεί να φανεί χρήσιμη, αφού είναι επίσης μια εξίσου σημαντική συμβολή διαχείρισης τέτοιων περιστατικών^[30].

2.1.6 Πρόγνωση

Πέρα από τη σοβαρότητα της ΠΛ, σημαντικό ρόλο για τη πρόγνωση της πορείας αυτών των νεογνών φαίνεται να διαδραματίζουν και άλλοι παράγοντες, όπως ο βαθμός προωρότητας, το βάρος γέννησης, το φύλο, η εκπαίδευση της μητέρας καθώς και το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο της οικογένειας^[30].

Προγνωστική σημασία επίσης φαίνεται να έχει και το εάν οι βλάβες της λευκής ουσίας επιμένουν για αρκετές εβδομάδες ή εμφανίζονται προσωρινά. Σύμφωνα με τους Agut et al, φαίνεται ότι όταν οι περικολιακές υπερηχογένειες εξαφανιστούν σε μικρότερο διάστημα της μίας εβδομάδας, τότε υπάρχει καλή πρόγνωση, ενώ όταν υπάρχει παράταση για πάνω από μία εβδομάδα, τότε πιθανόν να υπάρξουν δυσμενείς μακροπρόθεσμες νευροαναπτυξιακές και κινητικές επιπτώσεις. Επίσης, δεν έχουν βρει σαφή συσχέτιση μεταξύ του διαστήματος των εμμένουσων υπερηχογενειών που ανευρίσκονται στο υπερηχογράφημα σε σχέση με την έκβαση^[28].

Η έκταση των κύστεων, η τοποθεσία καθώς και η σοβαρότητα της ΠΛ σχετίζονται με την έκβαση του νεογνού. Οι θέσεις που καταλαμβάνουν οι κύστες φαίνεται να διαδραματίζουν μείζονα ρόλο ως προς την νευρολογική εξέλιξη των πρόωρων αφού, όταν βρίσκονται σε μετωπιαίες, φλοιώδεις-ινιακές ή ινιακές περιοχές ο κίνδυνος είναι αυξημένος για ανάπτυξη εγκεφαλικής παράλυσης, σπαστικής τετραπληγίας ή

διπληγίας, διανοητικής αναπηρίας και εγκεφαλικής δυσλειτουργίας. Κύστεις οι οποίες εντοπίζονται στους μετωπιαίους ή πρόσθιους λοβούς δεν σχετίζονται με εγκεφαλική παράλυση ακόμα και εάν είναι μεγάλες ή εκτεταμένες και συνεπώς έχουν καλύτερη πρόγνωση. Τα ασαφή όρια των κοιλιών που δημιουργούνται είναι ένας καθυστερημένος δείκτης στο υπερηχογράφημα εγκεφάλου για τη διάχυτη ΠΛ.

Συμπερασματικά, αυτά τα νεογέννητα έχουν αυξημένες πιθανότητες να αναπτύξουν νευροαναπτυξιακά ελλείμματα, γνωστικά ελλείμματα, έλλειψη συντονισμού, ανωμαλίες μυϊκού τόνου, εκτελεστικές δυσλειτουργίες, κινητικά και αισθητηριακά προβλήματα καθώς και εγκεφαλική παράλυση^[28, 30].

2.2 Εγκεφαλική Αιμορραγία (ΕΑ) – Intraventricular Hemorrhage (IVH)

Η **εγκεφαλική αιμορραγία** είναι η συχνότερη κοινή οξεία επιπλοκή του κεντρικού νευρικού συστήματος στα πρόωρα νεογνά, η οποία οφείλεται κατά κύριο λόγο στην ευθραυστότητα των αγγείων της υποεπενδυματικής βλαστικής στοιβάδας του εγκεφάλου. Η ΕΑ μπορεί να εμφανιστεί και σε τελειόμηνα νεογνά, αλλά σε αυτές τις περιπτώσεις συνήθως είναι αποτέλεσμα κάκωσης κατά τον τοκετό. Άλλα σπανιότερα αίτια ΕΑ, είναι οι συγγενείς ανωμαλίες των αγγείων, οι εγκεφαλικοί όγκοι, οι διαταραχές της πήξεως (θρομβοκυτταροπενία) κ.α. Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι εγκεφαλικής αιμορραγίας οι οποίοι διακρίνονται σε:

- επισκληρίδια
- υποσκληρίδια
- αιμορραγία χοριοειδούς πλέγματος
- παρεγχυματική
- υπαραχνοειδή
- ενδοκοιλιακή αιμορραγία
- θαλαμική
- παρεγκεφαλιδική
- ενδοπαρεγχυματική

Οι τύποι ΕΑ που αφορούν κυρίως τα πρόωρα είναι η ενδοκοιλιακή, η υπαραχνοειδής και η παρεγχυματική αιμορραγία^[11,33].

2.2.1 Επιδημιολογικά στοιχεία

Η εγκεφαλική αιμορραγία συνήθως εμφανίζεται σε πρόωρα νεογνά, μικρότερα των 32 εβδομάδων.

Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τους Alam et al, η ενδοκοιλιακή και η περικοιλιακή εγκεφαλική αιμορραγία με ποσοστό 30%-55% είναι η συχνότερη μορφή υποξικής εγκεφαλοπάθειας^[24].

Τα παρακάτω επιδημιολογικά στοιχεία αντιπροσωπεύουν τη συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας σε πρόωρα νεογνά για την τελευταία πενταετία 2015-2020 [34-39].

Πίνακας 2.4: Συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας σε πρόωρα νεογνά

<u>Συγγραφέας</u>	<u>Συχνότητα εμφάνισης ΕΑ</u>
Mukerji et al, 2015	25-30% σε νεογνά <1500g 40% σε νεογνά <1000g
Sauer et al, 2016	12.000 νεογνά/έτος στις Η.Π.Α. 45% σε νεογνά 500-700g
Szepecht et al, 2016	15-20% των νεογνών <32 εβδ. Κύησης
Eisenhut et al, 2017	60-70% σε νεογνά 500-750g 10-20% σε νεογνά 1000-1500g
Poryo et al, 2018	15-25% σε νεογνά <32 εβδ. κύησης
Hauang et al, 2019	60-70% σε νεογνά 500-750g 20% σε νεογνά 1000-1500g

2.2.2 Παθοφυσιολογία

Η ενδοκοιλιακή αιμορραγία πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα τριχοειδικής αιμορραγίας. Η πρωτοπαθής βλάβη αρχίζει από τα μικρά αγγεία της υποεπενδυματικής βλαστικής στοιβάδας του εγκεφάλου. Η βασική στοιβάδα είναι μια μεταβατική ζελατινώδης περιοχή, που βρίσκεται στο επίπεδο του τρήματος του

Μονο και προς τις πλάγιες κοιλίες. Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης είναι η περιοχή όπου οι νευρώνες πολλαπλασιάζονται και μεταναστεύουν προς τις άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Στην 20η εβδομάδα κύησης περίπου η διαφοροποίηση των νευρώνων σταματά, αλλά συνεχίζεται αυτή των νευρογλοιακών κυττάρων. Η βλαστική στοιβάδα υποστηρίζει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των νευρογλοιακών κυττάρων μέχρι την 32η εβδομάδα κύησης. Μεταξύ 28^{ης} και 32^{ης} εβδομάδας η βλαστική στοιβάδα είναι πιο εμφανής, ενώ είναι πηγή νευροβλαστών για τον εγκεφαλικό φλοιό και τα βασικά γάγγλια, περιέχει γλιοβλάστες που θα γίνουν αστροκύτταρα και εγκεφαλική ολιγοδενδρογλοία. Η αιμάτωση αυτής της περιοχής γίνεται από ένα εύθραυστο τριχοειδικό δίκτυο. Τα κύτταρα της βασικής στοιβάδας είναι πλούσια σε μιτοχόνδρια και γι' αυτό παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία στην ισχαιμία, ενώ στο 80% της υποεπενδυματικής αιμορραγίας συμβαίνει και ενδοκοιλιακή αιμορραγία^[40,41].

Η παθογένεια της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει συνδυασμό ενδοαγγειακών, αγγειακών και εξωαγγειακών παραγόντων που έχουν σαν αποτέλεσμα την ρήξη αγγείων και είσοδο του αίματος στις κοιλίες.

Πιο κάτω φαίνονται οι παράγοντες αναλυτικά:

Ενδοαγγειακοί παράγοντες:

- διακυμάνσεις, αύξηση ή ελάττωση εγκεφαλικής ροής αίματος (λόγω έλλειψης της ικανότητας αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής αιματικής ροής στα πρόωρα, υποξία ή υπερκαπνία που προκαλούν αγγειοδιαστολή, αύξηση αρτηριακής πίεσης λόγω ταχείας έγχυσης κολλοειδών διαλειμμάτων, επώδυνων χειρισμών, επιπλοκές μηχανικού αερισμού κ.α.)
- αύξηση εγκεφαλικής φλεβικής πίεσης (εξαιτίας της ανατομίας του φλεβικού συστήματος στην βλαστική στοιβάδα)
- διαταραχές αιμοπεταλίων της πήξης

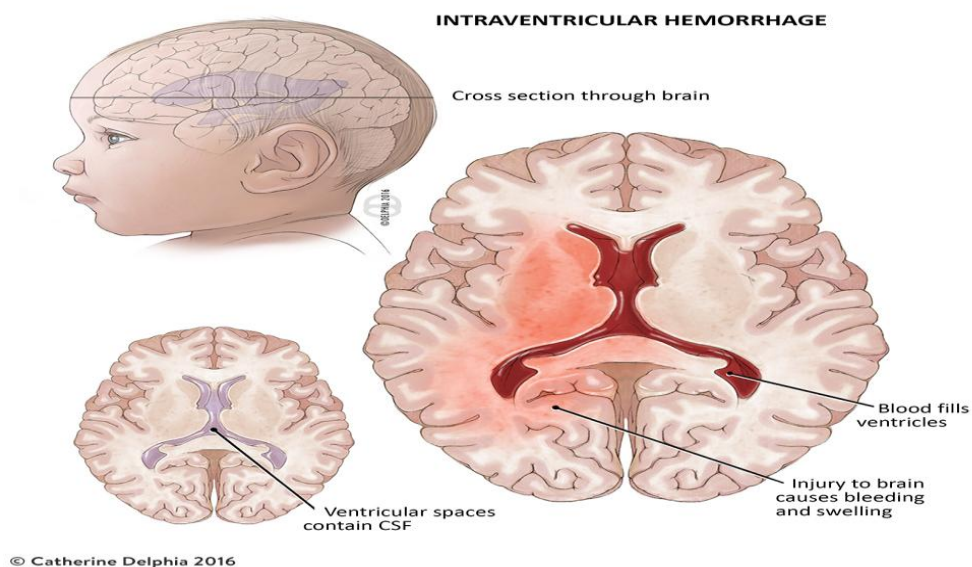
Αγγειακοί παράγοντες:

- ευθραυστότητα και ευπάθεια των αγγείων της βλαστικής στοιβάδας
- ευαισθησία των τριχοειδών της βλαστικής στοιβάδας στην ισχαιμία-υποξία

Εξωαγγειακοί παράγοντες:

- έντονη ινωδολυτική δραστηριότητα-ινωδολιτικά ένζυμα της βλαστικής στοιβάδας και φτωχή στήριξη από τον εξωαγγειακό χώρο

Ως συνέπειες της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας είναι η καταστροφή της βλαστικής στοιβάδας και των νευρογλοιακών κυττάρων, το περικοιλιακό αιμορραγικό έμφρακτο και ο υδροκέφαλος, ενώ παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να συνοδεύουν την ενδοκοιλιακή αιμορραγία είναι η περικοιλιακή λευκομαλάκυνση και η νέκρωση των νευρώνων της γέφυρας^[40].



Εικόνα 2.2: Ενδοκοιλιακή αιμορραγία σε απεικόνιση στεφανιαίας τομής

Η **υπαραχνοειδής** αιμορραγία μπορεί να είναι είτε πρωτοπαθής, μετά από ρήξη των λεπτών αγγείων του λεπτομηνιγγικού πλέγματος ή των γεφυρωτών φλεβών εντός του υπαραχνοειδούς χώρου, είτε δευτεροπαθής, μετά από υποεπενδυματική ή ενδοκοιλιακή αιμορραγία των πρώωρων. Επίσης, μικρές εστιακές υπαραχνοειδείς αιμορραγίες είναι νεκροτομικά ευρήματα σε πρόωρα νεογνά^[11,40].

Οι **παρεγχυματικές** αιμορραγίες οφείλονται συνήθως σε αιμορραγική διάθεση εξαιτίας θρομβοπενίας, ανεπάρκειας βιταμίνης Κ ή συγγενούς διαταραχής των

παραγόντων πήξης, ενώ σπάνια οφείλονται σε ρήξη ανευρύσματος της φλέβας του Γαληνού^[40].

Η **επισκληρίδια** αιμορραγία συνήθως, επέρχεται μετά από τραυματισμό της μέσης μηνιγγικής αρτηρίας, η οποία είναι αρκετά ευαίσθητη εξαιτίας της ελεύθερης μετακίνησης της. Η πιο συνηθισμένη αιτία είναι η κάκωση κατά τον τοκετό, ενώ είναι μια εξαιρετικά σπάνια μορφή^[40].

Η **υποσκληρίδια αιμορραγία** είναι συνήθως αποτέλεσμα κάκωσης κατά την διάρκεια του τοκετού (π.χ. κακή τοποθέτηση εμβρυουλκών ή χρήση αναρροφητικής εμβρυουλκίας, κεφαλοπυελική δυσαναλογία/LGA) ή άλλων αιτίων, όπως είναι η μηνιγγίτιδα από αιμόφιλο, οι συγγενείς θρομβοφιλίες και η έλλειψη βιταμίνης Κ. Οφείλεται σε ρήξη των μεγάλων φλεβών, των φλεβικών κόλπων και της σκληράς μήνιγγας, τόσο αυτής που περιβάλλει τα ημισφαίρια του εγκεφάλου, όσο και αυτής που περιβάλλει την παρεγκεφαλίδα και τις προεκβολές της, δηλαδή το σκηνίδιο της παρεγκεφαλίδας και το δρέπανο. Αφορά συνήθως όψιμα- πρόωρα ή τελειόμηνα νεογνά. Η κλινική εικόνα σε ελαφρές περιπτώσεις μπορεί να είναι ήπια, ώστε η αιμορραγία να παραμένει αδιάγνωστη^[11].

Η **παρεγκεφαλιδική αιμορραγία** επέρχεται συνήθως μετά από: τραυματική βλάβη της παρεγκεφαλίδας (π.χ. μετά από εργώδη τοκετό εξαιτίας ισχιακής προβολής), ρήξη των μεγάλων φλεβών ή του φλεβικού κόλπου, λόγω μηχανικής παραμόρφωσης του ινίου, φλεβικό έμφρακτο καθώς και μετά από επέκταση της ενδοκοιλιακής ή μαζικής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας προς την παρεγκεφαλίδα^[11].

Στους παθογενετικούς παράγοντες συμμετέχουν:

- η λεπτή υφή των αγγείων
- η συμπίεση της ινιακής περιοχής του κρανίου κατά τον τοκετό
- η υποξική-ισχαιμική βλάβη λόγω ανεπάρκειας της ικανότητας αυτορρύθμισης των αγγείων της παρεγκεφαλίδας
- η αιμορραγία από ρήξη εύθραυστων αγγείων της βλαστικής κυτταρικής στοιβάδας της παρεγκεφαλίδας

Η κλινική εικόνα εξαρτάται από το μέγεθος της αιμορραγίας. Όταν η αιμορραγία είναι μεγάλη και η απώλεια αίματος είναι ταχεία εξαιτίας ρήξης μεγάλων αγγείων,

τότε τα συμπτώματα εμφανίζονται λίγο μετά τον τοκετό. Σε περίπτωση που η αιμορραγία είναι μικρή, η συμπτωματολογία μπορεί να εμφανιστεί μέχρι και δύο εβδομάδες μετά, ιδίως όταν το αιμάτωμα εξελίσσεται με βραδύ ρυθμό και τελικώς παίρνει τέτοιες διαστάσεις, ώστε να συμπιέζει το εγκεφαλικό στέλεχος.

Στα πρόωρα συνήθως υπάρχει ιστορικό περιγεννητικής ασφυξίας και οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια, άπνοιες, βραδυκαρδία και μείωση του αιματοκρίτη, όταν η αιμορραγία πια είναι μεγάλη. Αντιθέτως, στα τελειόμηνα συνήθως συσχετίζεται με εργώδη τοκετό σε ισχιακή προβολή^[11,40].

2.2.3 Κατηγοριοποίηση-Κλινική Εικόνα

Η κατηγοριοποίηση της ΕΑ είχε ταξινομηθεί αρχικά από τον Papile το 1978 σε τέσσερα στάδια, ενώ αργότερα ταξινομήθηκε και κατά Volpe.^[42]

Η ταξινόμηση κατά Papile περιγράφεται αναλυτικά πιο κάτω στα 4 στάδια όπως τα έχει προσδιορίσει:

Αρχικά, η αιμορραγία μπορεί να περιορίζεται στη βασική στοιβάδα (**βαθμού I-υπεπενδυματική αιμορραγία**) ή να επεκταθεί μετά την ρήξη του υποεπενδύματος της πλάγιας κοιλίας, όπου αυτό συμβαίνει σε ποσοστό 80% των περιπτώσεων.

Σε περίπτωση που η αιμορραγία είναι σχετικά μικρή, δεν παρατηρείται διάταση της σύστοιχης πλάγιας κοιλίας (**βαθμού II-ενδοκοιλιακή αιμορραγία**).

Σε περιπτώσεις όπου η αιμορραγία είναι μεγαλύτερη, επεκτείνεται στο κοιλιακό σύστημα και συνοδεύεται από διάταση των πλάγιων κοιλιών (**βαθμού III-ενδοκοιλιακή αιμορραγία**). Σε ένα ποσοστό 5% αυτών των νεογνών, η διάταση των κοιλιών θα εξελιχθεί γρήγορα, ενώ το 15% αυτών, καταλήγει σε μεθαιμορραγικό υδροκέφαλο. Περίπου στο 15% των περιπτώσεων ενδοκοιλιακών αιμορραγιών συνοδεύονται από ενδοπαρεγχυματικές αιμορραγίες (**βαθμού IV-Ενδοκοιλιακή αιμορραγία και ενδοπαρεγχυματική επέκταση**). Το τελικό αποτέλεσμα είναι νέκρωση του παρεγχύματος και δημιουργία πορευκεφαλικής κύστης^[41].

Πιο κάτω παρατίθεται συνοπτικός πίνακας διαβάθμισης της ενδοκοιλιακής περικοιλιακής αιμορραγίας κατά Parile^[42]:

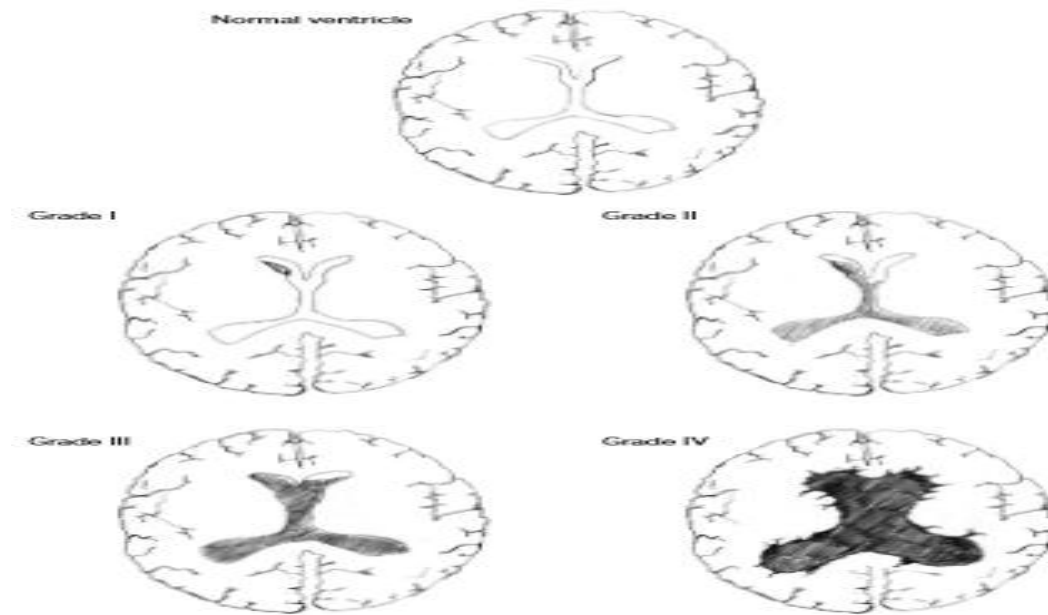
Πίνακας 2.5 : Κατηγοριοποίηση ενδοκοιλιακής περικοιλιακής αιμορραγίας κατά Parile (1978)

<u>ΒΑΘΜΟΣ I</u>	Υπο-επενδυματική αιμορραγία
<u>ΒΑΘΜΟΣ II</u>	Εγκεφαλική Αιμορραγία χωρίς διάταση των κοιλιών
<u>ΒΑΘΜΟΣ III</u>	Εγκεφαλική Αιμορραγία με κοιλιακή διάταση
<u>ΒΑΘΜΟΣ IV</u>	Ενδοκοιλιακή αιμορραγία και ενδοπαρεγχυματική επέκταση

Παρακάτω ακολουθεί η πιο πρόσφατη διαβάθμιση της ενδοκοιλιακής περικοιλιακής αιμορραγίας κατά Volpe^[42]:

Πίνακας 2.6: Κατηγοριοποίηση ενδοκοιλιακής περικοιλιακής αιμορραγίας κατά Volpe

ΒΑΘΜΟΣ I- GRADE I	Αιμορραγία υποεπενδυματικής στοιβάδας χωρίς ή με ελάχιστο ενδοκοιλιακό αίμα καταλαμβάνοντας <10% της έκτασης της κοιλίας
ΒΑΘΜΟΣ II – GRADE II	Υποεπενδυματική ή ενδοκοιλιακή αιμορραγία που καταλαμβάνει το 10-50% της έκτασης της κοιλίας
ΒΑΘΜΟΣ III – GRADE III	Υποεπενδυματική και ενδοκοιλιακή αιμορραγία που καταλαμβάνει >50% της έκτασης της κοιλίας και προκαλεί οξεία διάταση
ΒΑΘΜΟΣ IV - GRADE IV	Τρίτου βαθμού (Βαθμού III) με περικοιλιακό αιμορραγικό έμφρακτο - συνύπαρξη αυξημένης ηχογένειας στην λευκή ουσία



Εικόνα 2.3: Αναπαράσταση διαβάθμισης ενδοκοιλιακής περικοιλιακής αιμορραγίας (από αριστερά προς δεξιά - φυσιολογικές κοιλίες χωρίς αιμορραγία, βαθμού I, βαθμού II, βαθμού III και βαθμού IV)

Η κλινική εικόνα της εγκεφαλικής αιμορραγίας παρουσιάζεται με δύο μεγάλα κλινικά σύνδρομα:

- Τη λεγομένη “καταστρεπτική επιδείνωση” (catastrophic deterioration)
- Την “αλματώδη επιδείνωση” (saltatory deterioration)

Τα δύο αυτά κλινικά σύνδρομα παρατηρούνται συνήθως εντός των πρώτων τριών 24ωρων ζωής του νεογνού. Στην πρώτη κατηγορία, συνήθως υπάρχουν μεγάλες αιμορραγίες και σπάνια το νεογνό επιζεί, ενώ στην δεύτερη κατηγορία το μέγεθος της αιμορραγίας είναι συνήθως μικρό και εστιακό και κατά την σταδιακή επιδείνωση της αιμορραγίας μπορεί να παρατηρηθεί υποτονία, μεταβολή του επιπέδου συνείδησης και της κινητικότητας. Πολλές φορές η “αλματώδη επιδείνωση” εντός χρονικού διαστήματος δύο με τριών ημερών, μπορεί να μεταπέσει στην «καταστροφική επιδείνωση» με όλα τα συνεπακόλουθα της.

Μεταξύ των δύο αυτών μορφών της κλινικής εκδήλωσης της ΕΑ υπάρχουν πολλές ενδιάμεσες καταστάσεις που αφορούν τόσο το μέγεθος της αιμορραγίας αλλά και τον βαθμό επιβίωσης.

Όπως είναι αντιληπτό, η κλινική εικόνα της ΕΑ μπορεί να είναι από ασυμπτωματική έως κωματώδης, αναλόγως της έκτασης της βλάβης, ενώ η εξέλιξη της κατάστασης μπορεί να αλλάζει εντός λεπτών, ωρών ή και ημερών^[43].

Οι κλινικές εκδηλώσεις της «καταστροφικής επιδείνωσης» των νεογνών με ΕΑ περιλαμβάνουν:

- πτώση αιματοκρίτη
- προπέτεια πρόσθιας πηγής
- υπόταση
- βραδυκαρδία
- διαταραχές θερμορρύθμισης
- μεταβολική οξέωση
- ανωμαλία ομοιόστασης γλυκόζης
- ανωμαλία ομοιόστασης υγρών
- γενικευμένοι τονικοί σπασμοί
- στάση απεγκεφαλισμού
- υποτονία
- ανώμαλη κίνηση ματιών
- χαλαρή τετραπάρεση
- άπνοια
- αναπνευστική δυσχέρεια
- κώμα
- λήθαργο
- μάτια ακίνητα/ κόρες μη αντιδρώσες προς το φως

Πίνακας 2.7: Παράδειγμα χρονικών νευρολογικών εκδηλώσεων καταστρεπτικής επιδείνωσης

Νευρολογικές εκδηλώσεις καταστρεπτικής επιδείνωσης
Εξέλιξη από λεπτά σε ώρες
Λήθαργος → Κώμα
Αναπνευστικές διαταραχές → Άπνοιες

Στις συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις της “αλματώδους επιδείνωσης” των νεογνών με ΕΑ συγκαταλέγεται η αλλαγή του επίπεδου συνείδησης, η διαφορά στον αριθμό των αυτόματων κινήσεων, λεπτές παρεκκλίσεις στη θέση και τις κινήσεις του ματιού (π.χ. λοξή απόκλιση, κάθετη μετατόπιση των ματιών, συνήθως προς τα κάτω και οριζόντιες κινήσεις του ματιού), δηλαδή το οφθαλμοκεφαλικό αντανακλαστικό («μάτια της κούκλας»)^[43].

Τα συμπτώματα σε αυτή την κατηγορία κλινικών εκδηλώσεων εξελίσσονται για πολλές ώρες και η επιδείνωση συχνά σταματά ή επαναλαμβάνεται, μετά από μερικές ώρες. Αυτό μπορεί να γίνεται για αρκετές ημέρες, ενώ συνήθως τα περισσότερα νεογνά αυτής της κατηγορίας τελικά επιζούν.

Το πιο αξιόπιστο σημείο κλινικής εκδήλωσης πιθανών να είναι μια ανεξήγητη πτώση του αιματοκρίτη ή η αποτυχία στην αποκατάσταση του αιματοκρίτη μετά την μετάγγιση αίματος^[43].

2.2.4 Περιγεννητικοί Παράγοντες Κινδύνου –Πρόληψη

Στον πιο κάτω πίνακα αναγράφονται οι περιγεννητικοί παράγοντες που δρουν βλαπτικά για την ανάπτυξη κάποιας εγκεφαλικής αιμορραγίας^[11].

Πίνακας 2.8: Περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη εγκεφαλικής αιμορραγίας

<p>Προγεννητικοί παράγοντες:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • κάπνισμα κατά την διάρκεια της κύησης • ενδομήτρια λοίμωξη (χοριοαμνιονίτιδα κ.α.) • υπέρταση κύησης (μικρή συσχέτιση)
<p>Κατά τον τοκετό:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • πρόωρος τοκετός • παρεμβατικός τοκετός • παρατεταμένος τοκετός • ισχιακή προβολή
<p>Μεταγεννητική νεογνική περίοδος/νεογνό:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • φύλο • χαμηλό βάρος γέννησης • έντονοι χειρισμοί • ανάγκη ανάνηψης και διασωλήνωσης • αερισμός υψηλής συχνότητας • πνευμοθώρακας • μη συγχρονισμένος μηχανικός αερισμός • συχνές ενδοτραχειακές αναρροφήσεις • ανοικτός αρτηριακός πόρος • σοβαρό σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) • μεταφορά νεογνού σε άλλη μονάδα • ταχεία χορήγηση κολλοειδών διαλυμάτων • μεταβολική οξέωση • υπογλυκαιμία • αναιμία • υπερκαπνία • υπόταση • υποθερμία • σήψη • σπασμοί

Η προληπτική αντιμετώπιση μπορεί να ξεκινήσει από την περίοδο της ενδομήτριας ζωής. Πιο κάτω αναφέρονται προφυλακτικά μέτρα τα οποία μπορούν να μειώσουν τα ποσοστά εμφάνισης ΕΑ^[41]:

- Μεταφορά των εγκύων «υψηλού κινδύνου» σε εξειδικευμένα περιγεννητικά κέντρα
- Χορήγηση τοκολυτικών για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού και κορτικοστεροειδών προγεννητικά για την επιτάχυνση της ωριμότητας των πνευμόνων, η οποία συνδυάζεται με πιθανή βελτίωση της καρδιαγγειακής σταθερότητας στο πρόωρο
- Χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα μετά την γέννηση
- Αποφυγή παρατεταμένου και δύσκολου τοκετού
- Αποφυγή συχνών αναρροφήσεων
- Ήπιοι χειρισμοί
- Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση σύμφωνα με ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες
- Συγχρονισμένος μηχανικός αερισμός- καταστολή, αναλγησία
- Ενδεδειγμένη νοσηλευτική φροντίδα και εκπαίδευση του προσωπικού
- Προσπάθεια σταθεροποίησης της συστηματικής αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα
- Αποφυγή απότομης χορήγησης κολλοειδών ή άλλων διαλυμάτων
- Διατήρηση σταθερής οξεοβασικής ισορροπίας
- Αντιμετώπιση διαταραχών παραγόντων πήξης
- Χορήγηση παραγώγων αίματος και βιταμίνης Κ
- Χορήγηση βιταμίνης Ε και ινδομεθακίνης

2.2.5 Διάγνωση – Αντιμετώπιση

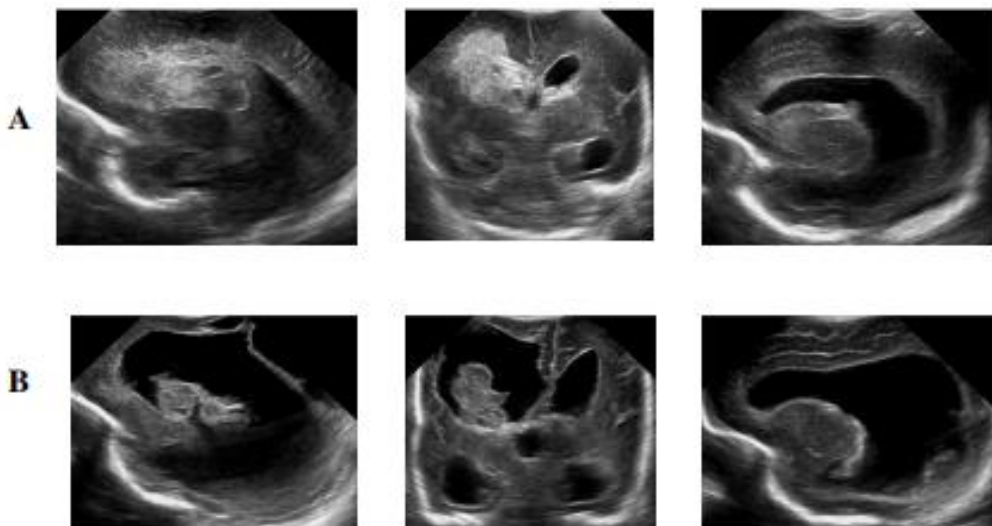
Οι απεικονιστικές διαγνωστικές μέθοδοι διαφέρουν στα ποσοστά αξιοπιστίας αναλόγως του τύπου της εγκεφαλικής αιμορραγίας, ενώ η αντιμετώπιση εξαρτάται από την κλινική εικόνα, την έκταση και τον ρυθμό της αιμορραγίας.

Πιο κάτω περιγράφονται οι τρόποι απεικονιστικής διάγνωσης καθώς και οι παρεμβάσεις που γίνονται για κάθε τύπο αιμορραγίας ξεχωριστά:

Η διάγνωση της **ενδοκοιλιακής αιμορραγίας** μπορεί να στηρίζεται στην κλινική εικόνα, η οποία δεν είναι πάντοτε εμφανής, σε συνδυασμό με υπερηχογράφημα εγκεφάλου, το οποίο είναι η μέθοδος εκλογής για την ανίχνευση ΕΑ. Όλο το φάσμα βαθμών ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, με ή χωρίς περικοιλιακό αιμορραγικό έμφρακτο,

η εξέλιξη σε πορευκεφαλική κύστη καθώς και η μεθαιμορραγική κοιλιακή διάταση μπορούν να διαγνωστούν με υπερηχογράφημα ή εναλλακτικά μπορεί να γίνει αξονική ή μαγνητική τομογραφία^[11,36].

Για την ενδοκοιλιακή αιμορραγία δεν υπάρχει στοχευμένη θεραπεία και η αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι συμπτωματική. Θα πρέπει να αντιμετωπίζονται και να γίνονται παρεμβάσεις έτσι ώστε να προλαμβάνονται οι αιμοδυναμικές διαταραχές (π.χ. υπόταση, υπέρταση, αύξηση της φλεβικής πίεσης του εγκεφάλου). Η χορήγηση λευκωματίνης, πλάσματος, αίματος ή άλλων διαλυμάτων για την αντιμετώπιση των αιμοδυναμικών διαταραχών θα πρέπει να γίνεται με βραδύ ρυθμό. Επίσης, θα πρέπει να γίνεται αντιμετώπιση των αναπνευστικών διαταραχών, να παρακολουθείται και να ρυθμίζεται η οξεοβασική ισορροπία και οι διαταραχές πήξεως. Ο υδροκέφαλος που κάποιες φορές είναι συνέπεια της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας θα πρέπει να αντιμετωπίζεται εγκαίρως με παροχέτευση ή παρακέντηση. Για την αναιμία που μπορεί να προκύψει γίνεται μετάγγιση αίματος, ενώ οι σπασμοί πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα με αντισπασμωδικά φάρμακα. Τέλος, θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση της χολερυθρίνης, γιατί εξαιτίας της καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων του εξαγγειωθέντος αίματος, είναι δυνατόν να παρουσιαστεί υπερχολερυθρουαιμία^[11,33].



Εικόνα 2.4: Υπερηχογράφημα εγκεφάλου: ενδοκοιλιακή αιμορραγία III βαθμού δεξιά και IV βαθμού αριστερά. Α) οξεία φάση Β) μεθαιμορραγική κοιλιακή διάταση με πορευκεφαλική κύστη αριστερά (στεφαναία τομή στο κέντρο και οβελαίες τομές δεξιά και αριστερά)

Στην **υπαραχνοειδή αιμορραγία** οι καλύτερες μέθοδοι διαγνωστικής απεικόνισης είναι η αξονική και η μαγνητική τομογραφία, ενώ η διάγνωση της πρωτοπαθούς υπαραχνοειδούς αιμορραγίας βασίζεται στην οσφυονωτιαία παρακέντηση. Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό στην υπαραχνοειδή αιμορραγία εξέρχεται αιμορραγικό. Προϋπόθεση της διάγνωσης της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας είναι ο αποκλεισμός άλλων τύπων ενδοκρανιακής αιμορραγίας που θα μπορούσαν να επεκταθούν στον υπαραχνοειδή χώρο (π.χ. υποσκληρίδιες, ενδοκοιλιακές, ενδοπαρεγκεφαλιδικές αιμορραγίες), οι οποίες μπορούν να αποκλειστούν με αξονική τομογραφία. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει αντισπασμωδικά φάρμακα και παρακολούθηση της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας του νεογνού^[11,40].

Η **επισκληρίδια αιμορραγία** διαγιγνώσκεται με αξονική ή μαγνητική τομογραφία.

Η **υποσκληρίδια αιμορραγία** βασίζεται κυρίως στην αξονική ή μαγνητική τομογραφία που αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο εκλογής. Δυσκολία στην διάγνωση μπορεί να υπάρχει μόνο στη διάκριση μεταξύ της υποσκληρίδιας αιμορραγίας του οπίσθιου βόθρου και της ενδοπαρεγκεφαλικής αιμορραγίας. Για την αντιμετώπισή της συνιστάται παροχέτευση, είτε με παρακέντηση της υποσκληρίδιας συλλογής μέσω των πηγών του κρανίου, είτε με κρανιοτομή^[11].

Η **παρεγκεφαλιδική αιμορραγία** διαγιγνώσκεται κυρίως με αξονική ή μαγνητική τομογραφία, αφού ο υπέρηχος σε λίγες μόνο περιπτώσεις μπορεί να δώσει αξιόπιστα αποτελέσματα. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει, είτε χειρουργική, είτε συντηρητική θεραπεία, όπου αυτό εξαρτάται από την κλινική εικόνα ή την θέση της αιμορραγίας. Σε περίπτωση που σταθεροποιείται η γενική κατάσταση του νεογνού και η ενδοκρανιακή πίεση διατηρείται σταθερή και δεν διαπιστωθεί επέκταση της αιμορραγίας, προτείνεται συντηρητική θεραπεία. Η χειρουργική θεραπεία συνιστάται σε αφαίρεση του αιματώματος, εάν είναι χειρουργικώς προσπελάσιμο^[11,40].

2.2.6 Πρόγνωση

Η έκβαση και η πρόγνωση των πρόωρων με ΕΑ συσχετίζεται σημαντικά με την έκταση και την θέση που έχουν διαγνωσθεί οι βλάβες.

Ένα ποσοστό 5-10% των πολύ πρόωρων νεογνών που εκδηλώνουν εγκεφαλική αιμορραγία βαθμού I και βαθμού II θα παρουσιάσουν σημαντικές αναπηρίες και κυρίως σπαστική διπληγία. Ποσοστό πρόωρων, περίπου 30-40% με εγκεφαλική αιμορραγία βαθμού III θα εκδηλώσουν σημαντικά προβλήματα, όπως σπαστική διπληγία, ημιπληγία ή και παραπληγία και κάποια από αυτά θα παρουσιάσουν νοητική υστέρηση, ενώ η ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία βραχυπρόθεσμα έχει συσχετιστεί με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας σε ποσοστό 80%. Από τα πρόωρα με ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία που τελικά επιζούν, κατά 80-90% των επιβιώσαντων παρουσιάζουν σπαστική τετραπληγία και ημιπάρεση, καθώς συχνά συνδέονται και με νοητική υστέρηση. Σε περιπτώσεις μεθαιμορραγικού υδροκέφαλου ο οποίος απαιτεί κοιλιοπεριτοναϊκή παροχέτευση, η πρόγνωση επιβαρύνεται^[41].

2.3 Υποξική Ισχαιμική Εγκεφαλοπάθεια (ΥΙΕ) - Hypoxic Ischemic Encephalopathy

Ως περιγεννητική ασφυξία περιγράφεται η κατάσταση όπου το έμβρυο στερείται του απαραίτητου οξυγόνου, είτε λόγω μειωμένης παροχής του (υποξία), είτε λόγω μειωμένης αιματικής ροής (ισχαιμία). Πιο συγκεκριμένα, χαρακτηρίζεται από διαταραχές στην ανταλλαγή των αερίων του πλακούντα που τελικά οδηγούν σε υποξία, υπερκαπνία και μεταβολική οξέωση. Σε περίπτωση παράτασης και επιδείνωσης της υποξίας, η λειτουργία του μυοκαρδίου και η αιμάτωση του εγκεφάλου ελαττώνεται, με αποτέλεσμα την ισχαιμία.

Η υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια στα τελειόμηνα και όψιμα πρόωρα νεογνά ορίζεται ως η παρουσία παθολογικών νευρολογικών ευρημάτων εντός των πρώτων δύο 24ώρων ζωής, μετά από ενδείξεις εμβρυικής ή νεογνικής δυσπραγίας. Στις ενδείξεις αυτές συγκαταλέγονται οι διαταραχές του εμβρυικού καρδιακού ρυθμού, το κεχρωσμένο αμνιακό υγρό, η βαριά μεταβολική οξέωση στην ομφαλική αρτηρία και

το χαμηλό Apgar score. Ένα υποξικό-ισχαιμικό επεισόδιο μπορεί να παρατηρηθεί πριν, κατά ή μετά τον τοκετό^[11].

Σύμφωνα με την Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία και το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων, προκειμένου να θεωρηθεί ένα υποξαιμικό-ισχαιμικό περιστατικό οξύ κατά την διάρκεια του τοκετού και να μπορεί να συσχετιστεί με εγκεφαλική παράλυση θα πρέπει να πληρούνται και τα 4 παρακάτω κριτήρια:

1) Αποδεδειγμένη σοβαρή μεταβολική οξέωση σε αέριο αίματος του οποίου η λήψη έγινε από την ομφαλική αρτηρία κατά τον τοκετό (pH <7 και έλλειμμα βάσης ≥ 12 mmol/L)

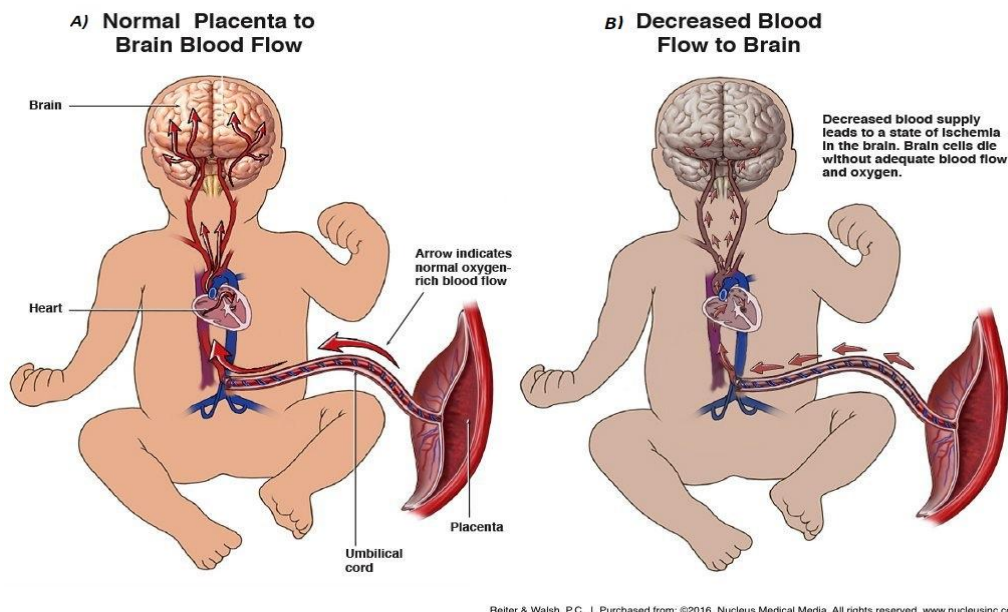
2) Apgar score <5 στο 5^ο λεπτό και 10^ο λεπτό

3) Νευρολογικές εκδηλώσεις στο νεογνό, (όπως π.χ. σπασμοί, κώμα, υποτονία) και αποδεδειγμένα στοιχεία οξείας εγκεφαλικής βλάβης, συμβατά με υποξία-ισχαιμία σε νεογνό ≥ 35 εβδ. κήσης μετά το 1ο 24ωρο ζωής με πρώιμη νευρο-απεικόνιση

4) Λειτουργική ανεπάρκεια τουλάχιστον δύο οργάνων (πνεύμονες, καρδιά, ήπαρ, νεφροί, αίμα, έντερο) σαν συνέπεια της ασφυξίας.

Παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση οξέως υποξικού-ισχαιμικού επεισοδίου:

- Υποξικό επεισόδιο το οποίο εμφανίζεται πριν ή κατά τη διάρκεια του τοκετού (π.χ. ρήξη μήτρας, εμβολή αμνιακού υγρού της μητέρας, μητρική καρδιακή καταπληξία)
- Παθολογικά σημεία καρδιοτοκογραφήματος συμβατά με οξύ περιγεννητικό περιστατικό υποξίας, ενώ προηγουμένως δεν υπήρχαν παθολογικά ευρήματα
- Ενδείξεις εγκεφαλικής βλάβης που προκύπτουν από απεικονιστικές μεθόδους, συμβατά χρονικά και τυπικά με οξύ περιστατικό υποξίας περιγεννητικά ή κατά τον τοκετό
- Αποκλεισμός άλλων αναγνωρίσιμων αιτιών που θα μπορούσαν να συμβάλουν στην ΥΙΕ (π.χ. μολυσματικές καταστάσεις, διαταραχές πήκτικότητας, τραύμα κ.α.)^[44]



Reiter & Walsh, P.C. | Purchased from: ©2016, Nucleus Medical Media. All rights reserved. www.nucleusinc.com

Εικόνα 2.5: Α) Φυσιολογική παροχή αίματος από πλακούντα προς εγκέφαλο, Β)Μειωμένη παροχή αίματος από τον πλακούντα στον εγκέφαλο

2.3.1 Επιδημιολογικά Στοιχεία

Μέχρι σήμερα η ΥΙΕ έχει απασχολήσει ένα μεγάλο μέρος επιστημονικών ερευνών και διεθνούς βιβλιογραφίας, όμως πέρα από τη βαθύτερη γνώση της παθοφυσιολογίας, την εξέλιξη της ιατρικής και τις καλύτερες συνθήκες τοκετού εξακολουθεί ακόμη και σήμερα να είναι μια από τις σημαντικότερες αιτίες περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας^[45].

Σε δημοσίευσή τους, οι Jacobs et al, αναφέρουν ότι η περιγεννητική ασφυξία στις ανεπτυγμένες χώρες επηρεάζει 3-5 νεογνά ανά 1000 γεννήσεις. Πιο συγκεκριμένα με μέτριου ή σοβαρού βαθμού ΥΙΕ επηρεάζονται 0,5 με 1 νεογνά/1000 γεννήσεις. Η ΥΙΕ επιφέρει το θάνατο σε ποσοστό 20-60% αυτών των νεογνών ενώ από αυτά που θα επιζήσουν ένα ποσοστό 60% θα αναπτύξει μακροπρόθεσμα νευροαναπτυξιακές διαταραχές^[46].

Επιπρόσθετα, ο ΠΟΥ αναφέρει την ΥΙΕ ως την 5η αιτία θανάτου παιδιών μικρότερα των 5 ετών, ενώ η θνησιμότητα από ασφυξία κατά την διάρκεια του τοκετού ανέρχεται στο 23% όλων των νεογνικών θανάτων παγκοσμίως. Πολλοί παράγοντες, όπως η προεκλαμψία, η αιμορραγία κατά την διάρκεια της κύησης αλλά και άλλοι, μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη ενδομήτριας υποξίας. Η ενδομήτρια υποξία η οποία δεν σχετίζεται με υποξικό επεισόδιο αμέσως, πριν ή κατά τον τοκετό ανέρχεται σε 1,6/10,000 γεννήσεις^[47].

Στον πιο κάτω πίνακα φαίνονται πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία τα οποία σχετίζονται με την συχνότητα εμφάνισης της ΥΙΕ και την ηλικία κύησης. Τα στοιχεία αφορούν τα τελευταία 5 έτη (2015 – 2020)^[48-55].

Πίνακας 2.9: Συχνότητα εμφάνισης υποξικής-ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας

<u>Συγγραφέας</u>	<u>Ηλικία κύησης</u>	<u>Συχνότητα εμφάνισης ΥΙΕ</u>
Dixon et al, 2015	22-42 εβδ. κύησης	2-3/1000 γεννήσεις (στις Η.Π.Α.)
Douglas-Escobar et al, 2015	>37 εβδ. κύησης	8/1000 γεννήσεις (σε αναπτυσσόμενες χώρες) 26/1000 γεννήσεις (σε ανεπτυγμένες χώρες)
Gopagondanahalli et al, 2016	<37 εβδ. κύησης	11.1% παγκοσμίως
Shahina et al, 2017	22-42 εβδ. κύησης	1.5/1000 γεννήσεις
Schump, 2018	22-42 εβδ. κύησης	12,000/4,000,000 γεννήσεις (στις Η.Π.Α.)
Herreraa et al, 2018	>37 εβδ. κύησης	1-2/1000 γεννήσεις (στις ανεπτυγμένες χώρες)
Papazian, 2018	22-42 εβδ. κύησης	1-8/1000 γεννήσεις (σε ανεπτυγμένες χώρες) 25/1000 γεννήσεις (σε αναπτυσσόμενες χώρες)
Greco et al, 2020	22-42 εβδ. κύησης	1,5/1000 γεννήσεις (σε ανεπτυγμένες χώρες) 10-20/1000 γεννήσεις (σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος)

2.3.2 Παθοφυσιολογία

Η σοβαρότητα ενός υποξικού επεισοδίου εξαρτάται από την διάρκεια της υποξίας, την έντασή του (υποξαιμία, υποξία, ισχαιμία) και την ηλικία κύησης που βρίσκεται το έμβρυο/νεογνό. Όπως και στις άλλες εγκεφαλοπάθειες έτσι και στην ΥΙΕ, η παθοφυσιολογία είναι αρκετά περίπλοκη και βασίζεται σε ορισμένους μηχανισμούς.

Οι μηχανισμοί αυτοί περιγράφονται πιο κάτω αναλυτικά:

A) Διαταραχή βλάβης του ενεργειακού μηχανισμού

Η ΥΙΕ χαρακτηρίζεται από ένα υποξαιμικό-ισχαιμικό επεισόδιο του εγκεφάλου, το οποίο ακολουθείτε στην συνέχεια από μια περίοδο αποκατάστασης και επαναιμάτωσης. Στην φάση της υποξίας – ισχαιμίας υπάρχει εξάντληση των αποθεμάτων του οξυγόνου, το οποίο οδηγεί στην επιτάχυνση της αναερόβιας γλυκόλυσης και της γλυκογονόλυσης έτσι ώστε να αντιμετωπιστεί η έλλειψη ενέργειας, η οποία δεν επαρκεί εξαιτίας της μειωμένης προσφοράς Τριφωσφορικής Αδενοσίνης (Adenosine triphosphate-ATP). Αυτή η ενεργειακή κρίση οδηγεί στην συσσώρευση Na^+ , Cl^+ , Ca^{2+} και μορίων H_2O στο εσωτερικό του νευρώνα, αύξηση της συγκέντρωσης των ιόντων K^+ στον εξωκυττάριο χώρο λόγω ανεπάρκειας της αντλίας Na^+-K^+ , καθώς και εμφάνιση κυτταροτοξικού οιδήματος. Η φυσιολογική λειτουργία των μιτοχονδρίων, που αποτελούν βασικά οργανίδια για την παραγωγή ATP μέσω αερόβιου μεταβολισμού, διαταράσσεται. Τα δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια επιδεινώνουν τη νευρωνική βλάβη λόγω της μεγάλης παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species-ROS), διαταραχή της ομοιόστασης του Ca^{2+} , και απελευθέρωση παραγόντων που παίζουν ρόλο στην απομόνωση (κασπάσες). Επίσης, παρατηρείται αύξηση του γαλακτικού οξέος και πτώση του pH στους νευρώνες με αποτέλεσμα την κυτταρική οξέωση^[45].

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

- 1) Πρωτογενής ενεργειακή ανεπάρκεια/έκπτωση
- 2) Δευτερογενής ενεργειακή ανεπάρκεια/έκπτωση

Η διαδικασία της **πρωτογενούς ενεργειακής** έκπτωσης έχει κατά μέσο όρο διάρκεια 20-30 λεπτά και εξαρτάται από το βαθμό σοβαρότητας της ΥΙΕ. Εάν η ΥΙΕ προκύπτει μετά από ενδομήτριο καταστροφικό γεγονός (αποκόλληση πλακούντα, ρήξη μήτρας πρόπτωση ομφάλιου λώρου κ.α.), τότε ο εμβρυικός θάνατος είναι πιθανώς. Εντούτοις, άμεσος τοκετός και αποτελεσματική καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση του νεογνού μπορεί να οδηγήσει σε αποκατάσταση ενεργειακών αποθεμάτων και ταχεία αναστροφή όλων των μεταβολικών αλλαγών, καθώς μετά την καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση αποκαθίσταται η παροχή οξυγόνου και γλυκόζης, ενεργοποιείται η οξειδωτική φωσφορυλίωση και η σύνθεση ATP, αποκαθίσταται εν μέρει η εγκεφαλική ροή, ελαττώνεται το ενδοκυτταρικό γαλακτικό οξύ και η μεταφορά Na και H₂O ενώ ταυτόχρονα ελαττώνεται και το κυτταρικό οίδημα. Αν και ο μεταβολισμός του εγκεφάλου αποκαθίσταται σταδιακά, στις πιο σοβαρές περιπτώσεις η λειτουργία των νευρώνων δεν ανακάμπτει πλήρως και ακολουθεί η λανθάνουσα φάση της εγκεφαλικής δραστηριότητας που χαρακτηρίζεται από μειωμένη φλοιϊκή ηλεκτρική δραστηριότητα και σε ορισμένες περιπτώσεις πλήρη ηλεκτροεγκεφαλική σιγή. Σε αυτή τη φάση παρατηρείται σχετική υπεροχή των ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών (γ-αμινοβουτυρικό οξύ, GABA), καθώς και καταστολή της συναπτικής δραστηριότητας που εξηγεί το ελαττωμένο επίπεδο συνείδησης και τη γενικευμένη υποτονία που παρουσιάζουν τις πρώτες ώρες της ζωής τα νεογνά που έχουν υποστεί τέτοιου είδους σοβαρή ασφυξία.

Η φάση αυτή ακολουθείτε από την ανάπτυξη της **δευτερογενούς ενεργειακής έκπτωσης**. Ενώ έχει αποκατασταθεί η παροχή οξυγόνου και γλυκόζης, υπάρχει μια προοδευτική ελάττωση των υψηλής ενέργειας φωσφορικών ενώσεων ATP και PCr. Ηλεκτρόνια συσσωρεύονται στην αλυσίδα του κυτοχρώματος και αυξάνεται το γαλακτικό οξύ κυρίως στην περιοχή του θαλάμου, σε σχέση με την λευκή ουσία, πιθανώς λόγω αυξημένων μεταβολικών αναγκών της κεντρικής φαίας ουσίας. Παρά την αύξηση του γαλακτικού οξέως, το ενδοκυτταρικό pH διατηρεί τα φυσιολογικά όρια. Η περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη παροξυσμικής ηλεκτρικής δραστηριότητας και ενδεχομένως κλινικών σπασμών. Αυτό πιθανώς είναι συνέπεια της υπερβολικής απελευθέρωσης διεγερτικών νευροδιαβιβαστών γλουταμινικού και ασπαρτικού, καθώς επίσης και της εκπόλωσης της κυτταρικής μεμβράνης εξαιτίας της ανεπάρκειας της αντλίας Na⁺-K⁺. Η ανάπτυξη της παροξυσμικής ηλεκτρικής δραστηριότητας είναι παράλληλη ενός καταρράκτη τοξικών γεγονότων σε κυτταρικό

επίπεδο λόγω της υπερπαραγωγής διεγερτικών αμινοξέων, ελεύθερων ριζών και της απελευθέρωσης κυτταροκινών που οδηγούν σε καταστροφή των νευρώνων. Οι πιο πάνω μεταβολές έχουν ως επακόλουθο εγκεφαλικό οίδημα και μετέπειτα αντιδραστική γλοιώση, διαμορφώνοντας έτσι τη μακροσκοπική εικόνα της βλάβης του εγκεφάλου^[45].

B) Προσαρμοστικοί μηχανισμοί του εμβρύου – νεογνού στην ασφυξία

Το ώριμο έμβρυο στη προσπάθεια του να εξασφαλίσει ικανοποιητική αιμάτωση και οξυγόνωση στα κύρια όργανα (καρδιά, εγκέφαλο και επινεφρίδια) αντιδρά ως απάντηση στην ασφυξία με ανακατανομή του αίματος. Αυτό γίνεται εις βάρος της αιμάτωσης άλλων οργάνων όπως είναι οι νεφροί, το ήπαρ, το έντερο και οι πνεύμονες. Σε περίπτωση που η υποξία παραταθεί, τότε ελαττώνεται η λειτουργικότητα του μυοκαρδίου και η καρδιακή παροχή με επακόλουθο την ελαττωμένη αιμάτωση σε όλα τα όργανα και την ισχαιμία. Ως επίπτωση της ισχαιμίας είναι η εγκεφαλική βλάβη ή η βλάβη άλλων οργάνων ή ακόμη και ο θάνατος.

Γ) Ανωριμότητα του μηχανισμού αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής αιματικής ροής

Φυσιολογικά, η εγκεφαλική αιματική ροή δεν επηρεάζεται από διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης. Σε πρόωρα νεογνά καθώς και σε καταστάσεις υποξίας, υπερκαπνίας και οξέωσης, η αγγειακή αυτορρύθμιση του εγκεφάλου ανεπαρκεί. Σε περιπτώσεις παρατεταμένης ασφυξίας, επέρχεται ελάττωση της καρδιακής παροχής με αποτέλεσμα την υποτάση η οποία εξαιτίας της απώλειας της αγγειακής αυτορρύθμισης του εγκεφάλου, προκαλείται εγκεφαλική ισχαιμία^[45]

2.3.3 Κατηγοριοποίηση - Κλινική Εικόνα

Η κλινική εικόνα της ΥΙΕ εκτός από την βαρύτητα της βλάβης συνδέεται άμεσα με την ηλικία κύησης του νεογνού και τη χρονική εμφάνιση του υποξικού-ισχαιμικού επεισοδίου. Ένα υποξικό-ισχαιμικό επεισόδιο είναι δυνατόν να επηρεάσει πολλά όργανα με αποτέλεσμα την εμφάνιση πολλών διαταραχών.

Νεογνά με ήπια υποξική – ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη που συνέβη κατά τη διάρκεια της κύησης και πριν αρχίσει η διαδικασία του τοκετού, υπάρχει η πιθανότητα να είναι

ασυμπτωματικά κατά την νεογνική περίοδο. Νεογνά όμως που υπέστησαν σοβαρή εγκεφαλική βλάβη προ της έναρξης του τοκετού, παρουσιάζουν κλινικές ενδείξεις σοβαρής εγκεφαλοπάθειας από τις πρώτες ημέρες ζωής. Η κλινική συμπτωματολογία σε αυτή την εγκεφαλική βλάβη δεν είναι ειδική αφού τα ίδια συμπτώματα μπορούν να εκδηλωθούν και σε άλλες εγκεφαλοπάθειες οι οποίες προέρχονται από άλλα αίτια (π.χ. εγκεφαλική δυσγενεσία, λοιμώξεις, μεταβολικά νοσήματα κ.α.)^[11].

Ενώ υπάρχει ένα ευρύ φάσμα συμπτωματολογίας, η ΥΙΕ ταξινομείται ανάλογα με την βαρύτητα της σε τρεις μορφές:

- 1) την ελαφρά
- 2) την μέτρια (ενδιάμεση)
- 3) και την σοβαρή

Η ελαφρά μορφή χαρακτηρίζεται από ευερεθιστότητα, μυϊκό τρόμο, αυξημένα τενόντια αντανακλαστικά, έντονη έκλυση του αντανακλαστικού του Moro, ακόμη και με ήπια ερεθίσματα. Η μορφή αυτή δεν διαρκεί πέραν του ενός 24ώρου και δεν παρουσιάζει απώτερα νευρολογικά προβλήματα.

Η μέτρια μορφή εγκεφαλοπάθειας χαρακτηρίζεται από λήθαργο, υποτονία, και καταστολή των τενόντιων αντανακλαστικών, ενώ σε μερικές περιπτώσεις παρουσιάζονται σπασμοί. Η μορφή αυτή εμφανίζει απώτερες νευρολογικές βλάβες σε ποσοστό 20-40% των προσβεβλημένων νεογνών.

Η σοβαρή μορφή καταλήγει, είτε σε θάνατο του νεογέννητου, είτε σε εμφάνιση σοβαρών νευρολογικών προβλημάτων. Τα νεογνά αυτά από την στιγμή της γέννησής τους παρουσιάζουν πολύ βαρεία κλινική εικόνα. Δεν αντιδρούν ή αντιδρούν ελάχιστα σε εξωτερικά ερεθίσματα, συχνά έχουν ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής και παρουσιάζουν σπασμούς σε ποσοστό 50% συνήθως από το 1^ο 24ωρο ζωής. Οι σπασμοί πολλές φορές είναι παρατεταμένοι και δεν ελέγχονται με αντισπασμωδικά φάρμακα^[11].

Η γενική κατάσταση αυτών των νεογνών επιβαρύνεται κατά την διάρκεια των τριών πρώτων 24ωρων, ενώ συχνά επέρχεται ο θάνατος μετά από 24-72 ώρες. Μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα παρατηρείται μεγάλη αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης

και εάν το νεογνό επιβιώσει πέραν των 72 ωρών, αρχίζει η σταδιακή βελτίωση της γενικής κατάστασης του. Παρατηρείται βαθμιαία επάνοδος των αισθήσεων, όμως παραμένουν διαταραχές της κατάποσης, των θηλαστικών κινήσεων, του μυϊκού τόνου, καθώς και καθυστέρηση της ανάπτυξης. Απώτερες νευρολογικές βλάβες της μορφής αυτής είναι συχνές και περιλαμβάνουν: μικροκεφαλία, σπαστική τετραπληγία, σπασμούς και νοητική υστέρηση^[11].

Πίνακας 2.10: Σταδιοποιημένος πίνακας σοβαρότητας και έκβασης ΥΙΕ των τελειόμηνων νεογνών (*πτωχή πρόγνωση: νοητική υστέρηση, εγκεφαλική παράλυση, σπασμοί).

Μορφή	Επίπεδο αντίδρασης	Πρωτογενή αντανακλαστικά	Σπασμοί	Δυσλειτουργία εγκεφαλικού στελέχους	Διάρκεια συμπτωμάτων	Πτωχή πρόγνωση
Ελαφρά	Ευερεθιστότητα-υπερδιέγερση	Αυξημένα	Μυϊκός τρόμος	Απούσα	<24 ώρες	0%
Μέτρια	Λήθαργος	Καταστολή	Ασταθείς μεταβλητοί	Απούσα	>24 ώρες	20-40%
Σοβαρή	Λήθαργος ή κώμα	Απουσιάζουν	Σταθερή παρουσία	Ασταθής μεταβαλλόμενη	>5 ημέρες	100%

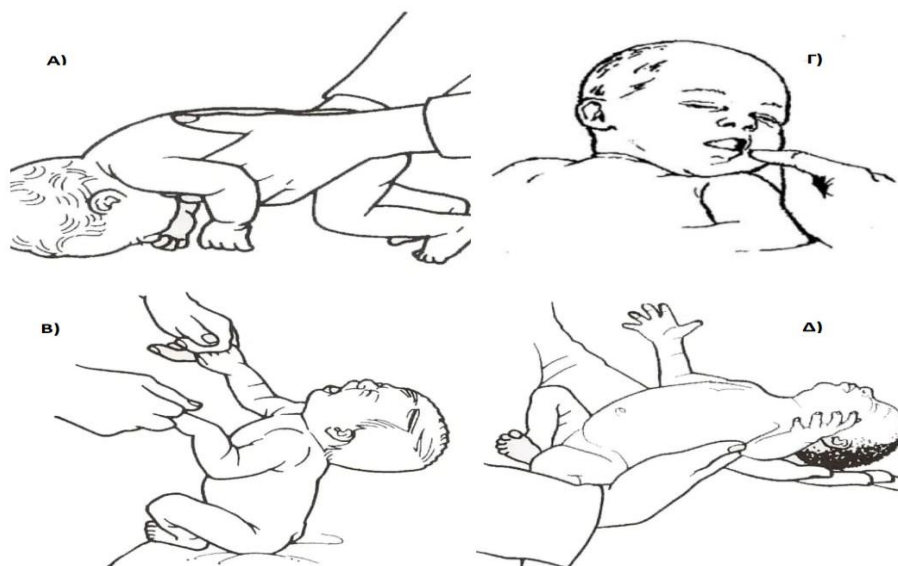


Εικόνα 2.6: Στάση υποτονικού νεογνού σε αιώρηση

Τα κριτήρια αξιολόγησης της βαρύτητας της ΥΙΕ όπως ορίστηκαν κατά Sarnat, εφαρμόζονται για να καταγράψουν την βαρύτητα της εγκεφαλοπάθειας. Τα πιο κάτω κριτήρια ελέγχονται τις πρώτες 6 ώρες ζωής, καθώς το νεογνό αξιολογείτε κάθε μια ώρα^[46].

Πίνακας 2.11: Τροποποιημένα κριτήρια κατά Sarnat και Sarnat για νεογνά με ΥΙΕ με ΗΚ>35 εβδομάδων κύησης

<u>Κριτήρια αξιολόγησης</u>	<u>Φυσιολογικό</u>	<u>Ήπια βαρύτητα</u>	<u>Μέτρια βαρύτητα</u>	<u>Σοβαρή βαρύτητα</u>
Επίπεδο συνείδησης	Σε εγρήγορση/κατ'άλληλη διέγερση	Ευερεθιστότητα	Λήθαργος	Δεν ανταποκρίνεται/σε κώμα
Αυθόρμητη δραστηριότητα	Κατά φύση	Κατά φύση ή αυξημένη	Μειωμένη	Απούσα
Στάση σώματος	Κατά φύση	Κατά φύση	Περιφερική κάμψη/πλήρης έκταση	Απεγκεφαλισμού
Μυϊκός τόνος	Κατά φύση	Κατά φύση ή υπέρτονια σε κορμό και άκρα	Υποτονία εντοπισμένη ή γενικευμένη	Απών
Αντανακλαστικό του θηλασμού	Κατά φύση	Κατά φύση ή ασθενείς θηλαστικές κινήσεις	Αναποτελεσματικές Θηλαστικές κινήσεις	Απούσες θηλαστικές κινήσεις
Αντανακλαστικό του αναγκαλισμού	Έντονο	Έντονο ή αδρό	Ατελές	Απών
Αυτόνομο νευρικό σύστημα	Ισοκορία και αντιδρώσες στο φως, φυσιολογικός ρυθμός καρδιακών παλμών και αναπνοών	Ισοκορία και αντιδρώσες στο φως, φυσιολογικός ρυθμός καρδιακών παλμών και αναπνοών	Κόρες σε μύση, βραδυκαρδία ή περιοδική/ανώμαλη αναπνοή	Ανισοκορία, κόρες μη αντιδρώσες, μεταβαλλόμενος καρδιακός ρυθμός ή άπνοια



Εικόνα 2.7: Φυσιολογικά σημεία: Α)κοιλιακή αιώρηση-νεογνό με φυσιολογικό τόνο Β)έλξη σε καθιστή θέση Γ)αντανακλαστικό του θηλασμού Δ)αντανακλαστικό Moro (ή αναγκαλισμού)

Εκτός από τα νευρολογικά προβλήματα τα οποία προκύπτουν όπως προαναφέρθηκε, εξαιτίας της μειωμένης καρδιακής παροχής, της μειωμένης αιμάτωσης στους ιστούς και την ισχαιμία επηρεάζονται και άλλα συστήματα του οργανισμού.

Η συμπτωματολογία της ΥΙΕ για κάθε σύστημα, η παρακολούθηση και τα υποστηρικτικά μέτρα αντιμετώπισης περιγράφονται πιο κάτω στον πίνακα 2.12^[56].

Πίνακας 2.12: Συμπτωματολογία, παρακολούθηση και υποστηρικτικά μέτρα της ΥΙΕ σε διάφορα συστήματα του οργανισμού

Κεντρικό νευρικό σύστημα	
<ul style="list-style-type: none"> • υποτονία • μη φυσιολογική νευρολογική εξέταση • σπασμοί 	<ul style="list-style-type: none"> • υπερτονία • εγκεφαλικό οίδημα
<ul style="list-style-type: none"> - Συνεχής καταγραφή με ηλεκτροεγκεφαλογράφημα - Φαρμακευτική αντιμετώπιση σπασμών - Παρακολούθηση ζωτικών σημείων & κριτήρια κατά Sarnat 	
Αναπνευστικό σύστημα	
<ul style="list-style-type: none"> • αναπνευστική οξέωση • πνευμονική υπέρταση • υποξαιμία 	<ul style="list-style-type: none"> • πνευμονική αιμορραγία • ΣΑΔ
<ul style="list-style-type: none"> - Έλεγχος αερίων αίματος - Αποφυγή υπο/υπεραερισμού - Ακτινογραφία θώρακος (Chest X-Ray) 	
Καρδιαγγειακό σύστημα	
<ul style="list-style-type: none"> • υπόταση • αρρυθμία • ισχαιμία μυοκαρδίου • διάχυτη ενδαγγειακή πήξη 	<ul style="list-style-type: none"> • καταπληξία • καρδιακή ανεπάρκεια • θρομβοπενία • θρόμβωση
<ul style="list-style-type: none"> - Έλεγχος αερίων αίματος - Υπέρηχος καρδιάς - Εργαστηριακές εξετάσεις για έλεγχο πήκτικότητας, Γενική αίματος-Full Blood Count (FBC) 	
Μεταβολικές διαταραχές	
<ul style="list-style-type: none"> • υπό/υπεργλυκαιμία • γαλακτική οξέωση 	<ul style="list-style-type: none"> • υπομαγνησαιμία • υπονατρίαιμία
<ul style="list-style-type: none"> -Εργαστηριακός έλεγχος και διατήρηση των φυσιολογικών τιμών στον ορό του αίματος 	
Ουροποιητικό σύστημα	
<ul style="list-style-type: none"> • νεφρική ανεπάρκεια • οξεία σκληροσκληρική ή φλοιϊκή νέκρωση 	<ul style="list-style-type: none"> • αιματοουρία • ολιγουρία/πολυουρία
<ul style="list-style-type: none"> - Έλεγχος ουρίας, κρεατινίνης - Καταγραφή ισοζυγίου υγρών (προσλαμβανόμενα-αποβαλλόμενα) - Περιορισμός πρόσληψης υγρών (έναρξη με 10% γλυκόζη 40-50ml/kg/ημέρα) 	
Πεπτικό σύστημα	
<ul style="list-style-type: none"> • διατροφική δυσανεξία 	<ul style="list-style-type: none"> • αιμορραγία • ισχαιμία του εντέρου
<ul style="list-style-type: none"> -Παρεντερική διατροφή για το διάστημα που θα χρειαστεί 	
Ενδοκρινικό σύστημα	
<ul style="list-style-type: none"> • Αιμορραγία επινεφριδίων 	

2.3.4 Περιγεννητικοί Παράγοντες Κινδύνου –Πρόληψη

Στον πιο κάτω πίνακα παρατίθενται οι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΥΙΕ στο έμβρυο ή το νεογνό^[11,57]:

Πίνακας 2.13: Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΥΙΕ

<u>Μητρικοί/προγεννητικοί</u>	<u>Κατά τον τοκετό</u>	<u>Μεταγεννητικοί/νεογνικοί</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Σακχαρώδης διαβήτης • Προεκλαμψία/εκλαμψία • Λοίμωξη (π.χ. χοριοαμνιονίτιδα) • Οικογενειακό ιστορικό • Χρόνιες νεφρικές παθήσεις • Αναιμία (Hb <10gr/dL) • Μεγάλη ηλικία της μητέρας • Επιληψία • Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης • Κολπική αιμορραγία • Ιστορικό προηγούμενου περιγεννητικού θανάτου • Παρατεταμένη ρήξη εμβρυικών υμένων >24 ώρες • Παράταση της κύησης • Χαμηλή βιοφυσική εικόνα του εμβρύου • Προδρομικός πλακούντας • Πολύδυμη κύηση (ιδιαίτερα τα μονοχοριακά δίδυμα) • Εμβρυοεμβρυική μετάγγιση • Χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο • Τραυματισμός της μητέρας 	<ul style="list-style-type: none"> • Εμβρυουλκία/εργώδης τοκετός • Ισχιακή προβολή ή άλλες ανώμαλες θέσεις • Πρόωρος τοκετός • Κεφαλοπυελική δυσαναλογία • Δυστοκία ώμων • Μακροσωμία/LGA (>4,5kg) • Πρόπτωση ή συμπίεση ή περιτύλιξη ομφάλιου λώρου • Αποκόλληση πλακούντα • Αιμορραγία • Ρήξη μήτρας • Ανακοπή της μητέρας • Πνευμονική εμβολή της μητέρας από αμνιακό υγρό • Σοβαρή υπόταση της μητέρας • Τετανικές συστολές μήτρας • Κεχρωσμένο αμνιακό υγρό • Ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού • Οξέωση στο τριχοειδικό αίμα της κεφαλής του εμβρύου • Κεχρωσμένο αμνιακό υγρό 	<ul style="list-style-type: none"> • Ανεπάρκεια του επιφανειοδραστικού παράγοντα • Σοβαρή ενδοκρανιακή αιμορραγία • Συγγενείς ή γενετικές ανωμαλίες

Τα τελευταία χρόνια δοκιμάζονται διάφορες στρατηγικές νευροπροστασίας του εγκεφάλου στοχεύοντας έτσι στην διακοπή οποιουδήποτε βήματος στον καταρράκτη των βιοχημικών μεταβολών μετά από ένα υποξαιμικό-ισχαιμικό επεισόδιο με ελάχιστες να έχουν εφαρμοστεί στην κλινική πράξη, ενώ οι περισσότερες βρίσκονται ακόμα σε πειραματικό στάδιο. Οι ουσίες που ερευνούνται αφορούν τόσο την προγεννητική όσο και τη μεταγεννητική περίοδο. Οι περισσότερες από αυτές δρουν με αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση και δεν επιτρέπουν την απόπτωση των νευρωνικών κυττάρων του εγκεφάλου. Άλλες δρουν διορθωτικά, διεγείροντας την κυτταρική επιβίωση και την διαφοροποίηση των ολιγοδενδρικών κυττάρων. Παραδείγματα τέτοιων νευροπροστατευτικών στρατηγικών είναι η οστεοποιητίνη, τα προφυλακτικά βαρβιτουρικά σε συνδυασμό με θεραπευτική υποθερμία, η μελατονίνη, η ιντερφερόνη-β, η ερυθροποιητίνη, η αλοπουρινόλη, η τοπιραμάτη, το ευγενές αέριο Ξένο, το θειϊκό μαγνήσιο και τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα από ομφάλιο λώρο.

Παρόλο που έγιναν σημαντικά επιστημονικά βήματα για τη δημιουργία νέων νευροπροστατευτικών και θεραπευτικών στρατηγικών για την αντιμετώπιση της ΥΙΕ, χρειάζεται ακόμα έρευνα προκειμένου να εφαρμοστούν οι περισσότερες πιθανές θεραπείες και σε ανθρώπους. Θα πρέπει να γίνει πιο σαφής η παθοφυσιολογία και ο χρόνος των ενδογενών νευροπροστατευτικών αναπαραγωγικών μηχανισμών προκειμένου να χρησιμοποιηθούν περισσότερο κλινικά συνδυαστικές θεραπείες. Τέλος, υπάρχει η ανάγκη για εξεύρεση περισσότερων βιοδείκτων οι οποίοι θα μπορούσαν, σε συνδυασμό με τη νευρο-απεικόνιση, να μας δώσουν περισσότερα στοιχεία για την έκβαση και την πρόγνωση των προσβεβλημένων νεογνών^[48,52,58].

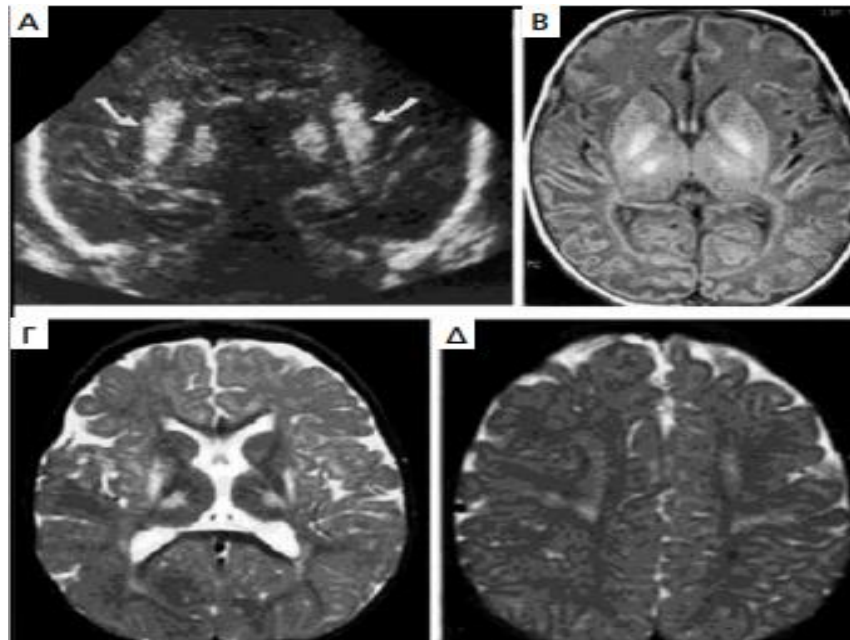
2.3.5 Διάγνωση – Αντιμετώπιση

Όσον αφορά τη διάγνωση της ΥΙΕ, αυτή θα πρέπει να συνδέεται άμεσα με το μαιευτικό ιστορικό και τη νευρολογική εξέταση. Ένα πλήρες ιστορικό μπορεί να αναδείξει πιθανούς κινδύνους δυσμενών συμβάντων ενώ, η κλινική εικόνα σε συνδυασμό με τα απεικονιστικά ευρήματα θα βοηθήσει στη διάγνωση. Οι απεικονιστικές μέθοδοι δεν είναι σε θέση να διαγνώσουν την αιτία της ΥΙΕ όμως μπορούν να βοηθήσουν ως προς τη διαφορο-διάγνωση και τον αποκλεισμό άλλων

βλαβών όπως είναι η εγκεφαλική δυσπλασία, η ενδοκρανιακή αιμορραγία , ένας όγκος κ.α.

Το υπερηχογράφημα του εγκεφάλου εκτελείται την πρώτη μέρα για να διαγνωστεί εάν υπάρχει κάποια δομική εγκεφαλική ανωμαλία. Το υπερηχογράφημα εγκεφάλου και η CT δεν έχουν αυξημένη ευαισθησία για αξιολόγηση της φύσης και της έκτασης της βλάβης. Αντίθετα, η MRI που συνήθως εκτελείτε την 5η με 10η ημέρα ζωής και πιο ιδανικά την 7η για να καθοριστεί και να αξιολογηθεί η έκταση της ζημιάς, είναι πιο αξιόπιστη^[56].

Η MRI θεωρείται εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της ΥΙΕ, την πρόγνωση της εξέλιξης του νεογνού και την εκτίμηση της χρονικής έναρξης της βλάβης. Ορισμένοι ερευνητές ταξινομούν τα ευρήματα της MRI σε κατηγορίες από Α ως και Γ, οι οποίες φαίνονται να συσχετίζονται με τη νευροπαθολογία της ΥΙΕ. Η MRI πλεονεκτεί έναντι της αξονικής τομογραφίας τόσο σε διακριτική ικανότητα, όσο και από την άποψη της μη-επεμβατικότητας^[11].



Εικόνα 2.8: Α) Υπερηχογράφημα εγκεφάλου όπου φαίνεται η παθολογική υπερηχογένεια των βασικών γαγγλίων (βέλη). Β) MRI σε υποξεία φάση, όπου οι βλάβες στον πλάγιο θάλαμο και την ωχρά σφαίρα απεικονίζονται σαν περιοχές υψηλού σήματος. Γ) και Δ) MRI σε χρόνια φάση, όπου τα βασικά γάγγλια έχουν συρρικνωθεί και δίνουν υψηλό σήμα.

Ωστόσο, η ηλεκτροφυσιολογική λειτουργία του νεογνικού εγκεφάλου εκτιμάται με τη διενέργεια ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (EEG) και aEEG (amplitude integrated EEG). Η ταξινόμηση των a-EEG καταγραφών περιλαμβάνει τη βασική δραστηριότητα, τη δραστηριότητα κερκάδιου κύκλου καθώς και την επιληπτική δραστηριότητα. Θα μπορούσε να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για τον προσδιορισμό της σοβαρότητας αλλά και της πρόγνωσης της βλάβης^[59].

Αντιμετώπιση

Τα σημεία ενδομήτριας υποξίας θα πρέπει να αντιμετωπίζονται από την ενδομήτριο περίοδο. Η πρόβλεψη της ανάγκης για ανάνηψη και αναζωογόνηση του νεογνού εξαιτίας μητρικού και μαιευτικού ιστορικού μπορεί να αποδειχθεί πολύ χρήσιμη αφού μπορούν να γίνουν άμεσες ενέργειες για την διατήρηση της αναπνοής και της κυκλοφορίας ελαχιστοποιώντας έτσι τον κίνδυνο ασφυξίας. Η λήψη αρτηριακού αερίου αίματος από το νεογνό εντός της 1^{ης} ώρας ζωής κρίνεται απαραίτητη.

Τα επίπεδα O₂ στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται και να διατηρούνται στα φυσιολογικά επίπεδα για αποφυγή υπεροξυγοναιμίας. Πρέπει να υπάρχει κλινική αξιολόγηση της εγκεφαλοπάθειας με τα κριτήρια κατά Sarnat, συνεχής παρακολούθηση με monitor καθώς και ωριαία καταγραφή ζωτικών σημείων.

Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα αφού η αυξημένη πίεση είναι πιθανόν να προκαλέσει αιμορραγία, ενώ η μειωμένη ισχαιμικές βλάβες. Η καταλληλότερη μέση αρτηριακή πίεση στα τελειόμηνα νεογνά είναι 40-45mmHg ενώ στα πρόωρα που ζυγίζουν 1000-2000gr μεταξύ 30-35mmHg. Σε αυτά με βάρος γέννησης <1000gr θα πρέπει να διατηρείται μεταξύ 30-35mmHg. Η διατήρηση αυτών των τιμών επιτυγχάνει την ικανοποιητική αιμάτωση του εγκεφάλου.

Η έγχυση κολλοειδών διαλυμάτων ή άλλων ουσιών θα πρέπει να περιοριστεί στις απολύτως απαραίτητες ποσότητες ούτως ώστε να διατηρηθεί σταθερή η αρτηριακή πίεση του αίματος. Η χρήση ινóτροπων θα πρέπει να γίνεται με λογική χρήση.

Οι σπασμοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται αμέσως μόλις γίνονται αντιληπτοί γιατί προκαλούν βλάβες στο ασφυκτικό νεογνό με διάφορους μηχανισμούς.

Θα πρέπει να γίνεται λήψη εργαστηριακών εξετάσεων, έναρξη ενδοφλέβιας αντιβίωσης, ενώ πρέπει να εφαρμόζονται όλα τα υποστηρικτικά μέτρα που αναφέρθηκαν στον πίνακα 2.12, αφού όπως αναφέρθηκε η ΥΙΕ σχετίζεται με πολυοργανικές βλάβες.

Σε μέτρια έως σοβαρή ΥΙΕ παρέχεται η θεραπευτική υποθερμία σύμφωνα με τα τυποποιημένα κριτήρια που θα αναφερθούν πιο κάτω. Η θεραπευτική υποθερμία σχετίζεται με στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις, σε σχέση με τη φυσιολογική νευρολογική λειτουργία, την σοβαρή αναπηρία, τα νευροαναπτυξιακά ελλείμματα, την αναπτυξιακή καθυστέρηση, την εγκεφαλική παράλυση, την τύφλωση καθώς και μείωση του κινδύνου θνησιμότητας εντός 18 μηνών σε νεογνά τα οποία ξεκίνησαν την θεραπευτική υποθερμία εντός 6 ωρών από την γέννηση^[11,56].

Πίνακας 2.13: Κριτήρια ένταξης νεογνού σε θεραπευτική υποθερμία

Εάν στο νεογνό προηγήθηκε περιγεννητικό συμβάν ασφυξίας ή/και οξέωσης και πληρεί τα πιο κάτω κριτήρια τότε ενδείκνυται η θεραπευτική υποθερμία

Αποδεδειγμένη οξέωση ή ασφυξία πληρείται με ένα εκ των παρακάτω κριτηρίων:

- Βαθμολογία Apgar score ≤ 5 στο 10ο λεπτό
- Αποδεδειγμένη μεταβολική οξέωση σε αέρια αίματος από ομφαλική αρτηρία ή αρτηρία του νεογνού το οποίο λήφθηκε εντός 60 λεπτών από τη γέννηση (pH < 7 και ελλείμματα βάσης ≤ 12 mmol/L)
- Μηχανικός αερισμός ή συνεχής αναζωογόνηση για ≥ 10 λεπτά

ΚΑΙ είτε:

- Ένδειξη σοβαρής ή μέτριας εγκεφαλοπάθειας ανά πάσα στιγμή από την 1η έως την 6η ώρα ζωής (κριτήρια Samat)

Είτε:

- Επί επιληπτικών κρίσεων (επί παρουσίας ιατρού/ νοσοκόμας/μαίας ή από ευρήματα σε EEG/aEEG)

Συνοπάρχουν τα ακόλουθα κριτήρια:

- Ηλικία κύησης ≥ 35 εβδομάδες
- Βάρος γέννησης ≥ 1800 γρ
- Δυνατότητα έναρξης της θεραπευτικής υποθερμίας πριν τις 6 ώρες ζωής
- Αξιολόγηση σχετικών αντενδείξεων (πνευμονική υπέρταση, σοβαρή αιμορραγία ή διαταραχές πήκτικότητας συγγενείς ανωμαλίες)
- Δεν είναι τελικού σταδίου και υπάρχει πλάνο για ανακουφιστική φροντίδα

Σχετικές αντενδείξεις για θεραπευτική υποθερμία:

- Μη ελεγχόμενη σοβαρή αιμορραγία
- Μη ελεγχόμενη υποξία εξαιτίας επίμονης πνευμονικής υπέρτασης
- Τελικού σταδίου νεογνό ή εξαιρετικά βαριά κατάσταση όπου υπάρχει μικρή ελπίδα για φυσιολογική έκβαση-Προγραμματισμένη ανακουφιστική φροντίδα

Τα νεογνά τα οποία δεν πληρούν τα πιο πάνω τυποποιημένα κριτήρια για ένταξη σε θεραπευτική υποθερμία δεν έχουν επαρκή απόδειξη οφέλους ή βλάβης και συνεπώς δεν εντάσσονται σε θεραπευτική υποθερμία^[56].

Μετέπειτα, η φυσιοθεραπεία και η λογοθεραπεία δεν θα πρέπει να λείπουν από το πλάνο πρώιμης παρέμβασης τέτοιων περιστατικών. Επίσης, θα πρέπει να εφαρμόζονται εκπαιδευτικά και υποστηρικτικά προγράμματα για τους γονείς.

Τέλος, βασικό είναι να υπάρχει συνεχιζόμενη νευρολογική εκτίμηση του προσβεβλημένου μωρού, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης του μυϊκού τόνου, της κίνησης, της συμπεριφοράς και των ορο-κινητικών απαντήσεων καθώς τα πιο πάνω είναι πολύτιμα για την παρακολούθηση της προόδου^[56].

2.3.6 Πρόγνωση

Η πρώιμη πρόγνωση μακροπρόθεσμων δυσμενών αποτελεσμάτων είναι δύσκολη. Δυστυχώς, ως σήμερα υπάρχουν λίγες καλά σχεδιασμένες μελέτες οι οποίες μπορούν να απαντήσουν σε θέματα έκβασης για πρόωρα νεογνά με ΥΙΕ. Ωστόσο, σε μελέτη των Chalak et al, αναφέρεται ότι όλα τα νεογνά με ήπιας και σοβαρής βαρύτητας ΥΙΕ είχαν φυσιολογικές νευρολογικές εξετάσεις και τυπικά αναπτυξιακά ορόσημα σε ηλικία 12 μηνών, αυτά με σοβαρής βαρύτητας είχαν σοβαρές νευρολογικές επιπτώσεις ενώ άλλα απεβίωσαν. Η συνηθέστερη διαταραχή που παρατηρήθηκε σε αυτή την μελέτη ήταν η τετραπληγία και ακολούθως η διπληγία^[50,56].

Σύμφωνα με δεδομένα από μια ΜΕΝΝ της Δυτικής Αυστραλίας, νεογνά με μέτρια έως σοβαρή ΥΙΕ που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική υποθερμία είχαν ποσοστό θνησιμότητας περίπου 14-17%, ενώ η πλειοψηφία των θανάτων παρατηρήθηκε στα νεογνά με σοβαρή ΥΙΕ. Στοιχεία από τις υπόλοιπες ΜΕΝΝ της ίδιας περιοχής έδειξαν ότι τα νεογνά που επέζησαν με μετρίου έως σοβαρού ΥΙΕ είχαν επίπτωση περίπου 18-23% για μέτρια έως σοβαρή αναπηρία. Στην ήπια ΥΙΕ αναμένεται

επιβίωση, ενώ στο παρελθόν θεωρείτο ότι δεν επηρεάζει δυσμενώς μακροπρόθεσμα. Από πρόσφατα στοιχεία, ωστόσο, φαίνεται ότι νεογνά με ήπια ΥΙΕ έχουν πιθανότητα εμφάνισης παθολογικών ευρημάτων στη μαγνητική τομογραφία καθώς και νευροαναπτυξιακών ελλειμμάτων στην μετέπειτα ζωή ^[60].

Τέλος, άλλα μακροπρόθεσμα προβλήματα που πιθανόν να αντιμετωπίσουν τα νεογνά που υπέστησαν υποξικό-ισχαιμικό επεισόδιο πέρα από την εγκεφαλική παράλυση και τα κινητικά προβλήματα, είναι οι αισθητηριακές απώλειες (ακοή και όραση), η ελλειμματική προσοχή, η εκρηκτικότητα, ο ευερεθισμός, τα νευροψυχιατρικά και ψυχωτικά προβλήματα καθώς και το νευροαναπτυξιακό φάσμα του αυτισμού^[61].

3. Βιοχημικοί Δείκτες Εγκεφαλικής Βλάβης Πρόωρων Νεογνών

Οι σύγχρονες επιστημονικές έρευνες έχουν στρέψει το ενδιαφέρον τους προς την ανακάλυψη και την εφαρμογή βιοχημικών δεικτών, ιδιαίτερα κατά την πρώιμη νεογνική περίοδο. Η έρευνα και η ανακάλυψη νέων βιοχημικών δεικτών αποσκοπεί στην έγκαιρη αναγνώριση νεογνών που διατρέχουν κίνδυνο για ανάπτυξη κάποιας εγκεφαλοπάθειας, επιτρέποντας έτσι, τη στενή παρακολούθηση του νεογνού και την άντληση πληροφοριών σχετικά με την πρόβλεψη της επίπτωσης της νόσου^[62].

Αξιοσημείωτο επίσης είναι ότι την τελευταία δεκαετία καταγράφονται σημαντικές εξελίξεις γύρω από την κατανόηση της σύνθετης παθοφυσιολογίας της εγκεφαλικής βλάβης. Πλέον, αναγνωρίζεται ότι δεν είναι μόνο μια οξεία διεργασία, αλλά και προοδευτική, ενώ περιπλέκεται με πολλαπλές, παράλληλες βιολογικές αντιδράσεις σε ιστούς, κύτταρα και υποκυτταρικά επίπεδα. Πολλοί ερευνητές, συμφωνούν ότι υπάρχει μια ανεκπλήρωτη ιατρική ανάγκη για ανακάλυψη κάποιας ταχείας διαγνωστικής δοκιμασίας σχετικά με τη διαχείριση νεογνών με εγκεφαλική βλάβη. Εξαιτίας των πολλαπλών παθοβιολογικών ουσιών που παράγονται κατά την

εγκεφαλική βλάβη, το ιδανικότερο θα ήταν η δημιουργία ενός πάνελ βιοδεικτών, που ταιριάζουν με τους διάφορους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς των εγκεφαλικών βλαβών^[63].

Μέχρι σήμερα, έχει διερευνηθεί ένας μεγάλος αριθμός πιθανών βιοδεικτών όπως είναι οι νευροπρωτεΐνες, οι πρωτεΐνες δέσμησης ασβεστίου, ένζυμα, δείκτες οξειδωτικού στρες, αγγειοδραστικοί παράγοντες καθώς και φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές. Το διεθνές πρόγραμμα για τη χημική ασφάλεια με επικεφαλή τον ΠΟΥ και τη Διεθνή Οργάνωση Εργασίας (International Labour Organization), έχει ορίσει ως «βιοδείκτη» οποιαδήποτε ουσία, δομή ή διαδικασία που μπορεί να μετρηθεί σε βιολογικά υγρά ή στο σώμα και επηρεάζει ή προβλέπει τη συχνότητα εμφάνισης μιας νόσου. Σύμφωνα με το Εθνικό Αμερικανικό Ινστιτούτο Υγείας (National Institute of Health-NIH) για να χαρακτηριστεί μια ουσία ως «βιοδείκτης» θα πρέπει να πληρεί κάποια ιδανικά στοιχεία. Πιο συγκεκριμένα, ένας βιοδείκτης θα πρέπει να είναι αντικειμενικά μετρήσιμος, να μετράται και να αξιολογείται ως δείκτης φυσιολογικών ή παθολογικών βιολογικών διεργασιών ή φαρμακευτικών αποκρίσεων σε μια θεραπευτική αγωγή.

Ένας βιοδείκτης εγκεφαλικής βλάβης επιπλέον, θα πρέπει να είναι εναλλακτικός και άμεσος δείκτης βλάβης του ΚΝΣ παρέχοντάς μας σημαντικές διαγνωστικές πληροφορίες όταν η κλινική εικόνα είναι σιωπηλή και τα ακτινολογικά ευρήματα της πάθησης δεν έχουν ακόμη εμφανιστεί. Ο ιδανικός βιοδείκτης θα πρέπει να είναι πρακτικός, μη επεμβατικός, να παρέχει υψηλή ευαισθησία στα πρώιμα στάδια της πάθησης και να παρακολουθεί την εξέλιξη της νόσου. Θα πρέπει να έχει μελετηθεί καλά στον παιδιατρικό πληθυσμό, να είναι μετρήσιμος από διαθέσιμα εμπορικά αντιδραστήρια (kits) παγκοσμίως και να χαρακτηρίζεται από επαρκή αναπαραγωγιμότητα. Τέλος, θα πρέπει να είναι επαρκώς συγκρίσιμος, με εύρος τιμών αναφοράς τόσο στα πρόωρα όσο και στα τελειόμηνα νεογνά και να μπορεί να αξιολογείται σε διάφορα βιολογικά υγρά (ούρα, αίμα, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, αμνιακό υγρό, σάλιο, μητρικό γάλα) με μόνο μειονέκτημα την ελαφριά δυσφορία του νεογνού κατά τη λήψη^[62].

Η ανακάλυψη και η εφαρμογή βιοδεικτών γενικότερα, πλεονεκτεί σε σχέση με τα διάφορα τρέχοντα επιστημονικά εργαλεία τα οποία χρησιμοποιούνται στην καθημερινή πράξη από επαγγελματίες υγείας οι οποίοι προσπαθούν να αξιολογήσουν την ύπαρξη ή τη σοβαρότητα μιας εγκεφαλικής βλάβης. Πολλές MENN βασίζονται σε κλινικά κριτήρια αξιολόγησης για τον εντοπισμό νεογνών που πιθανόν να χρήζουν θεραπείας εξαιτίας κάποιας υποκείμενης εγκεφαλοπάθειας. Τα περισσότερα κλινικά κριτήρια όμως είναι υποκειμενικά, μπορούν να αλλάζουν ανά πάσα στιγμή και παράλληλα να επηρεάζονται από φαρμακευτικούς ή άλλους παράγοντες. Επομένως, υπάρχει μια αναμφισβήτητη ανάγκη για ανεύρεση ιδανικών βιοδεικτών οι οποίοι θα είναι αξιόπιστα μετρήσιμοι και θα υπάρχει η δυνατότητα για αντικειμενική ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους^[64].

Δεδομένα από πρόσφατες μελέτες πολλαπλών ερευνητικών ομάδων, δείχνουν ότι διάφοροι βιοδείκτες οι οποίοι μελετούνται σε διάφορα βιολογικά υγρά, πιθανόν να μπορούν να εκτιμήσουν την έκταση της σοβαρότητας της εγκεφαλικής βλάβης καθώς και να προσδιορίσουν την πρόγνωση του νεογνού όταν ακόμα τα απεικονιστικά εργαλεία δεν μπορούν να μας δώσουν στοιχεία^[63].

Οι βιοχημικοί δείκτες συνοπτικά, αποτελούν υποσχόμενα εργαλεία για την έγκαιρη διάγνωση της εγκεφαλικής βλάβης σε πρόωρα νεογνά, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ένα μεγαλύτερο θεραπευτικό παράθυρο με πρώιμες κλινικές παρεμβάσεις, βελτιώνοντας έτσι τα νεογνικά αποτελέσματα αφού ως γνωστόν, είναι συχνή αιτία άσχημης έκβασης, νοσηρότητας και θνησιμότητας κατά την περιγεννητική περίοδο. Τέλος, οι βιοδείκτες πιθανών να μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη και στον σχεδιασμό νέων νευροπροστατευτικών στρατηγικών^[62,65].

3.1 Ακτιβίνη-A (Activin-A)

Η ακτιβίνη-A βρίσκεται ανάμεσα στους πολλαπλούς βιοδείκτες που έχουν διερευνηθεί μέχρι σήμερα αναφορικά με την εγκεφαλική βλάβη στα νεογνά. Τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ότι είναι μια πολλά υποσχόμενη ουσία σχετικά με την πρώιμη ανίχνευση της εγκεφαλικής βλάβης στα νεογνά, ενώ παράλληλα στην κλινική

πράξη φαίνεται να μπορεί να προσφέρει τη δυνατότητα επαναλαμβανόμενης αξιολόγησης θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Γενικά, οι ακτιβίνες είναι μια ομόλογη οικογένεια που ανήκει στην υπεροικογένεια του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα β (Transforming Growth Factor-β, TGF-β). Προάγουν πολλές δράσεις, όπως η κυτταρική ανάπτυξη, η διαφοροποίηση, η απόπτωση, ο μεταβολισμός, η ομοιοστάση, η ανοσολογική απάντηση, η επούλωση και η ενδοκρινική λειτουργία^[65,66].

Η ακτιβίνη-A ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά στο πλαίσιο της αναπαραγωγικής ιατρικής ως πρωτεΐνη που διεγείρει την απελευθέρωση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης. Είναι μια διμερής γλυκοπρωτεΐνη με μοριακή μάζα περίπου 25 kDa (kilodalton), ενώ αποτελείται από δύο πανομοιότυπες «β» υπομονάδες. Εκφράζεται σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των κοκκωδών κυττάρων της ωοθήκης, των κυττάρων Sertoli, των διάμεσων κυττάρων των όρχεων, των επινεφριδίων, των νεφρών, του εγκεφάλου καθώς και της υπόφυσης. Οι υποομάδες της ακτιβίνης-A διανέμονται ευρέως, τόσο στον αναπτυσσόμενο όσο και στον ώριμο εγκέφαλο των θηλαστικών και φαίνεται να εκφράζονται ως απάντηση σε οξεία νευρωνική βλάβη διαφόρων προελεύσεων^[66,67].

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η ακτιβίνη-A παράγεται κυρίως από τον πλακούντα και τις εμβρυικές μεμβράνες και εκκρίνεται σε μεγάλες ποσότητες στην μητρική κυκλοφορία. Σε παθολογικές καταστάσεις της κύησης όπου υπάρχει μειωμένη παροχή αίματος στον πλακούντα καθώς και σε υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου φαίνεται να ανιχνεύονται υψηλά επίπεδα ακτιβίνης-A τόσο στη μητρική κυκλοφορία όσο και στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα.

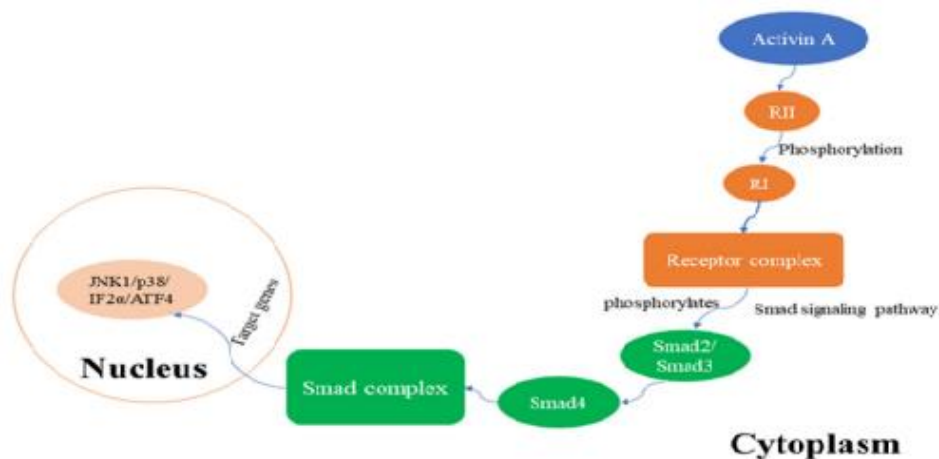
Αναφέρεται επίσης ότι η ακτιβίνη-A ρυθμίζει διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένου της αδενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH), της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης (Human Growth Hormone- HGH), της νευρωνικής επιβίωσης, της έκκρισης της υποθαλαμικής ωκυτοκίνης, της ερυθροποίησης, της πρώιμης εμβρυικής ανάπτυξης και της λειτουργίας των γονάδων^[67].

Όσον αφορά το κεντρικό νευρικό σύστημα, η ακτιβίνη-A είναι ένας τροφικός παράγοντας που προάγει την νευρωνική ταχεία αναπαραγωγή και διαφοροποίηση, ρυθμίζει τη συναπτική πλαστικότητα του εγκεφάλου ενώ παράλληλα φαίνεται ότι οι υποδοχείς της εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό στα νευρικά κύτταρα. Σε περιπτώσεις οξείας νευρωνικής βλάβης, όπως η περιγεννητική ασφυξία φαίνεται η έκκρισή της να είναι αυξημένη^[68-71].

Η νευροπροστατευτική δράση της ακτιβίνης-A μετά από εγκεφαλική βλάβη εκφράζεται κυρίως μέσω αντιφλεγμονώδους δραστηριότητας, αναστολής της έκκρισης ορισμένων αντιδραστικών πρωτεϊνών, μείωσης του κυτταροτοξικού εγκεφαλικού οιδήματος, αντιοξειδωτικής δράσης, αναστολής της συσσώρευσης των ελεύθερων ριζών και μέσω ανοδικής επαγωγής του νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο. Για όλα τα παραπάνω, η ακτιβίνη καθιστάται μια σημαντική πρωτεΐνη με ενδογενή προστατευτικό ρόλο^[71].

Μελέτες έχουν δείξει ότι η δραστηριότητα της ακτιβίνης-A ρυθμίζεται από πολυάριθμους παράγοντες. Στα πρώτα στάδια ιστικής βλάβης, ο TGF-β, ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας και ο παράγοντας αιμοπεταλίων προκαλούν υπερβολική έκκριση της ακτιβίνης-A με αποτέλεσμα την προστασία του κατεστραμμένου νεύρου. In vitro, τα αυξημένα επίπεδα Ιντερλευκίνης 1 (Interleukin-1, IL-1) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α) που εκφράζονται σε πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα και μακροφάγα, μπορούν να προάγουν την έκκριση της ακτιβίνης-A. Εκτός αυτού, η ακτιβίνη-A ρυθμίζει αρνητικά την αυτοφαγία, η οποία βρέθηκε να αναστέλλει τη σηματοδότηση της c-Jun N-terminal kinase 1 (JNK) και p38 MAPK, μονοπάτια που ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια της εγκεφαλικής ισχαιμίας. Τέλος, φαίνεται να ασκεί νευροπροστατευτικό ρόλο κυρίως μέσω της αρνητικής ρύθμισης της αποπτωτικής και της αυτοφαγικής οδού^[71].

Όσον αφορά τα πρόωρα νεογνά, ένας τύπος υποδοχέα της ακτιβίνης-A φάνηκε να συμμετέχει στη ρύθμιση της επιδιόρθωσης της μυελίνης μετά από εγκεφαλική βλάβη, ενώ τα επίπεδα ακτιβίνης-A στον ορό φαίνεται να αυξάνονται σημαντικά σε πρόωρα νεογνά κατά τη διάρκεια λοίμωξης, η οποία αναστέλλει σημαντικά την απελευθέρωση προφλεγμονωδών μεσολαβητών^[71].



Εικόνα 3.1: Συνοπτική αναπαράσταση της διαδικασίας-διαδρομής ενεργοποίησης της ακτιβίνης-A/Smad.

Τα τελευταία χρόνια, οι ερευνητές, γνωρίζοντας ότι η ακτιβίνη-A εκκρίνεται σε καταστάσεις οξείας νευρωνικής βλάβης, έχουν προβεί σε διάφορες κλινικές μελέτες. Οι περισσότεροι προσπάθησαν να συσχετίσουν τα επίπεδά της με την περιγεννητική ασφυξία και την ανάπτυξη ενδεχομένως κάποιας εγκεφαλικής βλάβης. Σε περιορισμένο αριθμό ερευνών έως σήμερα, η ακτιβίνη-A έχει διερευνηθεί σε διάφορα βιολογικά υγρά όπως είναι το ομφαλοπλακουντιακό αίμα, το περιφερικό αίμα, το αμνιακό υγρό, τα ούρα και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι οι περισσότεροι έχουν ασχοληθεί με τα επίπεδα της ακτιβίνης-A στο ομφαλικό φλεβικό αίμα εντός της πρώτης ώρας ζωής^[72-74].

Σύμφωνα λοιπόν με τους Florio et al, η ακτιβίνη-A στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα ήταν σημαντικά αυξημένη σε νεογνά με ΗΚ <32 εβδομάδων τα οποία ανέπτυξαν ΕΑ και η οποία διαπιστώθηκε μετέπειτα με υπερηχογράφημα εγκεφάλου. Αναφέρθηκε ότι τιμές ακτιβίνης-A άνω των 0,8 mcg/L ήταν ικανές να προβλέψουν την ΕΑ με 100% ευαισθησία και 93% ειδικότητα. Η μέτρηση της ακτιβίνης-A μπορούσε επίσης να συσχετίσει το υποξικό-ισχαιμικό επεισόδιο με την ανάπτυξη ΕΑ σε πρόωρα πριν την εμφάνιση άλλων απεικονιστικών ευρημάτων. Παρ' όλα αυτά, οι ερευνητές επισήμαναν ότι η ακτιβίνη-A θα πρέπει να μελετηθεί καλύτερα σε μεγαλύτερες ομάδες πρόωρων νεογνών^[75].

Αντίθετα αποτελέσματα δημοσίευσαν αργότερα οι Fiala et al, όπου διερεύνησαν τα επίπεδα ακτιβίνης-A σε 86 νεογέννητα με ΗΚ 30-41 εβδομάδων, σε ομφαλοπλακουντιακό αίμα αμέσως μετά τον τοκετό, εκ των οποίων τα 60 ήταν νεογνά-μάρτυρες και τα 26 με σημεία περιγεννητικής ασφυξίας. Τα επίπεδα της ακτιβίνης-A φάνηκαν να είναι σημαντικά υψηλότερα στα ασφυκτικά νεογνά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, όμως τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά σε σχέση με τα νεογνά τα οποία ανέπτυξαν μετέπειτα ΕΑ. Φαίνεται ότι η ηλικία κύησης μπορούσε να επηρεάσει τα επίπεδα της ακτιβίνης-A, όμως χρειάζονται ακόμα περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερες ομάδες νεογνών για να εξακριβωθούν τα στοιχεία αυτά^[67].

Όσον αφορά το περιφερικό αίμα, οι Abdel Wahed et al, συσχέτισαν την ΕΑ με τα επίπεδα της ακτιβίνης-A στον ορό 44 πρόωρων νεογνών με ΗΚ <34 εβδομάδων κατά την πρώτη ημέρα ζωής τους, όπου μέσα από την μελέτη έδειξαν μια θετική συσχέτιση μεταξύ ακτιβίνης-A και ΕΑ. Σε αυτή την έρευνα υπήρξε μια τιμή απόκλισης η οποία μπορούσε να διαχωρίσει τα νεογνά που θα ανέπτυσσαν ΕΑ σε σχέση με τα υγιή νεογνά και για το λόγο αυτό κρίθηκε ως ένας πιθανός χρήσιμος προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξη ΕΑ στα πρόωρα νεογνά^[76].

Σε άλλη προοπτική έρευνα των Elfaragy et al, όπου μελετήθηκαν τα επίπεδα της ακτιβίνης-A τόσο σε ομφαλοπλακουντιακό όσο και σε περιφερικό αίμα, φάνηκε ότι τα επίπεδά της μπορούσαν να προσδιορίσουν ποια νεογνά θα ανέπτυσσαν ΕΑ, το οποίο και απέδειξαν με υπερηχογράφημα εγκεφάλου, μετέπειτα. Η μελέτη ασθενών-μαρτύρων πραγματοποιήθηκε σε 40 νεογνά με ΗΚ 28 έως 39 εβδομάδων^[77].

Σε άλλη έρευνα των Shahid et al, που αφορούσε 98 πρόωρα νεογνά με ΗΚ<34 εβδομάδων, διερευνήθηκαν τα επίπεδα της ακτιβίνης-A στο αμνιακό υγρό, στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα και στο περιφερικό αίμα της 3ης ημέρας ζωής. Η ομάδα μαρτύρων απαρτιζόταν από 60 υγιή νεογνά και η ομάδα ασθενών από 38 νεογνά τα οποία ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη. Τα επίπεδα της ακτιβίνης-A ήταν σημαντικά

υψηλότερα στα νεογνά που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη σε σχέση με αυτά που δεν ανέπτυξαν, ενώ όσο υψηλότερα ήταν τα επίπεδα της ανιχνευόμενης ουσίας τόσο σοβαρότερου βαθμού ήταν η εγκεφαλική βλάβη. Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα της ακτιβίνης-A ήταν σημαντικά υψηλότερα στο αμνιακό υγρό και το περιφερικό αίμα της 3ης ημέρας από ότι στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα, υποδεικνύοντας ότι η ακτιβίνη-A είναι ένας πρώιμος προγνωστικός παράγοντας ανίχνευσης και αξιολόγησης της σοβαρότητας της εγκεφαλικής βλάβης^[78].

Επιπρόσθετα, σε έρευνα των Sannia et al, που αφορούσε νεογνά με ΗΚ 27 έως 30 εβδομάδων, διερευνήθηκαν τα επίπεδα ακτιβίνης-A στα ούρα, τα οποία ήταν ικανά να ανιχνεύσουν τα νεογνά που θα ανέπτυσαν ΕΑ στις πρώτες 24 ώρες ζωής πριν την εμφάνιση των σχετικών απεικονιστικών ευρημάτων^[79].

Όπως όλα δείχνουν η ακτιβίνη-A είναι ένας πολλά υποσχόμενος βιοδείκτης, πρώιμης ανίχνευσης και αξιολόγησης της σοβαρότητας της εγκεφαλικής βλάβης σε πρόωρα νεογνά. Πιθανώς μελλοντικά να αποτελέσει ένα νέο εργαλείο για την αξιολόγηση των εγκεφαλικών βλαβών, ενώ ακόμα χρειάζονται περισσότερες μελέτες, σε μεγαλύτερους πληθυσμούς νεογνών ώστε τα αποτελέσματα του βιοδείκτη να συσχετιστούν με περαιτέρω απεικονιστικά ευρήματα^[65,79].

Πίνακας 3.1.: Μελέτες της ακτιβίνης-A σε διάφορα βιολογικά υγρά την τελευταία εικοσαετία (2000-2020)^[66,67,72-79]

Συγγραφέας	Συσχέτιση	Ηλικία κύησης (σε εβδομάδες)	Βιολογικό υγρό	Επίπεδα ακτιβίνης-A
Florio et al, 2003	Περιγεννητική υποξία	26-36	ομφαλοπλακουντιακό αίμα	↑
Florio et al, 2004	ΥΙΕ	<36	ΕΝΥ	↑
Florio et al, 2006	ΕΑ	<32	ομφαλοπλακουντιακό αίμα	↑
Florio et al, 2007	ΥΙΕ	>37	ούρα	↑
Florio et al, 2010	ΥΙΕ	>36	ομφαλοπλακουντιακό αίμα	↑
Fiala et al, 2012	Περιγεννητική Υποξία (ΠΥ), ΕΑ	30-41	ομφαλοπλακουντιακό αίμα	ΠΥ↑ ΕΑ – ⇔
Abdel et al, 2012	ΕΑ	<34	περιφερικό αίμα	↑
Sannia et al, 2013	ΕΑ	27-30	ούρα	↑
Shahid et al, 2017	ΕΑ, ΠΛ, Εγκεφαλικό έμφρακτο	<34	αμνιακό υγρό, περιφερικό και ομφαλοπλακουντιακό αίμα	↑
Elfaragy et al, 2017	ΕΑ	28-39	ομφαλοπλακουντιακό και περιφερικό αίμα	↑

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

Η όξινη ινώδης γλοιακή πρωτεΐνη (GFAP) είναι μια μονομερής πρωτεΐνη, η οποία απελευθερώνεται στην κυκλοφορία σε περιπτώσεις νευροφλεγμονής και εγκεφαλικής βλάβης, κυρίως μετά τον θάνατο των αστροκυττάρων ενώ θα μπορούσε να χαρακτηριστεί και ως ένας δείκτης φυσιολογικής ή παθολογικής κατάστασης των αστροκυττάρων^[80,81].

Πιο συγκεκριμένα, όταν τα αστρογλοιακά κύτταρα απαντούν σε καταστάσεις εγκεφαλικού τραυματισμού με μια διαδικασία η οποία ονομάζεται αντιδραστική αστρογλοΐωση, τα κύτταρα υφίστανται κυτταρική υπερτροφία, ενώ ταυτόχρονα τα επίπεδα της GFAP αυξάνονται^[82].

Η GFAP βρίσκεται στον αστρογλοιακό κυτταροσκελετό και είναι ειδική πρωτεΐνη του εγκεφαλικού ιστού, καθώς φυσιολογικά δεν εντοπίζεται στην περιφερική αιματική κυκλοφορία. Ωστόσο, η GFAP απελευθερώνεται στην κυκλοφορία μετά τον θάνατο των αστροκυττάρων και έχει συσχετιστεί με εγκεφαλική βλάβη^[83].

Τα πιο πάνω χαρακτηριστικά υποδηλώνουν ότι η GFAP, πιθανώς να είναι ένας ιδανικός δείκτης εγκεφαλικής βλάβης.

Οι Stewart et al, μελέτησαν τα επίπεδα της κυκλοφορούντος GFAP στο αίμα τις πρώτες 4 ημέρες ζωής, σε πρόωρα νεογνά με ΗΚ <35 εβδομάδων και με βάρος γέννησης <2500γρ. Φάνηκε ότι τα επίπεδά της ήταν αυξημένα στατιστικώς σημαντικά στα πρόωρα που διέτρεχαν κίνδυνο για ανάπτυξη ΠΛ ενώ ταυτόχρονα μπορούσε να υποδείξει την ομάδα υψηλού κινδύνου ακόμα και όταν συνυπήρχε ΕΑ μαζί με ΠΛ^[84].

Αντίθετα όμως αποτελέσματα, δημοσίευσαν αργότερα οι Looney et al, οι οποίοι δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της GFAP σε ομφαλοπλακουντιακό αίμα νεογνών με περιγεννητική ασφυξία ή/και ΥΙΕ σε σχέση με

τα υγιή νεογνά. Οι συγκεκριμένοι ερευνητές θεωρούν ότι η GFAP δεν είναι ένας ιδανικός πρώιμος βιοδείκτης εγκεφαλικής βλάβης^[80].

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

Η πρωτεΐνη S100B, είναι ένα όξινο πεπτιδίο δέσμευσης του ασβεστίου ειδικό για το νευρικό ιστό το οποίο εκφράζεται κυρίως στα αστροκύτταρα. Ασκεί παρακρινή και αυτοκρινή επίδραση στους νευρώνες και τη γλοία. Έχει περιγραφεί μια διπλή επίδραση της S100B στη λειτουργία των νευρώνων, καθώς τα χαμηλά επίπεδα φαίνεται να σχετίζονται με βελτίωση της λειτουργίας τους (νευροτροφική δράση), ενώ τα υψηλά επίπεδα οδηγούν σε εξασθενημένη κυτταρική δραστηριότητα αυξάνοντας την παραγωγή νιτρικού οξειδίου (νευροτοξική δράση)^[62].

Σε περίπτωση εγκεφαλικού τραυματισμού η S100B απελευθερώνεται μέσω του κατεστραμμένου ιστού και καταλήγει στην συστηματική κυκλοφορία, ως αποτέλεσμα της αιμοδυναμικής αναδιάταξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού^[81].

Σε έρευνα των Huang et al, αναφέρονται υψηλές συγκεντρώσεις της S100B στον ορό πρόωρων νεογνών με ΠΛ σε σχέση με τα νεογνά-μάρτυρες κατά τη διάρκεια των πρώτων επτά ημερών ζωής^[85].

Σε ανάλογα συμπεράσματα κατέληξαν και άλλοι ερευνητές όπως οι Zhou et al και οι Chiang et al, οι οποίοι μελέτησαν την προγνωστική αξία των επιπέδων S100B για την ανάπτυξη κάποιας εγκεφαλικής βλάβης^[86,87].

3.4 Εγκεφαλικός Νευροτροφικός Παράγοντας (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF)

Ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (BDNF) εκκρίνεται από το ΚΝΣ και τα αστροκύτταρα για να προάγει την ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση την αναγέννηση και την επιδιόρθωση των νευρώνων. Είναι από τις πιο δραστικές νευροτροφίνες, δηλαδή τις πρωτεΐνες που βοηθούν στην διέγερση και τον έλεγχο της νευρογενέσεως.

Ο BDNF συντίθεται σε πολλά νευρωνικά και γλοιακά κύτταρα καθώς επίσης εκφράζεται και σε πολλούς μη νευρωνικούς ιστούς όπως τα ανοσοκύτταρα και το αγγειακό επιθήλιο. Μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο σε πολλούς μη νευρωνικούς ιστούς, αφού όπως φάνηκε η εξωγενής χορήγηση του παράγοντα BDNF μπορεί να ρυθμίσει την έκκριση της γλυκαγόνης και την ομοιόσταση της γλυκόζης.

Τα στοιχεία δείχνουν ότι οι αλλαγές στη συγκέντρωση του BDNF στον ορό αίματος σχετίζονται με παρόμοιες αλλαγές στις συγκεντρώσεις που παρατηρούνται στον εγκέφαλο.

Σε έρευνά τους οι Rao et al, προσπάθησαν να συσχετίσουν τα επίπεδα του βιοδείκτη με εγκεφαλική βλάβη στον ορό πρόωρων νεογνών με ΗΚ <32 εβδομάδων από ομφαλοπλακουντιακό και περιφερικό αίμα. Τα επίπεδα του BDNF στον ορό δεν συσχετίστηκαν με ΕΑ, καθώς ήταν χαμηλότερα σε νεογνά που ανέπτυξαν ΕΑ σε σχέση με τα νεογνά που δεν ανέπτυξαν^[88].

3.5 Ειδική Νευρωνική Ενολάση (Neuron Specific Enolase, NSE)

Η ειδική νευρωνική ενολάση (NSE) είναι ένα κύριο ισόενζυμο που ανιχνεύεται στους νευρώνες και τους νευρο-ενδοκρινικούς ιστούς. Η NSE μπορεί να ανιχνευθεί τόσο στο αίμα όσο και στο ΕΝΥ μετά από εγκεφαλική βλάβη, εγκεφαλικό επεισόδιο και βλάβη του αιματεγκεφαλικού φραγμού. Αν και υπάρχουν ελάχιστες μελέτες γύρω

από αυτή την ουσία και την εγκεφαλική βλάβη στα νεογνά, κάποιοι ερευνητές έχουν καταφέρει να συσχετίσουν τα αυξημένα επίπεδα της NSE με νεογνά τα οποία υπέστησαν ασφυξία^[62].

Σε έρευνα που αφορούσε νεογνά με περιγεννητική ασφυξία και ΥΙΕ με ΗΚ >37 εβδομάδων, τα νεογνά διαχωρίστηκαν σε 2 ομάδες, σε αυτά που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική υποθερμία και σε αυτά που δεν υποβλήθηκαν. Τα επίπεδα της NSE διερευνήθηκαν στο ΕΝΥ, ενώ όλα τα νεογνά που συμπεριελήφθησαν στην έρευνα είχαν τον ίδιο βαθμό ΥΙΕ, βάση της αξιολόγησης κατά Sarnat. Τελικώς, τα επίπεδα της NSE στο ΕΝΥ ήταν χαμηλότερα στα νεογνά που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική υποθερμία σε σχέση με αυτά που δεν υποβλήθηκαν ενώ αργότερα φάνηκε ότι τα χαμηλά επίπεδα της NSE σχετίστηκαν με καλύτερα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα^[89].

Σε άλλη έρευνα των Wang et al, η οποία πραγματοποιήθηκε σε νεογνά υγιή και με ΠΛ με ΗΚ 28 έως 36 εβδομάδων, διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της NSE στο φλεβικό αίμα, σε σχέση με την 1^η ημέρα ζωής, μειώθηκαν σημαντικά στα νεογνά με ΠΛ έως την 7^η και 14^η ημέρα ζωής^[90].

Πίνακας 3.2: Βιοδείκτες που μελετήθηκαν σε βιολογικά υγρά νεογνών^[81-83,86-88,90]

<u>Συγγραφείς</u>	<u>Βιοδείκτης</u>	<u>Βιολογικό υγρό</u>	<u>ΗΚ (Εβδομάδες)</u>	<u>Συσχέτιση</u>	<u>Επίπεδα</u>
Stewart et al, 2013	GFAP	περιφερικό αίμα	<35	ΠΛ	↑
Looney et al, 2015	GFAP	ομφαλικό αίμα	>40	ΥΙΕ Περιγεννητική ή ασφυξία	↓
Huang et al, 2015	S100B	περιφερικό αίμα	<34	ΠΛ	↑
Rao et al, 2009	BDNF	ομφαλικό + περιφερικό αίμα	<32	ΕΑ	↓
Jinqiao et al, 2012	NSE	ΕΝΥ	>37	ΥΙΕ+ΘΥ ΥΙΕ	ΥΙΕ+ΘΥ↓ ΥΙΕ↑
Wang et al, 2019	NSE	περιφερικό αίμα	28-36	ΠΛ	↓

*ΘΥ (θεραπευτική υποθερμία)

Όπως φαίνεται και από την πιο πάνω βιβλιογραφία πολλοί ερευνητές ανά το παγκόσμιο, τα τελευταία χρόνια ασχολούνται με την κλινική μελέτη διάφορων βιολογικών δεικτών σε διάφορα βιολογικά υγρά του σώματος. Μέσα από αυτά τα στοιχεία αναδύεται μια βαθιά ανάγκη ανακάλυψης και εφαρμογής ενός πρώιμου βιοδείκτη ο οποίος θα είναι ικανός να μας ενημερώνει σχετικά με την εγκεφαλική κατάσταση των νεογνών.

4. Νευροπροστατευτική Φροντίδα Νεογνών- Neuroprotective Care

Κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης εντείνεται η ανάπτυξη του ΚΝΣ του εμβρύου. Ο πρόωρος τοκετός διακόπτει απότομα αυτή την ευαίσθητη διαδικασία ανάπτυξης και έτσι τα πρόωρα νεογνά είναι υψηλού κινδύνου να αναπτύξουν κάποιας μορφής εγκεφαλική βλάβη. Συνεπώς μετά τον τοκετό, συνήθως, χρήζουν άμεσης φροντίδας σε εξειδικευμένες Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN).

Ο εγκέφαλος του νεογνού λοιπόν, καλείται μέσα από αυτό το δυνητικά επιβλαβές εξωμήτριο περιβάλλον να συνεχίσει τη διαδικασία αυτή της ανάπτυξης. Τα πρόωρα νεογνά είναι νευροαναπτυξιακά ανώριμα και η εισαγωγή νέων αισθητήριων ερεθισμάτων μέσω του εξωμήτριου περιβάλλοντος θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή έτσι ώστε η μετάβαση του εγκεφάλου από το ενδομήτριο στο εξωμήτριο περιβάλλον να επέλθει με όσο το δυνατόν πιο υποστηρικτικό τρόπο^[91,92].

Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ιδανικότερη, πιο εξειδικευμένη και πιο υποστηρικτική φροντίδα, είναι η *Νευροπροστατευτική Φροντίδα*. Ο όρος «Νευροπροστατευτική Φροντίδα» έχει εισαχθεί αρκετά πρόσφατα στον τομέα της νεογνικής φροντίδας και αφορά στρατηγικές που ελαχιστοποιούν τις αρνητικές επιπτώσεις από το περιβάλλον της MENN, με απώτερο σκοπό τη μείωση επακόλουθων βλαβών και αναπηριών. Αυτή η εξειδικευμένη φροντίδα, χαρακτηρίζεται ως μια νέα υπό-ειδικότητα η οποία συνδυάζει εξειδικευμένη νευρολογική φροντίδα, κριτική ιατρική, μεθόδους νευροαπεικόνισης και νευροχειρουργικής^[91,92].

Ως γνωστόν, ο νεογνικός εγκέφαλος από την άλλη, είναι ικανός να προκαλέσει προσωρινές ή μόνιμες αλλαγές στις συναπτικές νευρολογικές συνδέσεις. Αυτή η προσαρμοστική ικανότητα είναι γνωστή ως «νευροπλαστικότητα». Η νευροπλαστικότητα στα πρώτα στάδια της ταχείας ανάπτυξης του εγκεφάλου μπορεί να δράσει είτε αρνητικά είτε θετικά στον εγκέφαλο, ανάλογα με τα ερεθίσματα που δέχεται το νεογνό. Οι τροποποιήσεις μπορεί να είναι βραχυπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες ανάλογα με τα ερεθίσματα που δέχεται ο εγκέφαλος^[93,94].

Οι στρατηγικές της Νευροπροστατευτικής φροντίδας αποσκοπούν στην υποστήριξη του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου διεγείροντας την ομαλή ανάπτυξή του και προλαμβάνοντας την αναπηρία, ενώ σε περιπτώσεις νευρωνικών τραυματισμών μπορούν να μειώσουν την πιθανότητα θανάτου των νευρονικών κυττάρων διεγείροντας την επούλωση και την ενεργοποίηση λειτουργικών συναπτικών συνδέσεων^[91,95].

Το πλάνο διαχείρισης και οι νευροπροστατευτικές στρατηγικές στις MENN αποφασίζονται από τη διεπιστημονική ομάδα σε συνεργασία με την οικογένεια του νεογνού. Επίκεντρο σε όλες αυτές τις νευροπροστατευτικές παρεμβάσεις είναι η εκπαίδευση και η συμμετοχή της οικογένειας. Η οικογένεια είναι οι μόνοι σταθεροί φροντιστές του νεογνού από την πρώτη στιγμή της γέννησής του και για το λόγο αυτό οι στρατηγικές της νευροπροστατευτικής φροντίδας στοχεύουν ταυτόχρονα και στην ανάπτυξη πρώιμου συναισθηματικού δεσμού μεταξύ νεογνού και οικογένειας. Οι γονείς και οι επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στη φροντίδα του νεογνού θα πρέπει να συνεργάζονται στενά, με απώτερο σκοπό τη βελτίωση των τελικών νευροαναπτυξιακών εκβάσεων και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανάπτυξης αρνητικών συναισθημάτων μέσω της εμπειρίας της MENN^[91,93].

Η παροχή νευροπροστατευτικής φροντίδας αποτελεί πρόκληση καθώς σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να καταστεί δύσκολη. Ωστόσο, όταν συνδυαστεί με σωστή ιατρική, νοσηλευτική και οικογενειακή περίθαλψη, η νευροπροστατευτική φροντίδα είναι ο καταλληλότερος τρόπος προώθησης βέλτιστων νευροαναπτυξιακών αποτελεσμάτων. Για αυτό τον λόγο, η νευροπροστατευτική φροντίδα θα πρέπει να γίνει πρότυπο φροντίδας για όλες τις MENN που διαχειρίζονται πρόωρα νεογνά, ειδικά με ηλικία κύησης μικρότερη των 32 εβδομάδων^[91].

4.1. Διεπιστημονική ομάδα

Η αποτελεσματικότερη νευροπροστατευτική φροντίδα βασίζεται στη συγκρότηση μιας διεπιστημονικής ομάδας με εξειδικευμένη γνώση και εκπαίδευση. Στην ομάδα θα πρέπει να υπάρχει ηγεσία που να υποστηρίζει τη συνεπή εφαρμογή των κατευθυντήριων γραμμών και πρακτικών για τη βελτιστοποίηση της φροντίδας που παρέχεται στο νεογνό. Θα πρέπει να παρέχεται εξειδικευμένη κλινική πρακτική ενώ ταυτόχρονα η αποτελεσματική επικοινωνία μεταξύ των μελών της ομάδας αλλά και μεταξύ της διεπιστημονικής ομάδας και της οικογένειας είναι σημαντική για την συνέχεια της φροντίδας.

Οι καθημερινές επισκέψεις στη MENN είναι ένας τρόπος διασφάλισης της συνεπούς επικοινωνίας μεταξύ των επαγγελματιών υγείας και της οικογένειας, εξασφαλίζοντας έτσι, ότι όλοι όσοι εμπλέκονται στο σχέδιο φροντίδας του νεογνού ακολουθούν την ίδια στρατηγική. Καθημερινά θα πρέπει να συζητάτε και να καθορίζεται ένα πλάνο φροντίδας μεταξύ του νοσηλευτικού προσωπικού και της διεπιστημονικής ομάδας βοηθώντας έτσι στην άμεση παρέμβαση όταν ενδείκνυται κλινικά^[96].

Η κλινική αξιολόγηση του νεογνού και τα απεικονιστικά ευρήματα του εγκεφάλου θα πρέπει να παρουσιάζονται διεξοδικά στο ιστορικό από όλους όσους εμπλέκονται στη φροντίδα του νεογνού. Οι αλλαγές στη διανοητική κατάσταση ή στα αντανακλαστικά του νεογνού καθώς και τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα πρέπει να τεκμηριώνονται σαφώς και να ενημερώνονται συχνά. Η προφορική αλλά και η γραπτή τεκμηρίωση είναι κρίσιμη καθώς απαιτούν κατάλληλη χρήση ορολογίας^[96].

Τα βασικά μέλη που απαρτίζουν την διεπιστημονική ομάδα η οποία ασχολείται με το πλάνο νευροπροστατευτικής φροντίδας του νεογνού είναι ο νεογνολόγος, ο νευρολόγος και η εκπαιδευμένη μαία της MENN. Η συνεργασία αυτών των επαγγελματιών υγείας, αυξάνει την ικανότητα αναγνώρισης υψηλότερων ποσοστών “σιωπηλού” νευρωνικού τραυματισμού και επιληπτικών κρίσεων. Αναμφισβήτητα, ο ρόλος του κάθε ενός είναι αναπόσπαστο κομμάτι της καθημερινής νευροπροστατευτικής φροντίδας που παρέχεται σε κάθε νεογνό και η φροντίδα η

οποία επικεντρώνεται στον εγκέφαλο θα πρέπει να θεωρείται από όλους όσους εμπλέκονται εξίσου σημαντική με την παρεχόμενη καρδιοαναπνευστική υποστήριξη^[97,98].

4.1.1 Ο Ρόλος του Νεογνολόγου

Ο νεογνολόγος διαδραματίζει κύριο ρόλο στην εφαρμογή των νευροπροστατευτικών στρατηγικών, αφού αυτός θα κρίνει αρχικά ποια νεογνά είναι υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη κάποιας μορφής εγκεφαλοπάθειας, με απόφαση τη μεταφορά τους στην εξειδικευμένη ΜΕΝΝ. Ο νεογνολόγος είναι σε θέση να εντοπίσει τα νεογνά εκείνα με αυξημένη πιθανότητα νευρολογικής βλάβης, ενώ παράλληλα μπορεί να τους παρέχει βελτιστοποιημένη ανάνηψη και υποστηρικτική φροντίδα για την πρόληψη των δευτερογενών εγκεφαλικών τραυματισμών. Οι νεογνολόγοι είναι απαραίτητοι για την πολυσυστηματική υποστηρικτική φροντίδα και τη διαχείριση αυτών των νεογνών ενώ ταυτόχρονα βρίσκονται σε συνεχή εγρήγορση έτσι ώστε να μπορούν να αναγνωρίζουν και να αξιολογούν νευρολογικά παθολογικά σημεία ή συμπτώματα ανά πάσα στιγμή. Τέλος, υπάρχει στενή συνεργασία μεταξύ του νεογνολόγου και του νευρολόγου ο οποίος συμμετέχει στην καθημερινή παρακολούθηση αυτών των νεογνών^[97,99].

4.1.2 Ο Ρόλος του Παιδονευρολόγου

Η ένταξη παιδονευρολόγου στην ομάδα είναι απαραίτητη από τη στιγμή της αρχικής εμφάνισης παθολογικών νευρολογικών συμπτωμάτων, ενώ στην συνέχεια συμμετέχει στην καθημερινή παρακολούθηση του νεογνού. Τα οφέλη που προκύπτουν από την έγκαιρη παρέμβαση ενός παιδονευρολόγου είναι πολλά, αφού μπορεί να θέσει διαφορική διάγνωση, να διαβάσει και να εντοπίσει παθολογικά ευρήματα του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος. Μπορεί να συμβάλει στη βέλτιστη και ταχύτατη ερμηνεία ενός ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος για διάγνωση ή επιβεβαίωση επιληπτικών κρίσεων και ταυτόχρονα να επέμβει με άμεση αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων σε πραγματικό χρόνο. Επίσης, ο παιδονευρολόγος είναι ένας εξειδικευμένος επαγγελματίας υγείας σε ότι αφορά τις νευροαπεικονιστικές μεθόδους

του εγκεφάλου και αυτό τον καθιστά ιδανικό για την όσο το δυνατόν καλύτερη επιλογή απεικονιστικής μεθόδου, και ακολούθως στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της. Επιπροσθέτως, ο παιδονευρολόγος είναι σε θέση να ενημερώσει την οικογένεια για την πρόγνωση αλλά και τη μετέπειτα παρακολούθηση που θα χρειαστεί το νεογνό σε περίπτωση μακροχρόνιας αναπηρίας. Αυτές οι πρώτες επεξηγήσεις μπορούν να συνδράμουν στην ανάπτυξη σχέσεων μεταξύ της διεπιστημονικής ομάδας και της οικογένειας^[99].

4.1.3 Ο Ρόλος της Εξειδικευμένης Μαίας στη MENN

Συνήθως, το πρώτο άτομο που εντοπίζει στα νεογνά σημεία και συμπτώματα εγκεφαλικού τραυματισμού είναι η μαία της MENN. Οι μαίες οι οποίες εξειδικεύονται στη νευροπροστατευτική φροντίδα και ασχολούνται άμεσα με την φροντίδα του νεογνού, μπορούν να αναγνωρίσουν έγκαιρα τα κοινά παθολογικά νευρολογικά σημεία του εγκεφαλικού τραυματισμού σε κλινικό επίπεδο. Ο έγκαιρος εντοπισμός αυτών των νεογνών μπορεί να βοηθήσει στη βελτιστοποίηση της παρεχόμενης φροντίδας από τη MENN. Όλες οι μαίες που ασχολούνται με τη νευροπροστατευτική φροντίδα των νεογνών θα πρέπει να είναι άρτια καταρτισμένες μέσω διδακτικών προγραμμάτων και πρακτικής άσκησης^[99].

Η εξειδικευμένη εκπαίδευση των μαιών που εργάζονται σε MENN και συμμετέχουν ενεργά στο πλάνο νευροπροστατευτικής φροντίδας είναι απαραίτητη για την αναγνώριση και τη σωστή διαχείριση των νεογνών που χρήζουν αυτής της φροντίδας. Η μαία της MENN θα πρέπει να έχει εκπαιδευτεί στις βασικές αρχές της νευροπροστατευτικής φροντίδας, συμπεριλαμβανομένων των ακολούθων:

- Εκτέλεση μιας ολοκληρωμένης νευρολογικής αξιολόγησης
- Γνώση της ανατομίας και φυσιολογίας του εγκεφάλου
- Αναγνώριση παθολογικού ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος
- Σχετικές γνώσεις με την ΥΙΕ
- Αναγνώριση και διαχείριση επιληπτικών κρίσεων
- Σωστή διαχείριση του νεογνού κατά την μεταφορά του για MRI

- Αναγνώριση μεταβολικών διαταραχών που σχετίζονται με πιθανές νευρολογικές καταστάσεις
- Αναγνώριση περιγεννητικού υποξικού εγκεφαλικού επεισοδίου
- Δεξιότητες παρηγορητικής φροντίδας σε νεογνά με εγκεφαλικό τραυματισμό
- Εφαρμογή και χρήση εξειδικευμένου εξοπλισμού (θεραπευτικής υποθερμίας, ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος κ.α.)
- Ολιστική Φροντίδα της οικογένειας του νεογνού

Με αυτά τα εργαλεία στα χέρια της η εξειδικευμένη μαία είναι αναπόσπαστο κομμάτι της διεπιστημονικής ομάδας της νευροπροστατευτικής φροντίδας^[96,99].

Πίνακας 4.1: Τα μέλη της διεπιστημονικής ομάδας της νευροπροστατευτικής φροντίδας και οι ρόλοι τους^[92]

Νεογνολόγος	Παιδονευρολόγος	Μαία της MENN
<ul style="list-style-type: none"> •σταθεροποίηση της κατάστασης του νεογνού •παρακολούθηση της κατάστασης του νεογνού •εκτέλεση προηγμένης υποστηρικτικής φροντίδας •διαχείριση επιληπτικών κρίσεων φαρμακολογικά 	<ul style="list-style-type: none"> •παροχή διαφορικής διάγνωσης •εφαρμογή και ερμηνεία του EEG •διαχείριση επιληπτικών κρίσεων φαρμακολογικά •ερμηνεία αποτελεσμάτων MRI •προσδιορισμός μηχανισμού της βλάβης •συμβουλευτική για περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις •καθορισμός πρόγνωσης 	<ul style="list-style-type: none"> •εξειδικευμένη διαχείριση και φροντίδα του νεογνού •εφαρμογή τυποποιημένων κατευθυντήριων οδηγιών •εφαρμογή και χρήση εξειδικευμένου εξοπλισμού •εφαρμογή παρηγορητικής φροντίδας στο νεογνό •ολιστική φροντίδα οικογένειας
Συν-διαχείριση από τη διεπιστημονική ομάδα		
<ul style="list-style-type: none"> •προσδιορισμός και επιλογή νεογνών για ένταξη στην νευροπροστατευτική φροντίδα και στις ερευνητικές μελέτες •εφαρμογή πρωτοκόλλων •αξιολόγηση νευρολογικής εξέτασης •προγραμματισμός ερευνών •ερμηνεία EEG •επικοινωνία με την οικογένεια και πρόβλεψη των αναγκών 		

Όλες οι MENN που νοσηλεύουν νεογνά με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη εγκεφαλικής βλάβης θα πρέπει να είναι προετοιμασμένες για άμεση και επαρκή υποστήριξη του νεογνού με τη συμμετοχή εξειδικευμένων επαγγελματιών υγείας, ενώ παράλληλα θα πρέπει να διαθέτουν τον απαραίτητο εξοπλισμό νευροαπεικόνισης του εγκεφάλου για έγκαιρη ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων και αξιολόγηση των εγκεφαλικών βλαβών.

Τέλος, νευροχειρουργοί, νευροακτινολόγοι, νευροαναπτυξιολόγοι και φυσιοθεραπευτές καλούνται να συμμετέχουν στη διεπιστημονική ομάδα όταν καταστεί απαραίτητο.

4.2. Κριτήρια ένταξης νεογνών

Ο εντοπισμός των υψηλού κινδύνου νεογνών και η άμεση ένταξη τους σε ένα πλάνο νευροπροστατευτικής φροντίδας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο για τη μετέπειτα πορεία τους. Η πρώιμη ανίχνευση αυτών των νεογνών βοηθά στην έγκαιρη παρέμβαση και μεταφορά τους σε εξειδικευμένες MENN οι οποίες θα μπορέσουν να τους παρέχουν ένα ολοκληρωμένο μοντέλο νευροπροστατευτικής φροντίδας.

Η πρώτη ώρα ζωής, μπορεί να χαρακτηριστεί και ως “η χρυσή ώρα” (the golden hour), αφού αυτή η πρώτη ώρα είναι κρίσιμη για την παροχή κατάλληλης υποστηρικτικής φροντίδας και έγκαιρης μεταφοράς του νεογνού σε MENN^[92,97].

Θα πρέπει να γίνει αντιληπτό ότι τα νεογνά που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη εγκεφαλικής βλάβης δεν είναι μόνο τα εξαιρετικά πρόωρα αλλά και αυτά τα νεογνά με καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια, μεταβολικά νοσήματα, συγγενείς λοιμώξεις ή άλλες συγγενείς ανωμαλίες καθώς η πιθανότητα εγκεφαλικού τραυματισμού αυξάνεται. Η νευροπροστατευτική φροντίδα έχει απώτερο σκοπό την πρόληψη και την ελαχιστοποίηση του περαιτέρω νευρωνικού τραυματισμού^[98].

Οι ομάδες νεογνών στις οποίες απευθύνεται το μοντέλο νευροπροστατευτικής φροντίδας και που πιθανόν να επωφεληθούν μέσα από αυτό αναφέρονται στον πίνακα 4.2^[99].

Πίνακας 4.2: Νεογνά που δύναται να ενταχθούν στο μοντέλο νευροπροστατευτικής φροντίδας

Νεογνά που δύναται να ενταχθούν στο πλάνο νευροπροστατευτικής φροντίδας

Οξεία εγκεφαλική βλάβη

- ΥΙΕ
- αρτηριακό και φλεβικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο
- ενδοκράνια παρεγχυματική αιμορραγία
- μηνιγγοεγκεφαλίτιδα
- μεταβολικά νοσήματα

Υψηλού κινδύνου νεογνά για ανάπτυξη εγκεφαλικής βλάβης

- εγκεφαλοπάθεια λόγω πυρηνικού ικτέρου
- εξαιρετικά πρόωρα νεογνά (ΗΚ <28 εβδομάδες κύησης)
- πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (<1500 γρ)
- υδροκεφαλία
- ανάγκη αναπνευστικής υποστήριξης
- συγγενής καρδιακή δυσπλασία
- μεταγεννητική καρδιοαναπνευστική ανακοπή
- αγγειακή δυσπλασία/λοιμώξεις του ΚΝΣ
- συμπτωματική υπογλυκαιμία
- μεταβολικές διαταραχές

Αναπτυξιακές ανωμαλίες

- εγκεφαλική δυσπλασία
- μικροκεφαλία
- πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες

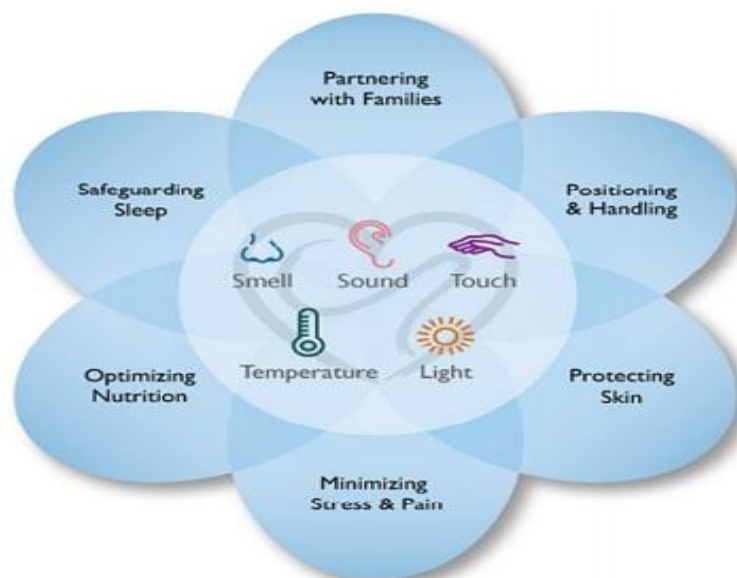
Νεογνικοί Σπασμοί

Τα νεογνά υψηλού κινδύνου θα πρέπει να εντοπίζονται έγκαιρα έτσι ώστε να εφαρμόζονται το συντομότερο δυνατόν οι στρατηγικές νευροπροστατευτικής φροντίδας καθώς και οι απαραίτητες παρεμβάσεις για ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανάπτυξης νευροαναπτυξιακών διαταραχών.

4.3 Στρατηγικές Φροντίδας

Το μοντέλο νευροπροστατευτικής φροντίδας περιλαμβάνει επτά στρατηγικές με επίκεντρο την οικογένεια. Προσδιορίστηκαν από τους Altimier & Philips (2013) και έχουν ως εξής^[94]:

1. Δημιουργία θεραπευτικού περιβάλλοντος με αποφυγή υπερδιέγερσης του νεογνού
2. Συνεργασία με την οικογένεια και ανάπτυξη συναισθηματικού δεσμού
3. Θέση και χειρισμοί νεογνού - σωστή τοποθέτηση νεογνικού σώματος σε συνδυασμό με ήπιους χειρισμούς
4. Διαφύλαξη του νεογνικού ύπνου
5. Ελαχιστοποίηση του νεογνικού πόνου και στρες
6. Προστασία του νεογνικού δέρματος
7. Βελτιστοποίηση της διατροφής του νεογνού



Εικόνα 4.1: Οι επτά στρατηγικές νευροπροστασίας όπως τα όρισαν οι Altimier & Philips (2013) με επίκεντρο την οικογένεια.

1. Θεραπευτικό Περιβάλλον

Το θεραπευτικό περιβάλλον, περιλαμβάνει το φυσικό περιβάλλον του χώρου, την αίσθηση της προστασίας, της ασφάλειας και της ιδιωτικότητας καθώς και το αισθητηριακό περιβάλλον της θερμοκρασίας, της αφής, της μυρωδιάς, της γεύσης του ήχου και του φωτός. Η διάρκεια νοσηλείας των πρόωρων νεογνών σε ΜΕΝΝ χαρακτηρίζεται ως μια κρίσιμη αναπτυξιακή περίοδος αφού ταυτόχρονα, μαζί με την ανάπτυξη, οι φυσιολογικές και νευροπροστατευτικές ανάγκες αλλάζουν. Το περιβάλλον επηρεάζει τη θέση, τις κινήσεις, την κινητική και αισθητηριακή ανάπτυξη του νεογνού.

Το νεογνό μέσα από το ζεστό και υγρό ενδομήτριο περιβάλλον ξαφνικά βρίσκεται σε ένα δροσερό και ξηρό περιβάλλον. Βασικός στόχος της νεογνικής φροντίδας είναι να παρέχει ένα ουδέτερο θερμικό περιβάλλον.

Τα περιβαλλοντικά αισθητηριακά ερεθίσματα μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη και τη λειτουργία του εγκεφάλου. Οι χημικές μεταβολές στις οποίες υπόκειται ο νεογνικός εγκέφαλος μπορούν να επιφέρουν άμεσες επιπτώσεις στο νεογνό αλλά και να δράσουν επιγενετικά^[94,95].

Γεύση/όσφρηση

Το οσφρητικό σύστημα λειτουργεί μετά την 28η εβδομάδα της κύησης. Η οσμή ξεκινάει μετά από νευρική διέγερση ως απόκριση σε συγκεκριμένα μόρια στο άμεσο περιβάλλον και οι πληροφορίες μεταφέρονται άμεσα από την μύτη στον εγκεφαλικό φλοιό. Η έκθεση του νεογνού στη μυρωδιά της μητέρας επηρεάζει τη συμπεριφορά του, ενώ η έκθεση του νεογνού στην οσμή του μητρικού γάλακτος διεγείρει το αντανακλαστικό του θηλασμού και ταυτόχρονα την ηρεμία.

Επίσης, φαίνεται ότι τα νεογνά ανταποκρίνονται σε δυσάρεστες μυρωδιές. Η οσφρητική λειτουργία επεξεργάζεται από το ίδιο σύστημα που χειρίζεται τη μνήμη και τα συναισθήματα. Η προστασία του οσφρητικού περιβάλλοντος μπορεί να επιτευχθεί μέσω της χρήσης οσφρητικών νευροπροστατευτικών παρεμβάσεων οι οποίες περιλαμβάνουν παροχή θετικών οσφρητικών εμπειριών.

Οι επαγγελματίες υγείας οι οποίοι ασχολούνται με την φροντίδα αυτών των νεογνών θα πρέπει να φροντίζουν να φορούν άοσμα αρώματα, αποσμητικά, απορρυπαντικά και αντισηπτικά χεριών. Είναι σημαντικό να εκπαιδευτούν όλοι ώστε να αποτρέπονται αρνητικές οσφρητικές εμπειρίες που μπορεί να προκαλέσουν υπερδιέγερση στο νεογνό^[94].

Ακοή

Στις MENN θα πρέπει να επικρατεί ησυχία, αφού υπερβολικά υψηλά επίπεδα θορύβων μπορούν να βλάψουν τον αναπτυσσόμενο κοχλία και τις ευαίσθητες ακουστικές δομές του νεογνού με συνέπεια την απώλεια της ακοής. Μια πιο άμεση επίδραση του θορύβου στα νεογνά είναι η διακοπή του φυσιολογικού κύκλου του ύπνου, κάτι το οποίο είναι πολύ βασικό για την ανάπτυξη του νεογνού. Φαίνεται ότι οι δυνατοί παροδικοί θόρυβοι μπορούν να προκαλέσουν αυξημένο καρδιακό ρυθμό, να επηρεάσουν την αρτηριακή πίεση του αίματος, να προκαλέσουν άπνοια, βραδυκαρδία και αυξημένη ενδοκράνια πίεση. Τα αυξημένα επίπεδα ήχου προκαλούν άγχος, τόσο στο νεογνό όσο και στην οικογένεια.

Το προσωπικό της MENN θα πρέπει να εκπαιδευτεί σχετικά με την σημασία της διατήρησης της χαμηλής έντασης φωνής, εκπαιδεύοντας και τους γονείς σε αυτό, ενώ τυχόν άλλοι δυνατοί ήχοι (monitor κ.α.) να χαμηλώνει η έντασή τους ή να αποσύρονται τελείως από το περιβάλλον εφόσον είναι περιττοί^[94,95].

Όραση

Ένα από τα κυριότερα προβλήματα των πρόωρων νεογνών είναι τα προβλήματα όρασης, γι' αυτό θα πρέπει σε όλες τις MENN να υπογραμμίζεται η σημασία της ανάπτυξης του οπτικού συστήματος. Τρεις τομείς φροντίδας μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη του οπτικού συστήματος:

- οι παρεμβολές στην ενδογενή δραστηριότητα των εγκεφαλικών κυττάρων
- η στέρηση του ύπνου και
- η έντονη έκθεση στο φως

Η υγιής οπτική ανάπτυξη απαιτεί φως περιβάλλοντος (όχι άμεσο φως). Επειδή το οπτικό σύστημα αναπτύσσεται στο ενδομήτριο περιβάλλον σε συνθήκες πλήρους απουσίας φωτός, τα πρόωρα νεογνά δεν είναι αναπτυξιακά έτοιμα για εξωτερικά ερεθίσματα^[94].

Πίνακας 4.3: Νευροπροστατευτικές στρατηγικές για ανάπτυξη θεραπευτικού περιβάλλοντος^[94,95]

Στρατηγικές ανάπτυξης θεραπευτικού Περιβάλλοντος		
Φυσικό περιβάλλον	<ul style="list-style-type: none"> •χώρος •ιδιωτικότητα •ασφάλεια 	<ul style="list-style-type: none"> •Ιδανικά μονόκλινα δωμάτια Εκπαίδευση των γονιών για ανάπτυξη θεραπευτικού περιβάλλοντος
Αισθητήριο περιβάλλον	<ul style="list-style-type: none"> •θερμορρύθμιση • αφή •όσφρηση •γεύση •ακοή •όραση 	<ul style="list-style-type: none"> •θερμορρύθμιση ατομικού χώρου ή χρήση θερμοκοιτίδας •φροντίδα καγκουρό (Kangaroo care) •προώθηση της παρατεταμένης επαφής δέρμα με δέρμα (skin to skin) το συντομότερο δυνατό •τοποθέτηση του νεογνού σε περιορισμένη θέση και κάμψη των κάτω άκρων (Swaddling position) • ήπιοι χειρισμοί κατά την αλλαγή θέσης •κράτημα του νεογνού σε κοντινή απόσταση από τον φροντιστή κατά την διάρκεια της σίτισης • παροχή της μητρικής μιλκωδίας μέσω υφάσματος •έκθεση σε μητρικό γάλα •διατήρηση ενός άοσμου περιβάλλοντος •αποφυγή θορύβου, σίγαση περιττών ήχων (ήχοι <50 dB) •χαμηλή ένταση ομιλίας •μουσικοθεραπεία (αμφιλεγόμενα οφέλη) •ρύθμιση φωτισμού (ύπνος-αφύπνιση)-ένταση φωτισμού <60ftc •κάλυψη ματιών του νεογνού κατά την εξέταση

2. Συνεργασία με την οικογένεια και ανάπτυξη συναισθηματικού δεσμού

Μετά την εξασφάλιση ενός θεραπευτικού περιβάλλοντος για το νεογνό, ένας επίσης πολύ σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την ανάπτυξη των νεογνών είναι η συνεργασία και η συμμετοχή της οικογένειας στο νευροπροστατευτικό μοντέλο φροντίδας. Πολλές οικογένειες αγνοούν την ύπαρξη των MENN και η σκέψη της επαφής με τη μονάδα, τους προκαλεί άγχος. Το άγνωστο και νέο περιβάλλον της MENN, μπορεί να γίνει ένα άνετο και φιλόξενο μέρος όπου η ίδια η οικογένεια θα μπορεί να εισπράττει συναισθήματα παρηγοριάς και συμπόνιας από τους επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στο πλάνο φροντίδας του νεογνού τους.

Οι γονείς θα πρέπει να εκπαιδευτούν έτσι ώστε να είναι ικανοί να αναγνωρίζουν τα σημάδια συμπεριφοράς του νεογνού τους, να εφαρμόζουν τεχνικές για θεραπευτικό άγγιγμα (μασάζ κ.α.), να του μιλάνε, να γνωρίζουν να το τοποθετούν σε σωστές θέσεις και με σωστούς χειρισμούς και να αναπτύξουν σωστές δεξιότητες απόκρισης στο κλάμα του μωρού τους. Τα μέλη της οικογένειας θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σαν ζωικά μέλη του πλάνου φροντίδας έχοντας 24ωρη πρόσβαση στη MENN^[94].

Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να ακούνε και να βοηθάνε τους γονείς να διαχειρίζονται το θυμό και την θλίψη που νιώθουν, ενώ παράλληλα να τους συμβουλεύουν σχετικά με τις τεχνικές ανάπτυξης συναισθηματικού δεσμού με το νεογνό τους. Η οικογένεια είναι αναπόσπαστο κομμάτι της αναπτυξιακής φροντίδας του νεογνού, καθώς χωρίς την ενεργό συμμετοχή της δεν μπορεί να υπάρξει αναπτυξιακή φροντίδα.

Η νευροαναπτυξιακή φροντίδα του νεογνού με επίκεντρο την οικογένεια είναι ένα πλαίσιο που παρέχει ενίσχυση της νευροαναπτυξιακής φροντίδας μέσω παρεμβάσεων που υποστηρίζουν τόσο την οικογένεια όσο και το νεογνό. Η συνεργασία μεταξύ της οικογένειας και των επαγγελματιών υγείας θα πρέπει να βασίζεται στην εμπιστοσύνη και τον αμοιβαίο σεβασμό, ενώ παράλληλα όλες οι πληροφορίες που αφορούν το νεογνό θα πρέπει να κοινοποιούνται στην οικογένεια και οι αποφάσεις να λαμβάνονται από κοινού. Τέτοιες σχέσεις μπορούν να μειώσουν το διάστημα νοσηλείας του νεογνού και να βελτιώσουν τα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα. Οι οικογένειες είναι οι σταθεροί φροντιστές του νεογνού καθώς η

παροχή κατάλληλων εμπειριών και εκπαίδευσης της οικογένειας από τη MENN αποτελεί προτεραιότητα^[94,95,100,101].

Πίνακας 4.4: Νευροπροστατευτικές στρατηγικές και οικογένεια

Στρατηγικές συνεργασίας με την οικογένεια και ανάπτυξης συναισθηματικού δεσμού
<ul style="list-style-type: none">•εκπαίδευση της οικογένειας στην αναγνώριση συμπεριφορών του νεογνού•παροχή εξατομικευμένης στήριξης στην οικογένεια•ενεργή συμμετοχή της οικογένειας στην λήψη αποφάσεων•διευκόλυνση της παρατεταμένης φροντίδας δέρμα με δέρμα•να ενθαρρύνονται να ομιλούν στα νεογνά τους•πλήρης εκπαίδευση και εξοικείωση της οικογένειας σχετικά με τη νεογνική φροντίδα και τις στρατηγικές νευροπροστασίας•βοήθεια των γονέων για ανάπτυξη δεξιοτήτων-ικανοί φροντιστές•ενθάρρυνση των γονέων για ανάπτυξη εμπιστοσύνης σχετικά με τις ικανότητές τους και συνέχεια της φροντίδας στο σπίτι

3. Θέση και χειρισμοί νεογνού - σωστή τοποθέτηση νεογνικού σώματος σε συνδυασμό με ήπιους χειρισμούς

Η θεραπευτική τοποθέτηση του νεογνού αποτελεί θεμελιώδη βάση καθώς μπορεί να επηρεάσει τη νευροκινητική και τη μυοσκελετική του ανάπτυξη αλλά και την ακεραιότητα του δέρματος, την πυκνότητα των οστών, την διευκόλυνση του ύπνου και τέλος την ανάπτυξη του εγκεφάλου.

Τα νεογνά τα οποία βρίσκονται σε μη υποστηρικτικές θέσεις συχνά παρουσιάζουν άγχος, διέγερση και μεταβολές στα ζωτικά τους σημεία. Η ασφαλής και θεραπευτική τοποθέτηση προάγει βελτιωμένη ανάπαυση και βοηθά στην ομαλοποιημένη οργάνωση της νευροσυμπεριφοράς του νεογνού. Ο περιορισμός του σώματος του νεογνού με βοηθήματα προάγει την αίσθηση της ασφάλειας και του αυτοέλεγχου, ενώ ταυτόχρονα μειώνει το άγχος. Τα νεογνά που τοποθετούνται σε θέση

περιορισμού τείνουν να είναι πιο ήρεμα, να αυξάνουν γρηγορότερα το σωματικό τους βάρος και να απαιτούν λιγότερη φαρμακευτική υποστήριξη^[94].

Οι χειρισμοί που ασκούνται στα νεογνά πρέπει να είναι αργοί, ήπιοι, με ειδικά διαμορφωμένες κινήσεις. Οι γρήγοροι και ξαφνικοί χειρισμοί δρουν αρνητικά και στρεσογόνα ενώ συχνά προκαλούν αυτόνομη επιδείνωση η οποία παρατηρείται μέσω της άπνοιας, της βραδυκαρδίας ή/και της αυξημένης ανάγκης για οξυγόνο.

Οι συχνοί χειρισμοί μπορεί να διαταράσσουν τον ύπνο του νεογνού και να επιφέρουν επιζήμιες επιπτώσεις στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Θα πρέπει να γίνονται μόνο οι απαραίτητοι χειρισμοί (minimal handling) και η φροντίδα του νεογνού να γίνεται ανάλογα με τους κύκλους ύπνου του. Ακολούθως, η παρατεταμένη διέγερση του νεογνού έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη απώλεια ενέργειας.

Η χρήση φωλιών βοηθά στη στάση του σώματος του νεογνού, ενώ παρέχει σταθερότητα και ασφάλεια.

Η επαφή δέρμα με δέρμα (skin to skin care) ή η φροντίδα καγκουρό (kangaroo care) θεωρούνται κατάλληλες αναπτυξιακές παρεμβάσεις. Αυτές οι αναπτυξιακές παρεμβάσεις ενισχύουν:

1. την αυτόνομη φυσιολογική σταθερότητα
2. την κινητική ανάπτυξη
3. τους κύκλους ύπνου
4. την ανάπτυξη και επούλωση του εγκεφάλου
5. την ανάπτυξη δεσμού μητέρας-νεογνού
6. το ανοσοποιητικό σύστημα μειώνοντας τα ποσοστά της μόλυνσης
7. τη θερμορρύθμιση
8. τη μείωση του πόνου και του στρες

Η σωστή τοποθέτηση του νεογνικού σώματος έχει μια σειρά οφελών που διαρκούν πέρα από τη νεογνική ζωή^[94-96,100].

Πίνακας 4.5: Νευροπροστατευτικές στρατηγικές τοποθέτησης και χειρισμών νεογνού^[94,98]

Στρατηγικές τοποθέτησης και χειρισμών νεογνού
<ul style="list-style-type: none">•εκπαίδευση των γονιών σχετικά με τις σωστές αρχές και τεχνικές χειρισμών•ιδανική θέση: ύπτια θέση, με ώμους στραμμένους προς τα εμπρός και κάμψη των κάτω άκρων-περιορισμένη και άνετη θέση•χέρια: να τοποθετούνται έτσι ώστε να μπορούν να αγγίζουν το στόμα/ πρόσωπο•κεφάλι: να τοποθετείται σε ουδέτερη θέση - χωρίς υπερέκταση•περιτύλιξη του νεογνού κατά το λουτρό (swaddled bathing)•μόνο απαραίτητοι χειρισμοί (minimal handling)•ήπιοι χειρισμοί•εξειδικευμένες κινήσεις•τοποθέτηση σε υποστηρικτικές θέσεις•χρήση φωλιών•φροντίδα καγκουρό•επαφή δέρμα με δέρμα

4. Διαφύλαξη του νεογνικού ύπνου

Ο ύπνος είναι μια εξαιρετικά σημαντική ανάγκη των νεογνών της MENN. Γύρω στις 28 εβδομάδες κύησης μεμονωμένα μοτίβα ύπνου ξεκινούν να εμφανίζονται με περιόδους ύπνου REM και NREM, ενώ αυτοί οι περίοδοι ύπνου σταθεροποιούνται από την ηλικία κύησης των 36 έως 38 εβδομάδων. Τόσο ο κύκλος ύπνου NREM όσο και ο κύκλος ύπνου REM είναι απαραίτητοι για την ανάπτυξη, τη μάθηση, τη μνήμη και την διατήρηση της πλαστικότητας του εγκεφάλου. Η διευκόλυνση και η προστασία του ύπνου και των κύκλων του είναι απαραίτητα χαρακτηριστικά ενός μοντέλου νευροπροστατευτικής φροντίδας. Πιο συγκεκριμένα, ο ύπνος REM είναι απαραίτητος για το νευροαισθητηριακό και οπτικό σύστημα^[94,95].

Οι στρατηγικές που μπορούν να εφαρμοστούν για τη διασφάλιση του ύπνου του νεογνού αναφέρονται στον πίνακα 4.4^[93,94,100].

Πίνακας 4.6: Νευροπροστατευτικές στρατηγικές για διασφάλιση του νεογνικού ύπνου

Στρατηγικές διασφάλισης του νεογνικού ύπνου
<ul style="list-style-type: none">•αποφυγή διακεκομμένου ύπνου•αποφυγή έντονου φωτός•αποφυγή δυνατών θορύβων•αποφυγή περιπτώσεων ενοχλήσεων/δραστηριοτήτων•αποφυγή υψηλών δόσεων ηρεμιστικών φαρμάκων•προστασία ματιών από την άμεση έκθεση με το φως•διατήρηση περιβαλλοντικού φωτός σε χαμηλά επίπεδα•καθημερινή έκθεση στο φως για μικρό διάστημα (διατήρηση του κερκάδιου ρυθμού)•προστασία κύκλων ύπνου (ιδιαίτερα του REM)•παροχή κατάλληλης αναπτυξιακής φροντίδας σε σχέση με την ηλικία και την ωριμότητα του νεογνού

5. Ελαχιστοποίηση του νεογνικού πόνου και στρες

Από την πρώτη στιγμή της γέννησής του το νεογνό εκτίθεται σε ένα επιβλαβές περιβάλλον, με πολλά φώτα, ήχους, χειρισμούς, απομάκρυνση από την μητέρα του, επώδυνες και επαναλαμβανόμενες πρακτικές. Πολλές καθημερινές απλές πρακτικές όπως το λουτρό ή το αλλαγμα τις πάνες προκαλούν στρες στο νεογνό και επιφέρουν αρνητικά αναπτυξιακά αποτελέσματα. Τα νεογνά που εκτίθενται σε επαναλαμβανόμενες οδυνηρές τεχνικές μπορούν να αναπτύξουν μακροπρόθεσμες ή βραχυπρόθεσμες συνέπειες εξ' αιτίας της ευαίσθητης περιόδου ανάπτυξης που βρίσκονται^[94].

Η ελαχιστοποίηση του στρες και του πόνου μπορεί να επιφέρει πολλά οφέλη στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο του νεογνού, όπως τη διατήρηση της νευροπλαστικής ικανότητας. Αξιοσημείωτο είναι να αναφερθεί, ότι τα νεογνά έχουν δείξει σημαντική βελτίωση όταν το στρες της περιβαλλοντικής διέγερσης μειώνεται. Για αυτό τόσο η οικογένεια όσο και οι επαγγελματίες υγείας οφείλουν να συμβάλουν στη μείωση όλων των τεχνικών που προκαλούν στρες στα νεογνά και να εφαρμόζουν μόνο τις απαραίτητες παρεμβάσεις σε συνδυασμό με πρακτικές που απαλύνουν τον πόνο και μειώνουν το στρες^[94].

Μια μέθοδος που θα μπορούσε να συμβάλει στη μείωση του πόνου είναι η χρήση σακχαρόζης στην πιπίλα του νεογνού κατά τη διάρκεια εφαρμογής επώδυνων παρεμβάσεων. Ακόμα δεν έχει εξακριβωθεί πως η σακχαρόζη δρα στον ανθρώπινο εγκέφαλο μειώνοντας τον πόνο, όμως φαίνεται να βοηθά. Η σακχαρόζη θα πρέπει να χορηγείται με μέτρο και αυτή η τεχνική να εφαρμόζεται μόνο όπου χρειάζεται, ενώ καλύτερα να προτιμούνται άλλα μη φαρμακευτικά μέσα ανακούφισης όπως είναι το πιάσιμο του δακτύλου, η κάμψη του σώματος ή η τοποθέτηση του χεριού του νεογνού στο στόμα και στο κεφάλι^[101].

Τέλος, οι επαγγελματίες υγείας στις ΜΕΝΝ θα πρέπει να ανταποκρίνονται πάντα στο κλάμα του νεογνού και όχι μόνο όταν είναι παρόν η οικογένεια^[94].

Πίνακας 4.7: Νευροπροστατευτικές στρατηγικές για ελαχιστοποίηση του νεογνικού πόνου και στρες^[94,100,101]

Στρατηγικές ελαχιστοποίησης του νεογνικού πόνου και στρες
<ul style="list-style-type: none">• χρήση σακχαρόζης (όχι κατά ρουτίνα)• παροχή μη φαρμακευτικών μέσων για μείωση του πόνου (π.χ. αλλαγή θέσης, επαφή δέρμα με δέρμα)• εκπαίδευση των γονέων στην αναγνώριση της συμπεριφοράς του νεογνού (πόνος, μη ανακουφιστική θέση κτλ)

6. Προστασία του νεογνικού δέρματος

Όπως προαναφέρθηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο το δέρμα του πρόωρου νεογνού είναι πολύ πιο ευάλωτο και διαφορετικό από του ώριμου τελειόμηνου. Το νεογνικό δέρμα μετά τη γέννηση είναι στεγνό και ευαίσθητο και οποιαδήποτε παρέμβαση καθυστερεί την ανάπτυξη της κεράτινης στοιβάδας του δέρματος.

Η προστασία του δέρματος σε νεογνά μικρότερα των 1000gr μπορεί να επιτευχθεί μειώνοντας τα μπάνια, σε ένα μπάνιο κάθε 4 ημέρες μόνο με νερό.

Η χρήση αυτοκόλλητης ταινίας για στήριξη του απαραίτητου εξοπλισμού στο δέρμα του νεογνού θα πρέπει να είναι περιορισμένη ενώ η αφαίρεση της πρέπει να γίνεται

με την απαραίτητη φροντίδα και προσοχή χωρίς να προκαλεί πόνο και αποκόλληση της επιδερμίδας^[94,95].

Πίνακας 4.8: Νευροπροστατευτικές στρατηγικές για προστασία του νεογνικού δέρματος^[94,95,100]

Προστασία του νεογνικού δέρματος
<ul style="list-style-type: none">•1 λουτρό κάθε 4 μέρες μόνο με νερό(νεογνά <1000 γρ)•χρήση καθαριστικών ουδέτερου pH κατά το λουτρό (νεογνά >1000 γρ)•αποφυγή λοσιόν και άλλων προϊόντων περιποίησης•περιορισμένη χρήση αυτοκόλλητης ταινίας•εκπαίδευση των γονέων στο swaddled bathing, το μασάζ και τη φροντίδα του δέρματος•χρήση γέλης για φροντίδα απολέπισης•θέση με περιτύλιξη έως 72-96 ώρες

7. Βελτιστοποίηση της διατροφής του νεογνού

Μέχρι σήμερα, πολλά επιστημονικά στοιχεία δείχνουν ότι το μητρικό γάλα είναι η βέλτιστη μέθοδος διατροφής για τα νεογέννητα. Ο μητρικός θηλασμός είναι το πιο ισχυρό και καλά τεκμηριωμένο μέσο που παρέχεται στους επαγγελματίες υγείας για τη μείωση των κοινών αιτιών νοσηρότητας των νεογνών. Το μητρικό γάλα είναι πιο καλά ανεκτό για την εντερική σίτιση των πρόωρων νεογνών και η πλήρης εντερική διατροφή επιτυγχάνεται νωρίτερα όταν χορηγείται μητρικό γάλα. Οι προστατευτικές ιδιότητες του μητρικού γάλακτος δεν μπορούν να αναπαραχθούν. Όταν το νεογνό σιτίζεται με μητρικό γάλα μειώνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης NEK, σήψης και αμφιβλητροειδοπάθειας της προωρότητας, ενώ συσχετίζεται και με αυξημένο δείκτη νοημοσύνης, βελτιωμένα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα και μεγαλύτερο όγκο εγκεφάλου^[94].

Εξαιτίας των πολλαπλών τεκμηριωμένων οφελών που προκύπτουν από το μητρικό γάλα όλες οι ΜΕΝΝ θα πρέπει να υποστηρίζουν την έναρξη και διατήρηση παροχής μητρικού γάλακτος από τις μητέρες.

Η διατροφή του νεογνού θα πρέπει να είναι ασφαλής, θρεπτική και προσανατολισμένη κατάλληλα ανάλογα με τις αναπτυξιακές ανάγκες του κάθε νεογνού.

Συνήθως, η σίτιση των πρόωρων νεογνών είναι η πιο κοινή αιτία παρατεταμένης παραμονής των νεογνών στις ΜΕΝΝ ενώ η επίμονη και κακή σίτιση μπορεί να προκαλέσει επανεισαγωγή του νεογνού στη ΜΕΝΝ. Το προσωπικό της μονάδας καθώς και οι γονείς θα πρέπει να εκπαιδευτούν στις εξειδικευμένες τεχνικές σίτισης.

Η σίτιση θα πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε νεογνό ξεχωριστά και να βασίζεται στην ποιότητα και όχι στην ποσότητα, αποφεύγοντας με αυτό τον τρόπο τυχόν παλινδρομήσεις, αναγωγές και εμέτους.

Η συνεχόμενη παροχή στήριξης στη θηλάζουσα μητέρα και η εκπαίδευσή της σχετικά με τις τεχνικές σίτισης και το θηλασμό είναι σημαντικά στοιχεία ενώ η εκμάθηση θα πρέπει να ξεκινά πολύ πιο πριν από την ημέρα εξόδου του νεογνού από τη ΜΕΝΝ.

Τέλος, θα πρέπει να διασφαλιστούν οι σιτιστικές ικανότητες του νεογνού καθώς και το αίσθημα σιγουριάς της μητέρας κατά την διάρκεια της σίτισης^[94].

Πίνακας 4.9: Νευροπροστατευτικές στρατηγικές για βελτιστοποίηση της διατροφής του νεογνού^[93,94,100]

Βελτιστοποίηση της διατροφής του νεογνού
<ul style="list-style-type: none">• χορήγηση γλυκόζης εντός των πρώτων 30-60 λεπτών από την γέννηση για κάλυψη των ενεργειακών αναγκών του εγκεφάλου• παρατεταμένη επαφή δέρμα με δέρμα κατά τη διάρκεια της σίτισης• ελαχιστοποίηση της αρνητικής στοματικής διέγερσης (αναρροφήσεις κτλ)• χρήση σωστού μεγέθους πιπίλας ή μπιμπερό όταν η μητέρα δεν είναι διαθέσιμη• προώθηση πλάγιας θέσης-κοντά στον γονέα ή τον φροντιστή κατά την σίτιση• έναρξη σίτισης με στατικό θετικό άγγιγμα• προώθηση, υποστήριξη και διατήρηση μητρικού θηλασμού• εκπαίδευση της μητέρας σε θέματα μητρικού θηλασμού• διασφάλιση θηλαστικής ικανότητας του νεογνού• εκπαίδευση της οικογένειας στις μεθόδους τεχνητής σίτισης• εξειδικευμένη διατροφή ανάλογα με τις αναπτυξιακές ανάγκες του νεογνού• σίτιση βασισμένη στην ποιότητα και όχι την ποσότητα

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5. ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα τελευταία χρόνια ο πρόωρος τοκετός έχει καταστεί ως ένα καθημερινό, σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας, για το οποίο παρατηρείται προοδευτικό ενδιαφέρον σε σχέση με την διαχείρισή του από πλευράς του ιατρικού κόσμου, αυξάνοντας την επιβίωση των πρόωρων νεογνών.

Ωστόσο, εξ' αιτίας αυτής της μεγάλης εξέλιξης και προόδου στην ιατρική, η επιβίωση των πρόωρων νεογνών έχει αυξηθεί δραματικά ακόμη και στα όρια της βιωσιμότητας. Ακολούθως, με την αυξημένη αυτή επιβίωση και όσο η ηλικία κύησης μειώνεται, επέρχεται και ο αυξημένος κίνδυνος πολλαπλών προβλημάτων υγείας, αφότου πολλά όργανα και συστήματα είναι ακόμα ανώριμα, ιδιαίτερα σε αυτά τα νεογνά με ηλικία κύησης <34 εβδομάδων. Συνεπώς, σήμερα, η θνησιμότητα αντικαταστάθηκε από την νοσηρότητα, καθιστώντας αυτά τα νεογνά υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη μακροχρόνιων αναπηριών.

Μεταξύ των πολλών ανώριμων οργάνων του πρόωρου νεογνού είναι και ο εγκέφαλος. Η μετάβαση του ανώριμου εγκεφάλου ενός πρόωρου από το ενδομήτριο στο εξωμήτριο περιβάλλον πολλές φορές περιπλέκεται με κινδύνους που ως αποτέλεσμα έχουν την δημιουργία εγκεφαλικών βλαβών και ακολούθως τις μετέπειτα νευροαναπτυξιακές αναπηρίες.

Σήμερα, οι απεικονιστικές και εργαστηριακές μέθοδοι, η διαχρονική έρευνα και παρακολούθηση των ατόμων που γεννήθηκαν εξαιρετικά πρόωρα έως την ενηλικίωση και η βελτιωμένη γνώση και κατανόηση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με νευρολογικές βλάβες έχουν συμβάλει κατά ένα καθοριστικό βαθμό στις πρόσφατες ανακαλύψεις σε ότι αφορά την εγκεφαλική βλάβη των πρόωρων νεογνών^[102,103].

Ωστόσο, απαιτούνται ακόμη πολλαπλές έρευνες στο μέλλον για περαιτέρω ανεύρεση νέων βιοδεικτών οι οποίοι θα μπορούν να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την νευρολογική κατάσταση του νεογνού. Η ανακάλυψη και η εφαρμογή τέτοιων επιστημονικών εργαλείων πλεονεκτεί, αφού οι ιδανικότεροι βιοχημικοί δείκτες θα μπορούν να εφαρμοστούν σε καθημερινή βάση, με μη επεμβατικό τρόπο,

παρέχοντας στους επαγγελματίες υγείας των MENN πρώιμες και χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την ύπαρξη εγκεφαλικής βλάβης καθώς και τον βαθμό σοβαρότητας της βλάβης σε περιπτώσεις όπου εργαστηριακά και ακτινολογικά ευρήματα ακόμα απουσιάζουν.

Σκοπός της παρούσας μελέτης, ήταν:

1. Η διερεύνηση των επιπέδων του βιοχημικού δείκτη Ακτιβίνη Α στον ορό πρόωρων νεογνών με ηλικία κύησης μικρότερη των 34 εβδομάδων, που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη, συγκεκριμένα περικολιακή λευκομαλακία ή εγκεφαλική αιμορραγία, διαφόρου βαθμού, σε σχέση με φυσιολογικά νεογνά της ίδιας ηλικίας κύησης, κατά τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής.
2. Η συσχέτιση των επιπέδων του άνωθεν βιοχημικού δείκτη με κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά ευρήματα της εγκεφαλικής βλάβης.
3. Η συσχέτιση των επιπέδων του άνωθεν βιοχημικού δείκτη με τον βαθμό της εγκεφαλικής βλάβης.

6. ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ

6.1 Σχεδιασμός Μελέτης

Η έρευνα έλαβε ενυπόγραφη έγκριση από τις ακόλουθες επιτροπές:

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

Πρόκειται για **προοπτική διαχρονική μελέτη ασθενών-μαρτύρων (prospective case-control study)**, στην οποία εντάχθηκαν πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης <34 εβδομάδων μετά από εισαγωγή στη MENN και κατόπιν ενημέρωσης και ενυπόγραφης συγκατάθεσης των γονέων. Τα νεογνά παρακολουθήθηκαν σε όλη τη διάρκεια παραμονής τους στην MENN, μέχρι το εξιτήριο. Συνολικά στη μελέτη, 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 περισευούμενος ορός των νεογνών από τις προγραμματισμένες εργαστηριακές εξετάσεις της 1^{ης}, 2^{ης} και 3^{ης} ημέρας ζωής. Η λήψη αίματος της 1ης ημέρας ζωής γινόταν κατά την εισαγωγή του νεογνού στη MENN, αμέσως μετά τον τοκετό. Ο ορός που μελετήθηκε 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 συλλέχθηκαν από:

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

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

Κριτήρια ένταξης στη μελέτη:

- Ενυπόγραφη συγκατάθεση των γονέων
- Ηλικία κύησης < 34⁺⁰

- Απουσία συγγενούς εγκεφαλικής ανωμαλίας με βάση τον προγεννητικό υπερηχογραφικό έλεγχο
- Παρουσία πλήρους προγεννητικού ελέγχου 1ου, 2ου και 3ου τριμήνου κύησης
- Απουσία αρρυθμιστής 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
- Απουσία συγγενούς λοίμωξης από λοιμώξεις TORCH

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 οδηγίες¹⁰⁴⁻¹¹⁰. Συγκεκριμένα:

- Ως **ολιγοϋδράμνιο** ορίστηκε η παρουσία αμνιακού υγρού <2 εκατοστών στην κάθετη μέτρηση της βαθύτερης λίμνης αμνιακού υγρού.
- 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 **υποθυρεοειδισμός** ορίστηκε όταν η τιμή της TSH > 2.5mIU/L στο 1ο τρίμηνο της κύησης.
- Ως **υπολειπόμενη εμβρυϊκή ανάπτυξη (IUGR)** ορίστηκε το εκτιμώμενο βάρος του εμβρύου μικρότερο από την 10^η εκατοστιαία θέση της αντίστοιχης μέσης τιμής των φυσιολογικών εμβρύων του αντίστοιχου πληθυσμού (Καυκάσια φυλή), με συνύπαρξη υποκείμενης παθολογίας κατά την διάρκεια 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

διεξήχθη μεταξύ 24ης και 28ης εβδομάδας κύησης με τα ακόλουθα ανώτερα όρια αναφοράς:

- Γλυκόζη νηστείας: ≤ 92 mg/dl
- Γλυκόζη 1 ώρα μετά την λήψη 75gr γλυκόζης: ≤ 180 mg/dl
- Γλυκόζη 2 ώρες μετά την λήψη 75gr γλυκόζης: ≤ 153 mg/dl
- 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:
 - μητριάιες αρτηρίες (μητέρα)
 - ομφαλικά αγγεία και
 - εμβρυϊκές αρτηρίες (έμβρυο) όπως η μέση εγκεφαλική αρτηρία και ο φλεβώδης πόρος.
- Ως **χοριοαμνιονίτιδα** ορίστηκε η παρουσία πυρετού $>37.8^{\circ}\text{C}$ της εγκύου με συνυπάρχοντα συμπτώματα τουλάχιστον δυο εκ των παρακάτω:
 - ευαισθησία της μήτρας
 - ταχυκαρδία της εγκύου (>100 παλμοί/λεπτό)
 - λευκοκυττάρωση της εγκύου (>15.000 κύτταρα/ mm^3)
 - δύσοσμο αμνιακό υγρό
 - εμβρυϊκή ταχυκαρδία (>160 παλμοί/λεπτό)

6.2 Υλικό – Μέθοδος

Συνολικά **ενενήντα έξι (96) πρόωρα νεογνά** πληρούσαν τα κριτήρια και εντάχθηκαν στη μελέτη. Τα **τριανταένα (31) ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη** (32,2%) με βάση τα ευρήματα από το υπερηχογράφημα εγκεφάλου 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.

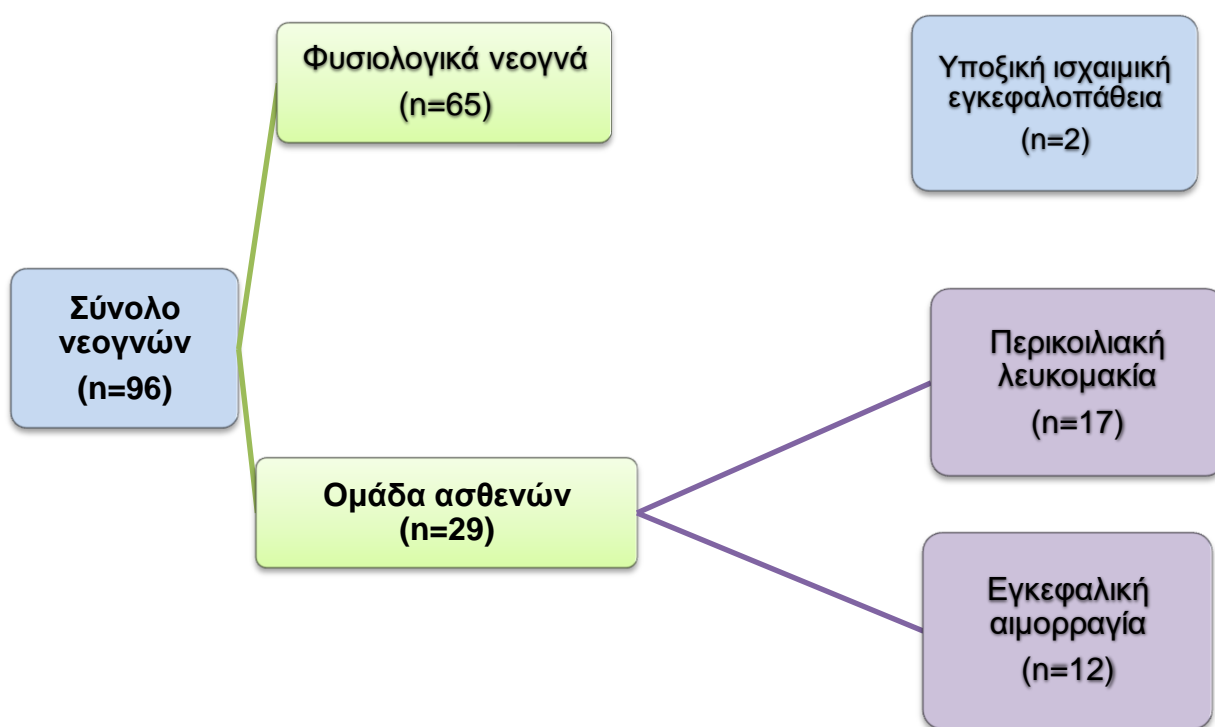
Στη συνέχεια, τα είκοσι εννέα (29) νεογνά-ασθενείς, αντιστοιχήθηκαν ένα προς ένα (1:1 fashion) με νεογνά που είχαν φυσιολογικά ευρήματα στο υπερηχογράφημα εγκεφάλου (ομάδα μαρτύρων - control group). **Η αντιστοίχιση έγινε με βάση την ηλικία κύησης, με μέγιστη απόκλιση τη μία εβδομάδα (± 1 εβδομάδα) και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

Το χρονοδιάγραμμα που ακολουθήθηκε για την διεξαγωγή του υπερηχογραφήματος **(ΥΓ) εγκεφάλου** στα πρόωρα νεογνά στην παρούσα μελέτη, ήταν σύμφωνο με το Ευρωπαϊκό Ίδρυμα για τη Φροντίδα των Νεογνών (European Foundation For Care of Newborn Infants, EFCNI)¹¹¹. 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).

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

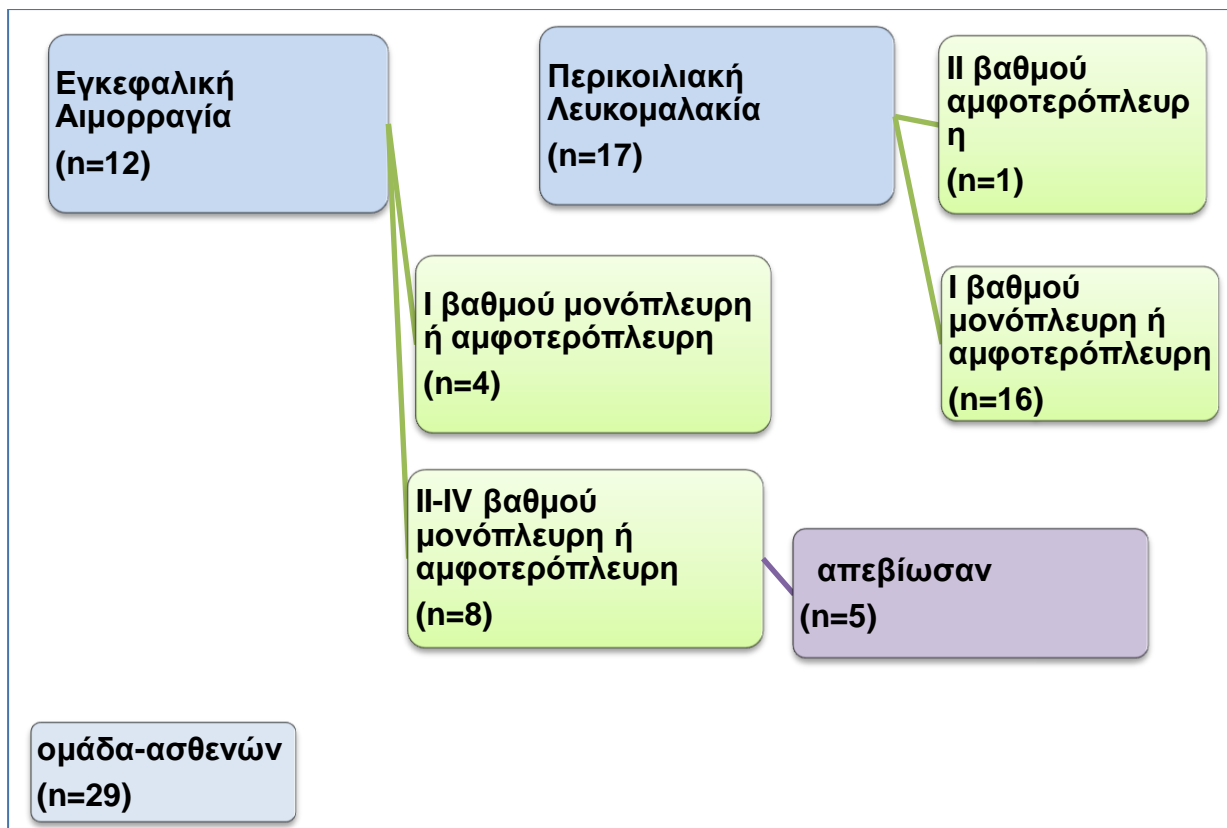
1. Νεογνά χωρίς εγκεφαλική βλάβη (**Φυσιολογικά Νεογνά, ΦΝ**) (**n=65**) από τα οποία 29 αποτέλεσαν το συγκριτικό δείγμα για την μελέτη των βιοχημικών δεικτών.
2. Νεογνά που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη (**Νεογνά με Εγκεφαλική Βλάβη, ΝΕΒ**) (**n=29**) από τα οποία **17** ανέπτυξαν **ΠΛ**, **12 ΕΑ** και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



Σχήμα 6.1: 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 6.2: Ομαδοποίηση νεογνών με εγκεφαλική βλάβη

6.3 Ανοσοχημικές Τεχνικές

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τον ποσοτικό προσδιορισμό της Ακτιβίνης Α ήταν ανοσοπροσδιορισμοί και πιο συγκεκριμένα ενζυμο-ανοσοπροσδιορισμοί (ELISA).

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται συνοπτικά οι ομάδες ανοσοχημικών τεχνικών και βασικές πληροφορίες ως προς την επιλογή του ιχνηθέτη και του τρόπου μέτρησης:

Πίνακας 7.1: Είδη ανοσοχημικών τεχνικών ανάλυσης

ΤΕΧΝΙΚΗ	ΙΧΝΗΘΕΤΗΣ	ΜΕΘΟΔΟΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ
Ραδιο-ανοσοχημική Ανάλυση (RIA)	Ραδιενεργό ισότοπο	Ακτινοβολία ραδιενεργού ισοτόπου
Ενζυμο-ανοσοχημική (EIA)	Ένζυμο	Επαγόμενη φωταύγεια, άλλες αναλυτικές μέθοδοι (φωτομετρία)
Φθορο-ανοσοχημική ανάλυση (FIA)	Φθορίζουσα ουσία	Φθορισμός Φωτομετρία
Ανοσοχημικοί βιοαισθητήρες Immunosensors (SPR)	-	Διάθλαση φωτός ή άλλη

Ενζυμο-ανοσοχημική Ανάλυση (Enzyme ImmunoAssay, EIA)

Στην τεχνική αυτή επιλέγεται ένα ένζυμο το οποίο θα συνδεθεί στις αναλυόμενες ενώσεις ή στα αντισώματα, για να παραχθεί ο ιχνηθέτης. Το αναλυτικό σήμα που μετράται προέρχεται από το προϊόν της αντίδρασης η οποία καταλύεται από το ένζυμο. Η αντίδραση αυτή παράγει χρωματισμένο προϊόν ή φωταύγεια, η οποία μετράται σε κατάλληλη διάταξη.

Ένα μόριο ενζύμου, συνήθως, μετατρέπει $10^3 - 10^6$ μόρια υποστρώματος σε προϊόν ανά λεπτό. Τα ένζυμα που επιλέγονται για σύνδεση ως ιχνηθέτες πρέπει να πληρούν τις παρακάτω ιδιότητες:

- 1) να είναι λειτουργικά ανάλογα με τις συνθήκες του πειράματος
- 2) να έχουν υψηλή ενζυμική δραστικότητα ακόμη και σε χαμηλές συγκεντρώσεις υποστρώματος
- 3) να μη χάνουν τη δραστικότητα τους κατά τη σύνδεση στο αντιγόνο ή το αντίσωμα για την παρασκευή του ιχνηθέτη και

4) να καταλύουν κατά προτίμηση αντιδράσεις με προϊόν που μετράται με φτηνό και απλό τρόπο (π.χ. σε απλό φωτόμετρο).

Αυτές οι τεχνικές ενζυμο-ανοσοχημικής ανάλυσης, χωρίζονται στις ομογενούς τύπου (homogeneous immunoassays), όπου δεν απαιτείται διαχωρισμός του μη-αντιδρώντος ιχνηθετημένου αντισώματος ή αντιγόνου από το μίγμα της αντίδρασης και στις ετερογενούς τύπου (heterogeneous immunoassays) όπου ο διαχωρισμός και η απομάκρυνση του μη-αντιδρώντος ιχνηθετημένου αντισώματος ή αντιγόνου από το μίγμα της αντίδρασης είναι απαραίτητος.

Ομογενής τύπου είναι η Enzyme Multiplied Immunoassay Technique (EMIT) και ετερογενής τύπου η Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA).

Ενζυμική ανοσοπροσρόφηση (ELISA- Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay)

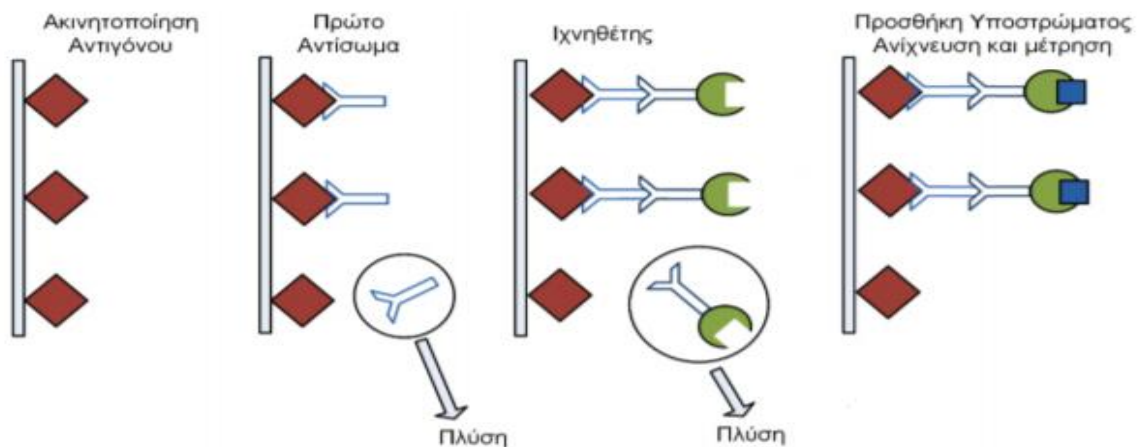
Η τεχνική ELISA είναι γενικά η πιο ευρέως εφαρμόσιμη ανοσοχημική τεχνική, αφού μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διάφορες παραλλαγές. Αυτή η τεχνική χρησιμοποιεί ένα ένζυμο που αντιδρά με ένα άχρωμο υπόστρωμα και ακολούθως παράγει ένα έγχρωμο προϊόν. Το ένζυμο συνδέεται ομοιοπολικά με ένα ειδικό αντίσωμα που αναγνωρίζει το αντιγόνο-στόχο. Σε περίπτωση που υπάρχει αντιγόνο, τότε το σύμπλοκο αντισώματος-ενζύμου θα δεσμευτεί σε αυτό και με την προσθήκη υποστρώματος το ένζυμο θα καταλύσει την αντίδραση παράγοντας το έγχρωμο προϊόν. Συνεπώς, η παρουσία του έγχρωμου προϊόντος καταδεικνύει την ύπαρξη αντιγόνου. Η ELISA μπορεί να εφαρμοστεί είτε με πολυκλωνικά είτε με μονοκλωνικά αντισώματα. Η χρήση όμως μονοκλωνικών αντισωμάτων παρέχει πιο αξιόπιστα αποτελέσματα.

Η γενική πορεία έχει ως ακολούθως:

Αρχικά, γίνεται προσρόφηση (sorption) των αντισωμάτων ή αντιγόνων σε τοιχώματα πλαστικών σωλήνων, πλακών 96 θέσεων ή σφαιριδίων. Αφού γίνει αναγνώριση του αντιγόνου και σύνδεση Ag-Ab, ακολουθεί ο διαχωρισμός φάσεων. Ακολούθως,

αναλόγως των παραλλαγών προστίθεται δεύτερο αντίσωμα και ακολουθεί ενζυμική αντίδραση για τη μέτρηση. Κατά τη διάρκεια των διαφόρων σταδίων και φάσεων, το υγρό το οποίο βρίσκεται στην πλάκα 96 θέσεων ή στο σωλήνα, απορρίπτεται και ο σωλήνας πλένεται, ώστε να απομακρυνθούν τα αντιδραστήρια που δεν είναι δεσμευμένα με δεσμό Ag-Ab. Στη συνέχεια το ειδικό αντίσωμα έχει την ικανότητα να αναγνωρίζει την ένωση-στόχο, οπότε και δεσμεύεται πάνω της. Το υγρό αφαιρείται και μετά από πλύσεις προστίθεται δεύτερο αντίσωμα, ειδικό εναντίον του πρώτου αντισώματος.

Η τεχνική αυτή εφαρμόζεται, κυρίως, για ανάλυση πρωτεϊνών καθώς αυτές μπορούν να δεσμευθούν στα πλαστικά τοιχώματα, πλακών ή σωλήνων^[112,113].



Εικόνα 6.1: Πορεία ELISA. Από αριστερά προς δεξιά: 1) προσθήκη του δείγματος και ακινητοποίηση αντιγόνου, εφόσον αυτό υπάρχει στο δείγμα. 2) προσθήκη 1ου αντισώματος και εκλεκτική δέσμευση στο αντιγόνο 3) προσθήκη και δέσμευση 2ου αντισώματος (το 2ο αντίσωμα θα δεσμευθεί μόνο εφόσον βρει το 1ο αντίσωμα στο σωλήνα) 4) Προσθήκη υποστρώματος, ανίχνευση και μέτρηση σήματος.

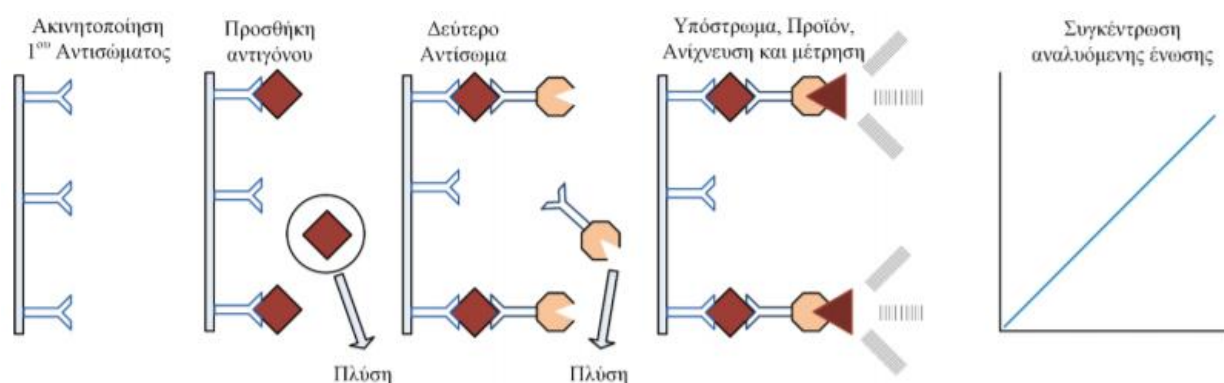
Τύποι διαμόρφωσης ανοσοχημικών προσδιορισμών (ELISA)

1) Μη-συναγωνιστικού τύπου ELISA (non-competitive type ELISA) ή Sandwich:

Η τεχνική Sandwich ELISA μπορεί να είναι μονή αλλά και διπλή και χρησιμοποιείται για την ανίχνευση αντιγόνου αντί αντισώματος. Αρχικά, ακινητοποιείται το πρώτο αντίσωμα στην πλάκα ή το σωλήνα ενώ στη συνέχεια

προστίθεται το αντιγόνο και γίνεται δέσμευση στο αντίσωμα. Μετά από τις πλύσεις για την απομάκρυνση των μη-δεσμευμένων αντιδραστηρίων προστίθεται και δεύτερο ειδικό αντίσωμα, το οποίο αναγνωρίζει άλλο επιτοπικό κέντρο στην αναλυόμενη ένωση και δεσμεύεται πάνω από το ακινητοποιημένο σύμπλοκο. Το δεύτερο αντίσωμα είναι ενζυμικά επισημασμένο και με την προσθήκη υποστρώματος παράγεται χρωματισμένο προϊόν. Στην ανάλυση πραγματικών δειγμάτων το δεύτερο αντίσωμα θα δεσμευθεί μόνο εφόσον βρει στο σωλήνα το αντιγόνο του. Έτσι, η ένταση του σήματος σχετίζεται με τη συγκέντρωση της αναλυόμενης ένωσης στο δείγμα.

Αυτή η τεχνική είναι κατάλληλη μόνο για μεγάλα μόρια (π.χ. πρωτεΐνες) καθώς απαιτείται το αναλυόμενο μόριο να έχει μεγάλο όγκο. Επίσης, απαιτείται ικανή απόσταση μεταξύ των δύο επιτοπικών κέντρων, ώστε να μπορεί γίνει ταυτόχρονη δέσμευση σε δύο αντισώματα^[113].



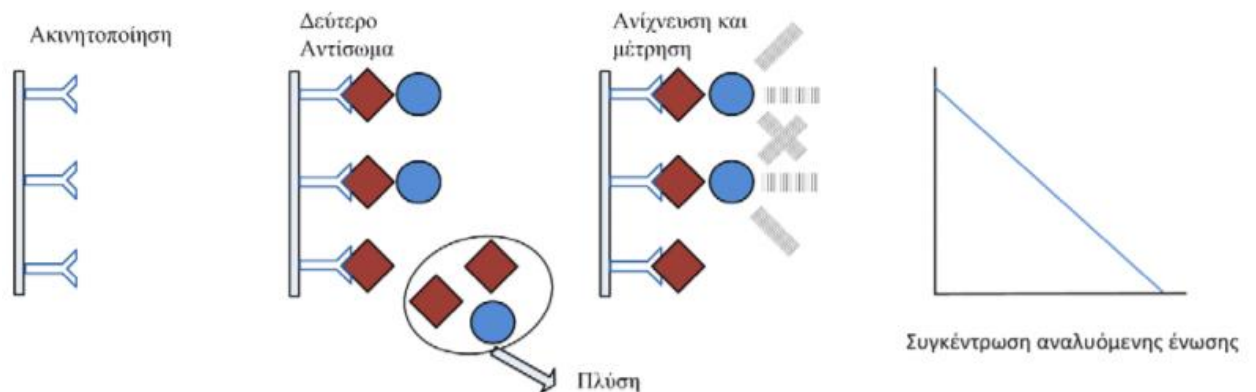
Εικόνα 6.2: Πορεία Sandwich ELISA. Από αριστερά προς τα δεξιά: 1) ακινητοποίηση 1ου αντισώματος, 2) δέσμευση αντιγόνου 3) δέσμευση 2ου αντισώματος 4) προσθήκη υποστρώματος και ανίχνευση. Η ένταση σήματος είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της αναλυόμενης ένωσης.

2) Συναγωνιστικού Τύπου ELISA (competitive type ELISA):

Η Συναγωνιστική ELISA στην αρχή ακινητοποιεί το πρώτο αντίσωμα στην πλάκα ή το σωλήνα. Ακολούθως, προστίθεται το αντιγόνο και ο ιχνηθέτης (ο οποίος είναι το ίδιο αντιγόνο, συνήθως, επισημασμένο φθορισμομετρικά) και στη συνέχεια γίνεται η δέσμευση. Μετά τις πλύσεις για απομάκρυνση μη-

δεσμευμένων αντιδραστηρίων μετράται φθορισμός ή απορρόφηση. Στην ανάλυση δειγμάτων όσο πιο μεγάλη η συγκέντρωση της ένωσης στο δείγμα τόσο πιο μικρή η δέσμευση του ιχνηθέτη στο αντίσωμα και άρα τόσο μικρότερο το τελικό σήμα.

Η ανταγωνιστικού τύπου ELISA μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για προσδιορισμό μικρομοριακών ενώσεων αλλά και αντισωμάτων^[113].

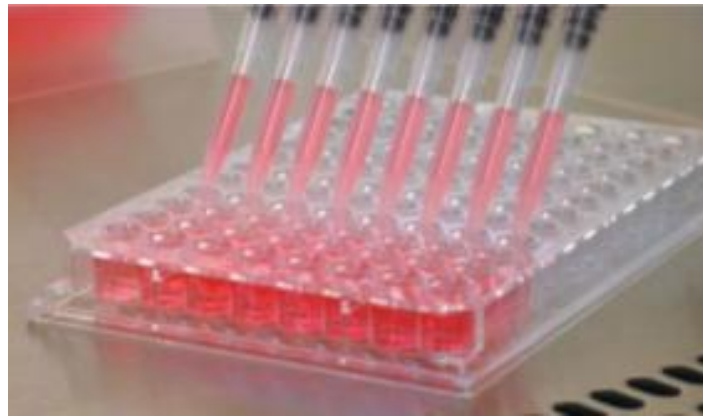


Εικόνα 6.3: Ανταγωνιστική ELISA. Από αριστερά προς τα δεξιά: 1) ακίνητοποίηση 1ου αντισώματος 2) προσθήκη αντιγόνου/δείγματος ιχνηθέτη και ανταγωνισμός για δέσμευση στο αντίσωμα. 3) μέτρηση με φθορισμό ή άλλη τεχνική. Όσο πιο μεγάλη η συγκέντρωση της ένωσης στο δείγμα τόσο πιο μικρή η δέσμευση του ιχνηθέτη στο αντίσωμα και άρα τόσο μικρότερο το τελικό σήμα.

Οι πιο πάνω τεχνικές ELISA εφαρμόζονται πολύ ικανοποιητικά σε πλάκες 96 θέσεων (96-well microtiter plate). Για την αποδοτική χρήση τέτοιων πλακών έχουν αναπτυχθεί ειδικές πολλαπλές πιπέτες και όργανα για πλύση και μέτρηση των πλακών (microplate reader). Η πλάκα ELISA με μορφή 96 θέσεων αποτελείται από πλέγμα 12 × 8 θέσεων.

Η ετοιμασία των πλακών γίνεται ως εξής: μία σταθερή ποσότητα πρωτεΐνης δεσμεύεται στην επιφάνεια των θέσεων της πλάκας με παθητική προσρόφηση. Εντός προκαθορισμένου χρόνου επώασης, η πλάκα πλένεται για να απομακρυνθεί η δεσμευμένη πρωτεΐνη. Γενικά, στα στάδια της ανάλυσης υπάρχει μεγάλη ανάγκη

μείωσης της πιθανότητας εμφάνισης μη-εκλεκτικών δεσμών. Για να αποφευχθεί η μη-εκλεκτική δέσμευση αντισωμάτων ή άλλων πρωτεϊνών στην πλάκα, προστίθεται πρωτεΐνη μπλοκαρίσματος της πλάκας μετά την ακινητοποίηση των αντισωμάτων. Με τον τρόπο αυτό καλύπτονται τυχόν ελεύθερα κέντρα δέσμευσης των πλαστικών τοιχωμάτων με χρήση οικονομικών και διαδεδομένων πρωτεϊνών. Τέλος, συχνά προστίθεται τασενεργός ένωση στα ρυθμιστικά διαλύματα τα οποία χρησιμοποιούνται στα διάφορα βήματα. Για παράδειγμα χρησιμοποιείται τασενεργό Tween και το ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών (Phosphate buffer saline, PBS) μετατρέπεται σε Phosphate buffer saline Tween (PBST)^[112-114].



Εικόνα 6.4: Πλακέτα ELISA (kit) 96 θέσεων (96-well microtiter plate).

7.ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

7.1 Μέθοδος Προσδιορισμού του Βιοχημικού Δείκτη Ακτιβίνη Α

Οι μετρήσεις των επιπέδων της **Ακτιβίνης Α** έγιναν στο **Ορμονολογικό Εργαστήριο του Αρεταίειου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου**.

Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης του βιοχημικού δείκτη **Ακτιβίνη Α** έγινε με το εμπορικό αντιδραστήριο: Activin A AL 110 ELISA kit της εταιρείας Ansh labs, USA.

Η μέθοδος προσδιορισμού του βιοδείκτη είναι **ELISA μη ανταγωνιστικού τύπου (τεχνική sandwich)**. Ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ειδικό για την Activin A 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 Activin A δεσμεύτηκε 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 Activin A, συνδεδεμένου με ένζυμο. Μετά από πλύση για την απομάκρυνση τυχόν μη δεσμευμένου σημασμένου αντισώματος, προστίθεται στις μικροπλάκες (microtiter plates) ένα διάλυμα υποστρώματος και το χρώμα αναπτύσσεται σε βαθμό ανάλογο με την ποσότητα της Activin A στο αρχικό στάδιο (δείγματα και standards). Η ένταση της απορρόφησης είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της Activin A του δείγματος.

Αναλυτικά χαρακτηριστικά της μεθόδου προσδιορισμού για την Activin A (σύμφωνα με το φυλλάδιο του αντιδραστηρίου: Activin A – AL 110, ELISA kit):

- **Αναλυτική ευαισθησία (όριο ανίχνευσης):** 0,065 ng/mL
- **Εύρος ανίχνευσης:** 0,1 – 10 ng/mL

Συνολικά, μετρήθηκε η συγκέντρωση της **Activin A** σε **96 δείγματα**. Από αυτά, τα **65** ανήκαν **σε νεογνά τα οποία δεν ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη** και τα **31 σε νεογνά τα οποία ανέπτυξαν κάποιου είδους εγκεφαλική βλάβη** κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη MENN.

Η σύγκριση μεταξύ ΦΝ και NEB, 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 NEB 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 MENN, οι τιμές του ελλείμματος βάσης και του γαλακτικού οξέος στο αρτηριακό αέριο αίματος, ήταν υψηλότερες στα NEB ($p=0,037$ 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) NEB 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 MENN (Πίνακες 7.48-7.54 και Σχήματα 7.50-7.56).

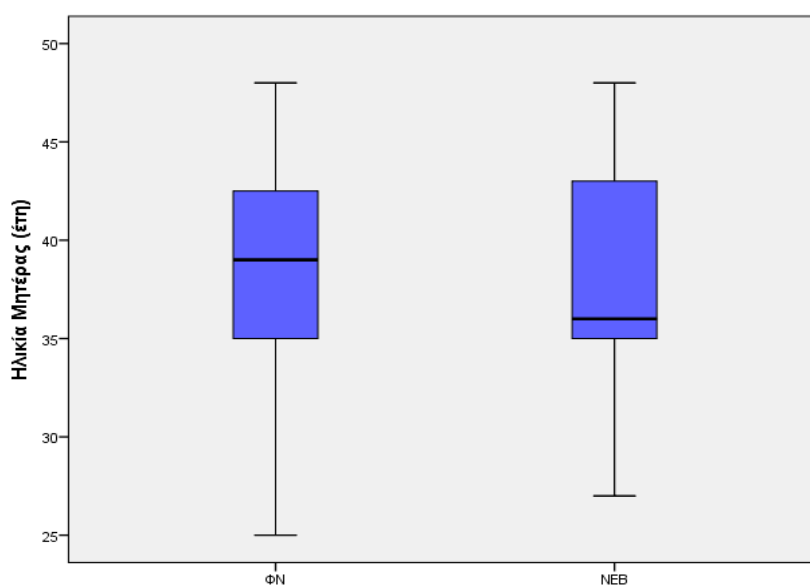
Η περιγραφή του υλικού παρουσιάζεται στους πίνακες 7.1 έως 7.55 και στα σχήματα 7.3 έως 7.56.

7.2 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	N	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)

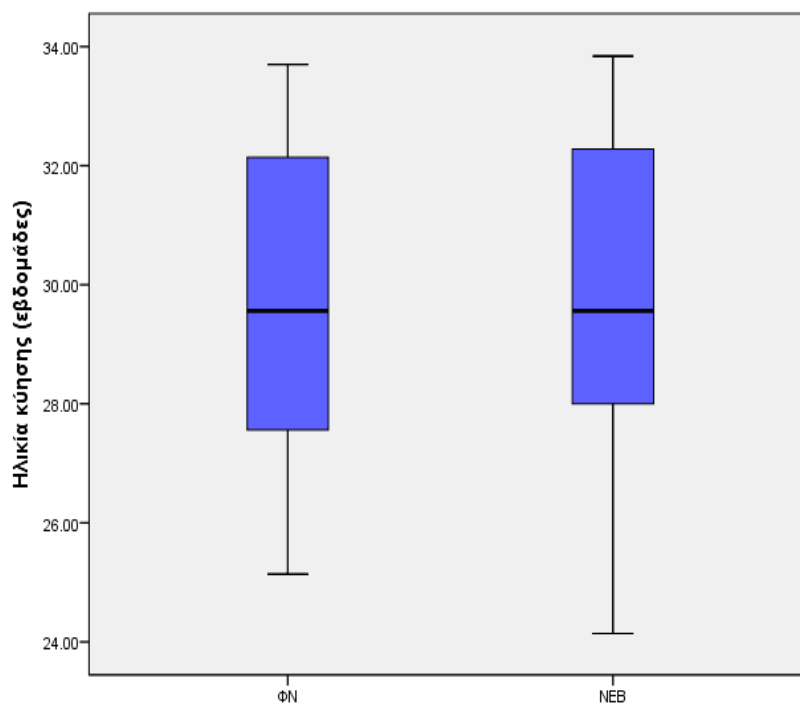


Σχήμα 7.3: Box-plot της ηλικίας των μητέρων στο 3^ο τρίμηνο της κύησης στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^ο - 75^ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο).

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	N	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)

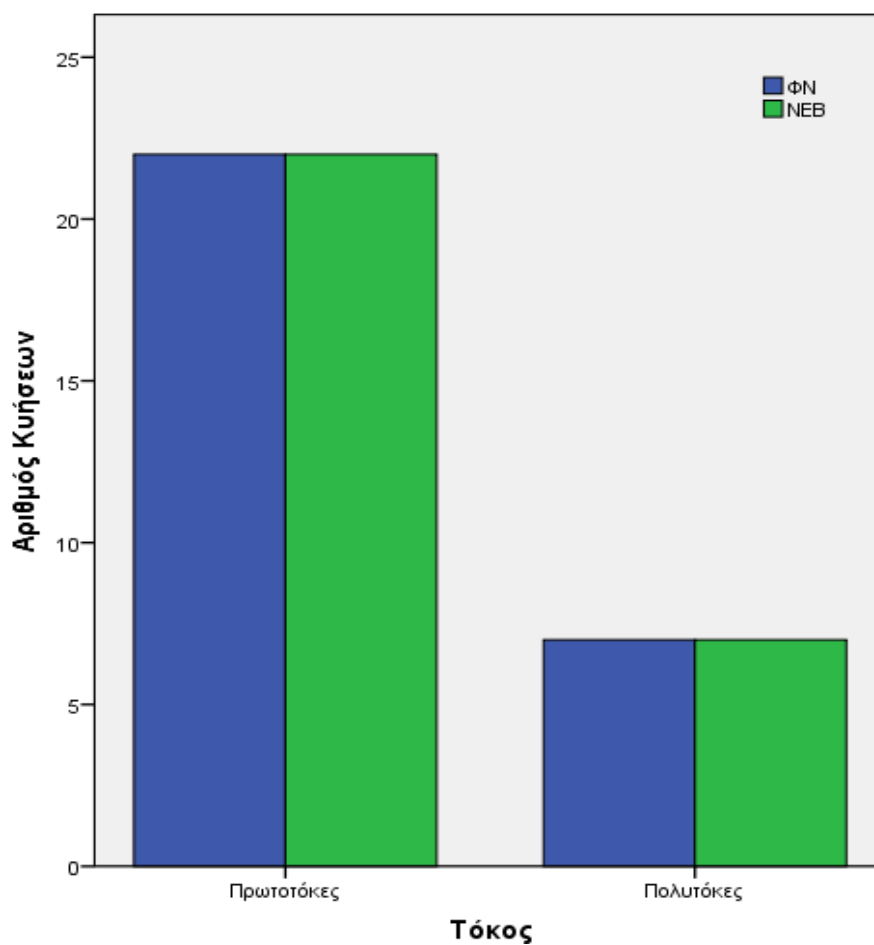


Σχήμα 7.4: Box-plot της ηλικίας κύησης κατά τον τοκετό στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^ο - 75^ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο - μέγιστο).

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 NEB, 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	N	ΠΡΩΤΟΤΟΚΕΣ	ΠΟΛΥΤΟΚΕΣ
Μητέρες με ΦΝ	29	22	7
Μητέρες με NEB	29	22	7

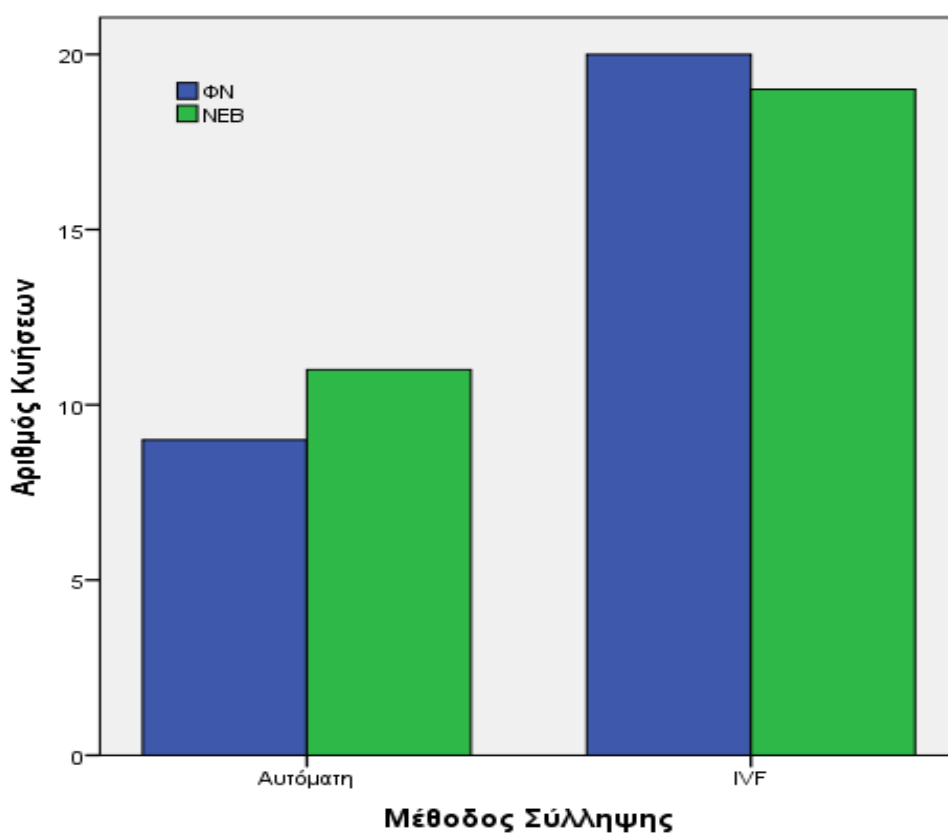


Σχήμα 7.5: Κατανομή του αριθμού των κυήσεων ως προς τον τόκο της μητέρας στις δυο ομάδες νεογνών

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 NEB 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	N	ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΣΥΛΛΗΨΗ	ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ
Μητέρες με ΦΝ	29	9	20
Μητέρες με NEB	29	11	18

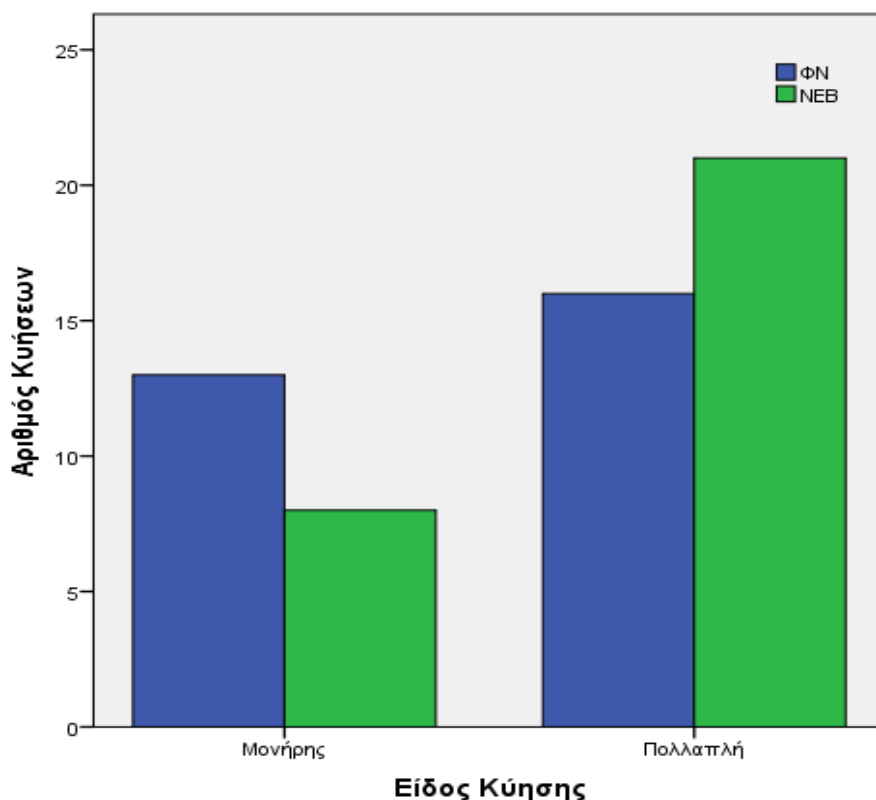


Σχήμα 7.6: Κατανομή του αριθμού των κυήσεων ως προς τη μέθοδο σύλληψης στις δύο ομάδες νεογνών

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

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

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

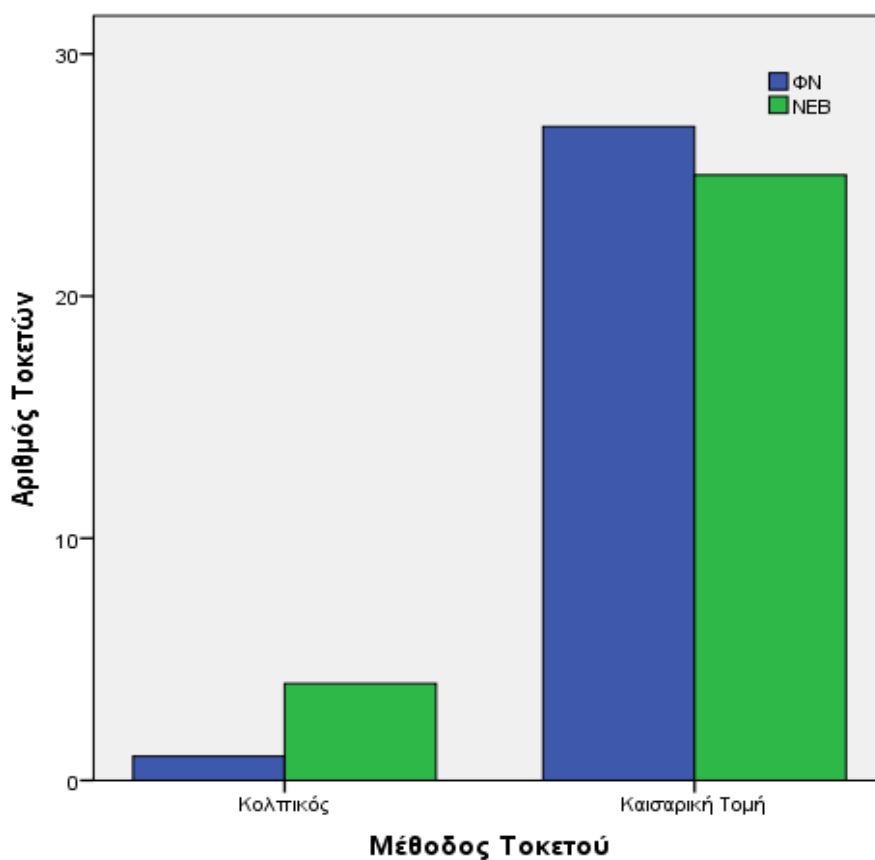


Σχήμα 7.7: Κατανομή του είδους της κύησης ως προς τον αριθμό των εμβρύων στις δύο ομάδες νεογνών

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	N	ΚΟΛΠΙΚΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ	ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ ΤΟΜΗ
ΦΝ	29	1	28
ΝΕΒ	29	4	25

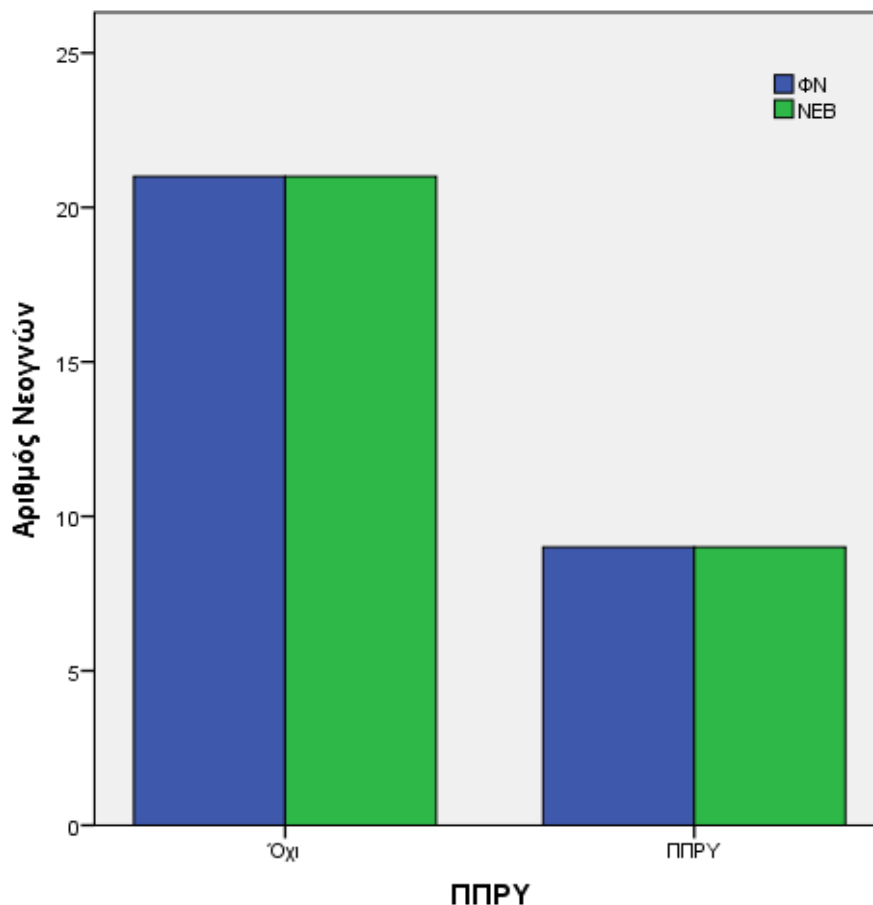


Σχήμα 7.8: Κατανομή της μεθόδου του τοκετού στις δύο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.7** και στο **Σχήμα 7.9** αναφέρεται ο αριθμός των κυήσεων επιπλεκόμενες με **πρόωρη πρόιμη 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	N	ΧΩΡΙΣ ΠΠΡΥ	ΜΕ ΠΠΡΥ
Κυήσεις με ΦΝ	29	21	9
Κυήσεις με ΝΕΒ	29	21	9

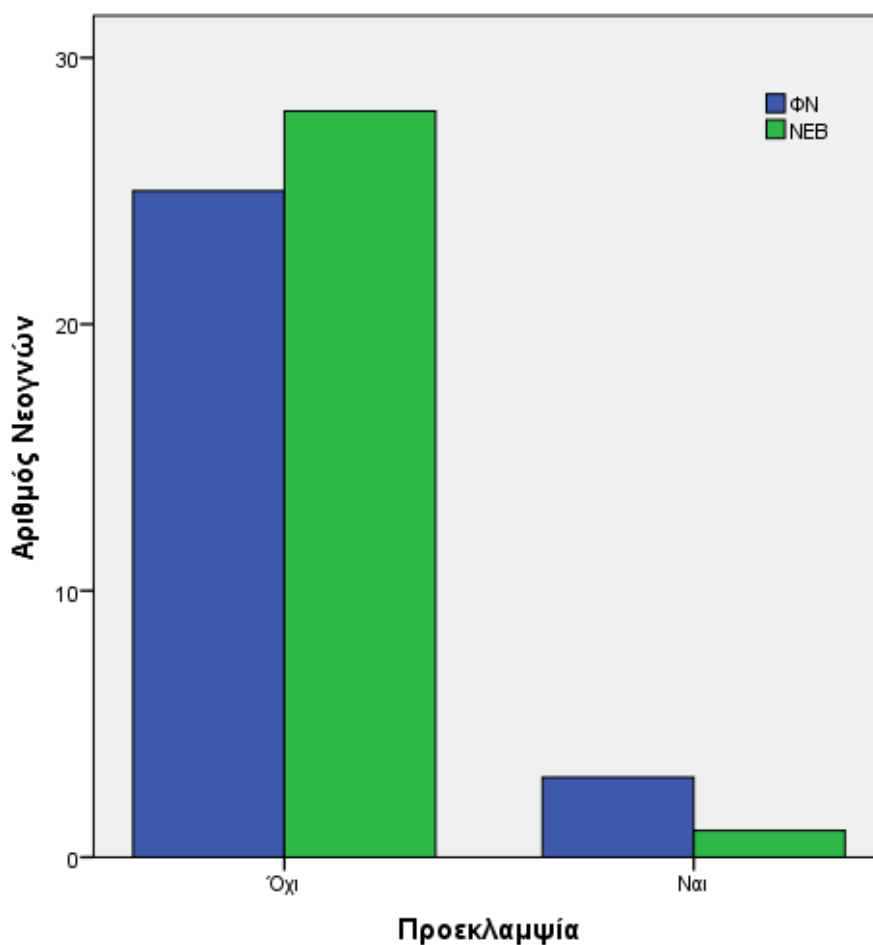


Σχήμα 7.9: Κατανομή των κυήσεων ως προς την εμφάνιση ΠΠΡΥ στις δύο ομάδες νεογνών

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	N	ΧΩΡΙΣ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ	ΜΕ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ
Κυήσεις με ΦΝ	29	25	4
Κυήσεις με ΝΕΒ	29	28	1

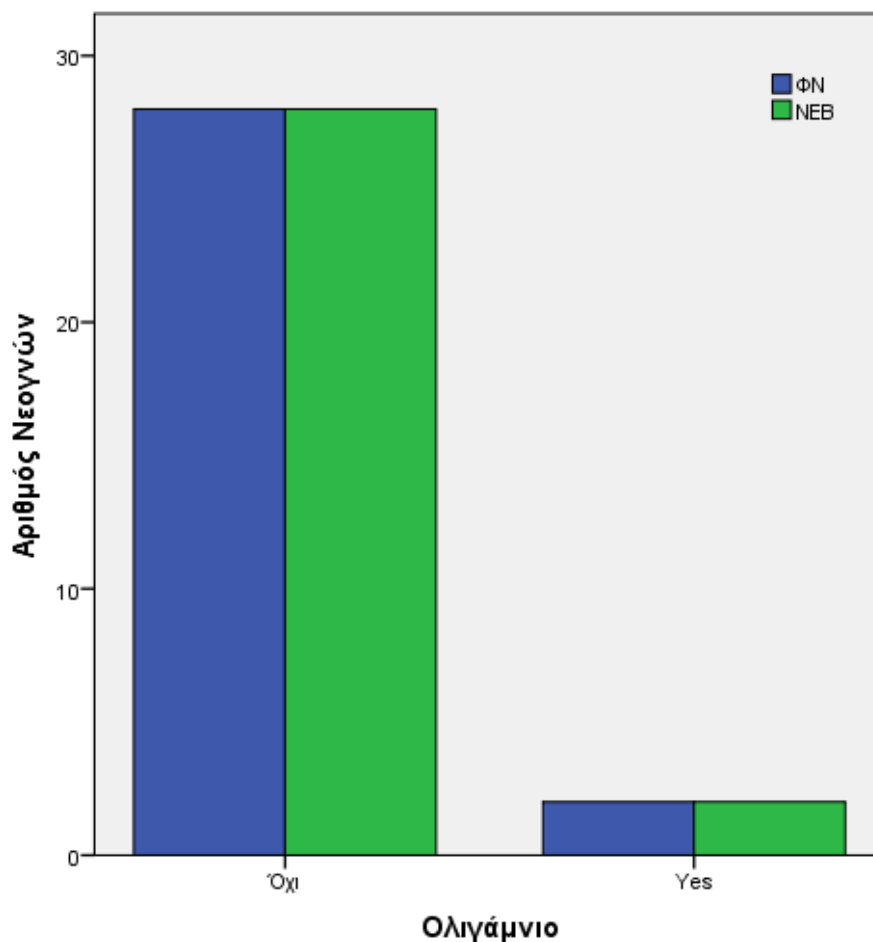


Σχήμα 7.10: Κατανομή των κυήσεων ως προς την εμφάνιση προεκλαμψίας στις δυο ομάδες νεογνών

Στον **Πίνακα 7.9** και στο **Σχήμα 7.11** αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών στις δύο 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	N	ΧΩΡΙΣ ΟΛΙΓΑΜΝΙΟ	ΜΕ ΟΛΙΓΑΜΝΙΟ
ΦΝ	29	27	2
NEB	29	27	2

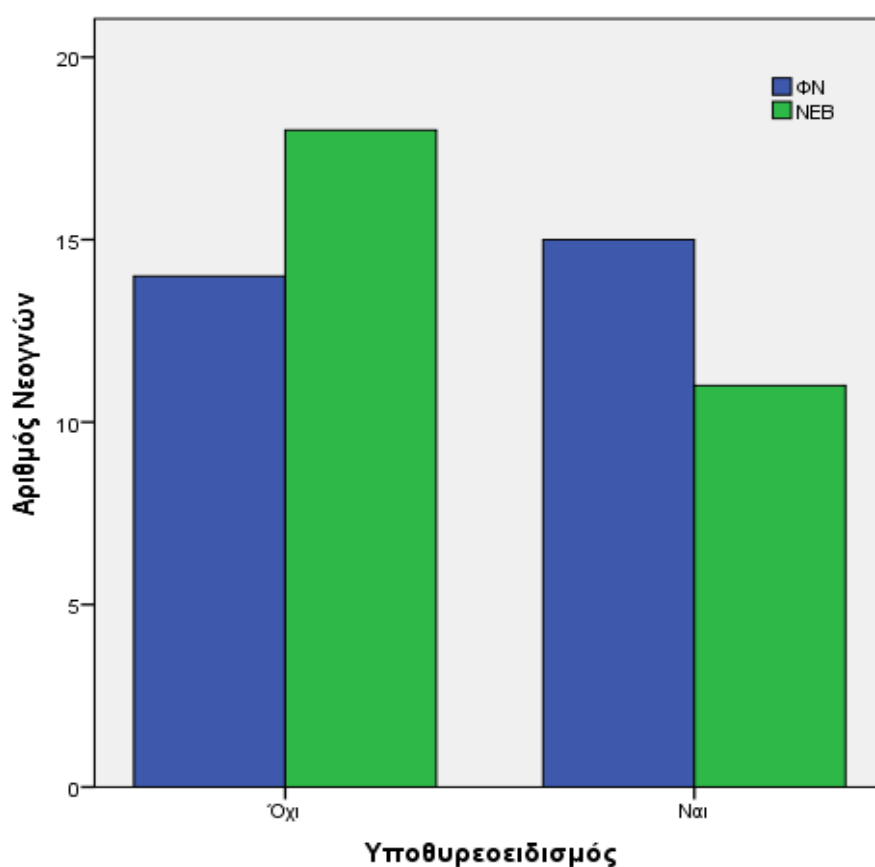


Σχήμα 7.11: Κατανομή των κυήσεων ως προς την εμφάνιση ολιγαμνίου στις δύο ομάδες νεογνών

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

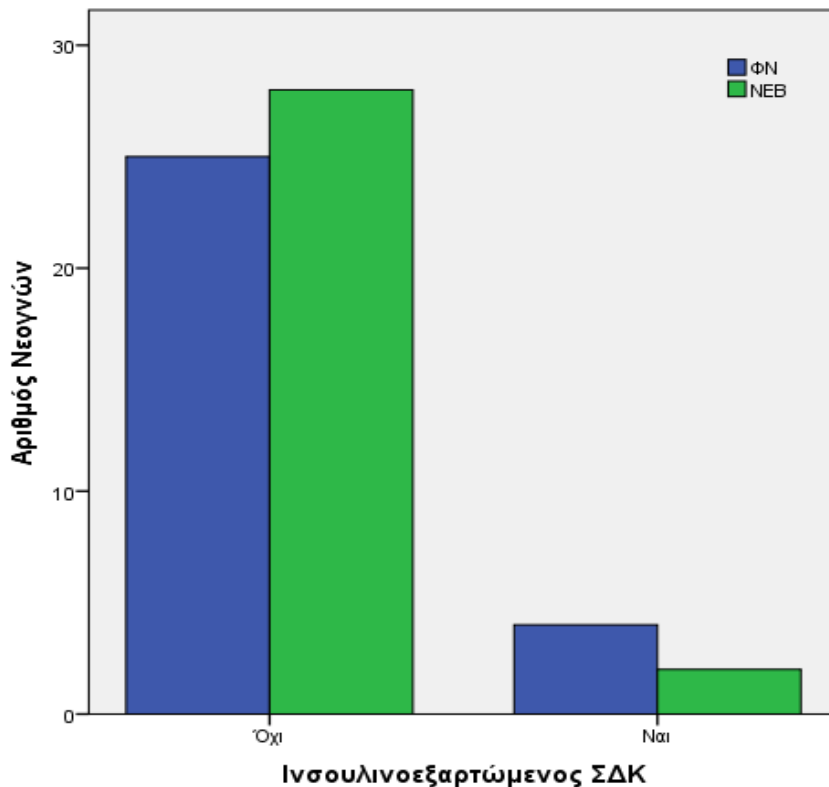


Σχήμα 7.12: Κατανομή των κυήσεων ως προς την εμφάνιση υποθυρεοειδισμού στις δυο ομάδες νεογνών

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

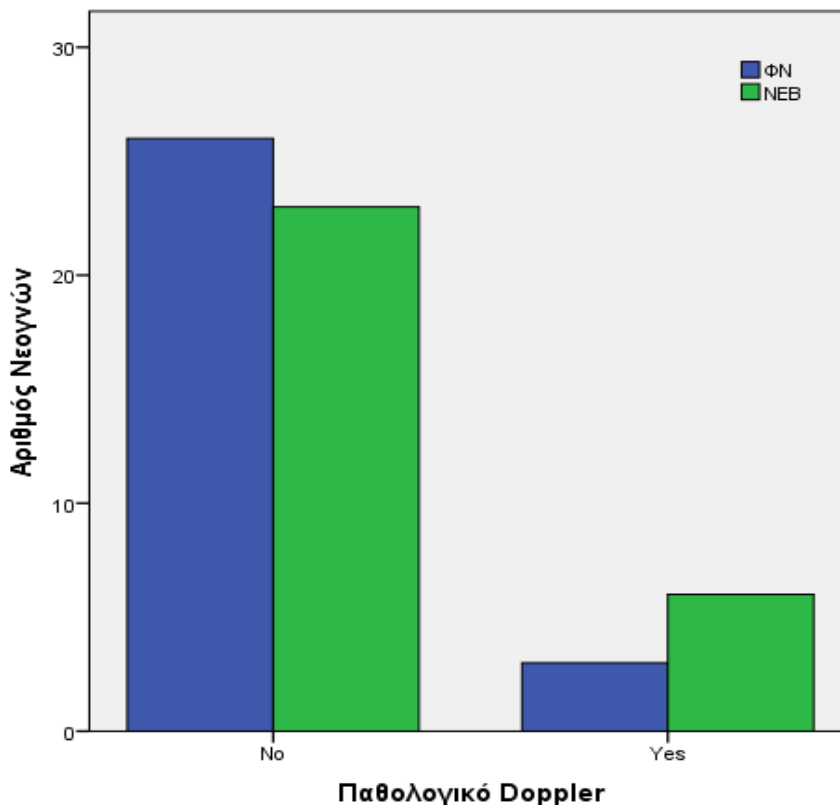


Σχήμα 7.13: Κατανομή των κυήσεων ως προς την εμφάνιση ινσουλινοεξαρτώμενου ΣΔΚ στις δύο ομάδες νεογνών

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

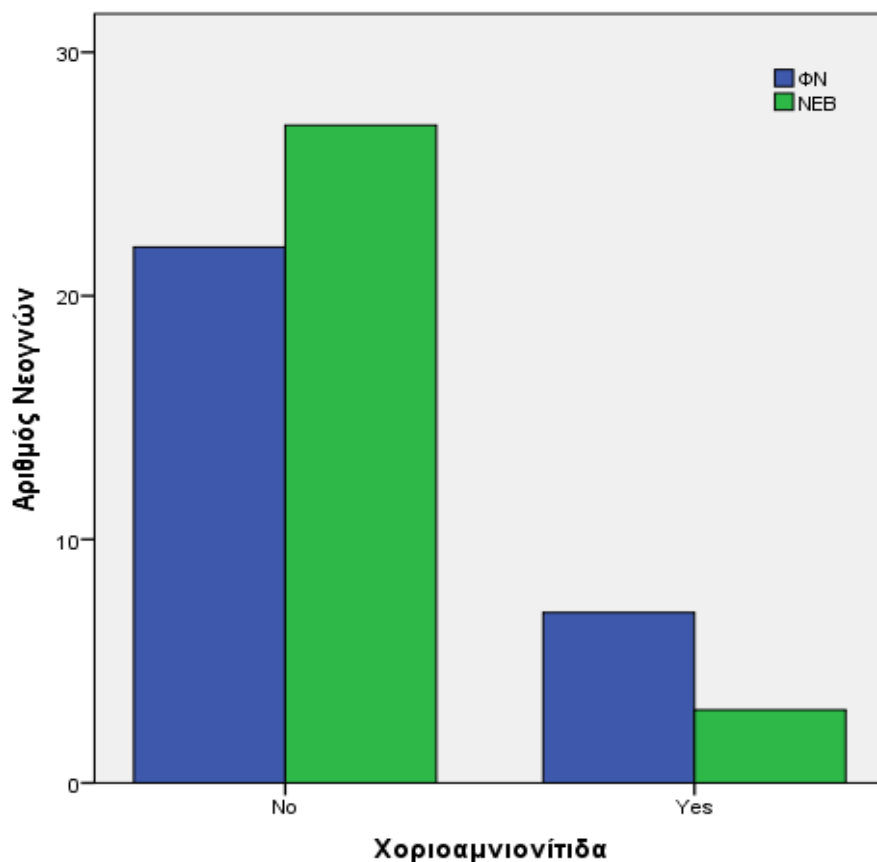


Σχήμα 7.14: Κατανομή των κυήσεων ως προς την εμφάνιση παθολογικού Doppler κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου της κύησης στις δυο ομάδες νεογνών

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



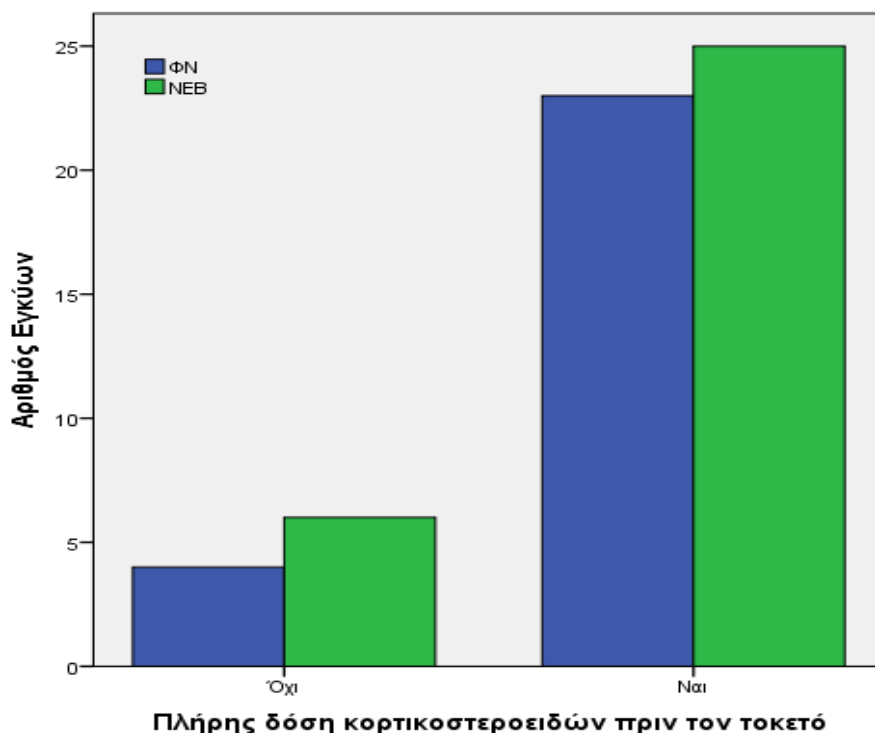
Σχήμα 7.15: Κατανομή των κυήσεων ως προς την εμφάνιση χοριοαμνιονίτιδας στις δυο ομάδες νεογνών

7.3 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

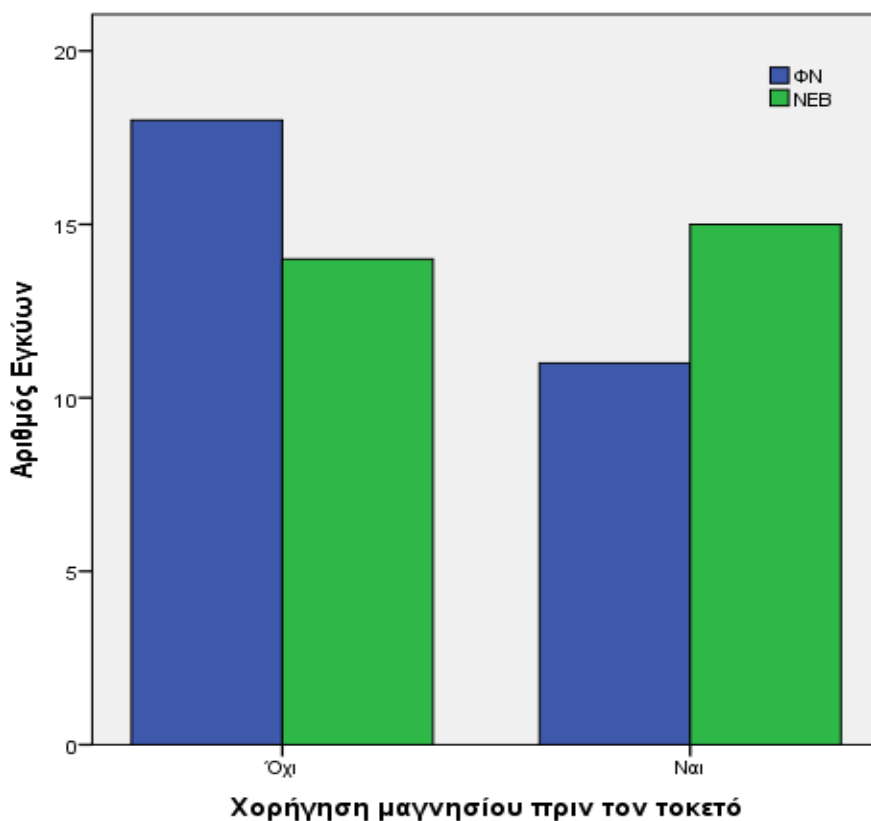


Σχήμα 7.16: Κατανομή της χρήσης κορτικοστεροειδών πριν τον τοκετό στις δύο ομάδες νεογνών

Στον Πίνακα 7.15 και στο Σχήμα 7.17 αναφέρεται ο αριθμός των εγκύων που έλαβαν **θειικό μαγνήσιο (MgSO₄) 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 θειικό μαγνήσιο πριν τον τοκετό. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα χορήγησης θειικού μαγνησίου μεταξύ των δύο ομάδων (**p=0,291**).

Πίνακας 7.15: Κατανομή της χρήσης θειικού 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



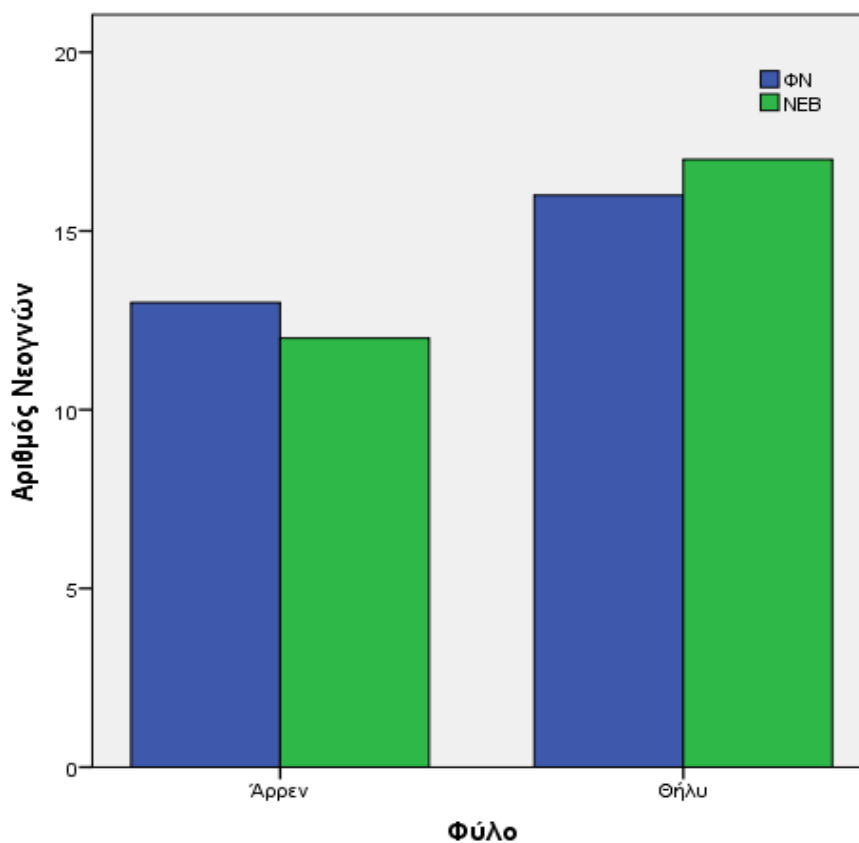
Σχήμα 7.17: Κατανομή της χρήσης θειικού μαγνησίου πριν τον τοκετό στις δύο ομάδες νεογνών

7.4 Πίνακες Υλικού – Νεογνικά Χαρακτηριστικά

Στον Πίνακα 7.16 και στο Σχήμα 7.18 αναφέρεται το **φύλο** των νεογνών στις δύο 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

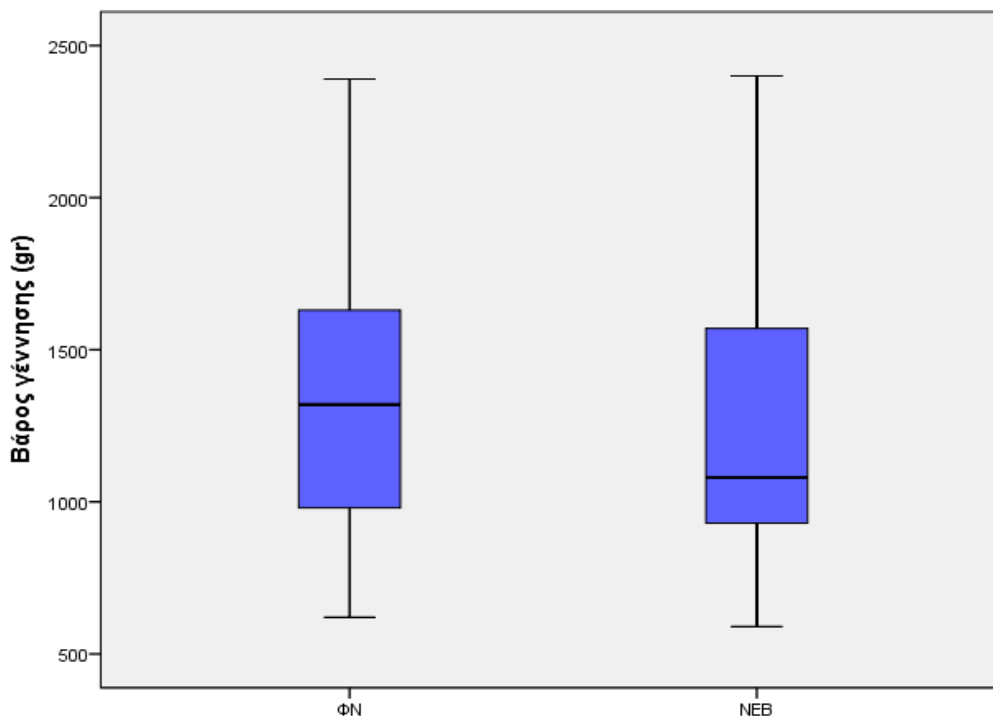


Σχήμα 7.18: Κατανομή του φύλου των νεογνών στις δύο ομάδες

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 MENN 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 MENN ($p=0,517$).

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

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

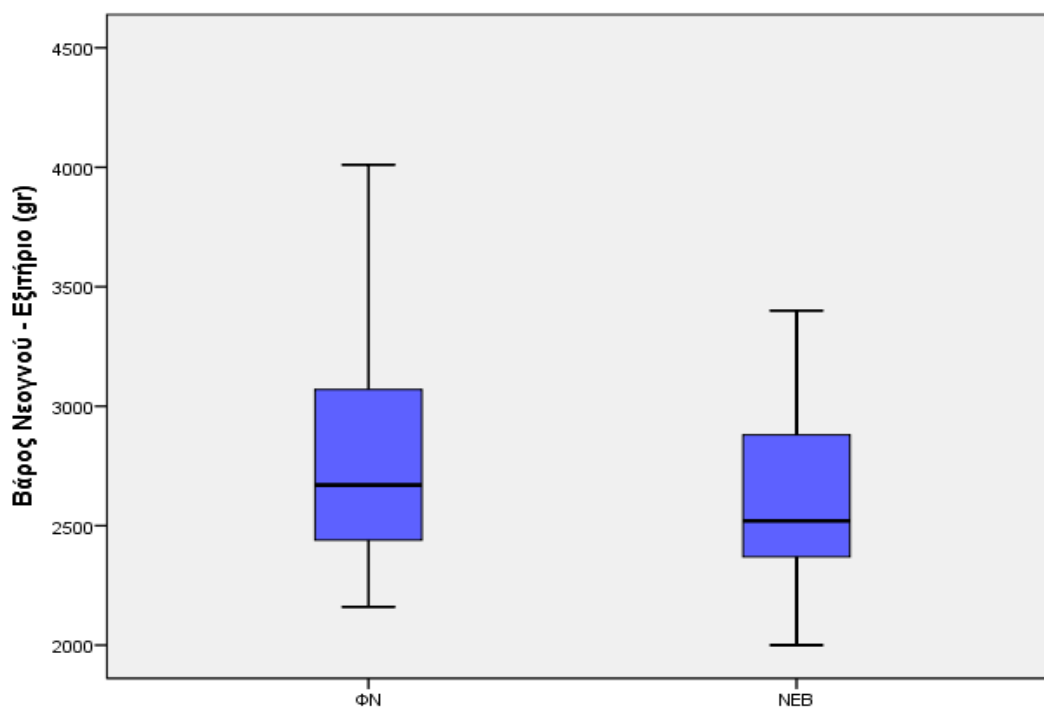


Σχήμα 7.19: Box-plot του σωματικού βάρους των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη MENN στις δύο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^ο - 75^ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο).

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 MENN 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 MENN ($p=0,134$).

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

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

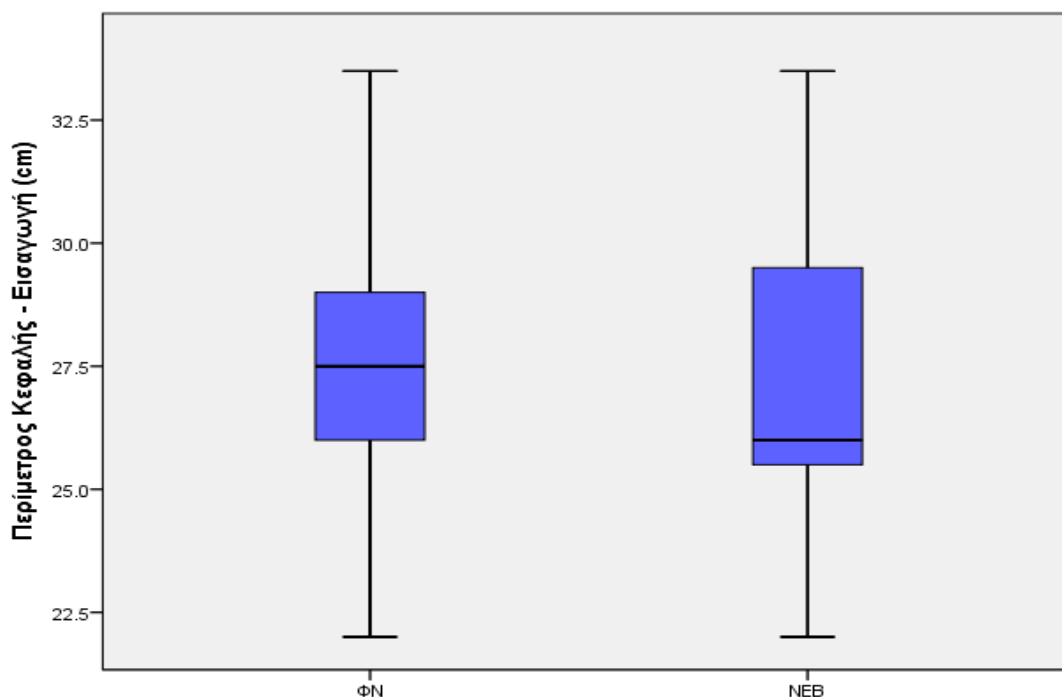


Σχήμα 7.20: Box-plot του βάρους των νεογνών κατά το εξιτήριό τους από τη MENN στις δυο ομάδες. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^ο - 75^ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο).

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 MENN** 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 MENN ($p=0,533$).

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

ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ			
ΟΜΑΔΑ	N	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)

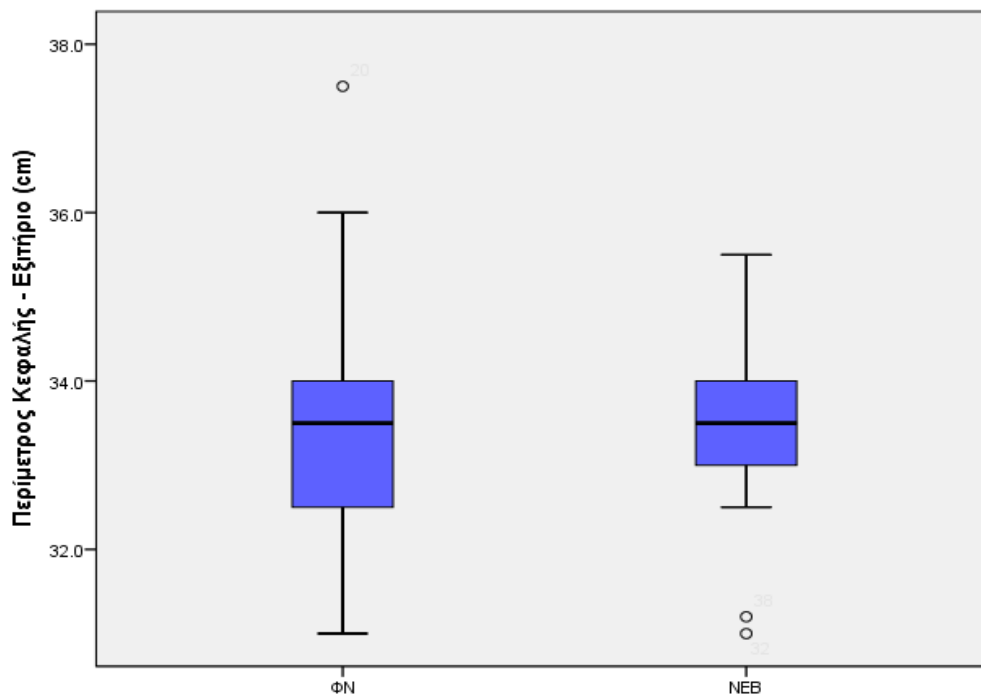


Σχήμα 7.21: Box-plot της περιμέτρου κεφαλής των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη MENN στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^ο - 75^ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή).

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 MENN στις δυο ομάδες. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των NEB ως προς την περίμετρο της κεφαλής των νεογνών κατά το εξιτήριο τους από τη MENN ($p=0,915$).

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

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

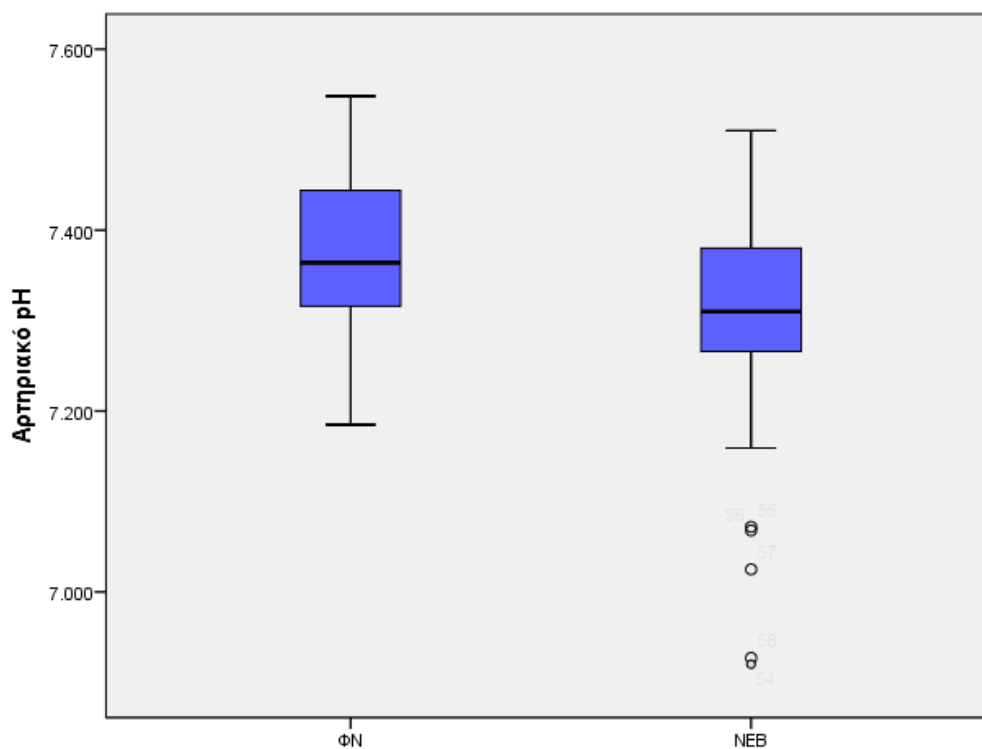


Σχήμα 7.22: Box-plot της περιμέτρου κεφαλής των νεογνών κατά το εξιτήριό τους από τη MENN στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^ο - 75^ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή, κουκίδες: ακραίες τιμές).

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 MENN** 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 MENN (**p=0,033**).

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

ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pH ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ			
ΟΜΑΔΑ	N	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)

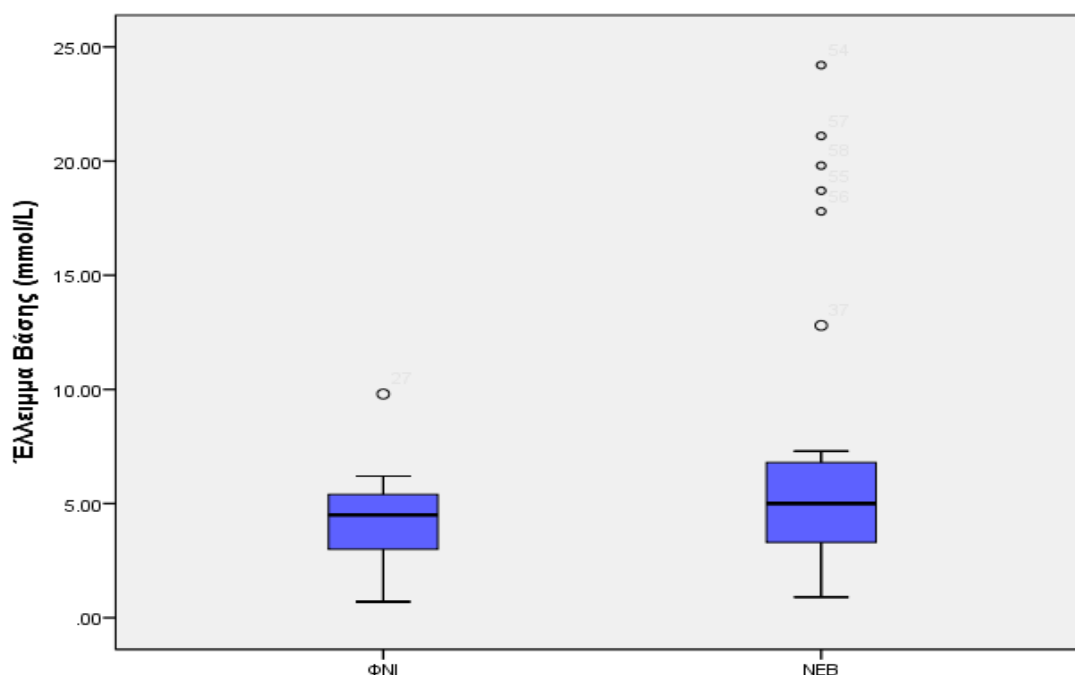


Σχήμα 7.23: Box-plot του αρτηριακού pH των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη MENN στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25° - 75° εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

Στον Πίνακα 7.22 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 MENN 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 MENN ($p=0,037$).

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

ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ ΕΛΛΕΙΜΑ ΒΑΣΗΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ			
ΟΜΑΔΑ	N	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)

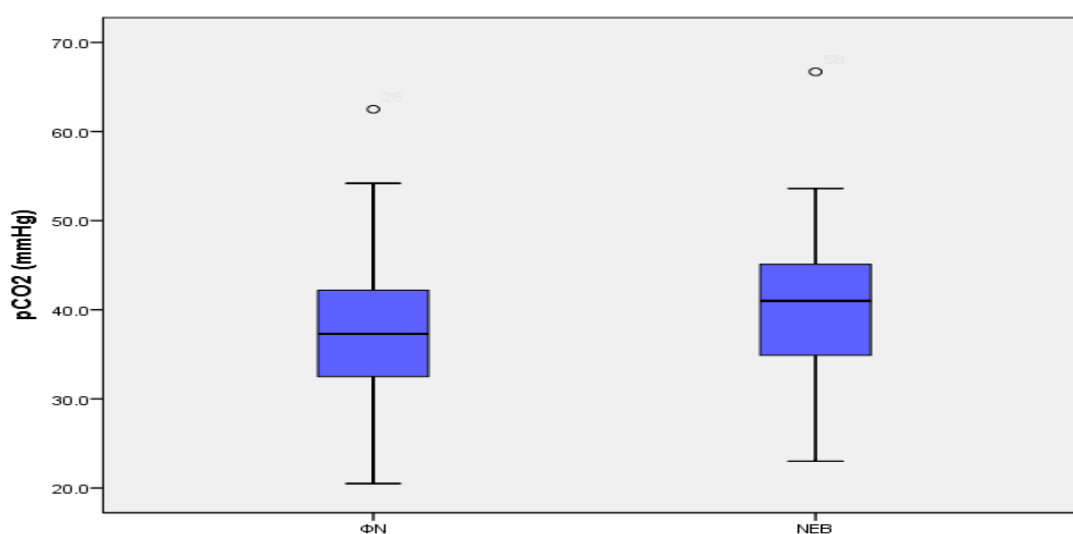


Σχήμα 7.24: Box-plot του αρτηριακού ελλείμματος βάσης των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη MENN στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^ο - 75^ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

Στον Πίνακα 7.23 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 MENN στις δυο ομάδες νεογνών. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των NEB ως προς το αρτηριακό pCO_2 (mmHg) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη MENN ($p=0,371$).

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

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

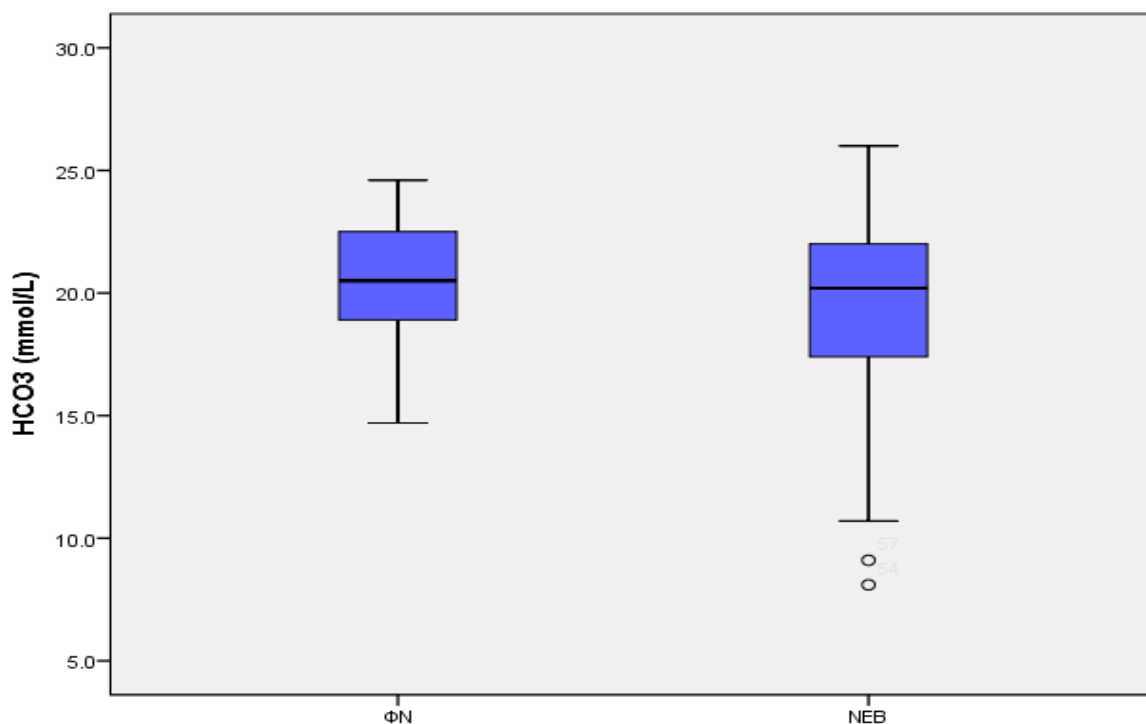


Σχήμα 7.25: Box-plot του του αρτηριακού pCO_2 (mmHg) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη MENN στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^ο - 75^ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

Στον **Πίνακα 7.24** και στο **Σχήμα 7.26** αναφέρονται τα συγκεντρωτικά στατιστικά (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση-μέγιστη-ελάχιστη τιμή) του **αρτηριακού HCO₃ (mmol/L)** των **νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη MENN** στις δυο ομάδες νεογνών. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των NEB ως προς το αρτηριακό HCO₃ (mmol/L) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη MENN (**p=0,087**).

Πίνακας 7.24: Συγκεντρωτικά στατιστικά του αρτηριακού HCO₃ (mmol/L) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη MENN στις δυο ομάδες νεογνών

ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ HCO ₃ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ			
ΟΜΑΔΑ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	Μέση τιμή ± SD	Διάμεσος (ελάχιστη-μέγιστη)
ΦΝ	29	20±2	21 (15 – 25)
NEB	29	19±4	20 (8 – 26)

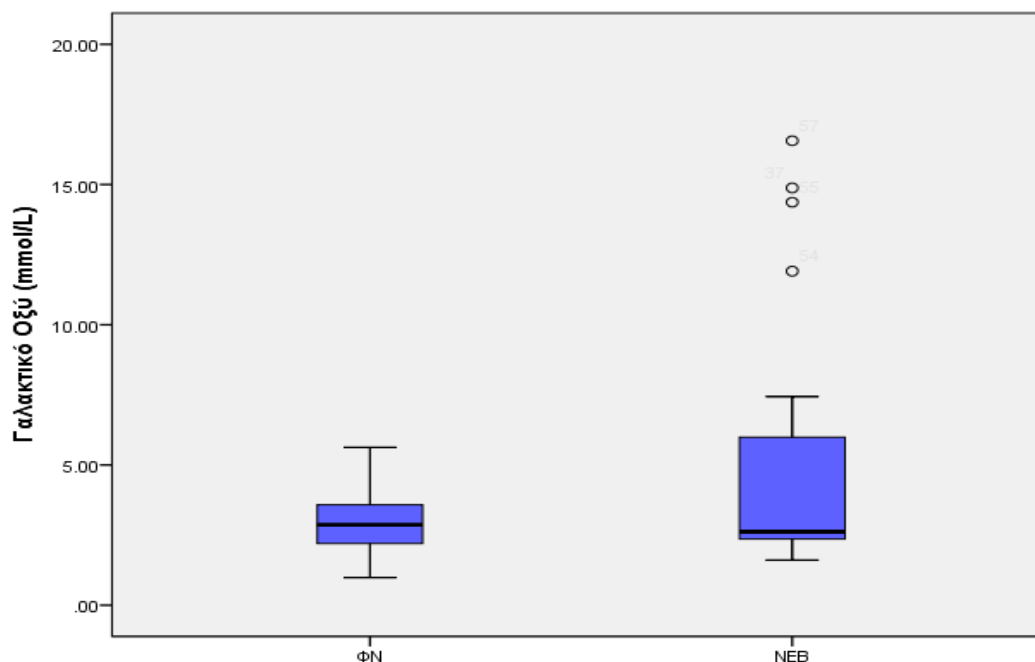


Σχήμα 7.26: Box-plot του αρτηριακού HCO₃ (mmol/L) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη MENN στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^ο - 75^ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

Στον Πίνακα 7.25 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 MENN στις δυο ομάδες νεογνών. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των NEB ως προς το αρτηριακό γαλακτικό οξύ (mmol/L) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη MENN ($p=0,05$).

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

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

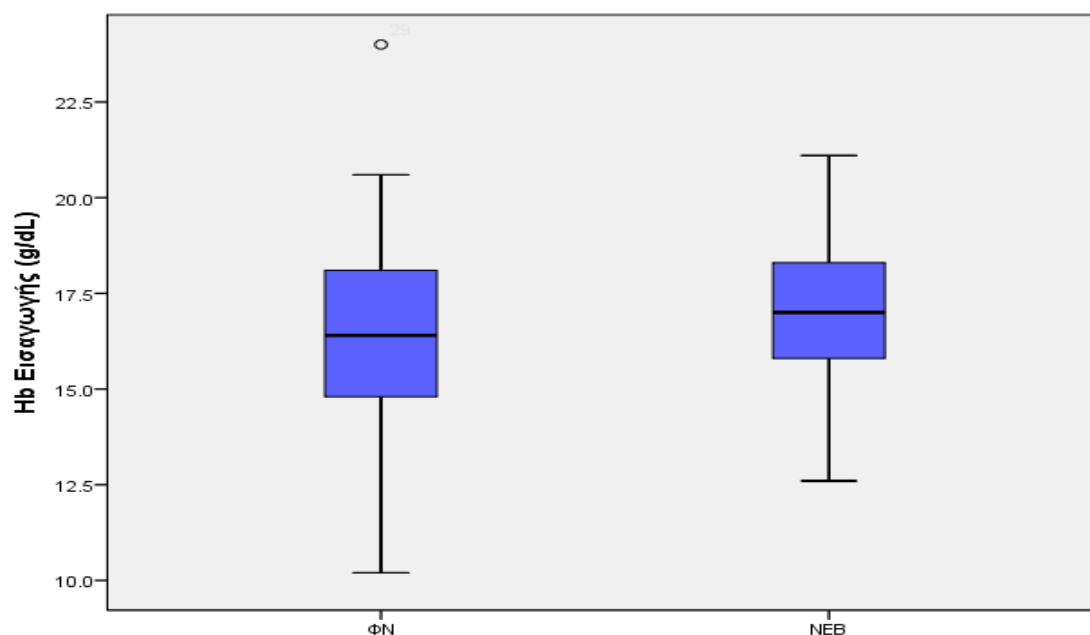


Σχήμα 7.27: Box-plot του αρτηριακού γαλακτικού οξέος (mmol/L) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη MENN στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^ο - 75^ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

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

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

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

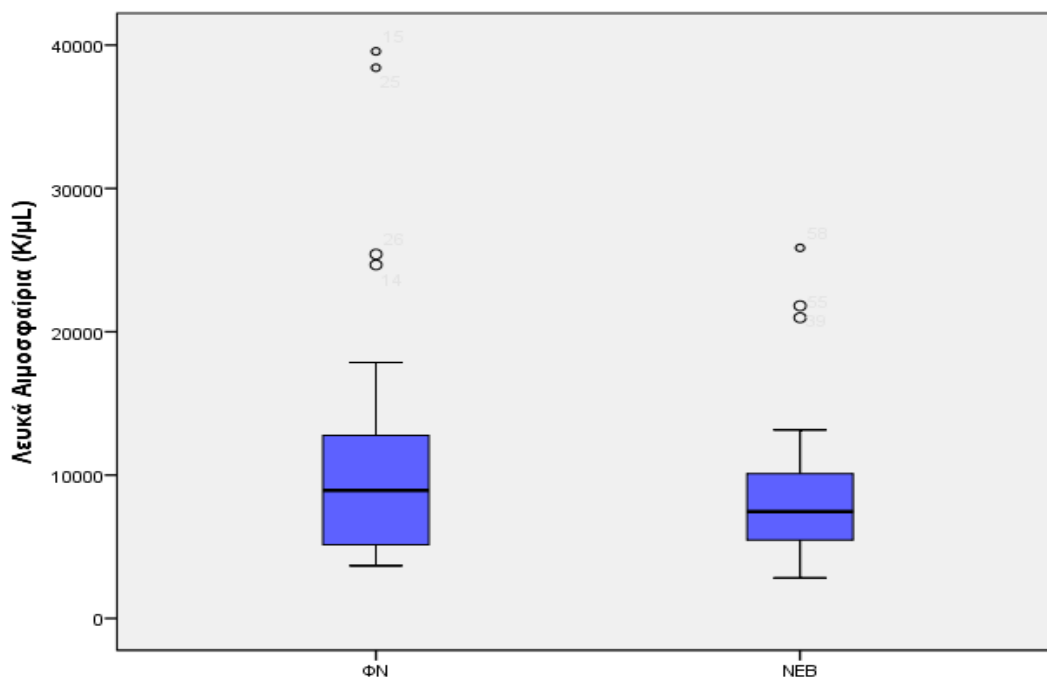


Σχήμα 7.28: Box-plot των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης (g/dL) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη MENN στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^ο - 75^ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

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

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

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

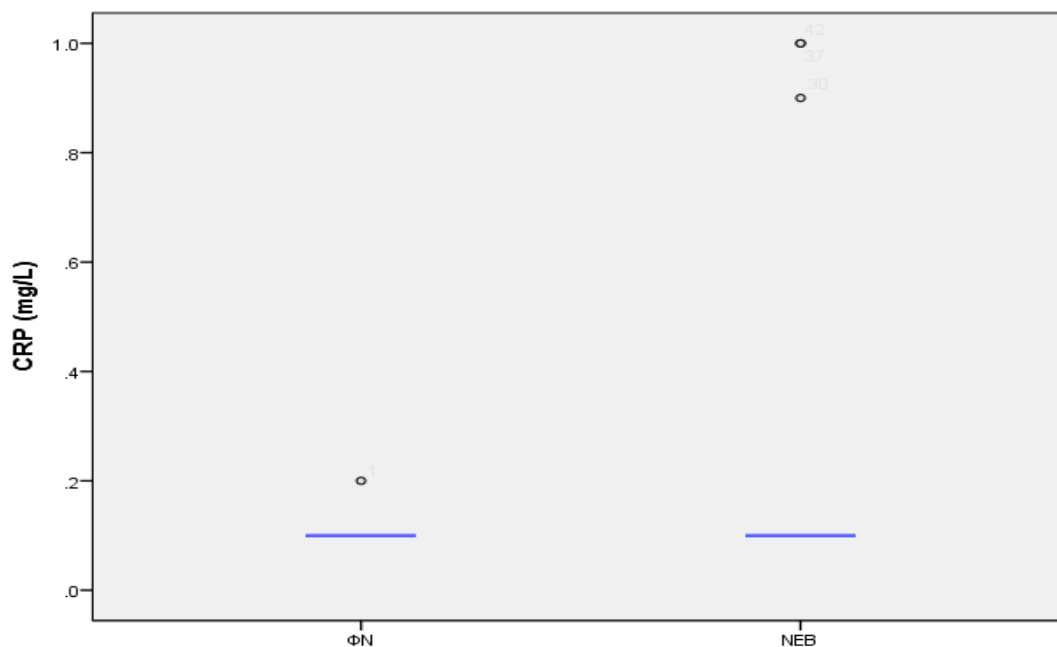


Σχήμα 7.29: Box-plot των επιπέδων των λευκών αιμοσφαιρίων (g/dL) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη MENN στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25° - 75° εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

Ο Πίνακας 7.28 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 MENN 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 MENN ($p=0,998$).

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

CRP ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ			
ΟΜΑΔΑ	N	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)

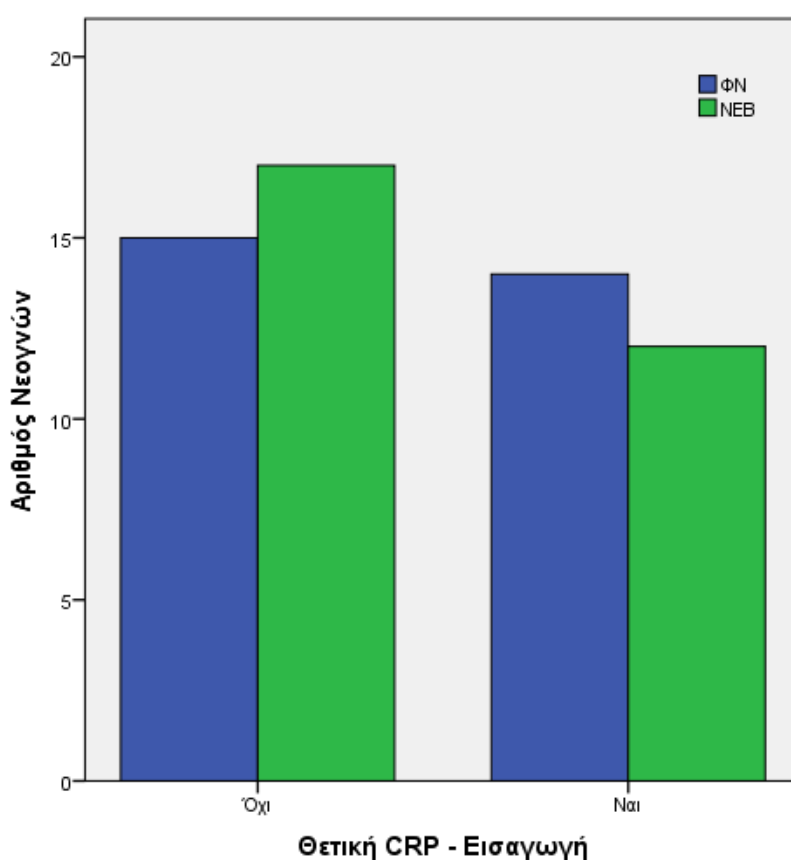


Σχήμα 7.30: Box-plot των επιπέδων της CRP (mg/L) των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη MENN στις δυο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25° - 75° εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

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

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

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

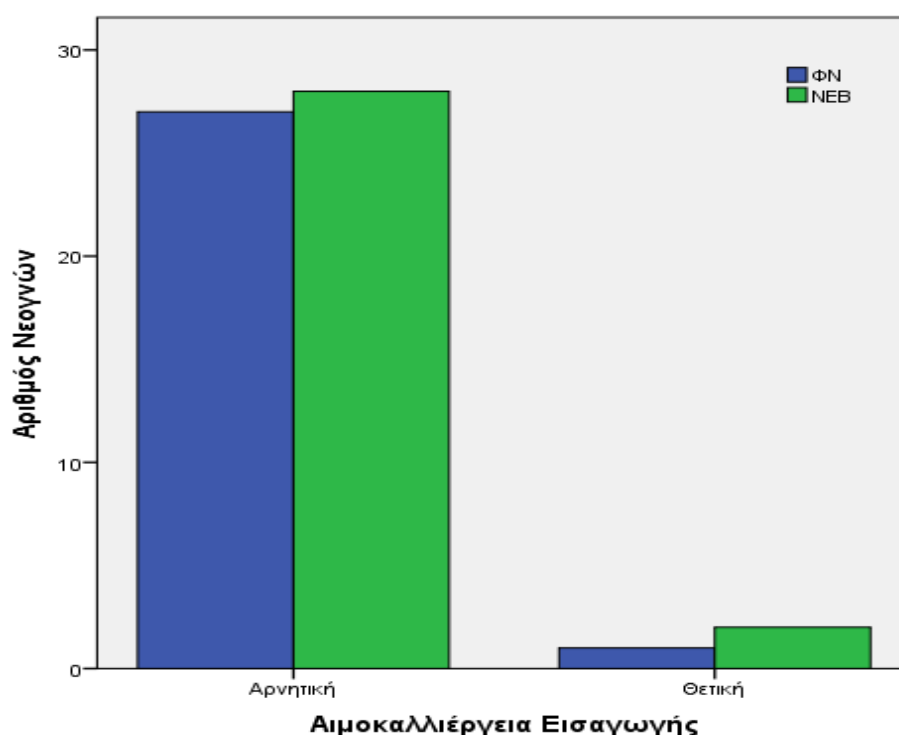


Σχήμα 7.31: Κατανομή των νεογνών με θετική CRP κατά την εισαγωγή τους στη MENN στις δύο ομάδες νεογνών

Στον Πίνακα 7.30 και στο Σχήμα 7.32 αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών με **θετική αιμοκαλλιέργεια κατά την εισαγωγή τους στη MENN** 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 MENN ($p=0,553$).

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

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

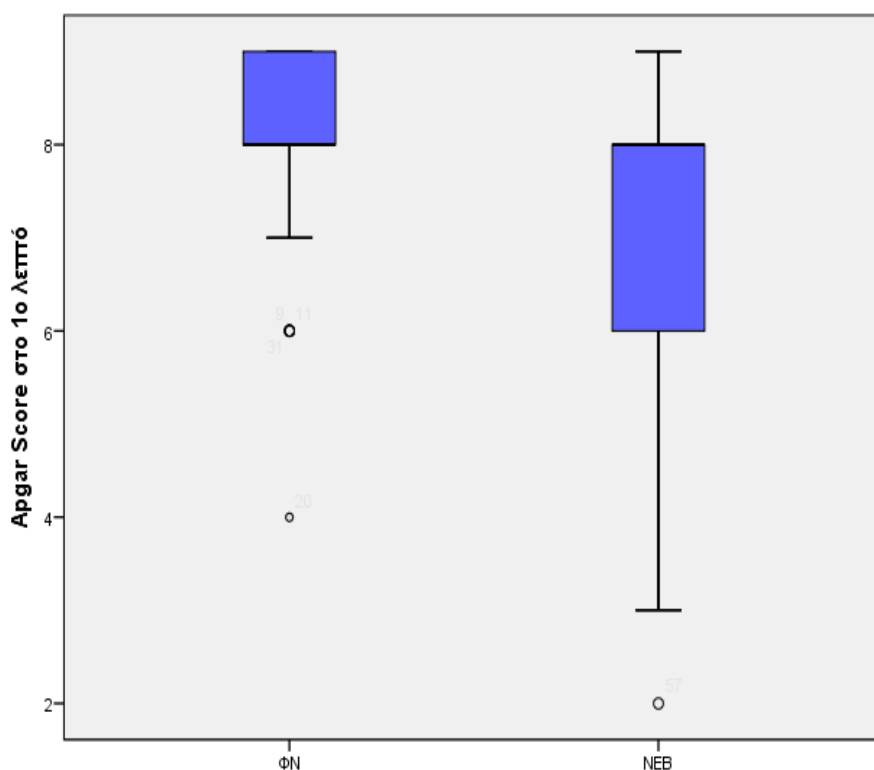


Σχήμα 7.32: Κατανομή των νεογνών με θετική αιμοκαλλιέργεια κατά την εισαγωγή τους στη MENN στις δύο ομάδες νεογνών

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

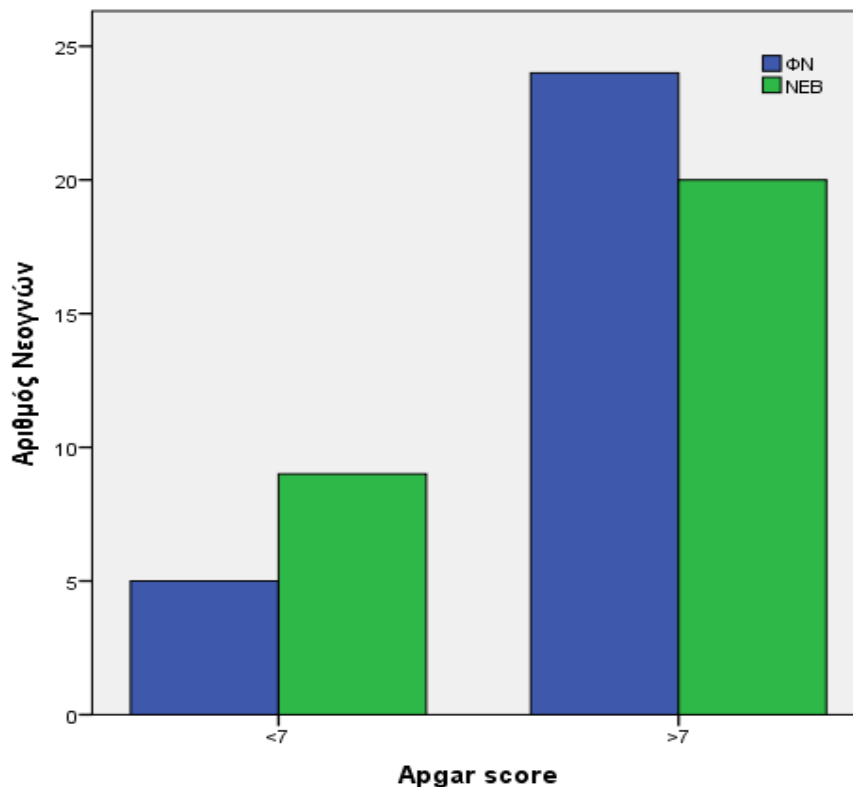


Σχήμα 7.33: Box-plot του APGAR score στο 1^ο λεπτό ζωής στις δύο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^ο - 75^ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

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 NEB είχαν APGAR score μικρότερο από 7 στο 1^ο λεπτό ζωής. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των NEB 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
NEB	29	20	9

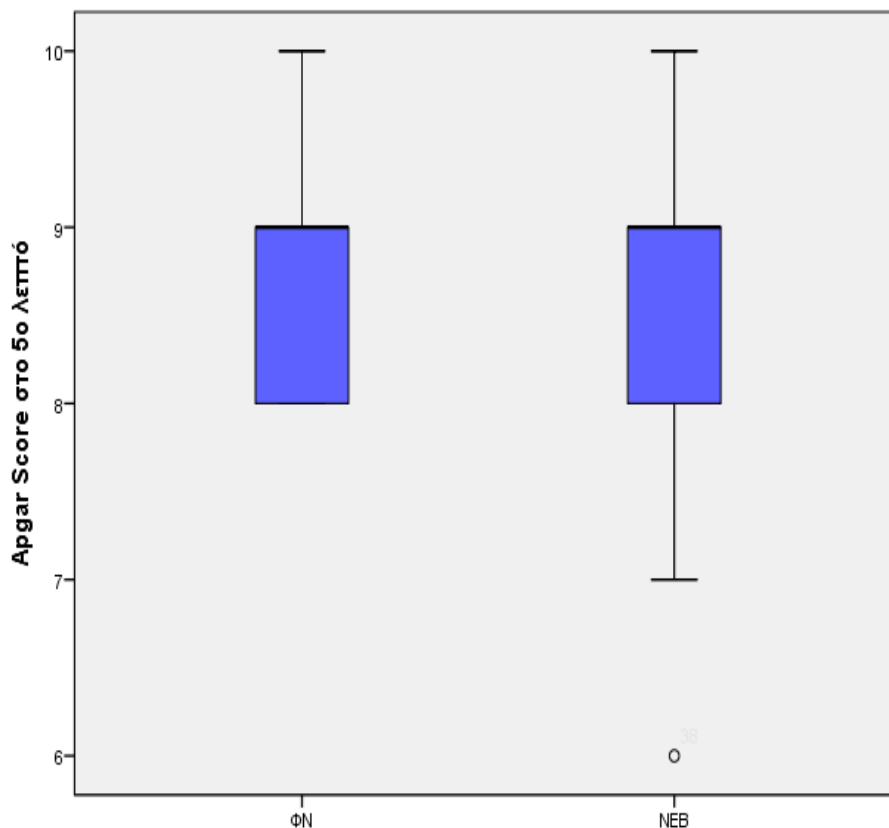


Σχήμα 7.34: Κατανομή των νεογνών με APGAR score μικρότερο από 7 στο 1ο λεπτό ζωής μεταξύ των δύο ομάδων νεογνών

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

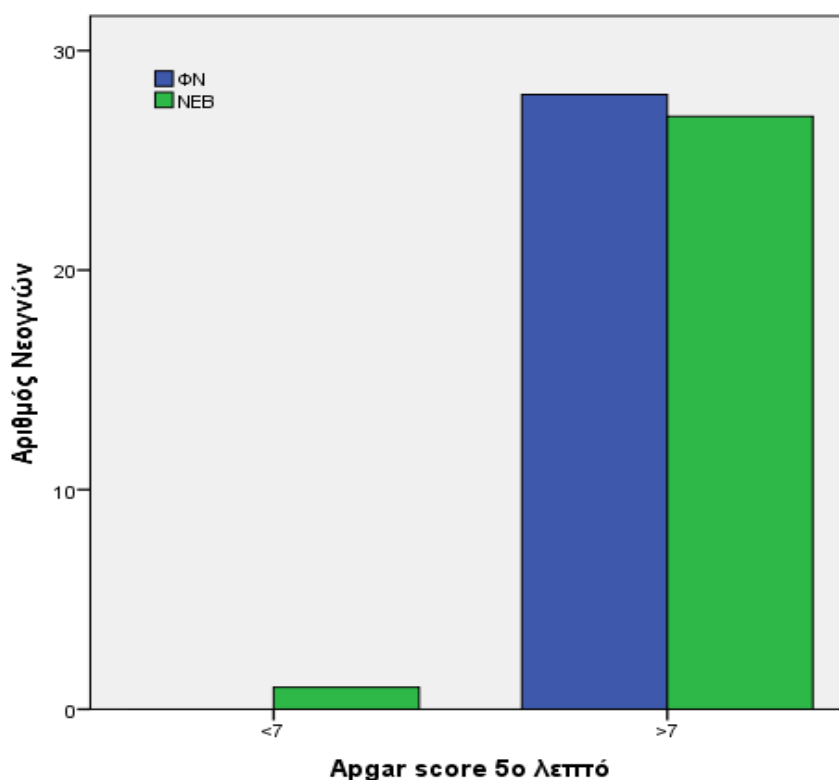


Σχήμα 7.35: Box-plot του APGAR score στο 5^ο λεπτό ζωής στις δύο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^ο - 75^ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο - μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

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 NEB είχαν APGAR score μικρότερο από 7 στο 5^ο λεπτό ζωής. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των NEB 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 ζωής στις δύο ομάδες νεογνών

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

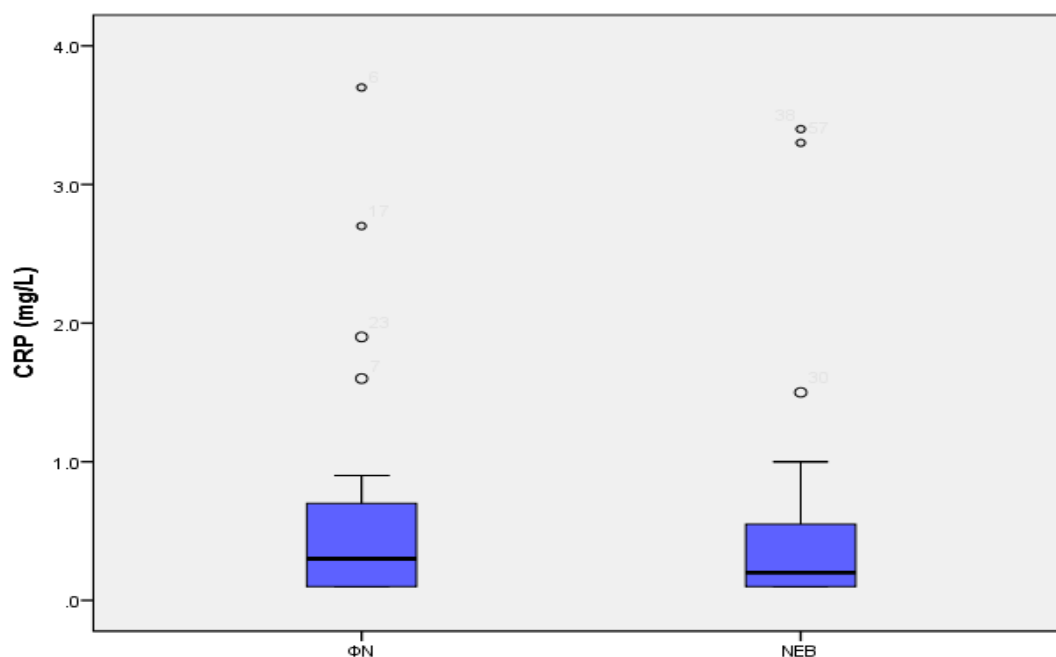


Σχήμα 7.36: Κατανομή των νεογνών με APGAR score μικρότερο από 7 στο 5ο λεπτό ζωής μεταξύ των δύο ομάδων νεογνών

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 MENN στις δυο ομάδες. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των NEB ως προς το επίπεδο της CRP (mg/L) των νεογνών κατά τη δεύτερη ημέρα νοσηλείας τους στη MENN ($p=0,294$).

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

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

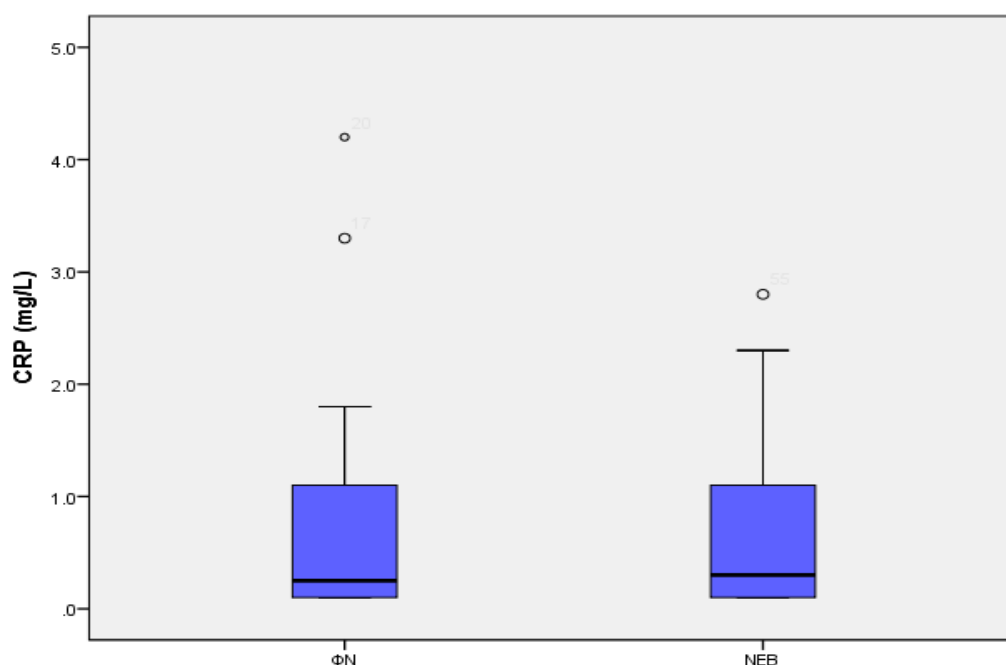


Σχήμα 7.37: Box-plot των επιπέδων της CRP (mg/L) των νεογνών τη δεύτερη ημέρα νοσηλείας τους στη MENN. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25° - 75° εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές)

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 MENN στις δυο ομάδες. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των NEB ως προς το επίπεδο της CRP (mg/L) των νεογνών κατά την τρίτη ημέρα νοσηλείας τους στη MENN ($p=0,809$).

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

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

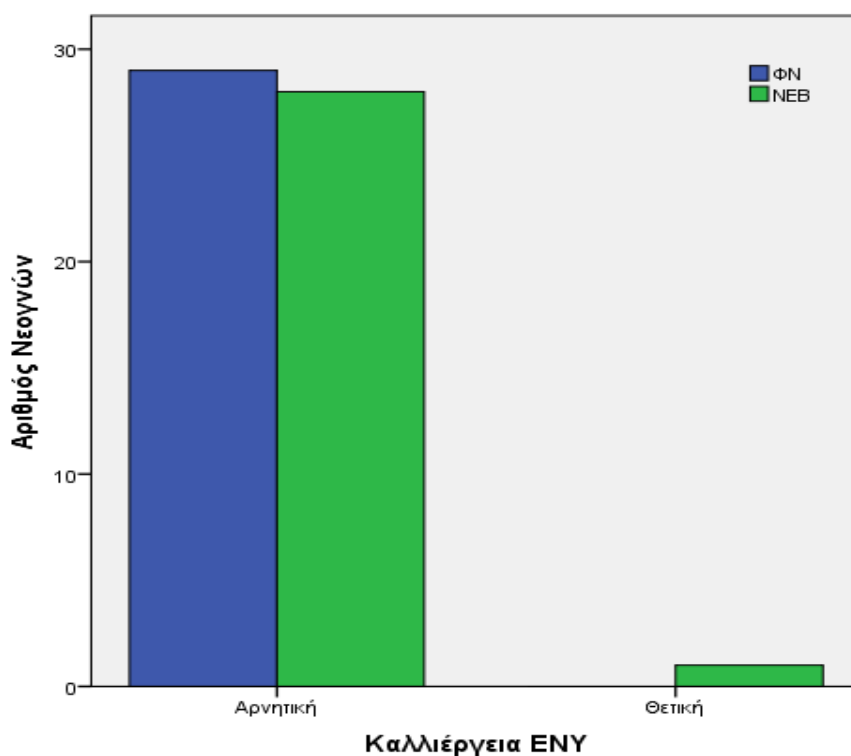


Σχήμα 7.38: Box-plot των επιπέδων της CRP (mg/L) των νεογνών την τρίτη ημέρα νοσηλείας τους στη MENN. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^ο - 75^ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές)

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

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

ΟΜΑΔΑ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΘΕΤΙΚΗ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ENY	ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ENY
ΦΝ	29	0	29
NEB	29	1	28

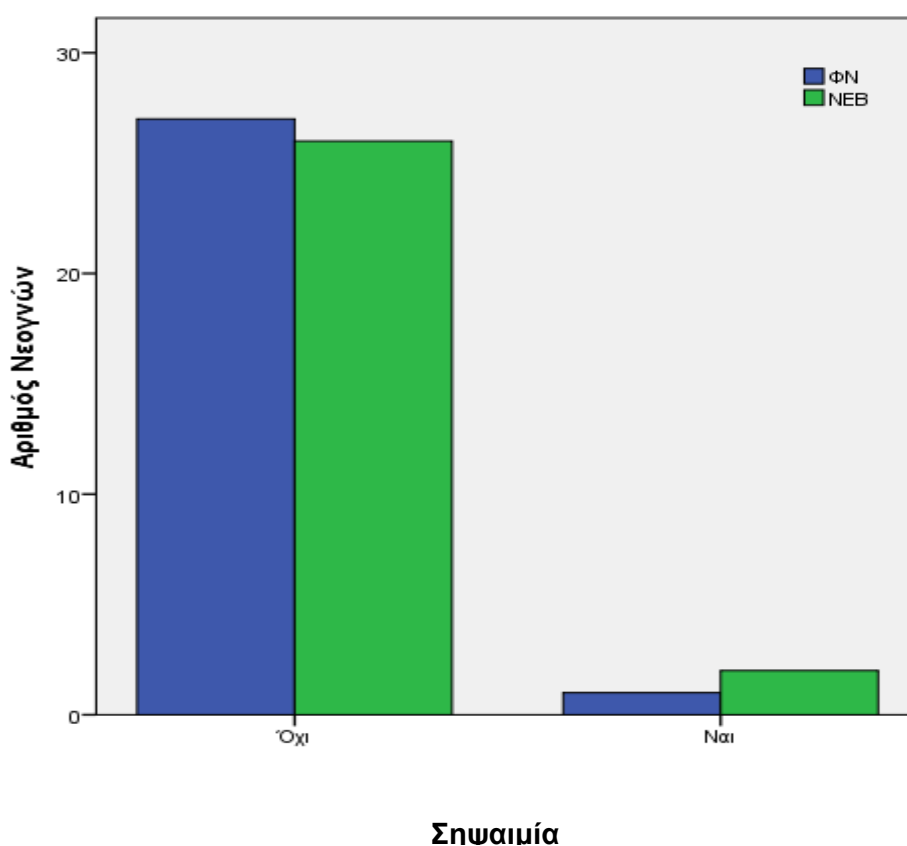


Σχήμα 7.39: Κατανομή των νεογνών με θετική καλλιέργεια ENY κατά την εισαγωγή τους στη MENN στις δύο ομάδες νεογνών

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

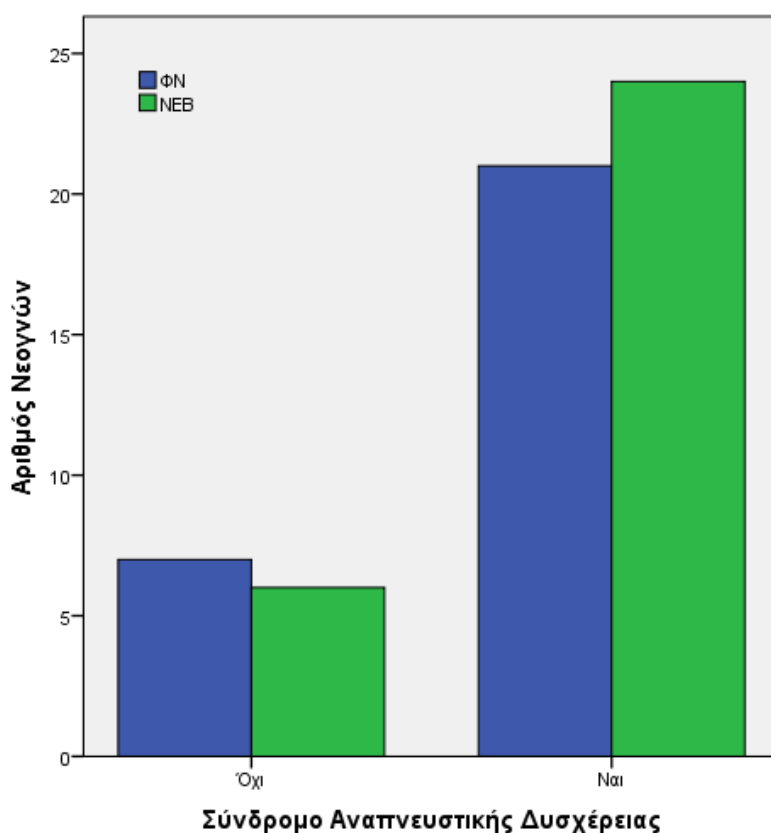


Σχήμα 7.40: Κατανομή των νεογνών με σηψαιμία στις δύο ομάδες νεογνών

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 δύο 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

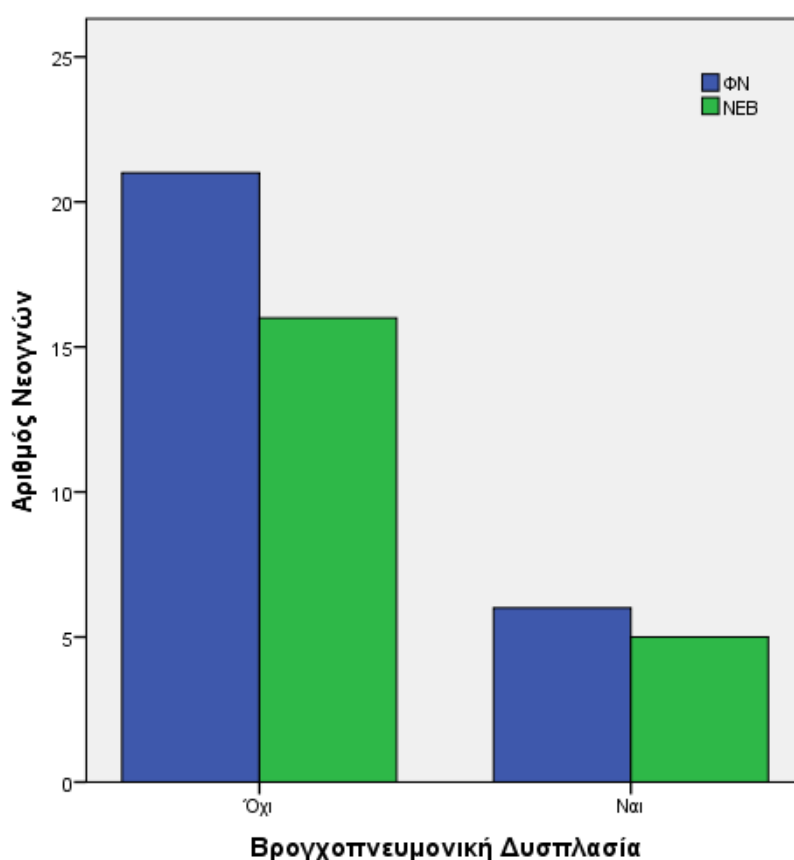


Σχήμα 7.41: Κατανομή των νεογνών με Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ΣΑΔ) στις δύο ομάδες νεογνών

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

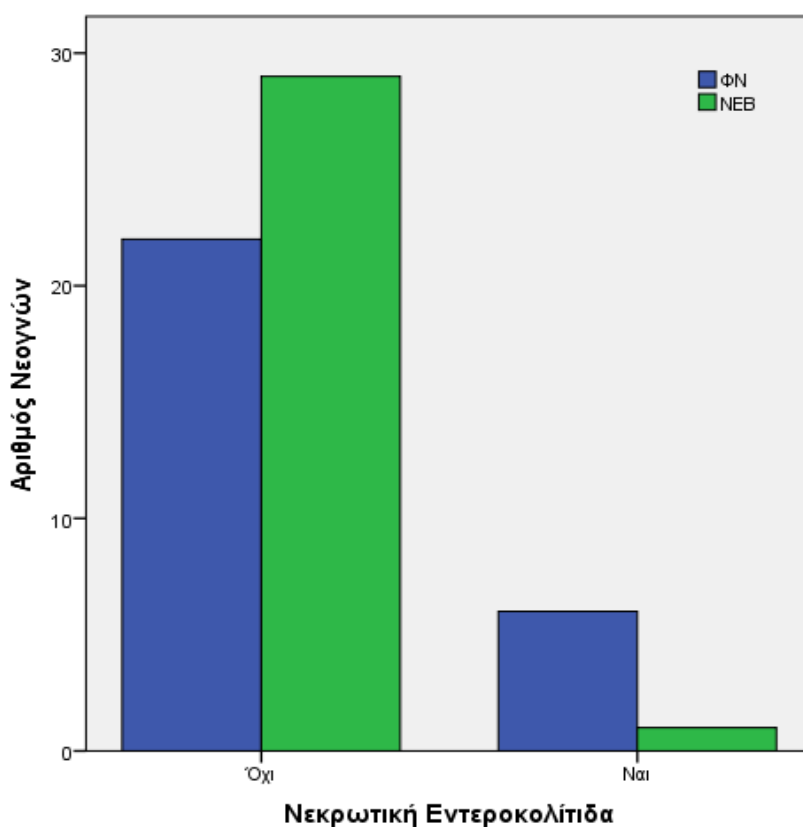


Σχήμα 7.42: Κατανομή των νεογνών με Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία (ΒΠΔ) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ στις δύο ομάδες νεογνών

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

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

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

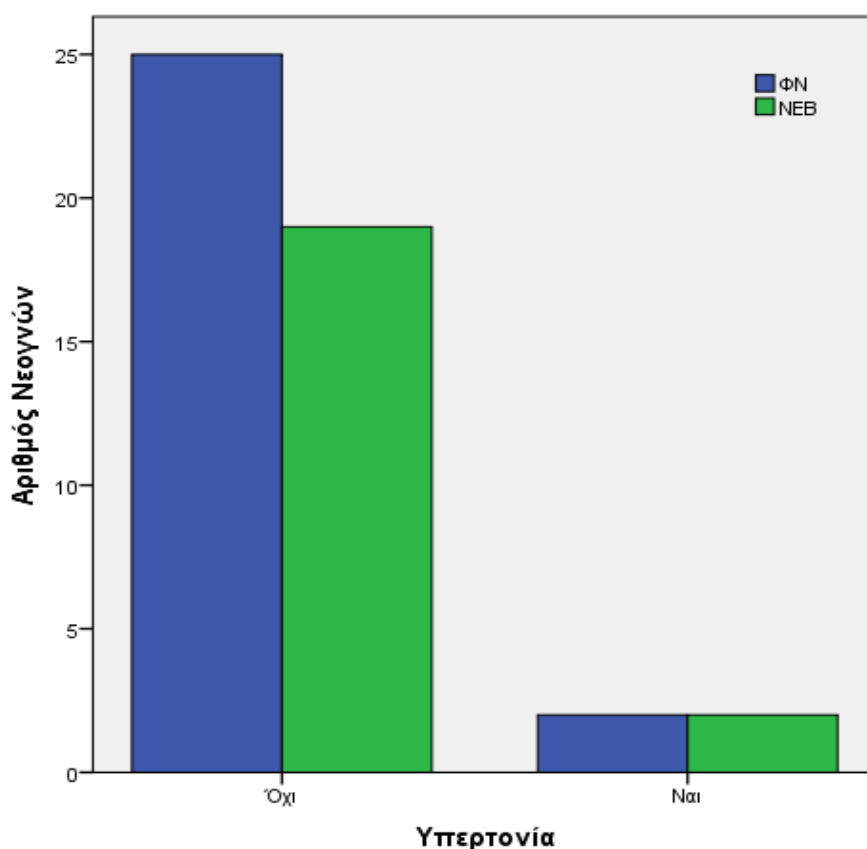


Σχήμα 7.43: Κατανομή του αριθμού των νεογνών που ανέπτυξαν Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα (NEK) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη MENN στις δύο ομάδες νεογνών

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

Πίνακας 7.42: Κατανομή του αριθμού των νεογνών που διεγνώστηκαν με υπέρτονία κατά την έξοδο τους από τη MENN στις δύο ομάδες νεογνών

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

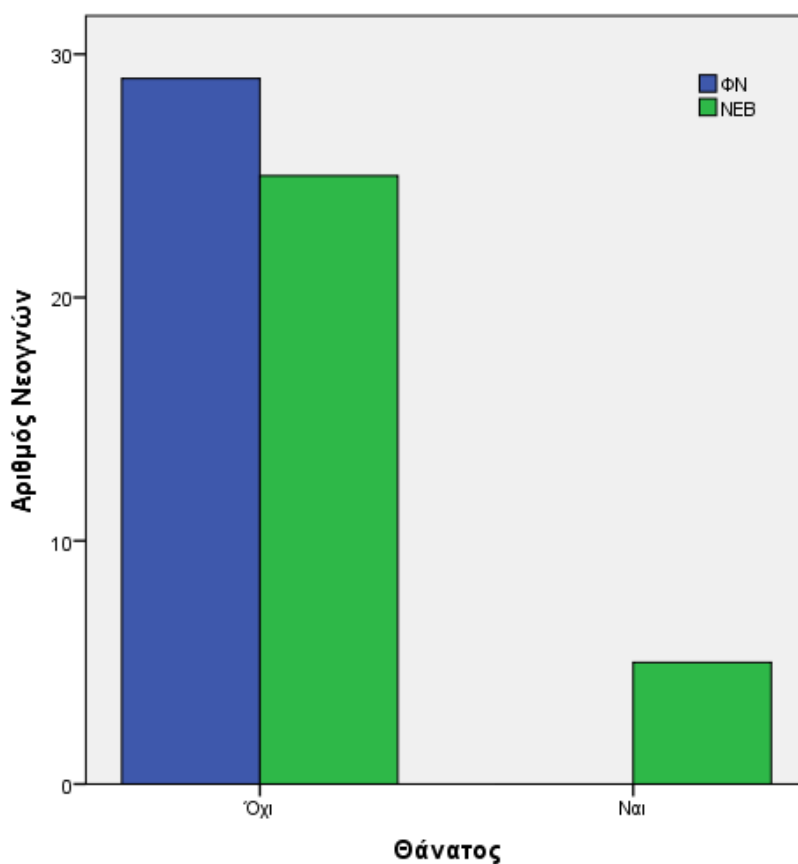


Σχήμα 7.44: Κατανομή του αριθμού των νεογνών που διεγνώστηκαν με υπέρτονία κατά την έξοδο τους από τη MENN στις δύο ομάδες νεογνών

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 NEB παρατηρήθηκαν 5 θάνατοι. Η διαφορά αυτή μεταξύ των ΦΝ και των NEB 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
NEB	29	24	5

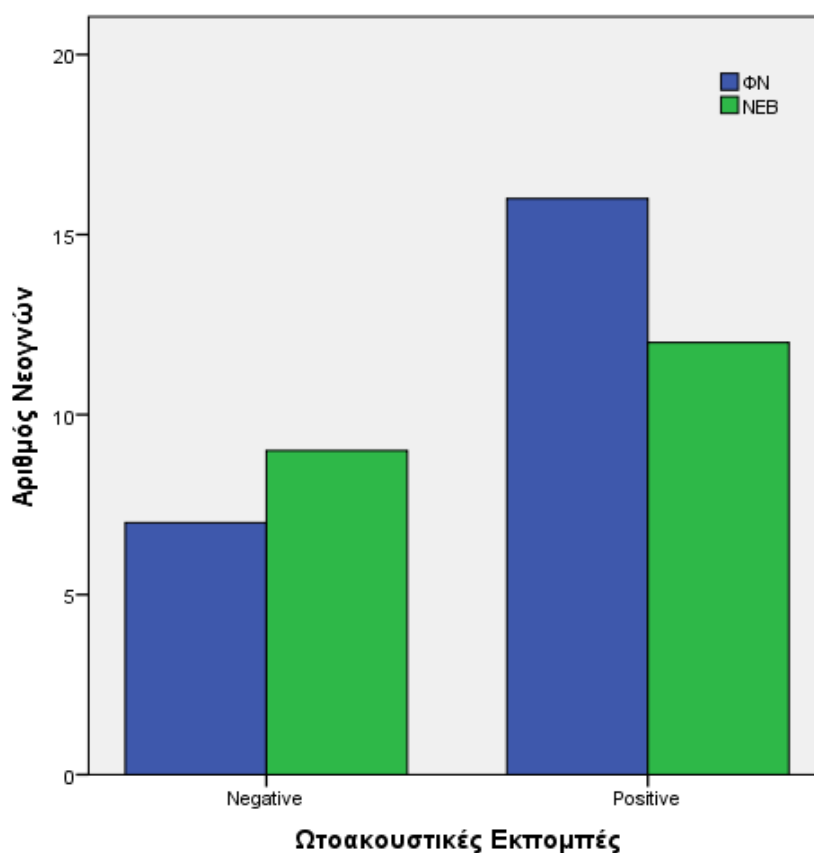


Σχήμα 7.45: Κατανομή του αριθμού των θανάτων στις δύο ομάδες νεογνών

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

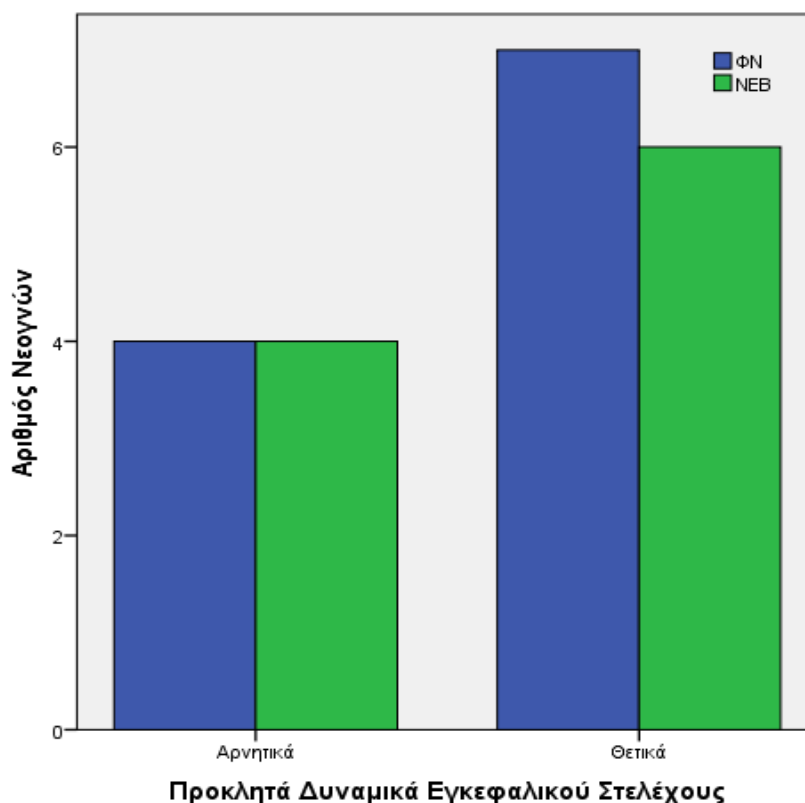


Σχήμα 7.46: Κατανομή του αριθμού των νεογνών με αρνητικές ωτοακουστικές εκπομπές στις δύο ομάδες νεογνών

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 δύο 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

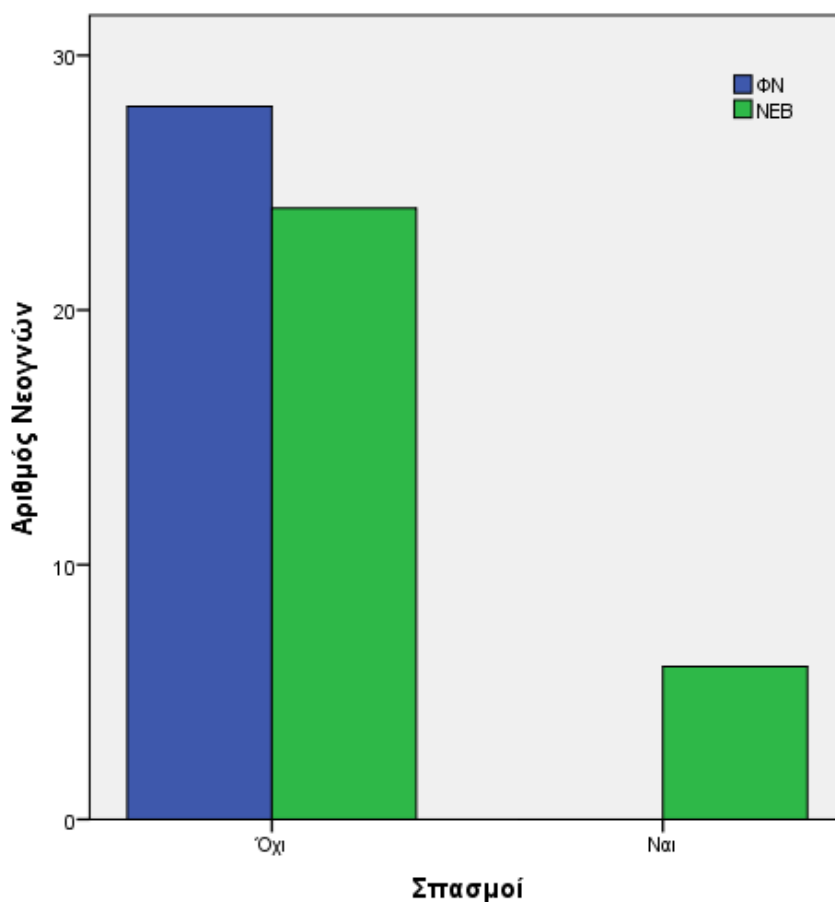


Σχήμα 7.47: Κατανομή του αριθμού των αρνητικών ακουστικών προκλητών δυναμικών εγκεφαλικού στελέχους στις δύο ομάδες νεογνών

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

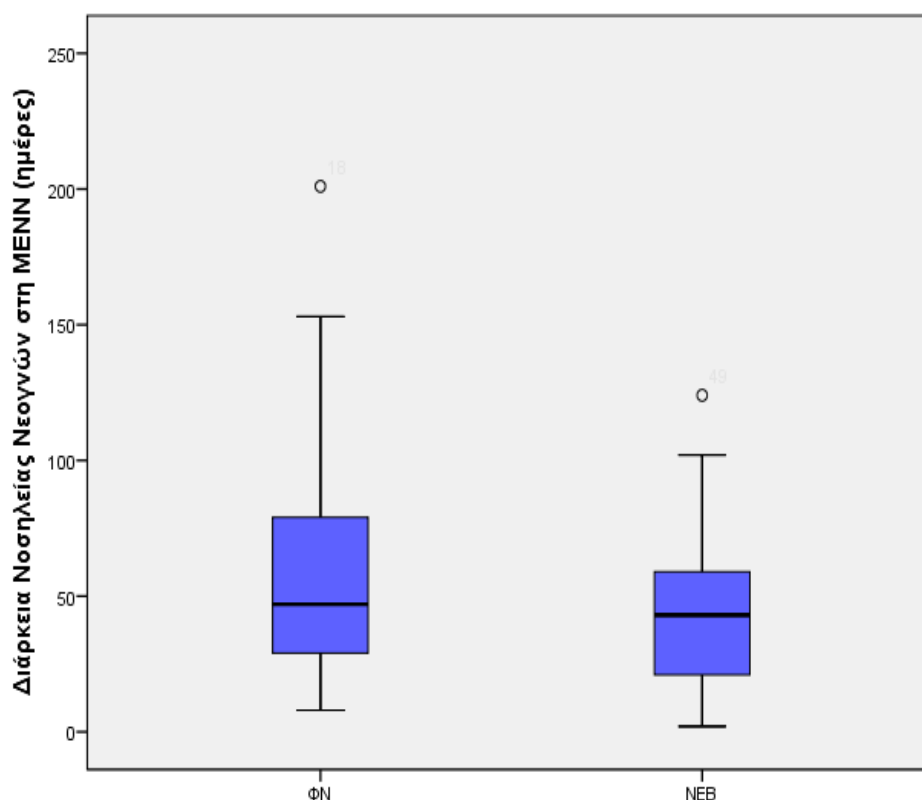


Σχήμα 7.48: Κατανομή του αριθμού των νεογνών που εμφάνισαν σπασμούς κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ στις δύο ομάδες

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 MENN**, στις δυο ομάδες. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΦΝ και των ΝΕΒ ως προς τη διάρκεια νοσηλείας τους στη MENN ($p=0,089$).

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

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



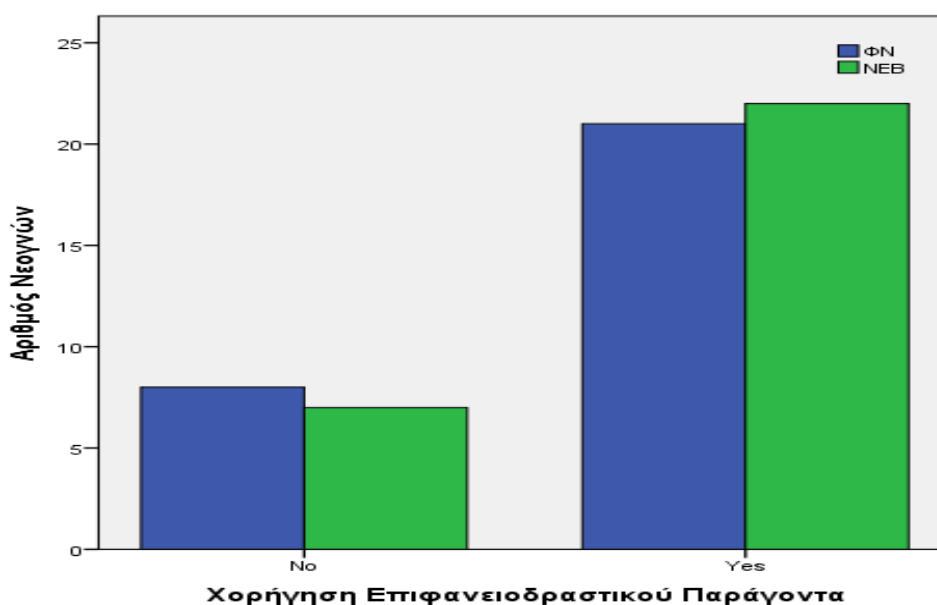
Σχήμα 7.49: Box-plot της διάρκειας νοσηλείας των νεογνών των δυο ομάδων στη MENN (σε ημέρες). Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25^ο - 75^ο εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

7.5 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

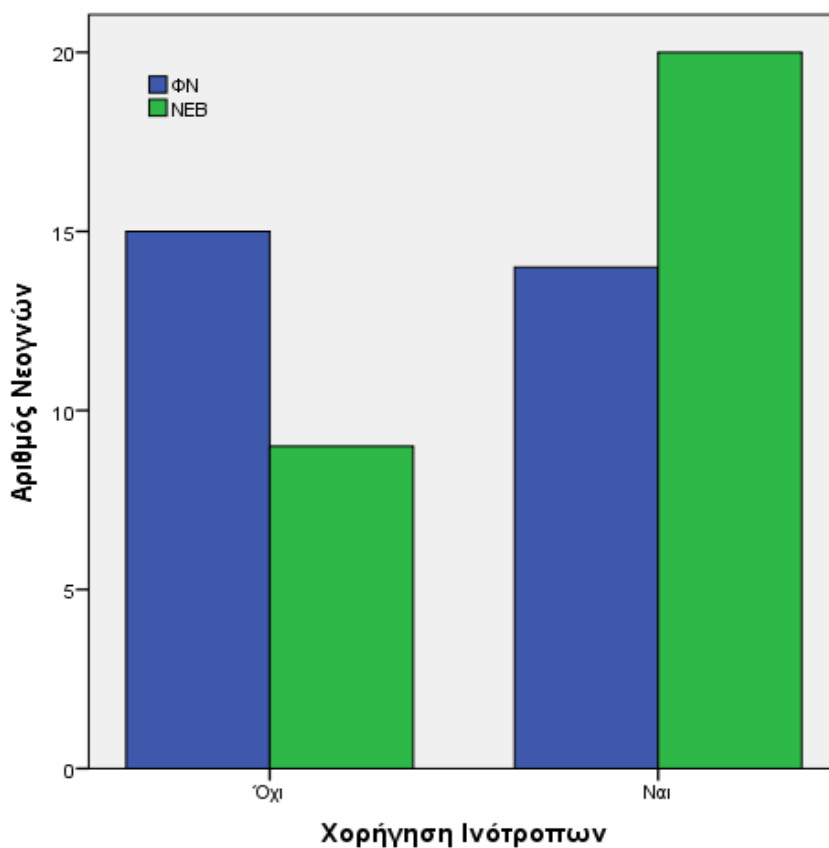


Σχήμα 7.50: Κατανομή της συχνότητας χορήγησης επιφανειοδραστικού παράγοντα στις δυο ομάδες νεογνών

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

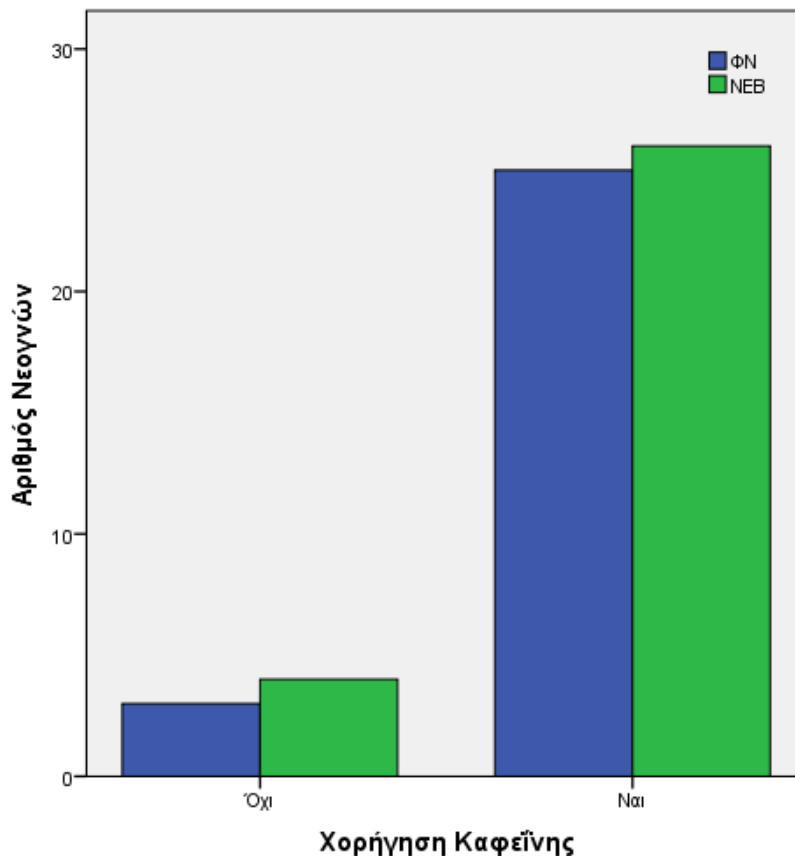


Σχήμα 7.51: Κατανομή της συχνότητας χορήγησης ινότροπων στις δύο ομάδες νεογνών

Στον Πίνακα 7.50 και στο Σχήμα 7.52 αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών που έλαβαν καφεΐνη στις δύο 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

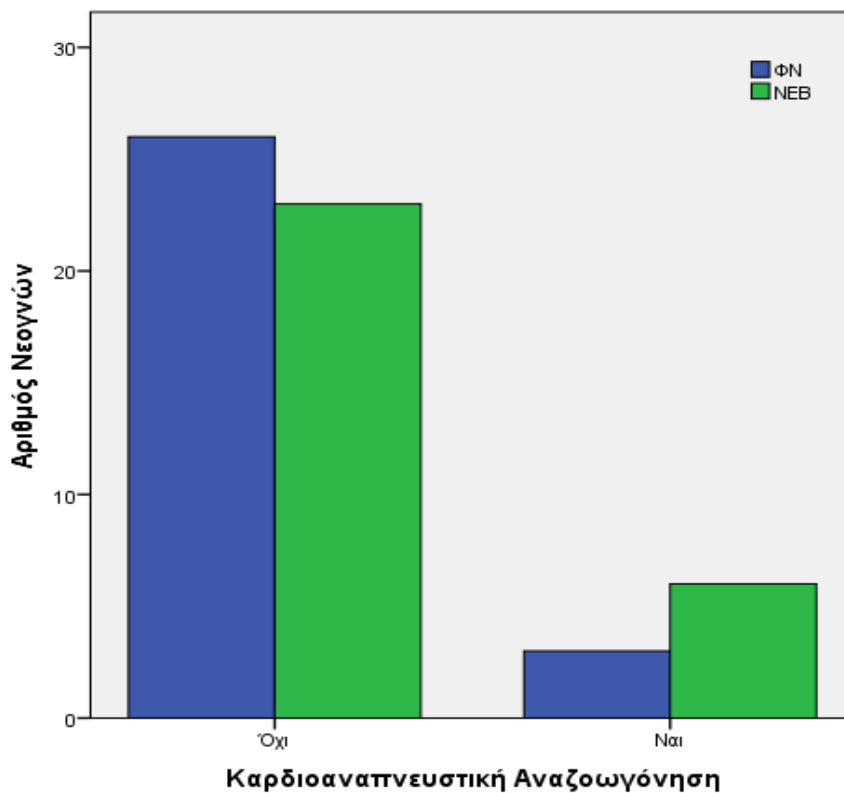


Σχήμα 7.52: Κατανομή της συχνότητας χορήγησης καφεΐνης στις δύο ομάδες νεογνών

Στον Πίνακα 7.51 και στο Σχήμα 7.53 αναφέρεται ο αριθμός των νεογνών που χρειάστηκαν καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (ΚΑΡΠΑ) αμέσως μετά τη γέννηση στις δύο 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

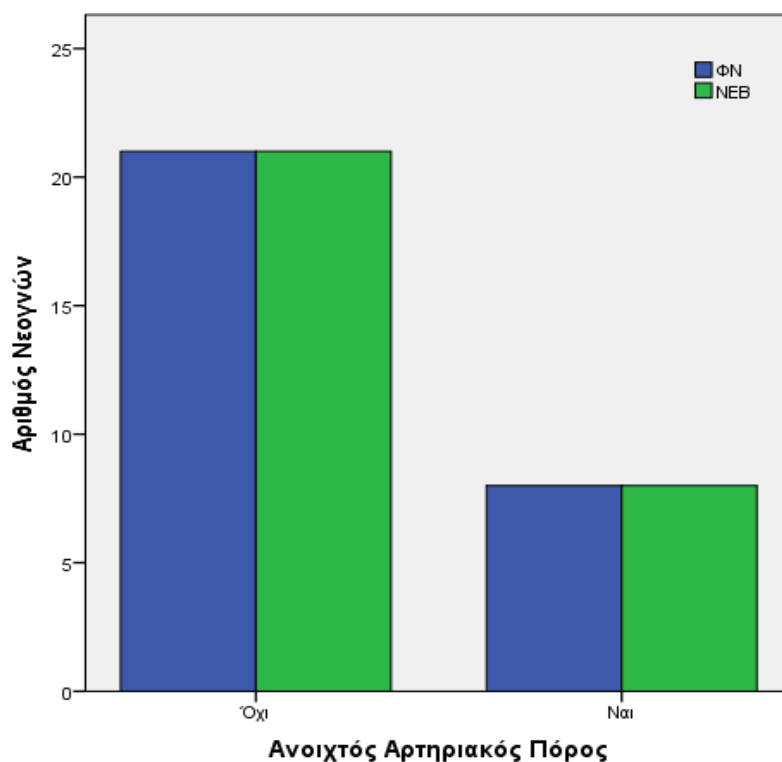


Σχήμα 7.53: Κατανομή της συχνότητας εφαρμογής ΚΑΡΠΑ αμέσως μετά τον τοκετό στις δύο ομάδες νεογνών

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

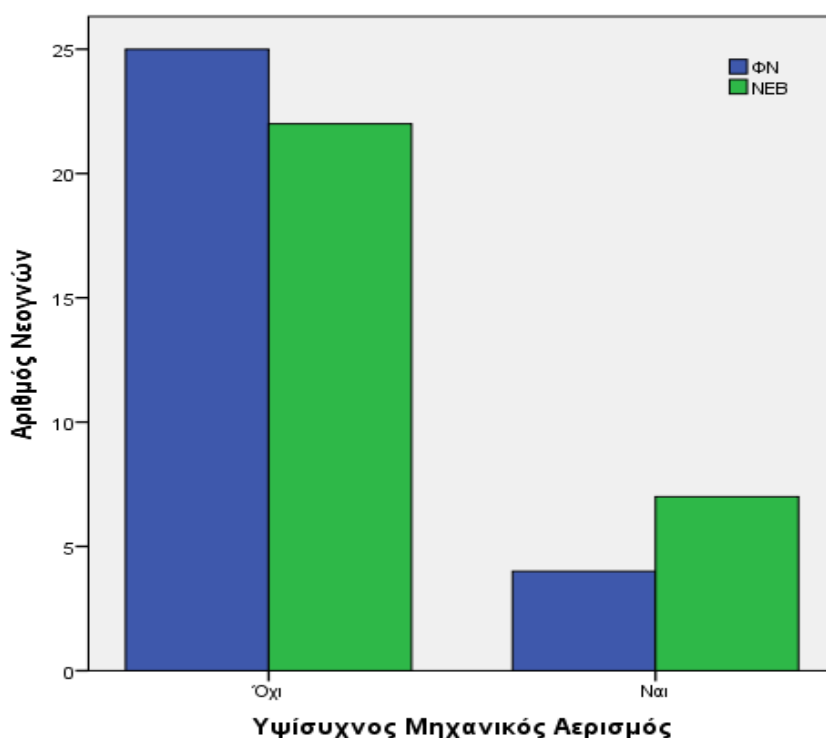


Σχήμα 7.54: Κατανομή της συχνότητας χορήγησης φαρμακευτικής θεραπείας για ανοιχτό αρτηριακό πόρο στις δύο ομάδες νεογνών

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

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

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

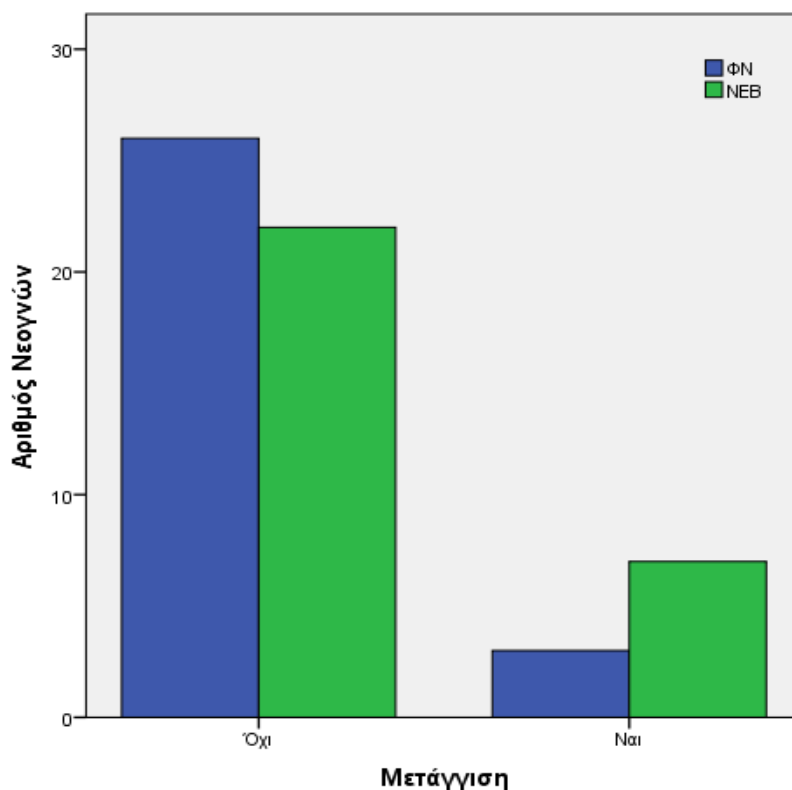


Σχήμα 7.55: Κατανομή της συχνότητας αναπνευστικής υποστήριξης με υψίσυχο μηχανικό αερισμό στις δύο ομάδες νεογνών

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 (Κ/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

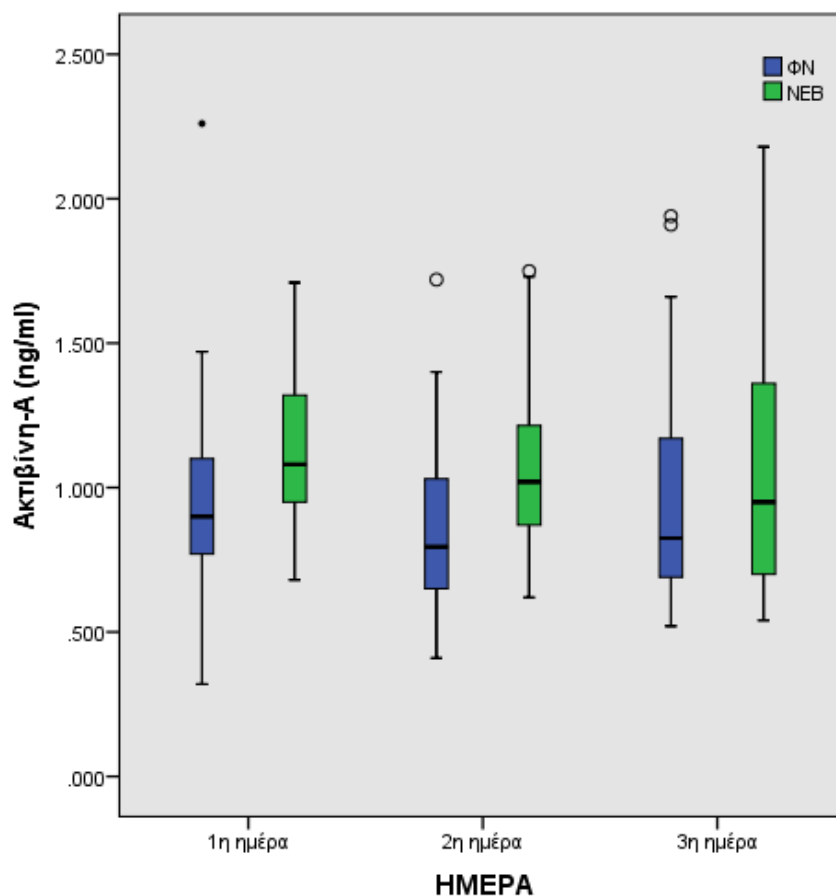
8. Αποτελέσματα

8.1 Επίπεδα της ακτιβίνης-A 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 ακτιβίνης-A (ng/ml) [Μέση Τιμή ± Σταθερά Απόκλισης, Διάμεσος Τιμή - Ενδοτεταρτημοριακό εύρος, ελάχιστο – μέγιστο] στις δύο ομάδες νεογνών (ΦΝ: Φυσιολογικά Νεογνά, NEB: Νεογνά με Εγκεφαλική Βλάβη) κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της ζωής τους.

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

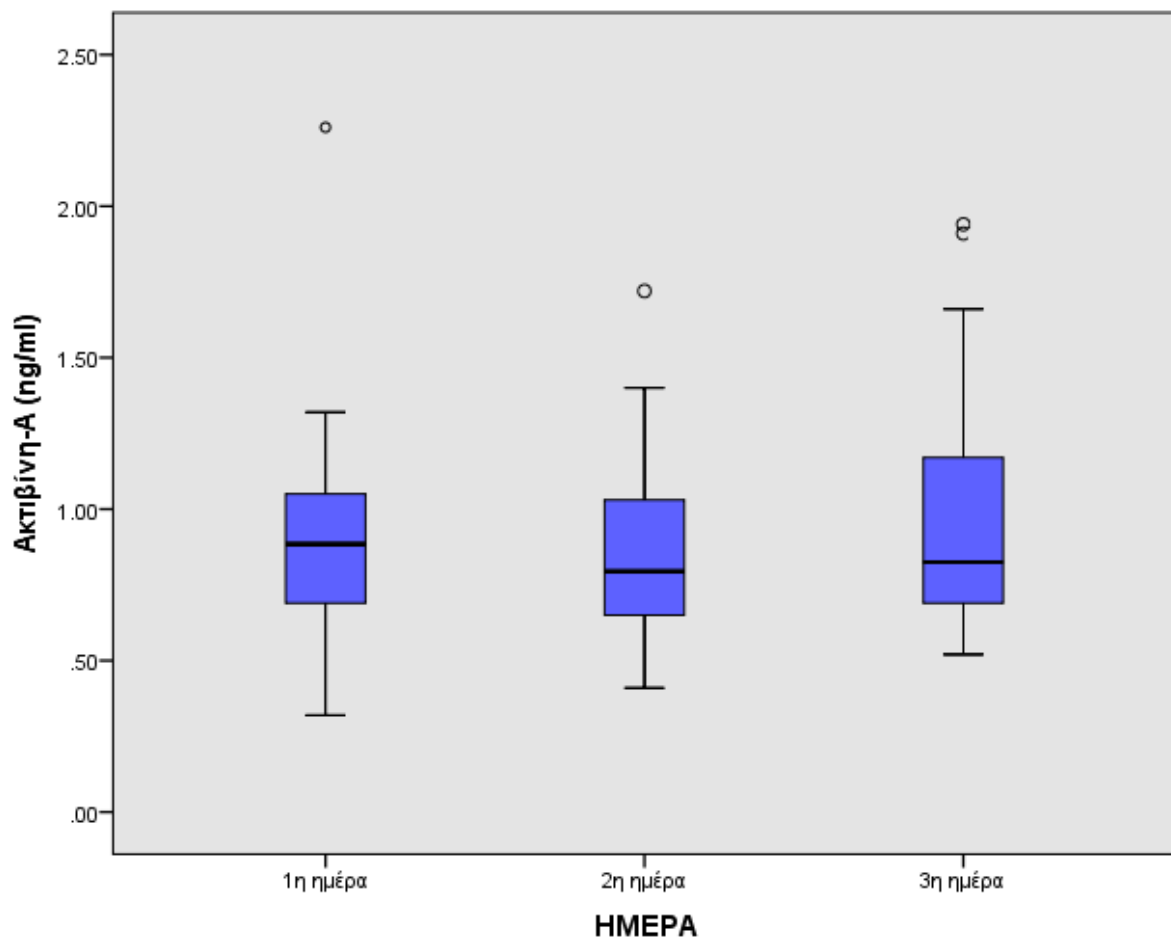
ΟΜΑΔΑ	1° ΔΕΙΓΜΑ		2° ΔΕΙΓΜΑ		3° ΔΕΙΓΜΑ	
	N	Ακτιβίνη-A (ng/ml)	N	Ακτιβίνη-A (ng/ml)	N	Ακτιβίνη-A (ng/ml)
ΦΝ	29	0,91±0,36 0,89 (0,39) (0,32-2,26)	28	0,87±0,31 0,79 (0,4) (0,41-1,72)	27	0,97±0,38 0,82 (0,5) (0,52-1,94)
NEB	29	1,11±0,28 1,06 (0,44) (0,68-1,71)	27	1,06±0,29 1,02 (0,36) (0,62-1,75)	27	1,06±0,43 0,95 (0,68) (0,54-2,18)



Σχήμα 8.1: Box Plot των συγκεντρώσεων της **ακτιβίνης-A (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 ακτιβίνης-A των φυσιολογικών νεογνών, κατά τη διάρκεια των πρώτων 3^{ων} ημερών ζωής

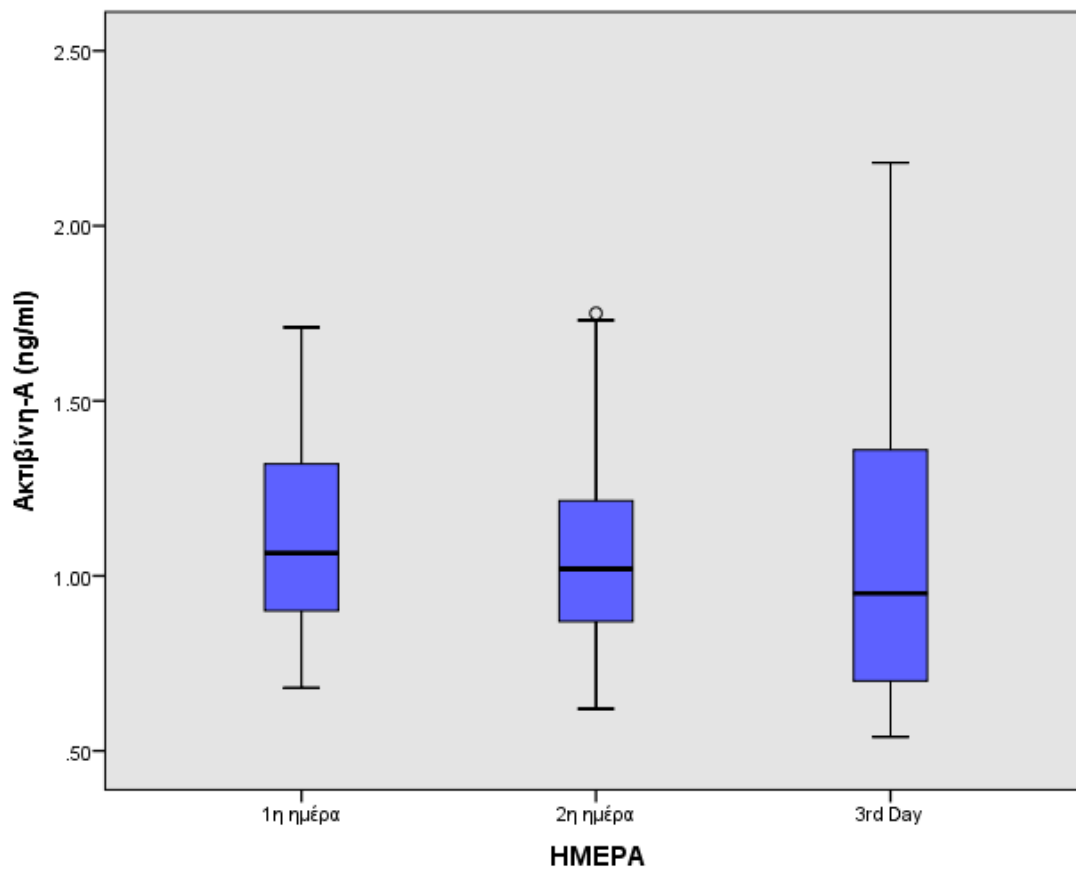
Στο **Σχήμα 8.2** παρουσιάζονται τα επίπεδα της **ακτιβίνης-A (ng/ml)** των **φυσιολογικών νεογνών** τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής. Δεν **παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά** της συγκέντρωσης της ακτιβίνης-A μεταξύ 1^{ης}, 2^{ης} και 3^{ης} ημέρας ζωής (Mann-Whitney U test).



Σχήμα 8.2: Box Plot των συγκεντρώσεων της **ακτιβίνης-A (ng/ml)** στα **φυσιολογικά νεογνά** 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).

8.3 Σύγκριση των επιπέδων της ακτιβίνης-A στα νεογνά με εγκεφαλική βλάβη κατά τη διάρκεια των 3^{ων} πρώτων ημερών ζωής

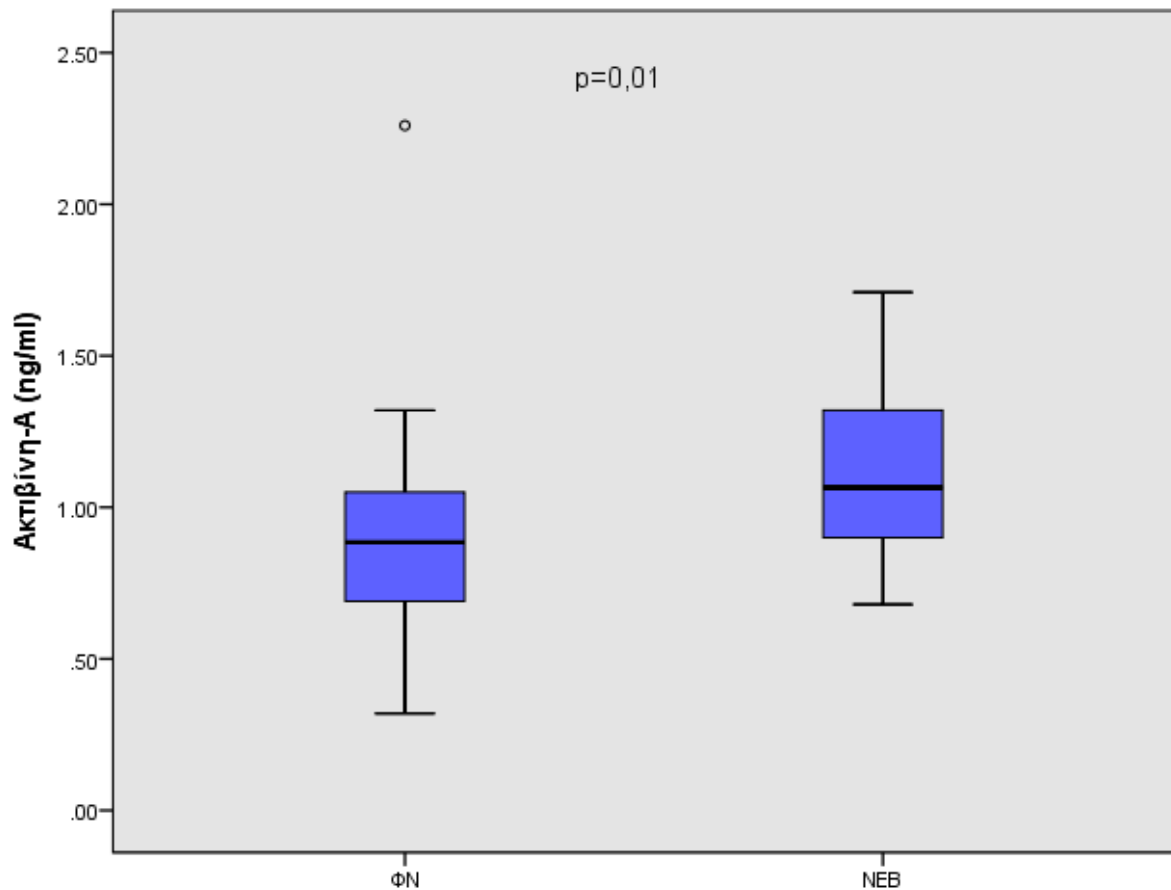
Στο Σχήμα 8.3 παρουσιάζονται τα επίπεδα της **ακτιβίνης-A (ng/ml)** των **νεογνών με εγκεφαλική βλάβη** τις πρώτες τρεις ημέρες ζωής. Δεν παρατηρήθηκε **στατιστικά σημαντική διαφορά** της συγκέντρωσης της ακτιβίνης-A μεταξύ 1^{ης}, 2^{ης} και 3^{ης} ημέρας ζωής (Mann-Whitney U test).



Σχήμα 8.3: Box Plot των συγκεντρώσεων της **ακτιβίνης-A (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 ακτιβίνης-A μεταξύ των δύο ομάδων νεογνών την 1^η ημέρα ζωής

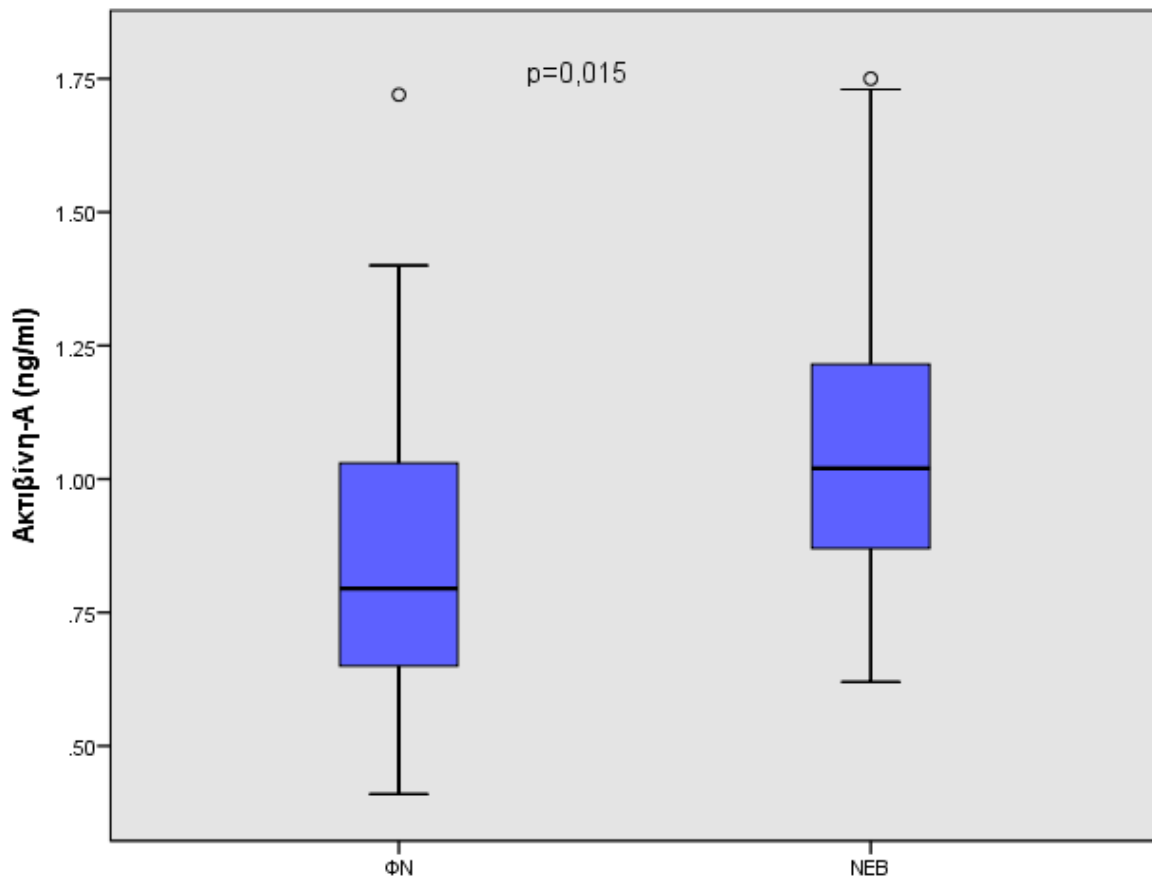
Στο Σχήμα 8.4 παρουσιάζονται τα επίπεδα της ακτιβίνης-A (ng/ml) σε κάθε ομάδα νεογνών την 1^η ημέρα ζωής, δηλαδή κατά την εισαγωγή τους στη MENN. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των συγκεντρώσεων της ακτιβίνης-A μεταξύ των φυσιολογικών νεογνών και των νεογνών που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη ($p=0,01$) (Mann-Whitney U test).



Σχήμα 8.4: Box Plot των συγκεντρώσεων της ακτιβίνης-A (ng/ml) την 1^η ημέρα ζωής (κατά την εισαγωγή των νεογνών στη MENN) 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).

8.5 Τα επίπεδα της ακτιβίνης-A στις δύο ομάδες νεογνών τη 2^η ημέρα ζωής

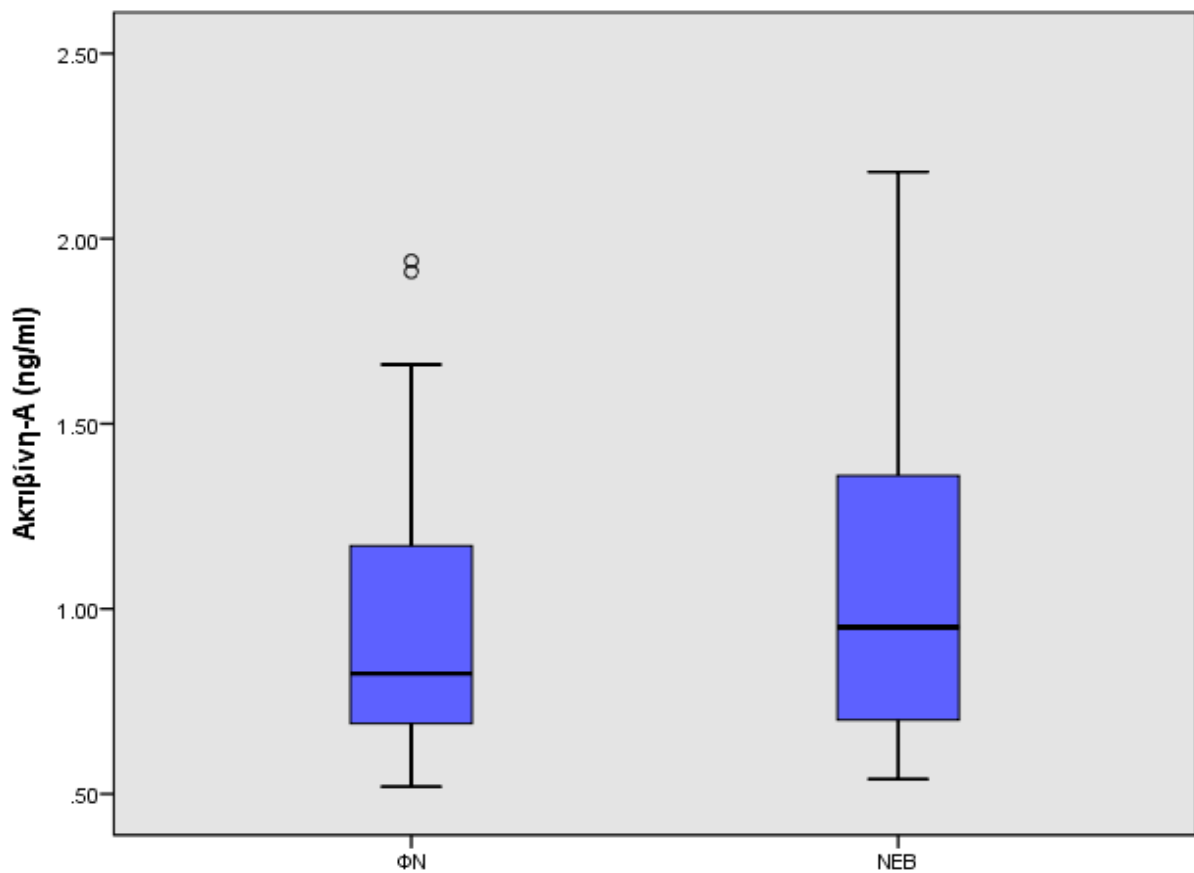
Στο **Σχήμα 8.5** παρουσιάζονται τα επίπεδα της **ακτιβίνης-A (ng/ml)** σε κάθε ομάδα νεογνών τη 2^η ημέρα ζωής των νεογνών. **Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά** των συγκεντρώσεων της ακτιβίνης-A **μεταξύ των φυσιολογικών νεογνών και των νεογνών που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη** ($p=0,015$) (Mann-Whitney U test).



Σχήμα 8.5: Box Plot των συγκεντρώσεων της **ακτιβίνης-A (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).

8.6 Τα επίπεδα της ακτιβίνης-A στις δύο ομάδων νεογνών την 3η ημέρα ζωής

Στο Σχήμα 8.6 παρουσιάζονται τα επίπεδα της ακτιβίνης-A (ng/ml) σε κάθε ομάδα νεογνών την 3^η ημέρα ζωής. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των συγκεντρώσεων της ακτιβίνης-A μεταξύ των φυσιολογικών νεογνών και των νεογνών που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη (Mann-Whitney U test).



Σχήμα 8.6: Box Plot των συγκεντρώσεων της ακτιβίνης-A (ng/ml) την 3^η ημέρα ζωής στις δύο ομάδες νεογνών. Box-plot: (οριζόντια γραμμή: διάμεσος τιμή, box: 25° - 75° εκατοστημόριο, κάτω - άνω κάθετη γραμμή: ελάχιστο – μέγιστο, κουκίδες: ακραίες τιμές).

8.7 Ανάλυση Υποομάδων Νεογνών

Όπως έχει προαναφερθεί, 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 I βαθμού και μόνο ένα είχε II βαθμού. Από τα 12 νεογνά που ανέπτυξαν ΕΑ, τα 8 παρουσίασαν II-IV 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 II-IV 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 8.2 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 8.2: 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
HCO ₃ 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
Ακτιβίνη - Α 1 ^ο Δείγμα, ng/ml	0,91±0,36	1.07±0,27	1,17±0,31	ΦΝ-ΕΑ: 0.043
Ακτιβίνη – Α 2 ^ο Δείγμα, ng/ml	0,87±0,31	0,99±0,28	1,15±0,29	ΦΝ-ΕΑ: 0.014

8.7.2 Σύγκριση της υποομάδας με νεογνικό θάνατο με όλα τα υπόλοιπα νεογνά

Στον **Πίνακα 8.3** 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 8.3: 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
Argar score < 7 στο 1 ^ο λεπτό ζωής, n (%)	5 (9)	3 (60)	0,05
Argar 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
Argar 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
HCO ₃ εισαγωγής, mmol/L	20±3	14±4	0,007
Διάρκεια νοσηλείας, ημέρες	58±40	9±7	0,001
Ακτιβίνη – A 3 ^ο Δείγμα, ng/ml	0,97±0,38	1.66±0,45	0,02

8.7.3 Σύγκριση της υποομάδας με εξαιρετικά δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα 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 με εξαιρετικά δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα (νεογνικός θάνατος ή εγκεφαλική αιμορραγία II-IV βαθμού, ΔΠΑ) 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 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
Ινóτροπα, n (%)	26 (52)	8 (100)	0,012
ΚΑΡΠΑ, n (%)	5 (10)	4 (50)	0,004
Αpgar score < 7 στο 1 ^ο λεπτό, n (%)	9 (18)	5 (63)	0,006
Αpgar 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
Αpgar score στο 1 ^ο λεπτό	8 (2)	5 (4)	0,009
Αpgar 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
HCO ₃ 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
Ακτιβίνη - A 2 ^ο Δείγμα, ng/ml	0,93±0,29	1,22±0,33	0,044
Ακτιβίνη - A 3 ^ο Δείγμα, ng/ml	0,97±0,37	1,43±0,51	0,037

8.7.4 Προγνωστική αξία της ακτιβίνης-A

Με βάση τα αποτελέσματα της ανωτέρω στατιστικής ανάλυσης, έγινε διερεύνηση της προγνωστικής ικανότητας της ακτιβίνης A ως προς την εγκεφαλική βλάβη στα πρόωρα νεογνά με τη μέθοδο της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης. 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 προγνωστικοί δείκτες αξιολογήθηκαν η συγκεντρώση της ακτιβίνης A τις πρώτες 3 ημέρες ζωής των νεογνών. Στον Πίνακα 8.5 παρουσιάζονται οι συντελεστές (B_i) του μοντέλου, καθώς και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητάς τους.

Πίνακας 8.5: Συντελεστές (B_i) και επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p) του μοντέλου λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την πρόγνωση της εγκεφαλικής βλάβης στα πρόωρα νεογνά.

ΔΕΙΚΤΗΣ	B _i	S.E.	95% C.I.	p
Ακτιβίνη A 2 ^η ημέρα	2,193	1,032	1,185 – 67,748	0,034
Constant (Σταθερά)	-2,073	1,024		0,043

Με βάση αυτούς τους συντελεστές το μοντέλο πρόγνωσης είναι το εξής:

- $P = -2,073 + 2,193 * [\text{ακτιβίνης A}]$, όπου P η πιθανότητα του συγκεκριμένου νεογνού να αναπτύξει εγκεφαλική βλάβη.

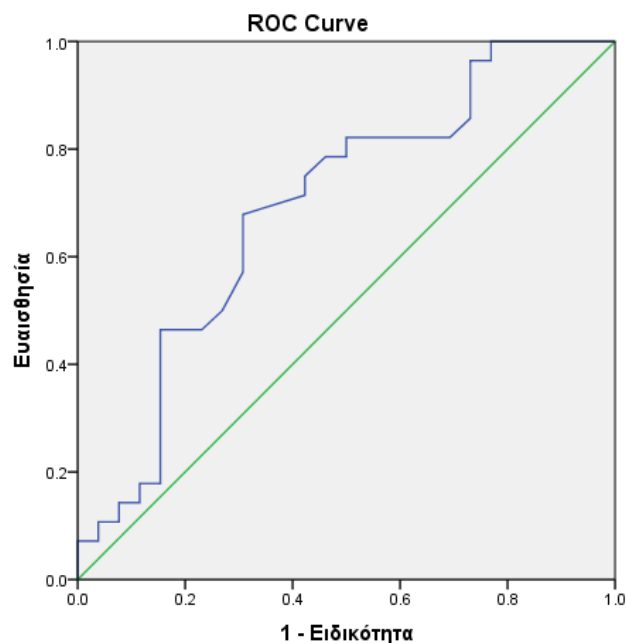
Το μοντέλο πρόγνωσης αποδείχτηκε στατιστικά σημαντικό (p=0,022) έχοντας ευαισθησία της τάξης του 70,4% και ειδικότητα 69,2% για cut off όριο πιθανότητας ανάπτυξης εγκεφαλικής βλάβης 50%.

Στον Πίνακα 8.6 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά της καμπύλης ROC της συγκέντρωσης της ακτιβίνης A στον ορό των πρόωρων νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη MENN ως προς την πρόγνωση της ανάπτυξης εγκεφαλικής βλάβης.

Πίνακας 8.12: Χαρακτηριστικά της καμπύλης ROC της συγκέντρωσης της ακτιβίνης A στον ορό των νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη MENN ως προς την πρόγνωση του εξαιρετικά δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος

Περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC	S.E.	95% C.I.	p value
0,692	0,073	0,549 – 0.836	0,015

Στο Σχήμα 8.7 παρουσιάζεται η καμπύλη ROC της προγνωστικής αξίας της συγκέντρωσης της ακτιβίνης A στον ορό των πρόωρων νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη MENN ως προς την εγκεφαλική βλάβη.



Σχήμα 8.7: Καμπύλη ROC της προγνωστικής αξίας της συγκέντρωσης της ακτιβίνης A στον ορό των πρόωρων νεογνών κατά την εισαγωγή τους στη MENN ως προς την εγκεφαλική βλάβη.

Με βάση τα αναλυτικά χαρακτηριστικά της καμπύλης παρατηρήθηκε ότι με όριο τα 0,61 ng/ml η ακτιβίνη Α ορού επιδεικνύει 100% ευαισθησία και 33,1% ειδικότητα για την πρόβλεψη ανεπιθύμητης νεογνικής έκβασης ενώ με όριο τα 1,725 ng/ml, 7,1% ευαισθησία και 100% ειδικότητα.

Ως εκ τούτου, η συγκέντρωση της ακτιβίνης Α στον ορό των πρόωρων νεογνών κατά τη δεύτερη ημέρα ζωής, παρουσιάζει οριακά ικανοποιητική προγνωστική αξία.

9. Συζήτηση – Συμπεράσματα – Προοπτικές

9.1. Συζήτηση

Σήμερα, πολλά φάρμακα δείχνουν να έχουν νευροπροστατευτικές ιδιότητες. Δυστυχώς όμως, ακόμα κανένα από αυτά δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό σε κλινικές δοκιμές και αυτό αποδίδεται στην έλλειψη θεραπευτικών παρεμβάσεων και κατάλληλων βιοχημικών δεικτών παρακολούθησης του ΚΝΣ, καθώς οι περισσότεροι περιπλέκονται με την ετερογένεια των ποικίλων μορφών νευρωνικού τραυματισμού πριν την εμφάνιση κλινικής συμπτωματολογίας^[63].

Επιπρόσθετα, ακόμα δεν έχει υπάρξει κάποιο αποτελεσματικό προγνωστικό μοντέλο το οποίο να είναι ικανό να ανιχνεύει έγκαιρα κάποιο τύπο ή βαθμό εγκεφαλικής βλάβης στη νεογνική περίοδο^[63]. Η μαγνητική τομογραφία θεωρείται ως το “gold standard” για τη διάγνωση της εγκεφαλικής βλάβης καθώς προσδιορίζει με ακρίβεια τον βαθμό της, έχει όμως περιορισμένη ευαισθησία κατά τις πρώτες ημέρες ζωής, όπου το χρονικό αυτό πλαίσιο θεωρείται μια κρίσιμη περίοδος για τη λήψη θεραπευτικών παρεμβάσεων. Οι βιοδείκτες οι οποίοι μπορούν να μετρηθούν σε βιολογικά υγρά από τις πρώτες ώρες έως και μέρες ζωής, θα μπορούσαν να παρέχουν προηγμένες προγνωστικές πληροφορίες για την καθοδήγηση της

διαχείρισης αυτών των νεογνών^[64]. Η έκκριση της **ακτιβίνης-A** φαίνεται να αντιπροσωπεύει οξείες νευρωνικές βλάβες διαφόρων προελεύσεων, αν και η αυξημένη έκφραση της δεν έχει γίνει ακόμη πλήρως κατανοητή. Σύμφωνα με περιορισμένα ερευνητικά δεδομένα, η συγκέντρωσή της σε διάφορα βιολογικά υγρά νεογνών είναι αυξημένη στα πρώιμα στάδια υποξικής και αιμορραγικής εγκεφαλικής βλάβης^[68, 73, 74]. Ο συγκεκριμένος βιοδείκτης φαίνεται ότι θα μπορούσε να είναι ιδανικός ως προς την έγκαιρη ανίχνευση νεογνών υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη εγκεφαλικής βλάβης με σκοπό την πρώιμη παρέμβαση για αποφυγή του εγκεφαλικού τραυματισμού^[65].

Στην παρούσα μελέτη, **φάνηκε ότι τα επίπεδα της ακτιβίνης-A στον ορό πρόωρων νεογνών με ΗΚ <34 εβδομάδων, τα οποία εκδήλωσαν εγκεφαλική βλάβη τα πρώτα τρία 24ωρα ζωής**, είναι σημαντικά αυξημένα κατά το πρώτο και δεύτερο 24ωρο ζωής ($p < 0,01$ και $p = 0,015$ αντίστοιχα), σε σύγκριση με εκείνα των νεογνών της ομάδας ελέγχου (control group), στα οποία δεν εντοπίστηκαν σημεία εγκεφαλικής βλάβης. Φαίνεται ότι η ακτιβίνη-A θα μπορούσε να είναι ένας πρώιμος βιοδείκτης όπου οι αυξημένες συγκεντρώσεις του θα μπορούν να υποδηλώνουν εγκεφαλική βλάβη από το πρώτο κιάλας 24ωρο όπου παθολογικά ακτινολογικά ευρήματα ακόμα απουσιάζουν.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με αυτά των Florio et al.^[72], οι οποίοι μελέτησαν πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης μεταξύ 26-36 εβδομάδων και βρήκαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα ακτιβίνης-A στο πλάσμα ομφαλικού φλεβικού αίματος σε νεογνά με σημεία περιγεννητικής υποξίας σε σχέση με μη υποξικά πρόωρα νεογνά. Επίσης, στη μελέτη αυτή όπως και στη δική μας, η σύγκριση μεταξύ παθολογικών νεογνών και μη, ως προς τα μητρικά χαρακτηριστικά δεν εντόπισε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων.

Σε άλλη μελέτη των Florio et al.^[75], όπου μελετήθηκαν τα επίπεδα της ακτιβίνης-A σε πλάσμα ομφαλικού αρτηριακού αίματος σε νεογνά με ηλικία κύησης ≤ 32 εβδομάδων, φάνηκε ότι τα επίπεδα της ακτιβίνης ήταν σημαντικά υψηλότερα στα νεογνά όπου ανέπτυξαν εγκεφαλική αιμορραγία σε σχέση με υγιή νεογνά. Η συγκεκριμένη έρευνα έδειξε 100% ευαισθησία και 88% ειδικότητα αν θεωρηθεί ως ο μόνος δείκτης για την πρόβλεψη υποξικών ισχαιμικών εγκεφαλικών βλαβών σε πρόωρα νεογνά. Η ίδια ερευνητική ομάδα, το 2010^[66] υπέδειξε την ακτιβίνη-A ως διαγνωστικό τεστ για την

ΥΙΕ αφού τα επίπεδα της βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα σε αρτηριακό ομφαλικό αίμα νεογνών με ΗΚ >36 εβδομάδων τα οποία ανέπτυξαν ΥΙΕ τις πρώτες ημέρες ζωής σε σχέση με υγιή νεογνά. Οι Fiala et al.^[67], κατέληξαν και αυτοί σε ίδια συμπεράσματα, δηλαδή ότι υψηλότερα επίπεδα ακτιβίνης-A σε ομφαλικό αρτηριακό αίμα αίμα σχετίζονται με νεογνά που έχουν υποστεί περιγεννητική υποξία.

Σε άλλη έρευνα των Abdel Wahed et al.^[76], η ακτιβίνη ορού Α αξιολογήθηκε σε πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης <34 εβδομάδων εντός των πρώτων 24 ωρών ζωής και έδειξε ότι στα νεογνά με ΕΑ τα επίπεδα ήταν σημαντικά αυξημένα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, εύρημα που ανευρέυθηκε ομοίως από τους Elfarargy et al.^[77], σε νεογνά όμως με ηλικία κύησης μεταξύ 28-39 εβδομάδων. Οι Abdel Wahed et al.^[76], παρατήρησαν επίσης θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της ακτιβίνης-A στον ορό και της σοβαρότητας του βαθμού της ΕΑ. Όπως και στην παρούσα μελέτη, έτσι και σε αυτή των Abdel Wahed et al.^[76], δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της ακτιβίνης-A και της ηλικίας κύησης ή του βάρους γέννησης.

Σε πρόσφατη έρευνα των Shahid et al.^[78], οι οποίοι προσπάθησαν να συσχετίσουν τα επίπεδα της ακτιβίνης σε μετρήσεις, διαφορετικών βιολογικών υγρών (αμνιακό υγρό, ομφαλικό αίμα και περιφερικό φλεβικό αίμα 3^{ου} 24ώρου) από νεογνά με εγκεφαλική βλάβη (πολλαπλών μορφών) και νεογνά χωρίς εγκεφαλική βλάβη, φαίνεται να κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι και στα τρία δείγματα των διαφορετικών βιολογικών υγρών υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τον βαθμό σοβαρότητας της εγκεφαλικής βλάβης. Πιο συγκεκριμένα τα νεογνά με σοβαρού βαθμού εγκεφαλική βλάβη είχαν υψηλότερα επίπεδα ακτιβίνης-A και στις τρεις αυτές διαδοχικές μετρήσεις και τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά.

Καταληκτικά, η έρευνα μας, πέρα από κάποια πλεονεκτήματα που είχε, όπως η προοπτική διαχρονική μεθοδολογία της με επαναλαμβανόμενα δείγματα και σαφώς η καθορισμένη παθολογία εγκεφαλικής βλάβης στην ομάδα των ασθενών (νεογνά με ΠΛ ή ΕΑ), είχε και κάποιους περιορισμούς. Ένας από αυτούς τους περιορισμούς ήταν ο εξαιρετικά μικρός αριθμός των νεογνών που συμμετείχαν και ανέπτυξαν κάποιο ανεπιθύμητο περιγεννητικό αποτέλεσμα, όπως ο θάνατος ή ΕΑ II-IV βαθμού. Επίσης, τα νεογνά από την ομάδα των ασθενών που είχαν αναπτύξει ΕΑ, τα

περισσότερα ταξινομήθηκαν ως μέτριου ή υψηλού βαθμού ενώ αυτά που είχαν αναπτύξει ΠΛ συνηθέστερα οι βλάβες ήταν χαμηλού βαθμού.

Ωστόσο, πέρα από τον μικρό αριθμό νεογνών που έλαβαν μέρος στην μελέτη, τον εξαιρετικά μειωμένο αριθμό πρόωρων νεογνών με ανεπιθύμητο περιγεννητικό αποτέλεσμα και τη διαφορά ως προς τον βαθμό σοβαρότητας των νεογνών στην ομάδα των ασθενών (ΠΛ:ΕΑ), η ακτιβίνη-A ανιχνεύτηκε σε όλα τα νεογνά με εγκεφαλική βλάβη και τα επίπεδα της μάλιστα ήταν αυξημένα σε σχέση με τα νεογνά μάρτυρες και στατιστικά σημαντικά στα δύο από τα τρία 24ωρα που μελετήθηκαν.

Επίσης, ακόμα, δεν έχει καθοριστεί ποιο θα ήταν το πιο αξιόπιστο βιολογικό υγρό μέσα από το οποίο θα μπορούσαμε να πάρουμε τις πιο έγκυρες απαντήσεις σε σχέση με την νευρωνική κατάσταση του νεογνού. Τα επίπεδα της ουσίας στο αίμα το οποίο και επιλέξαμε, θα ήταν το ιδανικότερο αφού είναι ένα βιολογικό υγρό το οποίο μπορεί να προσφέρει εύκολα και γρήγορα αποτελέσματα χωρίς να προσφέρει περαιτέρω δυσφορία στο νεογνό, μιας και η ανάλυση μπορεί να γίνει παράλληλα με άλλες εξετάσεις ρουτίνας.

Η ακτιβίνη-A είναι μια ουσία η οποία ακόμα βρίσκεται σε πειραματικό στάδιο ως προς την πρόγνωση της εγκεφαλικής βλάβης. Ο αριθμός των κλινικών ερευνών όπου έχουν μελετήσει τα επίπεδα της ουσίας σε βιολογικά υγρά νεογνών με εγκεφαλική βλάβη είναι αρκετά περιορισμένος για αυτό και απαιτείται εκτενέστερη έρευνα σε ομάδες νεογνών με μεγαλύτερο αριθμό έως ότου να θεωρηθεί ένας αξιόπιστος βιοδείκτης ^[65]. Οι λιγοστές δημοσιευμένες μελέτες που υπάρχουν μέχρι σήμερα σε παγκόσμιες βάσεις δεδομένων και οι οποίες έχουν μελετήσει τα επίπεδα της ακτιβίνης-A σε πρόωρα νεογνά με εγκεφαλική βλάβη, (σε οποιοδήποτε βιολογικό υγρό) συμφωνούν και υποστηρίζουν τα αποτελέσματα που προέκυψαν μέσα από την δική μας μελέτη. Η μελέτη αυτή είναι άλλη μια έρευνα η οποία έρχεται να ενισχύσει και να υποστηρίξει το σενάριο πως η ακτιβίνη-A κατά πάσα πιθανότητα είναι ένας βιοδείκτης ικανός να συνεισφέρει στην έγκαιρη ανίχνευση πρόωρων νεογνών με κίνδυνο να αναπτύξουν εγκεφαλική βλάβη, μειώνοντας ή και προλαμβάνοντας έτσι, τα δυσμενή νευροαναπτυξιακά επακόλουθα που μπορεί να κοστίσει ο εγκεφαλικός τραυματισμός κατά την πρώιμη νεογνική περίοδο, δίνοντας έτσι μια καλύτερη ποιότητα ζωής στο νεογνό.

Η ικανότητα των επαγγελματιών υγείας να μπορούν να αναγνωρίσουν νεογνά τα οποία θα αναπτύξουν κάποιας μορφής εγκεφαλική βλάβη αμέσως μετά την γέννηση, θα αποτελούσε τον ακρογωνιαίο λίθο της έγκαιρης και πρώιμης παρέμβασης με στόχο την βελτίωση των νευροαναπτυξιακών εκβάσεων αυτών των νεογνών.

Ωστόσο, πέρα από την πρόγνωση, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η “καθημερινή παρέμβαση”, αφού παγκόσμια, όλες οι MENN όπου νοσηλεύονται νεογνά με εγκεφαλικές βλάβες θα πρέπει να εντάξουν πρωτόκολλα νευροπροστατευτικής φροντίδας νοουμένων όλων αυτών των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων οφελών που προκύπτουν μέσα από αυτή την εξειδικευμένη φροντίδα. Πλέον, η νευροπροστατευτική φροντίδα θεωρείται μια καινούργια, εξελισσόμενη εξειδίκευση, στόχος της οποίας είναι η εφαρμογή στρατηγικών νευροπροστασίας σε συνδυασμό με τη συνεχή παρακολούθηση της νευρολογικής λειτουργίας και θεραπείας. Η χρήση αυτών των πρωτοκόλλων μπορεί να βοηθήσει στην παροχή μιας τυποποιημένης φροντίδας μειώνοντας ταυτόχρονα τη νοσηρότητα και τη διάρκεια νοσηλείας.

Αξιοσημείωτο είναι πως, οι σημαντικότερες νευροπροστατευτικές παρεμβάσεις δεν εκτιμάται ότι παρέχονται από ΕΥ, αλλά από την ίδια την οικογένεια, ενώ παράλληλα τα μέλη της αντιμετωπίζονται και ως επίκεντρο. Η φιλοσοφία της ένταξης και συνεργασίας της οικογένειας στο πλάνο διαχείρισης και φροντίδας του νεογνού, με την πάροδο των χρόνων αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο αφού, πράγματι, αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της αναπτυξιακής φροντίδας^[98]. Τα μέλη της οικογένειας πλέον αντιμετωπίζονται σαν ζωτικά μέλη στο πλάνο φροντίδας και είναι οι μόνοι που μπορούν να προσφέρουν μια μοναδική συναισθηματική σύνδεση στο νεογνό η οποία θα αντέξει με την πάροδο του χρόνου. Η συνεργασία των ΕΥ με την οικογένεια, τους δίνει την ευκαιρία να συμμετάσχουν από πολύ νωρίς και να ενσωματωθούν στο πλάνο φροντίδας. Εκτιμάται ότι μόνο το 5% της αφής που δέχεται ένα νεογνό σε μια MENN προορίζεται για ανακούφιση ενώ το υπόλοιπο αποδίδεται σε ιατρονοσηλευτικές παρεμβάσεις. Οι γονείς θεωρούνται ως οι καταλληλότεροι σταθεροί φροντιστές, που θα μπορούσαν να αντισταθμίσουν μερικές από τις αρνητικές εμπειρίες που δέχεται το νεογνό κατά την διάρκεια της νοσηλείας του, προσφέροντας τη δική τους συνεχή φροντίδα^[91].

Τέλος, με την πάροδο των χρόνων η επιβίωση των πρόωρων νεογνών με εγκεφαλοπάθεια συνεχώς βελτιώνεται εξαιτίας της σημαντικής προόδου που

παρατηρείτε στην διαχείριση τέτοιων περιστατικών. Η επιστήμη επικεντρώνεται ολοένα και περισσότερο στα ποσοστά νοσηρότητας που προκύπτουν και στην προσπάθεια βελτίωσης των νευροαναπτυξιακών αποτελεσμάτων που θα ακολουθήσουν μετά από έναν εγκεφαλικό τραυματισμό κατά τη νεογνική περίοδο^[21]. Πιθανότατα, η ένταξη πρωτοκόλλων νευροπροστατευτικής φροντίδας στις MENN και η εκπαίδευση των ΕΥ σε συνδυασμό με την ανακάλυψη και την εφαρμογή κάποιου προγνωστικού μοντέλου που θα είναι ικανό να αναγνωρίσει τα νεογνά αυτά που πρόκειται να αναπτύξουν εγκεφαλική βλάβη, πριν την εκδήλωση κλινικών σημείων ή και συμπτωμάτων, να είναι η απάντηση στη βελτίωση των ποσοστών μακροπρόθεσμων νευροαναπτυξιακών αποτελεσμάτων.

9.2 Συμπεράσματα

Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης καταλήξαμε στα εξής συμπεράσματα:

1. Τα επίπεδα της ακτιβίνης-A στον ορό πρόωρων νεογνών (<34εβδ) τις πρώτες δύο μέρες ζωής είναι σημαντικά αυξημένα, στα νεογνά εκείνα που θα αναπτύξουν αργότερα εγκεφαλική βλάβη.
2. Η ακτιβίνη-A στον ορό κατά την πρώτη και την δεύτερη ημέρα ζωής μπορεί να διακρίνει αποτελεσματικά τα πρόωρα νεογνά τα οποία θα αναπτύξουν μετέπειτα εγκεφαλική αιμορραγία ή περικοιλιακή λευκομαλακία ανεξαρτήτως σοβαρότητας.

Περιγεννητικοί Παράγοντες:

1. Τα πρόωρα νεογνά που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη εμφάνισαν σημαντικά αυξημένο:

- αρτηριακό γαλακτικό οξύ (mmol/L) κατά την εισαγωγή τους στη MENN
- αρτηριακό pH κατά την εισαγωγή τους στη MENN
- αρτηριακό έλλειμμα βάσης κατά την εισαγωγή τους στη MENN
- αριθμό νεογνικού θανάτου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη MENN
- ποσοστό εμφάνισης σπασμών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη MENN

3. Η χορήγηση βηταμεθαζόνης στη μητέρα προγεννητικά, προστατεύει τα πρόωρα νεογνά από ΕΑ.

9.3 Προοπτικές

Στην παρούσα έρευνα μελετήσαμε τις πιθανές μεταβολές των επιπέδων της ακτιβίνης-A στον ορό 58 πρόωρων νεογνών (<34 εβδ) κατά τα πρώτα τρία 24ωρα ζωής. Ειδικότερα, στη μελέτη έλαβαν μέρος 29 πρόωρα νεογνά με εγκεφαλική βλάβη τα οποία κατανεμήθηκαν στην ομάδα των ασθενών (cases) και 29 πρόωρα χωρίς εγκεφαλική βλάβη τα οποία κατανεμήθηκαν στην ομάδα των μαρτύρων (controls). Πέρα από όλα αυτά τα αξιοσημείωτα ευρήματα και αποτελέσματα τα οποία προέκυψαν μέσα από την παρούσα έρευνα, η περαιτέρω διερεύνηση της προγνωστικής αξίας της ακτιβίνης-A ως δείκτη πρώιμης ανίχνευσης της εγκεφαλικής βλάβης σε πρόωρα νεογνά, θα μπορούσε να μελετηθεί και εξελιχθεί περαιτέρω. Μερικές πιθανές μελλοντικές κατευθύνσεις πάνω στην έρευνα μας είναι οι εξής:

1. Η περαιτέρω διενέργεια προοπτικών μελετών (prospective studies) με συλλογή πολλαπλών δειγμάτων ορού με μεγαλύτερο αριθμό πρόωρων νεογνών που ανέπτυξαν εγκεφαλική βλάβη, ιδιαίτερα σοβαρού βαθμού ως προς:

α) την επαλήθευση της **στατιστικά σημαντικής μεταβολής** των επιπέδων συγκέντρωσης της **ακτιβίνης-A** σε αυτό τον επιλεκτικό πληθυσμό νεογνών, αφού προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η Ακτιβίνη ορού Α έχει επαρκή προγνωστική αξία σε επιλεγμένο πληθυσμό πρόωρων νεογνών που αργότερα διεγνώσθησαν με εγκεφαλική βλάβη.

β) την αξιολόγηση της **ακτιβίνης-A** ως ένας από τους πιθανούς νέους βιοδείκτες δημιουργίας ενός αποτελεσματικού προγνωστικού μοντέλου της εγκεφαλικής βλάβης.

2. Η μέτρηση των επιπέδων συγκέντρωσης της **ακτιβίνης-A** και η ικανότητα προσδιορισμού της σοβαρότητας του εγκεφαλικού τραυματισμού (ήπιου, μέτριου και σοβαρού βαθμού) σύμφωνα με τα ανιχνεύσιμα επίπεδα της ουσίας.

3. Η διερεύνηση των επιπέδων και της μεταβολής της **ακτιβίνης-A** προοπτικά σε νεογνά υπό προφυλακτική αγωγή (π.χ. κονάκιον) σε ομάδες νεογνών με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ΕΑ.

4. Η μέτρηση των επιπέδων και της μεταβολής της **ακτιβίνης-A** **προοπτικά, ταυτόχρονα**, σε διαφορετικά βιολογικά υγρά πρόωρων νεογνών και ο προσδιορισμός του καταλληλότερου βιολογικού υγρού για την αξιολόγηση της ουσίας.

5. Η πιθανή συσχέτιση της συγκέντρωσης της **ακτιβίνης-A** με τις συγκεντρώσεις άλλων βιοχημικών δεικτών ενδεικτικών εγκεφαλικής βλάβης.

6. Η περαιτέρω μέτρηση των επιπέδων και της μεταβολής της **ακτιβίνης-A** σε πρόωρα νεογνά με ΕΑ και ΠΛ.

7. Η δημιουργία και εφαρμογή **πρωτοκόλλου νευροπροστατευτικής φροντίδας με επίκεντρο το νεογνό και την οικογένεια, για πρόωρα νεογνά υψηλού κινδύνου να αναπτύξουν εγκεφαλική βλάβη**, προσαρμοσμένου στα δεδομένα των MENN της Ελλάδας.
8. Η αξιολόγηση της μεταβολής των επιπέδων της **ακτιβίνης-A** σε πρόωρα νεογνά υψηλού κινδύνου να αναπτύξουν εγκεφαλική βλάβη **ύστερα από παροχή ή μη νευροπροστατευτικής φροντίδας** που θα βασίζεται στο ανώτερο πρωτόκολλο.
9. Η διερεύνηση της επίδρασης της **νευροπροστατευτικής φροντίδας σε κοινωνικοοικονομικό επίπεδο όπως:**
- α) Η μακροχρόνια διερεύνηση της επίδρασης της νευροπροστατευτικής φροντίδας σε νεογνά από MENN στις οποίες εφαρμόζονται πρωτόκολλα νευροπροστατευτικής φροντίδας σε σύγκριση με νεογνά που δεν έλαβαν αυτή την εξειδικευμένη φροντίδα και σύγκριση της ποιότητας ζωής τους μετέπειτα.
 - β) Η διερεύνηση της ψυχολογικής κατάστασης των γονιών που συμμετείχαν στο πλάνο φροντίδας των νεογνών τους κατά την διάρκεια παραμονής τους στη MENN σε σχέση με γονείς που δεν συμμετείχαν και το αίσθημα ικανοποίησης και ικανότητας τους να υποδεχθούν και να παρέχουν φροντίδα στο νεογνό, αργότερα στο σπίτι.
 - γ) Ο **χρόνος νοσηλείας νεογνών** με ίδιου βαθμού εγκεφαλική βλάβη σε ομάδες που έλαβαν και σε ομάδες νεογνών που δεν έλαβαν νευροπροστατευτική φροντίδα και η μετέπειτα σύγκριση των ιατροφαρμακευτικών δαπανών.
10. Η εφαρμογή και η **καθιέρωση εκπαιδευτικού προγράμματος** για επαγγελματίες υγείας που εργάζονται σε MENN 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 MENN

γ) την αύξηση των θετικών εμπειριών και της ικανοποίησης των γονέων

δ) τη σωστή διαχείριση, αντιμετώπιση και εκπαίδευση των γονιών που νοσηλεύονται τα νεογνά τους σε MENN

ε) τη μείωση συχνών ψυχολογικών διαταραχών που αντιμετωπίζουν γονείς που νοσηλεύονται τα νεογνά τους σε MENN.

Βιβλιογραφία

1. www.who.int
2. Κρεατσά Γ, Σύγχρονη Μαιευτική & Γυναικολογία, Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη, Αθήνα, 2009.
3. Κώσταλος Χ, Νεογνολογία, Τόμος Α, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 1996.
4. Taeusch WH, Avery EM, Pocket Companion to Accompany Avery's Diseases of the Newborn, 7th edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2006.
5. Yao F, Hyazhang M, Li B, Zhao Q, New birth weight percentiles by sex and gestational age in Southern China and its comparison with the Intergrowth 21st Standard, Scientific Reports, 2018;8:7567.
6. Fenton T, Kim J, A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants, Biomed Research Int, 2013;13:59.
7. Tuzun F, Yucesoy E, Baysal B, Kumral A, Duman N, Ozkan H, Comparison of INTERGROWTH-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extra uterine growth in very preterm infants, The Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine, 2018;31(17): 2252-2257.
8. Ιατράκης Γ, Παθολογία της Κύησης, Εκδόσεις Δέσμος, Αθήνα, 2010.
9. Zitelli JB, Davis WH, Atlas of Pediatric Physical Diagnosis, Fourth Edition, Mosby, U.S.A., 2002.
10. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers BL, Lipp R, New Ballard Score, Expanded to include Extremely premature infants, Journal of Pediatrics, 1991;119(3): 417-23.
11. Στεργιόπουλος Κ, Νεογνολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 2002.
12. Λιόσης Γ, Το Εξαιρετικά Χαμηλού Βάρους Γέννησης Πρόωρο Νεογνό: Αναπτυξιακά και Νευρολογικά προβλήματα στα πρώτα χρόνια της ζωής, Ελευθώ, 2011;4: 148-160.
13. Kaluarachchi C, Colaizy T, Pesce M, Tansey M, Klein J, Congenital hypothyroidism with delayed thyroid-stimulating hormone elevation in premature infants born at less than 30 weeks gestation, Journal of Perinatology, 2017;37(3): 277–282.
14. Macdonald S, Magill-Cuerder J, Warwick C, Mayes' Midwifery, Fourteenth edition, Elsevier Publisher, London, 2011.

15. Μπιλάλη Α, Μπαρτσόκας Χ, Βελονάκης Ε, Necrotizing enterocolitis and premature infants, *Archives of Hellenic Medicine*, 2012, 29(3): 290-310.
16. Gilbert SE, *Manual of High Risk Pregnancy & Delivery*, Mosby Elsevier, Fifth Edition, U.S.A., 2011.
17. Αντσακλής Α, *Μαιευτική & Γυναικολογία*, 2^η έκδοση, Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, 2008.
18. Lowdermilk DL, Perry SE, Cashion K, *Maternity Nursing*, 8th Edition, Mosby Elsevier, Canada, 2010.
19. Raab D, Norwitz E, *Your high risk pregnancy*, Hunter House Publishers, U.S.A., 2009.
20. Volpe JJ, *Neurology of the Newborn*, 5th edition, Saunders-Elsevier, U.S.A., 2008.
21. Volpe JJ, Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant, *Pediatr Res*, 2001;50(5): 553-62.
22. Σουμπάση-Γρίβα Β, *Νευρολογικά προβλήματα νεογνών*, Εκδόσεις Copy City, Ελλάδα, 2015.
23. 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.
24. Alam A, Sahu S, *Magnetic Resonance Imaging in Evaluation of Periventricular Leukomalacia*. *Medical Journal Armed Forces India*, 2010;66(4): 374–380.
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. Ghotra S, Vincer M, Allen VM, Khan N, A population-based study of cystic white matter injury on ultrasound in very preterm infants born over two decades in Nova Scotia, Canada, *J Perinatology*, 2019;39: 269–277.
27. Gotardo, JW, Volkmer N de FV, Stangler GP, Dornelles AD, Bohrer BB de A, Carvalho CG, Impact of peri-intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in the neurodevelopment of preterms: A systematic review and meta-analysis, *Plos One*, 2019;14(10):e0223427.

28. Agut T, Alarcon A, Cabañas F, Bartocci M, Martinez-Biarge M, Horsch S, Preterm white matter injury: ultrasound diagnosis and classification, *Pediatr Res*, 2020;(87): 37–49.
29. Ahya KP, Suryawanshi P, Neonatal periventricular leukomalacia: current perspectives, *Research and Reports in Neonatology*, 2018;(8): 1-8.
30. Gano D, White Matter Injury in Premature Newborns, *Neonatal Netw*, 2016;35(2): 73-7.
31. Clark SM, Ghulmiyyah LM, Hankins GDV, Antenatal Antecedents and the Impact of Obstetric Care in the Etiology of Cerebral Palsy, *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2008;(4): 775–786.
32. Blesa M, Gemma Sullivan G, Anblagan D, Telford EJ, Quigley AJ, Sparrow SA, Serag A, Semple SI, Bastin ME, Boardman JP, Early breast milk exposure modifies brain connectivity in preterm infants, *NeuroImage*, 2019;184: 431-439.
33. Αλεξίου ΓΑ, Γιουβάς ΘΧ, Σφακιανός Γ, Προδρόμου Ν, Ενδοκοιλιακή αιμορραγία προωρότητας-Υδροκέφαλος, *Εγκέφαλος*, 2010;47(1): 43-48.
34. Mukerji A, Shah V, Shah PS, Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis, *Pediatrics*, 2015;136(6): 1132–1143.
35. Sauer CW, Kong JY, Vaucher YE, Finer N, Proudfoot, JA, Boutin MA, Leone TA, Intubation Attempts Increase the Risk for Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants-A Retrospective Cohort Study, *The Journal of Pediatrics*, 2016;17: 108–113.
36. Szpecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, Gadzinowski J, Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-Retrospective analysis of risk factors, *Child nervous system*, 2016;32(8): 1399-1408.
37. Eisenhut M, Choudhury S, In Premature Newborns Intraventricular Hemorrhage Causes Cerebral Vasospasm and Associated Neurodisability via Heme-Induced Inflammasome-Mediated Interleukin-1 Production and Nitric Oxide Depletion, *Frontiers in Neurology*, 2017(8):423.
38. 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*, 2018;116: 1-8.
39. Huang J, Meng J, Choonara I, Xiong T, Wang Y, Wang H, Qu Y, Mu D, Antenatal infection and intraventricular haemorrhage in preterm infants, *Medicine*, 2019;98(31):16665.
40. Volpe JJ, *Neurology of the newborn*, 4th edition, Saunders, Philadelphia, 2001
41. Papouli-Piteni M, Hemorrhagic - ischemic cerebral injury in preterm infant, *Hellen Obstet Gynecol*, 2003;15(4):387-394.
42. Sameer Y Al-Abdi, A severity score for intraventricular haemorrhage in preterm neonates, *Saudi Med Journals*, 2011;32(12): 1313-1314.
43. Λαΐου-Παντοπούλου Ε, Η έγκαιρη διάγνωση ης εγκεφαλικής αιμορραγίας σε πρόωρα νεογνά με υπερήχους, Διδακτορική διατριβή, Αθήνα, 1983.
44. American College of Obstetricians and Gynaecologists, Executive summary: neonatal encephalopathy and neurologic outcome, *Obstet Gynecol*, 2014;123: 896–901.
45. Καραλής Φ, Ο ρόλος της ρεσβερατρόλης στην υποξική - ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια: πειραματική μελέτη σε νεογννήτους επίμυες, Διδακτορική διατριβή, Θεσσαλονίκη, 2009.
46. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG, Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013;1:003311.
47. Byford S, Weaver E, Anstey C, Has the incidence of hypoxic ischemic encephalopathy in Queensland been reduced with improved education in fetal surveillance monitoring? , *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2014;54(4): 348-353.
48. Dixon BJ, Reis C, Ho WM, Tang J, Zhang JH, Neuroprotective Strategies after Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy, *International Journal of Molecular Sciences* , 2015;16(9): 22368-401.
49. Douglas-Escobar M, Weiss MD, Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, *JAMA Pediatrics*, 2015;169(4): 397-403.
50. Gopagondanahalli KR, Li J, Fahey MC, Hunt RW, Jenkin G, Miller SL, Malhotra A, Preterm Hypoxic–Ischemic Encephalopathy, *Frontiers in Pediatrics*, 2016;4:114.

51. Shahina B, Chaudhary V, Garga UC, Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A radiological review, *J Pediatr Neurosci*, 2017;12(1): 1-6.
52. Schump EA, Neonatal Encephalopathy, *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 2018;30(4): 509–521.
53. Herreraa TI, Edwardsb L, Malcolmb WF, Smith RB, Fisher KA, Pizolic C, Gustafson KE, Goldstein RF, Cotten MC, Goldberg RN, Bidegain M, Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy, *Early Human Development*, 2018;125: 1–7.
54. Papazian O, Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, *Medicina (B Aires)*, 2018;78(2): 36-41.
55. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S, Neri M, Bonaccorsi G, Greco F, Cocco I, Sorrentino F, D'Antonio F, Nappi L, Pathophysiology of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Review of the Past and a View on the Future, *Acta Neurol Belg*, 2020;120(2): 277-288.
56. <https://www.health.qld.gov.au/qcg> - (Queensland Clinical Guidelines Steering Committee Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network).
https://www.health.qld.gov.au/data/assets/pdf_file/0014/140162/g-hie.pdf
57. Navti O, Konje J, Prevention of hypoxic ischaemic encephalopathy, *Models of Care in Maternity Services*, 2010;13: 120–130.
58. Nabetani M, Shintaku H, Hamazaki T, Future perspectives of cell therapy for neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy, *Pediatric Research*, 2018;83: 356–363.
59. Κυριακίδης Δ, Θανασάς Ι, Τζιομάκη Μ, Χασιώτη Ε, Υποξική–Ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια: Διάγνωση και θεραπεία, *Θέματα Μαιευτικής και Γυναικολογίας*, 2010;Τ-2: 71-79.
60. <https://www.health.wa.gov.au/> - (Government of Western Australia North Metropolitan health service).
https://www.kemh.health.wa.gov.au/~/_media/Files/Hospitals/WNHS/For%20health%20professionals/Clinical%20guidelines/NEO/WNHS.NEO.HypoxicIschaemicEncephalopathyHIE.pdf
61. Ahearne CE, Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update, *World Journal of Clinical Pediatrics*, 2016;5(1): 67-75.

62. 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 Research International*, 2015: 1–10.
63. Wang KK, Yang Z, Zhu T, Shi Y, Rubenstein R, Tyndall JA, Manley GT, An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury, *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2018;18(2): 165–180.
64. Massaro AN, Chang T, Kadom N, Tsuchida T, Scafidi J, Glass, P, McCarter R, Baumgart S, Vezina G, Nelson KB, Biomarkers of Brain Injury in Neonatal Encephalopathy Treated with Hypothermia, *The Journal of Pediatrics*, 2012;161(3): 434–440.
65. Douglas-Escobar M, Weiss MD, Biomarkers of Brain Injury in the Premature Infant, *Frontiers in Neurology*, 2013(3);185: 1-7.
66. Florio P, Frigiola A, Battista R, Ali El Hadi Abdalla, Gazzolo D, Galleri L, Pinzauti S, Abella R, Volti Li G, Strambi M, Petraglia F, Activin A in asphyxiated full-term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy, *Frontiers in Bioscience*, 2010;(2): 36-42.
67. Fiala M, Baumert M, Walencka Z, Paprotny M, Umbilical activin A concentration as an early marker of perinatal hypoxia, *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012;25(10): 2098–2101.
68. Risso FM, Sannia A, Gavilanes DAW, Vles HJ, Colivicchi M, Ricotti A, Volti Li G, Gazzolo D, Biomarkers of brain damage in preterm infants, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2012;25(S4): 101-104.
69. Brackmann FA, Alzheimer C, Trollmann R, Activin A in perinatal brain injury, *Neuropediatrics*, 2015;46(2): 82-87.
70. Κατσούλη ΙΕ, Η μητρική ακτιβίνη Α ορού ως βιολογικός δείκτης στη διάγνωση της προεκλαμψίας, της ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης του εμβρύου και του συνδρόμου Down, Διδακτορική διατριβή, Αθήνα, 2014.
71. Su X, Huang L, Xiao D, Qu Y, Mu D, Research Progress on the Role and Mechanism of Action of Activin A in Brain Injury, *Frontiers in Neuroscience*, 2018;12: 697.
72. Florio P, Perrone S, Luisi S, Longini M, Tanganelli D, Petraglia F, Buonocore G, Activin A Plasma Levels at Birth: An Index of Fetal Hypoxia in Preterm Newborn, *Pediatric Research*, 2003;54(5): 696-700.

73. Florio P, Luisi S, Bruschetti M, Drutzfeld G, Dobrzanska A, Bruschetti P, Petraglia F, Gazzolo D, Cerebrospinal Fluid Activin A Measurement in Asphyxiated Full-Term Newborns Predicts Hypoxic Ischemic Encephalopathy, *Clinical Chemistry*, 2004;50(12): 2386–2389.
74. Florio P, Luisi S, Moataza B, Torricelli M, Iman I, Hala M, Hanna A, Petraglia F, Gazzolo D, High urinary concentrations of Activin A in asphyxiated full-term newborns with moderate or severe hypoxic ischemic encephalopathy, *Clinical Chemistry*, 2007;53(3): 520–522.
75. Florio P, Perrone S, Luisi S, Vezzosi P, Longini M, Marzocchi B, Petraglia F, Buonocore G, Increased Plasma Concentrations of Activin A Predict Intraventricular Hemorrhage in Preterm Newborns, *Clinical Chemistry*, 2006;52(8): 1516–1521.
76. Abdel Wahed MA, Khafagy SM, Abdel-Al H, El-Sayed RF, Serum activin A as a predictor of intraventricular hemorrhage in preterm neonates, *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 2012;(4):3.
77. Elfaragy MS, Eltomey Adel M, Soliman Ali N, Early predictors of neonatal intraventricular hemorrhage, *Electronic Physician*, 2017;9(8): 4946-4951.
78. Shahid AD, Zhu H, Lu HY, Chang M, Malik A, Sher MA, Adil WU, The early prognosis value of activin A in premature infants' brain injury, *International Research Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2017;5(2): 14-18.
79. Sannia A, Zimmermann LJ, Gavilanes AWD, Vles HJ, Calevo MG, Florio P, Gazzolo D, Elevated Activin A urine levels are predictors of intraventricular haemorrhage in preterm newborns, *Acta Paediatrica*, 2013;102(10): e449–e454.
80. Looney AM, Ahearne C, Boylan GB, Murray DM, Glial Fibrillary Acidic Protein Is Not an Early Marker of Injury in Perinatal Asphyxia and Hypoxic–Ischemic Encephalopathy, *Frontiers in Neurology*, 2015;6: 264.
81. Perrone S, Buonocore G, The Timing of Neonatal Brain Damage, *Neonatology*, 2017;1–20.
82. Yang Z, Wang KKW, Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker, *Trends in Neurosciences*, 2015;38(6): 364–374.

83. Lei J, Gao G, Feng J, Jin Y, Wang C, Mao Q, Jiang J, Glial fibrillary acidic protein as a biomarker in severe traumatic brain injury patients: a prospective cohort study, *Critical Care*, 2015;19:362.
84. Stewart A, Tekes A, Huisman TAGM, Jennings JM, Allen MC, Northington FJ, Everett AD, Graham EM, Glial fibrillary acidic protein as a biomarker for periventricular white matter injury, *American Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2013;209(1):27.e1-7.
85. Huang RZ, Zhang YJ, Zhang JF, Su YM, Peng LQ, Ya N, Relation between prognosis and changes of MBP and S100B in premature infants with periventricular leukomalacia, *Genetics and Molecular Research*, 2015;14(2): 4338-4343.
86. Zhou W, Li W, Qu LH, Tang J, Chen S, Rong X, Relationship of plasma S100B and MBP with brain damage in preterm infants, *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015;8(9): 16445-16453.
87. Chiang LM, Chen WY, Yang YC, Jeng MJ, Elevation of serum S100 protein concentration as a marker of ischemic brain damage in extremely preterm infants, *Journal of the Chinese Medical Association*, 2015;78(10): 610–616.
88. Rao R, Mashburn CB, Mao J, Wadhwa N, Smith GM, Desai NS, Brain-Derived Neurotrophic Factor in Infants <32 Weeks Gestational Age: Correlation With Antenatal Factors and Postnatal Outcomes, *Paediatric Research*, 2009;65(5): 548–52.
89. Sun J, Li J, Cheng G, Sha B, Zhou W, Effects of hypothermia on NSE and S-100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic/ischaemic brain damage, *Acta Paediatrica*, 2012;101(8): e316-20.
90. 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 S100 β , *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019;18(1): 63-68.
91. <https://www.swedish.org/>
(https://cdnlinks.lww.com/permalink/mcn/a/mcn_43_2_2017_12_18_lockeridg_e_0040_sdc01.pdf)
92. Glass HC, Bonifacio SL, Shimotake T, Ferriero DM, Neurocritical Care for Neonates, *Current Treatment Options in Neurology*, 2011;13(6): 574-589.

93. Lockridge T, Neonatal Neuroprotection: Bringing the best practice to the bedside in the NICU MCN, *The American Journal of Maternal/Child Nursing*, 2017: 1-9.
94. Altimier L, Philips RM, The Neonatal Integrative Developmental Care Model: Seven Neuroprotective Core Measures for Family-Centered Developmental Care, *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 2013;13(1): 9-22.
95. Altimier L, Phillips RM, The Neonatal Integrative Developmental Care Model: Advanced Clinical Applications of the Seven Core Measures for Neuroprotective Family-Centered Developmental Care, *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 2016;16(4): 230–244.
96. Peloquin S, Carley A, Bonifacio SL, Glass HC, The Neurointensive Care Nursery and Evolving Roles for Nursing, *Neonatal Network*, 2016;35(2): 87-94.
97. Glass HC, Bonifacio SL, Peloquin S, Shimotake T, Sehring S, Sun Y, Sullivan J, Rogers E, Barkovich James A, Rowitch D, Ferriero DM, Neurocritical Care for Neonates, *Neurocritical Care*, 2010;12(3): 421-429.
98. Bonifacio SL, Van Meurs K, Neonatal Neurocritical Care: Providing brain-focused care for all at risk neonates, *Seminars in Pediatric Neurology*, 2019;00: 1-8.
99. Glass HC, Rogers EE, Peloquin S, Bonifacio SL, Interdisciplinary Approach to Neurocritical Care in the Intensive Care Nursery, *Seminars in Pediatric Neurology*, 2014;21(4): 241-247.
100. 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.
101. Bader L, Brain-Oriented Care in the NICU: A Case Study, *Neonatal Network: The Journal of Neonatal Nursing*, 2014;33(5): 263–267.
102. Ream MA, Lehawarld L, Neurologic Consequences of Premature Birth, *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018;16;18(8):48.
103. Allen MC, Cristofalo EA, Kim C, Outcomes of preterm infants: morbidity replaces mortality, *Clin Perinatol*, 2011;38(3): 441-54.

104. 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;2632637.
105. 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.
106. McNeil AR, Stanford EP, Reporting Thyroid Function Tests in Pregnancy, *Clin Biochem Rev*, 2015; 36(4): 109–126.
107. 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.
108. Roberto R, Chaemsaitong 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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).
112. Θεοδωρίδης Γ, Γουρούση Σ, Ζαχαριάδης Γ, Ζώτου ΑΣ, Σαμανίδου Β, *Ανοσοχημικές Τεχνικές Ανάλυσης, Εκδόσεις Κάλλιπος, Αθήνα, 2015.*
113. Χατζηγιάννου ΠΘ, Κούπαρρης ΑΜ, *Ενόργανη Ανάλυση, Ιδιωτική Έκδοση, 2014.*
114. Σκορίλας Α, *Αρχές κλινικής χημείας και μοριακής διαγνωστικής, Εκδόσεις Συμμετρία, Αθήνα, 2009.*