

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Νευροαναπτυξιακή έκβαση πρώρων νεογνών

Είναι γνωστό ότι τα πρόωρα νεογνά, ιδιαίτερα εκείνα με πολύ ή εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης (<1.500 ή <1.000 g, αντίστοιχα), αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για τη μετέπειτα εμφάνιση νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Οι διαταραχές αυτές μπορεί να είναι σοβαρές και να προκαλούν αναπηρία (εγκεφαλική παράλυση, σοβαρή νοητική υστέρηση, κώφωση ή τύφλωση) ή ηπιότερες (ήπιες κινητικές διαταραχές, ήπια διαταραχή αντίληψης, μαθησιακές δυσκολίες, διαταραχές συμπεριφοράς) αλλά με πιθανές δυσμενείς επιδράσεις στις σχολικές και στις απώτερες ακαδημαϊκές επιδόσεις, στην επικοινωνία και στην κοινωνικότητα. Η συχνότητα των νευροαναπτυξιακών διαταραχών στα πρόωρα ποικίλλει μεταξύ των μελετών, είναι όμως ενθαρρυντικό ότι υπάρχει τάση ελάττωσης των σοβαρών διαταραχών διαχρονικά. Τα μεγαλύτερης ηλικίας κύησης πρόωρα (34–36 εβδομάδων κύησης) (όψιμα πρόωρα) έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για δυσμενή νευροαναπτυξιακή έκβαση, αλλά η συχνότητα και η βαρύτητα των νευροαναπτυξιακών διαταραχών είναι μικρότερη συγκριτικά με πρόωρα πολύ μικρής ηλικίας κύησης (<32 εβδομάδων κύησης). Ανασκοπείται η σύγχρονη βιβλιογραφία σχετικά με τη νευροαναπτυξιακή έκβαση των πρώρων κατά την παιδική-εφηβική ηλικία και την ενήλικη ζωή.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τις τελευταίες 2–3 δεκαετίες, η βελτίωση της περιγεννητικής φροντίδας και η ανάπτυξη των μονάδων εντατικής νοσηλείας νεογνών (MENN) έχει οδηγήσει στην αύξηση της επιβίωσης των πρώρων, ιδιαίτερα πρώρων πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (ΠΧΒΓ) (ΒΓ: <1.500 g) και εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (ΕΧΒΓ) (ΒΓ: <1.000 g).<sup>1</sup> Επί πλέον, η συχνότητα του πρόωρου τοκετού έχει αυξηθεί (>10% των γεννήσεων), κυρίως λόγω της αύξησης των πολύδυμων κύησηων –ως αποτέλεσμα της εφαρμογής μεθόδων εξωσωματικής γονιμοποίησης– αλλά και εξ αιτίας συχνότερης πρόκλησης πρόωρου τοκετού, φυσιολογικού ή με καισαρική τομή, για ιατρικούς λόγους που αφορούν στη μητέρα ή στο έμβρυο (π.χ. προεκλαμψία, ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης κ.ά.).<sup>2,3</sup> Αποτέλεσμα αυτών είναι η αύξηση του αριθμού των πρώρων στην κοινότητα.

Είναι, όμως, γνωστό ότι τα πρόωρα αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για τη μετέπειτα εμφάνιση νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές αποδίδονται στη βλαπτική επίδραση στον ανώριμο εγκέφαλο του πρόωρου πριν, κατά ή μετά από τον τοκετό διαφόρων παραγόντων, π.χ. λοίμωξη, υποξία, ισχαιμία, ελεύθερες ρίζες,

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2014, 31(3):272–277  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2014, 31(3):272–277

### Τ. Σιαχανίδου

Μονάδα Νεογνών, Α΄ Παιδιατρική  
Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

### Neurodevelopmental outcome of preterm infants

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Διαταραχές συμπεριφοράς  
Έκβαση  
Μαθησιακές δυσκολίες  
Νευροαναπτυξιακές διαταραχές  
Πρόωρα

Υποβλήθηκε 10.10.2013  
Εγκρίθηκε 19.10.2013

stress κ.ά., που προκαλούν δομική βλάβη και επηρεάζουν την ανάπτυξη και την ωρίμανση του εγκεφάλου.<sup>4,5</sup> Αυτό συμβαίνει επειδή στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, δηλαδή στη χρονική φάση που βρίσκεται ο εγκέφαλος των πρώρων κατά τον τοκετό, η δημιουργία νευρικών κυττάρων έχει μεν ολοκληρωθεί, αλλά συνεχίζεται η μετανάστευση και η διαφοροποίηση των νευρώνων, η ανάπτυξη νευραξόνων και δενδριτών και η δημιουργία των συνάψεων.<sup>4,5</sup> Το φάσμα των νευροαναπτυξιακών διαταραχών των πρώρων είναι μεγάλο και περιλαμβάνει σοβαρές διαταραχές που προκαλούν αναπηρία (εγκεφαλική παράλυση, κώφωση, τύφλωση, σοβαρή νοητική υστέρηση) ή ηπιότερες διαταραχές, οι οποίες όμως είναι δυνατόν να έχουν δυσμενή επίδραση σε διάφορους τομείς, π.χ. σχολικές/ακαδημαϊκές επιδόσεις, επικοινωνία και κοινωνικότητα. Είναι αξιοσημείωτο ότι πρόωρος τοκετός αναφέρεται στο 42–47% των παιδιών με εγκεφαλική παράλυση, στο 27% των παιδιών με σοβαρή νοητική υστέρηση και στο 37% και 23% αυτών με τύφλωση και κώφωση, αντίστοιχα.<sup>6</sup> Σοβαρές διαταραχές εμφανίζουν κυρίως πρόωρα πολύ μικρής ηλικίας κύησης (<32 εβδομάδων) ή ΠΧΒΓ (<1.500 g). Όσο μικρότερη είναι η ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης των πρώρων, τόσο αυξάνει ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών νευροαναπτυξια-

ακών διαταραχών (πίν. 1).<sup>7</sup> Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε πρόωρα με αυξημένη νοσηρότητα κατά τη νεογνική περίοδο (π.χ. εγκεφαλική αιμορραγία, βρογχοπνευμονική δυσπλασία, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, λοίμωξη κ.ά.)<sup>8</sup> και ιδιαίτερα στα αγόρια.<sup>9</sup> Επί πλέον, σε πρόωρα με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (IUGR) η συχνότητα και η βαρύτητα των νευροαναπτυξιακών διαταραχών είναι μεγαλύτερη από αυτή που αναφέρεται σε παιδιά τα οποία γεννήθηκαν πρόωρα αλλά με φυσιολογικό βάρος γέννησης.<sup>10</sup>

**2. ΣΟΒΑΡΕΣ ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΟΛΥ ΧΑΜΗΛΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ ΠΡΟΩΡΩΝ**

**2.1. Εγκεφαλική παράλυση**

Η συχνότητα εγκεφαλικής παράλυσης στα πρόωρα, όπως εξ άλλου και άλλων νευροαναπτυξιακών διαταραχών, διαφέρει μεταξύ των μελετών (πίν. 1) ανάλογα με τη χρονική περίοδο γέννησης των προώρων, τις επικρατούσες κλινικές πρακτικές (π.χ. χορήγηση κορτικοστεροειδών/επιφανειοδραστικού παράγοντα), την ηλικία των προώρων κατά την αξιολόγηση της νευροαναπτυξιακής τους έκβασης, τις μεθόδους αξιολόγησης και το σχεδιασμό της μελέτης (π.χ. χρησιμοποίηση του βάρους γέννησης αντί της ηλικίας κύησης ως κριτήριο επιλογής του πληθυσμού της μελέτης). Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση στην οποία περιλαμβάνονται 26 μελέτες, εγκεφαλική παράλυση εμφανίζει ποσοστό 6% των προώρων ηλικίας κύησης 28–32 εβδομάδων, αλλά υπερδιπλάσιο ποσοστό (14%) προώρων ηλικίας κύησης <28 εβδομάδων.<sup>11</sup> Το ποσοστό εγκεφαλικής παράλυσης είναι ιδιαίτερα υψηλό, 20–40%, στα πλέον ανώριμα πρόωρα με ηλικία κύησης πλησίον του ορίου της βιωσιμότητας (≤25 εβδομάδων).<sup>7</sup> Η σπαστική διπληγία είναι η συχνότερη μορφή εγκεφαλικής παράλυσης (έως 50% των περιπτώσεων). Η βλάβη της λευκής ουσίας του εγκεφάλου, και ιδιαίτερα η περικολιακή λευκομαλάκυνση, είναι ο κυριότερος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη μετέπειτα εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης σε πρόωρα νεογνά.

**2.2. Σοβαρές νευροαισθητήριες διαταραχές**

Τύφλωση και αμφοτερόπλευρη κώφωση με ανάγκη για ακουστικά ή κοχλιακά εμφυτεύματα σήμερα αναφέρονται σε σχετικά μικρό ποσοστό προώρων (πίν. 1). Το ποσοστό είναι πολύ μεγαλύτερο εάν συμπεριληφθούν διαθλαστικές ανωμαλίες και στραβισμός (9–25%) ή ηπιότερες διαταραχές της ακοής, όπως ετερόπλευρη κώφωση ή βαρηκοΐα αγωγιμότητας (έως 10%).<sup>7,12–14</sup> Οι διαταραχές της όρασης οφείλονται σε βλάβη της περιφερικής οπτικής οδού και κυρίως στην αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας ή είναι κεντρικής αιτιολογίας, όπως βλάβη του οπτικού νεύρου κατά τη διαδρομή του πίσω από το χίασμα ή βλάβη σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την αντίληψη και την επεξεργασία του οπτικού ερεθίσματος. Οι διαταραχές της ακοής αποδίδονται στη βλαπτική επίδραση διαφόρων παραγόντων στην ακουστική οδό (π.χ. υποξία, υπερχοληρυθριναιμία, θόρυβος στο περιβάλλον της ΜΕΝΝ, ωτοτοξικά φάρμακα κ.ά.) και είναι ευνόητο ότι μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς την ανάπτυξη του λόγου, και κατά συνέπεια την επικοινωνία και την κοινωνικότητα, καθώς και την αντίληψη και τη μάθηση.<sup>5</sup>

**2.3. Σοβαρή διαταραχή της αντίληψης (νοητική υστέρηση)**

Η διαταραχή της αντίληψης είναι η συχνότερη νευροαναπτυξιακή διαταραχή των προώρων, πολύ συχνότερη από τις κινητικές και τις νευροαισθητήριες διαταραχές. Σοβαρή νοητική υστέρηση, με νοητικό πηλίκο τουλάχιστον δύο σταθερές αποκλίσεις κάτω από το μέσο όρο (IQ <70) στη διορθωμένη ηλικία των δύο ετών περίπου, διαπιστώνεται σε ποσοστό έως 25% των ΠΧΒΓ προώρων και σε ακόμη υψηλότερο ποσοστό (έως 40%) των ΕΧΒΓ προώρων.<sup>8,13,16</sup> Στην εν λόγω ηλικία, το μέσο νοητικό πηλίκο των προώρων βάρους γέννησης <1.000 g είναι 84–86 ή χαμηλότερο.<sup>13,15</sup>

Ευτυχώς, το χαμηλό νοητικό πηλίκο των προώρων κατά τα πρώτα έτη της ζωής, με εξαίρεση τις περιπτώσεις με βαριές νευρολογικές βλάβες, έχει μικρή προγνωστική

**Πίνακας 1.** Συχνότητα (%) σοβαρών νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε σχέση με το βαθμό της προωρότητας.

Ηλικία κύησης (εβδομάδες)	Εγκεφαλική παράλυση (%)	Σοβαρή νοητική υστέρηση (IQ <70) (%)	Νευροαισθητήριες διαταραχές* (%)
33–36	1	1	0,1–0,2
29–32	4–11	2–3	0,4–2
≤28	12–17	10–30	1–4
≤25	20–40	21–52	3–6
Γενικός πληθυσμός	0,1–0,4	1	0,1–0,2

\* Τύφλωση ή αμφοτερόπλευρη κώφωση

αξία για τη μετέπειτα νοητική εξέλιξη. Στη μελέτη των Hack et al,<sup>17</sup> σοβαρή νοητική υστέρηση διαπιστώθηκε στο 39% των πρώρων ΕΧΒΓ σε διορθωμένη ηλικία 20 μηνών, αλλά σε πολύ μικρότερο ποσοστό (16%) των πρώρων αυτών σε ηλικία 8 ετών. Το μέσο νοητικό πηλίκο των παιδιών της μελέτης αυξήθηκε μεταξύ της ηλικίας των 20 μηνών (76 μονάδες) και των 8 ετών (88 μονάδες) κατά 15% περίπου.<sup>17</sup> Αύξηση του νοητικού πηλίκου, από 90 μονάδες στα 3 έτη της ζωής σε 96 μονάδες στην ηλικία των 8 ετών, έχει αναφερθεί και σε άλλη μελέτη σε ΠΧΒΓ πρόωρα.<sup>18</sup> Εν τούτοις, αν και υψηλότερο στη σχολική ηλικία συγκριτικά με τα πρώτα χρόνια της ζωής, το μέσο νοητικό πηλίκο των πρώρων υπολείπεται του νοητικού πηλίκου των τελειόμηνων έως 10 μονάδες σε ΠΧΒΓ πρόωρα και έως 24 μονάδες σε πρόωρα ΕΧΒΓ, ακόμη και μετά από εξομοίωση των ομάδων σχετικά με διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες, π.χ. κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και επίπεδο εκπαίδευσης των γονέων.<sup>7,8,13,19,20</sup>

Μήνυμα ελπίδας για το μέλλον παρέχουν πρόσφατες μελέτες που δείχνουν μείωση της συχνότητας και της βαρύτητας των σοβαρών νευροαναπτυξιακών διαταραχών, περιλαμβανομένης της εγκεφαλικής παράλυσης και της σοβαρής νοητικής υστέρησης, καθώς και αύξηση της επιβίωσης, χωρίς αναπηρία, πρώρων που γεννήθηκαν την τελευταία δεκαετία.<sup>5,6,12,15,21</sup>

### 3. ΗΠΙΕΣ ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΟΛΥ ΧΑΜΗΛΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ ΠΡΟΩΡΩΝ

Ακόμη και χωρίς σοβαρές βλάβες, σημαντικό ποσοστό πρώρων ΠΧΒΓ (50–70%) εμφανίζει ήπιες νευροαναπτυξιακές διαταραχές (ήπιες κινητικές διαταραχές, ήπιες διαταραχές της αντίληψης, μαθησιακά προβλήματα, διαταραχές συμπεριφοράς), οι οποίες συνήθως γίνονται αντιληπτές μετά από τα πρώτα χρόνια της ζωής, κατά την προσχολική και τη σχολική ηλικία.

Ήπιες κινητικές διαταραχές, γνωστές επίσης ως αναπτυξιακές διαταραχές του συντονισμού των κινήσεων (developmental coordination disorders) ή αναπτυξιακή δυσπραξία (developmental dyspraxia), εμφανίζει υψηλότερο ποσοστό ΠΧΒΓ πρώρων στη σχολική ηλικία (10–50%) συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (5–6%).<sup>5</sup> Στις ήπιες κινητικές διαταραχές περιλαμβάνονται διαταραχές στο μυϊκό τόνο (ήπια-μέτρια υποτονία ή υπερτονία), στη βάδιση και στην ισορροπία (στατική και δυναμική), στο συντονισμό και στην αλληλουχία των κινήσεων, στη λεπτή κινητικότητα και στην οπτικοκινητική δεξιότητα, δηλαδή την ικανότητα συντονισμού οπτικών ερεθισμάτων και κινητικών δεξιοτήτων, π.χ. γραφή επάνω σε γραμμή, κόψιμο με ψαλίδι του περιγράμματος

μιας ζωγραφιάς, κατασκευή puzzle ή χρωματισμός ενός σχεδίου εντός του πλαισίου του περιγράμματός του.<sup>22</sup> Οι συγκεκριμένες διαταραχές μπορεί να είναι μεμονωμένες ή να συνυπάρχουν με άλλες αναπτυξιακές διαταραχές, π.χ. διαταραχή της αντίληψης.<sup>13</sup> Αν και το ανατομικό υπόστρωμα των ήπιων κινητικών διαταραχών δεν έχει διευκρινιστεί μέχρι σήμερα, υποστηρίζεται ότι οι βλάβες αφορούν στη λευκή ουσία (διάχυτα), στην παρεγκεφαλίδα, στα βασικά γάγγλια, στο βρεγματικό λοβό και στο μεσολόβιο.<sup>5,23</sup>

Ήπιες διαταραχές της αντίληψης, με νοητικό πηλίκο στα κατώτερα φυσιολογικά όρια (70–85 μονάδες), αναφέρονται στο 15% περίπου των ΠΧΒΓ πρώρων<sup>7</sup> και στο 25% των πρώρων ΕΧΒΓ.<sup>19</sup> Σε σύγκριση με τα τελειόμηνα, τα ΠΧΒΓ πρόωρα έχουν μειωμένη λεκτική ικανότητα, οπτική αντίληψη και ικανότητα οργάνωσης των οπτικών πληροφοριών (perceptual organization), διαταραχές μνήμης και μαθησιακές δυσκολίες, ιδιαίτερα στα μαθηματικά αλλά και στο μάθημα της γλώσσας, ενώ χρειάζονται συχνότερα ειδική σχολική εκπαίδευση.<sup>13,19,20,24–26</sup> Επίσης, εμφανίζουν συχνότερα από τα τελειόμηνα διαταραχές συμπεριφοράς, οι οποίες δεν ήταν γνωστές παλαιότερα.

Ελλειμματική προσοχή και υπερκινητικότητα (ΔΕΠΥ) στη σχολική ηλικία εμφανίζεται σε ποσοστό έως 25% των ΠΧΒΓ πρώρων και έως 35% των πρώρων ΕΧΒΓ, αλλά το ποσοστό ελαττώνεται στην εφηβική ηλικία.<sup>7,13,27–29</sup> Η ελλειμματική προσοχή μπορεί να είναι μεμονωμένη και να μη συνοδεύεται από υπερκινητικότητα.<sup>5</sup>

Συμπτώματα άγχους έχουν καταγραφεί σε πολύ υψηλό ποσοστό πρώρων (25–50%) στη σχολική ηλικία,<sup>13</sup> ενώ στην εφηβική ηλικία είναι πολλαπλάσιο το ποσοστό των πρώρων (8–14%) συγκριτικά με τα τελειόμηνα (1–4%) που πληροί τα κριτήρια γενικευμένης αγχώδους διαταραχής.<sup>27</sup> Επίσης, αναφέρεται συχνότερα από τα τελειόμηνα κατάθλιψη (έως τριπλάσιος κίνδυνος), καθώς και ψυχοσωματικές εκδηλώσεις και κοινωνική απόσυρση.<sup>13,30,31</sup> Αν και σε ορισμένες μελέτες τα ΠΧΒΓ πρόωρα έχουν συχνότερα από τα τελειόμηνα παραβατική και επιθετική συμπεριφορά, σε άλλες μελέτες είναι εσωστρεφή, ντροπαλά και δεν εκτίθενται σε κινδύνους, περιλαμβανομένης της χρήσης ναρκωτικών ουσιών-οινοπνεύματος και της ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης στην εφηβεία.<sup>32–34</sup> Ιδιαίτερα ενδιαφέρον εύρημα των επιδημιολογικών μελετών είναι ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης αυτισμού συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Ο κίνδυνος είναι διπλάσιος στα ΠΧΒΓ πρόωρα και έως 4–12 φορές μεγαλύτερος στα ΕΧΒΓ πρόωρα.<sup>5,29,35</sup> Αντίθετα με την επικράτηση των αγοριών στις περισσότερες νευροαναπτυξιακές διαταραχές των πρώρων, ο κίνδυνος αυτισμού είναι μεγαλύτερος σε κορίτσια, τα οποία, επί πλέον, εμφανίζουν νοητική υστέρηση ή άλλες αναπτυξιακές διαταραχές.<sup>36</sup>

#### 4. ΠΡΟΩΡΑ ΠΟΛΥ ΧΑΜΗΛΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ ΩΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Ως αποτέλεσμα των σοβαρών ή ήπιων νευροαναπτυξιακών διαταραχών τους, τα ΠΧΒΓ πρόωρα μειονεκτούν, ως ενήλικες, σε διάφορους τομείς. Για παράδειγμα, συγκριτικά με τα τελειόμνηνα, μικρότερο ποσοστό προώρων ΠΧΒΓ έχει απολυτήριο λυκείου ή συνεχίζει στην ανώτατη εκπαίδευση, έχουν μικρότερο εισόδημα, εμφανίζουν συχνότερα ψυχολογικά και συναισθηματικά προβλήματα και έχουν διπλάσιο κίνδυνο ψυχιατρικών διαταραχών.<sup>26,32,35,37</sup> Εν τούτοις, τα περισσότερα πρόωρα, ως ενήλικες, είναι λειτουργικά και διάγουν μια υγιή ζωή, δεν υστερούν στην αυτοεκτίμηση και έχουν θετική αντίληψη για την κατάσταση της υγείας τους και την ποιότητα της ζωής τους, για την οποία δηλώνουν ότι δεν διαφέρει, ή μειονεκτεί ελάχιστα, από την ποιότητα ζωής των τελειόμνημων.<sup>38-41</sup>

#### 5. ΟΨΙΜΑ ΠΡΟΩΡΑ

Τα σχεδόν τελειόμνηνα ή όψιμα πρόωρα (late-preterm), ηλικίας κύησης 34–36 εβδομάδων, αποτελούν την πλειονότητα των προώρων (70–80%). Ο κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών είναι πολύ μικρότερος σε σύγκριση με τα ΠΧΒΓ πρόωρα, αλλά μεγαλύτερος συγκριτικά με τα τελειόμνηνα, με εξαίρεση τις νευροαισθητήριες διαταραχές, η συχνότητα των οποίων δεν είναι αυξημένη. Υπολογίζεται ότι ο κίνδυνος για εγκεφαλική παράλυση είναι τριπλάσιος, ενώ είναι 1,25 φορές μεγαλύτερος για σοβαρή νοητική υστέρηση, γεγονός που αποδίδεται στη μεγαλύτερη νοσηρότητα των όψιμων προώρων κατά τη νεογνική περίοδο και στον πιο ανώριμο εγκέφαλό τους.<sup>42,43</sup> Είναι αξιοσημείωτο ότι στις 35 εβδομάδες κύησης το βάρος του εγκεφάλου είναι τα 2/3 του βάρους του εγκεφάλου τελειόμνημων και η διαμόρφωση των ελίκων και των αυλάκων υπολείπεται.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα όψιμα πρόωρα έχουν ήπιες διαταραχές της αντίληψης, με νοητικό ηπικό συνήθως σε φυσιολογικά όρια αλλά χαμηλότερο των τελειόμνημων, μαθησιακά προβλήματα και προβλήματα συμπεριφοράς στην παιδική και στην εφηβική ηλικία.<sup>42-44</sup> Εν τούτοις, σε πρόσφατες μελέτες στις οποίες συμπεριλήφθηκαν «υγιή» όψιμα πρόωρα, δηλαδή χωρίς σημαντική νοσηρότητα στη νεογνική περίοδο και χωρίς νευρολογικές βλάβες, δεν διαπιστώθηκαν διαταραχές στην αντίληψη, στη μάθηση και στη συμπεριφορά.<sup>45,46</sup>

#### 6. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗΣ ΕΚΒΑΣΗΣ ΠΡΟΩΡΩΝ

Εύλογα, αναζητούνται δείκτες για την έγκαιρη πρόβλεψη και πρόγνωση της νευροαναπτυξιακής έκβασης των προώρων. Η περίμετρος κεφαλής αποτελεί απλό και εύχρηστο προγνωστικό βιοδείκτη.<sup>47</sup> Η ανεπαρκής αύξηση της περιμέτρου κεφαλής σχετίζεται με μειονεκτική νευροαναπτυξιακή έκβαση. Επί πλέον, σε πρόωρα με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης, όσο μικρότερος είναι ο λόγος της περιμέτρου κεφαλής στη γέννηση προς το βάρος γέννησης, τόσο χειρότερη εμφανίζεται η νευροαναπτυξιακή έκβαση.<sup>47</sup>

Υπό συζήτηση είναι η προγνωστική αξία απεικονιστικών μεθόδων, όπως του υπερηχογραφήματος και της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου. Το υπερηχογράφημα εγκεφάλου αποτελεί εξέταση ρουτίνας σε πρόωρα νεογνά, από τις πρώτες ημέρες ζωής, για την ανίχνευση και την παρακολούθηση της εξέλιξης εγκεφαλικών βλαβών (π.χ. αιμορραγία, έμφρακτο, περικοιλιακή λευκομαλάκυνση). Υποστηρίζεται ότι η προγνωστική του αξία είναι πολύ υψηλή όταν διενεργείται κατ' επανάληψη από άτομα με εμπειρία. Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη,<sup>48</sup> το υπερηχογράφημα εγκεφάλου κατά τη νεογνική περίοδο ήταν παθολογικό στο 92% των προώρων που εμφάνισαν αργότερα εγκεφαλική παράλυση. Εν τούτοις, σε άλλη μελέτη,<sup>49</sup> 28–30% ΕΧΒΓ προώρων με παθολογικό υπερηχογράφημα κατά τη νεογνική ηλικία είχαν φυσιολογική νευροαναπτυξιακή εξέλιξη στην ηλικία των 18–22 μηνών, ενώ διαπιστώθηκαν νευροαναπτυξιακές διαταραχές στο 39% των προώρων με φυσιολογικό υπερηχογράφημα.

Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου υπερέρχει του υπερηχογραφήματος στην ανίχνευση ήπιων και πιο διάχυτων βλαβών της λευκής ουσίας, καθώς και βλαβών της παρεγκεφαλίδας.<sup>2</sup> Αν και διενεργείται, από ορισμένους, κατά την 40ή εβδομάδα μετά από τη σύλληψη για την πρόγνωση της νευροαναπτυξιακής έκβασης προώρων υψηλού κινδύνου (π.χ. βάρος γέννησης <1.500 g, βρογχοπνευμονική δυσπλασία κ.ά.),<sup>2,7,50</sup> υπάρχουν αντίθετες απόψεις<sup>51</sup> και δεν συνηθίζεται, έως σήμερα, ως εξέταση ρουτίνας.

Μελετάται, επίσης, η προγνωστική αξία άλλων δεικτών, π.χ. του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος,<sup>7,52</sup> ο ρόλος των οποίων μέλλει να αποδειχθεί. Δεν αμφισβητούνται, όμως, η αξία της καλής διαχρονικής παρακολούθησης των συγκεκριμένων παιδιών και ο ρόλος του παιδίατρου, καθώς η έγκαιρη αναγνώριση των διαταραχών και η κατάλληλη αντιμετώπιση σχετίζονται με καλύτερη έκβαση.<sup>53</sup>

## ABSTRACT

## Neurodevelopmental outcome of preterm infants

T. SIAHANIDOU

Neonatal Unit, First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2014, 31(3):272–277

This is a review of the current literature concerning the neurodevelopmental outcome of preterm infants in childhood, adolescence and adulthood. It is well known that preterm infants, especially those with very low birth weight (<1,500 g) or extremely low birth weight (<1,000 g) are at risk for long-term neurodevelopmental disorders, which may be either severe enough to cause major functional disabilities (cerebral palsy, severe mental delay, visual or hearing loss) or less severe (resulting in minor neuromotor dysfunction, mild cognitive impairment, school difficulties, neurobehavioral disorders), but with possible negative influence on their school performance and future academic achievements, communication and social skills. The incidence of neurodevelopmental impairment in preterm infants varies among studies, but it is encouraging that there has been a trend towards reduction in the rate of severe disorders over time. Late preterm infants (34–36 weeks of gestation) are also at risk for long-term adverse neurodevelopmental outcome, but the incidence and severity of the impairment are lower than in very preterm infants (<32 weeks of gestation).

**Key words:** Behavior disorders, Neurodevelopmental disorders, Outcome, Preterm infants, School difficulties

## Βιβλιογραφία

- FANAROFF AA, HACK M, WALSH MC. The NICHD neonatal research network: Changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol* 2003, 27:281–287
- MYERS E, MENT LR. Long-term outcome of preterm infants and the role of neuroimaging. *Clin Perinatol* 2009, 36:773–789
- GOLDENBERG RL, CULHANE JF, IAMS JD, ROMERO R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008, 371:75–84
- VOLPE JJ. The encephalopathy of prematurity – brain injury and impaired brain development inextricably intertwined. *Semin Pediatr Neurol* 2009, 16:167–178
- ARPINO C, COMPAGNONE E, MONTANARO ML, CACCIATORE D, DE LUCA A, CERULLI A ET AL. Preterm birth and neurodevelopmental outcome: A review. *Childs Nerv Syst* 2010, 26:1139–1149
- ALLEN MC. Neurodevelopmental outcome of preterm infants. *Curr Opin Neurol* 2008, 21:123–128
- LATAL B. Prediction of neurodevelopmental outcome after preterm birth. *Pediatr Neurol* 2009, 40:413–419
- SCHLAPBACH LJ, AEBISCHER M, ADAMS M, NATALUCCI G, BONHOEFFER J, LATZIN P ET AL. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 2011, 128:e348–e357
- MARLOW N, WOLKE D, BRACEWELL MA, SAMARA M; EPICURE STUDY GROUP. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005, 352:9–19
- MORSING E, ASARD M, LEY D, STJERNQVIST K, MARSÁL K. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics* 2011, 127:e874–e882
- HIMPENS E, VAN DEN BROECK C, OOSTRA A, CALDERS P, VANHAESEBROUCK P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: A meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol* 2008, 50:334–340
- MOORE T, HENNESSY EM, MYLES J, JOHNSON SJ, DRAPER ES, COSTELOE KL ET AL. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: The EPICure studies. *Br Med J* 2012, 345:e7961
- STEPHENS BE, VOHR BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatr Clin North Am* 2009, 56:631–646
- VOHR BR, WRIGHT LL, DUSICK AM, PERRITT R, POOLE WK, TYSON JE ET AL. Center differences and outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004, 113:781–789
- WILSON-COSTELLO D, FRIEDMAN H, MINICH N, SINER B, TAYLOR G, SCHLUCHTER M ET AL. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000–2002. *Pediatrics* 2007, 119:37–45
- SEITZ J, JENNI OG, MOLINARI L, CAFLISCH J, LARGO RH, LATAL HAJNAL B. Correlations between motor performance and cognitive functions in children born <1,250 g at school age. *Neuropediatrics* 2006, 37:6–12
- HACK M, TAYLOR HG, DROTAR D, SCHLUCHTER M, CARTAR L, WILSON-COSTELLO D ET AL. Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. *Pediatrics* 2005, 116:333–341
- MENT LR, VOHR B, ALLAN W, KATZ KH, SCHNEIDER KC, WESTERVELD M ET AL. Change in cognitive function over time in very low-birth-weight infants. *JAMA* 2003, 289:705–711
- TAYLOR HG, KLEIN N, DROTAR D, SCHLUCHTER M, HACK M. Consequences and risks of <1,000 g birth weight for neuropsychological skills, achievement, and adaptive functioning. *J Dev Behav Pediatr* 2006, 27:459–469

20. JOHNSON S, HENNESSY E, SMITH R, TRIKIC R, WOLKE D, MARLOW N. Academic attainment and special educational needs in extremely preterm children at 11 years of age: The EPICure study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009, 94:F283–F289
21. ROBERTSON CM, WATT MJ, DINU IA. Outcomes for the extremely premature infant: What is new? And where are we going? *Pediatr Neurol* 2009, 40:189–196
22. MARLOW N, HENNESSY EM, BRACEWELL MA, WOLKE D; EPICURE STUDY GROUP. Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth. *Pediatrics* 2007, 120:793–804
23. ZWICKER JG, MISSIUNA C, BOYD LA. Neural correlates of developmental coordination disorder: A review of hypotheses. *J Child Neurol* 2009, 24:1273–1281
24. SIMMS V, CRAGG L, GILMORE C, MARLOW N, JOHNSON S. Mathematics difficulties in children born very preterm: Current research and future directions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013, 98:F457–F463
25. AARNOUDSE-MOENS CS, WEISGLAS-KUPERUS N, VAN GOUDOEVER JB, OOSTERLAAN J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics* 2009, 124:717–728
26. LEFEBVRE F, MAZURIER E, TESSIER R. Cognitive and educational outcomes in early adulthood for infants weighing 1,000 grams or less at birth. *Acta Paediatr* 2005, 94:733–740
27. INDREDAVIK MS, VIK T, HEYERDAHL S, KULSENG S, FAYERS P, BRUBAKK AM. Psychiatric symptoms and disorders in adolescents with low birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004, 89:F445–F450
28. SAIGAL S, PINELLI J, HOULT L, KIM MM, BOYLE M. Psychopathology and social competencies of adolescents who were extremely low birth weight. *Pediatrics* 2003, 111:969–975
29. JOHNSON S, MARLOW N. Preterm birth and childhood psychiatric disorders. *Pediatr Res* 2011, 69:11R–18R
30. JOHNSON S. Cognitive and behavioural outcomes following very preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007, 12:363–373
31. LINDSTRÖM K, LINDBLAD F, HJERN A. Psychiatric morbidity in adolescents and young adults born preterm: A Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2009, 123:e47–e53
32. HACK M, FLANNERY DJ, SCHLUCHTER M, CARTAR L, BORAWSKI E, KLEIN N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002, 346:149–157
33. HACK M, YOUNGSTROM EA, CARTAR L, SCHLUCHTER M, TAYLOR HG, FLANNERY D ET AL. Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at 20 years. *Pediatrics* 2004, 114:932–940
34. COOKE RW. Health, lifestyle, and quality of life for young adults born very preterm. *Arch Dis Child* 2004, 89:201–206
35. MOSTER D, LIE RT, MARKESTAD T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008, 359:262–273
36. SCHENDEL D, BHASIN TK. Birth weight and gestational age characteristics of children with autism, including a comparison with other developmental disabilities. *Pediatrics* 2008, 121:1155–1164
37. NOSARTI C, REICHENBERG A, MURRAY RM, CNATTINGIUS S, LAMBE MP, YIN L ET AL. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Arch Gen Psychiatry* 2012, 69:E1–E8
38. ROBERTS G, BURNETT AC, LEE KJ, CHEONG J, WOOD SJ, ANDERSON PJ ET AL. Quality of life at age 18 years after extremely preterm birth in the post-surfactant era. *J Pediatr* 2013, 163:1008–1013.e1
39. DOYLE LW, ANDERSON PJ. Adult outcome of extremely preterm infants. *Pediatrics* 2010, 126:342–351
40. SAIGAL S, STOSKOPF B, PINELLI J, STREINER D, HOULT L, PANETH N ET AL. Self-perceived health-related quality of life of former extremely low birth weight infants at young adulthood. *Pediatrics* 2006, 118:1140–1148
41. HACK M, CARTAR L, SCHLUCHTER M, KLEIN N, FORREST CB. Self-perceived health, functioning and well-being of very low birth weight infants at age 20 years. *J Pediatr* 2007, 151:635–641
42. PETRINI JR, DIAS T, McCORMICK MC, MASSOLO ML, GREEN NS, ESCOBAR GJ. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr* 2009, 154:169–176
43. MORSE SB, ZHENG H, TANG Y, ROTH J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics* 2009, 123:e622–e629
44. CHYI LJ, LEE HC, HINTZ SR, GOULD JB, SUTCLIFFE TL. School outcomes of late preterm infants: Special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J Pediatr* 2008, 153:25–31
45. HARRIS MN, VOIGT RG, BARBARESI WJ, VOGEL GA, KILLIAN JM, WEAVER AL ET AL. ADHD and learning disabilities in former late preterm infants: A population-based birth cohort. *Pediatrics* 2013, 132:e630–e636
46. GURKA MJ, LoCASALE-CROUCH J, BLACKMAN JA. Long-term cognition, achievement, socioemotional, and behavioral development of healthy late-preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010, 164:525–532
47. LEITNER Y, FATTAL-VALEVSKI A, GEVA R, ESHEL R, TOLEDANO-ALHADEF H, ROTSTEIN M ET AL. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: A longitudinal, 10-year prospective study. *J Child Neurology* 2007, 22:580–587
48. DE VRIES LS, VAN HAASTERT IL, RADEMAKER KJ, KOOPMAN C, GROENENDAAL F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr* 2004, 144:815–820
49. BROITMAN E, AMBALAVANAN N, HIGGINS RD, VOHR BR, DAS A, BHASKAR B ET AL. Clinical data predict neurodevelopmental outcome better than head ultrasound in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2007, 151:500–505
50. WOODWARD LJ, ANDERSON PJ, AUSTIN NC, HOWARD K, INDER TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2006, 355:685–694
51. DAMMANN O, LEVITON A. Neuroimaging and the prediction of outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2006, 355:727–729
52. HAYASHI-KURAHASHI N, KIDOKORO H, KUBOTA T, MARUYAMA K, KATO Y, KATO T ET AL. EEG for predicting early neurodevelopment in preterm infants: An observational cohort study. *Pediatrics* 2012, 130:e891–e897
53. SPITTLE A, ORTON J, ANDERSON P, BOYD R, DOYLE LW. Early developmental intervention programmes post-hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 12:CD005495

*Corresponding author:*

T. Sihanidou, Neonatal Unit, First Department of Pediatrics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, “Aghia Sophia” Children’s Hospital, Thivon & Levadias street, GR-115 27 Athens, Greece  
 e-mail: sihan@med.uoa.gr