

NAJČEŠĆI ČIMBENICI PERINATALNOG OŠTEĆENJA SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA

TOMISLAV LJUTIĆ

Dječji vrtić "Potočnica", Zagreb, Hrvatska

Primljeno: 21.2.2012.
UDK: 615.8

Pregledni rad

Autor za dopisivanje: Dr.sc. Tomislav Ljutić, Dječji vrtić "Potočnica", Avenija grada Vukovara 18, Zagreb, Hrvatska;
e-mail:tomislavljutic@net.hr

Sažetak: Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, 6-7% djece rođeno je s neurorazvojnim rizikom. U Hrvatskoj se postotak djece rođene s neurorazvojnim rizikom kreće oko 10%, a neurorazvojna odstupanja su u toj skupini prisutna u oko 80%. Perinatalno oštećenje mozga najčešći je uzrok kako težih tako i blažih neurorazvojnih odstupanja u djece. Važna je rana detekcija, dijagnostika, te obzirom na stupanj neurorizičnosti, svrstavanje u skupinu visoko ili niskorizične djece, kako bi se postavile smjernice za obradu i praćenje, kao i ranu primjenu rehabilitacijskih postupaka. Neurofiziološki temelj rane rehabilitacije čini plasticitet dječjeg mozga. Plastičnost nezrelog novorođenačkog mozga omogućuje da se ranim uključivanjem ugrožene novorođenčadi u neurorazvojne i rehabilitacijske programe preveniraju trajna psiho-motorna oštećenja. Najčešći čimbenici perinatalnog oštećenja SZS-a su: prematuritet/prijevrmeni porod, višeploidne trudnoće, intrakranijalna krvarenja (peri-intraventricularno krvarenje 1.-4 stupnja), asfiksija, hipoksično ishemična oštećenja u obliku periventricularne leukomalacije 1.-3 stupnja i supkortikalne leukomalacije, perinatalne infekcije.

Ključne riječi: neurorizičnost, perinatalno oštećenje mozga, čimbenici neurorizika

UVOD

Perinatalno razdoblje, koje započinje s navršениh 22 tjedna (154 dana) gestacije, a završava s navršениh šest dana nakon rođenja (do uključujući i 167 sati života) (Rodin, prema Kuvačić i sur., 2009) je od presudne važnosti za uredan rast i razvoj svakog novorođenčeta, posebice za uredan neurološki ishod. Niz događanja u tom razdoblju imaju direktne i indirektne implikacije za kasniji neurološki ishod pojedinca. Rast i razvoj u potpuno urednom intrauterinom okruženju, adekvatna opskrbljenost kisikom, energijom i nutrientima, te odsutnost svih štetnih čimbenika poput metaboličkih poremećaja, patogenih mikroorganizama i mehaničkih ozljeda, plodu urednog genetskog potencijala u visokom postotku osigurava potencijal za uredan psihomotorni razvoj (Prpić i sur., 2007).

Perinatalno oštećenje mozga najčešći je uzrok kako težih tako i blažih, ali vrlo često zastupljenih neurorazvojnih odstupanja u djece

(Mejaški-Bošnjak, 2006). Djelovanjem na nezreli mozak u prenatalnom i/ili perinatalnom periodu neurorizični čimbenici mogu izazvati rano cerebralno oštećenje. Jasna klinička slika neurorazvojnih smetnji ispoljit će se tek kada procesi sazrijevanja mozga dosegnu određeni stadij topografske i funkcionalne organiziranosti (Bošnjak – Nađ i sur., 2005).

Ozljeda nezrelog mozga može dovesti do lakših ili težih poremećaja razvoja djeteta. U novorođenčadi i dojenčadi se odstupanje od tipičnog razvoja pokazuje kao poremećaj tonusa mišića (krutost ili mlitavost mišića cijelog tijela, jedne strane tijela ili dijela tijela), uz znatno smanjenu prirodnu raznolikost pokreta koja je zamijenjena oskudnim, istovrsnim pokretima ili pak pretjeranim pokretima izazvanim bilo kakvim podražajem. Uz to se može javiti pretjerana razdražljivost, poremećaj ritma budnosti i spavanja, prekomjerni plač, poteškoće hranjenja, a katkada, povišena temperatura i grčevi – konvulzije (Jakupčević-Grubić, 2000).

Simptomi neurorizika su znakovi odstupanja od tipičnog razvoja uslijed oštećenja središnjeg živčanog sustava. Oni su znaci upozorenja na koje je nužno reagirati s odgovarajućim rehabilitacijskim postupcima radi prevencije razvoja kliničke slike oštećenja središnjeg živčanog sustava, koje vodi cerebralnoj paralizi. Dijete sa simptomima rizika ima samo cerebralne poremetnje kretanja različitih kliničkih slika.

Simptomi neurorizika su mnogobrojni, ali najvažniji su:

- zaostajanje glave kada se dijete povlači iz leđnog položaja
- nemogućnost oslobađanja dišnih putova u novorođenčeta, a kasnije i nemogućnost odizanja glavice
- čvrsto zatvorene šakice s palčevima u šakama
- prilikom postavljanja na noge u stojeći stav oslanjanje na nepuna stopala s ili bez križanja nogu
- kruto ispružene ili savijene ručice i nožice
- mlitava beba
- nemogućnost oslonca na laktove u potrbušnom položaju u dobi od 3 mjeseca
- izostanak rotacije s trbuha na leđa i obrnuto u dobi od 5-6 mjeseci
- izostanak samostalnog zauzimanja sjedećeg stava u dobi od 7 mjeseci
- nemogućnost samostalnog stajanja i hoda u dobi od 10-14 mjeseci (Stojčević-Polovina, 1996).

Prepoznavanje i praćenje neurorizične djece važno je za rano otkrivanje neurorazvojnih odstupanja kao i za ranu primjenu rehabilitacijskih postupaka koji mogu pospješiti proces plastičnosti mozga i dovesti do oporavka oštećene funkcije. Neurorizičnu djecu potrebno je rano prepoznati i razvrstati u visoko ili niskorizičnu grupu i tada postaviti smjernice za dalju obradu, praćenje i rehabilitaciju. Neurorizična djeca imaju anamnestičke i/ili kliničke čimbenike rizika za rano oštećenje mozga. Anamnestički su komplikacije, stanja ili bolesti tijekom trudnoće, poroda ili neposredno poslije poroda, a klinički su: sindrom iritacije, apatije, distonije, spasticiteta i hipotonije. Visokoneurorizična su sva novorođenčad s više od dva anamnestička čimbenika rizika, djeca sa sindromom spastičnosti i hipotonije i djeca s nalazom ultrazvuka (UZV) mozga: cistična periventrikularna leukomalacija (cPVL), subkortikalna

leukomalacija (SCL), infarkt arterije cerebri medije, intraventrikularno krvarenje (IVH) IV. stupnja, kao i komplicirano intraventrikularno krvarenje III. stupnja. Program za visokoneurorizičnu djecu obuhvaća neuropedijatrijski pregled, UZV glave, elektroencefalografiju (EEG), evocirane potencijale, pregled fizijatra i intenzivni multidisciplinarni rehabilitacijski postupak. Dijete se prati svakih 4-6 tjedana i uz indikaciju se provodi dodatna obrada. Niskoneurorizična djeca su ona u kojih postoji manje od 2 anamnestička čimbenika, djeca sa sindromom distonije i djeca s urednim UZV nalazom mozga ili nalazom nekompliciranih krvarenja: subependimalno (SEH), intraventrikularno I., II. i III. stupnja. Program za niskoneurorizičnu djecu obuhvaća: neuropedijatrijski pregled, UZV glave i stimulaciju pravilnog neurorazvoja. Kontrolni pregledi su svaka tri mjeseca, a uz indikaciju se provodi i dodatna dijagnostička obrada (Bošnjak-Nađ i sur., 2005).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, 6-7% djece rođeno je s neurorazvojnim rizikom. Važna je njihova što ranija detekcija, kako bi i psihomotorička rehabilitacija započela što ranije (Semečiglenečki, 2003). U Hrvatskoj je svake godine rođeno oko 6000, a u Zagrebu oko 1300 djece s neurorazvojnim rizikom (Jakupčević – Grubić, 2000). Perinatalno neurorizična djeca predstavljaju manjinu tj. 10 – 15% sve novorođenčadi, a neurorazvojna odstupanja zastupljena su u toj skupini i do 80% (Mejaški-Bošnjak, 2006).

U drugoj polovici 20. stoljeća stvoreni su registri neurorizične djece. Cilj im je bio detektirati onu novorođenčad koja bi kasnije mogla imati smetnje u razvoju. Danas se smatra da oko 10% živorođene djece čine skupinu rizične djece (Modrušan – Mozetić, 2004). Prema istraživanju Bošnjak Nađ i suradnika (2011) broj živorođene novorođenčadi u Hrvatskoj je oko 40000 na godinu, a od toga je 4000 djece neurorizično. Prema podacima iz tog istraživanja visokoneurorizično je 3% djece, što znači kako u Hrvatskoj možemo očekivati oko 1200 visokoneurorizične djece na godinu, odnosno 2800 niskoneurorizične djece.

Od 1950. do 2000. godine došlo je do izrazitog pada ranog neonatalnog mortaliteta s 27,7 na 4,4 ‰ zahvaljujući napretku znanosti i neonatalne medicine. To smanjenje je postignuto prije svega sve većim preživljavanjem nedonoščadi vrlo niske

porođajne težine, odnosno djece vrlo niske gestacijske dobi. Tijekom 2001. i 2002. godine u Klinici za ženske bolesti i porode Petrova u Zagrebu živorođeno je 8866 novorođenčadi. Od tog broja 976 novorođenčadi (11%) rođeno je prije 37-og tjedna trudnoće. Analizom podataka o neuromotoričkom razvoju iste nedonoščadi nakon godinu dana života, kod 28,7% (104 djeteta) jasno je utvrđen usporen neuromotorički razvoj koji je zahtijevao intenzivno neurološko praćenje i neurorazvojnu fizikalnu terapiju. Kod 31 djeteta ili 8,31% postavljena je sumnja visoke vjerojatnosti razvoja cerebralne paralize (CP) što je višestruko više od opće populacije u kojoj se učestalost CP kreće 3-5%. (Bulić i sur., 2005).

U razvijenim zemljama svako deseto dijete je neurorizično. Od 100 neurorizične djece oko 80 se razvija uredno, što je ujedno znak da neurorizični čimbenici, iako su bili prisutni, nisu štetno utjecali na razvoj djeteta. Oko dvadesetoro djece od 100 neurorizičnih može imati prolazne ili trajne (blaže ili teže) poremećaje. Prolazni (privremeni) poremećaji javljaju se do 12. mjeseca života, odnosno u dojenačkom razdoblju. Uz odgovarajuće medicinske postupke, kao i pravovremenu rehabilitaciju, znatan dio njih može nestati nakon 12. mjeseca života. Kod manjeg broja djece dojenački poremećaji ipak prelaze u trajne poremećaje razvoja. Trajni poremećaj razvoja može biti u blažem ili težem obliku. 10 od 100 neurorizične djece imaju kasnije znakove malih nedostataka što nazivamo minimalnom neurološkom disfunkcijom (engl. minor neurological dysfunction, MND). Uz blaže, poznajemo i teške oblike trajnih poremećaja odnosno kronične neurološke bolesti kao što su CP (sa svojim oblicima i pridruženim poremećajima), mentalna retardacija, epilepsija i hidrocefalus. Ovakva stanja nalazimo kod manje od petoro djece od 100 rođenih pod neurološkim rizikom (Hadders-Algra, 2005).

Registriranje i praćenje neurorizične djece radi ranog otkrivanja neurorazvojnog odstupanja od 1982. se primjenjuje u Rijeci, a od 1986. u specijalnoj bolnici Goljak (Bošnjak –Nađ i sur.2011).

ČIMBENICI NEURORIZIKA

U čimbenike neurorizika ubrajaju se svi oni činioci koji mogu biti uzroci oštećenja djeteta, a koje može nastati *prije, za vrijeme i poslije poroda* (Momčilović i sur., 1990).

Peter (2000) navodi najčešće uzroke perinatalne ugroženosti novorođenčeta:

1. Višeploidna trudnoća
 - a) feto – fetalna transfuzija
 - b) hipoksija
 - c) zastoj rasta
 - d) prematuritet/prijevremeni porod
 - e) otežan porod – hipoksijsko-ishemijska lezija, intrakranijalno krvarenje
2. Gestacijska dob – skraćena ili produžena
3. Poremećaj intrauterinog rasta – dysmaturus, giganteus.

PRIJEVREMENI POROD

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji porod između 28 i navršenih 37 tjedana je prijevremeni (Stoll, prema Behrman i sur., 2000). Danas se granica za prijevremeni porod pomiče prema niže, pa se sve više piše o donjoj granici od 24 tjedna (Kuvačić, prema Dražančić i sur., 1999).

Prematurnim, nedonešenim djetetom, smatramo ono dijete rođeno nakon trudnoće kraće od 37 tjedana (259 dana). Ova definicija ne sadrži porođajnu masu kao nekad opće prihvaćeno mjerilo nedonešenosti (Barišić, prema Zergollern i sur., 1994). Nedonoščad vrlo kratke gestacije bez obzira na rodnu težinu ugrožena je najviše nezrelošću vitalnih organskih sustava, u prvom redu respiracije (nedovoljno surfaktanta), što je uzrok visokoj smrtnosti (Mardešić, 2000). Nedonoščad predstavlja skupinu novorođenčadi podložnu perinatalnom oštećenju mozga. Ona su manjina u cjelokupnoj populaciji novorođenčadi na koju u Hrvatskoj otpada 5,3% prema podacima za 2002. godinu (Mejaški-Bošnjak i sur., 2004).

Čvrste postavke podupiru stajalište da je prijevremeni porođaj udružen sa subkliničkom ili klinički manifestnom intrauterinom infekcijom. Iako klinički manifestna infekcija u majke može izazvati prijevremeni porođaj, to je ipak rijedak uzrok nedonošenosti u razvijenim zemljama. Tijekom posljednjeg desetljeća pokazalo se da su prijevremeni porođaj i komplikacije novorođenčeta najčešća posljedica klinički neprepoznate – subkliničke - intrauterine infekcije. Mikroorganizmi, odnosno njihovi produkti i endotoksini u fetusu, potiču ekspresiju,

lučenje citokina i sistemski upalni odgovor koji se naziva FIRS (engl. Fetal Inflammatory Response Syndrome). Pokazalo se da je FIRS glavni čimbenik koji može inducirati početak prijevremenog porođaja, vodećeg uzroka razvoja kliničke slike CP (Kapitanović Vidak i sur., 2008).

Teško je potpuno odvojiti činitelje uzročno povezane s prijevremenim porodom od onih, koji dovode do zastoja rasta ploda. Prijevremeni porod češći je u majki mlađih od 16 i starijih od 35 godina, zatim u onih koje su već rodile prijevremeno ili je razmak od prethodne trudnoće kratak. Na trajanje trudnoće utječu kronične bolesti majke, gestoze, akutne infekcije majke i ploda, traume te anatomske abnormalnosti uterusa. Prijevremeni porod čest je uz insuficijenciju cerviksa, prijevremeno prsnuće plodovih ovoja, višeploidnu trudnoću i malformirani plod (Modrušan – Mozetić, 2004).

Incidencija perinatalnog oštećenja mozga je to veća što su gestacijska dob i porodna težina manji pa u tom smislu posebno ugroženu skupinu predstavljaju nedonoščad od 22.-32. tjedna trudnoće (stopa rađanja 0,78%), odnosno porodne težine manje od 1500 grama na koje otpada 1,5% ukupne populacije novorođenčadi. Prema podacima za Hrvatsku do 1999. godine od ove djece preživjelo je 50%. Od preživjele nedonoščadi navedene gestacijske dobi i porodne težine, 10% ima kasnije CP, a 50% blaža neurorazvojna odstupanja (Mejaški-Bošnjak i sur., 2004).

Prijevremeno rođena djeca imaju desetak puta veću perinatalnu smrtnost od djece rođene u terminu (Kuvačić, prema Dražančić i sur., 1999). Smatra se da je oko 70% smrti djece u ranom neonatalnom razdoblju i oko 75% pobola novorođenčadi izravno uzrokovano prijevremenim porođajem. Oko 5-15% porođaja je prije termina (učestalost ovisi o različitoj definiciji problema, rasnoj i etičkoj pripadnosti, podneblju, zemlji i instituciji) (Prodan i sur., 2005).

U najrizičniju skupinu spada nedonoščad porođajne težine manje od 1000 grama, te gestacijske dobi ispod 28 tjedana (Stanojević i sur., 2005). Djeca rođena s težinom od 800-1500 grama atonična su, mirna, s vrlo malo pokreta ekstremitetima. Slabo se oglašavaju, refleksi su tek naznačeni (refleks hvatanja, Morov refleks). Ona slabo sišu i ponašanjem ne pokazuju da su gladna. Djeca s

1500-2000 grama pokazuju dobar mišićni tonus, a refleksi hvatanja i Morov refleks su prisutni. Neka od njih su u stanju fiksirati predmete u okolini, čak i prihvatiti dojku i ishranu na prsima. Djeca s 2000-2500 grama težine izgledaju kao nešto manja na vrijeme rođena djeca. Krepko plaču, dobro sišu, a živčani sustav odgovara onom novorođenčeta normalne gestacijske dobi (Svenningsen i sur., prema Kurjak 1998).

Porođajna težina novorođenčeta najosjetljiviji je pokazatelj intrauterinog rasta i razvoja djeteta s dalekosežnim utjecajem na zdravlje i život čovjeka. Smatra se da promjene nastale u perinatalnom razdoblju ne određuju samo kratkoročnu postnatalnu sliku ranih neonatalnih stanja i bolesti, već se njihov negativni utjecaj može očekivati od djetinjstva do odrasle dobi. Rezultat je to međusobnog djelovanja višestrukih činioca rasta ovisnih o genetskom potencijalu, potpori rasta i čimbenicima okoline (Misir – Galić i sur., 2005).

Nedonoščad vrlo niske porodne težine su rođena za vrijeme perioda u kojem je organizacija središnjeg živčanog sustava u posebno osjetljivoj fazi (Modrušan – Mozetić, 2003). Nedonoščad reprezentira visokorizičnu populaciju za oštećenje mozga, prvenstveno bijele moždane tvari i za kasnije neurorazvojne poremećaje (Arpino i sur., 2005). Oštećenja fetalne "bijele" tvari glavni su uzrok nepovoljnog neurorazvojnog ishoda u nedonoščadi, motoričkih i kognitivnih deficita. Dva temeljna oblika lezije bijele tvari jesu PVL i difuzno oštećenje bijele tvari. Općenito je prihvaćeno da su najčešći uzrok oštećenja hipoksično – ishemički mehanizmi (Kostović i sur., 2005).

Fiziološki problemi prijevremeno rođenih jesu nedovoljna zrelost enzimskih, metaboličkih, imunoloških, dišnih, hematoloških i bubrežnih mehanizama, što može voditi oštećenju motoričkih i intelektualnih funkcija (Zergollern i sur., 1994).

VIŠEPLODNA TRUDNOĆA

Višeploidna trudnoća je istodobni razvoj više plodova u jednoj ili dvije maternice te predstavlja visokougroženu trudnoću zbog velikog broja ranih i kasnih pobačaja, češće pojave EPH – gestoze, hidramniona, malformacije čeda, velikog broja

prijevremeno i dismaturno rođene djece (Veček, prema Dražančić i sur., 1999).

Razmatrajući uzroke višeplođnih trudnoća, na prvom mjestu je naslijede. Ako je majka rođena kao blizanac, vjerojatnost da će roditi blizance je 1:58 poroda, a ako je otac dvojajčani blizanac, vjerojatnost je 1:126. Blizanačke trudnoće češće su kod prvotkinja iznad 35. godine života, te u višerotkinja, što znači da na pojavu blizanačke trudnoće utječu dob i paritet majke, pri čemu paritet ima važniju ulogu jer je primjećeno da su majke u optimalnoj dobi za rađanje, koje su rodile 4 i više djece češće rađale blizance nego prvotkinje s 35 i više godina (Zakanj, 2004).

Višeplođne trudnoće čine između 1 i 3% svih trudnoća. Njihova je učestalost zadnjih desetljeća u porastu zbog stimulacije ovulacije i postupaka medicinski potpomognute oplodnje. Višeplođne trudnoće smatramo visokorizičnima, obzirom na mnogo češća patološka stanja tijekom trudnoće ili porođaja. Praćene su većom učestalošću spontanijih pobačaja i fetalnih malformacija. Intrauterini rast plodova gotovo u pravilu zaostaje za prosječnim rastom u jednoplođnim trudnoćama. Poseban je problem tzv. diskordantni rast koji znači zaostajanje u težini jednog od fetusa veće od 25% što rezultira znatnim komplikacijama tijekom trudnoće, porođaja i u neonatalnom razdoblju. Višeplođne trudnoće u prosjeku traju kraće od jednoplođnih, a trajanje se smanjuje porastom broja plodova (Prodan i sur., 2005). Perinatalni mortalitet blizanačkih trudnoća veći je četiri puta nego kod jednoplođnih trudnoća (Benson i sur., 1994).

Peter (2000) u svojem istraživanju, provedenom na Klinici za ženske bolesti i porode Petrova, iznosi rezultate vezane uz perinatalni ishod novorođenčadi nakon postupka *in vitro* fertilizacije (IVF). 41% trudnoća je bilo višeplođno, s posljedičnom visokom učestalošću prijevremeno rođenih (49,8%), niske porođajne težine (57,5%) i malformacija (3,77%), što ima za posljedicu značajno veći broj neuroloških djece.

Istraživanje provedeno u Danskoj u vremenskom periodu od 1995.-2000. godine pokazuje, da djeca rođena nakon postupka izvantjelesne oplodnje imaju veći rizik od neuroloških oštećenja (CP, mentalna retardacija, usporen psihomotorni razvoj)

nego djeca začeta prirodnim putem, najčešće zbog većeg postotka višeplođnih trudnoća (39% blizanaca) (Pinborg i sur., 2004).

Kasum (2009) navodi podatke iz izvješća ESHRE-a Europska organizacija za humanu reprodukciju (ESHRE) (iz 2008. god.), u kojem navodi da je tijekom 2004. godine bilo 22,7% multiplih trudnoća, od čega 21,7% otpada na blizance i 1% trojke, što je ipak manje u odnosu na pojavnost multiplih trudnoća od 23,1% tijekom 2003. i 24,5% tijekom 2002. godine. Promatrajući ishod neurološkog razvoja kod djece začete postupkom izvantjelesne oplodnje općenito se ne nalaze nepravilnosti u odnosu na opću populaciju djece. Filicori i suradnici (2005) navode da neplodne žene imaju predispoziciju za prerani porod i rađanje djece manje porođajne težine. Ove komplikacije javljaju se i kod neplodnih žena koje su uspjele zatrudnjati bez bilo kakvog tretmana, ali nisu uspjele zadržati trudnoću. Ovi autori također povezuju višeplođne trudnoće s preranim porodom i nižom porođajnom težinom. Uzimanje lijekova za induciranje ovulacije, bez, ili kombinirano s IVF-om, značajno povećava nastanak višeplođnih trudnoća.

Dittrichova i suradnici (2004) istražujući psihološki razvoj djece rođene nakon IVF nisu uočili značajnu razliku u odnosu na djecu začetu prirodnim putem, osim u slučajevima višeplođnih trudnoća kod kojih postoji rizik usporenog psihološkog razvoja.

ASFIKSIJA NOVOROĐENČETA

Pod pojmom asfiksija podrazumijeva se stanje nedovoljne oksigenacije zbog akutnog ili kroničnog poremećaja fetomaternalne izmjene plinova i metabolita tijekom trudnoće, porođaja ili neposredno nakon porođaja. Iako riječ asfiksija zapravo označava stanje bez pulsa, pojam se rabi kao objašnjenje za depresiju vitalnih funkcija, osobito disanja. Prvi udah novorođenčeta javlja se nakon nekoliko sekundi, u više od 95% do 20 sekundi nakon rođenja (Pernoll, prema Benson i sur., 1994).

Asfiksija je stanje novorođenčeta neposredno nakon rođenja u kojemu uz očuvanu akciju srca nema respiratornih pokreta ili su oni vrlo slabi, rijetki, površni ili grčeviti, ali uvijek nedovoljni da osiguraju optimalnu oksigenaciju organizma. Asfiksija

novorođenčeta jedan je od središnjih problema novorođenačke patologije budući da izravna posljedica asfiksije, hipoksija, tj. nedovoljna opskrbljenost tkiva i organa (mozga, miokarda) kisikom pokreće cijeli niz patoloških zbivanja koja ometaju prilagođavanje kardiorespiratornog sustava novorođenčeta na ekstrauterine uvjete života (Mardešić, 2000).

Klinički znaci asfiksije mogu biti latentni, no početni simptomi su obično iskazani već nižim Apgar indeksom. Indeks 5,6 i 7 znak je blage asfiksije, ako su nalazi jednaki i u 1. i 5. minuti nakon rođenja. Indeks 3 i 4 uvijek je znak srednje i teže asfiksije, a indeks 0,1 i 2 znakovit je za najteži oblik asfiksije koji zahtijeva hitnu intervenciju intubacijom i reanimaciju. Apgar indeks od 0-3, ako traje više od 5 minuta, dovodi do teških promjena na mozgu, pojave grčeva 12-24 sata od rođenja, a već krajem prvog tjedna života takvo novorođenče pokazuje uočljive motoričke ispade. Najteža oštećenja i posljedice asfiksije pokazuje mozak. Promjene moždanog korteksa i mezencefalona dovode ubrzo nakon akutne faze asfiksije praćene edemom mozga i krvarenjem do simptoma kao što su oslabljeni refleksi, pareze i paralize kranijalnih živaca, gubitak slušnog refleksa, pojačane hipotonije, grčeva (Zergollen i sur., 1994).

Oko 90% hipoksično – ishemičnih promjena događa se antenatalno, a od njih 75% su posljedice bolesti majke ili promjena na posteljici (Letica – Protega, prema Dražančić i sur., 1999).

Uzroci asfiksije novorođenčeta koji se neće očitovati intrapartalno nego tek poslije rođenja djeteta, jesu grube prirodne anomalije respiratornog sustava kao npr. obostrana atrezija hoana, opstrukcija ždrijela zbog prirodnih tumora, dijafragmalna hernija, intrauterino stečena pneumonija, intrapartalna aspiracija plodne vode, ozljede mozga, spinalne moždine ili nervusa frenikusa te depresija centara disanja predoziranim anestetima, narkoticima i spazmoliticima u majke (Thorkelsson, Dagbjartsson, prema Kurjak, 1998).

Hipoksično – ishemička encefalopatija je perinatalno oštećenje mozga i najvažniji je uzrok trajnim neprogresivnim neurološkim poremećajima kasnije dječje dobi (Sarnat, prema Garcia i sur., 1997). Hipoksija mozga najčešće nastaje smanjenjem parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi

(hipoksemija) ili ishemijom, smanjenjem protoka krvi kroz mozak, što je često povezano s arterijskom hipotenzijom (Laurini, 1997).

Jedno od najvažnijih pitanja u pedijatrijskoj neurologiji i neonatologiji je pitanje oporavka mozga nakon hipoksično – ishemične lezije. Zbog nedostatne neuroprotekcije, hipoksično – ishemična oštećenja u nedonoščadi često vode do slabog neurološkog i kognitivnog ishoda, uključujući i teške posljedice poput CP (u 5-15% slučajeva) (Kostović i sur., 2005).

Istraživanja pokazuju da je kod 2-5 djece na 1000 živorođene terminske djece dijagnosticirana hipoksično – ishemična encefalopatija ili intraventrikularno krvarenje. 30-40% tako dijagnosticirane djece, umire u neonatalnom periodu, a 20 – 50% preživjelih razvija značajna neurološka oštećenja (CP, epilepsiju, mentalnu retardaciju, teškoće u učenju) (Badr i sur., 2006).

Respiratorni distres sindrom (RDS), hijalino-membranska bolest, ili hiposurfaktoza pluća klinički je entitet koji se javlja pretežno u prijevremeno rođene novorođenčadi zbog nedostatka surfaktanta. Prepoznaje se po karakterističnim kliničkim simptomima i rendgenskim promjenama. Osim prijevremenoga rođenja, koje je najvažniji činitelj rizika za nastanak RDS, ostali rizični činitelji su perinatalna asfiksija, dijabetes majke, spol (češća je pojava u muške prijevremeno rođene djece), blizanačka trudnoća te porođaj carskim rezom prije pojave trudova. Bolest je posljedica smanjene količine alveolarnoga surfaktanta, koja je manja što je manja gestacijska dob. Iako postoje dokazi kako se surfaktant pojavljuje u plućima već oko 20. tjedna gestacije, funkcionalno aktivni surfaktant je nazočan na površini pluća tek kad prođe 85-90% gestacije. Surfaktant je kemijska tvar koja smanjuje površinsku napetost alveola i pomaže da se one održe otvorenima na kraju ekspirijuma, povećavajući tako funkcionalni rezidualni kapacitet pluća. Učestalost RDS je oko 1% u ukupnoj novorođenačkoj populaciji i obrnuto je proporcionalna gestacijskoj dobi, jer je sinteza surfaktanta najintenzivnija potkraj trudnoće (Skokić i sur., 2004). Prema istraživanjima, RDS je u novorođenčadi porođajne težine ispod 750 grama prisutan u 90% slučajeva, 80% kod težine ispod 1000 grama, 60%

Tablica 1. Stupnjevi i ishod peri-intraventrikularnog krvarenja (Polak – Babić, 2001).

Stupnjevi prema Papileu		Ishod
1. stupanj	Periventrikularno subependimalno krvarenje	Ne ostavlja trajne posljedice
2. stupanj	Intraventrikularno krvarenje bez dilatacije komora	Samo iznimno ostavlja trajne posljedice
3. stupanj	Intraventrikularno krvarenje s dilatacijom lumena komora	Posthemoragični hidrocefalus; dio djece ima trajna oštećenja
4. stupanj	Intraparenhimno krvarenje	Visoka smrtnost; trajne posljedice kod preživjelih su gotovo 100%

težine između 1000 i 1250 grama i 40% između 1250 i 1500 grama (Stoll, prema Behrman i sur., 2000).

INTRAKRANIJALNA KRVARENJA

Najčešći uzroci intrakranijalnog krvarenja su mehanička ozljeda glave, pri prolasku kroz porođajni kanal i hipoksija, koja izaziva vensku kongestiju mozga i oštećuje endotel kapilara. Vrlo rijetko uzrok može biti i kongenitalna anomalija krvnih žila mozga (Haslem, prema Behrman i sur., 2000).

Peri-intraventrikularna krvarenja (PV-IVK) vrlo su često zastupljena u nedonoščadi, a njihova incidencija je obrnuto proporcionalna gestacijskoj dobi te se kreće od 15-40%. Prema opsežnosti, krvarenja stupnjujemo u blaga (I. i II. stupnja) i teška (opsežno intraventrikularno krvarenje III. stupnja, a s prodorom u okolni parenhim IV. stupnja). Ovako visoka zastupljenost PV-IVK u nedonoščadi objašnjava se nezrelim mehanizmima regulacije protoka krvi kroz mozak, kao i zgrušavanja krvi, te nezrelošću krvnih žila mozga. U donošene novorođenčadi intrakranijsko krvarenje je rjeđe zastupljeno (5-20%) i obično je pridruženo teškim bolestima novorođenčeta poput sepse i asfiksije koje se kompliciraju poremećajem mehanizma zgrušavanja krvi i/ili regulacijom protoka krvi kroz mozak (Mejaški-Bošnjak, 2007)

Periventrikularno i intraventrikularno krvarenje su ozbiljne komplikacije u neonatalnom

razdoblju, a karakteristične su za nedonošenu djecu. Učestalost peri-intraventrikularnog krvarenja se kod djece vrlo niske porođajne težine (<1500 grama) i trajanja trudnoće manje od 32 tjedna, kreće oko 25%. Kod djece ispod 1000 grama učestalost je do 40%, no zahvaljujući ultrazvuku, zna se da nije posljedica porođajne traume te da većina krvarenja nastaje u prvih 72 sata života. Tablica 1. prikazuje stupnjeve i ishod nakon peri-intraventrikularnog krvarenja.

PERIVENTRIKULARNA LEUKOMALACIJA

Periventrikularna leukomalacija (PVL) predstavlja oštećenje bijele moždane tvari, hipoksično ishemičkog karaktera (Sarnat, prema Garcia i sur., 1997). PVL predstavlja cerebralnu infarktiju na neobičajenom mjestu, ali se ona pojavljuje u graničnim zonama susreta arterija u uvjetima poremećene perfuzije. Osnovni uzrok je arterijska hipotenzija (Laurini, 1997).

Periventrikularna leukomalacija je teško i ozbiljno perinatalno oštećenje mozga. Kod nedonoščadi rođene s manje od 32 tjedna trajanja trudnoće, učestalost PVL je 4-9%. Kod donošene novorođenčadi čestoća oštećenja je znatno manja (0,9-2%). PVL može biti prisutna zajedno s intraventrikularnim krvarenjem, ali je češće samostalno oštećenje. PVL je posljedica hipoksično ishemičnog oštećenja mozga u prenatalnom ili perinatalnom razdoblju. U pravilu je oštećenje simetrično i obostrano jer je posljedica poremećaja arterijskog krvnog optoka u mozgu. Oštećenje (leukomalacija) je uz lateralne moždane komore, dakle periventrikularno, gdje dolazi do nekroze bijele tvari. Oštećenje ostavlja trajne posljedice u 35-90% slučajeva. Učestalost i opseg periventrikularne leukomalacije ovise o gestacijskoj dobi i bolesnim stanjima nedonoščadi (napose infekcijama i problemima adaptacije disanja). Opsežna oštećenja mogu oštetiti i koru mozga te nepovoljno utjecati na intelektualni razvoj i pojavu epilepsije. Opseg i tip neurorazvojnih odstupanja ovisi o zahvaćenom području mozga i opsegu PVL. Stupnjevanje PVL na temelju UZV nalaza u 3 stupnja ima izravno prognostičko značenje. PVL III stupnja, tzv. cistična periventrikularna leukomalacija (cPVL), u većine nedonoščadi uzrok

je CP. UZV nalaz pomaže da se nedonošče s PVL što ranije uključi u rane rehabilitacijske postupke zbog izrazito velikog rizika za trajna neuromotorna odstupanja tj. CP (Mejaški – Bošnjak, 2005). Najvažniju ulogu u procjeni veličine i lokacije periventrikularne lezije u nedonoščadi te daljnjem praćenju strukturnih promjena ima dosljedna primjena suvremenih tehnika prikaza mozga u koje spada i UZV (Kostović i sur., 2005). Ultrazvuk mozga novorođenčeta jedan je od dijagnostičkih postupaka u utvrđivanju periventrikularne (PVH) i intraventrikularne hemoragije (IVH) u novorođenčeta. UZV omogućava preciznu dijagnozu PVH i IVH i posthemoragičnih komplikacija kod brojne populacije cerebralno ugrožene novorođenčadi. Prednost ove metode je da isključuje ionizirajuće radijacije, može se lako primjeniti i kod novorođenčadi u inkubatoru, a ne zahtijeva sedaciju ili pak anesteziju (Nikolić, prema Kurjak, 1989).

U ranoj procjeni rizika za kasnija neurorazvojna odstupanja i potrebi uključivanja djeteta u rane rehabilitacijske programe, UZV mozga je posebno važan te visokoprediktivan za neurorazvojni ishod. Uredan UZV nalaz je prognostički povoljan znak normalnog ishoda. Ultrazvučnom dijagnostikom dokazane strukturalne lezije (PVL, SCL, porencefalija) veliki su rizik za CP te teška i višestruka neurorazvojna odstupanja (Bošnjak Nađ i sur., 2011).

PERINATALNE INFEKCIJE

Prema brojnim studijama infekciju često prati razvoj perinatalnog oštećenja mozga, te je djecu s perinatalnom infekcijom potrebno svrstati u skupinu visokoneurorizične djece. U nastanku težih oštećenja SŽS-a navode se uzročnici iz skupine TORCH (toksoplazma, rubeola, citomegalovirus, herpes simplex virus tipa 1) (Mejaški-Bošnjak i sur., 2008).

Među virusnim infekcijama novorođenčadi, infekcija citomegalovirusom (CMV) je najčešća i javlja se u 0,6 do 2% novorođenih. Infekcija CMV najčešći je pojedinačni uzrok prirodnih anomalija u novorođenčadi u razvijenim zemljama i brojem značajno nadmašuje neke česte uzroke prirodnih anomalija kao što su sindrom Down, fetalni alkoholni sindrom (FAS) ili rascjep neuralne cijevi (Tešović, 2011).

Simptomatska je u samo 10% inficirane djece te se najčešće očituje simptomima novorođenačke sepse, mikrocefalijom, intrauterinim zastojem rasta (IUGR), nedonošenošću i/ili neonatalnim hepatitisom. Velika većina inficirane novorođenčadi je asimptomatska pri rođenju. Ipak, i simptomatske i asimptomatske kongenitalne CMV infekcije najčešći su infektivni uzrok neurorazvojnih poremećaja, a teže posljedice su: zamjedbeno oštećenje sluha u 15% zahvaćene djece, mentalna retardacija, CP, mikrocefalija i poremećaji vida. Neurorazvojna odstupanja koja se mogu povezati s CMV infekcijom su: ataksija/nеспretnost/hipotonija, poremećaji ponašanja/hiperaktivnost i autistični poremećaj (Mejaški-Bošnjak i sur., 2008).

Neonatalna infekcija je glavni uzrok smrtnog ishoda tijekom neonatalnog razdoblja, uzimajući 13-15% ukupnog neonatalnog mortaliteta. U 25% novorođenčadi s bakterijemijom razvije se meningitis, koji značajno podiže stopu neonatalnog mortaliteta te je odgovoran za 4% neonatalnog mortaliteta. Dva su osnovna izvora infekcije u novorođenčadi: prijelaz infekcije od majke i postnatalno stečena infekcija iz okoline. Sistemska bakterijska infekcija u novorođenčadi se najčešće očituje kliničkim sindromom neonatalne sepse, koja može biti rana (unutar prva 2-3 dana, rjeđe 5-7 dana nakon poroda) i kasna (nakon 5-7 dana) (Štimac, Blašković-Kokeza, 2011).

PREGLED NEKIH SUVREMENIH ISTRAŽIVANJA O NAJČEŠĆIM UZROCIMA PERINATALNOG OŠTEĆENJA SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA

U Hrvatskoj je tijekom 2009. godine rođeno 45056 djece od koje je 2451 prijevremeno rođeno, što iznosi 5,44% i manje je u odnosu na 2008. godinu (747 manje rođene djece) kada je taj postotak iznosio 5,83% te je u rasponu od 5,16-5,82% u posljednjih deset godina. Istovremeno je rođeno 2510 djece porođajne težine ispod 2500 grama što iznosi 5,55% (2008.-4,92%). Višeplođnih trudnoća bilo je 631, što iznosi 1,42% (Dražančić i sur., 2010).

Svake godine je u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) rođeno oko 63000 djece s vrlo niskom porođajnom težinom (1500 grama ili niže)

što iznosi 1,5% sve živorođene novorođenčadi i taj postotak je u skladu sa stanjem u zadnjih deset godina. Encefalopatije u ovoj grupi djece su zastupljene 25-50%, a kao posljedice se javljaju teškoće u kognitivnom razvoju, smetnje ponašanja i pažnje, te teškoće socijalne interakcije, a motoričke teškoće u obliku CP se javljaju u 5-10% slučajeva. Najčešći uzrok oštećenja je PVL koji se uz IVK javlja u 50% djece rođene s vrlo niskom porođajnom težinom (Volpe, 2009).

Istraživanje provedeno prateći neurorazvojna odstupanja u 35 prijevremeno rođene djece u rasponu od 24-32 tjedna gestacije i porođajne težine od 729-1243 grama pokazalo je da je najčešći čimbenik neurorazvojnih odstupanja IVH (Messerschmidt i sur., 2008).

Istraživanje provedeno u svim Švicarskim jedinicama neonatalne intenzivne skrbi od 2000-2004. godine prikazuje najčešće čimbenike neurorizika djece rođene prijevremeno u rasponu od 23-31 tjedna gestacije. 8% djece imalo je IVH (zastupljenije kod dječaka), a 2% PVL (Bajwa i sur., 2011).

Silveira i suradnici (2008) navode PVL kao najčešći uzrok perinatalnog oštećenja SŽS kod djece vrlo niske porođajne težine (ispod 1500 grama). 25% takve novorođenčadi razvija motorička oštećenja od koji je zastupljena i spastično diplegični oblik CP. U školskoj dobi 25-50% djece koja su imala dijagnosticiran PVL ima kognitivne teškoće i teškoće učenja. Istraživanje provedeno od 2005.-2007. godine prikazuje rezultate da od 88 djece prosječne gestacijske dobi od 29 tjedana i vrlo niske porođajne težine 51 (58%) imalo čimbenik neurorizika PVL. Uz PVL 12 djece (21,5%) je imalo novorođenačku sepsu, 21(41%) IVH (I-IV stupnja) te 32 (62,7%) RDS.

Skrablin i sur. (2008) na uzorku od 60-tero djece s neurološkim teškoćama i 60-tero djece tipičnog razvoja rođenih prije termina istraživali su perinatalne rizične čimbenike za dugotrajna neurološka oštećenja kod djece rođene prije termina. Nije zabilježene povezanost između neuroloških oštećenja i komplikacija tijekom trudnoće, prenatalnog uzimanja steroida, bakterijskog nalaza papa-testa, položaja fetusa, otkućaja srca ili načina poroda. Cerebralna paraliza bila je u povezanosti s ranim neurološkim znakovima, perinatalnom asfiksijom,

neonatalnom septikemijom, abnormalnim ultrazvukom mozga, dugog razmaka između rupture membrane i poroda i multiplih lezija placente.

Erkin i suradnici (2008) navode čimbenike rizika kod 625 djece s CP u Turskoj u periodu od 2000.-2004. godine. Najzastupljeniji čimbenici bili su niska porođajna težina 45,1% , nedonošenost 40,5% i asfiksija 34,6%.

Starčević i Tumbri (2011) provode istraživanje o novorođenačkim rizicima kasne nedonoščdi. Kasna nedonoščad predstavlja posebnu podskupinu nedonoščadi definirana rođenjem u periodu koji započinje s 34 gestacijskih tjedana, a završava s 36 gestacijskih tjedana. U istraživanje su bila uključena 82 kasna nedonoščeta: 30 malenih (prosječna porođajna težina 1932 grama) i 52 uobičajena za gestacijsku dob (prosječna porođajna težina 2638 grama). Kasnom pretermiskom porodu su u pravilu prethodila patološka stanja u trudnoći. Ultrazvučne lezije mozga nađene su u natpolovične većine male djece (17 ispitanika ili 56,66%), s podjednakim udjelom PIVK i PVL. Među ispitanicima normalne porođajne težine udio onih s ultrazvučnim promjenama je manji (22 ili 42%), a dominantna su krvarenja, PIVK je podjednako zastupljena u obje skupine, a PVL je češća u malenih. U obje skupine se radilo o krvarenjima blažeg (I. i II.) stupnja. Niti jedan ispitanik nije imao tešku PVL.

U već prije navedenom istraživanju Bošnjak-Nad i suradnika (2011) koje je provedeno tijekom 2007.-2008. godine obrađeni su podatci za 170 visokoneurorizične djece. Rezultati pokazuju da je 152 djece (89%) prijevremeno rođeno, a od toga je 78 (51%) rođeno sa 25-32 tjedna gestacije. Porođajnu masu ispod 1000 grama imalo je 27 djece (17%), a masu od 1000-1500 grama 51 dijete(33%). Donešene djece bilo je 18 (11%). Iz višepodnih trudnoća rođeno je 52 djece. Od 51 djeteta s asfiksijom 11 ih je bilo donešeno i 40 nedonešeno. Asfiksiju je imalo 61% donešene djece, a 37% nedonešene. Perinatalna infekcija dijagnosticirana je u 95 djece (63%). 53 djece (31%) imalo je PVL I i II stupnja, 6 (3,5%) PVL III stupnja. PIVK je imalo 54 (32%) djece, od čega PIVK I i II 46 (27%) djece, III i IV stupnja 8 (4,8%) djece. Uredan neuromotorni ishod u dobi od 12 mjeseci imalo je 107 (63%) djece, usporen razvoj 47 (28%),

a patološki nalaz, tj. odstupanje u smislu dojenačkih sindroma koji upućuju na razvoj CP, imalo je 16 (9%) djece, od kojih je jedno dijete bilo donešeno, a 15 su bila nedonoščad.

Berger i suradnici (2012) navode infekciju kao značajni uzrok ozljede mozga i kao posljedicu CP. Chorioamnionitis ima veliku povezanost s ozljedama mozga koje su uzrok CP. Infekcije značajno uzrokuju prijevremeni porod i oštećenje mozga kod djece vrlo niske gestacijske dobi. Nedonošenost je najveći uzrok neonatalnog mortaliteta i morbiditeta te oštećenja bijele moždane tvari. Rizik od CP je 70 puta veći ukoliko se radi o porodu prije 28 tjedna gestacije u odnosu na terminski porod.

Prevalencija višeplođnih trudnoća u Europi i SAD je 11 na 1000 poroda. Najveći broj višeplođnih trudnoća otpada na postupke izvantjelesne oplodnje. Dosadašnje spoznaje ukazuju na visoku neurorizičnost koja u 10-15% blizanačkih trudnoća uzrokuje funkcionalna i strukturalna oštećenja SŽS (Antsaklis, Partsinevelos, 2008).

Refuerzo i suradnici (2010) provode istraživanje o učestalosti rizičnih čimbenika kod terminskih i prijevremenih poroda kod blizanačkih trudnoća. Od 552 blizanačke trudnoće 49,8% poroda je bilo prijevremeno te je kod te djece značajno bio prisutan neonatalni morbiditet u obliku neurorizičnih

čimbenika RDS, novorođenačke infekcije, PVL i IVK III i IV stupnja, te drugih organskih oštećenja.

U višeplođnih trudnoća, prijevremena ruptura fetalnih membrana predstavlja značajan čimbenik koji uzrokuje prijevremeni porod i intrauterinu infekciju. Incidencija rupture fetalnih membrana je tri puta veća kod višeplođnih trudnoća i vodeći je uzrok novorođenačkog morbiditeta i mortaliteta. Uz chorioamnionitis, ruptura fetalnih membrana je značajan čimbenik za nedonošenost, morbiditet majke u vidu sepse, a kod novorođenačeta sepse, RDS, IVK i PV oštećenje bijele tvari mozga (Malinovski, 2011).

ZAKLJUČAK

Navedene spoznaje o perinatalnim čimbenicima oštećenja središnjeg živčanog sustava, ukazuju na važnost rane dijagnostike i procjene rizika za neurorazvojna odstupanja, te potrebe uključivanja djeteta u rane rehabilitacijske programe. Posebno se naglašava UZV mozga, koji je visokoprediktivan za procjenu neurorazvojnog ishoda. Razvojni procesi mozga u ranom postnatalnom razvoju i sposobnost reorganizacije moždane kore, osnova su plastičnosti mozga te pružaju temelje rehabilitacije djece kod koje je došlo do oštećenja središnjeg živčanog sustava.

LITERATURA

- Antsaklis, A. J., Partsinevelos, G. A. (2008): Invasive diagnostic procedures in multiple pregnancies, *Gynaecologia Perinatologia*, 17, 1, 15-21.
- Arpino, C., D'Argenzio, L., Ticconi, C., Di Paolo, A., Stellin, V., Lopez, L., Curatolo, P. (2005): Brain damage in preterm infants: etiological pathways, *Annali Dell'Istituto superiore di Sanita*, 41, 2, 229 – 237, *Unita di Neurologia Pediatrica, Universita degli Studi Tor Vergata, Rome, Italy*.
- Badr, L.K., Garg, M., Kamath, M. (2006): Intervention for infants with brain injury: Results of a randomized controlled study, *Infant Behavior Development*, 29, 1, 80-90.
- Barišić, I. (1994): Novorođenče. U Zergollern Lj., Reiner-Banovac Ž., Barišić I., Richter D., Votava-Raić A. (ur.): *Pedijatrija 1*, (str. 359 – 491). Zagreb: Naprijed.
- Bajwa N. M., Berner M., Worley S., Pfister R.E. (2011): Population based age stratified morbidities of premature infants in Switzerland, *Swiss Medical Weekly* 24, 141.
- Behrman, R.E., Kliegman, R.E., Jenson, H.B. (2000): *The Newborn*. U Behrman, R.E., Kliegman, R.E., Jenson, H.B. (ur.): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 9 (str. 30 – 32). Philadelphia: W.B. Saunders Company, USA.
- Benson, C.R., Pernoll, M.L. (1994): Multiple Pregnancy. U Benson, R.C., Pernoll, M.L. (ur.): *Handbook of Obstetrics & Gynecology*, (str. 346 – 355). McGraw – Hill, Inc., Health Professions Division.
- Berger, I., Peleg, O., Ofek-Shlomai, N. (2012): Inflammation and Early Brain Injury in Term and Preterm Infants, *Israel Medical Association Journal*, 14, 318-323.
- Bošnjak – Nađ, K., Popović – Miočinović, Lj., Ivkić, M., Zadro, A., Marn, B. (2005): Evocirani slušni potencijal u neurorizične djece, *Paediatrica Croatica*, 49, (Suppl. 2), 37 – 41.
- Bošnjak-Nađ, K., Mejaški-Bošnjak, V., Popović-Miočinović, Lj., Gverić Ahmetašević, S., Đaković, I., Čikara Mladin, M. (2011): Rano otkrivanje neurorizične djece i uključivanje u rane rehabilitacijske programe, *Paediatrica Croatica*, 55, 2, 75-81.
- Bulić D., Švaljug D., Peter B. (2005): Perinatal factors of high (neuro)-risk infant, *Journal of Perinatal Medicine*, 33 (Supl.1), 126, 7th World Congress of Perinatal Medicine.
- Dittrichova, J., Mrazek, M., Pilarova, M., Prochazkova, E., Sobotkova, D., Vondracek, J. (2004): Psychical condition of children from pregnancies after assisted reproduction in the third year of life, *Ceska Gynekologia, Praha*.
- Dražančić, A. i sur. (1999): *Porodništvo*. Zagreb: Školska knjiga.
- Dražančić, A., Đelmiš, J., Rodin, U., Kniewald, H. (2010): Perinatalni mortalitet u Republici Hrvatskoj u 2009. godini, *Gynaecologia Perinatologia*, 19, 4, 189-288.
- Erkin G., Delialioğlu S.U., Ozel S., Culha C., Sirzai H. (2008): Risk factors and clinical profiles in Turkish children with cerebral palsy: analysis of 625 cases, *International Journal of Rehabilitation Research* 31,1, 89-91.
- Filicori, M., Cognini, G.E., Gamberini, E., Troilo, E., Permegiani, L., Bernardi, S. (2005): Impact of medically assisted fertility on preterm birth, *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*.
- Hadders – Algra, M. (2005): Spontano generirani pokreti novorođenčadi u procjeni funkcije i poremećaja SŽS-a, *Akademija za razvojnu rehabilitaciju. Vela Luka: Ljetna akademija, "KALOS"*.
- Haslem, R.H.A. (2000): Encephalopathies. U Behrman, R.E., Kliegman, R.E., Jenson, H.B. (ur.): *The Newborn, Nelson Textbook of Pediatrics*, (str. 1843 – 1845). Philadelphia: W.B. Saunders Company, USA.
- Jakupčević – Grubić, D. (2000): Neurorizična djeca, *Fizikalna medicina*, 10.
- Kapitanović Vidak, H., Grubešić, Z., Kapitanović, S. (2008): Polimorfizmi gena za citokine, perinatalna infekcija i cerebralna paraliza, *Paediatrica Croatica*, 52, 3, 151 – 157.
- Kasum, M. (2009): Ishod trudnoća nakon izvantjelesne oplodnje, *Paediatrica Croatica*, 53, 2, 77-81.

- Kostović, I., Jovanov – Milošević, N., Kostović – Srzentić, M., Petanjek, Z. (2005): Razvitak i strukturna plastičnost čovjekova mozga, *Medicina*, 42, 5 – 13.
- Kuvačić, I.(1999): Prijevremeni porod. U Dražančić, A. i sur.(ur): Porodništvo, (str. 223 – 233). Zagreb:Školska knjiga.
- Laurini, R. (1997): The pathology of brain damage. U Cockburn F, (ur.): *Advances in Perinatal Medicine*, (str.172-177). Carnforth: Parthenon Publishing, UK.
- Letica – Protega, N.(1999): Bolesti novorođenčeta. U Dražančić, A. i sur.(ur.): Porodništvo, (str.483 – 490). Zagreb: Školska knjiga.
- Malinovski, W.(2011): Premature rupture of membranes one fetus from a multiple pregnancy, *Ginekologia Polska*, 82,10, 775-780.
- Mardešić, D.(2000): Novorođenče. U Mardešić i sur.(ur.): *Pedijatrija*, (str. 304-392). Zagreb:Školska knjiga.
- Mejaški-Bošnjak, V.(2006): Praćenje djece s neurorizicima u Republici Hrvatskoj. U Grgurić, J.(ur): Rast i razvoj djece u Republici Hrvatskoj, (str. 60 – 63), skripta za poslijediplomski tečaj I. Kategorije. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet i Klinika za dječje bolesti Zagreb, Referentni centar Ministarstva zdravstva za praćenje rasta i razvoja predškolske djece.
- Mejaški-Bošnjak, V.,Krackar,G., Lončarević,D., Lujić, L., Đuranović, V., Rakvin, I.,Konjarik, Z.(2008): Cerebralna paraliza u djece s kongenitalnom citomegalovirusnom infekcijom, *Paediatrica Croatica*, 52, 3, 159-164.
- Mejaški-Bošnjak, V.(2007):Dijagnostički pristup ranom otkrivanju neurorazvojnih odstupanja, *Paediatrica Croatica*, 51, (Suppl. 1), 105-110.
- Mejaški-Bošnjak,V.(2005): Periventrikularna hipoksija i opistotonus, <http://zdravlje.hzjz.hr/clanak.php?id=12789>. 17.veljače 2005.
- Mejaški-Bošnjak,V., Gojmerac,T., Đuranović,V., Krakar,G.(2004):Hypoxic-Ischemic brain lesion in preterms, *Gynaecologia Perinatologia*, 13,(Suppl 2), 41-45.
- Messerschmidt A., Prayer D., Brugger P.C., Boltshauser E., Zoder G., Sterniste W., Pollak A., Weber M., Birnbach, D. (2008): Preterm birth and disruptive cerebellar development: assessment of perinatal risk factors, *European Journal of Paediatric Neurology*, 12, 6, 455-460.
- Misir – Galić, L., Persoglia - Petrac, A., Grgurić, J. (2005): Novorođenčad s intrauterinim zastojem rasta, *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*, 1, 2.
- Modrušan Mozetić, Z.(2004): Registar rizične djece - dugoročno praćenje, *Paediatrica Croatica*, 48, 1, 36-39.
- Modrušan – Mozetić, Z., Prpić, I., Sindičić – Šimundić, N.,Cicvarić – Vlašić, I, Paučić – Kirinčić, E. (2003): Neurological and Cognitive Outcome of Extremely Low Birth Weight and Very Low Birth Weight Infants and Two at Four Years of Age, *Paediatrica Croatica*, 47, 2, 57 – 60.
- Momčilović, M., Joković – Turalija, I., Soldo, N.(1990): Istraživanje nekih simptoma cerebralne disfunkcije u djece rođene s faktorima rizika, *Defektologija*, 36, 131 –139.
- Pernoll, M.L.(1994): High – Risk Pregnancy. U Benson, R.C., Pernoll, M.L.(ur.) *Handbook of Obstetrics&Gynecology* (str.196 – 241). McGraw – Hill, Inc., Health Professions Division.
- Peter, B.(2000): Klinička svojstva novorođenčadi začelih postupkom izvantjelesne oplodnje Magistarski rad. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
- Pinborg, A., Loft, A., Schmidt, L., Griesen, G., Rasmussen, S., Andersen, N.A.(2004): Neurological sequelae in twins born after assisted conception: controlled national cohort study, *BMJ Journals*.Copenhagen: BMJ Publishing Group Ltd.
- Polak-Babić J.(2001): Ultrasonografija u dijagnostici periventrikularne leukomalacije, *Zbornik tečaja Akademije za razvojnu rehabilitaciju Ultrazvuk u dijagnostici ranog oštećenja mozga*, Zagreb.
- Prodan, M., Brnčić – Fischer, A., Finderle, A., Petrović, O. (2005): Klinički značaj i nadzor visokorizičnih trudnoća, *Medicina*, 42, 37 – 48.

- Prpić, I., Peter, B., Krajina, R. (2007): Prenatalni uzroci neurorazvojnih odstupanja, *Paediatrica Croatica*, 51, (Suppl.1), 117-119.
- Refuerzo, J.S., Momirova, V., Peaceman, A.M., Sciscione, A., Rouse, D.J., Caritis, S.N., Spong, C.Y., Varner, M.W., Malone, F.D., Iams, J.D., Mercer, B.M., Thorp, J.M. Jr., Sorokin, Y., Carpenter, M.W., Lo, J., Harper, M. (2010): Neonatal outcomes in twin pregnancies delivered moderately preterm, late preterm, and term, *American Journal of Perinatology*, 27,7,537-542.
- Rodin, U. (2009): Perinatalni mortalitet, fetalna smrtnost i maternalni mortalitet. U Kuvačić, I., Kurjak, A., Đelmiš, J., i suradnici (ur.): *Porodništvo*, (str.3-14). Zagreb: Medicinska naklada.
- Sarnat, H.B. (1997): Perinatal Hypoxic/Ischemic Encephalopathy: Neuropathological Features. U Garcia, J.H., Budka, H., McKeever, P.E., Sarnat, H.B., Sima, A.A.F. (ur.): *Neuropathology, The Diagnostic Approach*, (str.541 – 578). Mosby – Year Book, Inc.
- Seme-Ciglencić, P. (2003): Predictive Value of Assessment of General Movements for Neurological Development of High-Risk Preterm Infants: Comparative Study, *Croatian Medical Journal*, 44,6, 721-727.
- Silveira, R.C., Procianoy, R.S., Dill, J.C., Da Costa, C.S. (2008): Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis, *Jornal de Pediatria (Brasil)*, 84, 3, 211-216.
- Skrablin, S., Maurac, I., Banovic, V., Bosnjak-Nadj, K. (2008): Perinatal factors associated with the neurologic impairment of children born preterm, *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 102, 1, 12-18.
- Skokić F., Radoja G., Tulumović A., Balić D., Grgić G. (2004): Učestalost respiratornog distres sindroma u prijevremeno rođenih blizanaca, *Paediatrica Croatica*, 48, 2, 101-103.
- Stanojević, M., Marn, B., Koprčina, B., Janiška – Bednaš, I., Subašić – Majder, H., Tumbri, J. (2005): Mjesto probira na oštećenje sluha u neonatologiji i rezultati sveobuhvatnog probira na oštećenje sluha novorođenčadi u općoj bolnici “SV.DUH” tijekom 2003. i 2004. godine, *Paediatrica Croatica*, 49, (Suppl. 2), 52 – 60.
- Starčević, M., Tumbri, J. (2011): Novorođenački rizici kasne nedonoščadi, *Gynaecologia Perinatologia*, 20, 2, 91-94.
- Stojčević – Polovina, M. (1996): Tretman djece s oštećenjem središnjeg živčanog sustava. U *Cerebralna paraliza – multidisciplinarni pristup*, (str.61-77). Zagreb: Savez za cerebralnu i dječju paralizu Hrvatske.
- Stoll, B.J., Kliegman, R.M. (2000): High Risk Infant. U Behrman, R.E., Kliegman, R.E., Jenson, H.B. (ur.): *Nelson Textbook of Pediatrics*; (str.474 – 485). Philadelphia: W.B. Saunders Company, USA.
- Stoll, B.J., Kliegman, R.M. (2000): High Risk Pregnancies. U Behrman, R.E., Kliegman, R.E., Jenson, H.B. (ur.): *Nelson Textbook of Pediatrics* (str.460 – 463). Philadelphia: W.B. Saunders Company, USA.
- Svenningsen, N.W., Hellstrom – Westas, L., Lindroth, M., Polberger, S. (1998): Clinical care of the very preterm infant. U Kurjak, A. (ur.): *Textbook of Perinatal Medicine*, knjiga 1, (str.33 –41). London, New York: The Parthenon Publishing Group, International Publishers in Medicine, Science&Technology.
- Štimac, M., Blašković-Kokeza, J. (2011): Intrauterina infekcija i novorođenče, *Paediatrica Croatica*, 55, (Suppl.1), 210-217.
- Tešović, G. (2011): Konatalna citomegalovirusna bolest, *Paediatrica Croatica*, 55, (Suppl. 1), 127-130.
- Thorkelsson, T., Dagbjartsson, A. (1998): Respiratory disorders of the neonate. U Kurjak, A. (ur.): *Textbook of Perinatal Medicine*, knjiga 1, (str. 42 –52). London, New York: The Parthenon Publishing Group, International Publishers in Medicine, Science&Technology.
- Veček, N. (1999): Višeplodna trudnoća U Dražančić, A. i sur. (ur.): *Porodništvo*, (str.305–310). Zagreb: Školska knjiga.
- Volpe, J.J. (2009): Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances, *Lancet Neurology*, 8, 110-124.
- Zakanj, Z. (2004): Višeplodne trudnoće – rizik za kasniji razvoj, *Medix*, 56/57, 27-30.
- Zergollern Lj., Reiner-Banovac Ž., Barišić I., Richter D., Votava-Raić A. (1994): *Pedijatrija* 1, 359 – 491. Zagreb: Naprijed.

THE MOST FREQUENTLY CAUSE OF PERINATAL BRAIN DAMAGE

Summary: According to World Health Organization, about 6-7% infants were born with neurodevelopmental risk. The rate of infants born with neurodevelopmental risk in Croatia is about 10%, and in that group the neurodevelopmental outcome is about 80%. Perinatal brain damage is the leading cause of neurodevelopmental outcome in children. Early detection and diagnostic is very important, and in consideration of level of neurodevelopmental risk, classified children as high and low neurodevelopmental risk, to place direction for elaboration and follow-up, and early application of habilitation programs. The plasticity of child brain is neurophysiologic base of early habilitation. The plasticity of newborn brain gives opportunity to prevent the permanent psychomotoric impairments in imperilled child via early neurodevelopmental and habilitation programs. The most frequent causes of perinatal brain damage are: prematurity, multiple pregnancy, intracranial hemorrhage, (peri-intraventricular hemorrhage 1-4 level), asphyxia, hypoxic-ischemic damage as like periventricular leukomalacia 1-3 level and subcortical leukomalacia, perinatal infection.

Key words: neurodevelopmental risk, perinatal brain damage, neurodevelopmental risk factors