

Rano otkrivanje i neurorehabilitacija djece s neurorazvojnim odstupanjima

Early diagnostics and neurorehabilitation in infants with neurodevelopmental disorders

Miriam Brenčić Cindrić^{1*}, Vlasta Đuranović², Ivana Kolić³, Marina Bodul¹, Renata Karnjuš¹

¹ Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Rijeka, Hrvatska

² Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za pedijatriju, Rijeka, Hrvatska

³ Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Sažetak. Rana dijagnoza neurorazvojnog odstupanja je izazovna. Zahvaljujući modernim neuroslikovnim dijagnostičkim alatima i primjenom pouzdanih kliničkih testova koji su dio svakodnevne kliničke prakse, smanjena je prevalencija najtežeg neurorazvojnog odstupanja, cerebralne paralize. Prije četvrtog mjeseca kronološke dobi najprediktivniju vrijednost za razvoj težih neurorazvojnih odstupanja imaju rezultati magnetske rezonancije mozga, analize spontano generiranih pokreta i Hammersmith neurološkog pregleda dojenčeta, a nakon četvrtog mjeseca kronološke dobi magnetska rezonancija mozga i Hammersmith neurološki pregled dojenčeta. Djecu s visokim neurorizikom za razvoj neurorazvojnih odstupanja potrebno je rano uključiti u rehabilitacijski proces. Prema dostupnim dokazima, rana intervencija i rehabilitacija temelje se na boljem obiteljskom prihvaćanju i predanosti procesu stimulacije, intervencijama koje prakticiraju zadatke i aktivnosti iz svakodnevnog života koristeći vlastite aktivne kretnje. Sama vježba direktno utječe na postignuće koje postavlja samo dijete, a time i na plastičnost mozga.

Ključne riječi: cerebralna paraliza; dijete; obitelj; rizik

Abstract. Early diagnosis of neurodevelopmental disorders is challenging. Developing neuroimaging diagnostic tools and the application of reliable clinical tests contributed to the reduced prevalence of the most severe neurodevelopmental disorder, cerebral palsy. The results of magnetic resonance imaging of the brain, General Movement Assessment and Hammersmith Infant Neurologic Examination before the age of 4 months have the most predictive value for severe neurodevelopmental disorder and after the age of 4 months the most predictive value has magnetic resonance imaging of the brain and Hammersmith Infant Neurologic Examination. Infants at high risk for neurodevelopmental disorders need to be included in the early intervention and habilitation process. According to the available evidence, early habilitation is based on better acceptance and commitment of the family. Stimulation process is based on interventions that practice tasks and activities from everyday life using their own high-intensity active movements. The exercise itself directly affects the achievement, hence the plasticity of the brain.

Keywords: cerebral palsy; family; infant; risk

***Dopisni autor:**

Miriam Brenčić Cindrić, dr. med.
Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu
Odjel za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu dječje dobi
Istarska 43, 51000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: miriam.brencic@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Neurorazvojna odstupanja čine heterogenu skupinu poremećaja i uključuju širok spektar kliničkih prezentacija. Nepovoljni genetski i/ili okolišni čimbenici u najranijem djetinjstvu mogu utjecati na rani razvoj mozga. S obzirom na etiologiju neurorazvojnih poremećaja, potrebno ih je što ranije detektirati i započeti s intervencijskim postupcima u doba najintenzivnije plastičnosti mozga¹. Ovim pregledom prikazat ćemo dostupne metode ranog probira, praćenja i uključivanja djece s neuromotoričkim odstupanjima u specifične rehabilitacijske postupke.

NEURORAZVOJNI POREMEĆAJ, NEURORIZIČNA DJECA I REGISTAR

Neurorazvojni poremećaji predstavljaju heterogenu skupinu poremećaja nastalih oštećenjem mozga u razvoju. Uključuju motorički, kognitivni i jezični razvoj te poremećaje ponašanja uzrokovane mnogobrojnim čimbenicima. Oštećenja mozga u perinatalnom razdoblju najčešći su uzrok neurorazvojnih odstupanja u djece¹⁻³.

U skupinu novorođenčadi naročito podložne oštećenju mozga ubraja se nedonoščad ekstremno niske gestacijske dobi (< 28 tjedana) i porođajne mase (< 1000 g)⁴.

Registar i praćenje neurorizične djece najduže je primjenjivana strategija ranog otkrivanja neurorazvojnih odstupanja djece koju je prije 40 godina, 1964. godine, uvela Viktorija Sheridan u Velikoj Britaniji⁵. Neurorizičnu djecu detektira neonatolog u rodilištu te pedijatar u primarnoj zdravstvenoj zaštiti na temelju anamnestičkih podataka, kliničkih čimbenika rizika i/ili ranog neonatalnog neuroslikovnog prikaza mozga, a ona čine u Republici Hrvatskoj oko 10 % živorođene djece godišnje³.

Neurorizično dijete upućuje se neuropedijatru prema čijoj se procjeni dijete dalje opservira ili upućuje dijagnostičko-rehabilitacijskom timu³.

Dugogodišnje iskustvo praćenja pokazalo je neophodnim razvrstavanje neurorizične djece na visoko, umjereno i nisko neurorizičnu⁴. Stupanj neurorizičnosti predodređuje i opseg praćenja, odnosno provođenja dijagnostičkih i terapijskih postupaka^{3,4}. Stupanj neurorizičnosti i čimbenika rizika prikazali smo u tablici 1 i 2.

KLINIČKE METODE OTKRIVANJA

Metode otkrivanja neurorazvojnih poremećaja prilagođene su dobi djeteta, odnosno stupnju razvoja njegovog mozga. Treba biti oprezan s procjenom ishoda neurorazvojnog poremećaja u najranijoj dobi. Način na koji se neurorazvojna disfunkcija izražava tijekom vremena mijenja se s dobi djeteta¹.

Neurorazvojna odstupanja čine heterogenu skupinu poremećaja i uključuju širok spektar kliničkih prezentacija. S obzirom na porijeklo neurorazvojnih poremećaja, potrebno ih je što ranije detektirati i započeti s intervencijskim postupcima u doba najintenzivnije plastičnosti mozga.

Neuroslikovne tehnike

Intrakranijska ultrasonografija posljednjih je 30-ak godina postala lako dostupna metoda izbora u dijagnostici i praćenju ishoda strukturnih promjena nakon perinatalnog oštećenja mozga, s pouzdanim prikazom vrste, lokalizacije i opsega oštećenja^{1,2}.

Rani neonatalni ultrazvuk mozga omogućuje nam slikovni prikaz perinatalnog oštećenja mozga. Ultrazvučno se mogu otkriti intrakranijska krvarenja, vaskularni poremećaji, perinatalni moždani udari i promjene u sklopu hipoksično-ishemijskog oštećenja mozga^{2,7}. Klasifikacija ultrazvučnih promjena mozga prikazana je u tablici 3.

Magnetska rezonancija (MR) je zlatni standard u neonatalnom slikovnom prikazivanju mozga. Kombinacija ponavljajućih ultrazvučnih pregleda i MR pregleda mozga u očekivanom terminu poroda djeteta rezultira boljom predikcijom neurorazvojnih ishoda nego ona predikcija ishoda temeljena isključivo na MR pregledu mozga u očekivanom terminu poroda djeteta^{1,8,9}.

Metaanalize potvrđuju MR mozga kao koristan alat u predviđanju neurorazvojnog ishoda kod djece s hipoksično-ishemijskom encefalopatijom (HIE), rođene do 35. tjedna gestacije. Abnormalnosti MR-a mozga tijekom prvog postnatalnog tjedna predviđaju ishod sa senzitivnošću od 85 % i specifičnošću od 86 do 89 %. MR mozga učinjen od drugog do četvrtog tjedna poslije poroda po-

Tablica 1. Čimbenici visokog, umjerenog i niskog neurorizika⁴

Visoki neurorizik	Umjereni neurorizik	Niski neurorizik
PT < 1000 gr i/ili < 28 tj. GD	PT 1000-1500 gr ili < 33 tj. GD	Nedonoščad, PT 1500-2500 gr
IVH III-IV stupnja, PVL tip I-IV, kronična plućna bolest	Blizanačke ili višepodne trudnoće	Blagi HIE
PA, AS = < 3 i/ili teški HIE	Umjeren HIE	Prolazna hipoglikemija
Kirurška stanja	Hipoglikemija, GUK < 25 m/dl	Sepsa
Dijete malo za dob < 3 centile ili preveliko za dob > 97 centile	Neonatalna sepsa	Novorođenačka žutica liječen FT
MV više od 24 ^h	Hiperbilirubinemija > 20 mg/dL ili potreba transfuzije	IVH I/II stupnja
Dugotrajna hipoglikemija i hipokalcemija	IVH > II stupnja	
Novorođenačke konvulzije	Neoptimalno kućno okruženje	
Meningitis		
Šok		
Djeca HIV pozitivnih majki		
Blizanačka transfuzija		
Neonatalna bilirubinska encefalopatija		
Složene malformacije		
Metaboličke i genetske bolesti		
Odstupanja u neurološkom pregledu		

(PT – porođajna težina, IVH – intraventricularna hemoragija, PVL – periventricularna leukomalacija, PA – perinatalna asfiksija, AS – Apgar score, HIE – hipoksijsko ishemijska encefalopatija, MV – mehanička ventilacija, HIV – virus humane imunodeficijencije, GUK – glukoza u krvi, FT – fototerapija)

Tablica 2. Rizični čimbenici u trudnoći, porođaju i u novorođenčeta^{2,3}

Rizični čimbenici u trudnoći i porođaju	Rizični čimbenici u novorođenčeta
(Pre)eklampsiya	Nedonesenost (GD 25-36 tjedana)
Urogenitalna infekcija	Porođajna masa niža od 1500 g
Korioamnionitis	Zastoj rasta
Gestacijski dijabetes	Asfiksija
Izoimunizacija	Infekcija
Višepodna trudnoća	Konvulzije
Prerano prsnuće vodenjaka	Apnoične atake
Umjetna oplodnja	Abnormalni neurološki znakovi
Patološki nalaz kardiografije	Jasno abnormalni spontani pokreti
Febrilitet majke	
Carski rez	

(GD – gestacijska dob)

Tablica 3. Perinatalna oštećenja mozga^{2,7}

Perinatalna oštećenja mozga
Intrakranijsko krvarenje: PV-IVH I – IV stupnja
Vaskularni poremećaji (venska infarkcija, tromboza sinusa)
Hipoksično-ishemijska oštećenja: PVL tip I, PVL tip II, PVL tip III, PVL tip IV
Fokalna ishemijska oštećenja: infarkt srednje moždane arterije ili njezinih grana, infarkt prednje ili stražnje moždane arterije
Dugoperzistirajuća periventricularna hiperehogenost 1.-3. stupnja (PVE 1, PVE 2, PVE 3)

(PV-IVH – periintraventrikularno krvarenje, PVL – periventricularna leukomalacija, SCL – supkortikalna leukomalacija, PVE – periventricularna hiperehogenost)

vezan je s visokom senzitivnosti (99 %), ali slabijom specifičnosti (53 %) u procjeni neurorazvojnog ishoda⁹.

Abnormalnosti MR pregleda mozga učinjenog u prva četiri tjedna života prediktivne su u procjeni nepovoljnog neurorazvojnog ishoda (senzitivnost 91 %, specifičnost 51 %). Najznačajnija prediktivna vrijednost u procjeni nepovoljnog ishoda postiže se MR spektroskopijom mozga^{1,9}.

Kod nedonoščadi rođene prije 33. gestacijskog tjedna, metaanalize potvrđuju da MR pregled mozga učinjen u očekivanom terminu poroda predviđa ishod relativno dobro, a najbolje se može predvidjeti neurorazvojni ishod kod promjena u bijeloj tvari mozga^{1,9,10}.

Kliničke procjene

Standardizirani neurološki pregledi osmišljeni su kako bi procijenili stupanj razvoja živčanog sustava djeteta. U svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešće se koriste Hammersmith neonatalni neurološki pregled (engl. *Hammersmith Neonatal Neurological Examination*; HNNE), Amiel-Tison neurološki pregled (engl. *Amiel-Tison Neurological Examination*; ATNA), Hammersmith neurološki pregled dojenčadi (engl. *Hammersmith Infant Neurological Examination*; HINE) i Standardizirana neurorazvojna procjena za dojenčad (engl. *Standardized Infant NeuroDevelopmental Assessment*; SINDA)¹.

U novorođenačkom razdoblju najčešće se koristi HNNE koji ima visokoprediktivna obilježja u razdoblju od 36. do 40. postkonceptijskog tjedna (PKT). HNNE može predvidjeti različite neurorazvojne ishode u dobi od godine dana (senzitivnost od 50 do 64 % i specifičnost od 73 do 77 %), a ima i značajna prediktivna obilježja neurorazvojnog ishoda u djece s hipoksično- ishemijskom encefalopatijom (HIE)¹¹.

ATNA se koristi u djece do dobi od šest godina. Njezinom klasifikacijom dokazano je da su odstupanja utvrđena u dobi od jedne godine prediktivna za neurorazvojne poremećaje u dobi od 14 do 15 godina (senzitivnost 38 %, specifičnost 98 %)¹². HINE je najčešće korišten neurološki pregled koji se koristi u djece do druge godine života. Rezultat na HINE je visokoprediktivan za cerebralnu paralizu (CP) (senzitivnost 90-100 %, specifičnost 85-100 %) i kognitivna odstupanja (senzitivnost 51-82 %, specifičnost 71-90 %)¹³. Retrospektivne

kliničke studije pokazuju da je broj zabilježenih asimetričnih odstupanja tijekom HINE pregleda u izravnoj povezanosti s razvojem unilateralnog spastičnog CP-a¹⁴.

SINDA je neurološka ljestvica koja sadrži pet domena u kojima značajan udio zauzima procjena kvalitete spontanij pokreta uz procjenu funkcije kranijalnih živaca, motoričkog razvoja, tonusa i refleksa. Koristi se kod djece do dobi od godine dana, a do sada objavljene kliničke studije predviđaju neurorazvojna odstupanja sa senzitivnošću

U visokoneurorizične djece, pogotovo one rođene kao nedonoščad, kombinacijom rezultata pregleda magnetske rezonancije mozga u očekivanom terminu poroda i analize spontanij pokreta u dobi vrpoljenja možemo najsigurnije dati predikciju razvoja cerebralne paralize. Uspješnost liječenja ovisi o transparentnoj i suosjećajnoj komunikaciji između kliničara i obitelji te postavljanju realnih ciljeva s obzirom na djetetove mogućnosti.

od 83 do 89 % i specifičnošću od 94 do 96 %, a CP sa senzitivnošću od 91 do 100 % i specifičnošću od 81 do 85 %¹⁵.

Motorička procjena vrlo je važna u predviđanju ishoda neurorizične djece. U svakodnevnoj kliničkoj praksi koriste se tri vrste motoričke procjene, i to analiza spontanij pokreta (engl. *General Movements Assessment*; GMA), test motoričkih sposobnosti djeteta (engl. *Test of Infant Motor Performance*; TIMP) i motorički profil dojenčeta (engl. *Infant Motor Profile*; IMP)¹. Ovi testovi koriste se i za bilježenje napredovanja nakon rehabilitacijskih postupaka.

GMA procjenjuje kvalitetu spontanij pokreta do dobi od oko četiri mjeseca korigirane dobi (KD). GMA u doba vrpoljenja visoko je prediktivan za razvoj CP-a (senzitivnost 98 % i specifičnost 91 %)^{16,17}. Abnormalan GMA u doba vrpoljenja povezuje se s kognitivnim oštećenjem i poremećajem pažnje i hiperaktivnošću u školskoj dobi¹. Retrospektivne studije pokazuju i povezanost s poremećajima iz autističnog spektra¹⁸. GMA je izvrstan alat predviđanja neurorazvojnog ishoda kod neurorizične djece.

TIMP je motorička procjena koja se izvodi od 34. tjedna PKT-a do 16. tjedna KD-a¹⁹. Koristi se

uglavnom za procjenu prijevremeno rođene djece i nije zabilježena značajna prediktivna vrijednost ovog testa za CP.

IMP se provodi u djece od tri do 18 mjeseci, odnosno do funkcionalne dobi u kojoj djeca imaju iskustvo hodanja u trajanju nekoliko mjeseci. Procjenjuju se područja grube i fine motorike, kvalitativno i kvantitativno. IMP je pouzdan instrument koji odlično predviđa CP, a povezan je i s predviđanjem niskog kvocijenta inteligencije u predškolskoj i školskoj dobi^{1, 20-22}.

U visokoneurorizične djece, pogotovo one rođene kao nedonoščad, kombinacijom rezultata MR pregleda mozga u očekivanom terminu poroda i GMA u dobi vrpoljenja možemo najsigurnije dati predikciju razvoja CP-a^{1, 23}. S obzirom na to da se GMA ne može koristiti nakon dobi od oko četiri mjeseca, najpovoljniji klinički testovi prediktivni u procjeni budućeg ishoda jesu HINE, SINDA i IMP.

RANA INTERVENCIJA U OBITELJI I HABILITACIJSKI POSTUPCI

U posljednjih nekoliko desetljeća raspravlja se o najboljem mogućem pristupu rane intervencije koja bi utjecala na ishod u djece s rizikom za razvoj neurorazvojnih odstupanja. U većini programa kamen temeljac rane intervencije je obitelj, članovi obitelji ključne su osobe koje mogu utjecati na djetetov razvoj kroz svakodnevnu interakciju tijekom igre i njege^{1, 24}. Komponente rane intervencije u nerorizične djece prikazali smo u tablici 4.

Kod djece s niskim rizikom za razvoj neurorazvojnih poremećaja, istraživanja rađena na prematurnoj novorođenčadi pokazuju da ključnu ulogu

imaju programi koji su usmjereni ka edukaciji i podršci roditeljima koji pravilnom njegom i interakcijom s djetetom značajno utječu na cjelokupni djetetov razvoj i na blagostanje obitelji²³⁻²⁵.

Djeca s visokim rizikom razvoja CP-a i kognitivnih poteškoća te kod kojih je ranom neuroslikovnom dijagnostikom uočeno značajno oštećenje mozga, moraju biti rano uključena u programe rane intervencije. Oni uključuju stimulaciju razvoja motorike i usmjereni su na djetetovu mobilnost, učenje, usvajanje znanja i komunikaciju, a daju naglasak na aktivnostima i sudjelovanju djeteta i obitelji¹.

Primjeri su takvih programa: Razvoj motorike aktivnostima usmjerenim cilju (engl. *Goal Activity Motor Enrichment; GAME*), Program malim koracima (engl. *The Small Step Program*), Snalaženje i briga za djecu s posebnim potrebama (engl. *Coping and Caring for infants with special needs; COPCA*). Za djecu s visokim rizikom za razvoj unilateralnog CP-a koristi se terapija inducirana ograničenjem kretanja za dojenčad (engl. *Baby Constraint Induced Movement Therapy-Baby; CIMT*) i intenzivna bimanualna terapija^{1, 27-29}.

Korištenje neurorazvojnih tehnika i učinkovitost na razvoj djeteta u dosadašnjim istraživanjima pokazalo je dvojbene rezultate i relativno nisku razinu dokaza o učinkovitosti na poboljšanje motoričkih funkcija³¹. Razlog tome može biti i velika heterogenost u načinu primjene neurorazvojne terapije^{29, 30}.

Kod nas se najčešće koriste dvije tehnike neurorazvojne terapije, a to su neurorazvojna terapija po Karlu i Berthi Bobath te kineziološka terapija po Vaclavu Vojti. S obzirom na nedostatak kvalitetnih i recentnih radova koji bi pokazali učinkovitost pojedine od ovih dviju tehnika na poboljšanje motoričkih funkcija i bolju funkcionalnost, niska je razina dokaza koja potvrđuje njihov učinak na ishod^{30, 31}.

Dosadašnjim istraživanjima još nije postignut konsenzus u uspostavi ravnoteže u količini stimulacijskih tehnika koje se primjenjuju kod visokoneurorizičnog djeteta. Veća doza stimulacije povezuje se s boljim ishodom, ali isto tako i narušavanjem obiteljskog blagostanja. Također, nema odgovora koja je količina manualnih tehnika optimalna i kada takve tehnike postaju kontraproduktivne³⁰.

Tablica 4. Rana intervencija kod visokoneurorizične djece^{30, 31}

Komponente rane intervencije kod visokoneurorizične djece
Edukacija i osnaživanje obitelji
Usmjerenost rehabilitacije cilju
Učenje metodom pokušaja i pogreške
Osnaživanje maksimalne moguće samostalnosti
Minimalizacija pasivnih postupaka
Interaktivni sadržaji u prostoru
Implementacija pomoćnih sredstava

Do sada prikupljena znanja u razumijevanju rane intervencije u neurozrične djece sugeriraju obitelj kao ključan faktor u utjecaju na razvoj djetetovih vještina koje se mogu poboljšati kada se koriste u sklopu igre tijekom svakodnevne brige i njege unutar obitelji. Stoga se intervencije koje su krojene prema obitelji, djetetu i njihovoj interakciji, smatraju najučinkovitije^{1,31}.

ZAKLJUČAK

Pristup djetetu s neurorizikom je multidisciplinarn te od kliničara zahtijeva poznavanje najpouzdanijeg dijagnostičko-terapijskog postupka za rano prepoznavanje i rehabilitaciju neurorazvojnog odstupanja. U ranom prepoznavanju neurorazvojnog odstupanja koriste se pouzdani dijagnostički postupci koji mogu predvidjeti težinu odstupanja u dobi do 4. mjeseca KD-a. Uspješnost liječenja ovisi o transparentnoj i suosjećajnoj komunikaciji između kliničara i obitelji te o postavljanju realnih ciljeva s obzirom na djetetove mogućnosti. Za standardizaciju postupaka koji se koriste u liječenju, bit će potrebno provesti nova istraživanja koja metodološki prikazuju prednosti samog postupka s obzirom na ishod.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Hadders-Algra M. Early Diagnostics and Early Intervention in Neurodevelopmental Disorders Age-Dependent Challenges and Opportunities. *J Clin Med* 2021;10:861.
- Mejaški-Bošnjak V. Dijagnostički pristup ranom otkrivanju neurorazvojnih odstupanja. *Paediatr Croat* 2007;51:105-110.
- Bošnjak-Nadž K, Mejaški-Bošnjak V, Popović-Miočinović Lj, Gverić Ahmetašević S, Đaković I, Čikara Mladin M. Rano otkrivanje neurozrične djece i uključivanje u rane rehabilitacijske programe. *Paediatr Croat* 2011;55:75-81.
- National Neonatology Forum India [Internet]. New Delhi, India: Follow up of High Risk Newborns, NNF Clinical Practice Guidelines. c2010 [cited 2022 May 15] Available from: http://babathakranwala.in/iapneochap/uploads/acd-corner/nnf_guidelines-2011.pdf.
- Sheridan MD. Infants at risk of handicapping conditions. *Mon Bull Health* 1962;21:238-45.
- Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, S de Vries L, J du Plessis A, Neil J et al. *Volpe's Neurology of the Newborn*. 6th Edition. Amsterdam: Elsevier, 2017;1224.
- Martinez-Biarge M, Groenendaal F, Kersbergen K J, Benders M J, Foti F, Cowan F M et al. MRI based preterm white matter injury classification: The importance of sequential imaging in determining severity of injury. *PLoS ONE* 2016;11:0156245.
- Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, Bainbridge A, Cady E B, Chong W K et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: A meta-analysis. *Pediatrics* 2010;125:382-395.
- Van't Hooft J, van der Lee JH, Opmeer BC, Aarnoudse-Moens CS, Leenders AG, Mol BW et al. Predicting developmental outcomes in premature infants by term equivalent MRI: Systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2015;4:71.
- Venkata SKRG, Pournami F, Prabhakar J, Nandakumar A, Jain N. Disability prediction by early Hammersmith Neonatal Neurological Examination: A diagnostic study. *J Child Neurol* 2020;35:731-736.
- Roth S, Wyatt J, Baudin J, Townsend J, Rifkin L, Rushe T et al. Neurodevelopmental status at 1 year predicts neuropsychiatric outcome at 14-15 years of age in very preterm infants. *Early Hum Dev* 2001;65:81-89.
- Romeo DM, Cowan FM, Haataja L, Ricci D, Pede E, Gallini F et al. Hammersmith Infant Neurological Examination for infants born preterm: Predicting outcomes other than cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2020;63:939-946.
- Hay K, Nelini M, Careyl H, Chornal O, Moore-Clingenpeel M, Mas M. Developmental Group. Hammersmith Infant Neurological Examination Asymmetry Score distinguishes cerebral palsy from typical development. *Pediatr Neurol* 2018;87:70-74.
- Hadders-Algra M, Tacke U, Pietz J, Rupp A, Philippi H. Standardized Infant NeuroDevelopmental Assessment developmental and socio-emotional scales: Reliability and predictive value in an at-risk population. *Dev Med Child Neurol* 2020;62:845-853.
- Einspieler C, Prechtl HF, Bos AF, Ferrari F, Cioni G. *Prechtl's Method on the Qualitative Assessment of General Movements in Preterm, Term and Young Infants*. London: Mac Keith Press, 2004;104.
- Bosanquet M, Copeland L, Ware R, Boyd R. A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:418-426.
- Einspieler C, Sigafos J, Bölte S, Bratl-Pokorny KD, Landa R, Marschik PB. Highlighting the first 5 months of life: General movements in infants later diagnosed with autism spectrum disorder or Rett Syndrome. *Res Autism Spectr Disord* 2014;8:286-291.
- Majnemer A, Snider L, Hadders-Algra M. Assessments of infants and toddlers. In: Hadders-Algra M (ed). *Early Detection and Early Intervention in Developmental Disorders—from Neuroscience to Participation*. London: Mac Keith Press, 2021;144-170.
- Rizzi R, Menici V, Cioni ML, Cecchi A, Barzacchi V, Beani E et al. Clinical CareToy-R Consortium. Concurrent and predictive validity of the infant motor profile in infants at risk of neurodevelopmental disorders. *BMC Pediatr* 2021;21:68.
- Heineman KR, Schendelaar P, Van den Heuvel ER, Hadders-Algra M. Motor development in infancy is related to cognitive function at 4 years of age. *Dev Med Child Neurol* 2018;60:1149-1155.
- Wu YC, Heineman KR, la Bastide-van Gemert S, Kuiper D, Drenth Olivares M, Hadders-Algra M. Motor behaviour in infancy is associated with cognitive, neurological and behavioural function in 9-year-old children born to parents with reduced fertility. *Dev Med Child Neurol* 2020;62:1089-1095.

23. Bosanquet M, Copeland L, Ware R, Boyd R. A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:418-426.
24. Akhbari Ziegler S, Dirks T, Hadders-Algra M. Coaching in early physical therapy intervention: The COPCA program as an example of translation of theory into practice. *Disabil Rehabil* 2019;41:1846-1854.
25. Benzie KM, Magill-Evans JE, Hayden KA, Ballantyne M. Key components of early intervention programs for preterm infants and their parents: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:10.
26. Puthussery S, Chutiyami M, Tseng PC, Kilby L, Kapadia J. Effectiveness of early intervention programs for parents of preterm infants: A meta-review of systematic reviews. *BMC Pediatr* 2018;18:223.
27. Blauw-Hospers CH, Dirks T, Hulshof LJ, Bos AF, Hadders-Algra M. Pediatric physical therapy in infancy: From nightmare to dream? A two-arm randomized trial. *Phys Ther* 2011;91:1323-1338.
28. Liasson AC, Nordstrand L, Ek L, Lennartsson F, Sjöstrand L, Tedroff K et al. The effectiveness of Baby-CIMT in infants younger than 12 months with clinical signs of unilateral cerebral palsy; an explorative study with randomized design. *Res Dev Disabil* 2018;72:191-201.
29. Chamudot R, Parush S, Rigbi A, Horovitz R, Gross-Tsur V. Effectiveness of modified constraint-induced movement therapy compared with bimanual therapy home programs for infants with hemiplegia: A randomized controlled trial. *Am J Occup Ther* 2018;72:7206205010.
30. Novak I, Morgan C, Fahey M, Finch-Edmondson M, Galea C, Hines A et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2020;20:3.
31. Morgan C, Darragh J, Gordon A, Harboune R, Spittle A, Johnson R. Effectiveness of motor interventions in infants with cerebral palsy: a systemic review. *Dev Med Child Neurol* 2016;58:900-909.