



Neurorazvojni poremećaji: izazovi i mogućnosti

Neurodevelopmental disorders: challenges and opportunities

Maja Tomasović¹, Irena Mišetić¹, Ana Skelin Glavaš¹, Ivana Jelovina¹

¹ Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split

Ključne riječi

NEURORAZVOJNI POREMEĆAJI; RANA DETEKCIJA;
RANI RAZVOJ MOZGA; ETIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA;
RANA INTERVENCIJA

Keywords

NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS; EARLY DETECTION;
EARLY BRAIN DEVELOPMENT; ETIOLOGICAL DIAGNOSIS;
EARLY INTERVENTION

SAŽETAK. Neurorazvojni poremećaji su česti u pedijatrijskoj populaciji; bolesnici se manifestiraju heterogenim spektrom kliničkih dijagnoza i potencijalno zahtijevaju doživotnu specijaliziranu potporu. Usprkos značajnom napretku u razumijevanju bioloških mehanizama neurorazvojnih poremećaja, ne postoje biomedicinski markeri te se dijagnoza postavlja isključivo na temelju ponašajnih odstupanja. Izazov rane detekcije je primjena rane intervencije s ciljem pozitivnog preusmjerenja atipičnih obrazaca u vremenski ograničenom razdoblju visoke razvojne aktivnosti mozga, u razdoblju između nastanka oštećenja i postavljanja dijagnoze neurorazvojnog poremećaja. Sadržaj i način provođenja rane intervencije treba biti individualiziran, strukturiran i koordiniran prema rizičnom profilu pojedinog djeteta. Preduvjeti uspješnog tretmana jesu timski pristup, odnos povjerenja s obitelji, prihvaćanje dijagnoze od strane roditelja i njihovo aktivno sudjelovanje u rješavanju tegoba. Najuspješnije su intervencije koje su prilagođene obitelji, djetetu i njihovoj interakciji. Cilj je ovoga rada kroz pregled literature o teorijskom razumijevanju i cjelovitom kliničkom pristupu neurorazvojnim poremećajima predstaviti metode rane detekcije, dijagnostički proces i modele rane intervencije u svjetlu spoznaja razvojne neuroznanosti.

SUMMARY. Neurodevelopmental disorders are common in the pediatric population, patients manifest with a heterogeneous spectrum of clinical diagnoses and potentially require lifelong specialized support. Despite significant progress in understanding the biological mechanisms of neurodevelopmental disorders, there are no biomedical markers, and the diagnosis is made solely on the basis of behavioral deviations. The challenge of early detection is the initiative of early intervention with the aim of positively redirecting atypical patterns in a time-limited period of high brain development activity, in the period between the onset of damage and the diagnosis of a neurodevelopmental disorder. The content and method of conducting early intervention should be individualized, structured and coordinated according to the risk profile of an individual child. Preconditions for successful treatment are team approach, a relationship of trust with the family, acceptance of the diagnosis by parents and their active participation in problem solving. The most successful interventions are those adjusted to the family, the child and their interaction. The aim of this paper is to present the methods of early detection, diagnostic process and early intervention models in the light of the knowledge of developmental neuroscience through a review of the literature on the theoretical understanding and comprehensive clinical approach to neurodevelopmental disorders.

Neurorazvojni poremećaji (NRP) su poremećaji u kojima oštećenja mozga u razvoju, od oplodnje nadalje, rezultiraju heterogenim spektrom kliničkih dijagnoza i potencijalno zahtijevaju doživotnu specijaliziranu podršku.¹

Heterogenost NRP-a je prisutna na razini uzroka, kliničkih fenotipova i neuralnih supstrata na neuroslikovnim pretragama.² Poveznica svih NRP-a je rani neurorazvojni uzrok koji remeti složeni slijed tipičnog razvoja mozga.³

Izvještaji o globalnoj prevalenciji djece s NRP-om jasno pokazuju visoku prevalenciju i povezanost s lošim zdravstvenim i akademskim ishodom. Svako deseto dijete i adolescent pogođeno je NRP-om, a procjenjuje se da u svijetu preko 53 milijuna djece mlađe od pet godina ima NRP, od kojih više od 90% njih živi u siromašnim zemljama.⁴ Mnoga djeca s NRP-om ne dobiju potrebnu podršku ni školovanje.

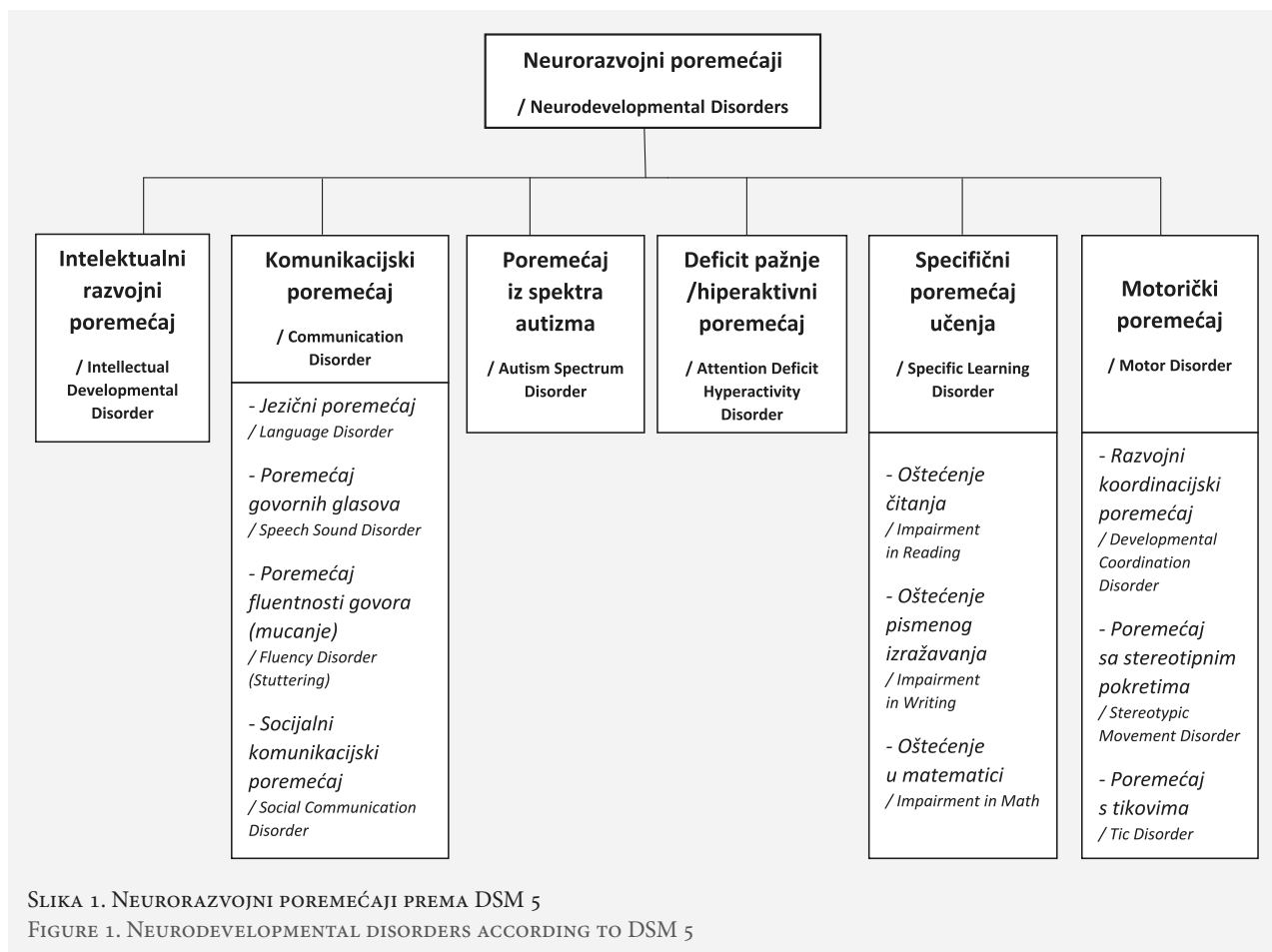
Za prepoznavanje djece s NRP-om i za donošenje odluka o ranoj intervenciji obično se koriste dijagnostički kriteriji na temelju ponašajnih odstupanja koji pružaju organizacijski okvir i koji bi trebali odražavati stvarnost u podlozi poteškoća.^{1,5,6,7,8,9,10}

Iako postoji duga tradicija u prepoznavanju i konceptualizaciji NRP-a, tek je 2013. godine Američka psihijatrijska asocijacija u posljednjoj reviziji DSM-5 uvrstila dijagnostičku kategoriju NRP. Primjeri klasifikacijskih shema za NRP su ICD-11, DSM 5 ili MKB (slike 1 i 2).

Klasifikacija NRP-a u uskoj je vezi s konceptualizacijom NRP-a i rezultirala je s dva glavna pristupa. Prvi

Adresa za dopisivanje:

Prim. mr. sc. Maja Tomasović, dr. med.,
Klinika za dječje bolesti, KBC Split, Spincičeva ul. 1, 21000 Split,
e-pošta: maja.tomasovic@gmail.com



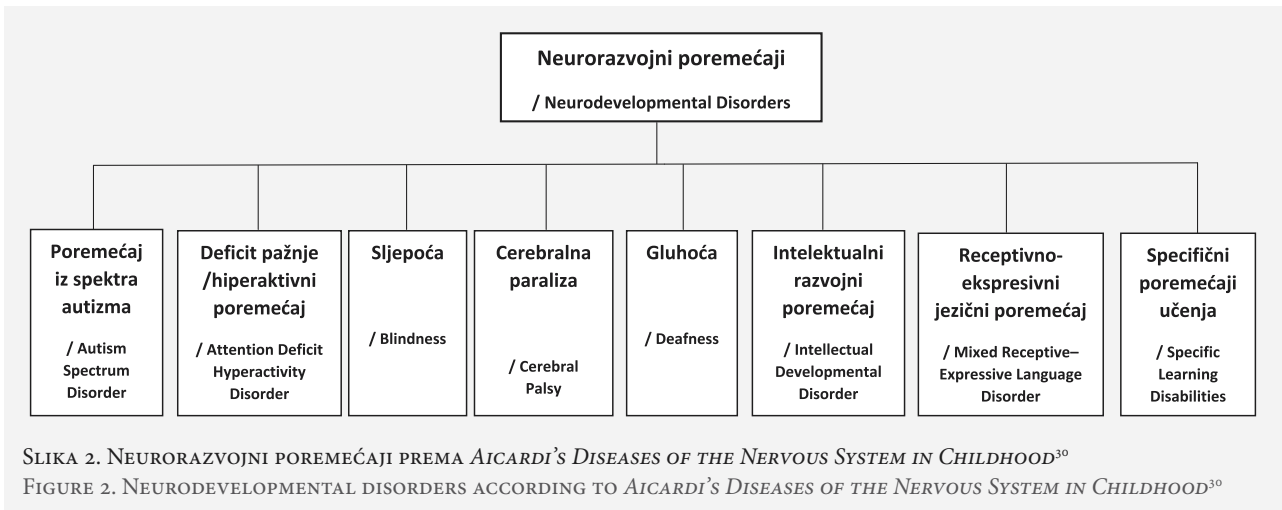
pristup je dijagnostički i temelji se na medicinskom modelu koji sagledava poremećaj kao oštećenje tjelesne strukture i funkcije tijela, posljedični deficit i abnormalnost. Ovaj pristup uključuje identificiranje djece sa specifičnim poremećajima prema ICD ili DSM 5 (slike 1 i 2). No, upotreba dijagnoze kako bi se odredilo koje osobe zaslužuju pružanje usluge nailazi na kritike zbog moći koja se time daje medicinskim stručnjacima.^{11,12} Drugi model je povezan s biopsihosocijalnim modelom poremećaja koji je razvijen da bi nadoknadio nedostatke medicinskog modela u prepoznavanju psihološke, socijalne i ponašajne dimenzije medicinskog stanja i prihvaćen je kao okvir WHO ICF klasifikacije.

Širi okvir u teorijskom razumijevanju i kliničkom pristupu NRP-a pruža pristup neuroznanosti sustava pokušavajući pored atipičnih razvojnih putanja otkriti i razvojne potencijale na višestrukim razinama (molekularnoj, genetskoj, neuronalnoj, kognitivnoj, ponašajnoj, okolišnoj) prospektivnim longitudinalnim praćenjem od dojenačke dobi.^{13,14}

Iz perspektive neuroznanosti sustava glavni izazovi u području NRP-a jesu: 1. nepostojanje jednostavne mehanicističke uzročne putanje atipičnog razvoja, 2.

potreba korištenja i kategorijalne i dimenzionalne prirode NRP-a, 3. nužnost određene razine redukcioniističkih objašnjenja u izboru primjerene razine pretraga i 4. otkrivanje zaštitnih i osnažujućih čimbenika koji bi mogli spriječiti ili barem modificirati atipične razvojne putove. Iz te perspektive klinička slika NRP-a može se promatrati kao sjecište višedimenzionalnih prostornih stanja u kojima se individualne varijacije pojavljuju direktno iz genetskih varijacija i indirektno iz nelinearnih razvojnih zbivanja.^{13,15}

Zaštitni čimbenici su genetski i okolišni čimbenici koji djeluju istodobno s rizičnim čimbenicima ili kasnije tijekom razvoja, ublažavajući njihov učinak. Tradicionalni primjeri zaštitnih čimbenika jesu ženski spol, intelektualno funkcioniranje, obrazovanje majke, obiteljsko ozračje, dojenje i podrška društva. U posljednje vrijeme aktualna su istraživanja specifičnih moždanih sustava (prefrontalni korteks) koji bi mogli kompenzirati ili reducirati atipičnost ranih mreža u razvoju.¹³ Zaštitni, osnažujući i rizični čimbenici najbolje se mogu razlučiti prospektivnim longitudinalnim praćenjem kroz njihove interakcije tijekom razvoja. Rigorozno traženje zaštitnih i rizičnih čimbenika u pojedinca zahtijeva etiološku obradu.



Rano otkrivanje neurorazvojnih poremećaja

Produljeno sazrijevanje i visoka razvojna aktivnost mozga u kritičnom/senzitivnom razdoblju do treće godine istodobno znače i posebnu osjetljivost na štetne čimbenike i potencijal za pozitivno preusmjeravanje u slučaju atipičnog razvoja na svim područjima, što predstavlja izazov za ranu detekciju i potom ranu intervenciju. Neuroplastičnost može rezultirati „pre-
rastanjem“ disfunkcije ili „urastanjem“ u disfunkciju, te pruža izazov i priliku za optimiziranje funkcionalnog ishoda u djece s NRP-om ranom intervencijom (RI).¹⁶

Oštećenje mozga u podlozi NRP-a nastaje rano tijekom razvoja, a za kliničku ekspresiju specifičnog NRP-a potrebno je vrijeme pa tako pojava ranih znakova NRP-a korelira sa sazrijevanjem određenoga razvojnog područja. Motorički poremećaji manifestiraju se nakon trećeg mjeseca života, kada iščezava *subplate zona* (SPZ) u primarnom motornom, somatosenzornom i vidnom korteksu, čime nestaju prolazni obrasci ponašanja dojenčeta i nastupa razvoj ciljanih, voljnih i svrsishodnih pokreta.¹⁷ Rani znakovi poremećaja spektra autizma (PSA) manifestiraju se oko prve godine života, kada postupno iščezava SPZ u kortikalnim asocijativnim regijama uključujući prefrontalne i parijetotemporalne regije te se tada pojavljuju tipično ljudske kognitivne funkcije.¹⁸

Spoznaja da je dijete rizično za NRP i rani znakovi NRP-a nisu dovoljni za dijagnozu specifičnog NRP-a, ali su dovoljni za RI.^{16,19}

Rani razvoj mozga djeteta

S neurobiološkog aspekta rani razvoj djeteta je funkcionalna ekspresija sazrijevanja mozga. Psihomotorni razvoj djeteta nije kontinuirano uzlazan, već prolazi kroz predvidljiva razdoblja organizacije i reorganizacije.²⁰ Ni razvoj mozga nije kontinuirano uzlazan, već

prolazi kroz vremenski i prostorno precizno regulirana razdoblja progresivnih i „regresivnih“ (reorganizacijskih) zbivanja u kontinuiranoj dinamičkoj interakciji gena i okoliša, aktivnosti i iskustava.^{17,21,22,23}

Najintenzivnije promjene u razvoju mozga djeteta odvijaju se prije rođenja i u prve tri godine nakon rođenja, a 90% razvoja mozga dovršeno je do pete godine. Osobito intenzivno razdoblje ranog razvoja mozga jest druga polovina trudnoće i prvo tromjesečje nakon rođenja, što korelira s vrhuncem razvoja i potom iščezavanjem najprominentnijeg prolaznoga fetalnog sloja, *subplate zone* (SPZ), koja ima ključnu ulogu u razvoju moždane kore, plastičnosti i patogenezi NRP-a.^{21,22,24,25}

Uloga privremene i prolazne, a najprominentnije fetalne zone, SPZ-a, jedna je od ključnih istraživačkih tema u području razvojne neuroznanosti. Funkcionalna i morfogenetska uloga SPZ-a nalikuje višenamjenskoj skeli u arhitekturi i služi produženom razvoju tipično ljudskih područja moždane kore. Rano rođeni i diferencirani *subplate* neuroni (SPN), aferentni aksonalni pleksusi, sinaptičke i nesinaptičke veze, uronjene u izvanstaničnim matriksom bogati milje čine jedinstveni tangencijalni *subplate* neksus (TSN) ispod kortikalne ploče. Neuroni SZ-a imaju tri ključne funkcije: 1. stvaranje najranije nesinaptičke spontane aktivnosti, čime su glavni medijator fetalnog ponašanja, 2. sudjelovanje u kortikalnim evociranim potencijalima nakon 24. tjedna trudnoće i 3. moguća uloga u ranim fMRI potencijalima mirovanja.²¹

Kvalitativno i kvantitativno praćenje promjena SPZ-a indirektni je pokazatelj procesa normalnog razvoja moždane kore i njezinih aksonskih putova i veza. Različiti skupovi aksona urastaju u SPZ točno određenim slijedom: prvo se nakupljaju u „čekaonici“ SPZ-a, a potom njihovo urastanje navode brojne specifične molekule koje kodiraju SPZ – specifični geni: Cplx3, Nurr-1/Nr 4a2, Mox D1, CTGF, F-spondin.²¹

Obrasci ponašanja fetusa i dojenčeta u ranim stadijima razvoja odraz su aktivnosti SPZ-a s istodobnim postojanjem privremenih, prolaznih krugova usmjerenih na SPZ i nezrelih trajnih krugova usmjernih na kortikalnu ploču.

Opsežne studije transkriptoma prostorno-vremenske ekspresije gena obećavajuće su za istraživanje SPZ-a i vjerojatno će pomoći otkriti kako su TSN i morfogenetska funkcija regulirani.²⁶ Pitanje je kako međugra genetskih i okolišnih čimbenika utječe na promjene u *subplate* krugovima uključujući njeno iščezavanje, osobito nakon ranog oštećenja, uzrokujući neurorazvojne poremećaje konektiviteta (poremećaj spektra autizma, kognitivne poremećaje, shizofreniju).^{21,27}

Najdramatičnije neurorazvojne promjene odvijaju se u prve dvije godine života i u tom razdoblju mozak je iznimno osjetljiv na vanjske čimbenike koji mogu trajno preoblikovati moždanu strukturu i funkciju u pozitivnom ili negativnom smjeru.

Rana detekcija NRP-a

Rano prepoznavanje NRP-a omogućuje: 1. ranu intervenciju, 2. dugoročno planiranje, 3. prilagodbu obitelji djetetovu NRP-u i 4. istraživanje etiologije. Metode ranog prepoznavanja NRP-a jesu probir, registri i izvještaji roditelja.^{18,28}

Probir na NRP manje je učinkovit u odnosu na primjerice metabolički probir. Registri neurorizične djece temeljeni na anamnestičkim čimbenicima rizika nisu se pokazali učinkovitima, jer većina djece nema stanje za koje je rizično, a većina koja imaju određeno stanje ne dolaze iz rizične grupe. Očiti primjer su nedonoščad koja, iako imaju deset puta veći rizik za cerebralnu paralizu (CP) od opće populacije, s obzirom na nisku učestalost CP (2 promila) u 94% slučajeva neće je razviti.²⁹

Najrelevantnije kliničke metode rane detekcije dojenčadi s neurorazvojnim rizikom jesu snimanje magnetskom rezonancijom (MRI) na terminu, procjena spontanih pokreta, HINE i SINDA.¹⁹ Rana detekcija PSA je teška. Najbolje su validirani rezultati MCHAT.³⁴

Rezultati pokazuju da se rana detekcija NRP-a značajno poboljšava iščezavanjem faze dvostrukih krugova, nakon što trajne strukture zamijene privremene.

Dinamičke razvojne promjene u prve dvije godine života zahtijevaju dobno specifičnu procjenu. Neurorazvojna zbivanja u mozgu djeteta mogu inducirati promjene u djetetovoj izvedbi kao i način ekspresije NRP-a pa je u predviđanju neurorazvojnog ishoda u ranoj dobi potreban oprez.¹⁸

Ako se pokaže da je dijete rizično za NRP, to ne znači sigurnu dijagnozu oštećenja, nego zahtijeva tri akcije: 1. daljnju dijagnostiku kojom se pokušava osvi-

jetliti uzrok odstupanja, 2. informiranje i potporu obitelji u suočavanju s neizvjesnošću i upućivanje kako se trebaju ophoditi sa svojim djetetom i 3. primjenu rane intervencije.^{19,28}

Etiološka evaluacija neurorazvojnih poremećaja

I suvremeni holistički koncepti bazirani na neuroznanosti sustava priznaju nužnost korištenja redukcionističkih objašnjenja pri izboru primjerene razine dijagnostičkih pretraga i rigorozno traženje zaštitnih i rizičnih čimbenika NRP-a koji bi mogli spriječiti ili barem modificirati atipične razvojne puteve.

NRP je po definiciji posljedica oštećenja mozga u razvoju na bilo kojoj razini. Etiološka dijagnoza daje uvid u biološke mehanizme poremećene funkcije i mogućnost ciljane terapije, usmjerava traženje pridruženih odstupanja, olakšava prognozu i omogućuje informiranje roditelja o rizičnosti u sljedećim trudnoćama. Otkrivanje uzroka NRP-a često ublažava roditeljsku krivnju da se nekim njihovim ponašanjem poremećaj mogao izbjeći.^{30,31}

Potruga za etiološkom dijagnozom treba biti strukturirana. Prvo pitanje je: što roditelji žele? Nekim roditeljima je etiologija najvažniji problem, nekima nije. Drugo je pitanje upućuju li anamneza i klinički pregled na određenu dijagnozu i potom pitanje o kojem se tipu NRP-a radi. Slijedi dijagnostička obrada prema kliničkim smjernicama za određeni tip NRP-a (globalno zaostajanje, PSA, ADHD, poremećaj motoričkog razvoja).^{32,33,34,35,36}

Prvi i temeljni korak u traženju etiologije ostaje opsežna strukturirana anamneza i sveobuhvatan dobno specifičan klinički pregled,^{19,28,37} a tek potom slijede konzultacije drugih medicinskih i nemedicinskih stručnjaka, neuroslikovne i genetske pretrage, prema kliničkoj indikaciji za pojedinog pacijenta.³⁸

Lista uzroka NRP-a (genetskih, metaboličkih, infekcijskih, traumatskih, hipoksičko-ishemičkih, imunoloških, toksičkih) jest beskonačna, kao i broj pretraga koje je moguće obaviti. Besciljne i beskonačne procjene koje nisu vođene kliničkim stanjem pojedinog djeteta rezultiraju brojnim nepotrebnim testovima i riskiraju promašaj.

Rana intervencija

RI obuhvaća multidisciplinarne službe za djecu od rođenja do pete godine s ciljem poticanja zdravlja i blagostanja djeteta, osnaživanja nastajućih kompetencija, minimiziranja zaostajanja, preoblikovanja postojećih ili nastajućih odstupanja, sprječavanja funkcionalnog propadanja, poticanja prilagodbe roditelja i općeg funkcioniranja obitelji.³⁹

Dobar sveobuhvatni program RI ima jasne prioritete, koordiniranu skrb i individualiziran je.³⁰ U svim programima RI ključna je uloga obitelji koja je glavno djetetovo okruženje i čiji su članovi ključne osobe koje utječu na djetetov razvoj u svakodnevnim interakcijama kroz skrb i igru.

Detalji pristupa RI ovise o prirodi djetetove neurorazvojne rizičnosti: 1. djeca s perinatalnim komplikacijama bez značajnog oštećenja mozga, 2. djeca sa značajnim oštećenjima mozga ili neurološkim znacima značajnog oštećenja, 3. djeca s obiteljskim rizikom za PSA.

Za prvu grupu djece postoje broji učinkoviti programi RI.⁴⁰ Dokazan je povoljan učinak senzitivnog i odgovornog odnosa roditelji – dijete na blagostanje obitelji i djetetov razvoj.¹⁶

Manje je dokaza učinkovitosti RI u djece sa značajnim oštećenjem mozga. Najvažniji čimbenici učinkovitosti programa RI jesu: 1. uključenost obitelji, 2. naglasak na djetetov potencijal, a ne na oštećenje, 3. rano uvođenje pomagala koja potiču aktivnosti i sudjelovanje djeteta te sprječavaju kontrakture i deformitete, 4. naglasak na aktivnosti i participaciju obitelji i djeteta. Programi koji to uključuju jesu GAME, Program malih koraka, *COPing with and CARing for infants with special needs* (COPCA) i *Baby constraint-induced movement therapy* (Baby-CIMT).^{41,42,43,44} Svi ovi programi potiču djecu da metodom pokušaja i pogreške istražuju vlastite spontane pokrete i fizički i društveni svijet oko sebe.¹⁶

Znanje o učinkovitim metodama RI u djece s rizikom za PSA jest ograničeno jer je većina studija rađena u djece s dijagnozom PSA, dakle u dobi od oko 2,5 godine. Posljednje studije ukazuju, ali ne dokazuju da je u djece s PSA najbolji učinak razvojnog pristupa, i to na socijalnu komunikaciju. Rijetki izvještaji o učinku RI u dojenčadi s rizikom za PSA pokazuju da roditeljske socijalno-komunikacijske intervencije imaju učinak na poboljšanje pozornosti i socijalne komunikacije.^{45,46} Rane psihosocijalne intervencije oblikovane su na takav način da pružaju priliku za učenje kroz dnevne aktivnosti. Obitelji ih smatraju zahtjevnima jer ih treba primjenjivati 20–40 sati tjedno kroz dvije godine. Prozor za intervenciju u PSA traje do sedme godine, što je slično prozoru plastičnosti za ambliopiju. Optimalna dob za RI je 3,8 godina, a to je dob razvoja socijalne kognicije.¹⁸

Odgovarajuća RI utire put za školovanje djeteta poboljšanjem stavova, svjesnosti, znanja i vještina obitelji i zajednice, ranom primjenom asistivne tehnologije i optimiziranjem djetetovih motoričkih, kognitivnih, komunikacijskih i socioemocionalnih vještina.^{45,46,47,48,49} Učinci RI temelje se na empirijskim i znanstvenim dokazima.⁵⁰

Mogućnosti specifičnog liječenja neurorazvojnih poremećaja

Usprkos napretku u razumijevanju genoma, transkriptoma i konektoma u podlozi NRP-a, klinička terapija NRT-a i dalje ostaje pretežno simptomatska jer precizni molekularni mehanizam i tijek u većini NRP-a nisu poznati.⁵¹

Iako specifičnog liječenja nema, genetska dijagnoza omogućuje bolje informiranje roditelja i stvaranje grupa podrške pacijenata. Obiteljske grupe povezane specifičnim genetskim subtipom mogu se mobilizirati da se međusobno podupiru, dijele iskustva i surađuju s kliničarima i istraživačima u projektima.

Pokušaji personalizirane medicine i genetski ciljane terapije su u razvoju, pa postupci RI i dalje ostaju realnija terapijska opcija.^{52,53}

Zaključak

NRP se često javljaju u pedijatrijskoj populaciji. Usprkos značajnom napretku u razumijevanju bioloških mehanizama i pokušaja personalizirane medicine, nema jedinstvenih biomarkera niti standardiziranih metoda liječenja te se dijagnoza postavlja na temelju ponašajnih odstupanja, a liječenje ostaje simptomatsko. Širi okvir u teorijskom razumijevanju i kliničkom pristupu NRP-u pruža pristup neuroznanosti sustava s pokušajem odgonetanja atipičnih razvojnih putanja i razvojnih potencijala na višestrukim razinama (molekularnoj, genetskoj, neuronalnoj, kognitivnoj, ponašajnoj, okolišnoj) prospektivnim longitudinalnim praćenjem od dojenačke dobi.

U razumijevanju i tretmanu NRP-a ključno je poznavanje i pozitivno preusmjeravanje atipičnih obrazaca u vremenski ograničenom razdoblju visoke razvojne aktivnosti mozga, između nastanka oštećenja i dijagnoze neurorazvojnog poremećaja. U izboru primjerene razine dijagnostičke obrade ostaje klasični redukcionistički pristup i rigorozno traženje zaštitnih i rizičnih čimbenika NRP-a koji bi mogli spriječiti ili barem modificirati atipične razvojne putove. Preduvjeti uspješnog tretmana jesu timski pristup, odnos povjerenja s obitelji, prihvaćanje dijagnoze od strane roditelja i njihovo aktivno sudjelovanje u rješavanju tegoba. Najuspješnije su intervencije koje su prilagođene obitelji, djetetu i njihovoj interakciji.

LITERATURA

1. Morris-Rosendahl DJ, Crocq MA. Neurodevelopmental disorders-the history and future of a diagnostic concept. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020 Mar;22(1):65–72. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.1/macrocq.
2. An JY, Claudianos C. Genetic heterogeneity in autism: From single gene to a pathway perspective. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;68:442–53.

3. Ernst C. Proliferation and differentiation deficits are a major convergence point for neurodevelopmental disorders. *Trends Neurosci.* 2016;39(5):290–9.
4. Olusanya BO, Wright SM, Nair MKC, Boo NY, Halpern R, Kuper H i sur. Global burden of childhood epilepsy, intellectual disability, and sensory impairments. *Pediatrics.* 2020 Jul;146(1):e20192623. doi: 10.1542/peds.2019–2623.
5. Gillberg C. The ESSENCE in child psychiatry: early symptomatic syndromes eliciting neurodevelopmental clinical examinations. *Research in developmental disabilities.* 2010 Nov 1;31(6):1543–51.
6. Patel DR, Greydanus DE, Calles JL Jr, Pratt HD. Developmental disabilities across the lifespan. *Dis Mon.* 2010 Jun;56(6):304–97. doi: 10.1016/j.disamonth.2010.02.001.
7. Cloet E, Jansen A, Leys M. Organizational perspectives and diagnostic evaluations for children with neurodevelopmental disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2022 Jan;64(1):88–94. doi: 10.1111/dmcn.15009. Epub 2021 Aug 11.
8. Astle DE, Holmes J, Kievit R, Gathercole SE. Annual Research Review: The transdiagnostic revolution in neurodevelopmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry.* 2022 Apr;63(4):397–417. doi: 10.1111/jcpp.13481. Epub 2021 Jul 23.
9. Stevanović D. Neurorazvojni poremećaji u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, 11. izdanje (MKB – 11): pregled. *Engrami.* 2021;43(1).
10. Čepanec M, Šimleša S, Stojić J. Rana dijagnostika poremećaja iz autističnog spektra – teorija, istraživanja i praksa. *Klinička psihologija* [Internet]. 2015 [pristupljeno 11.02.2023.];8(2):203–224. Dostupno na: <https://hrcaj.srce.hr/169751>
11. Haeegele JA, Hodge S. Disability discourse: Overview and critiques of the medical and social models. *Quest.* 2016;68:193–206.
12. Odom SL, Horner RH, Snell ME, Blacher J, ur. *The Construct of Developmental Disabilities: In Handbook of Developmental Disabilities.* New York, NY, USA: Guilford Press; 2007, str. 3–14.
13. Johnson MH, Charman T, Pickles A, Jones EJ. Annual research review: anterior modifiers in the emergence of neurodevelopmental disorders (AMEND) – a systems neuroscience approach to common developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry.* 2021;62:610–30. doi: 10.1111/jcpp.13372.
14. Varcin KJ, Nelson CA. A developmental neuroscience approach to the search for biomarkers in autism spectrum disorder. *Current Opinion in Neurology.* 2016;29: 123–9.
15. Ahn AC, Tewari M, Poon CS, Phillips RS. The limits of reductionism in medicine: Could systems biology offer an alternative? *PLoS Medicine.* 2006;3:e208.
16. Hadders-Algra M. Early Diagnostics and Early Intervention in Neurodevelopmental Disorders – Age-Dependent Challenges and Opportunities. *J Clin Med.* 2021;10:861. <https://doi.org/10.3390/jcm10040861>.
17. Hadders-Algra M. Early human brain development: Starring the subplate. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;92:276–90.
18. Hadders-Algra M. Emerging signs of autism spectrum disorder in infancy: Putative neural substrate. *Dev Med Child Neurol.* 2022 Nov;64(11):1344–50. doi: 10.1111/dmcn.15333. Epub 2022 Jul 8.
19. Hadders-Algra M, Tacke U, Pietz J, Philippi H, ur. *SINDA: Standardized Infant NeuroDevelopmental Assessment – An Instrument for Early Detection of Neurodevelopmental Disorders.* London: Mac Keith Press, 2022.
20. Brazelton T. How to Help Parents of Young Children: The Touchpoints Model. *J Perinatol.* 1999;19(Suppl 1):S6–S7. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7200248>.
21. Kostović I. The enigmatic fetal subplate compartment forms an early tangential cortical nexus and provides the framework for construction of cortical connectivity. *Prog Neurobiol.* 2020 Nov;194:101883. doi: 10.1016/j.pneurobio.2020.101883. Epub 2020 Jul 11.
22. Kanold PO. The first cortical circuits: Subplate neurons lead the way and shape cortical organization. *Neuroforum.* 2019 Feb 1;25(1):15–24. doi: 10.1515/nf-2018-0010.
23. Tristao RM, Oliveira AC, Barreto NF, Aucélio CN, Fernandes GM, Costa KN i sur. Subplate neurons: their biopsychosocial role in cognitive and neurodevelopmental disorders, nociception and stress. *J Neurol Stroke.* 2020;10(5):158–64. doi: 10.15406/jnsk.2020.10.00431.
24. Kanold PO. Subplate neurons: crucial regulators of cortical development and plasticity. *Front Neuroanat.* 2009 Aug 20; 3:16. doi: 10.3389/neuro.05.016.2009.
25. Kinney HC, Volpe JJ. *Organizational Events.* U: Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, ur. *Volpe's Neurology of the Newborn,* 6. izd. Amsterdam: Elsevier; 2018, str. 145–75.e9.
26. Molnár Z, Clowry GJ, Šestan N, Alzu'bi A, Bakken T, Hevner RF i sur. New insights into the development of the human cerebral cortex. *J Anat.* 2019;235:432–51.
27. Kwan KY, Lam MM, Krsnik Z, Kawasawa YI, Lefebvre V, Šestan N. SOX5 postmitotically regulates migration, postmigratory differentiation, and projections of subplate and deep-layer neocortical neurons. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008 Oct 14;105(41):16021–6. doi: 10.1073/pnas.0806791105. Epub 2008 Oct 7.
28. 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 Jul;62(7):845–53. doi: 10.1111/dmcn.14423. Epub 2019 Dec 13.
29. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2013 Jun;55(6):509–19. doi: 10.1111/dmcn.12080. Epub 2013 Jan 24. Erratum in: *Dev Med Child Neurol.* 2016 Mar;58(3):316.
30. Arzimanoglou A, O'Hare A, Johnston M, Ouvrier R. *Aicardi's Diseases of the Nervous System in Childhood,* 4. izd. London: Clinics in Developmental Medicine Mac Keith Press; 2018, str. 1368–72.
31. Accardo J, Shapiro BK. Neurodevelopmental disabilities: beyond the diagnosis. *Semin Pediatr Neurol.* 2005;12:242–9.
32. Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D i sur. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2003 Feb 11;60(3):367–80. doi: 10.1212/01.wnl.0000031431.81555.16.
33. Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S. Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2011;77:1629–35.
34. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH Jr, Dawson G i sur. Practice parameter: screening and diagnosis

- of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2000;55:468–79.
35. *Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management; Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM i sur.* ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128:1007–22.
 36. *Noritz GH, Murphy NA; Neuromotor Screening Expert Panel.* Motor delays: early identification and evaluation. *Pediatrics*. 2013;131:e2016–27.
 37. *Hadders-Algra M.* Neurological Examination of the Child with Minor Neurological Dysfunction, 3. izd. London: Mac Keith Press; 2010.
 38. *Olaniran A, Smith H, Unkels R, Bar-Zeev S, van den Broek N.* Who is a community health worker? – A systematic review of definitions. *Glob Health Action*. 2017;10:1272223. doi: 10.1080/16549716.2017.1272223.
 39. *Shonkoff JP, Meisels SJ.* Handbook of Early Childhood Intervention. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000.
 40. *Puthussery S, Chutiyami M, Tseng PC, Kilby L, Kapadia J.* Effectiveness of early intervention programs for parents of pre-term infants: A meta-review of systematic reviews. *BMC Pediatr*. 2018;18:223. doi:10.1186/s12887-018-1205-9.
 41. *Morgan C, Novak I, Dale RC, Badawi N.* Optimising motor learning in infants at high risk of cerebral palsy: a pilot study. *BMC Pediatr*. 2015;15:30. doi: 10.1186/s12887-015-0347-2.
 42. *Holmström L, Eliasson AC, Almeida R, Furmark C, Weiland AL, Tedroff K i sur.* Efficacy of the small step program in a randomized controlled trial for infants under 12 months old at risk of cerebral palsy (CP) and other neurological disorders. *J Clin Med*. 2019;8:pii:E1016. doi: 10.3390/jcm8071016.
 43. *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; 91:1323–38. doi: 10.2522/ptj.20100205.
 44. *Eliasson AC, Nordstrand L, Ek L, Lennartsson F, Sjöstrand L, Tedroff K i sur.* 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. doi: 10.1016/j.ridd.2017.11.006.
 45. *French L, Kennedy EMM.* Annual research review: early intervention for infants and young children with, or at-risk of, autism spectrum disorder: a systematic review. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018;59:444–56. doi:10.1111/jcpp.12828.
 46. *Brian J, Drmic I, Roncadin C, Dowds E, Shaver C, Smith IM i sur.* Effectiveness of a parent-mediated intervention for toddlers with autism spectrum disorder: evidence from a large community implementation. *Autism*. 2022;26:1882–97. doi: 10.1177/13623613211068934.
 47. *Smythe T, Almasri N, Moreno Angarita M, Berman BD, Kraus De Camargo O, Hadders-Algra M i sur.* The role of parenting interventions in optimizing school readiness for children with disabilities in low and middle income settings. *Front Pediatr*. 2022;10:927678. doi: 10.3389/fped.2022.927678.
 48. *Rodgers M, Marshall D, Simmonds M.* Interventions based on early intensive applied behaviour analysis for autistic children: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2020;24:1–306.
 49. *Fuller EA, Kaiser AP.* The effects of early intervention on social communication outcomes for children with autism spectrum disorder: A meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2020; 50:1683–1700. doi:10.1007/s10803-019-03927-z.
 50. *Vaivada T, Lassi ZS, Irfan O, Salam RA, Das JK, Oh C i sur.* What can work and how? An overview of evidence-based interventions and delivery strategies to support health and human development from before conception to 20 years. *Lancet*. 2022 May 7;399(10337):1810–1829. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02725-2. Epub 2022 Apr 27.
 51. *Chen GT, Geschwind DH.* Challenges and opportunities for precision medicine in neurodevelopmental disorders. *Adv Drug Deliv Rev*. 2022 Dec;191:114564. doi: 10.1016/j.addr.2022.114564. Epub 2022 Sep 29.
 52. *Hall DA, Berry-Kravis E.* Fragile X syndrome and fragile X-associated tremor ataxia syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2018; 147:377–391. doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00025-7.
 53. *Sestan N, State MW.* Lost in Translation: Traversing the Complex Path from Genomics to Therapeutics in Autism Spectrum Disorder. *Neuron*. 2018 Oct 24;100(2):406–23. doi: 10.1016/j.neuron.2018.10.015.