

PRENATALNI I PERINATALNI RIZICI U DJECE S NEURORAZVOJNIM POTEŠKOĆAMA

Dunja Čokolić-Petrović¹, Sanja Dorner¹

¹Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za pedijatriju, Josipa Huttlera 4, HR-31000 Osijek, Hrvatska

Autor za dopisivanje: Dunja Čokolić-Petrović, dr. med.
Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za pedijatriju
J. Huttlera 4, HR-31000 Osijek
Adresa e-pošte: petrovic.dunja@kbo.hr

Stručni članak

Primljeno: 20. kolovoza 2015. Prihvaćeno: 26. listopada 2015.

Sažetak

Cilj je ovoga stručnog rada prikazati prenatalne i perinatalne rizike koji su često istoznačni za mnoge neurorazvojne poremećaje. Navode se okolišni čimbenici koji već prenatalno mogu utjecati na sam početak, tijekom trudnoće, fetalni rast i razvoj te ishod trudnoće, odnosno porod te perinatalni rizici koji pridonose neurorazvojnima odstupanjima, poteškoćama, odnosno trajnim neurološkim oštećenjima.

U ovome radu nije bilo moguće etiološki obuhvatiti sva stanja i bolesti udružene s neurorazvojnima odstupanjima te su se navele sljedeće neurorazvojne poteškoće: neurološki sindromi rane dojenačke dobi, cerebralna paraliza, epilepsija, neurogenetski sindromi i razvojne anomalije središnjega živčanog sustava, poremećaji razvoja sluha i vida, poremećaj razvoja govora, poteškoće u školovanju. Na primjeru cerebralne paralize prikazali su se čimbenici rizika, etiologija, klinički nalaz te kriteriji za dijagnozu i klasifikaciju.

Zaključilo se da neovisno o kojem se neurorazvojnima odstupanju radi, osim poznatih rizika (bioloških, kemijskih, genetskih), na njega sigurno utječu i nepoznati čimbenici koje će znanost pokušati dokučiti kako bi se u budućnosti smanjio broj djece s neurorazvojnima poteškoćama koje su prisutne bilo privremeno, bilo doživotno.

Ključne riječi: Prenatalna skrb; Perinatalna skrb; Komplikacije u trudnoći; Mozak - rast i razvoj; Bolesti mozga; Onečišćivači okoliša – štetni učinci, kemija, utjecaji radijacije, toksičnost; Cerebralna paraliza

Uvod

Neurorazvojna odstupanja mogu se pojaviti u obliku jednoga ili više njih u istoga djeteta. Uključuju odstupanja grube i/ili fine motorike, globalno usporen psihomotorni razvoj, senzorne poteškoće, poteškoće razvoja govora te socijalne interakcije, poteškoće prilagodbe i kombinaciju opisanih poremećaja. Prema literaturi, smatra se da čak 10-20 % djece u svijetu ima neku od neurorazvojnih poteškoća. U SAD-u, prema posljednjim podacima, 9 % djece starosti do 36 mjeseci imaju neurorazvojna odstupanja, dok 13,87 % djece u dobi od 3 do 17 godina imaju neki od tih problema (1-3). Razvidno je da to nisu mali brojevi te da su za liječenje i rehabilitaciju takve djece potrebni značajni stručni i financijski resursi. Svakako se postavlja pitanje odakle toliki broj,

koji su uzroci i postoji li način smanjivanja broja takvih slučajeva u djece. Niz godina, još od kada znamo za entitet dječje cerebralne paralize, vidimo da je, unatoč poboljšanju prenatalne zaštite i perinatalne skrbi, incidencija cerebralne paralize dostigla brojku koja stagnira, ne pokazuje više značajnu tendenciju pada. Postavlja se pitanje zašto je tako. Poboljšanje perinatalne skrbi zasigurno je pridonijelo smanjenju incidencije na račun došlo djece (s navršenih 38 tjedana gestacijske dobi). I dalje postoji porast broja preživjele nedonoščadi, niske i vrlo niske porođajne težine, što doprinosi manjemu perinatalnom mortalitetu, a povisuje udio u incidenciji cerebralne paralize i drugih neurorazvojnih odstupanja.

Stoga je važno prepoznati čimbenike rizika prijevremenoga poroda, posebno one na koje se može utjecati

ti, pa čak i prekonceptijski. Međutim, ostaje određeni postotak slučajeva u kojih rizik ostaje nepoznat te je i dalje predmet medicinskih istraživanja. Za mnoge rizike doznajemo tek kada pred sobom imamo dijete s neuro-razvojnim poteškoćama. Ono što se roditeljima čini nevažno (primjerice, uporaba vaginaleta u trudnoći), liječnicima je znak da trudnoća nije bila sasvim uredna. Svi su rizici kumulativni.

U mnogim dijelovima svijeta suboptimalna prenatalna skrb i perinatalno zbrinjavanje nisu zadovoljavajući te imaju golem utjecaj na rast i razvoj djece uopće (1-3). Neurorazvojna odstupanja mogu postojati tijekom određenoga neurorazvojnog razdoblja ili mogu trajati doživotno, no važno ih je rano prepoznati i s takvom djecom što prije započeti rehabilitaciju na svim mogućim razinama.

Prenatalni rizici

Prenatalni rizici uključuju prekonceptijske čimbenike, infekcije, izloženost toksinima, kronične bolesti majke, prehrambene deficite kod majke.

1) Prekonceptijski čimbenici

Prekonceptijskim se čimbenicima uglavnom smatraju genetski poremećaji i malformacijski sindromi. Genetski su čimbenici najčešće uočeni uzorci intelektualnih i drugih razvojnih poteškoća, a uključuju monogenske poremećaje, multifaktorijske i poligenske poremećaje te kromosomske aberacije. Genetski poremećaji koji uključuju neurorazvojna odstupanja uključuju aneuploidije i urođene greške metabolizma. Konsagvinitet povećava prevalenciju rijetkih genetskih poremećaja te tako značajno povećava rizik za intelektualne poteškoće i ozbiljne anomalije, osobito u prvih rođaka. Zbog toga neke etničke zajednice, kao što su Židovi Aškenazi, a kod nas dijelovi romske manjine, imaju veću prevalenciju rijetkih genetskih mutacija i kongenitalnih anomalija koje se povezuju s neurorazvojnim poremećajima. Kromosomske abnormalnosti čine 30 % neurorazvojnih poremećaja, malformacije središnjega živčanog sustava 10-15 %, sindromi s multiplim kongenitalnim anomalijama 4-5 %, metabolički 3-5 %, stečeni 15-20 %, a nepoznato je 25-38 %.

2) Infekcije

Različiti biološki agensi u različitim dijelovima svijeta utječu i prenatalno i perinatalno na razvoj. Kod nas HIV nije svakodnevica, ali treba znati da HIV u majke povećava rizik za prematuritet i porod djece niske porođajne težine za gestacijsku dob (engl. *Small for gestational age*, SGA). Nakon primarne izloženosti virus HIV-a ulazi u središnji živčani sustav danima i tjednima. Uzrokuje oštećenje neurona i smrt stanice, vodeći do progresivne

encefalopatije s neuromotoričkim smetnjama, mikrocefalije, atrofije mozga s kognitivnim teškoćama. Utjecaj izloženosti virusu HIV-a in utero, bez infekcije ili perinatalne antiretroviralne terapije, ostaje nejasan. Podaci su različiti, ovisno o tome je li promatrana populacija iz područja zapadne Amerike i Europe ili populacija subsaharske Afrike, gdje su rezultati lošiji zbog drugih kumulativnih rizika, najviše majčinih (druge bolesti majke, pothranjenost, uvjeti života).

Citomegalovirusne (CMV) infekcije najčešće su kongenitalne virusne infekcije u razvijenim zemljama s prevalencijom od 6,6 %. Deset posto inficiranih ima jasnu kliničku sliku kod poroda s posljedičnim neurološkim sekvelama kao što su senzoneuronalno oštećenje sluha, intelektualna oštećenja, mikrocefalija, epilepsija i cerebralna paraliza. U slučaju asimptomatskoga djeteta mogu postojati samo oštećenja sluha i vida. CMV jest virus iz porodice virusa herpesa, širi se bliskim kontaktom slinom, krvlju, genitalnim sekretima, urinom ili majčinim mlijekom. Majčina transmisija na fetus može se dogoditi tijekom primo-infekcije majke ili reaktivacijom infekcije, u bilo kojoj gestacijskoj dobi, ali češće tijekom primo-infekcije. Postoje geografske varijacije među virusima, veća je proširenost u Južnoj Americi, Africi i Aziji, a niža u zapadnoj Europi i SAD-u. Češće se pojavljuje u siromašnih i rjeđe u bijelaca.

Kongenitalna toksoplazmoza javlja se u 1,5 slučajeva na 1000 živorođene djece. Uzrokuje neurokognitivne teškoće, intelektualni deficit, epilepsiju, oštećenja vida uzrokovana korioretinitisom. *Toxoplasma gondii* jest parazit, a infekcija u ljudi nastaje ingestijom nedovoljno kuhanoga ili pečenoga mesa koje sadrži ciste parazita ili rukovanjem njime, izravnim kontaktom sa zaraženom mačkom ili unošenjem hrane ili vode u kojoj su oociste parazita iz inficiranoga mačjeg fecesa. Veća je incidenca pojave u Južnoj Americi, istočnom Mediteranu i dijelovima Afrike.

I dalje se procjenjuje da se diljem svijeta javlja oko 110 000 slučajeva kongenitalne rubeole godišnje. Infekcija majke tijekom trudnoće dovodi do vertikalne transmisije virusa na fetus uzrokujući gluhoću, kongenitalnu kataraktu, mikrocefaliju, epilepsiju i intelektualne poteškoće. Adekvatna imunizacija prije trudnoće prevenira sindrom kongenitalne rubeole. To nas dovodi do dodatnih argumenata za potrebu cijepljenja koje liječnici trebaju češće iznositi u javnosti i medijima, osobito jer broj pripadnika antivakcinalnoga pokreta raste, a uz češće migracije i putovanja necijepljeni su još više izloženi tim rizicima.

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO, engl. *World Health Organization*, WHO) i UNICEF-a za 2012. godinu, cjepivo protiv rubeole primje-

njuje se u redovitim imunizacijskim programima u 134 zemlje, a to je tek 44 % kohorte rođenih te ne uključuje Afriku i jugoistočnu Aziju.

Prema podacima SZO-a, 2008. godine u svijetu je zabilježeno 1,3 milijuna slučajeva sifilisa u trudnica, od čega je većina liječena u trudnoći, odgovarajuće ili na neodgovarajući način. I u Republici Hrvatskoj se, kao i u većini zemalja svijeta, provodi antenatalni probir. U Europi se po potrebi liječi do 70 % zaraženih trudnica, a u subsaharskoj Africi samo 30 %. Infekcija spirohetom *T. pallidum* dovodi se u vezu s prijevremenim porodom, niskom porodnom težinom i povećanom smrtnošću. Kongenitalni sifilis može uzrokovati gluhoću, mikrocefaliju, intelektualno zaostajanje te intersticijski keratitis (1-5,7).

3) Izloženost toksinima

Pušenje tijekom trudnoće povećava rizik placente pre-vije, abrupcije placente i prijevremenoga poroda. Također, ima negativan učinak na fetalni rast. Kod nas svijest o štetnosti pušenja u trudnoći nije dovoljno razvijena te se trudnoća tijekom koje je trudnica pušila ne smatra rizičnom, a takav je stav potpuno pogrešan. Na pušenje u trudnica gleda se s neodobravanjem, ali sama majka gotovo uopće nije svjesna koliko šteti nerođenomu djetetu. To je rizik za nastanak navedenih opstetričkih komplikacija zbog kojih se može roditi dijete s neurološkim poteškoćama. Na taj se rizik može jako utjecati, čak i prekonceptijski, promjenom stila života jer nema zdravoga novorođenčeta bez zdrave majke.

Slično je s alkoholom, koji je u našoj populaciji trudnica ipak rjeđe zastupljen nego pušenje. Alkohol je najčešći poznati teratogen u trudnoći koji uzrokuje neurorazvojna odstupanja kod djeteta, uključujući mikrocefaliju, kognitivne poteškoće, smetnje ponašanja, poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje (engl. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD). Takozvani fetalni alkoholni spektar poremećaja (engl. *Fetal Alcohol Spectrum Disorder*, FASD) u svijetu se javlja u oko 1,9 slučajeva na 1000 živorođenih. Mehanizmi su poznati – ometanje produkcije neurona i/ili njihova sekundarna destrukcija, uz poremećaj migracije neurona.

Na trudnoću utječu i drugi toksini, primjerice, ostale psihoaktivne tvari, uključujući opojne droge, što u zadnje vrijeme sve češće vidamo pod kliničkom slikom apstinencijskoga sindroma novorođenčeta.

Također, neki su lijekovi nužni u trudnoći ako ih majka troši zbog kroničnih bolesti. Jedna od takvih bolesti jest epilepsija, a valja naglasiti potrebu planiranja trudnoće kod takvih bolesnica, uz korekciju neadekvatne antiepileptičke terapije s obzirom na dokazanu teratogenost valproične kiseline i fenitoina (8). Epilepsija, valproična

kiselina i karbamazepin povećavaju rizik od spine bifide, što može biti vezano za doze antiepileptika i njihovih kombinacija. Opisano se može javiti zbog toga što su navedeni antiepileptici antagonisti folne kiseline. Osim njih, antagonisti su i metotreksat i trimetoprim.

Fenilketonurija u neliječene trudnice i postnatalno kod djeteta, zbog nagomilanoga fenilalanina koji djeluje kao neurotoksin, dovodi do mentalne retardacije.

Izloženost olovu, živi, kemijskim spojevima, osobito polikloriranim bifenilima (PCB) može biti dodatni rizik u 4-5 % slučajeva. Doza i vrijeme izloženosti navedenim toksinima određuju neurološko oštećenje. Olovo prelazi placentu od 12 tjedana gestacije i kumulira se u fetalnome tkivu. Trudnice i mala djeca apsorbiraju više olova ako ga unose na usta – čak do 70 % u odnosu na 20 % za opću populaciju. Prirodna izloženost olovu postoji jer ga sadržava tlo, ali onečišćenje okoliša, olovni benzin, boje, pesticidi te industrijska proizvodnja dovode do povećanja koncentracije olova u zraku, vodi i tlu. U nerazvijenim zemljama ne postoji dobra kontrola onečišćenja olovom, upotrebljavaju se i neki tradicionalni lijekovi s olovom, što povećava mogućnost unosa na usta te veću apsorpciju.

Svi kemijski spojevi žive prolaze kroz placentu te ulaze u fetalni krvotok. Najčešći uzrok prenatalnoga oštećenja živom konzumacija je ribe i školjki s visokim postotkom kumuliranih živinih spojeva. Postoji i mogućnost izloženosti živi u blizini rudnika.

Arsen je prisutan u velikim koncentracijama u podzemnim vodama i u tlu, a povećanje koncentracije u pitkoj vodi nastaje zbog čovjekova utjecaja na okoliš. Dovodi do mentalne retardacije i zastoja u neurorazvoju.

O pesticidima u poljoprivredi danas se i dalje govori, no liječnička struka na to nema utjecaj jer je mnogo toga određeno i zadano u sklopu važećih zakona, regulativa i propisa Europske unije čija je članica i Republika Hrvatska. Najpoznatiji diklordifeniltrikloretan (DDT) povezuje se s neurorazvojnim poteškoćama u ranoj dobi, a problem je njegovo gomilanje kroz godine jer kruži u prehrambenom lancu i kumulira se u masnome tkivu čovjeka (1,2).

4) Kronične bolesti majke

Bolesti koje se dovode u vezu s rođenjem djeteta s povećanim rizikom za neurorazvojne poremećaje jesu dijabetes, hipertenzija, bolesti bubrega i autoimune bolesti. Sve one mogu dovesti do komplikacija u trudnoći s negativnim učinkom na fetus i novorođenče.

Dijabetes u majke povećava rizik fetalnih anomalija, makrosomije, što može imati za posljedicu porođajne ozljede, hipoglikemiju, a sve to negativno utječe na

neurorazvojni tijek. Hipertenzija u kombinaciji s autoimunim bolestima dovodi do insuficijencije placente te neadekvatnoga fetalnog rasta.

5) Prehrambeni deficiti kod majke

Procjenjuje se da se oko 94 % ozbiljnih anomalija javlja u zemljama sa srednjim do niskim prihodima, a to su područja gdje su buduće trudnice i majke češće zahvaćene deficitom makro- i/ili mikronutrijenata u svakodnevnoj prehrani. U tim je zemljama taj rizik često udružen s rizikom izloženosti toksinima.

Deficit folne kiseline uočen je kod poremećaja vezanih s defektom zatvaranja neuralne cijevi (8). Iako su mediji puni preporuka važnosti folne kiseline, ne ističe se dovoljno da ju je važno uzimati prekonceptijski. Kod nas je praksa da ju ginekolog preporuča kada ustanovi trudnoću, a tada to već može biti i prekasno, jer je žena mogla doći na prvi pregled 8-12 tjedana nakon izostanka menstruacije. Neuralna cijev zatvara se oko 28. dana gestacije, tako da osim deficita folata bilo koji rizični čimbenik djeluje unutar jednoga mjeseca od začeća. Tijekom desetljeća studija dokazano je da majke koje nose fetus s defektom neuralne cijevi imaju povišene serumske vrijednosti alfa fetoproteina, a snižene vrijednosti humanoga korionskog gonadotropina (HCG-a) i nekonjugiranoga estriola. Manje od 10 % rascjepa neuralne cijevi povezano je s kromosomskim anomalijama. Mnoge su studije pokazale da rascjepi neuralne cijevi pokazuju oblik slova U. Najveća je incidencija među najmlađim i najstarijim roditeljima. Također, rizik je povećan i u žena koje su imale smrt fetusa u trudnoći (lat. *mors fetus in utero*) ili mrtvorođeno dijete, bez obzira na to je li imalo rascjep neuralne cijevi. Rizik raste i kod višeplođnih trudnoća te kod manje porodne težine i niže gestacijske dobi kod poroda. Češće se javlja kod ženskoga spola. Rizik je ponavljanja 3-4 %, nešto veći ako je bilo slučajeva anencefalije. Niži socioekonomski standard, hipertermija, saune i vruće kupke te električni prekrivači, povećavaju rizik za spinu bifidu. Pretile žene češće rađaju djecu s rascjepom neuralne cijevi. Studija koja je promatrala proporciju rascjepa neuralne cijevi koji se mogu pripisati određenim rizicima, zaključuje da je rizični čimbenik poznat u manje od 50 % slučajeva, dakle za više od polovice ne zna se rizični čimbenik (8-10).

Deficit joda u prehrani kod nas ne postoji ako se žena normalno hrani, ali baza podataka SZO-a/UNICEF-a iz 2014. (1,6) donosi podatke da je deficit joda u prehrani vodeći uzrok oštećenja mozga u svijetu, a najlakše ga je prevenirati. Studija rađena u Velikoj Britaniji pokazala je da ako su trudnice tijekom prvoga tromjesečja imale samo blagi do umjereni deficit joda, njihova djeca u dobi od 8 godina imala su niži verbalni kvocijent inteligencije

(engl. *IQ score*) i nižu brzinu čitanja nego vršnjaci rođeni iz trudnoća bez manjka joda.

Malnutricija kod majke prije i tijekom trudnoće ima negativan učinak na porodnu težinu i razvoj. U svijetu se godišnje rađa oko 20 milijuna djece niske porođajne težine (engl. *low birth weight*, LBW) (manje od 2500 g); a djeca težine manje od 1500 g imaju veći rizik za neurorazvojna odstupanja.

Perinatalni rizici

SZO definira perinatalno razdoblje od početka 22. tjedna gestacije do sedam dana poslije rođenja. To je razdoblje osjetljivo za nastanak komplikacija vezanih za trudnoću, porodne traume, hipoksije, ishemije, hipoglikemije, hiperbilirubinemije te ozbiljnih infekcija.

1) Komplikacije vezane za trudnoću

Stanja i bolesti koje se ne liječe mogu dovesti do prijevremenoga poroda i/ili zaostajanja u neurorazvoju. Gestacijski je dijabetes već naveden. Hipertenzivni poremećaji - preeklampsija, eklampsija - dovode do ozbiljnih, dugotrajnih pa i doživotnih neuroloških oštećenja, a povezuju se s insuficijencijom placente i prijevremenim porodom.

Višeplođne trudnoće imaju više opstetričkih komplikacija tijekom trudnoće i u porodu.

Porođajne ozljede češće su kod makrosomnoga novorođenčeta, pretilih roditelja, prezentacije ramenima, vaginalnoga poroda, nižih roditelja te anomalija zdjelice. Težom ozljedom koja može dovesti do neurorazvojnih problema smatra se intrakranijalno krvarenje, a ozljede perifernih živaca imaju bolju prognozu, rijetko su doživotne.

2) Perinatalne infekcije

Kongenitalna infekcija virusom herpesa tipa 1 i virusom herpesa tipa 2 (HSV 1 i HSV 2) povezuje se s visokim rizikom dugotrajnih neuroloških poteškoća. U nerazvijenim zemljama i dalje je visoka incidencija oftalmije neonatorum, godišnje do 4000 djece ima oštećenje vida zbog navedene klamidijske infekcije.

Bakterijske infekcije prenose se transplacentarno tijekom trudnoće ili tijekom poroda prolaskom kroz porođajni kanal. Najvažniji su uzrok morbiditeta u smislu rane i kasne neonatalne sepse te meningitisa. Danas se ne može dovoljno naglasiti važnost infekcije invazivnim sojevima beta hemolitičkoga streptokoka grupe B. U zemljama u razvoju javlja se u 3,06 slučajeva na 1000 živorođenih, a u razvijenim u 0,24 slučajeva na 1000 živorođenih. Kao i infekcije HSV-om 1 i 2, i spomenuti se patogen povezuje s visokim rizikom za dugotrajna i trajna neurološka oštećenja. To uključuje epilepsiju, ošteće-

nje sluha i vida te, u slučaju razvoja meningitisa, često i razvoj hipertenzivnoga hidrocefalusa. Ako navedena infekcija postoji u majki febrilnih u porodu, može doći do prijevremenoga poroda prije 35 tjedana gestacijske dobi, prijevremenoga prsnuća plodovih ovoja (više od 18 sati) i korioamnionitisa.

Infekcije listerijama kod trudnica moguće su putem hrane, majka ima gripozne (engl. *flu-like*) simptome, a transmisija na fetus dovodi do meningitisa s posljedičnim oštećenjima (3,4,7,8).

3) Rh-izoimunizacija dovodi do teške anemije i hiperbilirubinemije. Kod neliječenih su to rizici za epileptičke napadaje, gluhoću, kognitivne deficite te cerebralnu paralizu ako prežive.

4) Prijevremeni porod

Rizici su za prijevremeni porod višeploidne trudnoće, anomalije uterusa, krvarenja u trudnoći, prenatalna izloženost lijekovima, kronične bolesti majke, E-gestoze, korioamnionitis, prijevremeno prsnuće vodenjaka i bakterijska vaginoza. Izostanak prenatalne skrbi, neodgovarajuća imunizacija, neliječene infekcije u majke dovode do neuroloških oštećenja prijevremeno rođenoga djeteta.

Infekcija u trudnoći veliki je rizik, a simptomi u majke jesu vrućica, osip, bolovi u trbuhu, opća slabost, mučnina, proljev, vaginalni iscjedak, dizurija i artralgija.

Razvojne poteškoće rezultat su različitih složenih čimbenika rizika, iako ponekad etiologija ostaje nejasna. Često su prenatalni i perinatalni rizici udruženi te daju kumulativni učinak na konačni neurorazvojni ishod. Neki su poremećaji vidljivi već pri rođenju, a neki se detektiraju tek u predškolskoj ili školskoj dobi (1-3).

Neurološki sindromi u dojenčeta i cerebralna paraliza u djece kao primjer neurorazvojnoga odstupanja

Cerebralna paraliza (CP) najčešći je uzrok težih neuro-motoričkih odstupanja, zahvaća 2-3,5/1000 živorođene novorođenčadi u svijetu, a predstavlja veliko opterećenje za oboljelo dijete i obitelj, zdravstveni sustav i zajednicu te društvo u cjelini. Prema Američkoj akademiji za neurologiju, liječenje oboljelih od CP-a ima najveće troškove liječenja po oboljelome (13). Etiološki čimbenici uključuju perinatalna neprogresivna oštećenja mozga – hipoksično – ishemično i hemoragično, vaskularne poremećaje, hiperbilirubinemiju i perinatalnu infekciju. Periventrikularna leukomalacija (PVL) najčešći je uzrok neurorazvojnih odstupanja u djece - očituje se najčešće kao CP i poremećaj vida, a pridružene im mogu biti smetnje ponašanja, kognitivni poremećaji i epilepsija.

Prema gestacijskoj dobi specifična prevalencija CP-a

za nedonoščad prije 28. tjedna GD-a jest 77/1000, od 28. do 31. tjedna GD-a 40/1000 te 1,1/1000 nakon 36. tjedna.

Prema novijoj definiciji Mutch i Hagberga (14), kriteriji uključivanja postavljaju pet uvjeta:

- CP je zajednički naziv za skupinu motoričkih poremećaja, pokreta i/ili položaja te motoričkih funkcija
- rezultat je poremećaja funkcije motoričkoga korteksa, kortikospinalnih putova, bazalnih ganglija, cerebeluma i ekstrapiramidnih putova
- poremećaj se očituje u ranom djetinjstvu, trajan je, ali promjenjiv
- oštećenje funkcije mozga posljedica je neprogresivnih patoloških zbivanja: vaskularnih poremećaja, hipoksije, infekcija te razvojnih poremećaja mozga, uključujući i hidrocefalus
- navedena oštećenja događaju se u nezrelome mozgu, to jest u mozgu u razvoju (15).

Mnoge epidemiološke studije posljednjih godina (16,17) utvrdile su jasne čimbenike rizika za nastanak CP-a, dokazujući da se djeca s CP-om najčešće rađaju nakon patoloških trudnoća ili porođaja.

Za CP su najvažniji čimbenici rizika: niska porođajna težina i/ili nedonošenost, intrauterine infekcije i višeploidne trudnoće. Preeklampsija povećava rizik za prijevremeni porod, ali je rizik za CP manji nego kod spontanoga poroda iste gestacijske dobi. Od 6 do 10 % djece s CP-om čine blizanci, dok ih u općoj populaciji ima oko 2 % (16,17). Blizanačka trudnoća šesterostruko povećava rizik nastanka CP-a, a intrauterina smrt jednoga od blizanaca stotruko. Produžen ili prebrz porođaj te pogrešni postupci tijekom porođaja opstetričke su komplikacije koje povećavaju rizik za CP (16). Ti postupci vode u asfiksiju, a studije ukazuju da je niska vrijednost Apgara prenatlažena (16,18). U više od 75 % slučajeva CP-a teško je odrediti jasan pojedinačni etiološki čimbenik jer postoje primjeri CP-a bez asfiksije i teške asfiksije bez CP-a. Novije studije ukazuju da je zastupljenost asfiksije kao etiološkoga čimbenika u djece s CP-om tek 8-10 % (18). Moguće je i da asfiksija dovede do patološke fetalne acidoze, što je povezano s novorođenačkom encefalopatijom i posljedično CP-om. Spoznaje o intrauterinim infekcijama danas su brojne te su navedene u gornjem dijelu teksta. CMV i virus rubeole imaju teratogeni učinak na fetus te oštećuju živčani sustav intrauterino (12,19). Korioamnionitis povezan je s oštećenjem bijele tvari mozga, odnosno periventrikularnom leukomalacijom (PVL) što pogoduje nastanku CP-a kod nedonoščadi. Uzrokom se smatra moguće nepovoljno djelovanje citokina kao medijatora u ranome oštećenju mozga (12,19).

Postnatalno, najvažniji rizici za CP jesu novorođenač-

ke konvulzije, sepsa, meningitis, sindrom respiratornoga distresa, intrakranijsko krvarenje te hiperbilirubinemija (15,20). Najčešća su područja oštećenja u bilirubinskoj encefalopatiji bazalni gangliji, jezgre moždanoga debla. Ikonen i suradnici navode selektivnu vulnerabilnost bijele tvari mozga nedonoščeta prema neurotoksičnome učinku nekonjugiranoga bilirubina, koji djeluje kao dodatni patogen za nastanak cističnoga PVL-a. Nastaje oštećenjem membrane mitohondrija neuorona bazalnih ganglija u donošenoga novorođenčeta te oligodendrocita odgovornih za mijelinizaciju u nedonoščadi. Usto, dodatno oštećenje hematolikovrske barijere uslijed asfiksije, acidoze, hipoalbuminemije olakšava prolaz bilirubina u mozak (15,20). Visoke vrijednosti bilirubina prema neurotoksičnim vrijednostima nastaju zbog masivne hemolize, izoimunizacije Rh- i ABO sustava, sepse, itd. (15,20).

Današnja neuroradiološka dijagnostika omogućuje otkrivanje etiologije u djece s CP-om, može se pretpostaviti vrijeme nastanka štetnoga čimbenika. Razvojne anomalije mozga nastaju u prvome i drugome tromjesečju, oštećenje bijele tvari između 24. i 34. tjedna, oštećenje bazalnih ganglija i sive tvari mozga poslije 34. tjedna. Više od 75 % oštećenja mozga koja uzrokuju CP nastaju u trećem tromjesečju i stoga su prenatalnoga/perinatalnoga podrijetla.

Stečeni CP javlja se nakon 28. dana života, a kao uzroci navode se infekcije (meningitis ili encefalitis), cerebrovaskularni incidenti te ozljede glave, najčešće padovi i prometne nesreće. Čimbenici rizika za stečeni CP jesu dob, jer su krvne žile dojenčeta osjetljivije nego većega djeteta, imunizacija koja još nije provedena s obzirom na dob te nedostatak nadzora djeteta i nekorištenje sigurnih autosjedalica.

Podaci o CP-u varijabilni su, nema jedinstvenoga praćenja u svijetu. Na razini Europske unije postoji multicentrični projekt koji prati preživljavanje djece s cerebralnom paralizom (*Surveillance of Cerebral Palsy in Europe*, SCPE). Sve se više zemalja uključuje u projekt, a i naša je zemlja uključena posljednjih nekoliko godina.

Posljednji su podaci prikupljeni 2015. godine, a prikupljaju ih za to određeni županijski koordinatori koji su za to obučeni (neuropedijatri, pedijatri, fizijatri). To je četvrta godina da se podaci prijavljuju u registar SCPE-a, a 2015. godine poslani su podaci djece rođene 2006. godine. Dakle, radi se o djeci rođenoj 2006. godine. Podaci su prikupljeni u 16 županija te je utvrđeno, prema kriterijima SCPE-a, da ih 76 ima CP. Godine 2006. bilo je ukupno 36 295 živorođenih u 16 županija te je prevalencija CP-a 2,09 ‰, što je unutar kretanja prevalencije CP-a u razvijenim zemljama.

Klinička klasifikacija CP-a temeljem neuroloških simptoma:

- spastični CP (obostrani spastični tip, jednostrani spastični tip)
- siskinetski CP (distonija, koreoatetozna)
- ataktični CP.

Klasifikacija SCPE-a ne predviđa daljnju podjelu u podtipove (diplezija, kvadriplezija) ni podjelu ovisno o tome jesu li pretežno zahvaćeni gornji ili donji ekstremiteti. Umjesto toga upotrebljava se funkcionalno stupnjevanje grubih motoričkih funkcija (engl. *Gross Motor Functional Classification System*, GMFCS) za donje ekstremitete i finih motoričkih funkcija šaka (engl. *Bimanual Fine Motor Function*, BFMF), (21,22).

Više od 75 % djece s CP-om ima spastični oblik, dok na ostale oblike otpada 25 %.

Prema podacima za našu zemlju, 44 % djece s CP-om rođene 2006. godine ima spastičnu bilateralnu cerebralnu paralizu, spastičnu unilateralnu 24 %, distonu 2 %, koreoatetozu 2 %, diskinetsku 2 %, ataktičnu 2 %.

Ovisno o podgrupi o kojoj se radi, 25-80 % ima dodatnu poteškoću, kognitivni deficit, koja je češća ako je udružena s epilepsijom. Inače, epilepsija je prisutna u 20-40 % djece s CP-om, najčešća je kod djece s hemiplezijom i tetraplezijom. Više od polovice ima smetnje senzibiliteta u rukama, a više od četvrtine odraslih s CP-om kroničnu bol. Do 80 % ima neku od poteškoća vezanih za govor. Vidne poteškoće ima oko 75 %, a gastrointestinalne probleme i poteškoće hranjenja oko 50 % djece s CP-om.

Zbog promjenjivosti kliničkoga nalaza motoričkoga poremećaja konačnu dijagnozu i klasificiranje tipa CP-a nije dozvoljeno učiniti prije četvrte godine, tj. najmanje s tri godine, a najbolje s pet godina.

Simptomi neurološkoga odstupanja u djece kod koje će se poslije razviti CP očituju se na temelju poremećaja ponašanja, poremećenoga bioritma hranjenja, budnosti i spavanja, spontane motorike. Pregled se dopunjuje izvođenjem položajnih reakcija, procjenjuju se primitivni refleksi i njihova dinamika.

Oko 2/3 djece koja će poslije razviti CP u ranoj dojenačkoj dobi pokazuju sliku sindroma iritacije: prekomjerni plač, loš san, opću razdražljivost, smetnje hranjenja. Poremećaj spontane motorike očituje se tremorom, uvijanjem tijela, zabacivanjem glave, vrata i gornjega dijela trupa, često je izražena krutost ruku i nogu, uz patološke položajne reakcije.

U kasnijoj dojenačkoj dobi, od drugoga tromjesečja, neurološki se simptomi sve više diferenciraju kako mo-

zak sazrijeva. Postoje dvije skupine simptoma: spastični i distoni sindrom. Distoni sindrom češća je klinička slika neuromotornoga odstupanja dojenčeta. Kliničke slike tih sindroma mogu prelaziti jedna u drugu, a odstupanja postaju izrazitija do definitivne kliničke slike CP-a. Tako spastični sindrom prelazi u spastični CP, dok je distoni sindrom preteča distono-diskinetičkoga CP-a. Simptomi su često miješani, odnosno ne mogu se klasificirati (12).

Iz svega navedenoga zaključujemo da su razvojne poteškoće rezultat složenih čimbenika rizika, ponekad nejasne etiologije. Često su udruženi prenatalni i perinatalni rizici te daju kumulativni učinak na konačni ishod. Neki su poremećaji vidljivi već prilikom rođenja, a neki se nažalost otkriju tek u predškolskoj ili školskoj dobi. Svjesni mogućnosti nepovoljnoga djelovanja okolišnih čimbenika već u prenatalnome razvoju te nepovoljnih čimbenika u perinatalnom razdoblju na rast i razvoj djece, možemo zaključiti da je potrebna kontinuirana procjena kliničara od samoga rođenja djeteta, kako bi se postavila pravovremena klinička dijagnoza ukoliko postoji određeni oblik neurorazvojnoga odstupanja, u svrhu provođenja rane prevencije i kontrole te rehabilitacije. Osim poznatih čimbenika rizika (biološki, kemijski, genetski), neurorazvojne poteškoće uzrokuju i nepoznati čimbenici koji će biti predmet budućih znanstvenih istraživanja kako bi se smanjio broj djece s neurorazvojnim poteškoćama, privremenim ili trajnim.

LITERATURA

- Comitee on Children with Disabilities. Role of paediatrician in family: centered early intervention services. *Pediatrics*. 2001;107(5):1155-7.
- Centers for Disease Control and Prevention [internet]. Developmental disabilities increasing in US [citirano 20. srpnja 2015.]. Dostupno na URL: <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/>
- World Health Organization [internet]. Congenital anomalies: Fact sheet no.370. [citirano 20. srpnja 2015.] Dostupno na URL: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/
- Swanson EC, Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: New prospects for prevention and therapy. *Pediatr Clin N Am*. 2013;60(2):335-49.
- Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2013;91(7):501-8.
- Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3. izd. Geneva: WHO; 2008 [citirano 23. srpnja 2015.]. Dostupno na URL: www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/iodine-deficiency/9789241595827/en
- Center for Disease Control and Prevention [internet]. ABCs Report; Group B Streptococcus, 2012 [citirano 24. srpnja 2015.]. Dostupno na URL: www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surveys-reports/gbs12.html
- De Marco P, Calevo MG, Moroni A, Arata L, Merello E, Cama A, i sur. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as risk factors for NTDs. *Eur J Pediatr Surg*. 2001;11 Supl 1:S14-7.
- Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal diagnosis, 1980-1986. EUROCAT Working Group. *J Epidemiol Community Health*. 1991;45(1):52-8.
- Agopian AJ, Tinker SC, Lupo PJ, Canfield MA, Mitchell LE. Proportion of neural tube defects attributable to known risk factors. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97(1):42-6.
- Odding E, Roerbroeck ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil*. 2006;28(4):183-91.
- Mejaški-Bošnjak V. Neurološki sindromi dojenačke dobi i cerebralna paraliza. *Paediatr Croat*. 2007;51 Supl 1:120-9.
- Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, Miller G, Sandler A. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004;62(6):851-63.
- Mutch L, Alberman E, Hagberg B, Kodoma K, Veličković – Perat M. Cerebral palsy epidemiology: where are we now and where we are going. *Dev Med Child Neurol*. 1992;34(6):547-51.
- Nelson KB, Grether JK. Causes of cerebral palsy. *Curr Opin Pediatr*. 1999;11(6):487-91.
- Han TR, Bang MS, Lim jY, Yoon BH, Kim IW. Risk factors of cerebral palsy in preterm infants. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81(4):297-303.
- Blair E, Stanley FJ. Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *J Pediatr*. 1988;112(4):515-9.
- Wheather M, Rennie J. Perinatal infection is an important risk factor for cerebral palsy in very-low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(6):364-7.
- Cortey A, Patkai J. Neonatal neurological impact of inflammation in the fetus. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2001;30 Supl 1:27-35.
- Ikonen RS, Janas MO, Kivikko MJ, Laippala P, Kuusinen EJ. Hyperbilirubinaemia, hypoxaemia and periventricular leucomalacia in preterm infants: relationship to cerebral palsy. *Acta Paediatr*. 1992;81(10):802-7.
- Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russel D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(4):214-23.
- Baskung E, Hagberg G. Neuroimpairments, activity limitations and participation restrictions in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(5):309-16.

PRENATAL AND PERINATAL RISKS IN CHILDREN WITH NEURODEVELOPMENTAL DISORDER

Dunja Čokolić-Petrović¹, Sanja Dorner¹

¹University Hospital Osijek, Department of Pediatrics, Josipa Huttlera 4,
HR-31000 Osijek, Croatia

Professional paper

Abstract

The aim of this paper is to present prenatal and perinatal risk factors for neurodevelopmental disorders, which are mostly the same. There are environmental factors that influence the beginning of the pregnancy, pregnancy itself, fetal growth and development, birth, and perinatal risk factors leading to neurodevelopmental disorders, and, ultimately, disability.

It was not possible to describe all of the conditions and diseases connected with neurodevelopmental disorders, so the following neurodevelopmental problems are mentioned: neurological problems in infancy, cerebral palsy, epilepsy, neurogenetic disorder and anomaly of the brain and spine, sensory problems, speech difficulties, education problems. Risk factors, etiology, clinical findings, criteria for diagnosis, and classification are exemplified on the case of cerebral palsy.

The paper concludes that all of neurodevelopmental disorders have got known (biological, chemical and genetic) and unknown factors, which the science has to discover, with the aim of decreasing the number of children with neurodevelopmental disorder, temporary or lifelong.

Key words: Prenatal care; Perinatal care; Pregnancy complications; Brain - growth and development; Brain diseases; Environmental pollutants - adverse effects, chemistry, radiation effects, toxicity; Cerebral palsy