Rani neurološki ishod novorođenčadi s intrauterinim zastojem u rastu

Starčević, Mirta

Doctoral thesis / Disertacija

2012

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:157748

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mirta Starčević

Rani neurološki ishod novorođenčadi s intrauterinim zastojem u rastu

DISERTACIJA

Zagreb, 2012.

Disertacija je izrađena u Klinici za ginekologiju i porodiljstvo i Klinici za pedijatriju KBC-a „Sestre milosrdnice“. Istraživanje je provedeno u okviru projekta „Cerebro-umbilikalni omjer i motorički parametri u procjeni perinatalnog oštećenja mozga“ Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske, voditeljice prof.dr.sc. Aide Salihagić-Kadić

Posebno se zahvaljujem prof.dr.sc. Aidi Salihagić-Kadić na stručnom vodstvu, dragocjenim savjetima i poticanju na rad. Zahvaljujem doc.dr.sc. Pašku Konjevodi na velikoj pomoći prilikom obrade podataka. Zahvaljujem se suradnicima u Klinici za ginekologiju i porodiljstvo i Klinici za pedijatriju KBC-a „Sestre milosrdnice“ na stručnoj pomoći pri izradi rada. Zahvaljujem svojoj obitelji na neizmjernoj podršci i strpljenju.

Popis kratica

ATNAT..... **neurološki pregled novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison**

CRI..... **indeks otpora srednje moždane arterije**

CTG..... **kardiotokografija**

C/U omjer..... **cerebro-umbilikalni omjer**

IUGR..... **intrauterini zastoj u rastu**

pCO_2..... **parcijalni tlak ugljikovog dioksida**

PIVH..... **peri/intraventrikularno krvarenje**

pO_2..... **parcijalni tlak kisika**

PVL..... **periventrikularna leukomalacija**

SGA..... **mala porođajna masa za gestaciju**

TORCH..... ***Toxoplasma gondii,* rubella, citomegalovirus, herpes simplex**

URI..... **indeks otpora pupčane arterije**

UZV..... **ultrazvuk mozga**

SADRŽAJ

1. Uvod 1
1.1. Intrauterini zastoj u rastu 1
1.1.1. Definicija 1
1.1.2. Etiologija 2
1.1.3. Patofiziologija insuficijencije posteljice 3
1.2. Doplerska procjena posteljične i fetalne cirkulacije 6
1.3. Biokemijska procjena funkcije posteljice 9
1.4. Perinatalno oštećenje mozga 11
1.5. Slikovni prikaz mozga 13
1.5.1. Ultrazvuk mozga 13
1.5.2. Magnetska rezonanca 15
1.6. Klinička neurološka procjena novorođenčeta 16
1.6.1. Metoda neurološke procjene po Prechtlu i Hadders-Algri 17
1.6.2. Neurološka procjena novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison 18
2. Hipoteza i ciljevi rada 22
2.1. Hipoteza istraživanja 23
2.2. Ciljevi istraživanja 23
3. Ispitanici i postupci 24
3.1. Ispitanici 24
3.2. Postupci 24
3.3. Plan istraživanja 28
3.4. Analiza podataka 28
4. Rezultati 30
4.1. Analiza po spolu 30
4.2. Analiza praćenih parametara prema ultrazvučnom nalazu mozga 33
4.3. Grafički prikaz statistički značajnih varijabli prema ultrazvučnom nalazu mozga 37
4.4. Analiza praćenih parametara prema neurološkoj procjeni novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison 44
4.5. Grafički prikaz statistički značajnih varijabli prema neurološkoj procjeni novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison 47
4.6. ROC analiza 52

4.7. Multivarijatna analiza čimbenika rizika za pojavu neurološkog odstupanja 56
4.7.1. Kriterij za procjenu učinkovitosti multivarijatne analize 56
4.7.2. Rezultati analize rizičnih čimbenika uporabom klasifikacijskih programa 56
4.7.3. Sažetak rezultata multivarijatne analize 62
5. Rasprava 64
5.1.Biometrijski parametri i neurološki ishod 65
5.2. Biokemijski parametri posteljične funkcije i neurološki ishod 69
5.3. Doplerski parametri i neurološki ishod 72
5.3.1.Doplerski ultrazvuk pupčane arterije i neurološki ishod 72
5.3.2. Doplerski ultrazvuk srednje moždane arterije i neurološki ishod 74
5.3.3. Cerebro-umbilikalni omjer i neurološki ishod 76
5.4. Međuodnos ultrazvučnog i ATNAT nalaza u procjeni ranog neurološkog ishoda .. 79
5.5. Značaj rane neurološke procjene u djece s IUGR-om 80
6. Zaključci 83
7. Sažetak 84
8. Summary 85
9. Popis slika i tablica 86
10. Literatura 89
11. Životopis 103

1. Uvod

Etiologija brojnih poremećaja i bolesti koje se očituju tijekom djetinjstva, ali i odrasle dobi povezana je s nepovoljnim intrauterinim uvjetima fetalnog rasta i razvoja. Ovisan o izmjeni tvari putem posteljice, fetus može ostvariti vlastiti genetski potencijal za rast jedino u uvjetima njezine adekvatne funkcije. Poremećaj izmjene tvari uslijed strukturnih i/ili funkcionalnih promjena posteljičnog krvožilja čini patofiziološku osnovu intrauterinog zastoja u rastu [1]. Nepovoljni uvjeti intrauterinog okružja rezultiraju razvojnom prilagodbom koja može trajno promijeniti strukturu pojedinih organa, fiziologiju organa i organskih sustava, te metabolizam fetusa. Tako se stvara rana predispozicija za nastanak kardiovaskularnih, metaboličkih i endokrinih poremećaja u odrasloj dobi [2, 3].

Kronična hipoksija, kao vodeća komplikacija insuficijencije posteljice, naročito pogađa fetalni mozak. U razdoblju intenzivnog razvoja mozga i njegove izrazite vulnerabilnosti akutna ili kronična hipoksija može uzrokovati različita moždana oštećenja s dugoročnim neurološkim posljedicama [4].

1.1. Intrauterini zastoj u rastu

Intrauterini zastoj u rastu (IUGR od eng. *intrauterine growth restriction*) jedan je od vodećih problema suvremene perinatologije zbog visokog perinatalnog mortaliteta i morbiditeta s kojim je udružen. Prevalencija u općoj populaciji je oko 8%. Poznato je da zastoj u rastu višestruko povećava rizik perinatalnog mortaliteta, koji je prema različitim studijama deset do dvadeset puta veći u ove djece u odnosu na onu normalnog rasta [5, 6]. IUGR je i značajan problem suvremene pedijatrije zbog veće učestalosti perinatalne asfiksije i novorođenačkih adaptacijskih problema u ove djece, a posebice zbog rizika dugoročnih neuroloških posljedica i poremećaja u rasponu od minimalne cerebralne disfunkcije, smetnji ponašanja, učenja, disleksije, te oštećenja vida i sluha, mentalne retardacije do cerebralne paralize [7-9].

1.1.1. Definicija

Najčešće primjenjivan kriterij za utvrđivanje poremećaja u rastu je usporedba tjelesne mase ploda u odnosu na očekivanu, s dogovorno uzetim kriterijem desete centile tjelesne mase za gestacijsku dob, kao donje granične vrijednosti normalnog rasta [10]. Preciznija

definicija uvodi granicu porođajne mase od dvije standardne devijacije ispod srednje vrijednosti očekivane mase za gestaciju.

Činjenica da je dijete rođeno s malom porođajnom masom za gestaciju (SGA od *eng. small for gestational age*) ne znači da se radilo o zastoju intrauterinog rasta, jer ova dva pojma nisu istoznačna. Postoje zastoji u rastu koji su obilježeni smanjenom stopom rasta u odnosu na prethodna mjerenja tijekom trudnoće, ali se još uvijek nalaze iznad najnižih percentilnih vrijednosti za normalan rast. Primjerice, to su fetusi koji bi prema ranim biometrijskim mjerenjima trebali biti rastom i masom oko devedesete centile za dob, a tijekom trećeg trimestra rast se uspori i krivulja se spusti do razine desete centile. Rast je, dakle, usporen, ali je još uvijek u rasponu fizioloških vrijednosti [11].

Prema tome, djeca sa zastojem u rastu nisu nužno i djeca male porođajne mase za gestaciju. Obrnuto, među SGA djecom se nalaze i ona posve zdrava, ali genetski predodređena za manji rast [12].

1.1.2. Etiologija

Zastoj fetalnog rasta je kompleksan sindrom. Uz brojne poznate čimbenike još uvijek je dijelom nepoznate etiologije. Poznati etiološki čimbenici mogu se podijeliti na majčinske, fetalne i čimbenike trudnoće.

Sa strane majke zastoj u rastu može biti uzrokovan raznim ovisnostima (pušenje, alkohol, opojne droge itd.). Pušenje u ranoj trudnoći dovodi do adaptacijskih promjena u fetalnom krvožilju s posljedičnim smanjenjem stope fetalnog rasta [13]. Pravovremenim prekidom pušenja (prije drugog tromjesečja trudnoće) može se u konačnici postići normalan rast [14, 15]. Alkoholizam povećava rizik od tzv. sindroma povezanih s posteljicom u koje se ubraja i smanjenje fetalnog rasta. Precizan mehanizam nije razjašnjen, no epidemiološke studije nedvojbeno dokazuju da djeca majki kroničnih konzumentica alkohola imaju u prosjeku nižu porođajnu masu od očekivane [16].

Kronične pregestacijske bolesti majke s utjecajem na cirkulaciju, te posljedičnim smanjenjem perfuzije i oksigenacije fetusa također dovode do usporavanja rasta. To su arterijska hipertenzija, bubrežna insuficijencija, sistemne bolesti, kardiopulmonalne bolesti, teška anemija i pregestacijski dijabetes [17, 18]. Loš socioekonomski status, teška malnutricija, neoptimalna reproduktivna dob (ispod 16 i iznad 35 godina), te opterećujuća opstetrička anamneza (IUGR u prethodnoj trudnoći) također su čimbenici rizika za zastoj u

rastu ploda. Korištenje pojedinih lijekova u trudnoći može utjecati na smanjeni rast fetusa (antiepileptici, antikoagulantni lijekovi, kemoterapija) [19].

Fetalni čimbenici zastoja u rastu su kromosomske anomalije i prirođene malformacije.

Od čimbenika trudnoće posebno su značajne infekcije u trudnoći (poglavito virusne) jer redovito imaju za posljedicu poremećaj fetalnog rasta. Tako je kod kongenitalne citomegalovirusne infekcije upravo teški zastoj u rastu vodeći klinički simptom, uz mikrocefaliju [20]. I ostali uzročnici iz skupine TORCH infekcija (*Toxoplasma gondii*, rubella virus, citomegalovirus, herpes simplex virus) kao i parvovirus B19 redovito dovode do fetalnog zastoja u rastu s raznim pridruženim prirođenim malformacijama [21, 22]. Zastoj rasta se također može dogoditi i u višeplodnih trudnoća, kod anatomskih abnormalnosti posteljice i pupkovine, nepravilnog sijela posteljice (placenta previa) ili njezine djelomične abrupcije [23].

1.1.3. Patofiziologija insuficijencije posteljice

Normalan rast fetusa ovisi, osim o urednoj građi posteljice, i o uspostavljanju učinkovite uteroplacentalne i fetoplacentalne cirkulacije. U razvoju posteljice osobitu važnost ima invazija trofoblasta. Ona je odgovorna za pretvorbu spiralnih arterija u široke uteroplacentalne arterije čime se postiže smanjenje otpora u uteroplacentalnoj cirkulaciji i povećavanje cirkulacijskog kapaciteta između fetalne i majčine cirkulacije. Nedovoljna invazija trofoblasta povezana je s poremećajima trudnoće kao što su gestoze i zastoj fetalnog rasta [24]. U razvoju posteljice važno je i uredno sazrijevanje resica. S napredovanjem trudnoće nezrele, oskudno prožiljene resice se razvijaju u više vaskularizirane oblike, čime se smanjuje otpor u fetoplacentalnoj cirkulaciji [25]. Usklađen razvoj ove dvije cirkulacije preduvjet je optimalnog fetalnog rasta.

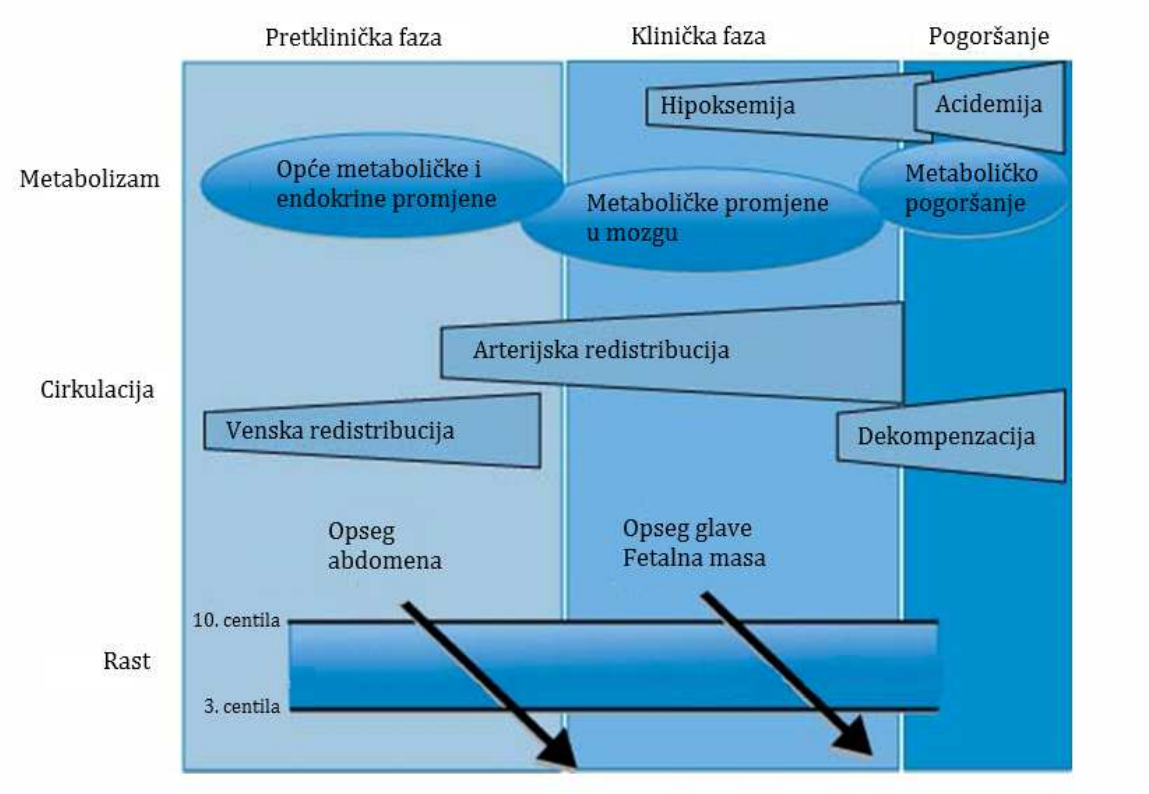
U kliničkoj evoluciji posteljične disfunkcije razlikujemo tri stadija (slika 1). U prvoj, pretkliničkoj fazi događaju se promjene venske cirkulacije. Naime, kod početne insuficijencije dolazi do smanjenja volumena krvi koja pupčanom venom dolazi iz posteljice u fetalni optok s posljedičnom redistribucijom u fetalnoj venskoj cirkulaciji [26]. Preusmjeravanje protoka prema srcu, sa smanjenjem jetrenog protoka ima za posljedicu smanjenu opskrbu jetre glukozom i aminokiselinama, te poremećaj metabolizma glikogena. Umjesto glikogeneze dolazi do nadomještanja deficita glukoze glikogenolizom i glukoneogenezom iz aminokiselina endogenog porijekla (vlastitog metabolizma fetusa) što

ima za posljedicu usporavanje rasta jetre. Istovremeno dolazi do endokrinih poremećaja (hipotireoidizam, poremećaj osovine hipotalamus- hipofiza- nadbubrežna žlijezda). U ovoj fazi je, dakle, dominantna promjena nutritivnog i endokrinog okoliša, bez razvijene hipoksije fetusa [27]. Opisane promjene prethode kliničkim manifestacijama IUGR-a od kojih je usporavanje rasta opsega abdomena obično prvi mjerljivi znak.

U klinički prepoznatom IUGR-u dolazi do daljnjeg napredovanja insuficijencije posteljice i pojave hipoksemične hipoksije. Naime, smanjena perfuzija posteljice dovodi do smanjenja količine kisika u fetalnoj krvi zbog niskog parcijalnog tlaka kisika. Kardiovaskularni odgovori fetusa na hipoksiju obuhvaćaju, između ostalog, preraspodjelu u fetalnom arterijskom krvotoku s vazocentralizacijom kao osnovnim obilježjem. Ona nastaje kao rezultat selektivne vazodilatacije cerebralnih, kardijalnih i adrenalnih krvnih žila, te vazokonstrikcije pulmonalnih, intestinalnih, renalnih, kožnih i skeletnih krvnih žila. Preusmjeravanje krvotoka ima za cilj zaštitu vitalnih organa, a posebice mozga koji je osobito osjetljiv na hipoksiju. Ovaj fenomen je poznat pod nazivom efekt poštede mozga (*eng. brain sparing efect*) i najvažniji je mehanizam održavanja moždanog protoka odnosno opskrbe kisikom [28].

S napredovanjem nutritivne insuficijencije fetalni mozak koristi alternativne metabolite (laktate i ketone) kao izvor energije, što ima za posljedicu usporavanje rasta opsega glave. U ovoj fazi dolazi do hematoloških poremećaja u vidu kompenzacijskog povećanja broja eritrocita zbog hipoksemijom stimulirane ekstramedularne hematopoeze. Daljnjim napredovajem insuficijencije posteljice povećava se sklonost agregaciji trombocita što uz povećanu viskoznost krvi i smanjenu elastičnost eritrocita dodatno pogoršava protok krvi kroz posteljicu. Kada nestašica hranjivih tvari traje dugo, dolazi do usporavanja rasta svih fetalnih struktura, a fetalna masa se smanjuje ispod desete centile za gestaciju [29].

U uznapredovaloj insuficijenciji kompenzacijski mehanizmi arterijske redistribucije krvotoka više nisu učinkoviti. Dolazi do gubitka varijabilnosti krvnih žila mozga (sposobnosti vazokonstrikcije i vazodilatacije) i pojave fenomena vazomotorne paralize. Kronična hipoksemija progredira u acidemiju. Nastupa stanje cirkulacijske i metaboličke dekompenzacije sa poremećajem funkcije vitalnih organa fetusa [30].



Slika 1. Klinički stadiji insuficijencije posteljice [modificirano prema ref. 30].

Klinička prepoznatljivost insuficijencije posteljice ovisi o tome kada se u trudnoći poremećaj javio. Poremećaj u ranoj fazi trudnoće prati jasna klinička pojavnost abnormalnosti, dok u kasnijoj trudnoći nerijetko prođe nezapaženo i promakne kliničkoj evaluaciji.

S obzirom na klinički tijek i hemodinamske promjene, te moguće dugoročne posljedice jasno se razlikuju dva tipa zastoja u rastu: rani (prije 34. tjedna gestacije) i kasni (predterminski ili terminski) [31].

Klinička pojavnost u ranoj trudnoći karakterizirana je simetričnim zastojem rasta sa podjednakim smanjenjem mase, dužine i opsega glave. Obilježen je značajnim poremećajem fetalne cirkulacije sa smanjenjem protoka kroz pupčane arterije kao pokazateljem povišenog otpora u posteljici. Progresivno pogoršanje protoka kroz pupčane arterije nerijetko vodi slomu fetalnih kompenzacijskih mehanizama i dovodi do potrebe za prijevremenim porodom. Studije dugoročnog praćenja ishoda u ove djece pokazuju da rizik za pojavu neuroloških abnormalnosti (motoričkih, kognitivnih, bihevioralnih) raste sa stupnjem pogoršanja protoka u pupčanoj arteriji [32]. No, zbog često pridruženog morbiditeta uslijed nezrelosti, nezavisni utjecaj pokazatelja insuficijencije posteljice na

motorički razvoj u ove djece teško je procijenjiv. Uočeno je da u djece rođene prije 32. tjedna značaj gestacijske dobi nadilazi značaj fetalnih hemodinamskih promjena u prognozi rizika neuroloških posljedica. Epidemiološke studije potvrđuju nisku incidenciju zastoja u rastu u izrazito nezrele nedonoščadi oboljele od cerebralne paralize [33].

U kasnih zastoja u rastu znaci insuficijencije posteljice su manje teški: fetusi uobičajeno imaju smanjenu masu, dok se rast u dužinu i opseg glave ne mijenjaju. Protoci u pupčanoj arteriji su normalni ili minimalno promijenjeni, a selektivna preraspodjela cirkulacije unutar fetalnog mozga (prema bazalnim ganglijima, na štetu frontalnog režnja mozga) osnovno je hemodinamsko obilježje [34].

Premda u predterminskih i terminskih zastoja u rastu nema kliničkih znakova teške fetalne ugroženosti, dokazana je abnormalna mikrostruktura mozga i metaboličke promjene u mozgu ove djece, neovisno o stupnju cirkulacijskih promjena [35]. Najčešće neurološke posljedice kasnog IUGR-a upravo su one koje se odnose na poremećaj funkcije frontalnog režnja mozga koji je osobito osjetljiv na manjak hranjivih tvari u trećem tromjesečju trudnoće. Epidemiološke studije pokazuju da ova djeca često imaju smetnje ponašanja, poremećaj pažnje i pamćenja, te poteškoće u socijalnoj integraciji, a niži kvocijent inteligencije i teškoće u učenju često su uzrok lošijim obrazovnim postignućima u odnosu na djecu normalnog intrauterinog rasta [36, 37].

1.2. Doplerska procjena posteljične i fetalne cirkulacije

Temeljem dosadašnjih istraživanja utvrđeno je da je IUGR udružen s promjenama u protoku krvi u fetalnoj, fetoplacentalnoj i uteroplacentalnoj cirkulaciji [38].

Hemodinamske promjene u posteljici mogu se otkriti i kvanitificrati uporabom doplerskog indeksa otpora u pupčanoj arteriji - URI (*eng. umbilical artery resistance index*). On odražava vaskularnu rezistenciju posteljice i tijekom trudnoće se kontinuirano snižava zbog stalnog sazrijevanja posteljice (tablica 1). Fetalni zastoj rasta karakterizira porast ovog indeksa uslijed porasta otpora u posteljici, te se uobičajeno uzima kao doplerski kriterij za postavljanje dijagnoze IUGR-a. Praćenjem ovog indeksa možemo procijeniti stupanj smanjenja posteljične cirkulacije i posljedične hipoksije fetusa, no bez informacije o adaptaciji fetusa na hipoksiju odnosno posljedicama ove adaptacije [39].

Tablica 1. Indeks otpora u pupčanoj arteriji tijekom normalne trudnoće [modificirano prema ref. 39]

Gestacijska dob (tjedni)	Indeks otpora u pupčanoj arteriji (URI)
20-25	0,6 (+/- 0,05)
24-27	0,6 (+/- 0,05)
28-31	0,6 (+/- 0,09)
32-33	0,6 (+/- 0,06)
34-36	0,5 (+/-0,06)
36-37	0,5 (+/- 0,07)
38-41	0,5 (+/- 0,07)

U insuficijenciji posteljice nalazimo tri stupnja abnormalnosti u doplerskom protoku kroz pupčanu arteriju: povećani otpor, izostanak protoka na kraju dijastole i obrnuti protok. Mnogobrojna istraživanja su potvrdila značaj ovog indeksa u predikciji ishoda trudnoća kompliciranih zastojem fetalnog rasta. Dokazano je da fetusi sa odsutnim ili obrnutim protokom na kraju dijastole u pupčanoj arteriji imaju povišen perinatalni mortalitet, odnosno povišenu incidenciju trajnog neurološkog oštećenja [40]. Ovo osobito vrijedi za rane zastoje u rastu s najgorom prognozom za neurorazvoj ukoliko se obrnuti protok u pupčanoj arteriji razvije prije 27. tjedna gestacije [41]. U kasnih zastoja u rastu kod kojih je posteljična insuficijencija u pravilu znatno umjerenija nego u ranih zastoja, URI je obično tek blago povišen ili čak normalan, a njegova prediktivna vrijednost za kasniji neurorazvoj manje značajna [42].

U analizi moždane hemodinamike najčešće se koristi doplerski prikaz protoka u srednjoj moždanoj arteriji kojom protječe oko 80% moždane cirkulacije. Određivanjem indeksa otpora u ovoj krvnoj žili dobivamo moždani indeks otpora - CRI (*eng. cerebral resistance index*) koji odražava moždanu perfuziju. U normalnim trudnoćama otpor u srednjoj moždanoj arteriji je visok sve do 34. tjedna gestacije, a potom opada uslijed fiziološke redistribucije krvotoka (tablica 2). Kod zastoja u rastu CRI se mijenja u ovisnosti o stupnju insuficijencije posteljice odnosno fetalne oksigenacije [43]. Kako u kapacitetu posteljice postoji široka biološka rezerva, moguće je da i unatoč smanjenju

posteljične cirkulacije njezina efektivna funkcija ipak zadovoljava fetalne potrebe. Drugim riječima, unatoč povišenom otporu u pupčanoj arteriji u fetalnom organizmu neće biti znakova hipoksije, odnosno neće biti promjena u moždanom protoku. Kada potrebe fetusa nadmaše kapacitet posteljice, kao rezultat preusmjeravanja krvotoka prema mozgu i posljedične vazodilatacije moždanih krvnih žila, smanjuje se otpor u moždanom krvotoku što rezultira snižavanjem CRI-a [44]. Progresivno snižavanje CRI-a znak je produbljivanja hipoksije.

Tablica 2. Indeks otpora u srednjoj moždanoj arteriji tijekom normalne trudnoće [modificirano prema ref. 39]

Gestacijska dob (tjedni)	Indeks otpora u srednjoj moždanoj arteriji - CRI
12-26	0,84 (+/- 0,05)
27-33	0,82 (+/- 0,06)
34-41	0,79 (+/- 0,06)

.

U hemodinamskom odgovoru fetusa na hipoksiju postoji nekoliko razdoblja. U ranoj fazi reaktivnost krvnih žila mozga je održana, zatim dolazi do njezinog gubitka, te na kraju do porasta otpora u moždanom krvožilju s posljedičnim smanjenjem moždane perfuzije. Gubitak cerebrovaskularne reaktivnosti događa se prije promjena srčanog ritma, a može biti posljedica jednog ili više navedenih mehanizama: dostizanja maksimalnog stupnja vazodilatacije, razvoja moždanog edema koji ograničava daljnju vazodilataciju i sloma autoregulacijskih mehanizama koji održavaju protok krvi [42, 44]. U takvim uvjetima CRI se ponovno povećava i raste do normalnih granica. To je znak dekompenzirane hipoksije i fetalne acidoze.

Prema većini istraživanja kod teške posteljične insuficijencije (kakva je prisutna u ranih zastoja) nezavisan utjecaj abnormalnosti moždanog protoka na neurorazvojni ishod teško je procjenjiv. Za razliku od toga u kasnih zastoja ovo je nerijetko jedini i izolirani pokazatelj fetalnih hemodinamskih poremećaja, te se smatra dobrim prediktorom neurološkog ishoda [45].

Nastojeći poboljšati detekciju fetusa ugroženih hipoksijom razni istraživači su kombinacijom pojedinih doplerskih parametara pokušali pronaći što kvalitetniji kriterij predikcije perinatalnog ishoda u ove djece. Arbeille i suradnici su 1986. godine temeljem istraživanja na animalnim modelima utvrdili da međusobni omjer CRI-a i URI-a predstavlja najprecizniji pokazatelj preraspodjele krvi u korist fetalnog mozga. Ovaj parametar, nazvan cerebroumbilikalni (C/U) omjer istodobno odražava hemodinamski poremećaj na razini posteljice (uzrok hipoksije) i odgovor krvnih žila mozga na hipoksiju (mehanizam adaptacije), te ne ovisi o promjenama frekvencije srca, za razliku od pojedinih komponenti ovog omjera [46]. U normalnoj trudnoći indeks otpora u krvnim žilama mozga je veći od onog u posteljici, te je C/U omjer veći od 1. U slučaju bilo kakve preraspodjele krvi u korist fetalnog mozga ovaj se omjer smanjuje ispod 1. Istraživanja na životinjama su pokazala da je smanjenje C/U omjera proporcionalno smanjenju fetalnog pO_2 odnosno stupnju hipoksije [46]. Dokazana je klinička vrijednost i visoka specifičnost C/U omjera u procjeni perinatalnog ishoda i ranih neurosonografskih oštećenja mozga u djece s IUGR-om [47].

Novija istraživanja pokazuju da je preraspodjela protoka u korist fetalnog mozga korisna fiziološka adaptacija u kratkom razdoblju blage hipoksije [48]. Naime, smatra se da stupanj hipoksije i njezino vremensko trajanje imaju kumulativni učinak na fetalni mozak. Uvođenje novog vaskularnog skora, indeksa hipoksije koji se izračunava kao zbroj dnevnih smanjenja C/U omjera (izraženog u postotcima u odnosu na graničnu vrijednost 1), omogućava precizniju procjenu intenziteta redistribucijskih promjena moždanog krvotoka i posljedične hipoksije. Dokazana je visoka specifičnost (96%) i osjetljivost (88%) ovog indeksa u predviđanju perinatalnog oštećenja mozga, no potrebna su daljnja istraživanju u cilju evaluacije njegovog prognostičkog značaja za dugoročni neurološki ishod djece s IUGR-om [49].

1.3. Biokemijska procjena funkcije posteljice

U 60-tim godinama prošlog stoljeća James i suradnici su spoznali važnost analize plinova u krvi pupkovine kao metodu kojom možemo otkriti stanje fetalnog hipoksičnog stresa. Otada se ova pretraga potvrdila korisnom ne samo u procjeni prenatalnog i intrapartalnog stanja djeteta već i u predviđanju daljnjeg kliničkog tijeka. Rutinski (kod svih poroda) ili selektivno (kod rizičnih) ova pretraga se danas široko primjenjuje u opstetričkoj praksi, te

je postala dio službenih preporuka i postupnika brojnih nacionalnih udruga opstetričara [50].

Analiza krvi pupkovine odražava djetetov acido-bazni status u trenutku poroda kada je cirkulacija prekinuta podvezivanjem pupkovine. Od tog trenutka događaju se progresivne promjene acido-baznog statusa s padom vrijednosti pH za više od 0,2 pH jedinice tijekom 60 minuta. Vrijednosti ostaju konstantne ako se uzorkuje krv iz dijela dvostruko podvezane pupkovine u kojem pH ostaje relativno konstantan na sobnoj temperaturi tijekom sat vremena [51].

Dok umbilikalna arterijska krv odražava fetalni acido-bazni status jer dolazi direktno iz fetusa, a venozna krv koja se vraća iz posteljice odražava majčin acido-bazni status, za procjenu funkcije posteljice neophodno je uzorkovanje obje krvne žile. Naime, izoliranim određivanjem venoznog acido-baznog statusa može se previdjeti stanje arterijske acidemije koja može postojati uz normalne vrijednosti venske umbilikalne krvi. Zato jedino paralelno određivanje acido-baznog statusa iz umbilikalne arterije i vene može dati potpunu informaciju o metaboličkoj i respiracijskoj funkciji posteljice, a uz kliničku sliku biti dopuna procjeni djetetove ugroženosti hipoksično-ishemičnim događajem. Prema preporukama Američke udruge opstetričara i ginekologa uzimanje parnih uzoraka (arterijskog i venskog) preporuča se u svim poznatim rizičnim okolnostima, kakva je između ostalih i zastoj u rastu [52].

Normale za vrijednosti acido-baznog statusa su dobivene temeljem nekolicine studija (tablica 3). Na njih mogu utjecati brojni čimbenici kao što su gestacijska dob, paritet, način poroda, regionalna anestezija itd. Tako su u studiji na 15000 vitalne novorođenčadi Helwig i suradnici utvrdili smanjenje srednje vrijednosti arterijskog pH s rastućom gestacijskom dobi, postavivši hipotezu da je uzrok tome kraće trajanje poroda u prematurne djece [53]. Nicolaides i suradnici u svojoj studiji dobivaju slične rezultate, te postavljaju hipotezu o povećanoj posteljičnoj potrošnji kisika s napredovanjem gestacijske dobi [54]. Djeca rođena carskim rezom imaju nalaze slične normalnim adultnim vrijednostima (viši pH, viši pO_2, niži pCO_2). Spinalna anestezija se povezuje s povećanom incidencijom acidoze. Neočekivano, posteljična infekcija (korioamnionitis) koja predstavlja značajan čimbenik rizika za cerebralnu paralizu kako u nedonoščadi tako i u terminske djece, ne utječe na vrijednost umbilikalnog pH ili deficit baza [55]. Najnovije istraživanje Matsuo-a i suradnika pokazalo je da arterio-venska razlika u parcijalnom tlaku

kisika nije ovisna o opstetričkim čimbenicima te preporučuju koncept primjene ovog parametra u procjeni respiracijske funkcije posteljice [56].

Tablica 3. Studije acido-baznog statusa u pupčanoj arteriji i veni*
[modificirano prema ref. 51]

Autor	Umbilikalna arterija			Umbilikalna vena			Broj ispitanika	Istraživana skupina
	pH	pCO_2 (kPa)	pO_2 (kPa)	pH	pCO_2 (kPa)	pO_2 (kPa)		
Victory i sur. 2004	7,24 (0,07)			7,33 (0,06)			20.456	Terminska djeca iz jednoplodnih trudnoća, bez anomalija
Helwig i sur. 1996	7,26 (0,07)	7,05 (1,33)	2,26 (0,8)	7,34 (0,06)	5,45 (0,93)	3,86 (0,93)	15.073	Sve gestacije, svi tipovi poroda, Apgar > 7
Thorp i sur. 1989	7,24 (0,07)	7,49 (1,14)	2,38 (0,92)	7,32 (0,06)	5,83 (0,89)	3,82 (0,97)	1694 (a) 1820 (v)	Terminska djeca prvorotki, spontani porod, svi tipovi poroda
Riley i Johnson 1993	7,27 (0,07)	6,69 (1,48)	2,45 (1,09)	7,34 (0,06)	5,41 (1,05)	3,79 (1,02)	3.522	Terminska djeca iz jednoplodnih trudnoća, spontani vaginalni porod
Dickinson i sur. 1992	7,26 (0.08)	7,05 (1.33)	2,53 (1.05)	7,33 (0.07)	5,77 (1.1)	3,88 (1.29)	1393 (a) 1526 (v)	Nedonošćad (24–36 gestacijska tjedna), uredna karditokografija

*Podaci su prikazani kao srednja vrijednost (standardna devijacija). Broj arterijskih (a) i venskih (v) uzoraka je iskazan posebno u pojedinim studijama.

1.4. Perinatalno oštećenje mozga

U etiologiji neurorazvojnih poremećaja perinatalno oštećenje mozga ima značajno mjesto. Razne epidemiološke studije potvrđuju da se većina slučajeva cerebralne paralize etiološki može dovesti u vezu s perinatalnim čimbenicima rizika za neurološko oštećenje, među kojima zastoj u rastu ima značajno mjesto [33]. Patogenetski, insuficijencija posteljice s posljedičnim hemodinamskim promjenama i hipoksijom kao vodećom komplikacijom može dovesti do hipoksično-ishemičnog oštećenja mozga i/ili moždanog krvarenja.

Hipoksično-ishemično oštećenje mozga je općenito zastupljeno u oko 7-17% nedonoščadi, dok se u terminske djece smatra znatno rijeđom pojavom, no bez poznate učestalosti [57]. Hipoksično-ishemična encefalopatija, kao kliničko stanje koje odražava

ovakvo oštećenje javlja se u 3-5/1000 živorođene djece [58]. Učestalost u djece s IUGR-om nije dovoljno istražena, a pojedine studije navode veću zastupljenost hipoksičnih lezija mozga u ove djece u odnosu na onu normalnog rasta, posebice u nedonoščadi [59].

Akutna ili kronična hipoksija dovode do oštećenja bijele tvari mozga koja se može prezentirati kao leukomalacija, patološka glioza i nepravilna kortikacija. Periventrikularna leukomalacija (PVL) je lokalizirani oblik hipoksično–ishemičnog oštećenja mozga. Ranije smatrana ekskluzivnom lezijom izrazito nezrele mozgovine, temeljem novijih neuropatoloških i neuroradioloških studija nedvojbeno je dokazano postojanje ovakvih lezija i u kasne predterminske i terminske djece [60]. PVL nastaje u graničnim opskrbnim područjima moždanih arterija koja se nalaze frontalno (uz prednje rogove) i okcipitalno (iznad trigonuma) lateralnih moždanih komora, a najosjetljivija su na promjene moždanog protoka. Morfološki je definirana dvama histopatološkim komponentama: lokaliziranom nekrozom periventrikularne bijele tvari (žarišna PVL) i difuznom reaktivnom gliozom okolne bijele tvari. Svaka od ovih komponenti ima različiti histopatološki ishod. Žarišne nekrotične lezije koje predstavljaju područja ishemijskog infarkta periventrikularne bijele tvari zahvaćaju sve tkivne elemente, a mogu evoluirati u ciste koje s vremenom kolabiraju i na njihovom mjestu nastanu ožiljci [61]. Difuzne promjene prvenstveno zahvaćaju nezrele, nemijelizirane oligodendrocite (tzv.pre-oligodendrocite) bijele tvari koji su najzastupljenije stanice periventrikularnog područja nakon 24. tjedna gestacije i podložne su oštećenju (tzv.maturacijska selektivna vulnerabilnost). Posljedica ove difuzne, stanične PVL je poremećaj mijelinizacije [62].

Dok se žarišne promjene povezuju s motoričkim deficitom (cerebralna paraliza), difuzne promjene koreliraju s kognitivnim poremećajima i smetnjama ponašanja [63]. Ovi potonji poremećaji su također povezani s lezijama sive tvari mozga (cerebralni korteks, talamus, bazalni gangliji). Štoviše, novija istraživanja povezuju PVL s promjenama u sivoj tvari mozga [64]. Magnetskom rezonancom je dokazan smanjeni volumen korteksa i talamusa u djece s periventrikularnom leukomalacijom [65].

Periventrikularno odnosno intraventrikularno krvarenje - PIVH (*eng. peri/ intraventricular haemorrhage*) najčešći je tip intrakranijskog krvarenja u novorođenčadi i premda se može javiti i u donošene djece karakteristično je za nedonoščad. Incidencija krvarenja se progresivno povećava sa snižavanjem gestacijske dobi: od 1,6% u terminske djece (38-42 tjedna gestacije) do čak 50% u izrazito nezrele djece (24-30 tjedana gestacije) [66]. Patogeneza krvarenja je multifaktorijalna, a čimbenike možemo podijeliti na

intravaskularne, vaskularne i ekstravaskularne. Intravaskularni čimbenici se prije svega odnose na osobitosti regulacije protoka krvi, tlaka i volumena u moždanoj mikrovaskulaturi čija se osjetljivost povećava sa nezrelošću. Nastanku krvarenja osobito pogoduju kolebanja moždanog protoka. Naime, u stanju tlačno-pasivne cirkulacije, povišenje i sniženje sistemnog arterijskog krvnog tlaka rezultira promjenama u moždanom protoku, što uz nježnu građu stijenke kapilara i osjetljivost na hipoksično-ishemična oštećenja pogoduje nastanku krvarenja. Zbog slabe autoregulacije moždanog protoka krvarenjima je osobito sklona nedonoščad, a bolesna stanja kojima su često pogođena s pratećom hipoksijom i hiperkapnijom dodatno doprinose oštećenju mehanizma autoregulacije [67]. U nekim slučajevima važnu ulogu u nastanku krvarenja mogu imati čimbenici zgrušavanja krvi i trombociti. Najčešće se radi o kombinaciji nekoliko čimbenika koji zajedno uzrokuju krvarenje.

Incidencija moždanih krvarenja u djece s IUGR-om uglavnom se istražuje u okviru studija neonatalnog morbiditeta ove djece. Prema jednom takvom istraživanju kasna predterminska djeca sa zastojem u rastu imaju povećani rizik moždanih krvarenja, uglavnom blažeg stupnja, u odnosu na djecu normalnog intrauterinog rasta [68]. Epidemiološka studija učestalosti ultrazvučnih hemoragičnih lezija mozga u terminske djece ističe nisku porođajnu masu kao čimbenik rizika za pojavu krvarenja u ove djece [69].

1.5. Slikovni prikaz mozga

1.5.1. Ultrazvuk mozga

Ultrazvuk (UZV) mozga je temeljna neuroslikovna pretraga u novorođenačkoj dobi. Neinvazivni karakter pretrage, mogućnost ponavljanja pregleda i u najtežih bolesnika uz minimum uznemiravanja, te relativna sigurnost i neškodljivost učinile su ovu metodu nezamjenjivom u prikazivanju mozga novorođenčeta. Primjena ipak ima neka ograničenja: kvaliteta prikaza i interpretacija ovise o kvaliteti ultrazvučnog aparata, te vještini i iskustvu ultrasoničara. Neka područja mozga kao i pojedine abnormalnosti se teško prikazuju, odnosno nadilaze mogućnosti ove pretrage [70].

Klasična PVL se ultrazvučno prikazuje kao područje pojačane, nehomogene ehogenosti uz lateralne komore, koje se može spontano normalizirati ili evoluirati u cistične lezije. U ranoj fazi se na temelju intenziteta ehogenosti (uspoređenoj s ehogenošću korioidnog pleksusa) PVL stupnjuje prema Pidcock-u i suradnicima u tri stupnja: blaga

PVL (ehogenost slabija od korioidnog pleksusa); umjerena PVL (ehogenost jednaka sjajnosti korioidnog plaksusa) i teška PVL (ehogenost jača od one korioidnog pleksusa sa ili bez zahvaćenosti parenhima u opsegu većem od dva promjera lateralnih komora) [71]. U dugoročnom ultrasonografskom praćenju često se koristi stupnjevanje prema Weisglas-Kuperus-u (PVL 1 - trokutasta periventrikularna hiperehogenost; PVL 2 - hiperehogenost s ventrikulomegalijom, lokalizirane cistične promjene; PVL 3 - opsežna policistična transformacija) [72].

Otkrivanje i praćenje evolucije ovih lezija posebno je značajno, budući je cistična PVL snažan prediktor neurološkog oštećenja čija težina ovisi o veličini, lokalizaciji i proširenosti cističnih lezija. U studiji prematurne djece koja su razvila cerebralnu paralizu pokazalo se da izgledi djeteta s PVL-om 1. stupnja (periventrikularna hiperehogenost koja traje do tjedan dana) ili PVL-om 2. stupnja (lokalizirane ciste) u postizanju samostalnog hodanjae iznose oko 85%. U djece sa proširenim oblikom cistične PVL samo 10 % razvije samostalan hod [73].

Difuzna, necistična PVL se prikazuje kao periventrikularna hiperehogenost koja ne progredira u cističnu formu. Ultrazvučno se prikazuje kao trajna trokutasta periventrikularna hiperehogenost koja nikada ne prelazi u stadij kavitacije. Veliki dijagnostički problem predstavlja postojanje tzv. periventrikularnog haloa koji odgovara razvojnom procesu nepotpune mijelinizacije periventrikularne bijele tvari. Tek se ultrazvučnim praćenjem može vidjeti postupno nestajanje ove hiperehogenosti zbog maturacijskog procesa odnosno perzistiranje hiperehogenosti uzrokovane PVL-om. Značaj trajanja hiperehogenosti u prognozi neurološkog ishoda potvrđuje studija Rescha i suradnika koja povezuje loš neurorazvojni ishod sa dugotrajnošću ovih ultrazvučnih promjena [74].

Moždana krvarenja se najčešće klasificiraju po Volpeu, prema postotku klijetke koji je ispunjen krvlju [75]. Najblaži, prvi stupanj obilježen je krvarenjem u germinativni matriks bez ili s intraventrikularnim krvarenjem koje na parasagitalnom presjeku zauzima do 10% volumena klijetke; kod drugog stupnja intraventrikularno krvarenje zauzima 10-50% lumena; kod trećeg stupnja više od 50 % lumena i obično je praćeno proširenjem klijetke. Najteži stupanj krvarenja je parenhimno krvarenje koje se smatra posebnim entitetom, a prikazuje se kao periventrikularna hiperehogenost različite lokalizacije i opsega . Velika većina krvarenja se javlja u prvim danima života, te se progresija krvarenja (ako će se dogoditi) može očekivati tijekom 3-5 dana od početka bolesti. Stoga je nakon

utvrđenog krvarenja optimalno ponoviti pregled u navedenom vremenskom intervalu, a nadalje prema kliničkoj indikaciji odnosno stupnju krvarenja [76].

Krvarenje u germinativni matriks i manje intraventrikularno krvarenje se obično smatra prognostički povoljnim nalazom jer većina ove djece ima normalan neurološki razvoj. Ipak, prema nekim studijama oko 6-8% djece s ovakvim blažim stupnjevima krvarenja razviju cerebralnu paralizu . To se osobito odnosi na one koji uz krvarenje imaju i promjene u periventrikularnoj bijeloj tvari mozgovine, te je prepoznavanje ovakvih promjena od iznimnog prognostičkog značaja [77]. Krvarenje 3. stupnja nosi veći rizik neuroloških posljedica koje se prema literaturnim izviješćima kreće od 12-28 %, s osobitim značajem razvoja posthemoragične dilatacije moždanih komora koja povećava rizik razvoja cerebralne paralize. Gotovo polovina djece s parenhimatoznim krvarenjem razvije cerebralnu paralizu, no svega 16% od njih ima umjeren odnosno teški funkcionalni poremećaj [78].

Moždana krvarenja se povezuju i s rizikom razvoja psihijatrijskih poremećaja. Rezultati istraživanja neurološkog ishoda djece rođene s malom porođajnom masom (ispod 2000 g) i abnormalnostima ultrazvuka mozga nalaze da krvarenje u germinativni matriks i intraventrikularno krvarenje povećavaju rizik za depresivne i opsesivno-kompulsivne poremećaje u adolescentnom uzrastu. Ventrikularna dilatacija i parenhimatozne lezije povezuju se s rizikom razvoja sindroma deficita pažnje i hiperaktivnosti [79].

1.5.2. Magnetska rezonanca

Magnetska rezonanca se pokazala osjetljivijom metodom od ultrazvuka u otkrivanju i kvantifikaciji suptilnih abnormalnosti u mozgu s mogućim posljedicama po neurorazvoj.

Dokazane su mikrostrukturne promjene kompleksnosti sive i bijele tvari mozga u djece s IUGR-om primjenom posebne tehnike magnetske rezonance. Nađena je povezanost ovih promjena s funkcionalnim neurološkim poremećajima poput teškoća u razvoju govora i motorike [80]. Magnetskom rezonancom su nađene i promjene u maturacijskim procesima (zakašnjela mijelinizacija) kod intrauterinog zastoja u rastu, poglavito u djece s efektom poštede mozga, čiji značaj tek treba procijeniti dugotrajnim praćenjem [81]. Volumetrijske i morfometrijske analize otkrivaju specifičnu regionalnu redukciju sive tvari mozga u prematurne djece s IUGR-om i razvojnim poteškoćama u dobi od godinu dana [82]. Magnetskom rezonantnom spektroskopijom nađene su metaboličke promjene u mozgu djece male mase za gestaciju [83].

Navedene mogućnosti raznovrsnih analiza tek očekuju daljnju evaluaciju i tehnološko usavršavanje, te su još daleko od svakodnevne, rutinske primjene.

1.6. Klinička neurološka procjena novorođenčeta

Značajan napredak u razvoju neuroslikovnih pretraga, te početno oduševljenje kliničara mogućnošću prikaza morfoloških promjena i oštećenja mozga doveo je do zapostavljanja kliničke neurološke prakse u novorođenačkoj dobi. Trend oslanjanja na tehnologiju u predviđanju neurološkog ishoda pokazao se ipak nedostatnim u svjetlu kliničkih iskustava, aktualizirajući ponovo potrebu za kvalitetnim testovim neurološke procjene u najranijoj dobi.

Neurološki pregled u najranijoj dobi ima nekoliko posebnosti. Kao prvo, središnji živčani sustav djeteta ima dobno specifična obilježja, te zahtijeva i neurološki pregled prilagođen dobi odnosno primjenu tehnika neuromotorne procjene koje su prilagođene karakteristikama živčanog sustava određene zrelosti. Kao drugo, dobno specifične karakteristike određuju način na koji će se određena neurološka disfunkcija prezentirati. Za razliku od odrasle osobe kod koje će se neurološki poremećaj manifestirati specifičnim i lokaliziranim simptomima i znacima, u djeteta će se prezentirati generaliziranim i nespecifičnim poremećajima. Tako se npr. lijevostrana intraventrikularna hemoragija u predterminskog djeteta može prezentirati čitavim spektrom simptoma u rasponu od generalizirane hipotonije i hipokinezije do hipertonije i hiperekscitabilnog sindroma. Treće, osobitosti mozga u razvoju imaju značajne implikacije u predikciji razvojnih poremećaja tijekom djetinjstva. Tako tijek neurorazvojnih mijena može biti pozitivan i dovesti do nestanka određene disfunkcije, ali i suprotno: određeni funkcionalni poremećaj može se pojaviti tek u kasnijoj dobi zbog rastuće kompleksnosti neurološke funkcije koja napreduje s rastom i razvojem djeteta [84].

Dva su osnovna pristupa, odnosno dvije škole u neonatalnoj neurologiji. Jedna je klasična, temeljena na procjeni mišićnog tonusa i refleksa, izrasla na nasljeđu francuskih neurofiziologa šezdesetih godina prošlog stoljeća, čija je vodeća predstavnica Amiel-Tison. Razradom i nadograđivanjem ovog metodološkog pristupa autorica je stvorila koncept koji omogućava kontinuitet neurorazvojnog praćenja od novorođenačke dobi pa sve do navršene šeste godine života [85]. Druga, austrijsko-nizozemska škola, pokrenuta devedesetih godina prošlog stoljeća, predvođena Prechtlom i nadograđena od Hadders-Algre temelji se na praćenju kvalitete spontane motorike [86].

Klinička istraživanja dokazuju visoku podudarnost dviju metoda u predikciji neurološkog ishoda u rizične djece. U studiji Paro-Panjan i suradnika pokazalo se da djeca s abnormalnom spontanom motorikom imaju i abnormalan neurološki status po Amiel-Tison, ne samo u novorođenačkoj dobi, nego i u ranim dojenačkim mjesecima. Čak štoviše, autori smatraju da se dvije metode mogu kombinirati u dugoročnom neurorazvojnom praćenju: djeca s neurološkim odstupanjem utvrđenim po abnormalnostima spontane motorike mogu biti praćena prema metodi Amiel-Tison sve do predškolske dobi [87].

Općenito, neurološki pregled u novorođenčeta treba zadovoljiti nekoliko kriterija: mora biti jednostavno izvediv, dobro podnošljiv za dijete i dovoljno senzitivan u otkrivanju blagih neuroloških odstupanja i znakova.

1.6.1. Metoda neurološke procjene po Prechtlu i Hadders-Algri

Temelji se na ocjeni kvalitete spontanih pokreta. Prechtl je prvi prepoznao značaj spontanog motoričkog ponašanja u ranom životu smatrajući da ono odražava stanje središnjeg živčanog sustava fetusa i malog djeteta [88]. Spontani generalizirani pokreti su prvi kompleksni pokreti koje fetus razvija oko 8. tjedna trudnoće. Oštećenja živčanog sustava dovode do promjene kvalitete spontanih pokreta koji gube složenost i promjenjivst. Spontana motorika je dobno specifična, obilježena porastom varijabilnosti pokreta, promjenjivosti njihova smjera, amplitude, brzine i kompleksnosti. Ključna razdoblja u promijeni kvalitete spontanih pokreta su između 36. i 38. tjedna trudnoće, odnosno od 6. do 8. tjedna postnatalne dobi (tzv. razdoblje pokreta vrpoljenja - *eng. fidgety age*) . Istraživanja Hadders-Algre i suradnika pokazuju da je predikcija neurorazvojnog ishoda temeljem longitudinalnog praćenja najbolja, premda i procjena temeljena na samo jednom pregledu u dobi od 3 mjeseca pozitivno korelira s kasnijim neurorazvojnim ishodom [89]. Pokazalo se, naime, da djeca s abnormalnom spontanom motorikom u ovoj dobi imaju visoki rizik za cerebralnu paralizu i zahtijevaju rani fizioterapeutski tretman [90]. Normalni obrazac spontanih pokreta ima visoku prediktivnu vrijednost za optimalan neurološki ishod.

Između dvije krajnosti (normalne i abnormalne spontane motorike) postoji skupina djece s lošijim karakteristikama spontanih pokreta koja će se s vremenom profilirati u djecu normalnog, djelomično normalnog ili patološkog neurološkog statusa, poglavito u smislu smetnji ponašanja odnosno minimalne cerebralne disfunkcije [91]. Unatoč

pouzdanosti metode u procjeni rizika neuroloških posljedica, nužnost adekvatne opreme (video kamere za snimanje), optimalnih prostornih uvjeta za snimanje, vremenske zahtjevnosti, te ponajviše educiranih i iskusnih ispitivača ograničava njezinu rutinsku primjenu u svakodnevnoj praksi.

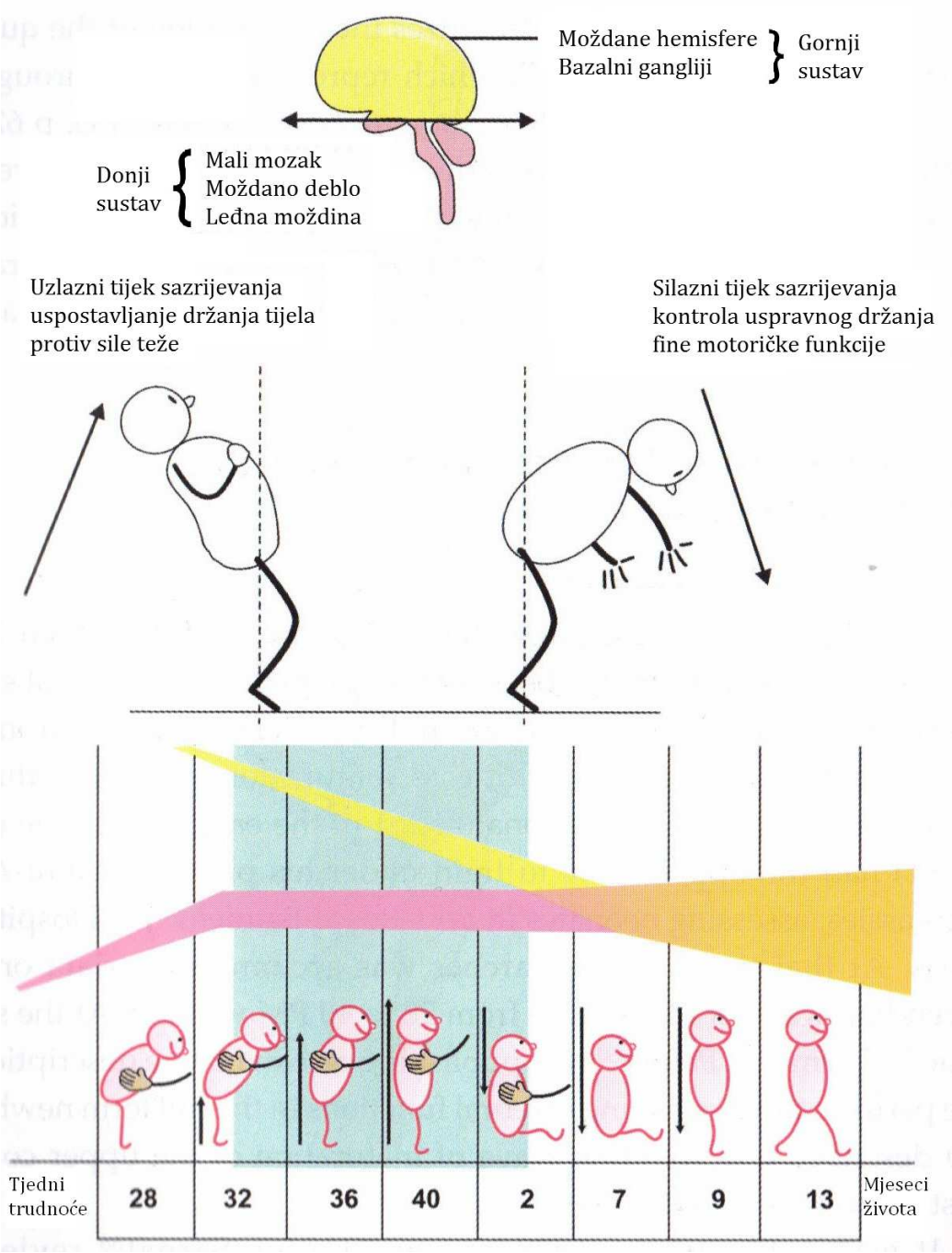
1.6.2. Neurološka procjena novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison

Ispitivanje se temelji na spoznajama o neurološkom sazrijevanju dijelova središnjeg živčanog sustava. U razvojnom smislu postoje dva sustava koja kontroliraju motoriku fetusa i novorođenčeta: donji (subkortikospinalni ili ekstrapiramidalni) i gornji (kortikospinalni ili piramidalni) sustav.

Donji sustav čine mali mozak, moždano deblo i leđna moždina. Njegovo dozrijevanje teče uzlaznim smjerom i započinje u leđnoj moždini, a dostupan je kliničkoj procjeni već od 28. tjedna trudnoće. Najvažnija mu je zadaća održavanje stava protiv sila teže i kontrola napetosti fleksornih mišića ekstremiteta.

Gornji sustav koji čine moždane hemisfere i bazalni gangliji dozrijeva kasnije, te se klinički može procjenjivati od 32. tjedna trudnoće. Dozrijevanje gornjeg sustava teče silazno, a ubrzano je tijekom prve dvije godine života. Zadaća mu je kontrola donjeg sustava uz opuštanje ekstremiteta i kontrolu antigravitacijskih sila [92]. To rezultira uspravljanjem cijelog tijela, razvojem hoda i uspostavljanjem finih motoričkih funkcija (slika 2).

Ove razlike su dobile na značenju posebice u svjetlu novijih neuropatoloških i radioloških istraživanja koja su ustvrdila da su oštećenja mozga u novorođenčeta uglavnom lokalizirana u moždanim hemisferama, bilo da se radi o hipoksično-ishemičnoj encefalopatiji u terminske djece ili periventrikularnoj leukomalaciji u nedonoščadi [85]. Posljedično, najbolji prediktori neurološkog oštećenja bi trebali biti oni odgovori (funkcije) koje ovise o kontroli gornjeg sustava. Funkcije koje ovise o integritetu donjeg sustava motoričke kontrole kao što su primitivni refleksi i pasivni tonus fleksornih mišića ekstremiteta, temeljem ovih patofizioloških spoznaja su izgubile na značenju, budući ne pružaju informaciju o cerebralnim hemisferama i bazalnim ganglijima.



Slika 2. Sazrijevanje motoričke kontrole od fetalnog razdoblja do početka 2. godine života. [modificirano prema ref. 84]

Maturacijske karakteristike mozga novorođenčeta u terminu su takve da omogućuju kliničku procjenu funkcije moždanih hemisfera i to u prvim danima života u terminskog novorođenčeta, odnosno u korigiranoj dobi od otprilike 40 tjedana u nedonoščeta. Optimalna funkcija središnjeg živčanog sustava se definira prema deset glavnih kliničkih kriterija: opsegu glave, statusu šavova lubanje, uspostavi vizualnog kontakta, socijalnoj

interakciji, nenutritivnom refleksu sisanja, kontroli kod posjedanja i vraćanja u ležeći položaj, pasivnom tonusu muskulature trupa i ekstremiteta, položaju prstiju i palčeva izvan šake, te procjeni autonomne kontrole tijekom pregleda (tablica 4) [93].

Praćenje rasta glave ima značajno mjesto u kliničkom pregledu jer odražava rast moždanih hemisfera. Za vrijeme fetalnog razvoja, kao i tijekom prve dvije godine života volumen mozga se značajno povećava što je praćeno porastom opsega glave. Međutim, mjerenje opsega glave nije dovoljno za procjenu kvalitete rasta mozga. Palpacijom osnovnih šavova lubanje dobiva se dodatna informacija o simetričnom i cjelovitom rastu mozga. Osobito je informativan pregled skvamoznog šava koji se nalazi na poveznici između svoda i baze lubanje. Preklopljene kosti duž skvamoznog šava (koje se palpiraju kao greben iznad uha, između parijetalnih i temporalnih kostiju) znak su deficita u rastu moždanih hemisfera tijekom trudnoće [94]. Iznimno važan element neurološke procjene je interakcija djeteta i ispitivača: usmjerena pažnja i budnost djeteta, uz lako uspostavljanje vizualnog kontakta i dobra socijalna interakcija znaci su optimalne funkcije središnjeg živčanog sustava.

Integritet gornjeg motornog sustava procjenjuje se prema pasivnom tonusu (fleksija prevladava u odnosu na ekstenziju), aktivnom tonusu (ravnoteža fleksije i ekstenzije), te spontanoj motoričkoj aktivnosti usmjerenoj na promatranje otvaranja ručica, neovisne pokrete prstima i aktivnu abdukciju palca. Palac u čvrsto stisnutoj šaci znak je oštećenja gornjeg motoričkog sustava (takozvani neurološki palac).

Jednostavnost metode pruža mogućnost njezine rutinske primjene u svakodnevnom radu. Premda se radi o kvalitativnoj metodi čiji rezultati ovise o subjektivnoj procjeni ispitivača, istraživanja pokazuju visok stupanj podudarnosti nezavisnih ispitivača u završnoj neurološkoj procjeni [95].

Rana neurološka kategorizacija prema neurološkoj procjeni novorođenčeta u terminu po Amiel Tison (*eng. Amiel Tison neurological assessment at term*- ATNAT) pokazuje visoku podudarnost sa rezultatima ponavljanih procjena tijekom prve dvije godine života po ovom metodološkom pristupu [96].

Tablica 4. Glavni kriteriji procjene funkcije središnjeg živčanog sustava novorođenčeta u terminu po Amiel Tison [modificirano prema ref. 93]

Opservacija ili test	Optimalan odgovor	Značenje
Opseg glave (cm)	Jednakog raspona kao i porodna masa (25. centila)	**Uredan rast moždanih hemisfera**
Šavovi lubanje	Od ruba do ruba	
Vizualni kontakt (fikascija i praćenje)	Lako se uspostavlja	**Bez depresije središnjeg živčanog sustava**
Socijalna interakcija	Željena	
Refleks sisanja	Dobro izražen, ritmičan	
Posijedanje i vraćanje u ležeći položaj	Aktivna fleksorna muskulatura (uravnotežena s ekstenzornom muskulaturom)	**Integritet gornjeg motoričkog sustava**
Pasivni tonus u središnjoj liniji	Fleksija prevladava nad ekstenzijom	
Pasivni tonus ekstremiteta	Simetričan, uredan za dob	
Prsti i palčevi	Neovisni pokreti, abdukcija palca	
Boja, srčana akcija, disanje	Postojani, bez poremećaja	**Uredna autonomna kontrola (integritet moždanog debla)**

Istraživanja prediktivne vrijednosti procjene po ATNAT-u za dugoročni neurološki ishod pokazuju da djeca s blagim odstupanjima uglavnom nemaju trajnih neuroloških posljedica. Međutim, neke najnovije studije nalaze poveznicu između prolaznih poremećaja mišićnog tonusa i poteškoća u razvoju govora odnosno sniženog kvocijenta inteligencije u predškolskoj dobi [97]. Oko 20-30% djece s umjerenim odstupanjima u novorođenačkoj dobi imaju kasnije neurorazvojne probleme i trajne posljedice. Teška odstupanja su prognostički loša i u 50-70% slučajeva praćena trajnim neurološkim hendikepom [85]. Osobito prognostičko značenje imaju tri neurološka znaka: dva se odnose na pasivni tonus (ekstremna dorzalna ekstenzija trupa i fazični refleks istezanja jednog ili oba mišića gastroknemiusa), a jedan znak je palpabilni greben u području skvamoznog šava lubanje. Nađena je značajna korelacija između ovih znakova i neurorazvojnog ishoda u ispitivane djece, posebice u tri specifične razvojne domene: koordinaciji, govoru i praktičnom rasuđivanju [98].

2. Hipoteza i ciljevi rada

U nedostatku djelotvorne intrauterine terapije, otkrivanje samih početaka fetalne ugroženosti ključno je za prevenciju neuroloških posljedica zastoja u rastu. Primjena različitih doplerskih indeksa nije do sada jasno utvrdila granice kada prestaju fiziološki i započinju patofiziološki mehanizmi kod zastoja u rastu koji su praćeni rizikom nastanka neuroloških oštećenja. Većina studija nalazi značajnu korelaciju između abnormalnih protoka u pupčanoj arteriji i lošeg neurorazvojnog ishoda [30, 37, 38]. Međutim, novija istraživanja nalaze neurološka odstupanja i u novorođenčadi s normalnim doplerskim ultrazvukom pupčane arterije [99]. Neuroradiološka istraživanja koja nalaze mikrostrukturalne i metaboličke promjene u mozgu ove djece upućuju na abnormalan intrauterini razvoj mozga i u uvjetima održane funkcije posteljice [35]. Nadalje, dosadašnja istraživanja su pokazala da preraspodjela krvotoka nije isključivo fiziološki fenomen jer u kroničnoj hipoksiji, usprkos efektu poštede mozga, može doći do moždanih oštećenja [100, 101]. Studije koje ukazuju na smetnje ponašanja u djece s ovim efektom sugeriraju da i u uvjetima očuvanih kompenzacijskih mehanizama mozak ipak nije u potpunosti pošteđen oštećenja [102]. Štoviše, moždana oštećenja mogu nastati i uz održanu reaktivnost krvnih žila mozga [49].

Premda se novorođenčad s IUGR-om smatra neurorizičnom, ne zahtijeva svako dijete sistematsko intenzivno neurorazvojno praćenje. Rana neurološka procjena novorođenčeta ima za cilj otkrivanje svih povezanih rizika i predviđanje dugoročnog ishoda, te uspostavljanje uzročne veze između pretporodnih čimbenika i neurorazvojnog ishoda. Uobičajena je praksa da se neurološka procjena temelji na ultrazvučnom nalazu mozga, pri čemu se uredan nalaz poistovjećuje s normalnim neurološkim ishodom i pretpostavkom optimalnog dugoročnog neurorazvojnog ishoda. Premda većina istraživanja potvrđuje visoku prediktivnu vrijednost perzistentno normalnog ultrazvučnog nalaza mozga za uredan neurorazvoj, pojedine studije nalaze među djecom s odstupanjima u motoričkom razvoju 4-8% onih s normalnim ultrazvučnim nalazom [78]. Zbog toga predikcija neurorazvoja temeljena isključivo na ultrazvučnom nalazu nije dovoljno pouzdana.

Prediktivna vrijednost neurološkog pregleda u novorođenačkoj dobi ima svoja ograničenja zbog nespecifičnosti i promjenjivosti neuroloških znakova. Rastuća neurofiziološka znanja omogućila su kreiranje takovih kliničkih metoda neurološke

procjene koja su, uvažavajući dinamične maturacijske mijene mozga u razvoju, dovele do formiranja relevantnih kriterija procjene optimalne funkcije središnjeg živčanog sustava s dugoročnim prognostičkim značenjem. Dosadašnja istraživanja pokazuju da je neurološki status novorođenčeta procijenjen po ATNAT-u pouzdan i valjan prediktor daljnjih neurorazvojnih postignuća, te bi trebao biti kriterij uključivanja djece u dugoročno neurorazvojno praćenje [85, 98, 103-105].

2.1. Hipoteza istraživanja

Kod intrauterinog zastoja u rastu postoji rizik neuroloških odstupanja i uz održane hemodinamske kompenzacijske mehanizme, prema prihvaćenim kriterijima doplerskih parametara.

2.2. Ciljevi istraživanja

Ciljevi istraživanja jesu:

1. ispitati rani neurološki ishod u novorođenčadi s intrauterinim zastojem u rastu;
2. utvrditi povezanost praćenih parametara fetalne cirkulacije (umbilikalni indeks otpora, cerebralni indeks otpora, cerebro-umbilikalni omjer), te biokemijskih parametara iz arterije i vene pupkovine (pH, pO_2, pCO_2) s neurološkim statusom po rođenju procijenjenim ultrazvukom mozga odnosno neurološkim pregledom novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison;
3. odrediti optimalnu graničnu vrijednost praćenih parametara fetalne cirkulacije koji ukazuju na razvoj neurološkog oštećenja pri čemu se kao kriterij procjene koristi neurološki status po Amiel-Tison;
4. kreirati prognostički algoritam na osnovu praćenih parametara fetalne cirkulacije i parametara postporođajnog ishoda koji ukazuje na relativni rizik neurološkog odstupanja.

3. Ispitanici i postupci

3.1. Ispitanici

U studiju su bile uključene trudnice s jednoplodnom trudnoćom kod kojih je gestacija utvrđena ultrazvučnim pregledom prije 22. tjedna trudnoće. IUGR je definiran prema fetalnoj masi (procijenjenoj temeljem ultrazvučne biometrije) ispod desete centile za dob i spol, te URI-jem iznad normalnih vrijednosti za gestacijsku dob. U ustanovi u kojoj se provodilo istraživanje koriste se Thomsonove centilne krivulje rasta [106]. Trudnice s kroničnim prekoncepcijskim bolestima (kardiološkim, nefrološkim, sistemnim, hematološkim) ili bolestima tijekom trudnoće (preeklampsija, infekcije), te ovisnostima (alkoholizam, narkomanija, pušenje) su bile isključene iz studije. Fetalne anomalije i/ili kromosomopatije utvrđene tijekom trudnoće ili po porodu također su bile kriterij isključenja iz istraživanja.

U istraživanje su uključena donošena novorođenčad (gestacijska dob kod rođenja ≥ 37 tjedana). Ona koja su razvila vitalno ugrožavajuće komplikacije s potrebom intenzivne terapije (sepsa, respiratorna insuficijencija s potrebom umjetne ventilacije, akutne kirurške komplikacije) isključena su iz studije. Navedene kriterije je ispunilo 60 novorođenčadi.

Trudnice su praćene tijekom hospitalizacije na Odjelu za patologiju trudnoće Klinike za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“. Novorođenčad je praćena tijekom boravka na Odsjeku za novorođenčad Klinike za ginekologiju i porodiljstvo, te Odjela za nedonoščad i ugroženu novorođenčad Klinike za pedijatriju Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“, ovisno o procjeni kliničkog stanja.

Istraživanje je provedeno uz obaviješteni pristanak ispitanica, suglasnost mjerodavnog Etičkog povjerenstva institucije u kojoj su ispitanici praćeni, te uz dozvolu Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta dobivenu u sklopu projekta „C/U omjer i motorički parametri u procjeni perinatalnog oštećenja mozga“. Treba naglasiti da djeca i majke nisu bili podvrgnuti nikakvom dodatnom zahvatu ili pretrazi za potrebe studije.

3.2. Postupci

Podaci ultrazvučnih doplerskih mjerenja dobiveni su ultrazvučnim uređajem Aloka, ProSound Alpha 10 s doplerom u boji i transabdominalnom sondom frekvencije 2-6 MHz (s mogućnošću automatskog podešavanja) i maksimalnom izlaznom energijom uređaja

ispod dopuštene granice za uporabu u fetalnoj medicini [107]. U trudnica s intrauterinim zastojem fetalnog rasta nakon standardnog UZV pregleda, obojenim Doppler ultrazvukom prikazan je protok u pupčanoj arteriji i srednjoj moždanoj arteriji. Za procjenu fetalne hemodinamike korišten je Pourcelotov indeks otpora [108]. On prikazuje razliku najveće brzine protoka krvi u sistoli i brzine protoka na kraju dijastole, podijeljenu najvećom brzinom protoka krvi u sistoli. Svi doplerski indeksi otpora izračunati su temeljem doplerskog zapisa najmanje šest uzastopnih srčanih ciklusa. Iz doplerskog zapisa protoka kroz srednju moždanu arteriju dobiven je CRI, dok je URI dobiven iz doplerskih zapisa protoka krvi kroz pupčanu arteriju. Iz rezultata mjerenja izračunao se C/U omjer (cerebralni indeks otpora podijeljen indeksom otpora pupčane arterije). Navedena doplerska mjerenja obavljana su jednom tjedno, do otkrivanja fetalne hipoksije ili poroda. U statističkoj analizi povezanosti praćenih parametara i neurološkog ishoda novorođenčadi korištena su mjerenja s najizraženijim odstupanjem vrijednosti doplerskih nalaza.

Fetalno stanje je praćeno i s pomoću kardiotokografskog zapisa. Nalazi su prikazani pomoću dihotomne ljestvice: uredan i patološki nalaz CTG-a.

Po porođaju su uzeti uzorci fetalne krvi iz arterije i vene pupkovine. Analize plinova: parcijalni tlak kisika (pO_2) i parcijalni tlak ugljičnog dioksida (pCO_2), te pH iz krvi pupkovine su učinjene standardnim biokemijskim analizama.

Nakon rođenja obavljeni su ultrazvučni pregledi mozga i procjena neurološkog statusa novorođenčeta. Za ultrazvučni pregled mozga korišten je aparat Siemens Sonoline G 40 sa sondom od 7,5 MHz. Pregled se radio kroz veliku fontanelu, od frontalnog prema okcipitalnom dijelu u 5 standardnih koronarnih presjeka, te s desna na lijevo u 5 standardnih sagitalnih presjeka. U standardnom pregledu analiziran je ventrikularni sustav i periventrikularno područje. Nalazi PVL-a razvrstavani su po Pidcockovoj klasifikaciji [68], a krvarenja po Volpeovoj klasifikaciji [72]. Pregledi su obavljani prvi, treći i sedmi dan po rođenju. Prilikom obrade rezultata uzimani su u obzir ultrazvučni nalazi s najizraženijim promjenama tijekom prvog tjedna nakon rođenja.

Procjena neurološkog statusa novorođenčeta u terminu po Amiel–Tison obavila se unutar 48 sati od rođenja. Optimalne uvjete pregleda (stanje mirne budnosti nakon dvosatnog spavanja iza hranjenja) ponekad nije bilo moguće postići, te je ispitivač morao ili razbuditi pospano ili smiriti uznemireno dijete nadajući se da će uhvatiti nekoliko minuta mirne budne pažnje djeteta za ispitivanje. Cjelokupno ispitivanje traje oko 5 minuta. Specifičan redosljed nije potreban. Uobičajeno, pregled ide od opservacije prema

manipulaciji, od jednostavnijih prema složenijim ispitivanjima. Kako pregled napreduje, od djeteta se traži više aktivnosti i suradljivosti. U slučaju slabog odgovora u određenoj ispitivanoj proceduri potrebno je ponoviti ispitivanje, te najbolji dobiveni odgovor uzeti kao pravi.

Promatranje držanja, spontane motorike i obrasca plača obavlja se i u mirnom stanju i tijekom manipulacija. Posebna pozornost je usmjerena na otvaranje šaka, neovisne pokrete prstima i na aktivnu abdukciju palca.

Ispitivanje glave podrazumijeva mjerenje opsega glave i palpaciju glavnih šavova lubanje, tražeći znakove njihovog preklapanja ili razdvajanja. Inspekcijom usne šupljine i konfiguracije nepca dobivamo informaciju o motornoj funkciji jezika.

Pasivni tonus se procjenjuje po ekstenzibilnosti muskulature ekstremiteta i trupa. Procjenjuje se po amplitudi pasivnih pokreta primijenjenih polako i nježno od strane ispitivača. Pri tome djetetova glava treba biti u medijalnoj liniji radi izbjegavanja asimetričnog toničkog refleksa vrata. Pasivni tonus gornjih ekstremiteta se procjenjuje prema trzajnoj reakciji (povratku u fleksiju) nakon pasivne ekstenzije podlaktice u laktu, te prema položaju lakta u odnosu na medijalnu liniju u takozvanom „znaku šala“. Ekstenzibilnost donjih ekstremiteta se ispituje kroz trzajnu reakciju (povratak u fleksiju) na pasivnu ekstenziju donjih ekstremiteta koja se postiže blagim pritiskom koljena o podlogu, te prema vizualnoj procjeni poplitealnog kuta. Procjena pasivnog tonusa trupa u osovini se temelji na usporedbi amplitude ventralnog i dorzalnog uvijanja. Fleksija obično nadmašuje ekstenziju, a abnormalnim se smatra odsustvo ventralne fleksije i prevaga ekstenzije, odnosno tendencija dorzalnom uvijanju. Globalna hipotonija se definira kao neograničena fleksija i ekstenzija.

Aktivni tonus se ispituje procjenom aktivnog pokreta djeteta u odgovoru na određenu situaciju. Dva testa se koriste u navedenoj procjeni: (a) reakcija na uspravljanje i (b) reakcija posijedanja iz ležećeg položaja i natrag. Posijedanje i povratak u ležeći položaj istražuje funkciju gornjeg sustava (fleksiju) i donjeg sustava (ekstenziju). Ujednačenost ovih funkcija jedan je od najboljih pokazatelja optimalnog statusa u terminskog novorođenčeta.

U ocjeni kvalitete djetetovih odgovora koristi se trostupanjska bodovna skala: 0- normalan , 1 - blago abnormalan i 2 - izrazito abnormalan neurološki odgovor. Odstupanja u pojedinim ispitivanjima zahtijevaju ponovnu procjenu (uobičajeno 48 sati nakon prvog

ispitivanja, odnosno do kraja prvog tjedna života). Završna neurološka procjena temelji se na sintezi dobivenih odgovora u pojedinačnim ispitivanjima. Ukoliko je u svim elementima dobiven optimalan odgovor može se zaključiti da je funkcija središnjeg živčanog sustava uredna. Neurološka odstupanja se stupnjuju kao blaga, umjerena ili teška.

Tablica 5. Sinteza neurološkog pregleda novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison [85]

BEZ NEUROLOŠKIH ODSTUPANJA	□
NEUROLOŠKA ODSTUPANJA, RAZLIČITIH STUPNJEVA	□
Blagi stupanj, bez depresije CNS-a	
Hepreekscitabilnost	□
Različite abnormalnosti pasivnog tonusa	□
Normalizirane do 3. dana	**Da** □ **Ne** □
Normalizirane do 7. dana	**Da** □ **Ne** □
Umjereni stupanj, sa depresijom CNS-a	
Letargija, slaba fiksacija i praćenje	□
Hipoaktivnost	□
Pasivna hipotonija ekstremiteta	□
Slaba aktivnost mišića fleksora vrata	□
Oslabljeni ili odsutni primarni refleksi	□
Konvulzivni napadi (1 ili 2)	□
Normalizacija do 7. dana	**Da** □ **Ne** □
Teški stupanj, sa dubokom depresijom CNS-a i ponavljanim napadima u trajanju duljem od 30 minuta	
Trajanje epileptičkog statusa	_____ sati
Trajanje asistirane ventilacije	_____ dana
Trajanje odsutnosti autonomije hranjenja	_____ dana
RAZVOJNI OBRAZAC TEMELJEN NA PONAVLJANIM ISPITIVANJIMA	
Dinamičan (tendencija ka poboljšanju)	□
Statičan (bez promjena ili s neznačajnim promjenama)	□
ZNACI KOJI UKAZUJU NA PRENATALNI INZULT(prisutni kod rođenja)	
Kortikalni palac	□
Visoki svod nepca	□
Preklapanje šavova lubanje (sa ili bez mikrocefalije)	□
REZULTATI NA TEMELJU KOJI SE NE MOŽE DONIJETI ZAKLJUČAK	
Uslijed nepovoljnih okolnosti ispitivanja	□

3.3. Plan istraživanja

Istraživanje je provedeno kao prospektivna epidemiološka studija u kojoj je promatrana povezanost parametara fetalne cirkulacije (umbilikalni indeks otpora, cerebralni indeks otpora, cerebro-umbilikalni omjer) i biokemijskih parametara iz arterije i vene pupkovine (pH, pO_2, pCO_2) s ranim neurološkim ishodom procijenjenim ultrazvukom mozga, odnosno kliničkom neurološkom procjenom po Amiel-Tison.

Neurološki ishod prema ultrazvučnom nalazu bilježen je na dva načina:

1. uredan ili patološki (podjela na dvije skupine).
2. uredan, peri/intraventrikularna hemoragija (PIVH), te periventrikularna leukomalacija (PVL) (podjela na tri skupine).

Neurološki ishod prema neurološkoj procjeni po Amiel-Tison bilježen je također na dva načina:

1. uredan ili patološki (podjela na dvije skupine).
2. uredan, blago odstupanje i umjereno odstupanje (podjela na tri skupine). Niti jedno dijete nije imalo teško neurološko odstupanje.

S gledišta analize podataka ovakav dizajn studije predstavlja klasičan primjer klasifikacijske studije gdje se na osnovu većeg broja nezavisnih varijabli pokušava objasniti raspodjela u dvije ili više kategorija. Parametri fetalne cirkulacije i biokemijski parametri su bili nezavisne (ulazne) varijable, dok je neurološki ishod opisan kao kategorija bio zavisna (izlazna) varijabla.

3.4. Analiza podataka

Podaci dobiveni prebrojavanjem prikazani su tabelarno kao brojevi, odnosno postoci, a analizirani su uporabom χ^2-testa. Podaci dobiveni mjerenjem prikazani su kao aritmetička sredina ($\bar{x}$), standardna devijacija (SD), minimum (min), prva kvartila (Q1), medijan, treća kvartila (Q3) i maksimum (max). Usporedba mjerenih parametara za dvije skupine obavljena je multivarijatnim permutacijskim testom za dvije skupine, dok je usporedba tri skupine obavljena uporabom permutacijskog testa za više skupina, te neparametrijske verzije Tukeyeva HSD testa kao metode višestruke usporedbe [109]. Neparametrijska verzija Tukeyevog HSD testa je smatrana signifikantnom samo ako je i rezultat multivarijatnog permutacijskog testa bio $\leq 0{,}05$. Svi primjenjeni testovi bili su dvosmjerni,

a *P* vrijednosti su smatrane statistički signifikantnima ako su bile manje ili jednake 0,05. Statistički signifikantne varijable prikazane su kombinacijom takozvane *box-and whisker metode* (opis distribucije) i individualnih mjerenja (*scatterplot*).

Za statistički signifikantne varijable kod usporedbe urednog i patološkog ATNAT nalaza obavljena je ROC analiza kako bi se utvrdila njihova učinkovitost u razlikovanju te dvije skupine, te da bi se pronašla optimalna vrijednost varijable (kriterij) [110].

Multivarijatna analiza urednog i patološkog ATNAT nalaza je obavljena uporabom klasifikacijskih sustava *rpart*, *party*, *Ridor*, *JRIP* i *J48*. Svaki od tih programa koristi različite algoritme za konstrukciju stabla odluke, odnosno generiranje klasifikacijskih pravila [111, 112]. Zbog toga predstavljaju različiti kut gledanja na isti problem, i zajedno daju bolji uvid u strukturu podataka.

Sve su analize i izrada grafikona obavljene uporabom programskog jezika R (verzija 2.14) [113], uz dodatak sljedećih modula:

- perm 1.0-0.0 (permutacijski testovi),
- Hotteling 1.0-0 (sveukupna *P*-vrijednost permutacijskog testa za dvije skupine),
- nparcomp 1.0-1 (neparametrijska verzija Tukey HSD testa),
- pROC 1.5 (ROC analiza),
- rpart 3.1-50 (rpart),
- party 0.9-99995 (party),
- Rweka 9.4-9 (Ridor, JRIP),
- playwith 0.9-53 (grafikoni).

4. Rezultati

U studiju je bilo uključeno ukupno 60 djece, od toga 24 muškog (40,0%), a 36 ženskog spola (60,0%).

Deskriptivna statistika praćenih parametara je navedena u tablici 5 za mjerene varijable i u tablici 6 za kategoričke varijable.

Mjerene varijable bile su: (1) gestacijska dob utvrđivanja dijagnoze intrauterinog zastoja u rastu (tjedni); (2) porođajna masa (g); (3) opseg glave po porodu (cm); (4) pO_2 u pupčanoj veni (kPa); (5) pCO_2 u pupčanoj veni (kPa); (6) pH venske krvi pupkovine; (7) pO_2 u pupčanoj arteriji (kPa); (8) pCO_2 u pupčanoj arteriji (kPa); (9) pH arterijske krvi pupkovine; (10) URI; (11) CRI; (12) C/U omjer.

Kategorički podaci su bili: (1) CTG s dvije kategorije: uredan ili patološki; (2) ultrazvučni nalaz I s dvije kategorije: uredan ili patološki; (3) ultrazvučni nalaz II s tri kategorije: uredan, PIVH i PVL; (4) ATNAT I procjena s dvije kategorije: uredan ili patološki; (5) ATNAT II procjena tri kategorije: uredan (ATNAT 0), blago odstupanje (ATNAT 1a) ili umjereno odstupanje (ATNAT 1b). Teško odstupanje (ATNAT 1c) nije imalo nijedno dijete.

4.1. Analiza po spolu

Razlika između muške i ženske djece nije utvrđena niti u jednom parametru.

Sveukupna *P* vrijednost multivarijatnog permutacijskog testa za dvije skupine od 0,546 upućuje da među mjerenim varijablama nema statistički signifikantne razlike po spolu (tablica 8).

Također, rezultati chi-square testa upućuju da niti u kategoričkim podacima nema razlike po spolu (tablica 9).

Zbog toga je za sve daljnje analize bilo moguće promatrati ispitanike kao jedinstvenu skupinu, neovisno o spolu.

Tablica 6. Deskriptivna statistika mjerenih parametara praćenja

Varijabla	N	$\bar{x}$	SD	Min	Q1	Medijan	Q3	Max
Gestacijska dob (tjedni)	60	36,56	1,799	32,00	35,77	36,70	37,77	40,42
Masa (g)	60	2268,8	315,77	1360,0	2050,0	2280,0	2485,0	2940,0
Opseg glave (cm)	60	32,03	1,159	28,00	31,50	32,00	33,00	34,00
pO_2 (vena) (kPa)	60	3,88	0,895	2,40	2,98	4,10	4,57	5,57
pCO2 (vena) (kPa)	60	5,70	1,009	3,31	5,17	5,62	6,15	7,90
pH (vena)	60	7,30	0,071	7,12	7,26	7,30	7,36	7,45
pO_2 (arterija) (kPa)	60	3,01	0,845	1,20	2,38	3,06	3,59	5,70
pCO_2 (arterija) (kPa)	60	6,06	1,052	3,50	5,54	5,95	6,40	8,80
pH (arterija)	60	7,24	0,077	7,06	7,20	7,24	7,30	7,37
URI	60	0,68	0,084	0,52	0,63	0,69	0,73	1,00
CRI	60	0,76	0,062	0,60	0,72	0,76	0,81	0,89
C/U omjer	60	1,14	0,160	0,62	1,04	1,13	1,23	1,60

Tablica 7. Deskriptivna statistika za varijable spol, kardiotokografija, ultrazvučni nalaz i ATNAT[b]

Varijabla	Podskupina	N	%
Spol	Muško	24	40,00
	Žensko	36	60,00
CTG[a]	uredan	46	76,67
	patološki	14	23,33
ultrazvuk I	uredan	28	46,67
	patološki	32	53,33
ultrazvuk II	uredan	28	46,67
	IVH	23	38,33
	PVL	9	15,00
ATNAT[b] I	uredan	18	30,00
	patološki	42	70,00
ATNAT[b] II	uredan (0)	18	30,00
	blago odstupanje (1a)	23	38,33
	umjereno odstupanje (1b)	19	31,67

[a] kardiotokografija; [b] neurološka procjena novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison (*Amiel-Tison neurological assessment at term*)

Tablica 8. Usporedba muške i ženske djece po mjerenim parametrima

Varijabla	Muški (n = 24)		Ženske (n = 36)		*P* * vrijednost
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
Gestacijska dob (tjedni)	36,65	2,249	36,49	1,466	0,735
Masa (g)	2334,2	380,94	2225,3	260,48	0,206
Opseg glave (cm)	32,20	1,156	31,95	1,170	0,512
pO_2 (vena) (kPa)	4,04	0,676	3,78	1,011	0,262
pCO_2 (vena) kPa	5,48	0,838	5,85	1,095	0,172
pH (vena)	7,32	0,067	7,29	0,072	0,182
pO_2 (arterija) (kPa)	3,19	0,680	2,90	0,930	0,182
pCO_2 (arterija) (kPa)	5,96	0,782	6,13	1,205	0,552
pH (arterija)	7,25	0,079	7,23	0,074	0,164
URI	0,67	0,111	0,69	0,061	0,498
CRI	0,75	0,057	0,77	0,063	0,120
C/U omjer	1,14	0,188	1,14	0,142	0,906

* *P* = 0,546 (sveukupna P vrijednost multivarijatnog permutacijskog testa za dvije skupine)

Tablica 9. Usporedba muške i ženske djece po varijablama kardiotokografija, ultrazvučni nalaz i ATNAT

Varijabla	Nalaz	Muški (n = 24)	Ženske (n = 36)	Chi-square test
CTG[a]	uredan	16 (66,67%)	30 (83,33%)	χ^2 = 2,733, df = 1, *P* = 0,195
	patološki	8 (33,33%)	6 (16,67%)	
ultrazvuk I	uredan	11 (45,83%)	17 (47,22%)	χ^2 = 0,025, df = 1, *P* = 0,874
	patološki	13 (54,17%)	19 (52,78%)	
ultrazvuk II	uredan	11 (45,83%)	17 (47,22%)	χ^2 = 0,087, df = 2, *P* = 0,957
	IVH	9 (37,50%)	14 (38,89%)	
	PVL	4 (16,67%)	5 (13,89%)	
ATNAT[b] I	uredan	9 (37,50%)	9 (25,0%)	χ^2 = 0,559, df = 1, *P* = 0,455
	patološki	15 (62,50%)	27 (75,00%)	
ATNAT[b] II	uredan (0)	9 (37,50%)	9 (25,00%)	χ^2 = 0,540, df = 2, *P* = 0,764
	blago odstupanje (1a)	9 (37,50%)	14 (38,89%)	
	umjereno odstupanje (1b)	6 (25,00%)	13 (36,11%)	

[a] kardiotokografija; [b] neurološka procjena novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison (*Amiel-Tison neurological assessment at term*)

4.2. Analiza praćenih parametara prema ultrazvučnom nalazu mozga

Ispitanici su prema ultrazvučnom nalazu mozga podijeljeni u dvije, odnosno tri skupine. Dvije skupine kod ultrazvučnog nalaza mozga (ultrazvuk I) bile su: uredan nalaz i patološki nalaz. Tri skupine kod ultrazvučnog nalaza (ultrazvuk II) bile su: uredan nalaz, PIVH i PVL.

Broj djece s urednim nalazom ultrazvuka bio je 28 (46,67%), a 32 djeteta (53,37%) su imala patološki nalaz. 23 djeteta (38,33%) su imala nalaz PIVH , a 9 (15,0%) djece PVL. Prema stupnjevima hemoragičnih lezija najčešći je bio nalaz PIVH 2. stupnja (16 djece), zatim 3. stupnja (4 djece), dok je u troje nalaz bio prijelazan (1/2 stupanj). Niti jedno dijete nije imalo najteže (parenhimatozno) krvarenje. Leukomalacija najblažeg (1. stupnja) nađena je u četvero djece, 2. stupnja u petero djece, dok najteži (3. stupanj) nije imalo niti jedno dijete. Analiza ultrazvučnih nalaza po stupnjevima PIVH-a odnosno PVL-a nije bila moguća zbog veličine uzorka odnosno izrazite asimetrije u veličini skupina.

Rezultati analize za dvije skupine prikazani su u tablicama 10 i 11. Sivo označena polja u stupcima označavaju statistički signifikantnu razliku ($P \leq 0,05$) prema urednom nalazu na permutacijskom testu za dvije skupine.

Analiza parametara po ultrazvučnom nalazu za dvije skupine izdvojila je sljedeće varijable kao statistički signifikantne: masa, venski pO_2, venski pH, arterijski pH, URI, C/U omjer i gestacijska dob postavljanja dijagnoze IUGR-a. Naime, djeca s ultrazvučnim lezijama mozga su imala nižu porođajnu masu u odnosu na onu urednog ultrazvučnog nalaza. U acidobaznom statusu iz krvi pupkovine u njih se ističu niže vrijednosti venskog pO_2, te venskog i arterijskog pH. Također, statistički je značajno viša vrijednost URI-a, dok je C/U omjer niži u djece s ultrazvučnim lezijama mozga u odnosu na djecu bez ovih promjena.

Razlika u gestacijskoj dobi postavljanja dijagnoze, iako statistički signifikatna, s kliničkog aspekta je zanemariva jer se bez obzira na nađenu razliku od oko 7 dana radilo o istom tipu (kasnog) zastoja u rastu.

Može se uočiti da uredan nalaz ultrazvuka ne isključuje neurološko odstupanje po Amiel-Tison (tablica 11). Naime, od 28 djece s normalnim nalazom ultrazvuka njih 13 (46,43%) je imalo neurološko odstupanje po ATNAT-u.

Tablica 10. Usporedba mjerenih varijabli za uredan i patološki ultrazvučni nalaz; sivo označena polja označavaju statistički signifikantnu razliku ($P \leq 0,05$) među skupinama

Varijabla	**Ultrazvučni nalaz**				***P**** **vrijednost**
	Uredan (n = 28)		**patološki (n = 32)**		
	$\bar{x}$	**SD**	$\bar{x}$	**SD**	
Gestacijska dob (tjedni)	37.11	1.379	36.07	1.996	0.020
Masa (g)	2433.6	241.925	2124.7	304.69	0.001
Opseg glave (cm)	32.30	1.046	31.79	1.217	0.085
pO_2 (vena) (kPa)	4.25	0.949	3.57	0.719	0.002
pCO_2 (vena) (kPa)	5.70	1.055	5.71	0.985	0.981
pH (vena)	7.32	0,075	7.29	0.061	0.029
pO_2 (arterija) (kPa)	3.27	0.943	2.78	0.688	0.031
pCO_2 (arterija) (kPa)	6.11	1.040	6.03	1.078	0.774
pH (arterija)	7.26	0,077	7.22	0.073	0.041
URI	0.65	0,055	0.71	0,095	0.005
CRI	0.77	0,061	0.76	0,062	0.259
C/U omjer	1.20	0.105	1.09	0.183	0.010

* P = 0,004 (sveukupna P vrijednost multivarijatnog permutacijskog testa za dvije skupine)

Tablica 11. Usporedba urednog i patološkog ultrazvučnog nalaza po varijablama kardiotokografija i ATNAT; sivo označena polja označavaju statistički signifikantnu razliku ($P \leq 0,05$) među skupinama

Varijabla	**Nalaz**	**Ultrazvučni nalaz**		**Chi-square test**
		uredan (n = 28)	**patološki (n = 32)**	
CTG[a]	uredan	21 (75,00%)	25 (78,13%)	$\chi^2 = 0,0004$, df = 1, $P = 0,984$
	patološki	7 (25,00%)	7 (21,88)	
ATNAT[b] I	uredan	15 (53,57%)	3 (9,38%)	$\chi^2 = 11,865$, df = 1, $P < 0,001$
	patološki	13 (46,43%)	29 (90,63%)	
ATNAT[b] II	uredan (0)	15 (53,57%)	3 (9,38%)	$\chi^2 = 17,095$, df = 2, $P < 0,001$
	blago odstupanje (1a)	10 (35,71%)	13 (40,63%)	
	umjereno odstupanje (1b)	3 (10,71%)	16 (50,00%)	

[a] kardiotokografija; [b] neurološka procjena novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison (*Amiel-Tison neurological assessment at term*)

Analiza parametara po ultrazvučnom nalazu za tri skupine izdvojila je slijedeće varijable kao statistički signifikantne: masa, venski pO_2, venski pCO_2, venski pH, arterijski pH, URI, te C/U omjer. Ovdje se niska tjelesna masa ističe kao parametar koji najznačajnije razlikuje djecu s IVH-om odnosno PVL-om prema djeci normalnog UZV nalaza.

Rezultati analize za tri skupine prikazani su u tablicama 12 i 13. Sivo označena polja u stupcima PIVH i PVL označavaju statistički signifikantnu razliku ($P \leq 0,05$) prema urednom nalazu na neparametrijskom testu višestruke usporedbe.

Usporedbom mjerenih parametara acido-baznog statusa jedino je venski pO_2 statistički značajno niži u obje skupine djece s patološkim nalazima (PIVH i PVL) u odnosu na skupinu s urednim nalazom. Venski pCO_2, venski pH i arterijski pH statistički se značajno razlikuju samo u skupini djece s PVL-om u odnosu na skupinu s urednim nalazom.

Od doplerskih parametara URI je značajno viši, a C/U omjer niži u obje skupine djece s patološkim ultrazvučnim nalazom. CRI se ni u analizi po dvije niti u analizi po tri skupine ultrazvučnih nalaza nije pokazao statistički signifikantnim parametrom. Isto se odnosi na kardiotokografski nalaz koji je tek u četvrtine djece s PIVH-om bio patološki, dok je kao takav zabilježen samo u jednog djeteta s PVL-om.

Posebno treba istaknuti činjenicu da je u djece s urednim nalazom ultrazvuka nađeno blago (n = 10 ili 35,71%), odnosno umjereno neurološko odstupanje (n = 3 ili 10,71%) po ATNAT-u. To ukazuje da uredan morfološki nalaz mozga prema ultrazvuku ne isključuje funkcionalno neurološko odstupanje, što potvrđuje statistički signifikantna vrijednost chi-square testa (tablica 13).

Bitan je i podatak da je C/U omjer u djece s patološkim nalazom ultrazvuka, bez obzira da li je podjela na dvije ili tri skupine, veći od 1.

Statistički signifikantni rezultati su grafički prikazani na slikama 3 do 16.

Tablica 12. Usporedba mjerenih varijabli za tri skupine djece po ultrazvučnom nalazu (uredan, PIVH, PVL) pomoću permutacijskog testa za više skupina; sivo označena polja u stupcima PIVH I PVL označavaju statistički signifikantnu razliku ($P \leq 0,05$) prema urednom nalazu

Varijabla	**Ultrazvučni nalaz**						***P* Vrijednost (*k-s PT*[a])**
	uredan (n = 28)		**PIVH (n = 23)**		**PVL (n = 9)**		
	$\bar{x}$	**SD**	$\bar{x}$	**SD**	$\bar{x}$	**SD**	
Gestacijska dob (tjedni)	37,11	1,379	36,07	2,045	36,09	1,982	0,082
Masa (g)	2433,6	241,92	2106,5	319,28	2171,1	275,75	<0,001
Opseg glave (cm)	32,30	1,046	31,75	1,185	31,89	1,364	0,231
pO_2 (vena) (kPa)	4,25	0,949	3,60	0,741	3,48	0,694	0,012
pCO_2 (vena) (kPa)	5,70	1,055	5,34	0,790	6,63	0,832	0,005
pH (vena)	7,33	0,076	7,30	0,065	7,25	0,036	0,029
pO_2 (arterija) (kPa)	3,27	0,943	2,85	0,775	2,62	0,377	0,071
pCO_2 (arterija) (kPa)	6,11	1,040	5,84	0,964	6,51	1,258	0,256
pH (arterija)	7,26	0,077	7,24	0,062	7,16	0,069	0,004
URI	0,65	0,056	0,70	0,100	0,73	0,083	0,018
CRI	0,77	0,062	0,75	0,053	0,78	0,077	0,174
C/U omjer	1,20	0,105	1,09	0,175	1,09	0,216	0,032

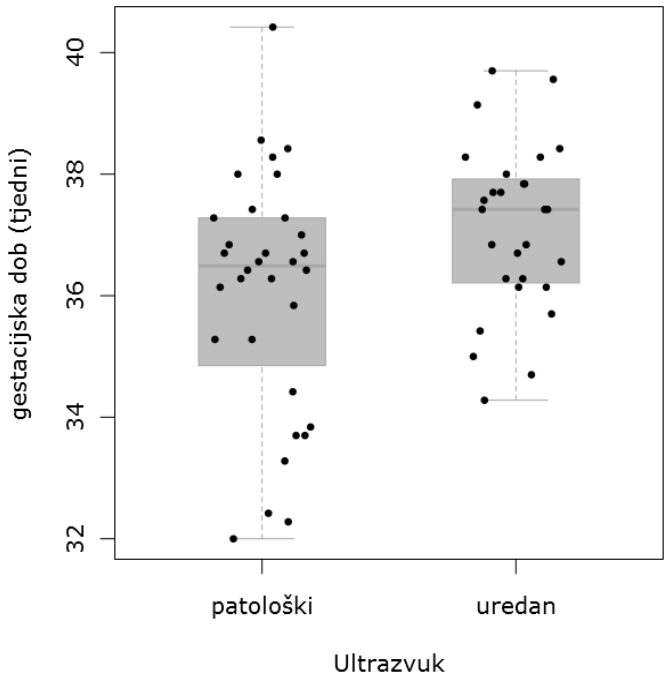
[a] permutacijski test za više skupina *(k-samples Permutation Test*)

Tablica 13. Usporedba ultrazvučnog nalaza (uredan, PIVH, PVL) po varijablama kardiotokografija i ATNAT

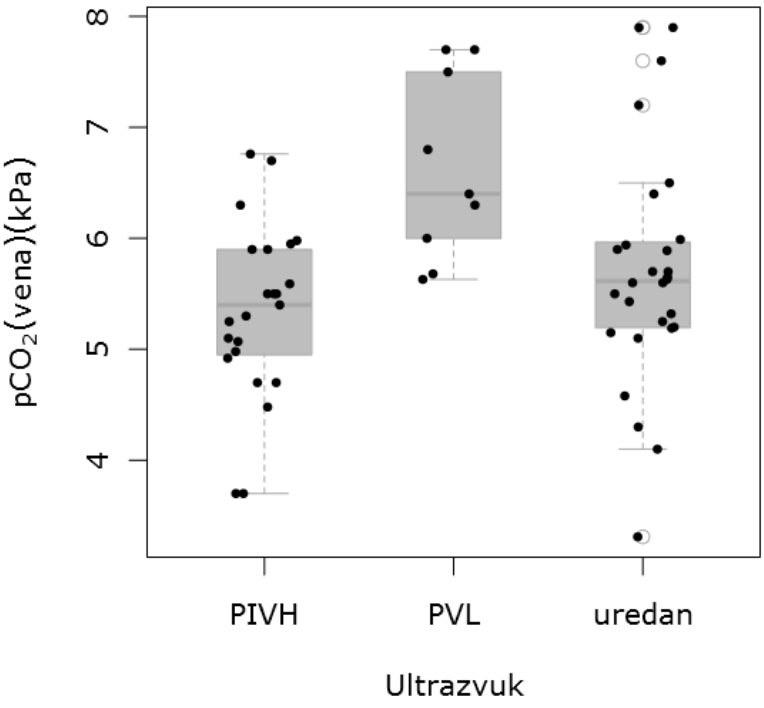
Varijabla	**Nalaz**	**Ultrazvučni nalaz**			**Chi-square test**
		uredan	**PIVH**	**PVL**	
CTG[a]	uredan	21 (75,00%)	17 (73,91%)	8 (88,89%)	$\chi^2 = 0,893$, df = 2, *P* = 0,640
	patološki	7 (25,00%)	6 (26,09%)	1 (11,11%)	
ATNAT[b] I	uredan	15 (53,57%)	3 (13,04%)	0 (0,00%)	$\chi^2 = 14,414$, df = 2, *P* <0,001
	patološki	13 46,43%)	20 86,96%)	9 (100.00%)	
ATNAT[b] II	uredan (0)	15 (53,57%)	3 (13,04%)	0 (0,00%)	$\chi^2 = 17,632$, df = 4, *P* = 0,002
	blago odstupanje (1a)	10 (35,71%)	9 (39,13%)	4 (44,44%)	
	umjereno odstupanje (1b)	3 (10,71%)	11 (47,83%)	5 (55,56%)	

[a] kardiotokografija; [b] neurološka procjena novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison (*Amiel-Tison neurological assessment at term*)

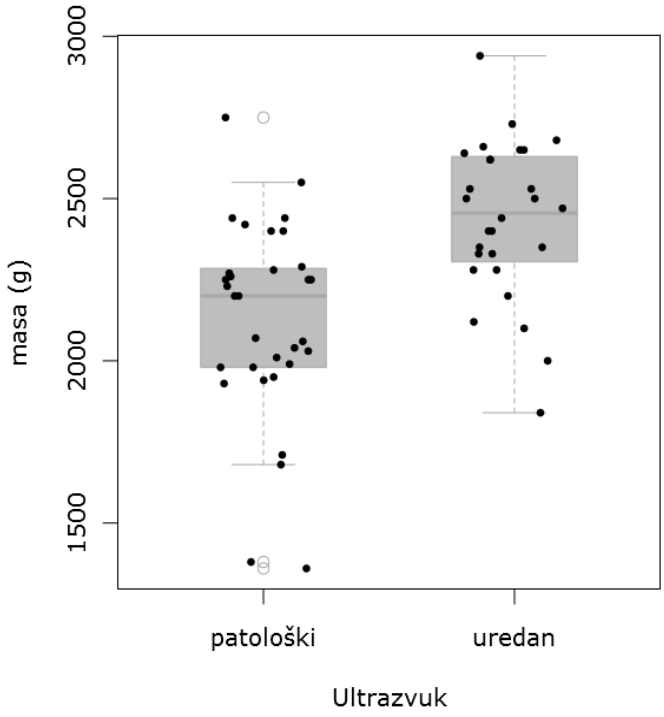
4.3. Grafički prikaz statistički značajnih varijabli prema ultrazvučnom nalazu mozga



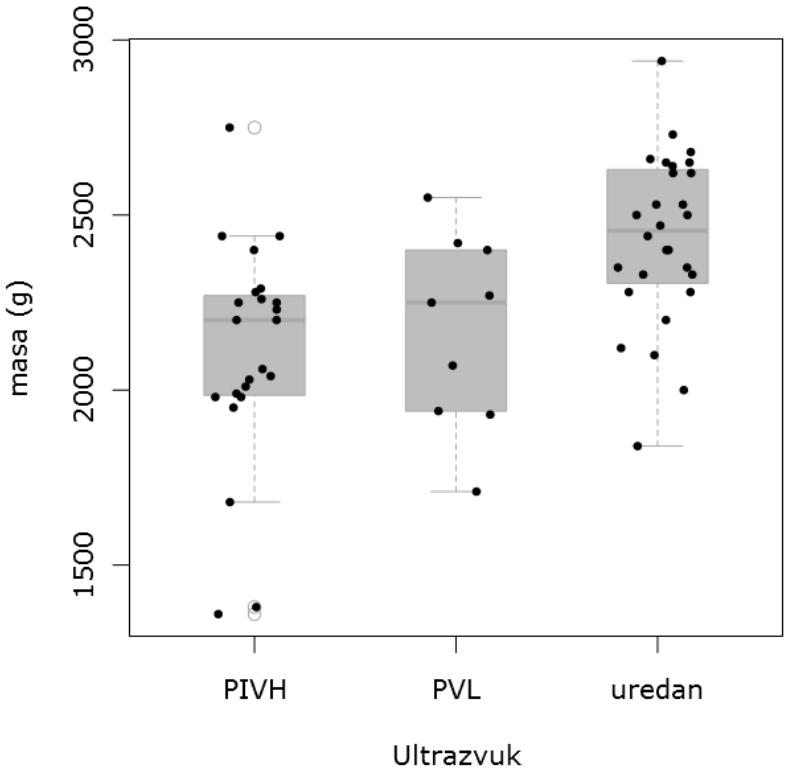
Slika 3. Usporedba gestacijske dobi u djece s patološkim i urednim nalazom ultrazvuka.



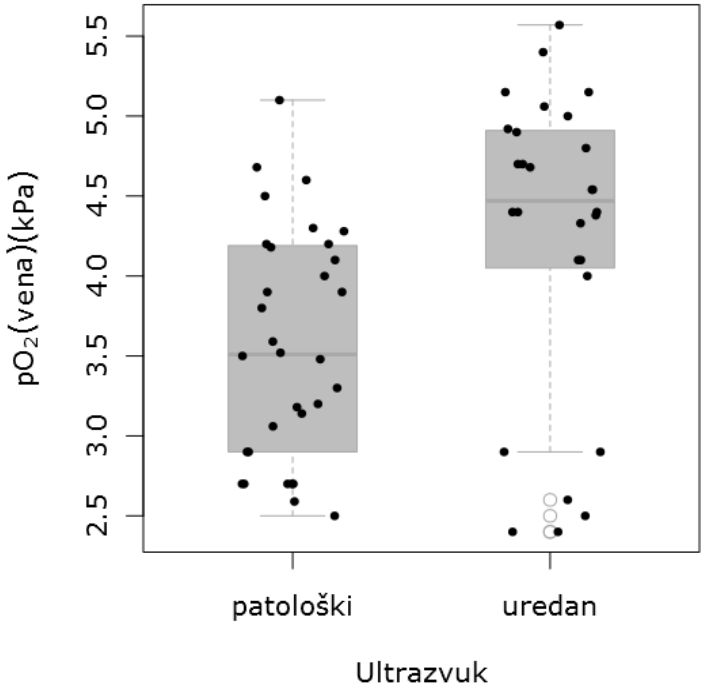
Slika 4. Usporedba venskog pCO_2 u djece s patološkim i urednim nalazom ultrazvuka.



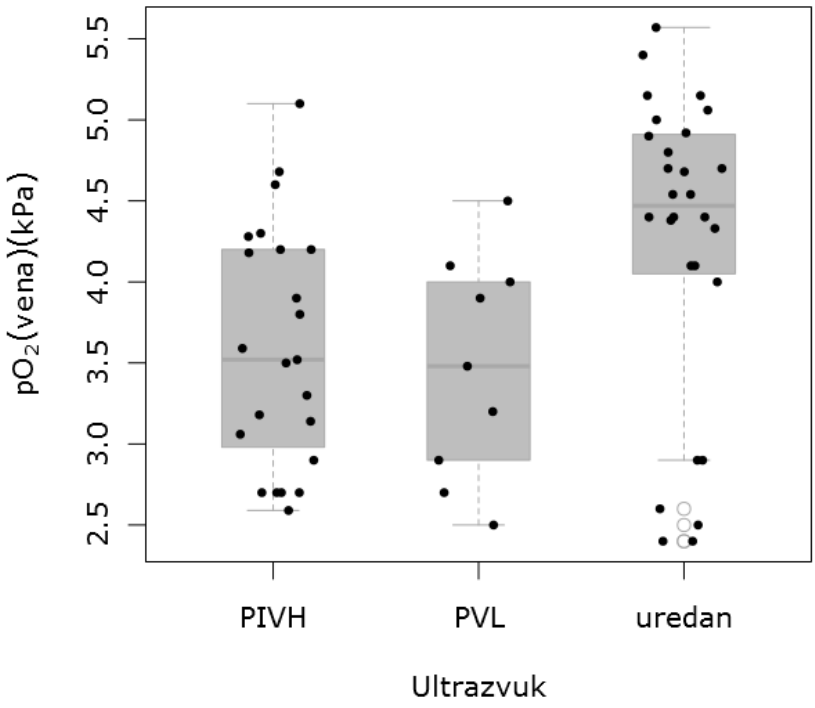
Slika 5. Usporedba tjelesne mase u djece s patološkim i urednim nalazom ultrazvuka.



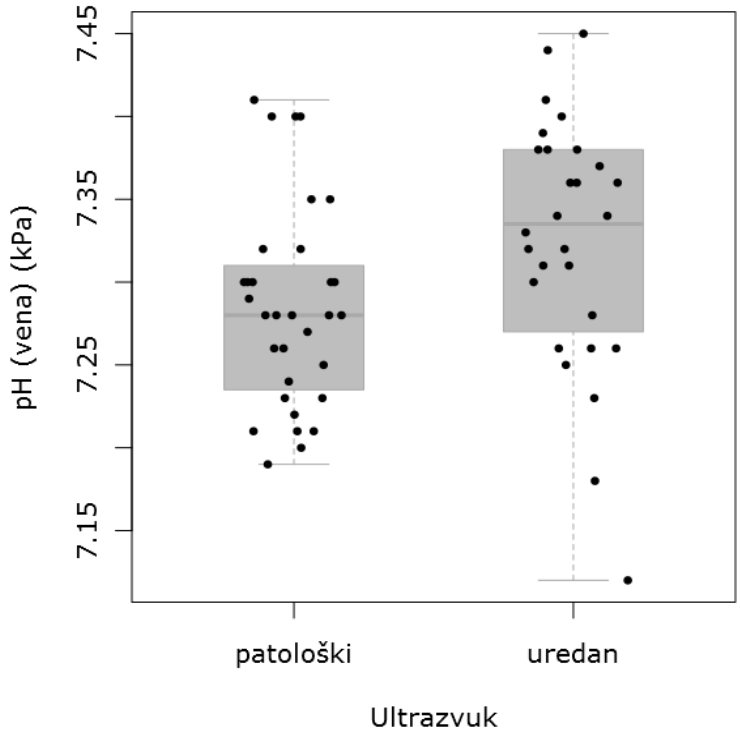
Slika 6. Usporedba tjelesne mase u djece s urednim nalazom, te PIVH i PVL nalazom prema ultrazvuku.



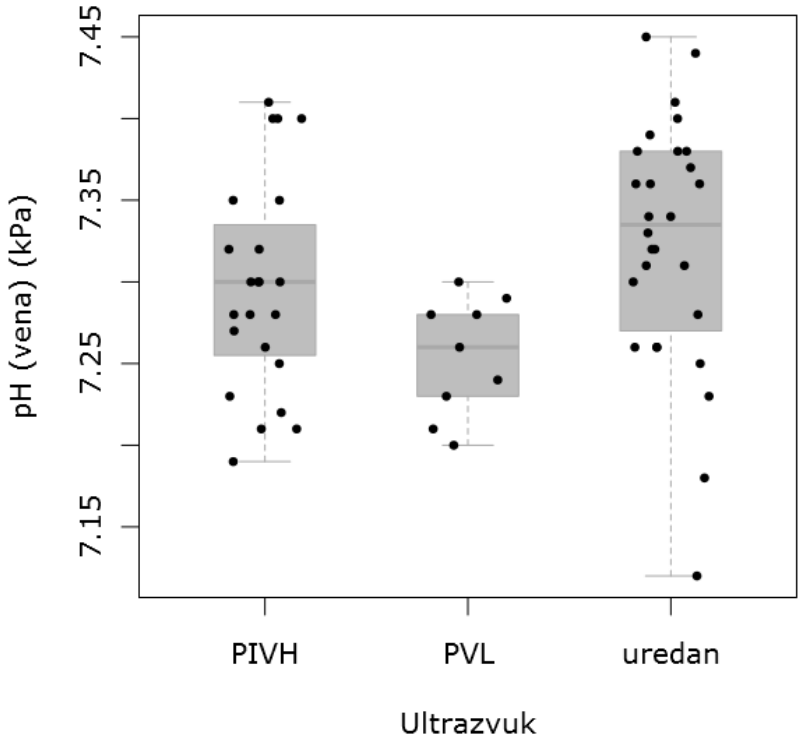
Slika 7. Usporedba venskog pO_2 u djece s patološkim i urednim nalazom ultrazvuka.



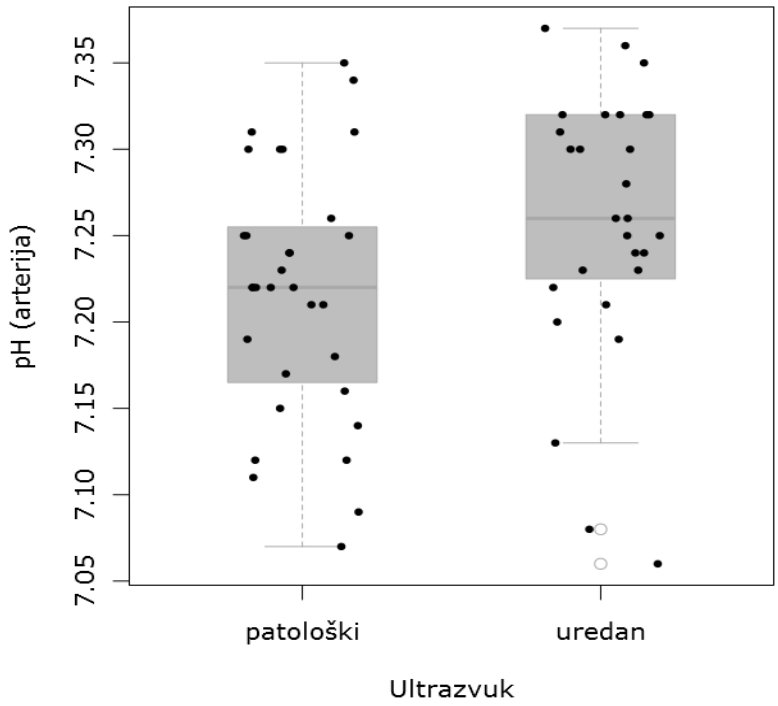
Slika 8. Usporedba venskog pO_2 u djece s urednim nalazom, te PIVH i PVL nalazom prema ultrazvuku.



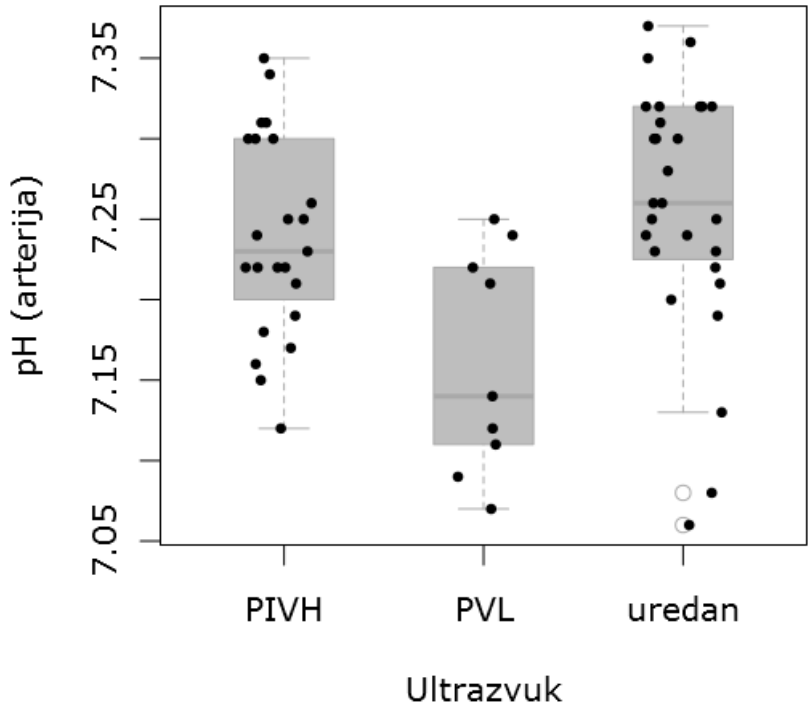
Slika 9. Usporedba venskog pH u djece s patološkim i urednim nalazom ultrazvuka.



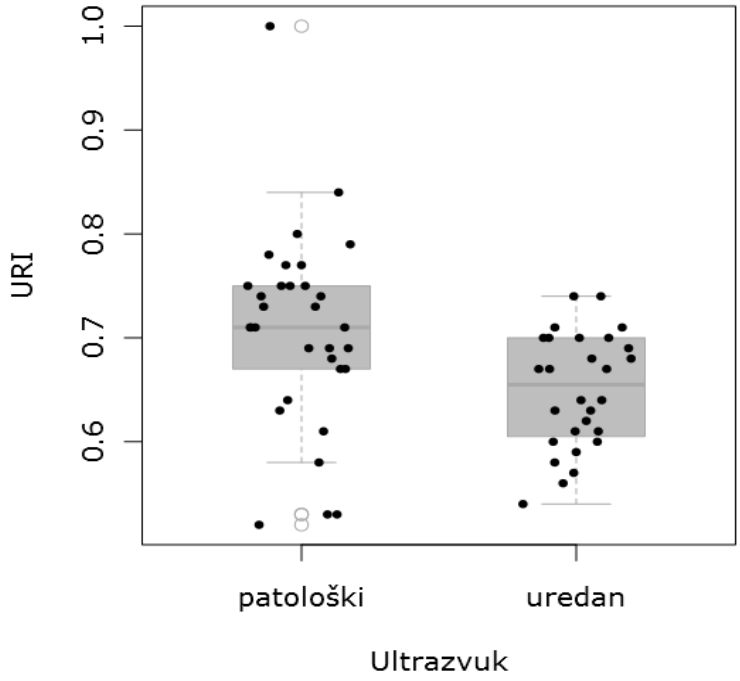
Slika 10. Usporedba venskog pH u djece s urednim nalazom, te PIVH i PVL nalazom prema ultrazvuku.



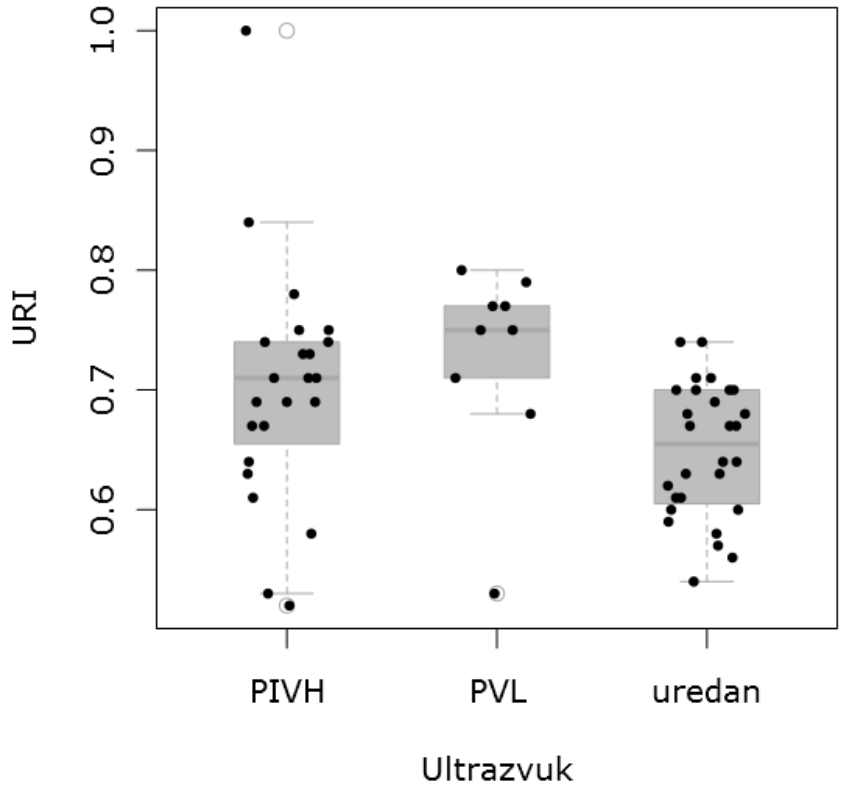
Slika 11. Usporedba arterijskog pH u djece s patološkim i urednim nalazom ultrazvuka.



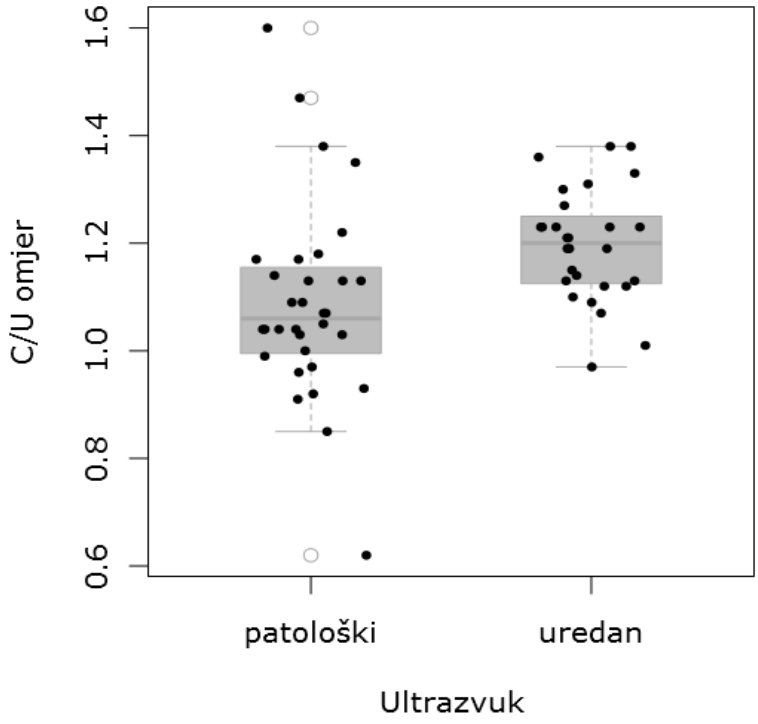
Slika 12. Usporedba arterijskog pH u djece s urednim nalazom, te PIVH i PVL nalazom prema ultrazvuku.



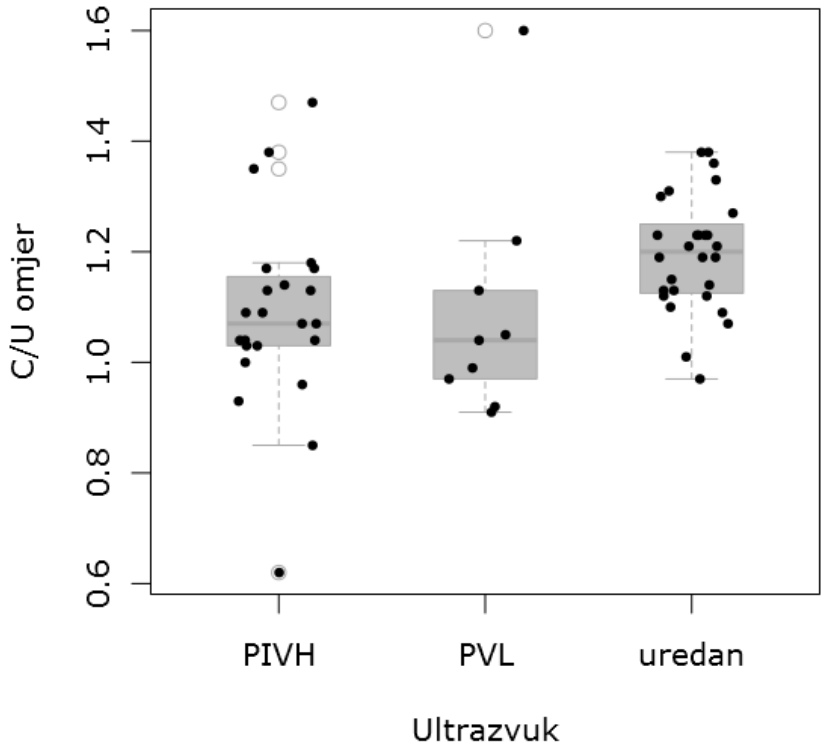
Slika 13. Usporedba URI-a u djece s patološkim i urednim nalazom ultrazvuka.



Slika 14. Usporedba URI-a u djece s urednim nalazom, te PIVH i PVL nalazom prema ultrazvuku.



Slika 15. Usporedba C/U omjera u djece s patološkim i urednim nalazom ultrazvuka.



Slika 16. Usporedba C/U omjera u djece s urednim nalazom, te PIVH i PVL nalazom prema ultrazvuku.

4.4. Analiza praćenih parametara prema neurološkoj procjeni novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison

Dvije skupine prema nalazu ATNAT-a bile su uredan nalaz i patološki nalaz. Tri skupine kod ATNAT nalaza bile su: uredan nalaz (ATNAT 0), blago odstupanje (ATNAT 1a) i umjereno odstupanje (ATNAT 1b).

Uredan neurološki status je imalo 18 (30,00%) djece, a patološki 42 (70,00%) djeteta. Od djece s patološkim nalazom 23 djeteta (54,76%) su imala blago odstupanje, a 19 (45,24%) djece umjereno neurološko odstupanje. Niti jedno dijete nije imalo teško neurološko odstupanje.

Analiza parametara po ATNAT nalazu za dvije skupine izdvojila je sljedeće varijable kao statistički signifikantne: masa, venski pO_2, arterijski pO_2, URI, te C/U omjer (tablica 13). Djeca s neurološkim odstupanjima bila su značajno niže tjelesne mase po porodu u odnosu na djecu urednog statusa. Jednako statistički signifikantan parametar je URI koji je povišen, te C/U omjer koji je snižen kod djece s neurološkim odstupanjima. U djece s neurološkim odstupanjem nađene su statistički značajno niže vrijednosti pO_2 u pupčanoj veni i arteriji u odnosu na djecu bez odstupanja.

Analiza parametara po ATNAT nalazu za tri skupine izdvojila je iste varijable kao statistički signifikantne: masa, venski pO_2, arterijski pO_2, URI, te C/U omjer (tablica 15). Arterijski i venski pO_2 su statistički signifikantni parametar samo u skupini djece s umjerenim neurološkim odstupanjem (ATNAT 1b) u odnosu na djecu urednog neurološkog statusa (ATNAT 0). Može se zamijetiti da s težinom neurološkog odstupanja raste URI. Također je značajno zapaziti da je C/U omjer i ovdje (kao i kod analize parametara po ultrazvučnom nalazu) viši od 1 i kod djece s blagim odnosno umjerenim neurološkim odstupanjima.

Analiza međuodnosa ultrazvučnog i ATNAT nalaza ukazuje da se njihovi rezultati ne moraju podudarati (tablice 15 i 17). Radi se o istovjetnom rezultatu kao u tablicama 11 i 13, osim što su zamijenjeni položaji zavisne i nezavisne varijable. Niti ovdje se kardiotokografski nalaz nije pokazao statistički signifikantnim parametrom u predikciji neurološkog odstupanja.

Statistički signifikantni rezultati praćenih parametara prema kliničkoj neurološkoj procjeni po Amiel-Tison grafički su prikazani na slikama od 17 do 26.

Tablica 14. Usporedba mjerenih varijabli za uredan i patološki nalaz ATNAT-a; sivo označena polja označavaju statistički signifikantnu razliku ($P \leq 0,05$) među skupinama

Varijabla	**ATNAT[a]**				***P*** vrijednost*
	uredan (n = 18)		**patološki (n = 42)**		
	$\bar{x}$	**SD**	$\bar{x}$	**SD**	
Gestacijska dob (tjedni)	36,98	1,642	36,33	1,845	0,233
Masa (g)	2490,0	207,17	2174,0	308,24	<0,001
Opseg glave (cm)	32,2	0,93	32,0	1,25	0,577
pO_2 (vena) (kPa)	4,30	0,837	3,70	0,868	0,016
pCO_2 (vena) (kPa)	5,36	0,942	5,85	1,012	0,083
pH (vena)	7,33	0,074	7,29	0,067	0,067
pO_2 (arterija) (kPa)	3,38	0,711	2,85	0,854	0,023
pCO_2 (arterija) (kPa)	5,84	0,676	6,16	1,172	0,282
pH (arterija)	7,26	0,069	7,23	0,079	0,156
URI	0,63	0,056	0,70	0,083	<0,001
CRI	0,78	0,052	0,76	0,065	0,144
C/U omjer	1,26	0,100	1,09	0,156	<0,001

[*] P =0,005 (sveukupna P vrijednost multivarijatnog permutacijskog testa za dvije skupine); [a] neurološka procjena novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison (*Amiel-Tison neurological assessment at term*)

Tablica 15. Usporedba ATNAT-a (uredan, patološki) po varijablama kardiotokografija i ultrazvučni nalaz; sivo označena polja označavaju statistički signifikantnu razliku ($P \leq 0,05$) među skupinama

Varijabla	**Nalaz**	**ATNAT[b]**		**Chi-square test**
		uredan (n = 18)	**patološki (n = 42)**	
CTG[a]	uredan	13 (72,22%)	33 (78,57%)	$\chi^2 = 0,040$, df = 1, $P = 0,842$
	patološki	5 (27,782%)	9 (21,43%)	
Ultrazvuk I	uredan	15 (83,33%)	13 (30,96%)	$\chi^2 = 11,865$, df = 1, $P < 0,001$
	patološki	3 (16,67%)	29 (69,04%)	
Ultrazvuk II	uredan	15 (83,33%)	13 (30,96%)	$\chi^2 = 14,414$, df = 2, $P < 0,001$
	PIVH	3 (16,67%)	20 (47,62%)	
	PVL	0 (0,00%)	9 (21,42%)	

[a] kardiotokografija; [b] neurološka procjena novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison (*Amiel-Tison neurological assessment at term*)

Tablica 16. Usporedba tri skupine djece po ATNAT-u (uredan – 0; blago odstupanje – 1a; umjereno odstupanje – 1b) pomoću permutacijskog testa za više skupina; sivo označena polja u stupcima ATNAT 1a i ATNAT 1b označavaju statistički signifikantnu razliku ($P \leq 0,05$) prema ATNAT 0

Varijabla	**ATNAT[a] 0 (n = 18)**		**ATNAT[a] 1a (n = 23)**		**ATNAT[a] 1b (n = 19)**		***P* Vrijednost (*k-s PT*[b])**
	$\bar{x}$	**SD**	$\bar{x}$	**SD**	$\bar{x}$	**SD**	
Gestacijska dob (tjedni)	36.98	1.642	36.65	1.721	36.04	1.994	0,146
Masa (g)	2490.0	207.17	2227.8	254.86	2109.0	358.98	< 0.001
Opseg glave (cm)	32.16	0.933	32.21	0.740	31.68	1.652	0,192
pO_2 (vena (kPa)	4.30	0.837	3.87	0.868	3.50	0.846	0.047
pCO_2 (vena) (kPa)	5.36	0.942	5.94	1.051	5.74	0.979	0,237
pH (vena)	7.33	0.074	7.300	0.075	7.29	0.059	0,215
pO_2 (arterija) (kPa)	3.38	0.711	2.98	0.913	2.68	0.769	0,046
pCO_2 (arterija) (kPa)	5.84	0.676	6.37	1.093	5.91	1.242	0,167
pH (arterija)	7.26	0.069	7.24	0.074	7.21	0.084	0,392
URI	0.63	0.056	0.68	0.067	0.74	0.091	<0,001
CRI	0.78	0.052	0.74	0.050	0.775	0.076	0,053
C/U omjer	1.26	0.100	1.10	0.123	1.07	0.190	<0,001

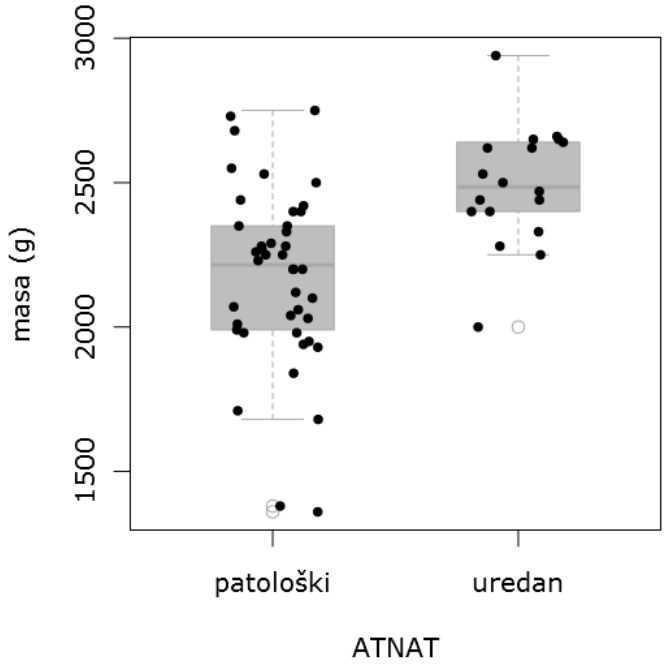
[a] *Amiel-Tison neurological assessment at term*; [b] permutacijski test za više skupina (*k-samples Permutation Test*)

Tablica 17. Usporedba tri skupine djece po ATNAT-u (uredan – 0; blago odstupanje – 1a; umjereno odstupanje – 1b) za varijable kardiotokografije i ultrazvučni nalaz; sivo označena polja označavaju statistički signifikantnu razliku ($P \leq 0,05$) među skupinama

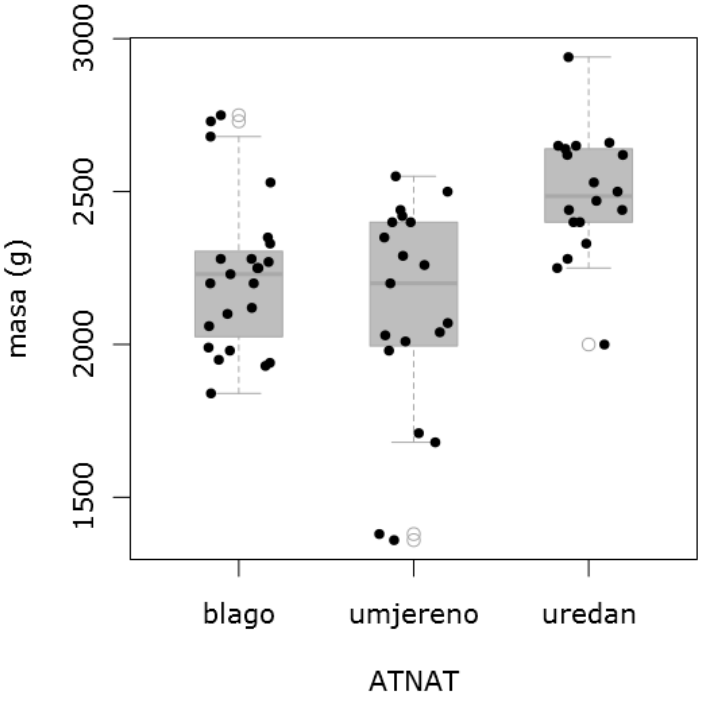
Varijabla	**Nalaz**	**ATNAT[b] 0 (n = 18)**	**ATNAT[b] 1a (n = 23)**	**ATNAT[b] 1b (n = 19)**	**Chi-square test**
CTG[a]	uredan	13 (72,22%)	16 (69,57%)	17 (89,47%)	$\chi^2 = 2,246$, df = 2, $P = 0,3253$
	patološki	5 (27,78%)	7 (30,43%)	2 (10,56%)	
Ultrazvuk I	uredan	15 (83,33%)	10 (43,48%)	3 (15,79%)	$\chi^2 = 17,095$, df = 2, $P < 0,001$
	patološki	3 (16,67%)	13 (56,52%)	16 (84,21%)	
Ultrazvuk II	uredan	15 (83,33%)	10 (43,47%)	3 (15,79%)	$\chi^2 = 17,632$, df = 4, $P = 0,002$
	PIVH	3 (16,67%)	9 (39,13%)	11 (57,89%)	
	PVL	0 (0,00%)	4 (17,39%)	5 (26,32%)	

[a] kardiotokografija; [b] neurološka procjena novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison (*Amiel-Tison neurological assessment at term*)

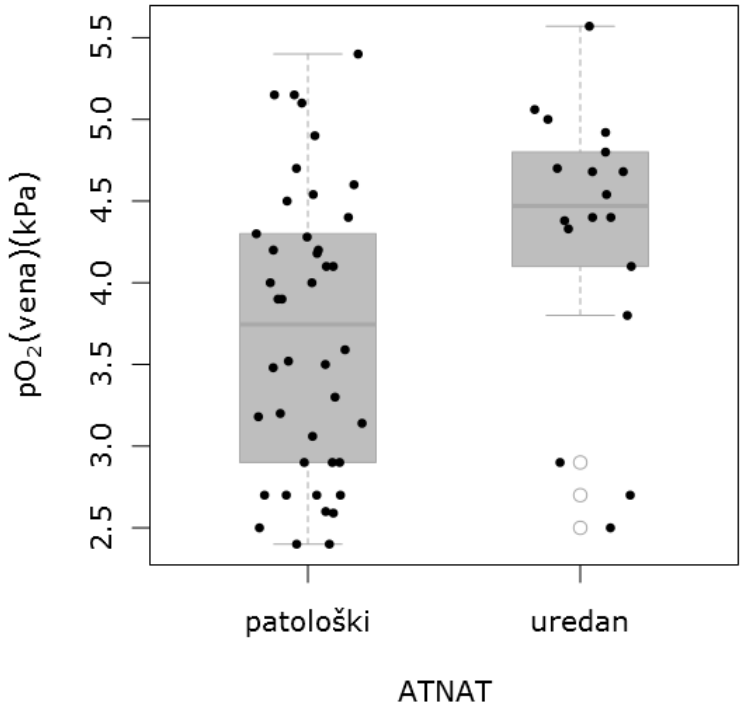
4.5. Grafički prikaz statistički značajnih varijabli prema neurološkoj procjeni novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison



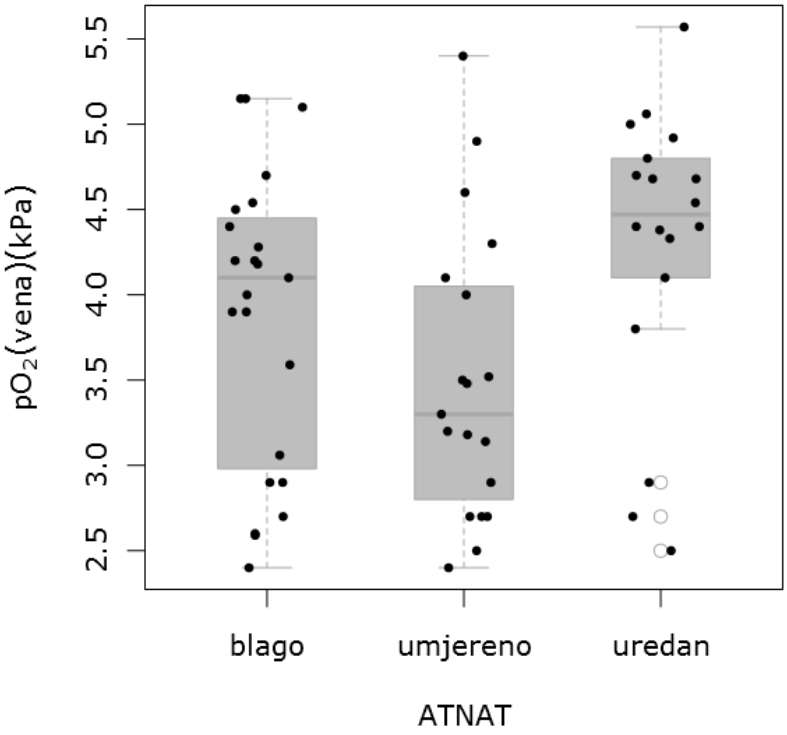
Slika 17. Usporedba tjelesne mase u djece s patološkim i urednim nalazom ATNAT-a.



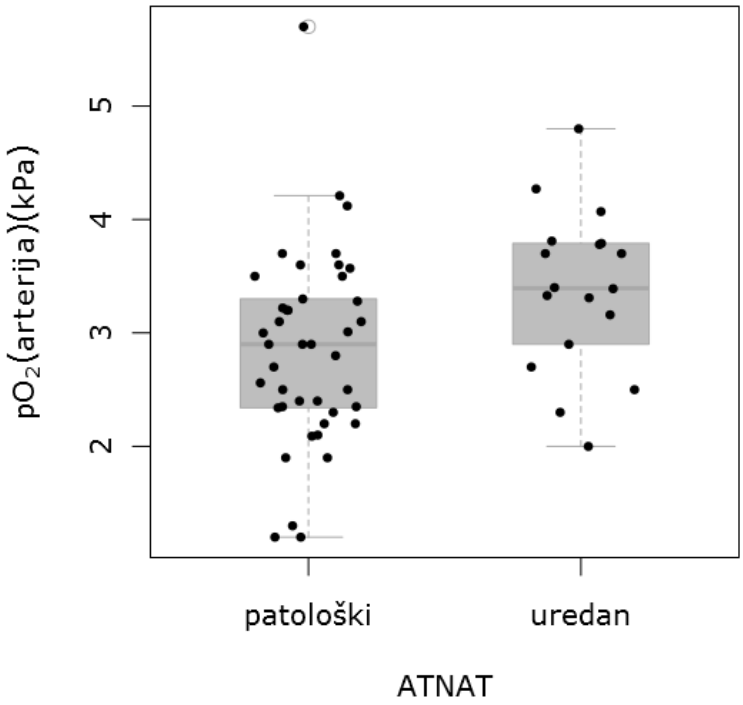
Slika 18. Usporedba tjelesne mase u djece s urednim nalazom, te blagim i umjerenim odstupanjem prema ATNAT-u.



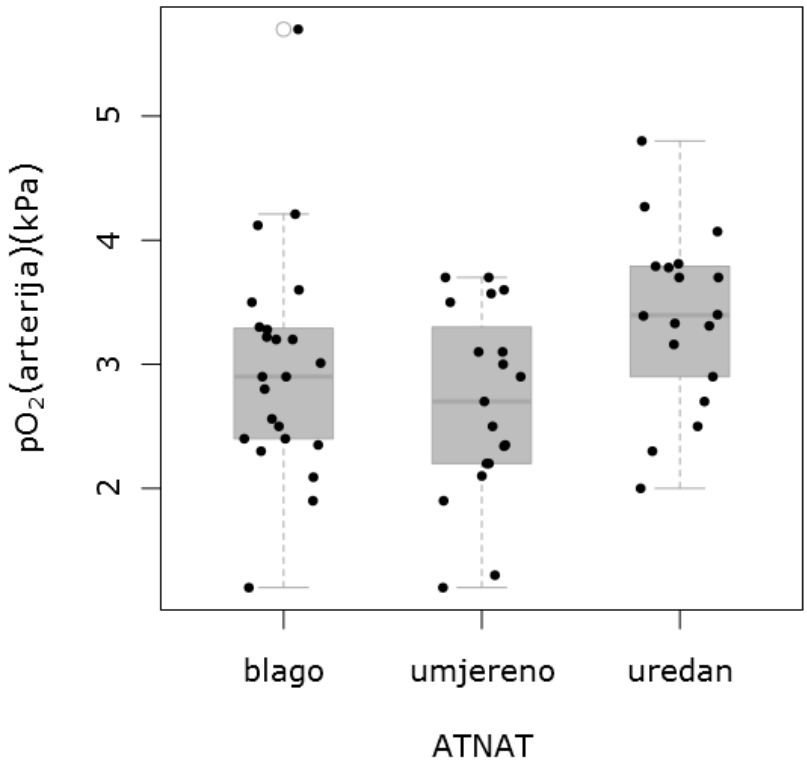
Slika 19. Usporedba venskog pO_2u djece s patološkim i urednim nalazom ATNAT-a.



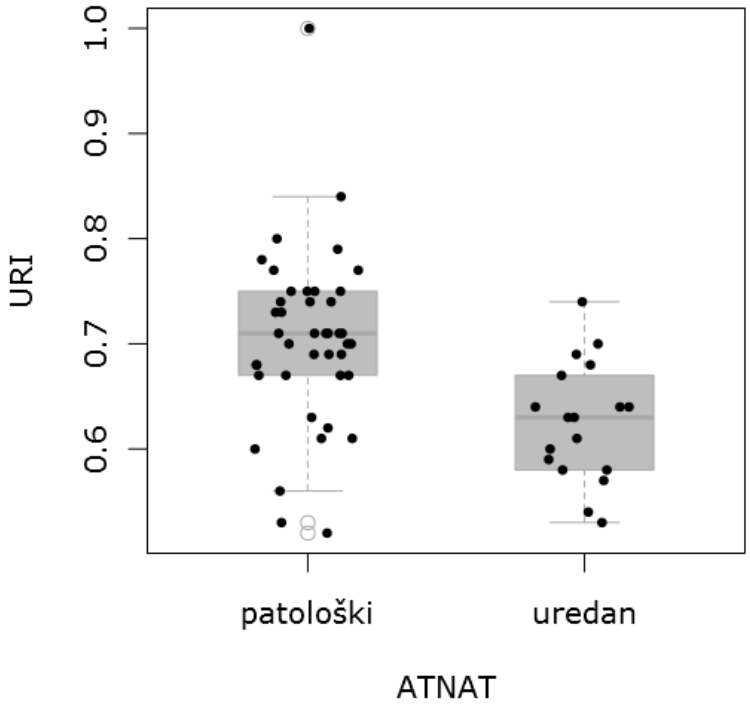
Slika 20. Usporedba venskog pO_2 u djece s urednim nalazom, te blagim i umjerenim odstupanjem prema ATNAT-u.



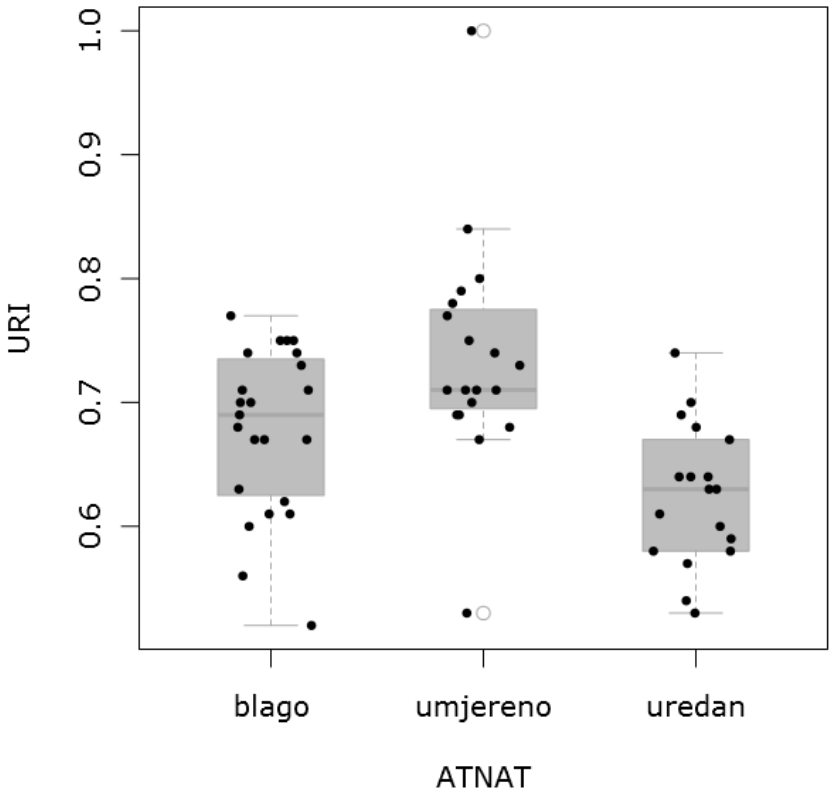
Slika 21. Usporedba arterijskog pO_2 u djece s patološkim i urednim nalazom ATNAT-a.



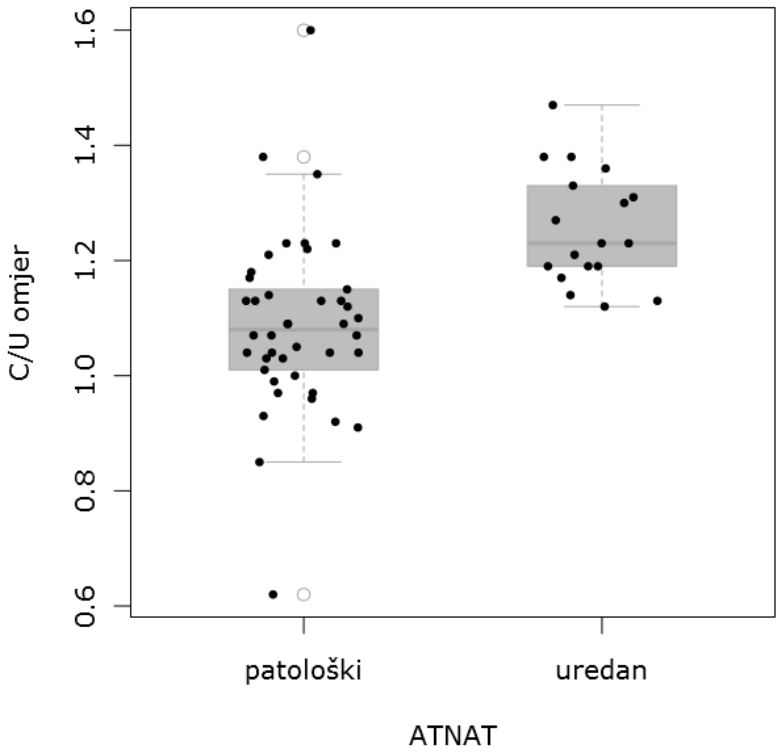
Slika 22. Usporedba arterijskog pO_2 u djece s urednim nalazom, te blagim i umjerenim odstupanjem prema ATNAT-u.



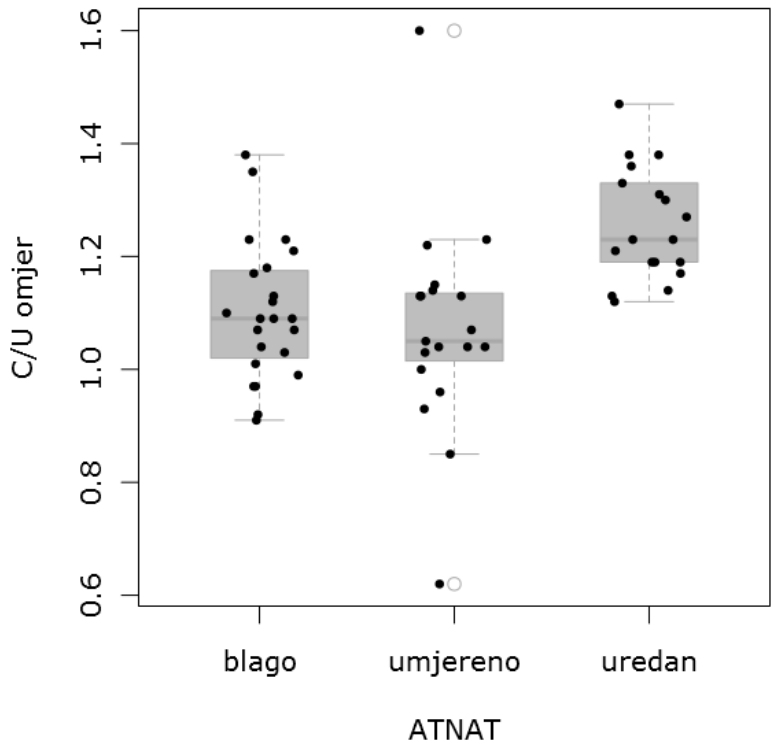
Slika 23. Usporedba URI -a u djece s patološkim i urednim nalazom ATNAT-a.



Slika 24. Usporedba URI-a u djece s urednim nalazom, te blagim i umjerenim odstupanjem prema ATNAT-u.



Slika 25. Usporedba C/U omjera u djece s patološkim i urednim nalazom ATNAT-a.



Slika 26. Usporedba C/U omjera u djece s urednim nalazom, te blagim i umjerenim odstupanjem prema ATNAT-u.

Iz dobivenih podataka može se uočiti da se ultrazvučni nalaz (morfološka pretraga) i ATNAT nalaz (funkcionalna pretraga) podudaraju u slijedećim varijablama: masa, venski pO_2, URI i C/U omjer.

Razlika između urednih i patoloških nalaza po kriteriju P vrijednosti statističkih testova je naglašenija kod ATNAT nalaza u odnosu na ultrazvuk, osobito za parametre masa, URI i C/U omjer. Zbog toga je podjela ispitanika na uredan i patološki nalaz prema ATNAT-u poslužila za ROC i multivarijatnu analizu.

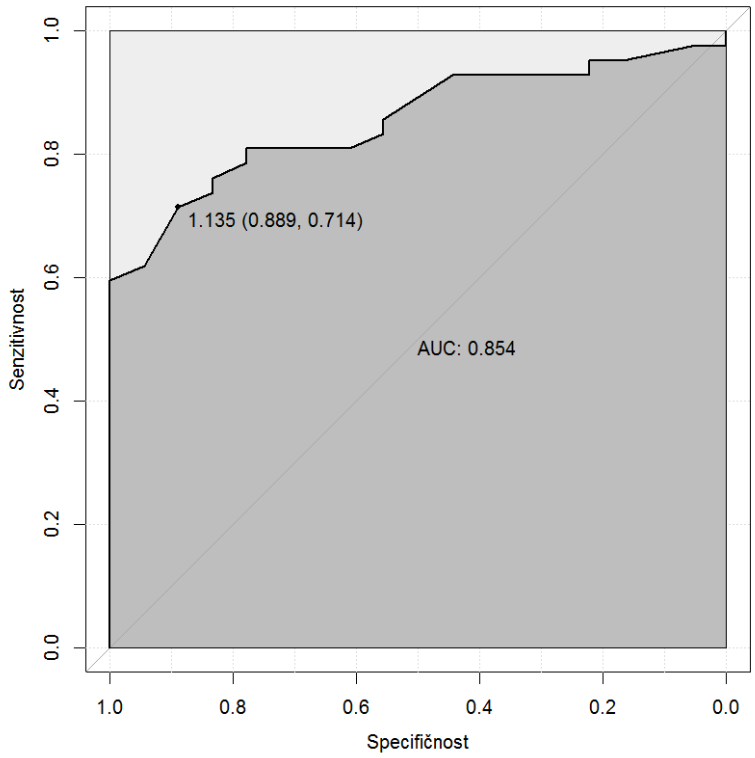
4.6. ROC analiza

Analiza pomoću permutacijskog testa (tablice 13 i 14) je izdvojila pet varijabli koje se statistički signifikantno razlikuju u djece s urednim (n = 18) i patološkim nalazom (n = 42) ATNAT-a: tjelesna masa (g), venski pO_2 (kPa), arterijski pO_2 (kPa), URI i C/U omjer. Izdvojene varijable su dodatno analizirane pomoću ROC analize kako bi se utvrdila njihova praktična vrijednost u razlikovanju normalnog i patološkog nalaza. Naime, statistički testovi samo upućuju da razlika postoji, ali nam ne kažu koja je optimalna vrijednost (kriterij) varijable za razlikovanje dviju skupina. Upravo je svrha ROC analize odrediti optimalni kriterij, kao i izračunati njegovu valjanost (senzitivnost i specifičnost). Osnovna vrijednost koju izračunava ROC analiza je ROC krivulja i takozvana površina ispod ROC krivulje (AUC – prema engleskom izvorniku *Area Under the Curve*). AUC se može se kretati u rasponu od 0,5 do 1, ili izraženo kao postotak od 50-100%. Površina se računa na grafikonu na kojem *x*-os predstavlja 1-specifičnost (proporcija od 0 do 1), a *y*-os senzitivnost. Površinu ispod ROC krivulje treba tumačiti kao vjerojatnost da će odabrana optimalna vrijednost varijable (kriterij) istodobno pravilno razvrstati dva slučajno odabrana entiteta, i to po jednog iz svake skupine. Potpuno slučajan rezultat je AUC od 0,5 (50%), a kvalitet kriterija se određuje po tome koliko je veći od te vrijednosti. Idealni kriterij bi imao AUC od 1 ili 100%. Većina programa za ROC analizu kao kriterij odabire onu točku na ROC krivulji koja je najmanje udaljena od gornjeg lijevog kuta ROC krivulje. AUC vrijednosti i optimalni kriteriji za pet izdvojenih varijabli su prikazani u tablici 18. Senzitivnost i specifičnost odabranih kriterija su prikazani na slikama 27 do 31.

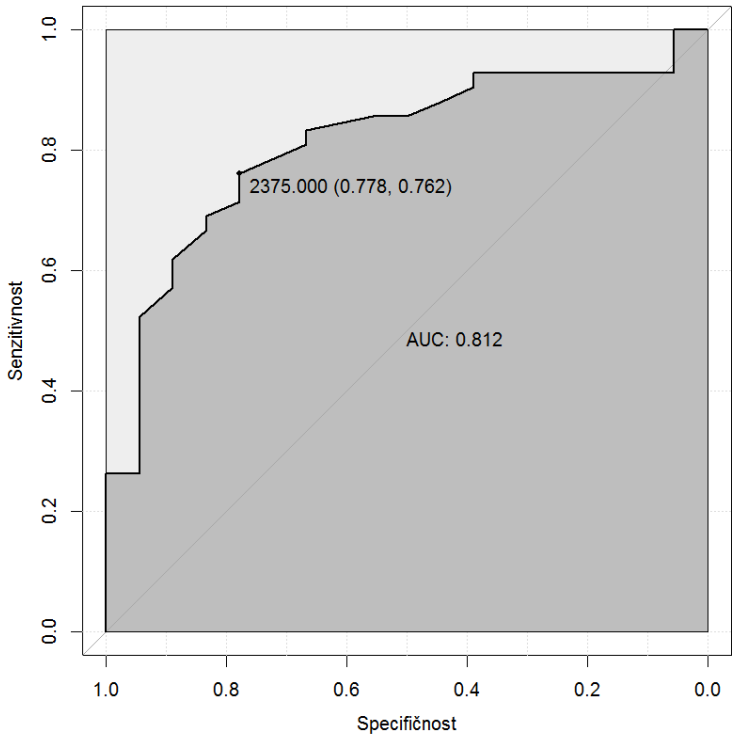
Tablica 18. AUC vrijednosti i optimalni kriteriji za varijable izdvojene permutacijskim testom pri analizi ATNAT-a

Varijabla	**AUC[a]**	**SE[b]**	**95% CI[c]**	**Z[d]**	**P vrijednost[e]**	**Kriterij**
C/U omjer	0,854	0,0479	0,761 - 0,948	7,404	< 0,001	1,13
Masa (g)	0.812	0,0587	0,696 - 0,927	5,305	< 0,001	2350
URI	0,802	0,0587	0,687 - 0,917	5,151	< 0,001	0,64
pO_2 (arterijski) (kPa)	0,714	0,0747	0,567 - 0,860	2,858	0,004	3,30
pO_2 (venski) (kPa)	0,704	0,0777	0,551 - 0,856	2,623	0,009	4,30

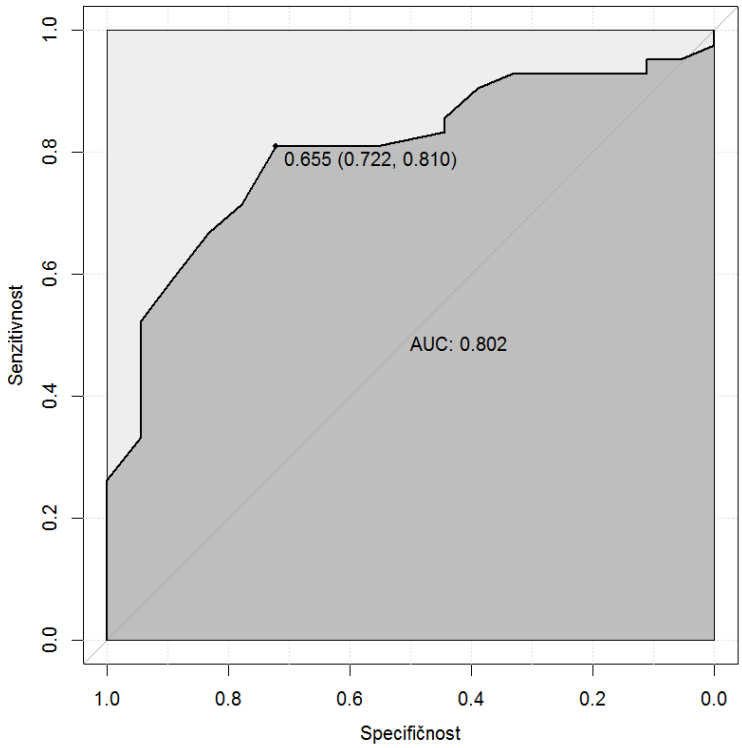
[a] AUC - Area Under the Curve; [b] SE - Standardna pogreška (Standard Error); [c] 95% CI – 95% granice pouzdanosti; [d] Z – Z vrijednost; [e] P vrijednost –izraženo u odnosu na AUC = 0,5



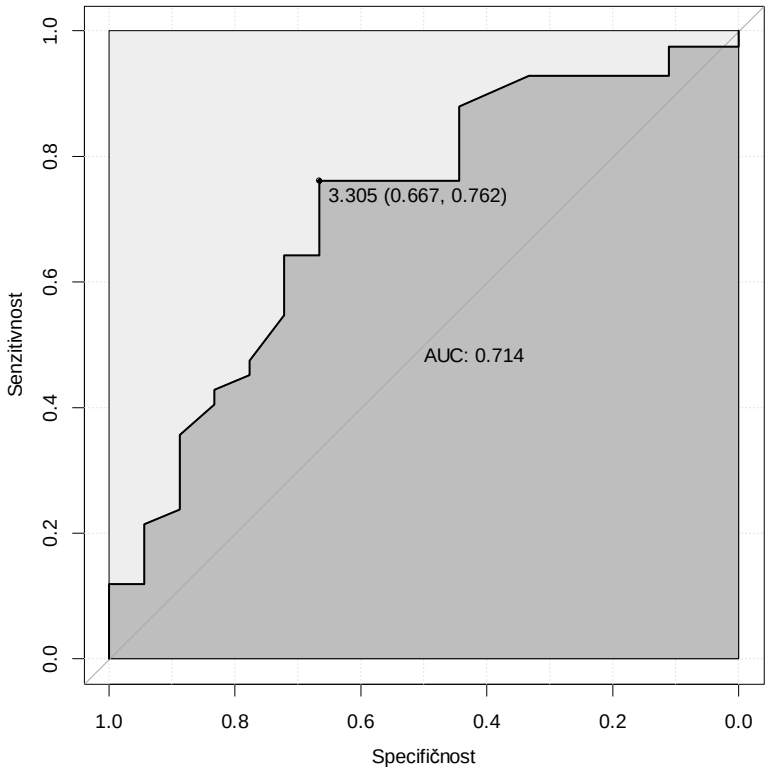
Slika 27. ROC krivulja za parametar C/U omjer. Prikazani su AUC, optimalni kriteriji, te senzitivnost i specifičnost odabranog kriterija.



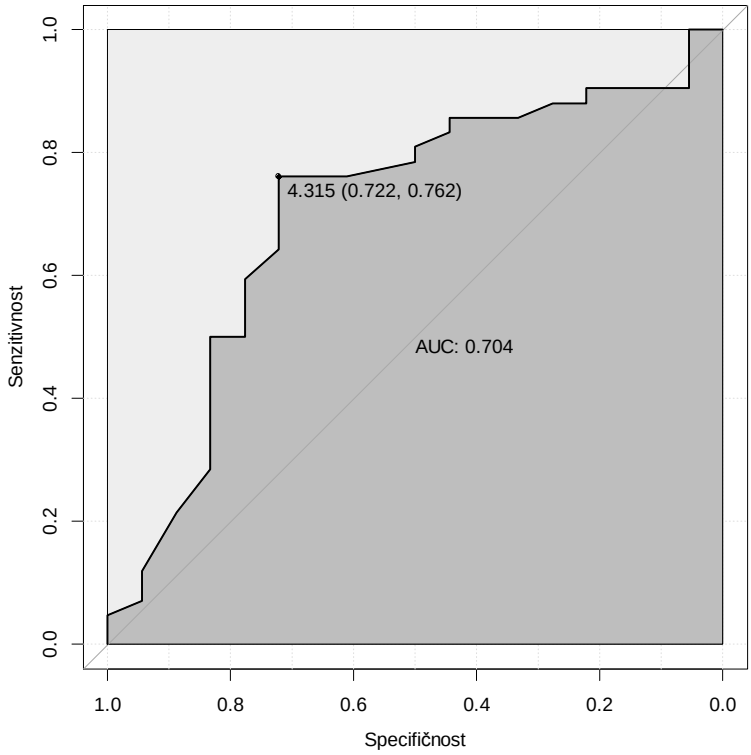
Slika 28. ROC krivulja za parametar tjelesna masa. Prikazani su AUC, optimalni kriteriji, te senzitivnost i specifičnost odabranog kriterija.



Slika 29. ROC krivulja za parametar URI. Prikazani su AUC, optimalni kriteriji, te senzitivnost i specifičnost odabranog kriterija.



Slika 30. ROC krivulja za parametar arterijski pO_2. Prikazani su AUC, optimalni kriteriji, te senzitivnost i specifičnost odabranog kriterija.



Slika 31. ROC krivulja za parametar venski pO_2. Prikazani su AUC, optimalni kriteriji, te senzitivnost i specifičnost odabranog kriterija.

4.7. Multivarijatna analiza čimbenika rizika za pojavu neurološkog odstupanja

Multivarijatna analiza međuodnosa promatranih varijabli s pojavom neurološkog odstupanja obavljena je uporabom klasifikacijskih programa. Novorođenčad je prema vrijednosti ATNAT-a podijeljena u dvije ciljne skupine: uredan nalaz (n = 18) i patološki nalaz (n = 42). Cilj analize je bio pronaći optimalnu kombinaciju prediktorskih varijabli koja s najvećom točnošću može razvrstati djecu u ciljne skupine. ROC analiza upućuje na C/U omjer kao najučinkovitiji prediktor neurološkog oštećenja po kriteriju senzitivosti i specifičnosti. Klasifikacijski programi koriste različiti kriterij, a to je optimizacija ukupnog postotka točno klasificiranih ispitanika.

4.7.1. Kriterij za procjenu učinkovitosti multivarijatne analize

Izgradnja multivarijatnih modela ima smisla samo ako kombinacija dvije ili više varijable daje bolju klasifikaciju od uporabe najjednostavnijih metoda. Zbog asimetrične veličine skupina odabran je *ZeroR* program koji utvrđuje kolika bi bila točnost klasifikacije ako bi sve ispitanike razvrstali u većinsku skupinu (djeca s neurološkim odstupanjima). Rezultati analize pomoću *ZeroR* programa su prikazani u tablici 19, iz koje je uočljivo da *a priori* razvrstavanje svih ispitanika u skupinu bolesnih daje točnost ukupne klasifikacije od 70%. Iz toga proizlazi da multivarijatni modeli moraju imati točnost klasifikacije veću od te vrijednosti kako bi imali znanstvenu opravdanost.

Tablica 19**.** Razultati klasifikacije pomoću *ZeroR* programa

Klasifikacijska matrica	**Točnost klasifikacije**
a b <-- klasificiran kao 42 0 | a = patološki nalaz 18 0 | b = normalni nalaz	70%

4.7.2. Rezultati analize rizičnih čimbenika uporabom klasifikacijskih programa

Klasifikacijski programi korišteni za analizu bili su: *rpart*, *party, Ridor*, *JRIP* i *J48*. Zbog različitih kriterija koje koriste za izgradnju klasifikacijskog algoritma predstavljaju različiti kut gledanja na isti problem, te omogućavaju bolji uvid u međuodnos analiziranih varijabli.

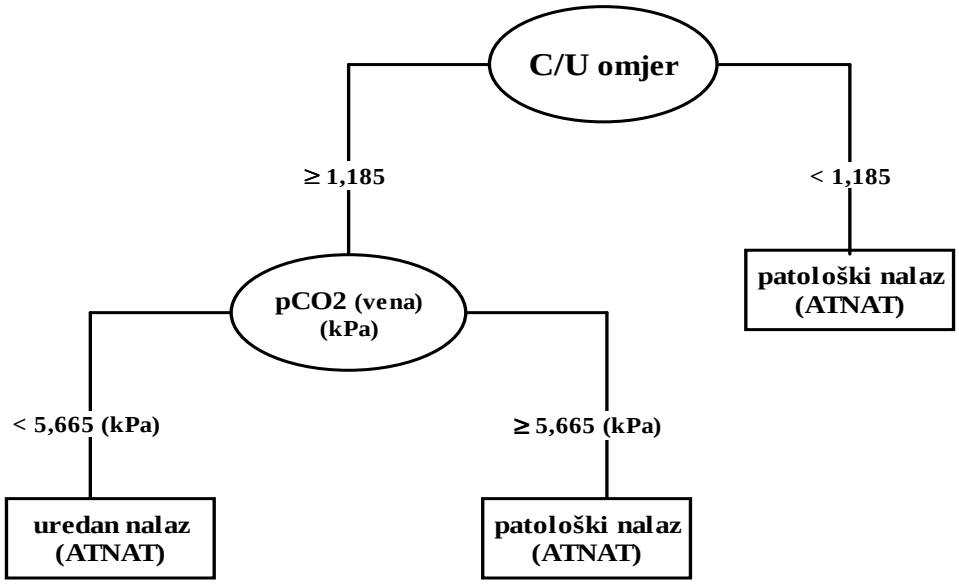
rpart

rpart program uporabom postupka zvanog rekurzivno particioniranje generira niz klasifikacijskih pravila, a koja se također mogu prikazati kao binarno stablo odluke. Primjenjen na ispitanike *rpart* je generirao tri klasifikacijska pravila (tablica 20 i slika 32).

Tablica 20. Rezultati klasifikacije uporabom *rpart* programa

Prvo pravilo	C/U omjer < 1,185 ATNAT[a] = patološki nalaz
Drugo pravilo	pCO_2 (vena) < 5,655 (kPa) ATNAT[a] = normalni nalaz
Treće pravilo	pCO_2 (vena) ≥ 5,655 (kPa) ATNAT[a] = patološki nalaz
Klasifikacijska matrica	a b <-- klasificiran kao 40 2 | a = patološki nalaz 6 12 | b = normalni nalaz
Ukupna točnost klasifikacije	86,67%

[a] neurološka procjena novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison (*Amiel-Tison neurological assessment at term*



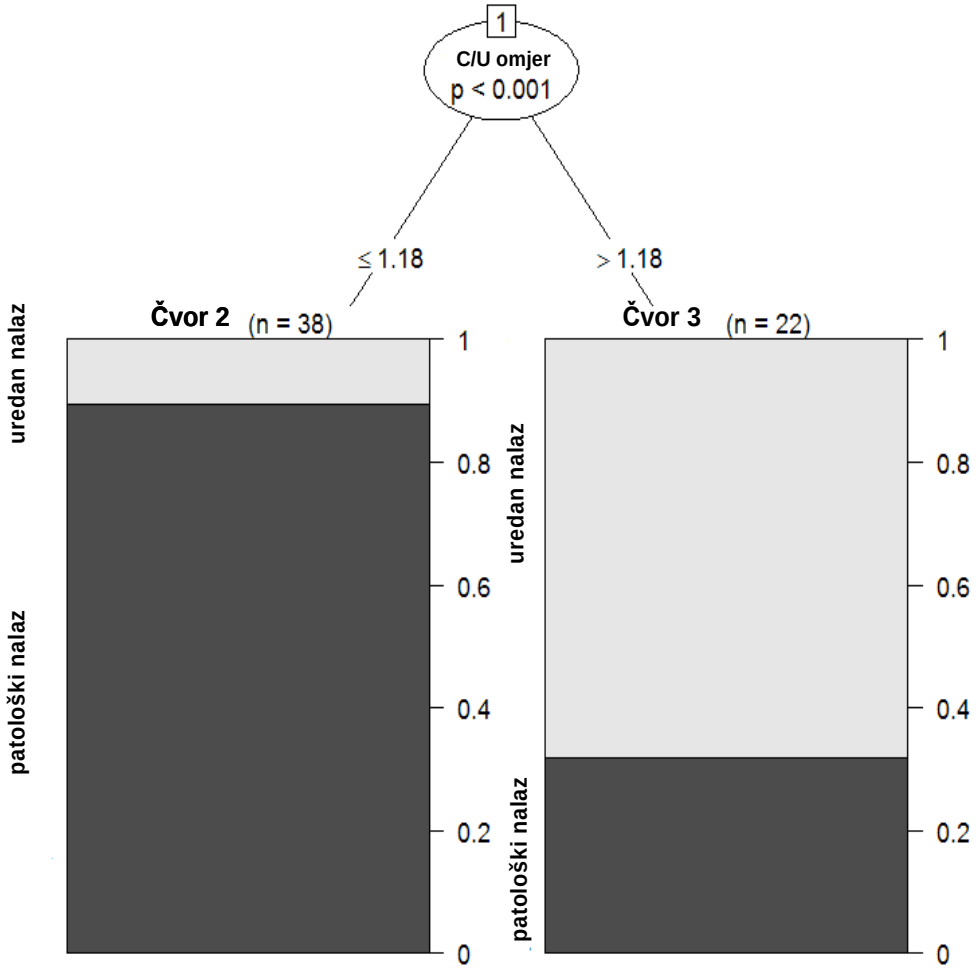
Slika 32. Rezultati analize pomoću *rpart* programa prikazani kao stablo odluke.

Prvo pravilo kaže da kod vrijednosti C/U omjera manjeg od 1,185 treba očekivati patološki nalaz ATNAT-a. Ovo pravilo obuhvaća 38 djece, od toga 34 s patološkim nalazom (89,5%), a 4 djeteta s normalnim nalazom ATNAT-a (10,5%). Drugo pravilo odnosi se na djecu koja nisu obuhvaćena prvim pravilom, a kojima je C/U omjer ≥1,185. Ovo pravilo kaže da kod vrijednosti venskog pCO_2 (kPa) manjih od 5,655 treba očekivati normalni

nalaz. Ovo pravilo obuhvaća 14 djece, od toga 12 s normalnim nalazom (85,7%) i 2 s patološkim (14,3%). Treće pravilo obuhvaća djecu koja nisu obuhvaćena s prva dva pravila, a kaže da kod vrijednosti $pCO_2 \geq 5{,}655$ treba očekivati patološki nalaz. Ovo pravilo obuhvaća 8 djece, od toga 6 s patološkim nalazom (75,0%), a 2 s normalnim (25,0%). Uz uporabu dvije varijable *rpart* postiže točnost klasifikacije od 86,67%, što je unapređenje od 16,67% u odnosu na točnost klasifikacije s *ZeroR*.

party

Analiza uporabom party klasifikatora izdvaja samo jedan parametar povezan s normalnim ili patološkim nalazom ATNAT-a, a to je C/U omjer. Vrijednosti ovog omjera veće od 1,18 upućuju na normalni nalaz, dok vrijednosti ≤1,18 upućuju na patološki nalaz ATNAT-a (slika 33).Učinkovitost klasifikacije pomoću party programa je 81,67%, što je 11,67% bolje od klasifikacije pomoću *ZeroR*.



Slika 33. Rezultati analize pomoću *party* programa prikazani kao stablo odluke.

Ridor

Ridor generira klasifikacijska pravila tako da prvo generira opće pravilo, a potom pravilo koja predstavlja iznimku od općeg pravila. Postupak se može dalje nastaviti generiranjem iznimke na iznimku, i tako dalje sve dok se ne iscrpi mogućnost unapređenja modela. Primjenjen na ispitanike program daje dva pravila (tablica 20). Prvo, općenito pravilo kaže da *a priori* treba očekivati patološki nalaz ATNAT-a. Pravilo je vrlo logično jer u studiji je 42 djeteta s patološkim nalazom i 18 djece s normalnim nalazom. Drugo pravilo je iznimka od općeg pravila, a kaže da kombinacija C/U omjera > 1,135, tjelesne mase veće od 2225 grama i venskog $pCO_2 \leq 5{,}26$ kPa upućuje da se radi o normalnom nalazu. Ovo pravilo izdvaja 10 djece. Detalji klasifikacijskog modela navedeni su u tablici 21. Uz uporabu tri varijable *Ridor* postiže točnost klasifikacije od 86,67%. To je poboljšanje klasifikacije od 16,67% u odnosu na *OneR*.

Tablica 21. Rezultati klasifikacije uporabom Ridor-a

Osnovno pravilo	ATNAT[a] = patološki nalaz
Iznimka	Ako je C/U omjer > 1,135, tjelesna masa > 2225 grama i pCO_2 (vena) ≤ 5,26 kPa onda ATNAT[a] = normalni nalaz
Klasifikacijska matrica	a b <-- klasificiran kao 42 0 | a = patološki nalaz 8 10 | b = normalni nalaz
Ukupna točnost klasifikacije	86,67%

[a] neurološka procjena novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison (*Amiel-Tison neurological assessment at term*)

JRIP

JRIP generira klasifikacijska pravila uporabom algoritma srodnog *Ridoru*, ali za razliku od *Ridora* koji forsira većinsku kategoriju, *JRIP* forsira pravila za ispravno razvrstavanje manjinske klase.

Poput *Ridora, JRIP* je generirao dva pravila. Prvo pravilo određuje manjinsku klasu, a to je u ovom primjeru normalni nalaz ATNAT-a. Ovo pravilo kaže da ako je C/U omjer ≥ 1,19, a pCO2 ≤ 5,65 (kPa) tada treba očekivati normalni nalaz ATNAT-a. Ovo pravilo obuhvaća 14 djece, od toga 12 ima uredan nalaz ATNAT-a (85,7%), a dvoje patološki nalaz (14,3%). Pravilo broj dva kaže da djecu koja nisu obuhvaćena ovim pravilom treba razvrstati u

kategoriju patološkog nalaza ATNAT-a. Ovo pravilo obuhvaća 46 djeteta, od toga 40 s patološkim nalazom ATNAT-a (87,0%), a 6 s urednim nalazom ATNAT-a (13,0%).

Detalji klasifikacijskog modela navedeni su u tablici 22. Uz uporabu dvije varijable *JRIP* postiže ukupnu točnost klasifikacije od 86,67%, uz unapređenje klasifikacije od 16,67% u odnosu na *ZeroR*.

Tablica 22. Rezultati klasifikacije uporabom JRIP-a

Prvo pravilo	Ako je C/U omjer ≥ 1,19 i pCO2 ≤ 5,65 (kPa) onda ATNAT[a] = normalni nalaz
Drugo pravilo	ATNAT[a] = patološki nalaz
Klasifikacijska matrica	a b <-- klasificiran kao 40 2 | a = patološki nalaz 6 12 | b = uredan nalaz
Ukupna točnost klasifikacije	86,67%

[a] neurološka procjena novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison (*Amiel-Tison neurological assessment at term*)

J48

J48 klasifikator je poboljšana verzija poznatog klasifikacijskog programa *C4.5*, koji poput *rpart-a* izgrađuje klasifikacijski algoritam koji se može prikazati kao skup pravila, odnosno kao stablo odluke.

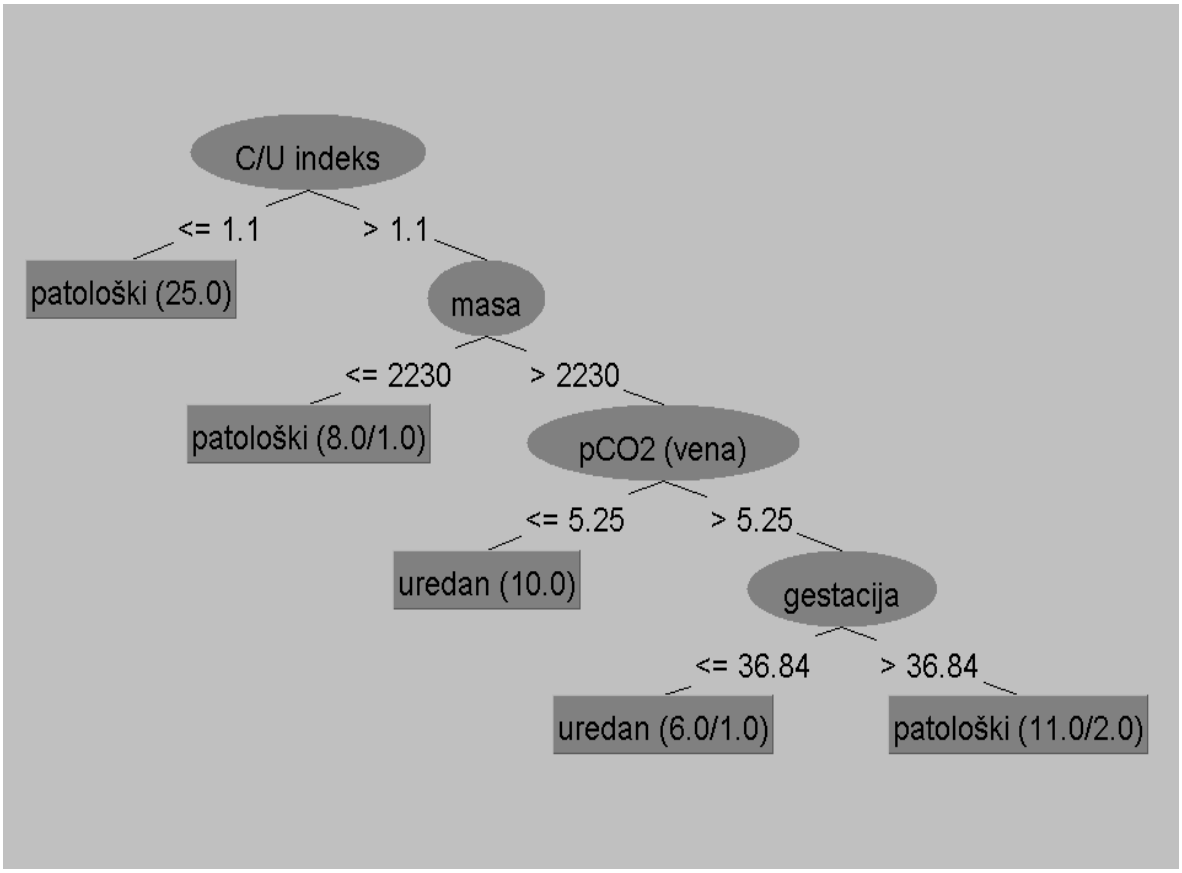
Rezultati dobijeni ovim programom prikazani su na oba načina iz dva razloga. Prvo, pravila omogućavaju usporedbu s drugim klasifikatorima, pogotovu onima koji izdvajaju samo klasifikacijska pravila, poput *Ridor*-a ili *JRIP*-a. Drugo, stablo odluke je prikazano radi lakše usporedbe s *rpart* i *party* programima. Osim toga, stablo odluke omogućava lakšu analizu informacijskog sadržaja pojedinih varijabli. Naime, *J48* koristi kompleksnu informatičku mjeru zvanu Gini indeks za izradu klasifikacijskog stabla, što nam omogućava da opišemo informacijski sadržaj pojedinih varijabli. Što je varijabla bliže polaznom čvoru stabla odluke to je njena informacijska vrijednost veća.

Klasifikacijska pravila konstruirana uporabom *J48* su prikazana u tablici 23, a stablo odluke na slici 34.

Tablica 23. Rezultati klasifikacije uporabom *J48* programa

Prvo pravilo	Ako je C/U omjer ≤ 1,1 onda ATNAT[a] = patološki nalaz (25.0)
Drugo pravilo	Ako je tjelesna masa > 2230 grama, pCO_2 (vena) > 5,25 kPa, a gestacijska dob > 36,84 tjedana onda ATNAT[a] = patološki nalaz (11.0/2.0)
Treće pravilo	Ako je tjelesna masa > 2230 grama onda ATNAT[a] = uredan nalaz (16.0/1.0)
Četvrto pravilo	ATNAT[a] = patološki nalaz (8.0/1.0)
Klasifikacijska matrica	a b <-- klasificiran kao 41 1 | a = patološki nalaz 3 15 | b = normalni nalaz
Ukupna točnost klasifikacije	93,33%

[a] neurološka procjena novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison (*Amiel-Tison neurological assessment at term*)



Slika 34. Rezultati analize pomoću *J48* programa prikazani kao stablo odluke.

Stablo odluke se može opisati na sljedeći način:

1. U prvom čvoru odluke promatra se vrijednost C/U omjera. Lijeva grana čvora kaže da ako je vrijednost C/U omjera ≤ 1,1 tada se radi o patološkom nalazu ATNAT-a. Ova grana obuhvaća 25 djece, od čega svih 25 doista imaju patološki nalaz.

2. Drugi čvor odluke odnosi se na djecu koja imaju vrijednost C/U omjera veću od 1,1, a zasniva se na porođajnoj masi. Lijeva grana ovog čvora kaže da kod djece s porođajnom masom ≤ 2230 grama treba očekivati patološki nalaz ATNAT-a. Ova grana obuhvaća 8 djece, 7 s patološkim nalazom i 1 dijete s urednim nalazom.

3. Treći čvor odluke odnosi se na djecu koja imaju C/U omjer veći od 1,1 i porođajnu masu veću od 2230 grama, a zasniva se na venskom pCO_2. Lijeva grana ovog čvora upućuje da kod djece s $pCO_2 \leq 5{,}25$ kPa treba očekivati uredan nalaz ATNAT-a. Ova grana obuhvaća 10 djece, a sva doista imaju uredan nalaz.

4. Četvrti čvor odluke obuhvaća djecu koja imaju C/U omjer veći od 1,1, porođajnu masu veću od 2230 grama i venski pCO_2 veći od 5,25 kPa. Lijeva grana ovog čvora ukazuje da ako se radi o gestacijskoj dobi postavljanja dijagnoze IUGR-a ≤ 36,84 tjedna treba očekivati uredan nalaz ATNAT-a. Ova grana obuhvaća 6 djece, od toga 5 s urednim, a 1 dijete s patološkim nalazom. Desna grana ovog čvora kaže da ako se radi o gestacijskoj dobi > 36,84 tjedna treba očekivati patološki nalaz ATNAT-a. Ova grana obuhvaća 11 djece, 9 s patološkim nalazom i 2 djeteta s urednim nalazom.

Ukupna točnost klasifikacije pomoću J48 programa iznosi visokih 93,33%, što u odnosu na ZeroR program iznosi unapređenje od 23,33%.

4.7.3. Sažetak rezultata multivarijatne analize

Usporedba rezultata upućuje da se zaključci najjednostavnijeg modela (*ZeroR* program) koji forsira većinsku klasu mogu unaprijediti uporabom različitih kompleksnijih klasifikacijskih programa za 11,67 do 23,33%. To je dovoljno unapređenje da opravda njihovu uporabu (tablica 24). Od pet klasifikatora jedan (*party*) koristi samo C/U omjer, a dva klasifikatora koriste kombinaciju C/U omjera i venskog pCO_2 (*rpart*, *JRIP*). Jedan klasifikator (Ridor) koristi kombinaciju tri varijable: C/U omjera, porođajne mase i venskog pCO_2. Najkompleksniji je rezultat analize pomoću J48 programa koji koristi četiri

varijable: C/U omjer, porođajnu masu, venski pCO_2 i gestacijsku dob postavljanja dijagnoze IUGR-a.

Svi klasifikatori se slažu u tome da na prvo mjesto stavljaju C/U omjer kao najznačajniju varijablu za predikciju neurološkog ishoda po ATNAT-u. J48 klasifikator upućuje da poslije C/U omjera porođajna masa, venski pCO2 i gestacijska dob postavljanja dijagnoze također posjeduju određeni informacijski sadržaj, i to redoslijedom kojim su navedeni. Najveći postotak ispravno klasificiranih ispitanika (93,33%) se postiže upravo uporabom najkompleksnijeg klasifikatora, što upućuje da se dodatne varijable ne smiju ispustiti iz prediktivnih modela neurološkog ishoda kod IUGR-a.

Tablica 24. Usporedba rezultata multivarijatne analize rizičnih čimbenika uporabom klasifikacijskih programa

Klasifikator	**Izdvojene varijable**	**Točnost klasifikacije**
ZeroR		70,00%
rpart	C/U omjer pCO_2 (vena)	86,67%
party	C/U omjer	81,67%
Ridor	C/U omjer Porođajna masa (g) Venski pCO_2 (kPa)	86,67%
JRIP	C/U omjer	86,67%
J48	C/U omjer Porođajna masa (g) Venski pCO_2 (kPa) Gestacijska dob postavljanja dijagnoze	93,33%

5. Rasprava

Intrauterini uvjeti fetalnog rasta i razvoja, stanje djeteta tijekom poroda, te događaji u neposrednom postporođajnom razodblju međusobno su povezani i imaju značajan utjecaj na kasniji zdravstveni status djeteta. Međutim, dosada još nisu jasno utvrđeni testovi koji na precizan način povezuju uvjete i zbivanja tijekom ovih razdoblja dajući im prognostičko značenje za rani, ali i kasni razvojni ishod.

Različiti parametri se koriste u procjeni djetetovog statusa po porodu: od antropometrijskih (tjelesna masa, opseg glave, debljina kožnog nabora), preko biokemijskih (acido-bazni status iz pupkovine), do kliničkih (Apgar bodovni sustav, potreba za intenzivnom skrbi). To su ujedno i najčešće korišteni pokazatelji ishoda kompliciranih trudnoća, odnosno pokazatelji učinkovitosti određenih metoda nadzora ili zahvata tijekom trudnoće [114].

Značaj odstupanja pojedinih parametara u predikciji neposrednog postporođajnog ishoda, kao i dugoročnog razvoja proučavan je kroz rane studije. Ovisno o rezultatima mijenjao se i stav struke o prognostičkoj važnosti pojedinog patološkog kriterija. Primjerice, unatoč korisnim informacijama o djetetovoj vitalnosti po porodu temeljem Apgar bodovnog sustava (ocjena srčane akcije, disanja, boje, tonusa i refleksne podražljivosti), njegovo značenje u procjeni rizika ranih neonatalnih komplikacija, ali i dugoročnog razvojnog ishoda po raznim studijama pokazuje veliku varijabilnost. Dokazalo se, naime, da niska vrijednost bodova na ljestvici po Apgarovoj nije pouzdana u predikciji ranih i kasnih posljedica kada se kliničko stanje djeteta brzo popravi [115, 116].

Nadalje, pojedini klinički parametri, poput potrebe za intenzivnom skrbi, podložni su velikim varijacijama zbog neujednačenosti kriterija prijama u jedinice intenzivnog liječenja, a koji se značajno razlikuju kako na lokalnoj tako i na globalnoj razini. Tako će, primjerice, novorođenče dijabetične majke negdje biti primljeno na odjel intenzivne skrbi radi nadzora, a negdje ne. Navedena različitost u kriterijima može znatno otežati analizu povezanosti boravka u jedinicama intenzivnog liječenja i dugoročnog ishoda ove djece. Zato se zbog preciznijeg definiranja stanja vitalne ugroženosti s potrebom intenzivne skrbi preporuča koristiti različite bodovne sustave poput *Clinical Risk Index for Babies* (CRIB) [117].

Preciziranje povezanosti između pojedinih parametara procjene djetetovog stanja i posljedičnog ishoda nužno je ne samo radi donošenja optimalnih kliničkih odluka nego i

zbog savjetovanja roditelja djece kod koje su nađena odstupanja. Naime, većina roditelja želi biti informirana već tijekom novorođenačkog perioda o očekivanom neurorazvojnom ishodu svoje djece, što za kliničara-neonatologa predstavlja osobito odgovoran i zahtjevan zadatak.

5.1.Biometrijski parametri i neurološki ishod

Do spoznaja o važnosti optimalne porođajne mase za normalan neurološki razvoj došlo se temeljem epidemioloških studija. Osobito se to odnosi na studije cerebralne paralize čija se incidencija unatoč unaprijeđenju metoda prenatalne i perinatalne skrbi nije značajnije promijenila već desetljećima, te iznosi oko 2 na 1000 živorođene djece [118]. Pri tome, preživljavanje djece izrazito niskih gestacija nije dovelo do očekivanog porasta incidencije cerebralne paralize u općoj populaciji. I dalje, više od polovine primjera ovog neurološkog oštećenja otpada na terminsku djecu [119]. Tražeći čimbenike rizika u ovoj populaciji došlo se do porođajne mase kao značajnog prediktora neurološkog ishoda [120]. Većina starijih epidemioloških studija koje nalaze da djeca s niskom porođajnom masom (< 2500 g) imaju povećani rizik neurološkog oštećenja nisu uzimale u obzir utjecaj gestacijske dobi. Poznato je, međutim, da djeca rođena s niskom porođajnom masom mogu biti: (a) optimalnog rasta, no rođena prije vremena; (b) prelagana za gestaciju, no rođena na termin (malena za gestaciju); (c) prelagana i prerano rođena; (d) preteška za gestaciju, no rođena prerano. Budući svaka od ovih okolnosti može imati različite implikacije na neurorazvojni ishod, novije studije koriste se isključivo fetalnim standardima rasta prema gestacijskoj dobi [121].

Istražujući odnos porođajne mase, gestacije i težine neurološkog oštećenja, Glinianaia i suradnici su došli do zaključka da najbolju prognozu za razvoj odnosno najmanji rizik cerebralne paralize imaju djeca koja su nešto teža od prosjeka za svoju gestaciju i spol. Čini se da je optimalna porođajna masa za najbolji neurorazvojni ishod oko jedne standardne devijacije iznad prosječne za dob. Suprotno, djeca koja su ili prelagana ili preteška u odnosu na optimalnu porođajnu masu imaju progresivno povećani rizik za cerebralnu paralizu, u svim gestacijama [122]. U švedskoj populacijskoj studiji koja je obuhvatila 334 djeteta s dijagnozom cerebralne paralize kao najznačajniji čimbenik rizika utvrđena je redukcija porođajne mase. Pri tome rizik za razvoj cerebralne paralize ovisi o stupnju težine zastoja u rastu: terminska djeca porođajne mase ispod 1.centile imaju pet do sedam puta veći rizik trajnog neurološkog oštećenja od djece normalnog rasta.

Zanimljiva je i distribucija cerebralne paralize prema gestacijskoj dobi kod poroda: svega 26,6% iz ispitivane skupine rođeno je prije 34. tjedna gestacije, 8,1% je rođeno u kasnim predterminskim tjednima (34-36 tjedana), dok je 66% rođeno u terminu (≥37 tjedana) [123]. Navedeni rezultati povezanosti rizika cerebralne paralize i gestacijske dobi usporedivi su s nekolicinom sličnih studija. Pokazalo se da je odnos niske mase i rizika za cerebralnu paralizu u izrazito nezrele djece (ispod 32.tjedna gestacije) manje jasan. Naime, rizici novorođenačkih komplikacija i mortaliteta u ove djece su vrlo visoki, te je nezavisni utjecaj neadekvatnog fetalnog rasta na neurološki ishod teže procjenjiv [120].

Nadalje, epidemiološke studije su pokazale da djeca sa IUGR-om pokazuju i specifičan profil kognitivnih i psiholoških poteškoća u školskoj dobi, što ima za posljedicu niža obrazovna postignuća [124]. Istraživanja na animalnim modelima dokazuju smanjenu sposobnost učenja jedinki sa IUGR-om, a patohistološkom analizom se u njih otkriva smanjena gustoća neurona u korteksu mozga [125]. Prospektivna studija devetogodišnjeg praćenja djece s kasnim zastojem u rastu definira specifičan neuropsihološki profil ove djece u školskoj dobi. On je obilježen malim, no značajnim sniženjem kvocijenta inteligencije, poteškoćama u kreativnom rješavanju problema, smetnjama pažnje i pamćenja, poteškoćama u izvršnom funkcioniranju, smanjenom sposobnošću vizuomotoričke organizacije, te neadekvatnim govornim vještinam u odnosu na djecu normalnog rasta [36]. Štoviše, neadekvatan fetalni rast se sve više spominje kao jedan od mogućih čimbenika rizika za pojavu infantilnog autizma [126].

U navedenim studijama ispitanici su uključivani isključivo po kriteriju biometrijskih parametara bez obzira na njihov neurološki status po porodu. Općenito, rani neurološki ishod djece s IUGR-om predmet je istraživanja malobrojnih, uglavnom ultrazvučnih studija. Padilla–Gomez i suradnici su uspoređivali učestalost triju vrsta ultrazvučnih lezija mozga (prolazne periventrikularne hiperehogenosti, periventrikularne leukomalacije i krvarenja) u djece s dijagnozom ranog IUGR-a (prije 34.tjedna gestacije) u odnosu na djecu normalnog rasta. U djece s IUGR-om je nađena povećana incidencija lezija bijele tvari mozga, dok se incidencija hemoragičnih lezija nije razlikovala između dviju ispitivanih skupina [59]. Rocha i suradnici su istražujući perinatalni ishod kasne predterminske djece (34-37 tjedana) s IUGR-om našli povećanu incidenciju hemoragičnih lezija mozga blažeg stupnja u ove djece u odnosu na onu normalnog rasta, te zaključuju da je IUGR u kasnijoj gestaciji čimbenik rizika za blaga moždana krvarenja [68].

Kriterij mase je bio temeljni kriterij uključivanja ispitanika u našu studiju. Deskriptivnom statistikom dobivena je prosječna vrijednost porođajne mase od 2268,8 ± 315,77 g ($\bar{x}$ ± SD) u djece uključene u studiju, bez statistički značajne razlike po spolu. Prema gestacijskim tjednima utvrđivanja dijagnoze radilo se o homogenoj skupini: u 53 ispitanika (88,4%) dijagnoza je utvrđena nakon 34. tjedna gestacije, a interkvartilni raspon (Q3 - Q1) pokazuje da je u polovine ispitanika zastoj utvrđen unutar dva gestacijska tjedna (37,7 do 35,7 tjedana) (tablica 6). Premda je nađena statistički značajna razlika u gestaciji između djece s patološkim i urednim nalazom ultrazvuka (tablica 10) ona nema praktični značaj jer se radi o svega nekoliko dana, što je s kliničkog stajališta zanemarivo. Grafički prikaz usporedbe gestacijske dobi i ultrazvučnog nalaza (slika 3) govori u prilog tome jer pokazuje veliko preklapanje dviju skupina, što umanjuje mogućnost predikcije patološkog nalaza ultrazvuka po kriteriju gestacijske dobi postavljanja dijagnoze IUGR-a.

Najzastupljene ultrazvučne lezije su bila blaga krvarenja (1. i 2.stupnja) koja su nađena u 19 djece (31,1%) što bi bilo u skladu s rezultatima prethodno citiranog istraživanja [66]. Niska incidencija PVL-a i zastupljenost blagih stupnjeva ovog oštećenja odgovaraju patofiziološkim osobitostima kasnog zastoja u kojeg je hipoksemična hipoksija uobičajeno blaga, pa su i posljedice ovakvog stanja (u smislu ultrazvučnih lezija) blaže. Dokazana je statistički signifikantna razlika u porođajnoj masi između djece s urednim i patološkim nalazom ultrazvuka. U skupini djece s urednim nalazom porođajna masa je bila 2433,6 ± 241,92 g ($\bar{x}$ ± SD), a u skupini s patološkim nalazom 2124,7 ± 304,69 g ($\bar{x}$ ± SD), što znači da su djeca s ultrazvučnim lezijama mozga bila u prosjeku oko 300 g lakša odnosno da su imala oko 12% manju porođajnu masu u odnosu na djecu urednog nalaza (tablica 10). Analiza prema vrsti ultrazvučnih lezija nije pokazala razliku u prosječnoj masi djece s PIVH-om (2106,5 ± 319,28 g, $\bar{x}$ ± SD) i PVL-om (2171,1 ± 275,75 g, $\bar{x}$ ± SD), dok je statistička značajnost dokazana za obje skupine u odnosu na skupinu djece s urednim nalazom (tablica 12). Grafički prikaz usporedbe tjelesne mase i pojedinih kategorija ultrazvučnog nalaza također pokazuje velika preklapanja između pojedinih skupina. Osobito velika raspršenost rezultata se nalazi u skupini s PVL-om, što bez obzira na dobivenu statističku značajnost, u praktičnom smislu znači da je porođajna masa kriterij koji se ne može jednoznačno povezati s određenom vrstom ultrazvučnih lezija mozga (slika 6). Tako, primjerice, djeca s porođajnom masom u rasponu od 2000-2200 g mogu imati uredan nalaz, ali i PVL odnosno PIVH.

Analizom odnosa neurološkog ishoda po ATNAT nalazu i porođajne mase nađena je statistički značajna razlika u ovom parametru između djece s urednim i patološkim nalazom. Djeca s neurološkim odstupanjem su također imala nižu porođajnu masu (2174,0 ± 308,2 g, $\bar{x}$ ± SD) u odnosu na onu normalnog statusa (2490,0 ± 207,2 g, $\bar{x}$ ± SD) (tablica 14, slika 17). Težina neuroloških odstupanja u skladu je sa smanjenjem porođajne mase (tablica 16). Ako porođajna masa odražava stupanj posteljične insuficijencije, onda je očekivano da niža masa znači teži stupanj insuficijencije i/ili njezino dulje trajanje, te bi u tom smislu i stupanj neurološkog oštećenja trebao biti veći kod značajnije redukcije tjelesne mase. Ipak, u skupini istraživane djece razlike u prosječnoj masi djece s umjerenim i blagim odstupanjima su minimalna, a grafički prikaz odnosa mase i ATNAT nalaza pokazuje dosta veliko preklapanje ovih dviju skupina (slika 18). Zaključujemo, dakle, da masa ima prediktivnu vrijednost u procjeni rizika patološkog ATNAT nalaza, ali ne i stupnja težine neurološkog oštećenja po ovom nalazu. Odsustvo teških neuroloških odstupanja je očekivano s obzirom de se radilo o kasnom, blažem tipu zastoja u rastu što je uostalom vidljivo i po prosječnim vrijednostima porođajne mase.

Rijetke studije neurološkog ishoda po ATNAT-u u djece s IUGR-om potvrđuju čestu prisutnost neuroloških odstupanja. U studiji Goselin i suradnika istraživan je neurološki ishod 72 djece iz trudnoća kompliciranih insuficijencijom posteljice (povišen URI), gestacijske dobi 29-39 tjedana. Među ispitanicima je bilo 36 djece s IUGR-om definiranog porođajnom masom za 2 standardne devijacije ispod aritmetičke sredine za gestaciju. Neurološka odstupanja blažeg stupnja (tzv. minorni neurološki znaci) utvrđeni su u 23 ispitanika (63,8%), a njihova prosječna porođajna masa je bila statistički značajno niža u odnosu na djecu bez odstupanja [102].

Oba kriterija procjene ranog neurološkog ishoda potvrdila su porođajnu masu kao značajan čimbenik rizika za pojavu neurološkog odstupanja, potvrđujući povezanost ovog temeljnog kliničkog pokazatelja zastoja u rastu s neurološkim oštećenjem. No, razlika u masi između djece s normalnim i patološkim nalazom naglašenija je kod ATNAT-a nego kod ultrazvučnog nalaza, što kliničkoj procjeni daje veću značajnost nego ultrazvučnom pregledu. Pomoću ROC analize dobivena je vrijednost porođajne mase od 2350 g kao kriterij koji razvrstava djecu s urednim odnosno patološkim ranim neurološkim ishodom po ATNAT-u (tablica 18). Vjerojatnost da će korištenjem ovog kriterija u slučajno odabranom uzorku ispitanici biti pravilno razvrstani iznosi visokih 81,2% (slika 28).

Senzitivnost od 76,2% i specifičnost od 77,8% potvrđuje značajnu prediktivnu vrijednost porođajne mase za rano neurološko odstupanje po ATNAT-u.

Opseg glave se nije pokazao značajnim čimbenikom rizika za neurološko odstupanje, niti po ultrazvučnoj procjeni niti po ATNAT-u. Ovo je očekivano s obzirom na karakteristike ispitivane populacije: kasne zastoje u rastu karakterizira asimetričan rast (disproporcionalna glava u odnosu na mršavo tijelo). Niti jedno dijete nije imalo opseg glave ispod 10. centile za gestaciju. Prema rezultatima deskriptivne statistike srednja vrijednost opsega glave u naših ispitanika iznosila je 32,03 ± 1,15cm (tablica 6), što je za kategoriju kasnog zastoja (34.-41. tjedan) u rasponu normalnih vrijednosti po korištenim centilnim krivuljama rasta (15.-50. centila).

5.2. Biokemijski parametri posteljične funkcije i neurološki ishod

Opskrba kisikom, te odstranjivanje CO_2 i metaboličkih produkata od strane posteljice omogućava fetusu održavanje normalnog acido-baznog statusa unutar uskog raspona normalnih vrijednosti. Poremećaji ovih procesa vode u acidozu fetusa. Premda nema univerzalno prihvaćenog stava o kriterijima definiranja pojedinih vrsta acidoze, povišeni parcijalni tlak ugljikovog dioksida se najčešće smatra glavnim obilježjem respiracijske, sniženi bikarbonati metaboličke, a njihova kombinacija miješane acidoze [127]. Kod IUGR-a, respiratorna acidoza se razvija u ranim stadijima smanjene opskrbe fetusa krvlju: dolazi do hipoksemije i hiperkapnije koje vode u smanjenje pH. S pogoršanjem insuficijencije i/ili njezinim duljim trajanjem razvija se metabolička acidoza [30, 31].

Prisustvo acidoze kod poroda općenito se smatra standardom za dijagnozu fetalnog distresa. Većina studija smatra arterijske parametre acido-baznog statusa (poglavito pH) mjerodavnijim u procjeni rizika neonatalnih komplikacija i dugoročnih posljedica od venskih parametara. Povezanost između acidoze i novorođenačkog morbiditeta , osobito neurološkog oštećenja, dobro je poznata i ovisi o težini i trajanju acidoze [128]. Međutim, literaturna izvješća se ne slažu oko toga koja je vrijednost arterijskog pH ona koju treba smatrati abnormalnom. Prema jednima, vrijednosti ispod 7,20 treba smatrati patološkim, po drugima je to raspon od 7,11-7,20 [129]. Još je više neslaganja oko toga koja pH vrijednost korelira sa nepovoljnim ranim neurološkim ishodom, pa se tako spominju pH vrijednosti od 7,15, 7,10 ili 7,05. To prije svega ovisi o različitim parametrima ishoda koji se uzimaju kao kriterij značajnosti neurološkog oštećenja [130]. Primjerice, u studiji Goldabera i suradnika istraživana je povezanost između pupčane arterijske acidoze i

pojave novorođenačkih konvulzija u skupini od 3506 terminske djece s pH vrijednošću manjom od 7,20. Dokazano je da je granična vrijednost arterijskog pH 7,00 ona kod koje je povećan rizik pojave konvulzija, te se može smatrati patološkom acidozom [131]. U studiji Williamsa i suradnika također je nađeno da je arterijski pH < 7,00 najbolji neovisni prediktor pojave novorođenačkih konvulzija. Čak štoviše, pH < 7,00 se povezuje s povećanim rizikom kasnih neuroloških posljedica, osobito cerebralne paralize [132, 133]. Međutim, dokazalo se da oko 1% vitalne novorođenčadi ima arterijsku acidozu (pH < 7,10) kod poroda bez ikakvih kliničkih neuroloških simptoma. Isto tako je poznato da je incidencija cerebralne paralize oko 0,2% u djece rođene bez ikakvih kliničkih odstupanja, neovisno o nalazu pH [134]. Dakle, jednoznačna predikcija neurološkog ishoda temeljena na jednom parametru (u ovom primjeru na arterijskom pH) nije pouzdana.

U sveukupnoj populaciji naših ispitanika srednje vrijednosti arterijskog i venskog pH, te plinova u krvi pupkovine bili su na donjoj granici normalnih vrijednosti prema kriterijima ranije citiranih studija (tablica 6). Niti jedno dijete nije imalo arterijski pH ispod 7,00 (najniža vrijednost 7,06), dakle nije bilo u teškoj acidozi. Ovi rezultati su očekivani s obzirom da je u kasnog zastoja u rastu insuficijencija posteljice blažeg stupnja, a fetalno stanje kompenzirano, pa su i biokemijski parametri acido-baznog statusa neznačajno poremećeni. Studije koje su proučavale odnos redistribucijskih promjena fetalne cirkulacije i acidobaznog statusa pupkovine pokazuju da efekt poštede mozga ne korelira sa značajnijim odstupanjima u pO_2, pCO_2 i pH pupčane arterije i vene, upućujući na zaključak da fetus može održavati ove parametre unutar normalnog raspona tijekom relativno dugog vremena kronične hipoksije [135, 136]. Stoga po ovim autorima pH i plinovi u krvi pupkovine nisu reprezentativni marker stanja novorođenčadi iz trudnoća kompliciranih kroničnom hipoksijom [137].

Drugačija slika se dobiva usporedbom ovih parametara između skupine djece s urednim i patološkim nalazom ultrazvuka mozga. Naime, u skupini djece s patološkim nalazom nađena je niža vrijednost venskog pO_2 i pH u odnosu na djecu urednog nalaza, što ukazuje na neadekvatni oksigenacijski kapacitet posteljice, dok niže vrijednosti arterijskog pH (premda ne ispod 7,20) možemo smatrati pokazateljem suptilne, subkliničke fetalne acidoze (tablica 10). To navodi na zaključak da i ovako blagi poremećaji acido-bazne ravnoteže mogu dovesti do nastanka lezija mozga, a dobivene srednje vrijednosti statistički signifikantnih parametara (venski pO_2 3,57 kPa; venski pH 7,29; arterijski pH 7,22) treba smatrati prediktorima nepovoljnog ranog neurološkog ishoda po kriteriju ultrazvučnog

nalaza mozga. Pri tome treba uzeti u obzir da prema *P* vrijednosti multivarijatnog permutacijskog testa najveću statističku značajnost ima venski pO_2, a grafički prikaz potvrđuje njegovu praktičnu primjenjivost (slika 7). Ostala dva parametra (venski i arterijski pH) imaju manju statističku značajnost i praktičnu primjenjivost, što se ponajbolje vidi po velikom preklapanju skupina urednog i patološkog nalaza u grafičkom prikazu odnosa ultrazvuka i ovih parametara acido-baznog statusa (slike 9 i 11). Literaturna izviješća uglavnom navode korelaciju sniženog pH pupkovine (poglavito arterijskog) i patološkog ultrazvučnog nalaza [128].

Analiza parametara acido-baznog statusa prema vrsti ultrazvučnih lezija pokazuje da djeca s PVL-om imaju patološke sve venske parametre (pO_2 3,48 ± 0,69 kPa; pCO_2 6,63 ± 0,83 kPa; pH 7,25 ± 0,03) i arterijski pH (7,16 ± 0,06). Svi su rezultati izraženi kao $\bar{x}$ ± SD (tablica 12). Grafički prikaz potvrđuje prediktivnu vrijednost ovih parametara za pojavu hipoksičnih oštećenja mozga po ultrazvučnom nalazu (slike 4, 8, 10 i 12). Ovakvi rezultati upućuju na zaključak da je za nastanak PVL-a potreban takav stupanj posteljične insuficijencije koji dovodi do fetalne acidoze, te da i sasvim blaga acidoza može rezultirati razvojem ovakvih lezija mozga. Za razliku od toga, hemoragične lezije znatno slabije koreliraju s poremećajima acido-baznog statusa: jedino se venski pO_2 pokazao statistički značajno nižim u ove djece u odnosu na onu normalnog ultrazvučnog nalaza (tablica 12, slika 8).

Analiza odnosa patološkog nalaza ATNAT-a i parametara acido-baznog statusa pokazuje međuodnos nižih vrijednosti pO_2, kako venskog tako i arterijskog s neurološkim odstupanjima (tablica 14, slike 19 i 21). Pri tome je važno naglasiti da premda statistički signifikantno niže, vrijednosti ovih parametara se nalaze u rasponu granica normalnih vrijednosti prema recentnim studijama. Ovakav rezultat navodi na zaključak da se neurološko odstupanje po ATNAT-u može otkriti i u djece bez značajnijih poremećaja acido-baznog statusa.

Analizom po stupnjevima neurološkog odstupanja dobivena je signifikantna razlika pO_2 arterije i vene samo u skupini djece s umjerenim odstupanjem (ATNAT 1b), dok se skupina s blagim odstupanjem (ATNAT 1a) nije razlikovala niti po jednom parametru acido-baznog statusa prema djeci urednog ATNAT nalaza (tablica 16, slike 20 i 22). ROC analiza je definirala graničnu vrijednost arterijskog pO_2 od 3,3 kPa kao onu koja ukazuje na neurološko odstupanje po ATNAT-u, s vjerojatnošću pravilnog razvrstavanja slučajno odabranih ispitanika prema ovom kriteriju od 71,4% (tablica 18). Specifičnost i

senzitivnost ovog kriterija temeljem iste analize nije se pokazala osobito visokom (66,7% odnosno 76,2%) u odnosu na druge nalaze (slika 30). Podjednaku prognostičku vrijednost temeljem ROC analize ima i venski pO_2 za koji je dobivena granična vrijednost od 4,30 kPa. Pouzdanost pravilnog probira djece s neurološkim odstupanjem ili bez njega temeljem ovog kriterija iznosi svega 70,4% (tablica 18), uz specifičnost od 72,2% i senzitivnost od 76,2% (slika 31).

Zanimljivo je da se u analizi neurološkog ishoda po ATNAT-u pH pupkovine (kako venski tako i arterijski) nije pokazao statistički signifikatnim parametrom. Ako se vrijednost arterijskog pH uzima kao kriterij fetalne acidoze onda iz toga zaključujemo da se neurološko odstupanje može razviti i u djece koja imaju održane hemodinamske kompenzacijske mehanizme, odnosno i u tako blagih poremećaja koji se ne odražavaju značajnije na acido-bazne parametre pupkovine. U tom smislu se klinički neurološki pregled pokazao senzitivnijim od ultrazvučnog u otkrivanju suptilnih neuroloških abnormalnosti koje i jesu karakteristične za kasni IUGR.

5.3. Doplerski parametri i neurološki ishod

Brojna istraživanja nalaze poveznicu između doplerskih ultrazvučnih abnormalnosti i neurorazvojnih rizika u djece s IUGR-om [32, 40, 41]. Pojedinačni doplerski indeksi, njihovi međusobni omjeri ili međuodnosi po raznim studijama imaju različitu prognostičku vrijednost [44, 49, 102].

5.3.1.Doplerski ultrazvuk pupčane arterije i neurološki ishod

U rutinskom kliničkom praćenju fetalnog zastoja u rastu pojava abnormalnih protoka u pupčanoj arteriji obično je „znak za uzbunu“ jer ukazuje na stanje napredujuće posteljične insuficijencije. Kliničke studije potvrđuju važnost praćenja doplerskih indeksa pupčane arterije u predikciji ranog novorođenačkog ishoda: patološki nalazi upućuju na povećani rizik novorođenačkog morbiditeta, ali i mortaliteta [32, 138]. Međutim, dok se doplerski ultrazvuk pupčane arterije uspješno koristi u predikciji rizika perinatalnog morbiditeta i neurološkog ishoda u ranim zastojima u rastu, njegova prediktivna vrijednost u kasnim zastojima nije tako jasna. Naime, kako doplerske abnormalnosti arterijskog pupčanog protoka nisu tako prominentno obilježje kasnih zastoja tako je i predikcija ishoda samo na temelju praćenja ovog parametra manje pouzdana [139]. Štoviše, doplerski protoci u pupčanoj arteriji često su normalni u zastoja koji se javljaju u kasnoj gestaciji. Činjenica da

ova djeca ipak mogu imati neurorazvojna odstupanja pokazuje da normalan protok kroz pupčanu arteriju nije prediktor optimalnog neurorazvojnog ishoda. Studija Figuerasa i suradnika potvrdila je da djeca sa IUGR-om u trećem tromjesečju trudnoće i normalnim doplerom pupčane arterije imaju neurobihevioralna odstupanja u novorođenačkom razdoblju, a u dobi od dvije godine postižu niže rezultate u rješavanju problema i socijalnim vještinama u usporedbi sa djecom normalnog rasta [140]. Nadalje, rezultati istraživanja na animalnim modelima pokazuju da doplerski ultrazvuk pupčane arterije postaje patološki tek u uznapredovalom stadiju posteljične insuficijencije: tek kad više od 60% posteljičnog krvožilja bude izvan funkcije imamo mjerljive promjene doplerskih indeksa [141]. U svjetlu ovih rezultata, sasvim je izvijesno da se određena suptilna neurološka oštećenja mogu dogoditi i prije pojave doplerskih abnormalnosti u pupčanoj arteriji.

Svi naši ispitanici su imali povišen URI, što je bio kriterij uključenja u studiju. Nepromjenjivost doplerskih parametara u zadnjim tjednima trudnoće omogućila je njihovu analizu prema apsolutnim (izmjerenim) vrijednostima. Prema našim rezultatima, neurološki ishod po ultrazvučnom nalazu jasno pokazuje da je u djece s patološkim nalazom ultrazvuka mozga vrijednost URI-a statistički značajno viša nego u djece s normalnim nalazom (tablica 10). Analiza ishoda po vrsti ultrazvučnih lezija pokazuje da obje vrste lezija (PIVH i PVL) imaju povišene vrijednosti URI-a, no da najveće odstupanje (odnosno najlošije doplerske nalaze) imaju djeca s hipoksičnim lezijama: 0,73 ± 0,08 ($\bar{x}$ ± SD) (tablica 12, slika 14). No, važno je uočiti da povišen URI sam po sebi nije prediktor neurološkog oštećenja prema ultrazvučnom nalazu, jer je gotovo polovina ispitanika (28 ili 46,67%) imala uredan ultrazvučni nalaz, što se vidi iz grafičkog prikaza preklapanja dviju skupina djece (slika 13). Tek kod značajnijeg pogoršanja ovog indeksa možemo očekivati pojavu ultrazvučnih lezija mozga.

Navedeni rezultati su u suglasju s literaturnim izviješćima o ovoj temi. Nekolicina autora izvještava o povećanoj incidenciji neonatalno dijagnosticiranih moždanih krvarenja u djece s izrazito patološkim fetalnim doplerskim parametrima u pupčanoj arteriji [142]. Baschat i suradnici nalaze povećani rizik nastanka intraventrikularnog krvarenja kod odsutnog ili obrnutog protoka na kraju dijastole u pupčanoj arteriji, no smatraju da nezrelost i perinatalne komplikacije ostaju i dalje najvažniji čimbenici rizika za nastanak moždanih krvarenja [143]. Meyberg-Solomayer i suradnici su dokazali povećanu incidenciju ne samo hemoragičnih već i drugih ultrazvučnih lezija mozga (PVL,

ventrikulomegalija, fokalni ishemični infarkt) u novorođenčadi iz visoko rizičnih trudnoća (preeklampsija, pregestacijski ili gestacijski dijabetes, zastoj rasta, oligohidramnij, prijevremeni porod) sa patološkim prenatalnim doplerskim nalazima. Ista studija dokazuje da pogoršanje doplerskih protoka u pupčanoj arteriji korelira s pojavnošću ultrazvučnih lezija mozga, osobito u ranijim gestacijskim tjednima. Među raznim perinatalnim čimbenicima rizika u skupini s ultrazvučnim lezijama mozga posebice se ističe zastoj u rastu: 80% djece s patološkim nalazima bilo je s masom ispod 10. centile za gestaciju [144].

Analiza neurološkog ishoda po ATNAT-u naglašenije pokazuje statistički značajnu razliku u vrijednostim URI-a između djece s urednim i patološkim nalazom (tablica 14). Pri tome težina neurološkog odstupanja prati pogoršanje URI-a: tako je u skupini djece s umjerenim odstupanjem prosječna vrijednost ovog indeksa najviša (0,74 ± 0.09, $\bar{x}$ ± SD) (tablica 16). ROC analiza potvrđuje visoku prediktivnu vrijednost URI-a u procjeni neurološkog odstupanja po ATNAT-u, s visokom vjerojatnošću pravilne klasifikacije ispitanika od 80,2% uz definiranu optimalnu vrijednost indeksa od 0,64. Drugim riječima, već kod ove vrijednosti URI-a postoji visoki rizik neurološkog oštećenja po ATNAT-u. Senzitivnost parametra je 81%, a specifičnost 72,2% (slika 29).

5.3.2. Doplerski ultrazvuk srednje moždane arterije i neurološki ishod

Promjene doplerskih protoka kroz srednju moždanu arteriju uvriježeni su klinički standard za dijagnozu moždane redistribucije krvotoka. Djeca s doplerskim kriterijima uspostavljenog efekta poštede mozga po brojnim studijama imaju povećani rizik ranih, ali i kasnih neurorazvojnih odstupanja. U studiji neurobihevioralnog ishoda u novorođenčadi sa zastojem u rastu i abnormalnim doplerom srednje moždane arterije utvrđeno je značajno odstupanja ove djece u ponašanju, motoričkim funkcijama, socijalnoj interakciji i pažnji u odnosu na djecu urednog doplerskog nalaza [145].

Novija istraživanja ukazuju na različito prognostičko značenje praćenja doplerskih indeksa srednje moždane arterije u ranih i kasnih zastoja u rastu. Naime, rane zastoje obilježava teška insuficijencija posteljice i izrazito patološki doplerski protoci u pupčanoj arteriji, te je teško procijeniti nezavisni utjecaj snižavanja doplerskih indeksa u srednjoj moždanoj arteriji na morbiditet ove djece, posebice na neurorazvojni ishod. Pojedine studije praćenja djece s ranim IUGR-om pokazuju da je težina posteljične insuficijencije

koja se odražava u povišenju doplerskih indeksa pupčane arterije nezavisan prediktivni parametar neurorazvojnog ishoda, te da dodatno korištenje doplerskih indeksa moždanih arterija ne doprinosi unaprijeđenju predikcije ishoda u ove djece [146]. Nasuprot ovome, istraživanja prediktivne vrijednosti poremećaja moždanih doplerskih indeksa u kasnih zastoja upućuju na korelaciju patoloških nalaza i specifičnih neurorazvojnih posljedica kod ovog tipa IUGR-a [147].

U našem istraživanju CRI se nije pokazao značajnim parametrom predikcije ranog neurološkog ishoda. Općenito gledano, izmjerene pojedinačne vrijednosti CRI-a, kao i izračunate srednje vrijednosti ovog parametra nisu bile značajnije poremećene u ispitivane djece (tablica 6). Zabilježeno je, ipak, minimalno sniženje ovog indeksa u odnosu na referentnu srednju vrijednost (tablica 2), no još uvijek unutar granica zadanih jednom standardnom devijacijom. Analiza ishoda po ultrazvučnom nalazu nije pokazala statistički značajnu razliku u vrijednostima CRI-a između djece urednog i patološkog nalaza, odnosno djece s PIVH-om i PVL-om (tablice 10 i 12). Također, niti u analizi neurološkog ishoda po ATNAT-u nije nađena promjena CRI-a (tablice 14 i 16).

Objašnjenje ovakvih rezultata bi moglo biti u patofiziologiji moždane redistribucije kod blagih zastoja u rastu. Naime, moždana perfuzija kod zastoja u rastu pokazuje jasne regionalne varijacije koje se mijenjaju s napredovanjem hemodinamskog pogoršanja [32, 42]. U najranijoj, inicijalnoj fazi dolazi do porasta protoka u frontalnoj regiji, da bi s progresijom fetalne patnje došlo do smanjenja frontalne perfuzije i preusmjeravanja protoka prema bazalnim ganglijima. Studija Benavides-Serralde i suradnika je longitudinalnim praćenjem 72 fetusa sa zastojem u rastu pokazala da je vazodilatacija prednje moždane arterije prvi znak hemodinamske moždane redistribucije, te da promjene doplerskih indeksa ove žile prethode onima u srednjoj moždanoj arteriji [148]. Mjerenja moždane tkivne perfuzije u studiji Cruz-Martineza i suradnika pokazala su da se smanjene perfuzije frontalne regije mozga događa daleko ranije nego signifikatne promjene moždanih doplerskih protoka [149]. Na tragu ovih otkrića možemo tek pretpostaviti da su u naših ispitanika možda bile prisutne suptilne, regionalne redistribucijske promjene moždanog krvotoka koje se nisu odrazile na doplerski protok u srednjoj moždanoj arteriji u toj mjeri da dovedu do značajnijeg poremećaja CRI-a.

Uvažavajući, pak, općeprihvaćene i važeće doplerske kriterije utvrđivanja moždanih redistribucijskih promjena temeljem patološkog CRI-a, možemo zaključiti da je insuficijencija posteljice kod naših ispitanika bila takvog stupnja da se nije odrazila na

promjene moždane hemodinamike. No, nađena neurološka odstupanja, a osobito visoka zastupnjenost kliničkih simtpoma i znakova potvrdila je hipotezu da su rane neurološke posljedice kod zastoja u rastu moguće i uz kompenzirane hemodinamske uvjete.

5.3.3. Cerebro-umbilikalni omjer i neurološki ishod

Kombinacije različitih doplerskih indeksa (pulsatilnosti, otpora) pupčane i srednje moždane arterije pokazuju veću prediktivnu vrijednost u procjeni rizika novorođenačkih komplikacija kod IUGR-a od doplerskih indeksa ovih krvnih žila pojedinačno [150]. Gramellini i suradnici u svojoj studiji potvrđuju 90%-tnu dijagnostičku vrijednost C/U omjera u predikciji perinatalnih komplikacija kod zastoja u rastu (IVH, konvulzije, RDS), u odnosu na 83,3%-tnu vrijednost pulsatilnog indeksa pupčane arterije i 78,8 %-tnu vrijednost pulsatilnog indeksa srednje moždane arterije [151].

Premda se niske vrijednosti ovih „takozvanih“ cerebroplacentalnih doplerskih omjera povezuju sa povećanim rizikom novorođenačkih komplikacija, rijetke su studije prognostičkog značaja ovog omjera za rani neurološki ishod. Jedna takva studija potvrđuje da kombinacija pulsatilnog indeksa u srednjoj moždanoj arteriji ispod 10. centile i odsutnog ili obrnutog protoka u pupčanoj arteriji značajno povećava rizik teškog neurološkog oštećenja po kriteriju ultrazvučnog nalaza mozga (IVH 3. i 4. stupnja, cistična PVL) [152].

C/U omjer se pokazao valjanim prediktorom fetalnog oksigenacijskog statusa kod poroda i kao takav se koristi u otkrivanju trudnoća s rizikom nepovoljnog ishoda. Većina istraživanja dokazuje visoku prediktivnu vrijednost C/U omjera manjeg od 1 i različitih parametara novorođenačkog morbiditeta. Studija Ebrashy-ja i suradnika na 50 trudnica s preeklampsijom i fetalnim zastojem rasta nalazi visoku prediktivnu vrijednost C/U omjera < 1 za pojavu novorođenačke acidemije (pH < 7,20), niske Apgar ocjene (< 6) i prijama u jedinicu intenzivnog liječenja [153]. Nadalje, utvrđena je visoka prediktivna vrijednost C/U omjera < 1 za patološki ultrazvučni nalaz mozga kod djece s IUGR-om [46]. Yalti i suradnici, uspoređujući značaj C/U omjera i biofizikalnog profila kod trudnoća kompliciranih hipertenzijom i preeklampsijom dokazuju bolju prediktivnu vrijednost C/U omjera u procjeni rizika perinatalnog morbiditeta (niža Apgar ocjena, potreba za intenzivnom skrbi). Studija definira C/U omjer < 1 kao kriterij lošeg novorođenačkog ishoda [154].

Poznato je da su vrijednosti C/U omjera varijabilne tijekom trudnoće, što pretpostavlja poteškoće u istraživanju prediktivnog značaja ovog parametra. U nastojanju da korigiraju ovo ograničenje, Baschat i Gembruch su razvili normogram C/U omjera prema gestacijskoj dobi [155]. Međutim, istraživanja su dokazala podjednak prediktivni značaj dobno specifičnih graničnih vrijednosti C/U omjera i jedinstvene kategorične granične vrijednosti omjera u procjeni rizika perinatalnih komplikacija [156]. Pri tome isti autori definiraju graničnu vrijednost C/U omjera od 1,08 kao onu koja ukazuje na rizik ranih komplikacija, a senzitivnost navedenog parametra se po raznim studijama kreće u rasponu od 62-68%. Odibo i suradnici u retrospektivnoj kohortnoj studiji 183 djece s IUGR-om evaluiraju učinkovitost korištenja dobno specifičnih referentnih raspona C/U omjera u odnosu na C/U omjer < 1,08 u predikciji nepovoljnog perinatalnog ishoda. Nepovoljan ishod je definiran potrebom za carskim rezom zbog nereaktivnog CTG-a, arterijskim pH pupkovine < 7,0, petminutnom Apgar ocjenom < 7, te ultrazvučnim lezijama mozga (IVH > 2.stupnja, PVL). Nije nađena signifikantna razlika u predikciji perinatalnog ishoda na temelju kriterija C/U < 1,08 ili vrijednosti C/U omjera ispod 5. centile za gestaciju [157]. Ovo osobito vrijedi za djecu rođenu između 30.- 41. tjedna gestacije budući je dokazana konstantnost C/U omjera u zadnjih 10 tjedana trudnoće [151].

U skupini ispitane djece vrijednost C/U omjera iznosila je 1,14 ± 0,l16 ($\bar{x}$ ± SD) što je po važećim prihvaćenim doplerskim kriterijima uredan nalaz koji odgovara hemodinamski kompenziranom stanju bez peraspodjele krvotoka između posteljice i fetalnog mozga. Po rezultatima većine studija kod kojih je nađena značajna korelacija između C/U omjera ≤ 1 i ultrazvučnih lezija mozga, za očekivati je bilo sporadičnu pojavnost patoloških nalaza ultrazvuka u našoj populaciji ispitanika. Naime, svega desetero djece je po ovom kriteriju imalo rizik patološkog nalaza. No, incidencija ultrazvučnih lezija je u našoj studiji bila znatno veća od očekivane: čak natpolovična većina ispitanika (32) imala je ultrazvučne lezije mozga, a od desetero „rizičnih“ jedno je imalo uredan nalaz (slika 15). Dokazana je statistički značajna razlika u C/U omjeru između djece s urednim i patološkim nalazom ultrazvuka (tablica 10). Posebno je značajno istaknuti da je dobivena vrijednost C/U omjera u skupini s patološkim nalazima 1,09 ± 0,18 ($\bar{x}$ ± SD), što je iznad granične vrijednosti koja po dosadašnjim studijama ukazuje na rizik neurološkog oštećenja. Isti rezultat je dobiven analizom po vrstama ultrazvučnih lezija, bez razlike u srednjoj vrijednosti C/U omjera između djece s PIVH-om odnosno PVL-om. Pri tome rezultat u skupini PVL-a nije statistički signifikantan zbog velike standardne

devijacije i malog broja ispitanika (tablica 12, slika 16). Uz pretpostavku da smanjenje C/U omjera korelira sa smanjenjem fetalnog pO_2, onda naši rezultati nedvojbeno pokazuju da ultrazvučne lezije mozga mogu nastati i u one djece koja nemaju hipoksiju po ovom kriteriju. Pri tome treba naglasiti da izostanak najtežih nalaza (parenhimatoznog krvarenja odnosno PVL-a 3.stupnja) ne umanjuje značaj ovih rezultata s obzirom na poznate rizike neurorazvojnih posljedica i kod blažih ultrazvučnih lezija mozga [74, 76].

Djeca s neurološkim odstupanjem po ATNAT-u su također imala statistički značajno nižu vrijednost C/U omjera u odnosu na djecu urednog statusa, s tim da su prema kriteriju P vrijednosti permutacijskog testa ove razlike značajnije nego one u analizi po ultrazvučnom nalazu (tablica 14). Ove razlike su osobito izražajne na grafičkom prikazu (slika 25). U skupini s blagim odstupanjima (ATNAT 1a) dobivena je vrijednost C/U omjera od 1,1 ± 0,12 ($\bar{x}$ ± SD). Činjenica da je od ukupnog broja ispitanika najviše svrstano upravo u ovu kategoriju (n = 23 ili 38,8 %) utvrđuje blaga klinička odstupanja kao vodeće obilježje neurološkog statusa u djece s kasnim zastojem u rastu. Umjerena odstupanja (ATNAT 1b) je imalo 19 djece (31,6%), sa srednjom vrijednošću C/U omjera (1,07 ±0,19, $\bar{x}$ ± SD) koja po važećim kriterijima doplerskih parametara također upućuje na stanje održanih kompenzacijskih mehanizama (tablica 16). Teško neurološko odstupanje nije imalo niti jedno dijete što je s obzirom na karakteristike ispitivane skupine očekivano (kasni zastoj, blaga posteljična insuficijencija po kriterijima doplerskih parametara, odsustvo teških poremećaja acido-baznog statusa).

ROC analiza je odredila vrijednost C/U omjera od 1,13 kao optimalni kriterij razvrstavanja djece s patološkim i urednim ishodom po ATNAT-u, a površina ispod krivulje od 85,4% potvrđuje visoku prediktivnu vrijednost odabranog kriterija. Senzitivnost od 71,4% i specifičnost od 88,9% daje C/U omjeru prednost u odnosu na ostale signifikantne varijable u predikciji ranog neurološkog ishoda.

Multivarijatna analiza potvrđuje da se C/U omjer može smatrati najboljim pokazateljem neurološkog odstupanja (tablica 24). *Party* klasifikator koji koristi samo C/U omjer za predikciju neurološkog ishoda ima točnost klasifikacije od 81,67%, pri graničnoj vrijednosti od 1,18. Ova se granična vrijednost razlikuje od granične vrijednosti ROC analize jer *party* optimizira *P* vrijednost na chi-sqare testu, dok ROC analiza optimizira međuodnost senzitivnosti i specifičnosti.

Ostali multivarijatni modeli su kompleksniji te koriste uz C/U omjer 1-3 dodatne varijable: venski pCO_2, porođajnu masu i gestacijsku dob. Treba uzeti uz obzir da osnovni model (*ZeroR*) ima točnost klasifikacije od 70,0%, što znači kada bismo predvidjeli da će sva djeca imati neurološko odstupanje, greška bi iznosila samo 30%. Uz korištenje C/U omjera, ova greška se smanjuje na 16,67% (*party*), a uz dodatak ostalih varijabli (venski pCO_2, porođajnu masu i gestacijsku dob) ta se greška može smanjiti na 6,67% (J48).

Prilikom tumačenja rezultata dobivenih uporabom klasifikatora treba uzeti u obzir da dobivena klasifikacijska pravila nisu opis patofizioloških zbivanja, već rezultat optimizacije različitih informacijskih kriterija. Zbog toga treba biti oprezan u njihovom tumačenju. U studiji je primjenjen veći broj klasifikatora, koji donose odluku koristeći različite kriterije, ali su zaključci iznenađujuće slični. Prediktivna vrijednost C/U omjera je neupitna, a ostale varijable su njegova nadopuna. Postavlja se pitanje: koja je optimalna kriterijska vrijednost C/U omjera za predikciju ranoga neurološkog odstupanja? Vrijednost na ROC analizi od 1,13 je vjerojatno najbolja vrijednost ako se promatra samo C/U omjer jer uključuje kriterije specifičnosti i senzitivnosti. Granične vrijednosti od 1,19 na koje upućuje *rpart*, *party* i *Ridor* nisu optimalna kriterijska vrijednost promatrana sama za sebe, već je treba tumačiti u kontekstu cijelog algoritma. Nadalje, drugo pitanje jest u kojoj su mjeri rezultati klasifikatora pouzdani. Smatra se da broj ispitanika u studiji treba biti 5-10 puta veći od broja korištenih varijabli. Svi navedeni modeli su konstruirani uz uporabu 12 varijabli (tablica 6) na 60 ispitanika tako da je njihov međusobni omjer 5, što studiju čini prihvatljivom po tom kriteriju. Svakako, potrebna su daljnja ispitivanja na većem broju ispitanika i u različitim institucijama kako bi se rezultati ove studije potvrdili.

5.4. Međuodnos ultrazvučnog i ATNAT nalaza u procjeni ranog neurološkog ishoda

Analizom međuodnosa ultrazvučnog i ATNAT nalaza dolazimo do zaključka da uredan ultrazvučni nalaz mozga ne mora odgovarati urednom kliničkom neurološkom statusu. Naime, od 28 djece s urednim ultrazvukom mozga, njih 10 (35,71%) je imalo blago neurološko odstupanje, a troje (10,71%) umjereno neurološko odstupanje (tablica 11). Dakle, svega 15 djece (25 % od ukupnog broja ispitanika) je imao podudarnost urednog ultrazvuka i urednog ATNAT nalaza, što navodi na zaključak da uredan ultrazvučni nalaz mozga ima nisku prediktivnu vrijednost za uredan klinički status po ATNAT-u.

Nasuprot tome, patološki ultrazvučni nalazi su pokazali visoku podudarnost s patološkim kliničkim neurološkim pregledom. Od 32 djeteta s patološkim nalazom ultrazvuka mozga, 29 (90,63%) je imalo i neurološko odstupanje po ATNAT-u, u podjednakom omjeru blagih (n = 13 ili 40,63%) i umjerenih odstupanja (n = 16 ili 50,00%). Samo troje djece (9,38%) s patološkim ultrazvukom mozga nije imalo neurološko odstupanje po ATNAT-u (tablica 11). Analizirano prema vrsti lezija, dobivena je podjednako visoka podudarnost patološkog ultrazvučnog i ATNAT nalaza kod PVL-a (n = 9, 100,00%) i kod PIVH-a (n = 20, 86,96%). Analizirano po stupnjevima ATNAT nalaza , učestalost blagih i umjerenih odstupanja je podjednaka među djecom s PIVH-om i PVL-om, bez statistički značajne razlike (tablica 13).

Do istih se zaključaka dolazi analizom međuodnosa ATNAT i ultrazvučnog nalaza. Uredan ATNAT nalaz podudara se s urednim ultrazvučnim nalazom (n = 15 ili 83,33%), dok se isto ne može reći za patološki ATNAT: gotovo trećina ispitanika s kliničkim neurološkim odstupanjem je imala uredan ultrazvučni nalaz (n = 13 ili 30,96%%) (tablica 15). Prema stupnju neurološkog odstupanja, umjerena odstupanja su najčešće imala djeca s PIVH-om (tablica 17).

Naši rezultati su pokazali da je patološki ultrazvučni nalaz podudaran s kliničkim neurološkim odstupanjem, no da uredan ultrazvuk mozga ne isključuje neurološko odstupanje po ATNAT-u. Slični rezultati dobiveni su u studiji Paro-Panjan i suradnika koji su uspoređivali rezultate ATNAT nalaza i nekolicine morfoloških i funkcionalnih neuroloških pretraga (ultrazvuk mozga, EEG, CFM) u skupini od 52 terminska novorođenčeta s različitim čimbenicima rizika za neurološko oštećenje (između ostalih i zastoja u rastu). Dobili su visoku podudarnost patoloških nalaza ultrazvuka mozga (difuzna hiperehogenost bijele tvari mozga, ventrikularna asimetrija, hiperehogenost bazalnih ganglija, IVH) i neurološkog odstupanja po ATNAT-u: od 36 novorođenčadi s ultrazvučnim lezijama mozga samo jedno je imalo optimalan neurološki status po ATNAT-u. Istovremeno, neurološka odstupanja (blaga ili umjerena) nađena su kod 8 od ukupno 16 novorođenčadi s urednim ultrazvukom mozga [158].

5.5. Značaj rane neurološke procjene u djece s IUGR-om

Predikcija neurorazvojnog ishoda u djece s IUGR-om jedan je od najvećih kliničkih izazova suvremene fetalne medicine i pedijatrije. Zahtjevnost prenatalne skrbi ponajviše se ogleda u donošenju odluke o pravodobnom porodu [159]. Cilj je optimaliziranje

gestacijske dobi u trenutku poroda uz minimaliziranje rizika ranih, perinatalnih komplikacija i kasnih, neurorazvojnih posljedica. S jedne strane, odgađanje poroda može pogoršati ionako krhku fetalnu hemodinamsku homeostazu s mogućim posljedicama na mozak u razvoju. S druge strane, prijevremenim porodom povećava se mogućnost razvoja komplikacija uslijed nezrelosti, koja sama po sebi predstavlja snažan čimbenik rizika za razvoj cerebralne paralize. Studija dvogodišnjeg praćenje djece s ranim zastojem u rastu (< 31 tjedan gestacije) pokazala je da je rizik trajnog neurološkog oštećenja manji u skupini s odgođenim porodom naspram skupine porođenih odmah po utvrđivanju dijagnoze [160]. Navedeni rezultati podupiru stav o ekspektativnom vođenju trudnoća s ranim IUGR-om, odnosno produžavanju trudnoće koliko je moguće, ovisno o kliničkoj procjeni fetalnog stanja.

No, daleko najviše djece s IUGR-om (oko 80%) rađa se u terminu [161]. Induciranje poroda ili produžavanje trudnoće do pojave spontanih trudova predstavlja osnovnu dilemu u vođenju ovih trudnoća. Dosadašnja istraživanja pokazuju podjednak neonatalni ishod kasnih zastoja u rastu (po kriteriju mortaliteta, Apgar ocjene u 5. minuti, pupčanog arterijskog pH i potrebe za intenzivnom skrbi) bez obzira na način dovršenja trudnoće [162]. Ipak, rizici nepovoljnog neurorazvojnog ishoda nalažu potrebu daljnje evaluacije, te se sa zanimanjem očekuju rezultati studije dugoročnog neurološkog praćenja ove djece koja je u tijeku. Naši rezultati koji nedvojbeno potvrđuju rizik neuroloških odstupanja i u hemodimanski kompenziranih kasnih zastoja u rastu idu u prilog stavovima o potrebi dovršenja ovakvih trudnoća i prije spontanog početka poroda.

Svrha rane neurološke procjene je, osim utvrđivanja mogućih posljedica nepovoljnih prenatalnih i perinatalnih čimbenika rizika, i predikcija dugoročnog ishoda. Tumačenje dobivenih rezultata različitih metoda neurološke procjene je u slučaju njihove sukladnosti jednostavna. No, ukoliko su nalazi nepodudarni, donošenje jednoznačnih zaključaka i prognoza nije moguće. U našem istraživanju svega 15 (25%) ispitanika je imalo uredan neurološki status po oba kriterija (ultrazvučnom i kliničkom), te je predikcija optimalnog neurorazvojnog ishoda u njih gotovo sigurna. Istraživanje Stewarta i suradnika podupire ovakav zaključak: praćenjem jednogodišnjeg neurorazvojnog ishoda u skupini od 111 djece vrlo niske porođajne mase i gestacije <33 tjedna dokazano je da uredan ultrazvučni nalaz i uredan neurološki status po ATNAT-u isključuju mogućnost pojave kasnijeg neurološkog odstupanja. Od 56 (50%) djece s uredna oba nalaza, njih 98 % je u dobi od 12 mjeseci imalo optimalan neurorazvoj, a 2% blaga neurološka odstupanja s

vjerojatnošću povoljnog dugoročnog ishoda [163]. Odvojeno, ultrazvučni nalazi i klinički neurološki pregled nisu bili tako dobri prediktori normalnog neurološkog ishoda. Drugim riječima, ako je ultrazvučni nalaz uredan, a neurološki status bez odstupanja, predikcija optimalnog neurorazvoja je pouzdana.

Ako u djece s urednim ultrazvukom postoji neurološko odstupanje (blagog ili umjerenog stupnja), nužno je daljnje kliničko praćenje. Naime, postojanost ili, pak, izostanak neuroloških znakova u ponavljanim pregledima tijekom prvih tjedana i ranih mjeseci života omogućava s jedne strane pouzdaniju predikciju dugoročnog ishoda, a s druge strane probir djece s potrebom rane intervencije [93]. Ovakvo praćenje je osobito značajno za naših 19 ispitanika s umjerenim odstupanjima, od kojih prema ranije citiranim istraživanjima oko trećine ima rizik trajnih posljedica. Pri tome ne treba zaboraviti da se određene neurološke poteškoće mogu ispoljiti tek u školskom uzrastu, čak i u djece s blagim odstupanjima u najranijoj dobi. Zato ni naša 23 ispitanika s blagim odstupanjima ne smijemo sasvim izgubiti iz praćenja. Naime, jedno kanadsko istraživanje na 92 ispitanika s prenatalnim čimbenicima neurorizika pokazalo je da roditelji znatno kasnije uočavaju razvojne probleme u svoje djece od liječnika, te da je profesionalno praćenje rizične djece nužno radi pravovremene intervencije [164].

Rođenje djeteta je kritični trenutak u kojem medicinski tim treba sintetizirati sve povezane prenatalne, perinatalne i neonatalne čimbenike, te predvidjeti dugoročni ishod djeteta. Iz našeg istraživanja proizlazi da je klinička neurološka procjena po ATNAT-u neizostavna u cjelovitoj prosudbi novorođenčadi iz trudnoća kompliciranih kasnim zastojem u rastu, te da treba imati ključno mjesto u probiru djece s potrebom daljnjeg praćenja.

6. Zaključci

1. U djece s IUGR-om postoje neurološka odstupanja već u novorođenačkoj dobi.
2. U kasnog zastoja u rastu neurološka odstupanja su česta, uglavnom blagog ili umjerenog stupnja, kako prema ultrazvučnom nalazu tako i prema kliničkoj neurološkoj procjeni po Amiel-Tison.
3. Niska porođajna masa je čimbenik povezan s neurološkim odstupanjima.
4. Parametri acido-baznog statusa su u kasnih zastoja tek blago poremećeni, te su slabiji prediktori ranog neurološkog ishoda od doplerskih parametara.
5. Praćenje fetalnih doplerskih parametara ima statistički i praktični prognostički značaj u procjeni rizika ranih neuroloških odstupanja, pri čemu C/U omjer ima prednost pred pojedinačnim parametrima (URI, CRI).
6. Pojava neuroloških odstupanja pri prosječnim vrijednostima C/U omjera > 1 potvrđuje hipotezu o riziku ranih neuroloških posljedica i kod održanih fetalnih hemodinamskih kompenzacijskih mehanizama po važećim kriterijima doplerskih parametara.
7. Relativni rizik neurološkog oštećenja postoji već kod vrijednosti C/U omjera od 1,13.
8. Visoka prediktivna vrijednost C/U omjera može se unaprijediti dodatnim parametarima praćenim u našem istraživanju, a to su venski pCO2 (kPa), porođajna masa (g) i gestacijska dob (tjedni).
9. Senzitivnost i specifičnost kliničke neurološke procjene pokazala se superiornom ultrazvučnom pregledu u otkrivanju neuroloških odstupanja.
10. Predikcija urednog neurorazvojnog tijeka i ishoda moguća je samo kod djece s urednim ultrazvučnim nalazom i urednim kliničkim neurološkim statusom.
11. U djece s urednim ultrazvučnim nalazom, a prisutnim kliničkim neurološkim odstupanjima nužno je daljnje praćenje.
12. Neurološki pregled po Amiel Tison bi trebao biti osnova rane neurološke procjene i kriterij probira djece s IUGR-om koja trebaju kontinuirano neurorazvojno praćenje.

7. Sažetak

Uvod: intrauterini zastoj u rastu (IUGR) se smatra osobitim čimbenikom rizika za pojavu neurorazvojnih odstupanja i nepovoljan dugoročni neurorazvojni ishod.

Ciljevi istraživanja: utvrditi prediktivnu vrijednost doplerskih parametara fetalne cirkulacije, te parametara acido-baznog statusa iz krvi pupkovine za rani neurološki ishod novorođenčadi s IUGR-om. Odrediti optimalne granične vrijednosti praćenih parametara fetalne cirkulacije koji ukazuju na rizik neuroloških posljedica.

Ispitanici i postupci: prospektivnim istraživanjem obuhvaćeno je 60 djece sa zastojem u rastu rođenih između navršenih 37 i 40 tjedana trudnoće. Praćeni doplerski parametri su bili: indeks otpora pupčane arterije (URI), indeks otpora srednje moždane arterije (CRI) i cerebo-umbilikalni (C/U) omjer. Na porođaju su uzeti uzorci krvi iz arterije i vene pupkovine, te su određeni pH, pO_2 i pCO_2. Neurološki ishod je utvrđen tijekom prvog tjedna po rođenju prema nalazu ultrazvuka mozga odnosno kliničkoj neurološkoj procjeni po Amiel-Tison (ATNAT).

Rezultati: neurološko oštećenje po ultrazvučnom nalazu nađeno je u 32 djeteta (53,37%), dok su neurološka odstupanja po ATNAT-u imala 42 djeteta (70%). Doplerski indeksi su općenito imali veću prediktivnu vrijednost za rani neurološki ishod od parametara acido-baznog statusa iz pupkovine. Pri tome je razlika između urednih i patoloških nalaza po kriteriju P vrijednosti statističkih testova naglašenija kod ATNAT nalaza u odnosu na ultrazvuk. Najviša prediktivna vrijednost je utvrđena za C/U omjer s relativnim rizikom neurološkog oštećenja već kod vrijednosti od 1,13.

Zaključci: potvrđen je prognostički značaj praćenja fetalnih doplerskih parametara u procjeni rizika ranih neuroloških odstupanja kod IUGR-a, pri čemu C/U omjer ima prednost pred pojedinačnim parametrima. Pojava neuroloških odstupanja pri prosječnim vrijednostima C/U omjera >1 potvrđuje da kod IUGR-a postoji rizik ranih neuroloških posljedica i uz održane hemodinamske kompenzacijske mehanizme. Senzitivnost i specifičnost ATNAT-a pokazala se superiornom ultrazvučnom pregledu u otkrivanju neuroloških odstupanja, te zato treba biti osnovna metoda procjene ranog neurološkog ishoda i probira djece s potrebom dugoročnog neurorazvojnog praćenja.

8. Summary

Objective: intrauterine growth restriction (IUGR) is considered as a risk factor for neurodevelopmental disorders and unfavorable long-term outcome.

Aim of the study: to evaluate predictive validity of Doppler arterial indices and umbilical cord acid-base status for early neurological outcome of the newborns with IUGR and to establish reference values of Doppler parameters in the prediction of adverse neurological outcome.

Methods: a prospective study included 60 IUGR neonates born between 37^{th} and 40 th week of gestation. Umbilical artery resistance index (URI), middle cerebral artery resistance index (CRI), and cerebro-umbilical (C/U) ratio were followed during the pregnancy. Umbilical cord samples (arterial and venous) were collected at birth for analysis (pH, pO_2, pCO_2). Neurological outcome was evaluated during the first week of life according to brain ultrasound findings and Amiel-Tison neurological assessment at term (ATNAT).

Results: brain ultrasound lesions were found in 32 (53,37%) of the newborns, while 42 (70%) had non-optimal neurological status according to ATNAT. Generally, Doppler indices had higher predictive validity for the early neurological outcome than umbilical cord acid-base status. According to P value of the statistical analysis, the differences between the normal and pathological results were more emphasized in ATNAT than brain ultrasound findings. C/U ratio had the highest predictive validity for early neurological disturbances, with the relative risk for adverse neurological outcome at reference validity of 1,13.

Conclusions: Doppler indices are highly predictive in the risk assessment for adverse neurological outcome among IUGR infants. C/U ratio was the best predictor of neurological outcome. However, the non-optimal neurological outcome at everage values of C/U ratios more than 1 confirmed that IUGR is connected with the possibility of neurological seqelae even without fetal hemodinamics compromise. Sensitivity and specificity of the ATNAT showed superiority in detecting early neurological disturbances compared to brain ultrasound, so it has to be the basic method for the neurological evaluation of the IUGR newborns, as well as the method of screening those in need for long-term follow up.

9. Popis slika i tablica

Slika 1. Klinički stadiji insuficijencije posteljice.....5

Slika 2. Sazrijevanje motoričke kontrole od fetalnog razdoblja do početka 2. godine života.....19

Slika 3. Usporedba gestacijske dobi u djece s patološkim i urednim nalazom ultrazvuka.....37

Slika 4. Usporedba venskog pCO_2u djece s patološkim i urednim nalazom ultrazvuka.....37

Slika 5. Usporedba tjelesne mase u djece s patološkim i urednim nalazom ultrazvuka.....38

Slika 6. Usporedba tjelesne mase u djece s urednim nalazom, te PIVH i PVL nalazom prema ultrazvuku 38

Slika 7. Usporedba venskog pO_2 u djece s patološkim i urednim nalazom ultrazvuka.....39

Slika 8. Usporedba venskog pO_2 u djece s urednim nalazom, te PIVH i PVL nalazom prema ultrazvuku 39

Slika 9. Usporedba venskog pH u djece s patološkim i urednim nalazom ultrazvuka.....40

Slika 10. Usporedba venskog pH u djece s urednim nalazom, te PIVH i PVL nalazom prema ultrazvuku 40

Slika 11. Usporedba arterijskog pH u djece s patološkim i urednim nalazom ultrazvuka.....41

Slika 12. Usporedba arterijskog pH u djece s urednim nalazom, te PIVH i PVL nalazom prema ultrazvuku 41

Slika 13. Usporedba URI-a u djece s patološkim i urednim nalazom ultrazvuka.....42

Slika 14. Usporedba URI-a u djece s urednim nalazom, te PIVH i PVL nalazom prema ultrazvuku.....42

Slika 15. Usporedba C/U omjera u djece s patološkim i urednim nalazom ultrazvuka.....43

Slika 16. Usporedba C/U omjera u djece s urednim nalazom, te PIVH i PVL nalazom prema ultrazvuku 43

Slika 17. Usporedba tjelesne mase u djece s patološkim i urednim nalazom ATNAT-a.....47

Slika 18. Usporedba tjelesne mase u djece s urednim nalazom, te blagim i umjerenim odstupanjem prema ATNAT-u.....47

Slika 19. Usporedba venskog pO_2 u djece s patološkim i urednim nalazom ATNAT-a.....48

Slika 20. Usporedba venskog pO_2 u djece s urednim nalazom, te blagim i umjerenim odstupanjem prema ATNAT-u.....48

Slika 21. Usporedba arterijskog pO_2 u djece s patološkim i urednim nalazom ATNAT-a.....49

Slika 22. Usporedba arterijskog pO_2 u djece s urednim nalazom, te blagim i umjerenim odstupanjem prema ATNAT-u.....49

Slika 23. Usporedba URI -a u djece s patološkim i urednim nalazom ATNAT-a.....50

Slika 24. Usporedba URI-a u djece s urednim nalazom, te blagim i umjerenim odstupanjem prema ATNAT-u.....50

Slika 25. Usporedba C/U omjera u djece s patološkim i urednim nalazom ATNAT-a.....51

Slika 26. Usporedba C/U omjera u djece s urednim nalazom, te blagim i umjerenim odstupanjem prema ATNAT-u.....51

Slika 27. ROC krivulja za parametar C/U omjer.....53

Slika 28. ROC krivulja za parametar tjelesna masa.....54

Slika 29. ROC krivulja za parametar URI.....54

Slika 30. ROC krivulja za parametar arterijski pO_2.....55

Slika 31. ROC krivulja za parametar venski pO_2 55

Slika 32. Rezultati analize pomoću *rpart* programa prikazani kao stablo odluke.....57

Slika 33. Rezultati analize pomoću *party* programa prikazani kao stablo odluke.....58

Slika 34. Rezultati analize pomoću *J48* programa prikazani kao stablo odluke.....61

Tablica 1. Indeks otpora u pupčanoj arteriji tijekom normalne trudnoće.....7

Tablica 2. Indeks otpora u srednjoj moždanoj arteriji tijekom normalne trudnoće.....8

Tablica 3. Studije acido-baznog statusa u pupčanoj arteriji i veni.....11

Tablica 4. Glavni kriteriji procjene funkcije središnjeg živčanog sustava novorođenčeta u terminu po Amiel Tison.....21

Tablica 5. Sinteza neurološkog pregleda novorođenčeta u terminu po Amiel-Tison……27

Tablica 6. Deskriptivna statistika mjerenih parametara praćenja.....31

Tablica 7. Deskriptivna statistika za varijable spol, kardiotokografija, ultrazvučni nalaz i ATNAT……..……31

Tablica 8. Usporedba muške i ženske djece po mjerenim parametrima……....32

Tablica 9. Usporedba muške i ženske djece po varijablama kardiotokografija, ultrazvučni nalaz i ATNAT ...…….....32

Tablica 10. Usporedba mjerenih varijabli za uredan i patološki ultrazvučni nalaz.....34

Tablica 11. Usporedba urednog i patološkog ultrazvučnog nalaza po varijablama kardiotokografija i ATNAT ……..…….....34

Tablica 12. Usporedba mjerenih varijabli za tri skupine djece po ultrazvučnom nalazu (uredan, PIVH, PVL) pomoću permutacijskog testa za više skupina.....36

Tablica 13. Usporedba ultrazvučnog nalaza (uredan, PIVH, PVL) po varijablama kardiotokografija i ATNAT.....36

Tablica 14. Usporedba mjerenih varijabli za uredan i patološki nalaz ATNAT-a.....45

Tablica 15. Usporedba ATNAT-a (uredan, patološki) po varijablama kardiotokografija i ultrazvučni nalaz.....45

Tablica 16. Usporedba tri skupine djece po ATNAT-u (uredan – 0; blago odstupanje – 1a; umjereno odstupanje – 1b) pomoću permutacijskog testa za više skupina..... 46

Tablica 17. Usporedba tri skupine djece po ATNAT-u (uredan – 0; blago odstupanje – 1a; umjereno odstupanje – 1b) za varijable kardiotokografije i ultrazvučni nalaz…….46

Tablica 18. AUC vrijednosti i optimalni kriteriji za varijable izdvojene permutacijskim testom pri analizi ATNAT-a.....53

Tablica 19. Razultati klasifikacije pomoću *ZeroR* programa.....56

Tablica 20. Rezultati klasifikacije uporabom *rpart* programa.....57

Tablica 21. Rezultati klasifikacije uporabom Ridor-a.....59

Tablica 22. Rezultati klasifikacije uporabom JRIP-a.....60

Tablica 23. Rezultati klasifikacije uporabom *J48* programa.....61

Tablica 24. Usporedba rezultata multivarijatne analize rizičnih čimbenika uporabom klasifikacijskih programa.....63

10. Literatura

1. Cetin I, Antonazzo P. The role of the placenta in intrauterine growth restriction (IUGR). Z Geburtshilfe Neonatol 2009;213(3):84-8
2. Valsamakis G, Kanaka-Gantenbein C, Malamitsi-Puchner A, Mastorakos G. Causes of intrauterine growth restriction and the postnatal development of the metabolic syndrome. Ann N Y Acad Sci 2006;1092:138-47
3. Barker DJ. Fetal growth and adult disease. Br J Obstet Gynecol 1992;99:275-82
4. Rees S, Hardung R, Walker D. An adverse intrauterine environment: implications for injury and altered development of the brain. Int J Dev Neurosci 2008;26(1):3-11
5. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak F, Figueras F, Grunebaum A, i sur. Intrauterine growth restriction (IUGR). J Perinat Med 2008;36:277-81
6. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis and management. Am J Obstet Gynecol 2011; 204(4):288-300
7. Pallotto EK, Killbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. Clin Obstet Gynecol 2006;49(2):257-69
8. Yanney M, Marlow N. Paediatric consequences of fetal growth restriction. Semin Fet Neonat Med 2004;9:411-8
9. de Bie HM, Oostrom KJ, Delemarre-Van de Waal HA. Brain development, intelligence and cognitive outcome in children born small for gestational age. Horm Res Paediatr.2010;73(1):6-14
10. Breeze ACG, Lees CC. Prediction and perinatal outcomes of fetal growth restriction. Sem Fet Neonat Med 2007;12(5): 383-97
11. Marconi AM, Ronzoni S, Bozzetti P, Vailati A, Battaglia FC. Comparison of fetal and neonatal growth curves in detecting growth restriction. Obstet Gynecol 2008:112(6):1227-34
12. Rosenberg A. The IUGR newborn. Semin Perinatol 2008;32:219-24
13. Keegan J, Parva M, Finnegan M, Gerson A, Belden M. Addiction in pregnancy. J Addict Dis 2010;29(2):175-91
14. Vardavas CI, Chatzi L, Patelarou E, Plana E, Sarri K, Kafatos A, i sur. Smoking and smoking cessation during early pregnancy and its effect on adverse pregnancy outcomes and fetal growth. Eur J Pediatr 2010;169(6):741-8

15. Geelhoed JJ, El Marroun H, Verburg BO, van Osch-Gevers L, Hofman A, Huizink AC, i sur. Maternal smoking during pregnancy, fetal arterial resistance adaptations and cardiovascular function in childhood. BJOG 2011;118(6):755-62
16. Salihu HM, Kornosky JL, Lynch O, Alio AP, August EM, Marty PJ. Impact of perinatal alcohol consumption on placenta-associated syndromes. Alcohol 2011;45(1): 73-9
17. Josefsson A, Kernell K, Nielsen NE, Bladh M, Sydsjo G. Reproductive patterns and pregnancy outcomes in women with congenital heart disease- a Swedish population-based study. Acta Obstet Gynecol Scand 2011;90(6):659-65
18. Carvalheiras G, Faria R, Braga J, Vasconcelos C. Fetal outcome in autoimmune diseases. Autoimmun Rev 2012;11(6-7): 520-30
19. Eberhard-Gran M, Eskild A, Opjordsmoen S. Treating mood disorders during pregnancy: safety considerations. Drug Saf 2005;28(8):695-706
20. Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. Reprod Toxicol 2006;21(4):399-409
21. Kishore J, Misra R, Paisal A, Pradeep Y. Adverse reproductive outcome induced by Parvovirus B19 and TORCH infections in women with high-risk pregnancy. J Infect Dev Ctries 2011;5(12):868-73
22. Pistorius LR, Smal J, de Haan TR, Page-Christiaens GC, Verboon-Maciolek M, Oepkes D, de Vries LS. Distrubance of cerebral neuronal migration following congenital parvovirus B19 infection. Fetal Diagn Ther 2008;24(4):491-4
23. Garite TJ , Clark RH, Elliot JP, Thorp JA.Twins and triplets: the effects of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. Am J Obstet Gynecol 2004;191:700-7
24. cifres CM, Nelson DM. Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death. J Phyisiol 2009;587(Pt 14):3453-8
25. Boyd PA. Quantitive structure of the normal human placenta from ten weeks of gestation to term. Early Hum dev 1984;9:297-307
26. Baschat A. Fetal responses to placental insufficiency: an update. BJOG 2004;111:1031-41
27. Miller J, Turan S, Baschat A. Fetal growth restriction. Semin Perinatol 2008;32:274-80
28. Baschat A. The fetal circulation and essential organs- a new twist to an old tale. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27:349-54

29. Pardi G, Marconi AM, Cetin I. Placental-fetal interrelationship in IUGR fetuses-a review. Placenta 2002;23(Suppl A):136-42
30. Baschat A. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. Ultrasound Obstet Gynecol 2011;37:501-14
31. Baschat A. Fetal growth restriction-from observation to intervention. J Perinat Med 2010;38(3):239-46
32. Gerber S, Hohlfeld P, Viquerat F, Tolsa JF, Vial Y. Intrauterine growth restriction and the absent or reverse end-diastolic blood flow in umbilical artery (Doppler class II or III): A retrospective study of short and long- term fetal morbidity and mortality. Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio 2006:126(1):20-6
33. Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioll MG, Platt MJ, Micelli M, Jouk PS, i sur. Cerebral palsy and the intrauterine growth in single births: European collaborative study. Lancet 2003;362:1106-11
34. Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Jansson T, Rangel-Nava H, Gratacos E. Changes in regional fetal cerebral blood flow perfusion in relation to hemodynamic detetrioration in severly growth-restricted fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;32(1):71-6
35. Sanz-Cortes M, Figueras F, Bargallo N, Padilla N, Amat-Roldan I, Gratacos E. Abnormal brain microstructure and metabolism in small-for-gestational-age term fetuses with normal umbilical artery Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol 2010;36:159-65
36. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Valevski AF, Harel S. Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: a 9-year prospective study. Pediatrics 2006;118(1):91-100
37. Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geca R, Eshel R, Toledano-Alhadef H, Rotstein H, i sur. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a lomgitudinal, 10-year prospective study. J Child Neurol 2007;22(5):580-7
38. Degani S. Evaluation of fetal cerebrovascular circulation and brain development: the role of ultrasound and Doppler. Semin Perinatol 2009;33(4):259-69
39. Habek D, Kurjak A. Arterijski protok u trudnoći. U: Kurjak A, Kupešić S, Matijević R, Stanojević M, ur. Ultrazvuk u ginekologiji i perinatologiji. Zagreb: Medicinska naklada; 2007, str. 501-22.

40. Vergani P, Roncaglia N, Locatelli A, Andreotti C, Crippa I, Pezzullo JC, i sur. Antenalat predictors of neonatal outcome in fetal growth restriction with absent and-diastolic flow in the umbilicval artery.Am J Obstet Gynecol 2005;193:1213-8
41. Vossbeck S, de Camargo OK, Grab D, Bode H, Pohlandt F. Neonatal and neurodevelopmental outcome in infants born before 30 weeks of gestation with absent or reversed end-diastolic flow velocities in the umbilical artery. Eur J Pediatr 2001;160:128-34
42. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, i sur. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;32(2):160-7
43. Schenone MH, Mari G. The Middle cerebral artery Doppler and its role in the evaluation of the fetal anemia and fetal growth restriction. Clin Perinatol 2011;38(1):83-102
44. Figueroa-Diesel H, Hernandez-Andrade E, Acost-Rojas R, Cabero L, Gratacos E. Doppler changes in the main fetal brain arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol 2007;30(3):297-302
45. Mari G, Hanif F, Kruger M, Cosmi E, Santolaya-Forgas J, Treadwell MC. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth restricted fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 2007;29(3):310-6
46. Arbeille P, Maulik D, Fignon A, Stale H, Berson M, Bodard S, Locatelli A. Assesment of the fetal pO2 changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb during acute hypoxia. Ultrasound Med Biol 1995; 21: 861-70
47. Habek D, Jugovic D, Hodek B, Herman R, Maticevic A, Cerkez Habek J i sur. Fetal biophysical profile and cerebro-umbilical ratio in assesment of brain damage in growth restricted fetuses. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 114: 29-34
48. Salihagić-Kadić A, Medić M, Jugović D, Kos M, Latin V, Kusan Jukić M, i sur. Fetal cerebrovascular response to chronic hypoxia-implications for the prevention of brain damage. J Matern Fet Neonatal Med 2006;19(7):387-96
49. Jugovic D, Tumbri J, Medic M, Kusan Jukic M, Kurjak A, Arbeille P, i sur. New Doppler index for prediction of perinatal brain damage in growth-restricted and hypoxic fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 30: 303-11
50. Thorp JA, Rushing RS. Umbilical cord blood gas analysis. Obstet Gynecol Clin N Am 1999;26(4):695-709

51. Armstrong L, Stenson BJ. Use of umbilical cord blood analysis in the assessment of the newborn.Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(6):430-34
52. ACOG Committee Opinion No348. Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. Obstet Gynecol 2006; 108(5):1319-22
53. Helwig JT, Parer J, Kilpatrick SJ. Umbilical cord blood acid-base state:what is normal? Am J Obstet Gynecol. 1996;174:1807-14
54. Nicolaides KH, Economides DL, Soothill PW. Blood gases, pH and lactate in appropriate and small-for gestational age fetuses. Am J Obstet Gynecol 1989;161(4): 996-1001
55. Thorp JA, Dildy GA, Yeomans ER, Meyer ER, Parisi VM. Umbilical cord blood gas analysis at delivery. Am J Obstet Gynecol 1996; 175(3Pt 1):517-22
56. Matsuo K, Malinow AM, Karman CR, Baschat AA. Umbilical arterial-venous blood gas difference: a novel expression of placental respiratory function. Am J Perinatol 2009; 26:199-206
57. Mejaški-Bošnjak V, Gojmerac T, Đuranović V, Krakar G. Hipoksično-ishemično oštećenje mozga u nedonoščadi. Gynaecol Perinatol 2004; 13(Suppl 2);41-5
58. Murray DM, Bala P, O'Connor CM, Ryan C, Connoly S, Boylan GB. The predictive value of early neurological examination in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy and neurodevelopmental outcome at 24 months. Dev Med Child Neurol 2010;52: 55-9
59. Padilla-Gomes NF, Enriquez G, Acosta-Rojas R, Perapoch J, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. Prevalence of neonatal ultrasound brain lesions in premature infants with and without growth restriction. Acta Paed 2007;96:1582-7
60. Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventrucular leukomalacia: a review. Semin Perinatol 2006;30:81-8
61. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. Pediatr Res 2001;50(5):553-62
62. Johnston MV, Trescher WH, Ishida A, Nakajima W. Neurobiology of hypoxic-ischemic injuri in the developing brain. Pediatr Res 2001;49(6):735-41
63. Volpe JJ. Cerebral white matter injuri in the premature infant: more common than you think. Pediatrics 2003;112:176-80
64. Pierson CR, Folkerth RD, Billiards SS, Trackenberg FL, Drinkwater ME, Volpe JJ, i sur. Gray matter injuri associated with periventricular leucomalacia in the premature infant. Acta Neuropathol 2007;114(6):619-31

65. Leijser LM, de Bruine FT, Steggerda SJ. Brain imaging findings in very preterm infants throught the neonatal period: part I. Incidences and evolution of lesions, comparison between ultrasound and MRI. Early Hum Dev 2009;85:101-9
66. Berger R, Bender S, Sefkow S, Klingmuller V, Kunzel W, Jensen A. Peri/intraventricular haemorrhage: a cranial ultrasound study on 5286 neonates. Eur J Obstet Reprod Biol 1997;75(2):191-203
67. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix hemorrhage. U: Neurology of the Newborn, ed 5. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008, str.403-63
68. Ortigosa Rocha C, Bittar RE, Zugaib M. Neonatal outcomes of late preterm birth associated or not with intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol Int. 2010.doi:10.1155/2010/231842
69. Baumert M, Brozek G, Paprotny M, Walencka Z, Sodowska H, Cnota W, i sur. Epidemiology of peri/intraventricular haemorrhage in newborns at term. J Physiol Pharmacol 2008;59(4):67-75
70. van Wezel-Meijler G, Steggerda SJ, Leijser LM. Cranial Ultrasound in neonates: role and limitations. Semin Perinatol 2010;34:28-38
71. Pidcock FS, Graziani LJ, Stanley C, Mitchell DG, Merton D. Neurosonographic features of periventricular echodensities associated with cerebral palsy in preterm infants. J Pediatr 1990;116:417-22
72. Weisglas-Kuperus N, Baerts W, Fetter WP, Sauer PJ. Neonatal cerebral ultrasound, neonatal neurology and perinatal conditions as predictors of neurodevelopmental outcome in very low birthweight infants. Early Hum Develop 1990;31(2):131-48
73. Pierrat V, Duquennoy C, van Haastert IC, Ernst M, Guilley N, de Vries L. Ultrasound diagnosis and neurodevelopmental outcome of localized and extensive cystic periventricular leucomalacia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;84: 151-6
74. Resch B, Jammernegg A, Perl E, Riccabona M, Maurer U, Muller WD. Correlation of grading and duration of periventricular echodensities with neurodevelopmental outcome in preterm infants. Pediatr Radiol 2006;36:810-5
75. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant. Diagnosis, prognosis and prevention. Clin Perinatol 1989; 16(2): 387-411
76. Steggerda SJ, Leijser LM, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Neonatal cranial ultrasonography: how to optimize its performance. Early Hum Dev 2009;85(2):93-9

77. Kuban K, Sanocka U, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Dammann O, i sur. White matter disorders of prematurity: association with intraventricular hemorrhage and ventriculomegaly. J Pediatr 1999;134 (5): 539-46
78. de Vries LS, van Haastert IC, Benders MJ, Groenendaal F. Myth: cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging. Semin Fetal Neon Med. 2011;16(5):279-87
79. Whitaker AH, Feldman JF, Lorenz JM, McNicholas F, Shen S, Pinto-Martin J, i sur. Neonatal head ultrasound abnormalities in preterm infants and adolescent psychiatric disorders. Arch Gen Psychiatry 2011;68(7):742-52
80. Padilla N, Falcon C, Sanz-Cortes M, Figueras F, Bargallo N, Crispi F,i sur. Differential effects of intrauterine growth restriction on brain structure and development in preterm infants: a magnetic imaging study. Brain Res 2011;1382:98-108
81. Ramenghi LA, Martinelli A, De Carli A, Brusati V, Mandia L, Fumagalli M, i sur. Cerebral maturation in IUGR and appropriate for gestational age preterm babies. Reprod Sci.2011;18(5):469-75
82. Esteban FJ, Padilla N, Sanz-Cortes M, de Miras JR, Bargallo N,Villoslada P , Gratacos E. Fractal-dimension analysis detects cerebral changes in preterm infants with and without intrauterine growth restriction.Neuroimage. 2010;53(4):1225-32
83. Story L, Damodaram MS, Allop JM, McGuinness A, Petel A, Wylezinska M, i sur. Brain metabolism in fetal intrauterine growth restriction:a proton magnetic resonance spectroscopy study. Am J Obstet Gynecol.2011;205(5):483.e1-8
84. Amiel-Tison C, Gosselin J. From neonatal to fetal neurology: some clues for interpreting fetal findings. U: Pooh RK, Kurjak A, ur. Fetal neurology. New Delhi Jaypee: 2009, str. 374-404.
85. Amiel-Tison C. Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. Pediatr Neurol 2002; 27:196-212
86. Prechtl HF, Einspieler C, Cioni G, Bos AF, Ferrari F, Sontheimer D. An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions. Lancet 1997;349:1361-3
87. Paro-Panjan D, Susteric B, Neubauer D. Comparison of two methods of neurologic assessment in infants. Pediatr Neurol 2005;33:317-24

88. Prechtl HFR. General movements assessment as a method of gevelopmental neurology: new paradigand their consequences. Dev Med Child Neurol 2001;43:836-42
89. Groen SE, de Blecourt AC, Postema K, Hadders-Algra M. General movements in early infancy predict neuromotor development at 9 to 12 years of age. Dev Med Child Neurol 2005;47(11):731-8
90. Hadders-Algra M. General movements: a window for early identification of children at high risk for developmental disorders. J Pediatr 2004;145(2):12-8
91. Hadders-Algra M, Bouwstra H, Groen SE. Quality of general movements and psychiatric morbidity at 9 to 12 years. Early Hum Dev 2009;85(1):1-6
92. Amiel-Tison C, Gosselin J. From neonatal to fetal neurology: some clues for interpreting fetal findings. U: Pooh RK, Kurjak A, ur. Fetal neurology. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2009, str.374-404
93. Amiel-Tison C. Clinical neurology in neonatal units. Croat Med J 1998;39(2):136-46
94. Amiel-Tison C, Gosselin J, Infante-Rivard C. Head growth and the cranial assessment at neurological examination in infancy. Dev Med Child Neurol 2002;44:643-8
95. Simard MN, Lambert J, Lachance C, Audibert F, Gosselin J. Interexaminer reliability of Amiel-Tison neurological assessments. Pediatr Neurol 2009;41(5):347-52
96. Simard MN, Lambert J, Lachance C, Audibert F, Gosselin J. Stability of neurocranial signs in the first two years of life in infants at risk. Early Hum Dev 2010;86(8):473-8
97. Chaudhari S, Bhalerao M, Chitale A, Patil B, Pandit A, Hoge M.Transient tone abnormalities in high risk infants and cognitive outcome at five years. Indian Pediatr 2010; 47(11):931-5
98. Paro-Panjan D, Kodric J, Susteric B. Association between neurological signs and developmental outcome: pilot results in preterm group. Croatian Med J 2009;50:345-50
99. Figueras F, Oros D, Cruz-Martinez R, Padilla N, Hernandez-Andrade E, Botet F, i sur. Neurobehavior in term, small for gestational age infants with normal placental function. Pediatrics 2009;124:934-41

100. Arbeille P, Maulik D, Salihagić A, Locatelli A, Lansac J, Platt LD.Effect of long term cocaine administration to pregnant ewes on fetal hemodynamics, oxygenation and growth. Obstet Gynecol 1997; 90: 795- 802
101. Salihagić A, Georgescus M, Perrotin F. Daily Doppler assesment of the fetal hemodynamic response to chronic hypoxia: a five case report. Prenat Neonat Med 2000; 5: 35-41
102. Roza SJ, Steegers EA,Verburg BO, Jaddoe VW, Moll HA, Hofman A, i sur. What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and bihevioral problems in the general population. Am J Epidemiol 2008; 168(10): 1145-52
103. Simard MN, Lambert J, Lachance C, Audibert F, Gosselin J. Prediction of developmental performance in preterm infants at two years pof corrected age: contriburion of the neurological assessment at term age. Early Hum Dev 2011:87(12):799-804
104. Ames PN, Penrice J, Wylezinska M, Lorek A, Townsend J, Wyatt JS, i sur. Early brain proton magnetic spectroscopy and neonatal neurology related to neurodevelopmental outcome at 1 year in term infants after presumed hypoxic-ischaemic brain injury. Dev Med Child Neurol 1999;41:436-45
105. Gosselin J, Amiel-Tison C, Infante-Rivard C, Fouron C, Fouron JC. Minor neurological signs and developmental performance in high risk children at preschool age. Dev Med Child Neurol 2002;44:323-8
106. Thomson AM, Billewicz WZ, Hytten FE. The assessment of fetal growth. J Obstet Gynecol Commonw 1968;75:903-16
107. Maeda K. Studies of safety of diagnostic ultrasound. Ultrasound Med Biol 1098;12:693-4
108. Pourcelot L. Applications cliniques se l'examen Doppler transcutene: velocimetrie ultrasonore Doppler. Sem.INSERM 1974;34:213-40
109. Good PI. Analyzing the large number of variables in biomedical and satellite imagery. Hoboken:Wiley;2011
110. Crowley MJ. Statistics: an introduction using R. Chichester: Wiley; 2005
111. Witten IH, Frank E, Hall MA. Data mining: practical machine learning tools and techniques. Amsterdam: Morgan Kaufmann; 2010
112. Zhang H, Singer BH. Recursive partitioning and applications. Dordrech: Springer;2010

113. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing;2010
114. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Mary Crosse project: systematic reviews and grading the value of neonatal tests in predicting long term outcomes. BMC Pregnancy Childbirth 2009;9:49
115. Vukojević M, Soldo I, Granić D. Risk factors associated with cerebral palsy in newborns. Coll Antropol 2009;33(Suppl 2):199-201
116. Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T.The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: a population-based study in term infants. J Pediatr 2001;138(6):798-803
117. Lodha A, Sauve R, Chen S, Tang S, Christianson H. Clinical Risk Index for Babies score for the prediction of neurodevelopmental outcomes at 3 years of age in infants of very low birth weught. Dev Med Child Neurol. 2009;51(11):895-900
118. Odding E, Roebroeck ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. Disabl Rehabil 2006;28(4):183-91
119. Thorngren-Jerneck K, Herbst A. Perinatal factors associated with cerebral palsy in children born in Sweden. Obstet Gynecol 2006;108(6):1499-505
120. O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, McMichael GL, Haan EA, Broadbent JL, i sur.; Australian Collaborative Cerebral Palsy Research Group. Epidemiologic associations with cerebral palsy. Obstet Gynecol 2011;118(3):576-82
121. Jarvis S, Glinianaia SV, Blair E. Cerebral palsy and intrauterine growth. Clin Perinatol 2006;33:285-300
122. Glinianaia SV, Rankin J, Colver A; North of England Collaborative Cerebral Palsy Survey. Cerebral palsy rates by birth weight, gestation and severity in North of England, 1991.-2000. singleton births. Arch Dis Child 2011;96(2):180-5
123. Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and rectricted growth status at birth: population-based case-control study.BJOG 2008;115(10):1250-5
124. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, Charlaluk ML, Roze JC,Marret S, i sur. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. Pediatrics 2011;127(4):883-91

125. Saito A, Matsui F, Hayashi K, Watanabe K, Ichinohashi Y, Sato Y, i sur. Behavioral abnormalities of fetal growth retardation model rats with reduced amounts of brain proteoglycans. Exp Neurol 2009;219(1):81-9
126. Gardner H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. Pediatrics 2011;128(2):344-55
127. Goodwin TM, Belai I, Hernandez P, Durand M, Paul RH. Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical academia. Am J Obstet Gynecol 1992;167:1506-12
128. Wildschut J, Feron FJ, Hendriksen JG, van Hall M, GavilanesJiminez DW, Hadders-Algra M, i sur. Acid-base status at birth, spontaneous motor behaviour at term and neurodevelopmental outcome at age 4 years in full-term infants. Early Hum Dev 2005;81:535-44
129. Beeby PJ, Elliott EJ, Henderson-Smart DJ, Oieger ID. Predictive value of umbilical artery pH in preterm infants. Dis Child 1994;71:93-6
130. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strenght of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta analysis.BMJ 2010;340:c1471.doi: 10.1136/bmj.c 1471
131. Goldaber KG, Gilstrap LC, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD. Pathologic fetal academia. Obstet Gynecol 1991;78(6):1103-7
132. Williams KP, Singh A. The correlation of seizures in new born infants with significant acidosis at birth with umbilical artery cord gas values. Obstet Gynecol 2002; 100:557-60
133. Van den Berg PP, Nelen WL, Jongsma HW, Nijland R, Kollee LA, Nijhust JG, i sur. Neonatal complications in newborns with an umbilical artery pH<7.00 Am J Obstet Gynecol 1996; 175:1152-7
134. Thorp JA, Sampson JE, Parisi VM, Creasy RK. Routine umbilical cord gas determinations? Am J Obstet Gynecol 1989;161:600-5
135. Dubiel M, Gudmundsson S, Gunnarsson G, Marsal K. Middle cerebral artery velocimetry as a predictor of hypoxemia in fetuses with increased resistance to blood flow in the umbilical artery. Early Hum Dev 1997;47:177-84
136. Cheema R, Dubiel M, Gudmundsson. Signs of fetal brain sparing are not related to umbilical cord blood gases at birth. Early Hum Dev 2009;85(7):467-70

137. Francisco Vieira RP, Kiyadahira S, Zugaib M. Predicting pH at birth in absent or reversed end-diastolic velocity in the umbilical arteries. Obstet Gynecol 2006;107(5):1042-8
138. Soregaroli M, Bonera R, Danti L, Dinolfo D, Taddei F, Valcamonico , i sur. Prognostic role of umbilical artery Doppler velocimetry in growth-restricted fetuses. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;11:199-203
139. Vergani P, Roncaglia N, Ghidini A, Crippa I, Cameron I, Orsenigo F, i sur. Can adverse neonatal outcome be predicted in late preterm or term fetal growth restriction? Ultrasound Obstet Gynecol 2010;36(2):166-70
140. Figueras F, Eixarch E, Meler E, Iraola A, Figueras J, Puerto B, i sur. Small for gestational age fetuses with normal artery Doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008;136:34-8
141. Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. Am J Obstet Gynecol 1989;161(4):1055-60
142. Valcamonico A, Danti L, Frusca T, Soregaroli M, Zucca S, Abrami F i sur. Absent end-diastolic velocity in umbilical artery:risk of neonatal morbidity and brain damage. Am J Obstet Gynecol 1994;170:796-801
143. Baschat AA, Gembruch U, Viscardi RM, Gortner L, Harman CR. Antenatal prediction of intraventricular hemorrhage in fetal growth restriction:What is a role of Doppler? Ultrasound Obstet Gynecol 2002;19:334-9
144. Meyberg-Solomayer GC, Soen M, Speer R, Poets C, Goelz R,Wallwiener D, i sur. Pathological prenatal Doppler sonography findings and their association with neonatal cranial ultrasound abnormalities in high risk collective. Ultrasoun Med Biol 2008:34(8):1193-9
145. Figueras F, Cruz-Martinez R, Sanz-Cortes M, Arranz A, Illa M, Botet F, i sur. Neurobehavioral outcomes in preterm , growth restricted infants with and without prenatal advanced signs of brain sparing. Ultrasound Obstet Gynecol 2011;38(3): 288-94
146. Nanthakomon T, Uerpairojkit B. Outcome of small-for-gestational age fetuses according to umbilical artery Doppler: is there any yield from additional middle cerebral artery Doppler? J Matern Fetal Neonatal Med 2010:23(8):900-5

147. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, i sur. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small for gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;32(7):894-9
148. Benavides-Serralde A, Scheier M, Cruz-Martinez R, Crispi F, Figueras F, Gratacos E, i sur. Changes in central and peripheral circulation in intrauterine growth-restricted fetuses at different stages of umbilical artery flow deterioration: new fetal cardiac and brain parameters. Gynecol Obstet Invest 2011;71(4):274-80
149. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Puerto B, Gratacos. Longitudinal brain perfusion changes in near term small for gestational age fetuses as measured by spectral Doppler indices or by fractional moving blood volume. Am J Obstet Gynecol 2010; 203(1):412-6
150. Bano S, Chaudhary V, Pande S, Mehta V, Sharma A. Color Doppler evaluation of cerebral-umbilical pulsatily ratio and its usefulness in the diagnosis of intrauterine growth retardation and prediction of adverse perinatal outcome. Indian J Radiol Imaging. 2010; 20(1):20-5
151. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. Obstet Gynecol 1992;79(3):416-20
152. Spinillo A, Montanari L, Roccio M, Zanchi S, Tzialla C, Stronati M. Prognostic significance of the interaction between abnormal umbilical and middle cerebral artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by fetal growth restriction. Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88(2): 159-66
153. Ebrashy A, Azmy O, Ibrahim M, Edris A. Middle cerebral/umbilical artery resistance index ratio as a sensitive parameter for fetal well-being and neonatal outcome in patientse with preeclampsia:case-control study. Croat Med J 2005;46(5):821-5
154. Yalti S, Oral O, Gurbuz B, Ozden S, Atar F. Ratio of middle cerebral to umbilical artery blood velocity in preeclamptic and hypertensive women in the prediction of poor perinatal outcome. Indian J Med Res 2004;120(1):44-50
155. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;21:124-7

156. Ebbing C, Rasmunssen S, Kiserud T. Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatily index and the cerebroplacental pulsatily ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements. Ultrasound Obstet Gynecol 2007;30:287-96

157. Odibo A, Riddick C, Pare E, Stamilio D, macones G. Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction. Evaluating the impact of using gestational age specific reference values. J Ultrasound Med 2005;24:1223-8

158. Paro-Panjan D, Neubauer D, Kodric J, Bratanic B. Amiel-Tison neurological assessment at term age: clinical correlation with other methods and outcome at 12 to 15 months. Dev Med Child Neurol. 2005;47:19-26

159. Galan HL. Timing delivery of the growth- restricted fetuses. Semin Perinatol 2011;35(5):262-9

160. GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomized controlled trial. Lancet 2004; 364:513-20

161. Boers KE, Bijlenga D, Mol WJ, LeCessie S, Birnie E, van Pampus MG, i sur. Disproportionate Intrauterine Growth Interventional Trial At Term: DIGITAT. MBC Pregnancy Childbirth 2007;7:12.doi: 10.1186/1471-2393-7-12

162. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, i sur. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomized equivalence trial (DIGITAT). BMJ 2010;341:c7087. doi: 10.1136/bmj.c7087

163. Stewart A, Hope PL, Hamilton P, Costello AM, Baudin J, Bradford B, i sur. Prediction in very preterm infant of satisfactory neurodevelopmental progress at 12 months. Dev Med Child Neurol 1988;30:53-63

164. Ehrmann Feldman D, Couture M, Grill L, Simard MN, Azoulay L, Gosselin J. When and by whom is concern first expressed for children with neuromotor problems? ArchPediatr Adolesc Med 2005;159(9):882-6

11. Životopis

Obrazovanje

2008.	Položen subspecijalistički ispit iz neonatologije
2006. - 2008.	Subspecijalizacija iz neonatologije
2002. - 2003.	Poslijediplomski tečaj „Intrakranijski ultrazvuk u novorođenčadi i dojenčadi“
2001. - 2004.	Doktorski studij na Medicinskom fakultetu u Zagrebu
2000. - 2001.	Poslijediplomski studij iz perinatologije
1995.	Položen specijalistički ispit iz pedijatrije
1991. - 1995.	Specijalizacija iz pedijatrije
1980. - 1985.	Medicinski fakultet u Zagrebu
1976. - 1980.	Gimnazija u Slavonskom Brodu

Radno iskustvo

2011. -	Zavod za neonatologiju, Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb
2000. - 2010	Odjel za nedonoščad i ugroženu novorođenčad, Klinika za pedijatriju, KB „Sestre milosrdnice“
1998. - 1999.	Gastroenterološki odjel, Klinika za pedijatriju, KB „Sestre milosrdnice“
1996. - 1998.	Predavač pedijatrije na srednjoj Školi za primalje, Vinogradska 29, Zagreb
2.mj. 1997.	Dječji odjel OB Knin (u organizaciji Ministarstva zdravstva)
1996. - 1997.	Neonatološki odjel, Klinika za ginekologiju i porodiljstvo, KB „Sestre milosrdnice“
1993. - 1995.	Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb (specijalizacija)
1991. - 1992.	Dječji odjel Opće bolnice u Slavonskom Brodu (specijalizacija)
1990.	Dječji dispanzer u Slavonskom Brodu
1987. - 1989.	Ambulanta opće medicine u Slavonskom Brodu
1985. - 1986.	Opća bolnica u Slavonskom Brodu (staž)