

# Odległe następstwa i przebieg kliniczny encefalopatii okołoporodowych

**Dr n. med. Tomasz Kmieć**

Klinika Neurologii i Epileptologii,  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

## Wstęp

Na występienie **encefalopatii okołoporodowej**, w przebiegu której dochodzi do **uszkodzenia** głównie **istoty białej mózgu** ma wpływ wiele czynników zewnętrznych i wewnętrznych w przebiegu ciąży, w okresie okołoporodowym. Wyzwalają je mogą: infekcja wewnątrzmaciczna, infekcja pozamaciczna, czynniki nieinfekcyjne, zaburzenia przepływu mózgowego czy niedojrzałość płodu. Czynniki te mogą być spotęgowane prozapalną odpowiedzią płodu, zapaleniem naczyń, obecnością cytokin prozapalnych, niskim poziomem cytokin przeciwzapalnych, niskim poziomem T4 i innych czynników wzrostu. Przedstawione czynniki i mechanizmy mogą prowadzić do uszkodzenia istoty białej mózgu, co wyraża się wystąpieniem wczesnych objawów neurologicznych u noworodka z encefalopatią okołoporodową i co może na potwierdzić badaniami neuroobrazowymi. **Odległymi konsekwencjami** tych zmian u dziecka w wieku rozwojowym może być wystąpienie **mózgowego porażenia dziecięcego, zaburzeń neurorozwojowych, trudności w nauce, padaczki, niedowidzenia i zaburzeń słuchu**.

Zasadniczymi **problemami klinicznymi u dzieci przedwczesnie nieurodzonych** są: zespół zaburzeń oddychania, przetrwały przewodnictwo, krwawienia okołokomorowe, leukomalacja okołokomorowa, martwicze zapalenie jelit, retinopatia wcześniacza. W tej grupie noworodków najczęściej występują powikłania neurologiczne, płucne, okulistyczne, uszkodzenie narządu słuchu, problemy żywieniowe, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, niedokrwistość. U dzieci przedwczesnie urodzonych z zaistniałymi powikłaniami klinicznymi występuje podwyższone ryzyko uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w wieku rozwojowym pod postacią **mózgowego porażenia dziecięcego, padaczki, opóźnienia rozwoju umysłowego lub minimalnego zaburzenia czynności mózgu**, które manifestuje się zaburzeniami zachowania, trudnościami szkolnymi, zaburzeniami ruchowymi i zaburzeniami rozwoju mowy czynnej.

U noworodków z **niedotlenieniem** lub z **krwawieniem** do ośrodkowego układu nerwowego wskazane jest przeprowadzanie wstępnej, a następnie okresowej, planowej diagnostyki układu nerwowego, ponieważ pozwala ona dokładnie ocenić następstwa związane z ewolucyjnymi zmianami w mózgu oraz orientacyjnie ustalić rokowanie co do funkcjonowania układu nerwowego

w okresie dalszego rozwoju dziecka. Z dotychczasowych obserwacji i badań wynika, że krwawienia I i II stopnia nie mają wpływu na prawidłowy rozwój dziecka. Natomiast w przypadku wystąpienia krwawienia III stopnia w późniejszym wieku rozwojowym u ok. 35% dzieci pojawiają się nieprawidłowości funkcji układu nerwowego, a gdy doszło do krwawienia IV stopnia ryzyko takie wzrasta do ok. 90%.

Prawidłowa opieka medyczna nad chorymi dziećmi wymaga znajomości norm rozwojowych niemowlęcia, wzorca zjologicznych zachowań ruchowych oraz następstw wczesniactwa. Dzieci z objawami uszkodzenia OUN wymagają **specjalistycznej pielęgnacji i rehabilitacji**, która jest szczególnie intensywna w początkowym okresie, a w kolejnych okresach rozwojowych dziecka powinna być systematyczna i kompleksowa, obejmująca funkcje ruchowe i poznawcze. Celem powyższego postępowania jest osiągnięcie przez chore dziecko możliwości samodzielnego funkcjonowania w społeczeństwie.

Do najczęstszych następstw okołoporodowych encefalopatii niedokrwienno-niedotlenieniowych należą zaburzenia neurorozwojowe stwierdzane w kolejnych latach życia pod postacią **mózgowego porażenia dziecięcego (MPDZ)**, opóźnienia rozwoju funkcji poznawczych, zaburzeń mowy lub niewielkich deficytów ruchowych. W artykule omówione zostaną zagadnienia dotyczące epidemiologii i czynników ryzyka na podstawie doświadczeń Kliniki Neurologii i Epileptologii IPCZD oraz przeglądu piśmiennictwa.

## Wpływ genetyczny płci na występowanie zaburzeń neurorozwojowych

Podatność wcześniaków płci męskiej na niepożądane czynniki okołoporodowe wydaje się być większa niż dziewczynki z punktu widzenia wyników umiarkowanie i późniejszego rozwoju układu nerwowego. Wyniki prac Stevensona i wsp. z 2000 roku wykazały wyższe wczesnie śmiertelność chłopców niż dziewczynki z bardzo niską wagą urodzeniową pomiędzy 501 i 1500g. Hinz i wsp. w publikacji z 2006 roku także donoszą o wyższym wskaźniku męskiego mózgowego porażenia i zaburzeń w rozwoju psychoruchowym u chłopców urodzonych poniżej 22 tygodnia ciąży pomimo podobnych warunków okołoporodowych, noworodkowych, wczesnodziecięcych. Inne badania opisują, że dziewczynki z krótko niską masą

urodzeniów i zespołem wczesnej niewydolności oddechowej funkcjonują lepiej niż chłopcy. Reiss i wsp. (2004 rok) wykazali, że objętość istoty białej u chłopców była mniejsza niż u dziewczynek urodzonych w przednim wieku 28 tygodni ciąży. Spinillo i wsp. (2009 rok) przeprowadzili na dużej grupie 754 pojedynczych niemowląt urodzonych pomiędzy 24 a 33 tygodniu ciąży badania dotyczące różnic płci w relacji do ciążowych czynników ryzyka i wyników rozwoju psychoruchowego. Wyniki tych badań potwierdziły, że **przedwczesnie urodzone noworodki płci męskiej w wieku 2 lat są bardziej niż dziewczynki obciążone** w stopniu od lekkiego do ciężkiego w sferze funkcji poznawczych, ruchowych, a ryzyko to jest różnie modyfikowane czynnikami ciążowymi. Ryzyko niesprawności było wyższe u chłopców, którzy byli mniejsi dla wieku płodowego lub, którzy urodzili się wcześnie z powodu zaburzeń płodowych takich jak niska masa dla wieku płodowego lub medycznych warunków matczynych. Ryzyko było takie samo dla chłopców i dziewczynek urodzonych po przedwczesnym odejściu wód płodowych lub po spontanicznym porodzie. Przedstawione wyniki obserwacji odpowiadają wcześniejszym danym wskazującym na **wpływ genetyczny płci na patogenezę mózgowego porażenia**. Natomiast, w przeciwieństwie do innych publikacji, autorzy nie znaleźli różnic między chłopcami i dziewczynkami w przypadku krwawienia wewnątrzczaszkowego w badaniu ultrasonograficznym czaszki.

Najnowsze badania dotyczące występowania mózgowego porażenia dzieci w USA wykazują ogólny współczynnik chłopcy/dziewczynki jak 1,4/1. Dane europejskie tak i pokazują **wyższe występowanie MPDZ u chłopców** i współczynnik 16 razy większy chłopców z niskim wiekiem płodowym i z masą ciała poniżej 3 centyla. Istnieje sugestia, że związane z płcią różnice w występowaniu MPDZ mogą być związane z biologicznymi różnicami w odpowiedzi mózgu chłopców i dziewczynek na zaistniałe uszkodzenie.

W zwierzęcych modelach eksperymentalnych hipoksji-ischemii drogi śmierci komórki doprowadzające do apoptozy lub martwicy w ciągu godzin lub dni po wylewie, wykazały różnice u obu płci i w komórkach neuronalnych *in vitro*. Neurony męskie wykazywały silniejszą aktywację enzymu **kaspazy-3** degradującego DNA, podczas gdy męskie neurony silniejszą aktywację nie-kaspazowej drogi, która obejmowała czynnik aktywujący **apoptoz** (AIF). Wydaje się, że osobniki płci męskiej mają silniej aktywowane drogi prowadzące do śmierci komórki przez pobudzający neuroprzekaznik glutaminowy niż w przypadku osobników płci żeńskiej. Wymienione mechanizmy mogą przyczyniać się do występowania różnic płci w występowaniu MPDZ u dzieci na skutek niedotlenienia i hipoksji. Stwierdzane różnice w tych mechanizmach są także ważne dla rozwoju intensywnej terapii ponieważ **niektóre leki wykazują preferencyjną ochronę** u chłopców (indometacyna, dekstrometorfan), a inne u dziewczynek (erytropoetyna, inhibitory kaspasowe).

Przedstawione różnice między chłopcami i dziewczynkami wyjątkowo zwiększają ryzyko wystąpienia MPDZ spowodowanego uszkodzeniem niedotleniowo-niedokrwiennym lub udarami u płodu i noworodka. Natomiast nadal niewiele wiadomo na temat mechani-

zmów powodujących większe uszkodzenia u chłopców urodzonych z za małą masą ciała dla wieku płodowego. Badania wskazują, że „**głodzenie pokarmowe**” w neuronach *in vitro* wywołuje związane z płcią różnice w formie śmierci komórki zwanej autofagi (proces kataboliczny), podczas której komórki przez aktywację lizosomów same się konsumują w odpowiedzi na głodzenie. Du i wsp. (2004 rok) opisali, że głodzenie pokarmowe szybciej obniża oddychanie mitochondrialne, wzmacnia tworzenie autofagosomii i powoduje śmierć komórki w neuronach gryzoni płci męskiej. To sugeruje, że neurony męskie przed śmiercią mogą wytrzymać głodzenie dłużej niż męskie.

## Przydatno badań obrazowych mózgu u dzieci z encefalopatiami okołoporodowymi i MPDZ

### USG przezciemiączkowe

**Badania ultrasonograficzne** obrazują cechy struktur mózgu noworodków urodzonych przedwczesnie i wykonywane rutynowo. Obraz USG zapowiada nieprawidłowości, które mogą pojawić się w późniejszym okresie rozwojowym. Badania powtarzane w wieku rozwojowym niemowlęcia pozwalają na ocenę ewolucji zmian zaistniałych już we wczesnym okresie po urodzeniu oraz w kolejnych kilku tygodniach życia. Największe ryzyko zaburzeń rozwoju występuje u dzieci z rozległymi krwawieniami do miąższu mózgu w obszarach przykomorach bocznych. Są to **krwawienia dokomorowe (IVH) IV stopnia**, a jeżeli ich średnica jest większa od 1 cm to rokowanie co do rozwoju jest niepomyślne. Dobrze widoczne w USG są jamiste formy **leukomalacji okołokomorowej**, których następstwem odległym jest diplegia spastyczna MPDZ. Natomiast rozległe **leukomalacje jamiste** prowadzą do ciężkiej spastycznej czterokończynowej postaci MPDZ z utratą widzenia i zaburzeniami rozwoju funkcji poznawczych. W wielu opracowaniach stwierdzono ciśle zależności między uszkodzeniem istoty białej i wystąpieniem MPDZ (De Vries 1993, Scher 1989, Larroque 2003, Ancel 2006).

Vollmer i wsp. (2006 rok) dokonali oceny 8-letnich dzieci urodzonych przedwczesnie przed 32 tygodniem ciąży (t.c.) z masą urodzeniową 1200-1300 g celem korelacji między obecnością zmian w mózgu stwierdzanych w badaniu USG przezciemiączkowym po urodzeniu a uzyskanymi wynikami w **skali wykonaniowej Wechslera W-WISC**. Stwierdzono niskie wyniki testu w skali pełnej i wykonaniowej u dzieci, które miały zmiany niedotlenieniowe w lewej i w obu półkulach mózgu. Ocena uzyskana w skali słownej WISC była lepsza niż w wykonaniowej u wszystkich dzieci ze zmianami w USG i bez zmian. Średnie wyniki w skali pełnej, wykonaniowej i słownej były niższe u dzieci ze zmianami w obu półkulach mózgu niż w jednej. Odpowiada to prawdopodobnie uszkodzeniu dróg piramidowych istoty białej w okolicy lewej komory bocznej, szczególnie wrażliwej na udary niedokrwiennie-niedotlenieniowe. Badania te potwierdzają wcześniejsze obserwacje, że w szkole **funkcje werbalne są lepiej zachowane od niewerbalnych**.

W 2006 roku Futagi i wsp. przeanalizowali 335 dzieci urodzonych przedwcześnie (w r. 28 tygodni ciąży z masą urodzeniową średnio 1162 g) w okresie obserwacji od 3 do 20 lat życia (w r. 7,5 lat). W grupie badanej przeważali chłopcy. Stwierdzono, że rozwój był prawidłowy u 56%, MPDZ występowało u 22%, upośledzenie umysłowe u 10%, a graniczny poziom intelektualny u 11%. Różne było rozpoznanie w zależności od stopnia krwawienia dokomorowego. U dzieci z I° IVH 70% było zdrowych, a z IV° IVH tylko 15%. **MPDZ występowało u 71% dzieci z IV° IVH**, a padaczka w całej badanej grupie dzieci u 11% (39 dzieci), najczęściej z IV° IVH.

Broitman i wsp. (2007 rok) przebadali 2103 dzieci urodzonych krótko przedwcześnie (w r. 26 tygodni ciąży, z masą ciała w r. 773 g ± 163 g), dokonując oceny wpływu obecności zmian poniedotlenieniowych w USG głowy w 28 i 36 dniu po urodzeniu na późniejsze zaburzenia neurorozwojowe w wieku 18-22 miesięcy tzw. wieku skorygowanego. Okazało się, że obecność nieprawidłowych zmian w mózgu uwidocznionych w USG po porodzie nie zawsze miało wpływ na występowanie późniejszych objawów neurologicznych. Nie stwierdzono żadnych zaburzeń neurorozwojowych u 30% dzieci oraz u 24% z IVE IV° i z obecnością leukomalacyjnej torbieli okołokomorowej, natomiast wystąpiły one u 39% dzieci z prawidłowym obrazem USG mózgu. Dlatego oparcie się wyłącznie o wyniki badania USG nie powinno, wg autorów, mieć wpływu na podejmowane decyzje o prowadzeniu dalszej intensywnej terapii urodzonych przedwcześnie.

Przeprowadzono także badania **objętości przepływu mózgowego** u noworodków w kolejnych 28 dniach od urodzenia i wykazano, że u dzieci z encefalopatią okołoporodową i następnym wystąpieniem MPDZ, przepływ był obniżony w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych dzieci (Fukuda 2008).

## Badanie rezonansu magnetycznego mózgu MR

W coraz szerzej dostępnym **badaniu rezonansu magnetycznego (MR)** można ujawnić w 40 tygodniu wieku postkonceptyjnego obraz rozlanego, niejamistego uszkodzenia istoty białej u noworodków urodzonych przedwcześnie, którego nie uwidoczniła badanie USG (Inder 2003). Częstość występowania **jamistych postaci leukomalacji okołokomorowej (PVL)** jest oceniana na około 5%, podczas gdy **postać rozsiana** występuje u około 50% dzieci urodzonych z masą ciała poniżej 1500 g (Larroque 2003). Wykonane w wieku 2 lat badanie kontrolne uwidoczniło u tych dzieci zmniejszenie objętości wzgórza, jąder podstawy i kory mózgu. Wystąpienie tych zmian może tłumaczyć zaburzenia funkcji poznawczych.

Badanie konwencjonalne MR mózgu z użyciem nowej **metody dyfuzji trakcyjnej (DTI) i frakcjonalnej anizotropii** pozwala na ocenę zaburzeń mielinizacji w odnogach tylnych torebki wewnętrznej urodzonych zbyt wcześnie noworodków i przewidzieć wystąpienie zaburzeń ruchowych w późniejszym okresie rozwojowym.

Z piśmiennictwa wynika, że badania MR u 75% dzieci przedwcześnie urodzonych wykazują zmiany dotyczące istoty białej pod postacią obecności nieprawidłowych sy-

gnatów, poszerzenia komórki, cienienia ciała modelowego. Zmiany te są najlepszym, niezależnym **wskaźnikiem rokowniczym rozwoju układu nerwowego ocenianego w 2 roku życia** w połączeniu zawsze z towarzyszącymi innymi objawami czynnikami okołoporodowymi. U dzieci z **uszkodzeniem istoty białej** w stopniu odrobnego do ciężkiego 3-krotnie częściej występowały zaburzenia funkcji poznawczych, 10-krotnie częściej stwierdzano znacznego stopnia zaburzenia ruchowe, a 9-krotnie częściej demonstrowały one zespół mózgowego porażenia dziecięcego (Woodward 2006, Mathur 2009).

Ostatnio Rose i wsp. (2009 rok) opisali wyniki badania MR i nowej techniki DTI u 78 bardzo wcześnie urodzonych noworodków ze średnim wiekiem urodzeniowym 27,5 tygodni i z urodzeniową masą ciała 1021 g. Spośród 26 niemowląt wysokiego ryzyka, na podstawie wyników badania DTI, chłopcy mieli większe zmiany w mózgowiu, gdy mieli obniżoną **frakcjonalną anizotropię** i wysoki **współczynnik cząsteczkowej dyfuzji** w płaszczu ciała modelowego i w prawej odnodze torebki wewnętrznej. Nieprawidłowy rozwój psychoruchowy występował częściej u chłopców (n=9) niż u dziewczynek (n=2). Dzieci z nieprawidłowym rozwojem psychoruchowym miały więcej zmian strukturalnych w MR i obniżoną frakcjonalną anizotropię DTI w płaszczu ciała modelowego i w prawej odnodze tylnej torebki wewnętrznej. Powyższe nieprawidłowe wyniki badania MR w sekwencji DTI pozwalają **przewidzieć zmiany neurorozwojowe** u badanych dzieci z bardzo niską masą ciała przy wczesnym urodzeniu z dokładnością do 94%. Przeprowadzone badania uwidoczniły regionalne różnice w badaniu DTI między typowo rozwijającymi się chłopcami i dziewczynkami. Chłopcy mieli wyższą frakcjonalną anizotropię w siedzących okolicach istoty białej, podczas gdy dziewczynki miały podwyższoną frakcjonalną anizotropię w płaszczu ciała modelowego. Dziewczynki miały niższy widoczny wskaźnik dyfuzji w drogach korowordzeniowych i czołowej istocie białej, podczas gdy chłopcy mieli niższy wskaźnik dyfuzji w najwęższych okolicach dróg korowordzeniowych prawej półkuli mózgu i w okolicach potyliczno-ciemieniowych. Ten miejscowy obraz badania sugeruje **różnice rozwojowe w mikrostrukturach istoty białej między chłopcami i dziewczynkami**, co może mieć wpływ na różnicę odpowiedzi na wylew do rozwijającego się mózgu. Metoda badania **DTI MR ma większe znaczenie niż badanie USG i konwencjonalne badanie MR w rozpoznawaniu ryzyka MPDZ u przedwcześnie urodzonych noworodków**. Może także dostarczać informacji pozwalających przewidywać dalszy rozwój psychoruchowy tych dzieci. W grupie dzieci z rozpoznaniem MPDZ jedynie u 11,7% nie stwierdzono zmian w obrazie MR wykonanym w wieku 2 lat. Najbardziej wartościowym wskaźnikiem jakości rozwoju dziecka jest jego ocena w wieku 5-6 lat. Dlatego odniesienie wyników badania MR do wyników oceny neuropsychologicznej w wieku szkolnym ma istotne znaczenie dla identyfikacji czynników prognozujących rozwój.

W grupie 122 pacjentów badanych przez Kwong i wsp. (2004 rok), z rozpoznaniem MPDZ, badanie MR mózgu uwidoczniło u 75% pacjentów nieprawidłowe zmiany w porównywalnych strukturach mózgowia. U wcześnie urodzonych

najczęściej stwierdzono leukomalacje okołokomorowe i pokrwotoczne porencefalie, ale podobne zmiany występowały także u urodzonych o czasie. W postaci diplegii spastycznej w 66% dzieci uwidoczniiono leukomalacje okołokomorowe, w tetraplegii spastycznej występowały anomalie rozwojowe mózgu (42%) i zmiany typowe dla dzieci urodzonych o czasie. W przypadkach hemiplegii spastycznej zmiany były bardziej heterogenne. U dzieci z MPDZ urodzonych o czasie zmiany w MR mózgu były typowe dla tego wieku płodu: zmiany o typie zawału mózgu, uszkodzenia podstawy, podkorowych leukomalacji, zmian wielotorbielowatych. Wydaje się, że rodzaj zmian w obrazach MR u dzieci z MPDZ jest ściśle związany z jego postacią w wieku płodowym przy urodzeniu.

Badania Lebebt i wsp. z 2008 roku wskazują, że MR mózgu u dzieci z różnym stopniem zmian niedotlenieniowych w istocie białej pozwala na ustalenie rokowania w rozwoju chodu bez możliwości oceny jego jakości.

### Inne nowe badania diagnostyczne

W piśmiennictwie pojawiło się wiele prac dotyczących poszukiwania najlepszych biomarkerów pozwalających na ocenę stopnia uszkodzenia układu nerwowego i dalszego rokowania co do prawidłowego rozwoju w pierwszych tygodniach oraz ewentualnych odległych skutkach następstwa. Szczególnie zainteresowanie dotyczy **biomarkerów**, które można ocenić w pierwszych 96 godzinach życia noworodków donoszonych z encefalopatią niedokrwienno-niedotlenieniową. Znalezione trzy takie biomarkery do których należą surowicza **interleukina IL-6**, oraz **enolaza** i **interleukina IL-1b w płynie mózgowo-rdzeniowym**. Przeprowadzona w 2009 roku ocena czułości i specyficzności tych biomarkerów, wskazuje na ich wysoką przydatność w prowadzeniu efektywnej terapii w oddziale neonatologicznym (Ramaswamy 2009).

### Najczęstsze następstwa encefalopatii okołoporodowej

Liczba urodzonych dzieci w roku w naszym kraju wynosi ok. 365 000, w tym urodzonych przedwcześnie ok. 6,5%, wcześniaków z bardzo niską masą ciała ok. 1%, a ze skrajnie niską masą ok. 0,5% (Platt 2007, Himpens 2008). W ostatnich latach **wzrasta liczba bardzo niedojrzałych noworodków** urodzonych przed 32 tygodniem ciąży, które stanowi 1-2% wszystkich urodzeń, a w Polsce często urodzin poniżej 32 tygodnia ciąży od kilku lat wynosi 1,5%, przy czym często porodów przedwczesnych na poziomie 6,1-6,8%.

Analiza grupy 141 321 dzieci (urodzonych powyżej 32 tygodnia ciąży, a przed 36 tygodniem ciąży, badanych w wieku 5 lat) wykazała zwiększone ryzyko wystąpienia opóźnienia psychoruchowego i upośledzenia umysłowego w porównaniu z dziećmi urodzonymi o czasie (Petrini 2009). **Mózgowe porażenie dziecięce jest najczęstszym zespołem neurologicznym uszkodzenia mózgu u noworodków urodzonych przed 32 tygodniem ciąży.** Częstość jego występowania jest odwrotnie proporcjonalna do wieku ciążowego. Przeprowadzone badanie

etiologii wystąpienia spastycznej kwadriplegii MPDZ wykazało, że najczęstszymi przyczynami u urodzonych o czasie w 33% przypadków były zmiany niedotleniowo-niedokrwienne, w 15% okołokomorowa leukomalacja i w 11% zakażenie OUN. Natomiast u dzieci przedwcześnie urodzonych najczęściej, bo w 33% występowała okołokomorowa leukomalacja, zaś w 26% i zakażenie w 15% przypadków (Venhateswaran 2007).

Od kilku lat dzięki bardzo dobrej opiece na noworodkowych oddziałach intensywnej terapii próbuje się utrzymać przy życiu noworodki nawet poniżej 23 tygodnia ciąży (Wood 2000, Larroque 2004). Pojawiły się opracowania zagraniczne i polskie z danymi epidemiologicznymi dotyczącymi długofalowej oceny rozwoju tej grupy noworodków, w których bada się poziom przebiegu z ocen psychoneurologiczną do wieku szkolnego. Do takich należą badania **regionalnych** prowadzonych w kraju i w Europie m.in. badania **PREMATURITAS** w Polsce (Polak 2008), **EPICURE** w Anglii (Wood 2000), **EPIPAGE** we Francji (Larroque 2004, 2008, Marlow 2005). W oparciu o te rejestry regionalne oraz najnowsze badania obrazu klinicznego i badań neuroobrazowych przedstawione zostaną poniżej najnowsze poglądy na temat występowania MPDZ w następstwie encefalopatii okołoporodowej.

### Dane epidemiologiczne występowania MPDZ

**Definicja** mózgowego porażenia dziecięcego wg **Europejskiej Grupy Nadzoru ds. Mózgowego Porażenia Dziecięcego** (SPEC- Surveillance of Cerebral Palsy In Europe) jest: „stałe, zmieniające się w czasie zaburzenie ruchu i postawy, albo ruchu i postawy, z zaburzeniami funkcji, będące skutkiem trwałego, niepostępującego uszkodzenia mózgu, znajdującego się w stadium niezakończonego rozwoju”. **Termin MPDZ** jest pojęciem zbiorczym, obejmującym różne postaci kliniczne o różnej etiologii. Wszystkie dzieci z tym zespołem chorobowym wymagają zabezpieczenia podobnych potrzeb w zakresie rehabilitacji, nauczania i leczenia.

Na podstawie wielu badań z ostatnich lat wynika, że częstość występowania MPDZ wahała się od 8-12% w różnej populacji noworodków przed 32 tygodniem ciąży i do 17-18% urodzonych przed 28 tygodniem ciąży. Częstość występowania MPDZ w ostatnich czterdziestu latach wzrosła z 1,5% na 1000 żywo urodzonych w latach 60-tych do ok. 2,08 na 1000 żywo urodzonych w latach 90-tych (wg. SCPE). Noworodki z niską masą urodzeniową poniżej 2500g stanowiły 1/3 wszystkich przypadków MPDZ i 1/6 najcięższych postaci. Obecnie noworodki te stanowią 1/2 przypadków z MPDZ i ponad 1/2 najcięższych postaci. Jest to następstwem faktu, że obecnie przeżywa noworodki z niską masą ciała poniżej 1000g. Częstość występowania MPDZ po uzyskaniu pewnego stałego poziomu w połowie lat 90-tych ma tendencję spadkową. Himpens i wsp. na podstawie metaanalizy artykułów opublikowanych w latach 1985-2006, dokonali oceny MPDZ w 4 grupach w zależności od czasu trwania ciąży. MPDZ w grupie noworodków urodzonych poniżej 28 t.c. występuje średnio z częstością 14,6%, w grupie między 28-31 tygodniem ciąży

wynosi 13,3%, w grupie 32-36 tygodnia ciąży wynosi 6,2%, powyżej 37 tygodnia ciąży 0,5%, a o czasie wynosi 0,11%.

Plac i wsp. biorąc pod uwagę bardzo niską masę ciała **poniżej 1000 g** o dojrzłości mniejszej niż 32 tygodnie ciąży stwierdził, że **MPDZ wystąpiło u 26% noworodków**. U 96% z nich obserwowano postać spastyczną w tym u 24% połowicz. Czsto porodów dzieci z bardzo niską masą ciała spadła z 60,6%/1000 żywo urodzonych w 1980 r. do 39,5%/1000 w 1996 r. To obniżenie ma związek ze zmniejszeniem się czstości występowania postaci obustronnej, spastycznej MPDZ urodzonych z masą urodzeniową ciała 1000-1499 g do 49,5% na 1000 żywo urodzonych, co nie występuje u dzieci z urodzeniową masą ciała poniżej 1000 g. Czsto występowania jest większa u chłopców i wynosi 61/49 na 1000 żywo urodzonych z masą urodzeniową 1000g-1499 g, ale nie w grupie z masą urodzeniową poniżej 1000 g. Spastyczna postać MPDZ u dzieci z masą urodzeniową poniżej 1500 g jest spowodowana leukomalacyjnymi zmianami okołokomorowymi obu dróg ruchowych i w wielu przypadkach daje porażenie obustronne. Krwawienie okołokomorowe powoduje głównie uszkodzenie jednostronne dróg ruchowych i postać spastyczną połowicz.

Obecnie niektóre publikacje wykazują, że najcięższe zaburzenia funkcji ruchowej występują u dzieci urodzonych o czasie, z prawidłową masą urodzeniową, ale niskim oceną punktową w skali Apgar (Andersen 2008).

## Obraz kliniczny MPDZ

W chwili obecnej wyróżnia się dwie podstawowe postaci MPDZ:

- **postać spastyczną** obustronną i połowicz, zawierającą informacje o umiejscowieniu zaburzeń ruchowych (diplegia, hemiplegia, tetraplegia), a także o lokalizacji uszkodzenia patologicznego mózgu,
- **postać niespastyczną** (ataktyczną i dyskinetyczną), które mogą ze sobą współistnieć tworząc postaci mieszane. W przypadku uszkodzenia dróg piramidowych (korowodzeniowych) pojawia się postać spastyczna, w przypadkach uszkodzenia jednej podstawy postać dystoniczna, a przy uszkodzeniu mózdu postać ataktyczna.

Stopień nasilenia zmian neurologicznych w MPDZ określa się w trzech kategoriach (stopień łagodny, umiarkowany i ciężki), stosowane są różne skale oceny:

w postaci **ciężkiej MPDZ** stwierdza się brak samodzielnego chodu, nawet za pomocą kul, rozwój intelektualny – iloraz inteligencji <50, niedowidzenie i niedosłuch >70dB,

- w postaci **umiarkowanej MPDZ** dziecko może poruszać się za pomocą kul, a iloraz inteligencji wynosi 55-69,
- w postaci **łagodnej MPDZ** chód dziecka jest samodzielny, bez pomocy, a iloraz inteligencji wynosi może 70-84.

MPDZ w populacji noworodków urodzonych przed 32 tygodniem ciąży 90% dzieci ma postać spastyczną, rzad-

ko postać ataksji czy dyskinez z ruchami mimowolnymi. Przy dominujących objawach zaburzeń ruchowych mogą występować inne zaburzenia ze strony układu nerwowego takie jak padaczka (20-40%), deficyty narządów zmysłów, zaburzenia zachowania, emocji, wymowy, komunikowania się i rozwoju intelektualnego.

**Czynnikami ryzyka**, które należy brać pod uwagę przy występieniu MPDZ są m.in.: wiek ciążowy, ciąża mnogopłodowa, płemską, wewnątrzmaciczny zgon jednego z płodów, infekcje i zakażenia (którym towarzyszy obecność cytokin), hipotensja, kwasica metaboliczna (jako skutek niedokrwienia), oddzielenie łożyska (O'Shea 2002).

## Odległe następstwa uszkodzenia mózgu u dzieci urodzonych przedwcześnie nie w wieloletnich badaniach prospektywnych

W ostatnich latach w kilku ośrodkach krajowych i zagranicznych dla ocen następstw encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej u noworodków bardzo (<32 t.c.) i skrajnie (<26 t.c.) niedojrzałych przeprowadzono prospektywne badania kohortowe z grupą kontrolną, celem których była ocena długofalowa rozwoju psychoruchowego.

Pierwszym było badanie angielskie **EPICURE** z 1995 roku. Populacją badaną stanowiły noworodki urodzone poniżej 26 t.c. Na badanie zgłosiło się 283 dzieci (92% populacji, która przeżyła), a w wieku 6 lat 241 dzieci (78% populacji). Drugie podobne badanie **EPIPAGE** wykonano w 1997 r. we Francji. W tym rejestrze populacją badaną stanowiło 2901 noworodków urodzonych poniżej 32 tygodnia ciąży (t.c.). Na badanie w wieku 2 lat zgłosiło się 1960 dzieci (83% populacji, która przeżyła), a w wieku 5 lat 1817 dzieci (77% populacji). Trzecim podobnym kohortowym rejestrem bez grupy kontrolnej było badanie regionalne **PREMATURITAS** koordynowane przez Instytut Matki i Dziecka w 1998 r. (Polak 2008). Populacją badaną stanowiło 268 noworodków urodzonych przed 33 tygodniem ciąży na terenie Warszawy. Na badanie w wieku 2 lat zgłosiło się 162 dzieci (87% populacji, która przeżyła), a w wieku 6 lat 122 dzieci (78% populacji).

Mózgowe porażenie dziecięce było najczęściej występującym następstwem encefalopatii okołoporodowych u wcześniaków urodzonych stwierdzono w badaniu EPICURE u 20% populacji, a w badaniach EPIPAGE i PREMATURITAS w 9%. Do wysoka czstość MPDZ w badaniu EPICURE, wiąże się z faktem zakwalifikowania skrajnie niedojrzałych noworodków (poniżej 26 tygodnia ciąży). We wszystkich trzech badaniach dominowała postać spastyczna MPDZ (diplegia, kwadriplegia, tetraplegia), w tym w badaniu EPICURE – 89% przypadków (tylko 19% tetraplegia), w badaniu EPIPAGE – 82% przypadków, w badaniu PREMATURITAS – 73% przypadków (przeważała najczęściej postać – tetraplegia). Przewaga dzieci z tetraplegią w polskiej populacji wynika z morfologii uszkodzenia mózgu w okresie noworodkowym, u tych pacjentów występowały głównie jamiste postaci leukomalacji okołokomorowej, czsto łącznie z krwawieniami okołokomorowymi III i IV stopnia. W takich sytuacjach w obu krajach realizujących programy EPIPAGE i PREMATURITAS były podejmowane decyzje o niekontynuowaniu reanimacji (Hack 2005).

**Stopie uszkodzenia OUN** u dzieci z MPDZ oceniany jest przede wszystkim pod wzgl dem **mo liwo ci samodzielnego chodzenia**. Z obu bada europejskich wynika, e ci kie uszkodzenie sprawno ci ruchowej, polegaj ce na braku samodzielnego chodu, dotyczyło 30% z MPDZ urodzonych ze skrajn niedojrzało ci (22-26 tygodniu ci y) w badaniu EPICURE, a badaniu EPIPAGE (22-32 tygodniu ci y) 19%. Dzieci te mały znacznie obni ony (poni ej 70) poziom ilorazu inteligencji (II) i wymagały dodatkowe opieki. Pozostałe dzieci populacji z MPDZ chodziły w badaniu EPICURE z pomoc – 31%, samodzielnie 38%, a w badaniu EPIPAGE z pomoc 14%, samodzielnie 67%. Poziom intelektualny i redni iloraz inteligencji w tej grupie wynosiły 81 (EPICURE).

W badaniu warszawskim PREMATURITAS w populacji dzieci z rozpoznaniem MPDZ, a 64% miało najci sze uszkodzenie ruchowe i nie chodziło samodzielnie. Tak e poziom ilorazu inteligencji był obni ony i wynosił poni ej 70. Wi kszo chorych dzieci pozostawała pod indywidualn opiek w domu lub umieszczana była w szkołach specjalnych.

Na uwag zasługuje opublikowana **w 2009 roku** praca Robertsona i wsp, w której przedstawiono ocen dzieci urodzonych przedwcze nie (poni ej lub w 28 t. c.) po **okresie 30 lat obserwacji** (podzielonych na 3-letnie bloki czasowe). Z urodzonych 2463 noworodków zmarło 1095 (w szpitalu 49%). Ł cznie u 304 dzieci (39%) stwierdzono trwałe uszkodzenia neurologiczne (MPDZ, upo ledzenie umysłowe, zaburzenia widzenia i słuchu), natomiast 945 yj cych pozostało zupełnie zdrowymi. Spo ród 1279 yj cych na podstawie uzyskanych informacji 166 (13%) miało MPDZ, 30 (2,3%) lepot , 59 (4,6%) niedowidzenie, a 40 (3,1%) niedosłuch. Bior c pod uwag wszystkie uszkodzenia ł cznie to 237 (18,5%) dzieci miało jeden lub wi cej de cytów neurologicznych ruchowych i sensorycznych, 9 (0,7%) miało padaczk , 67 (5,2%) miało upo ledzenie umysłowe (powy ej 3 SD) poni ej normy wieku skorygowanego. Po 30 latach prowadzonej obserwacji 975 (76,2%) osób z 1279 yj cych urodzonych przed 28 tygodniem ci y nie miało utrwalonych objawów neurologicznych. Ponadto stwierdzono, po trzydziestu latach obserwacji (1974-2003), e od pierwszego 3-letniego bloku czasowego, proporcja prze ycia noworodków urodzonych przed 28 tygodniem ci y wzrosła z 46 do 173 dzieci (26%) – do 189 z 215 (88%), a dzieci bez nast pstw neurologicznych wzrosła z 38 do 173 (22%) – do 166 z 215 (77%).

Wyniki wszystkich prowadzonych długofalowych bada wskazuj , ze wszystkie dzieci z rozpoznaniem MPDZ wymagaj pomocy udzielanej w specjalistycznych o rodkach wczesnej interwencji, która musi by systematycznie kontynuowana w kolejnych okresach rozwojowych celem uzyskania jak najlepszej sprawno ci psychoruchowej. Naley przypomnie , za opracowaniem Murphy z 2003 roku, e **MPDZ nie jest klinicznie statyczne**, ale cz sto **powoduje u dorastaj cych i dorosłych chorych liczne nast pstwa** w ci szych jego postaciach, jak skrzywienia kr gosłupa (25-60%), przykurcze, bóle kr gosłupa I d -wiowego, stawów biodrowych, ko czyn dolnych, złamania zwi zane z osteoporoz , zniekształcenie klatki piersiowej i eber powoduj ce niewydolno oddechów , które wymagaj specjalistycznego post powania.

## Inne objawy uszkodzenia o rodkowego układu nerwowego

### Padaczka, napady drgawkowe, zespoły padaczkowe

**Encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna (HIE)** jest jedn z **najcz stszych przyczyn mierci noworodka lub zaburze mózgowych** czyli wyst pienia MPDZ, znacznego opó nienia w rozwoju psychoruchowym czy te padaczki. Utrzymuj ce si napady drgawkowe w tym okresie dodatkowo mog prowadzi wg niektórych autorów do uszkodzenia wtórnego mózgu (Tribeault-Eybalin 2009). W 2009 roku Pisani i wsp. dokonali analizy rozwoju psychoruchowego i wyst powania **padaczki** u dzieci urodzonych o czasie z umiarkowanym HIE i wyst powaniem wczesnych drgawek noworodkowych. Przebadano grup 92 noworodków z niedotlenieniem okołoporodowym, w tym 57 z HIE (47 – chłopcy, 16 – dziewczynki). U 27 noworodków stwierdzono łagodne, u 25 umiarkowane i u 5 ci kie HIE. Drgawki noworodkowe wyst piły u 13 z umiarkowanym HIE i u wszystkich 5 z ci kim HIE. Najnowsze badania kontrolne w tej grupie wykazały padaczk u 3 dzieci z ci kim stopniem HIE z towarzyszc ym MPDZ i upo ledzeniem umysłowym. Wynika z tego, e **umiarkowane HIE nie wpływa na rozwój padaczki nawet je li drgawki wyst powały w okresie noworodkowym**.

Yoshinaga i wsp. w 2007 roku przeanalizowali 45 dzieci, które miały napady drgawkowe w okresie niemowl cym, u 26 z nich rozpoznano **zespół Westa**. U 17 z 45 dzieci stwierdzano okołokomorow leukomalacj ia u 11 z nich wyst piły napady skłonów. Wszystkie dzieci z zespołem Westa miały napady padaczkowe przed 5 m. . wieku skorygowanego, a 6 przed 3 m. . Autorzy proponuj u tych dzieci wcze niejsze pro laktyczne leczenie przeciwpadaczkowe. Inni autorzy badali odst p czasowy od zaistniałego niedotlenienia mózgu do momentu wyst pienia napadów skłonów. Wykazano, e okres utajenia trwa od 6 tygodni do 11 miesi cy ( r. 5,1 miesi cy). Przyczyny encefalopatii niedotlenieniowej były bardzo ró ne (hipernatrenia z zakrzepic , zapalenie wirusowe opon, ECHO wirusy, rotawirusy, IVH, odra, gru lica, uraz głowy, bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzenowych) (Guggenheim 2008).

### Upo ledzenie umysłowe i zaburzenia funkcji poznawczych

**Upo ledzenie umysłowe** cz sto towarzyszy zespołowi MPDZ jako nast pstwo encefalopatii okołoporodowej. Natomiast dzieci z nisk mas ciałą przy urodzeniu mog mie obni one funkcje intelektualne. Potwierdziło to badanie psychologiczne 184 dzieci z mas urodzeniow ciała 1000-2500 g, u których w wieku r. 6,9 lat przy u yciu skali inteligencji Stanford-Binet (po wcze niejszym badaniu skali inteligencji Terman-Merill) uzyskano wyniki wskazuj ce na znacznie **obni ony iloraz inteligencji** (Martinez-Cruz 2006).

Od dawna wiadomo, e zdolno ci poznawcze dzieci urodzonych przedwcze nie mierzone testami inteligencji

s ni sze od zdrowych rówie nników. Badania 30-letnich dorosłych z nisk mas urodzeniow poni ej 1000 g wykazuj statystycznie istotne obni one wyniki u m czyzn i kobiet w porównaniu z urodzonymi z prawidłow mas urodzeniow . Osoby te badane jako dzieci w wieku 6 lat miały obni one poziom intelektualny w porównaniu z rówie nnikami. Obliczono, e **redni de cyt umysłowy obni ał si o 2,5 punktu na ka dy tydzie ci y od 33 do 27 tygodnia**. Wszystkie testy dla tych dzieci s i powinny by stale mody kowane (Robertson 2009), poniewa z długoletnich obserwacji psychologicznych wynika, e nie nale y przecenia uzyskiwanych wyników bada testowych na inteligencj we wczesnym wieku przedszkolnym i szkolnym, gdy cz sto zani aj mo liwo ci intelektualne dzieci urodzonych przedwcze nie. Hack i wsp przebadali 241 osób w wieku 20 lat urodzonych z bardzo nisk mas pod k tem **jako ci ycia**, satysfakcji, komfortu, osi gni i ogólnego stanu zdrowia i porównali uzyskane wyniki z grup kontroln 232 rówie nników z prawidłow mas urodzeniow ciała. Uzyskane wyniki bada w aspekcie satysfakcji, komfortu były podobne, nieco ni sze w zakresie aktywno ci zycznej i na poziomie rodziny. Badani mieli lepsze osi gni cia w pracy, przyjmowali cz cieiej postaw wycofuj c si , mieli wi ksze problemy medyczne i psychosocjalne (Hack 2007). Podobne badania 283 dorosłych osób urodzonych poni ej 25 tygodnia ci y wykazały e dobrze zaadoptowali si w społeczno ci i chocia maj słabsze osi gni cia w edukacji i w pracy to osi gn li dobr jako ycia (Marlow 2005).

## Zaburzenia mowy

Ró nego stopnia zaburzenia mowy wyst puj w przebiegu MPDZ u pewnej cz ci dzieci, co zwi zane jest niedotlenieniem mózgu w okresie okołoporodowym. U dzieci urodzonych bardzo wcze nie przed 25 tygodniem ci y mog wyst powa ogólne zaburzenia funkcji poznawczych pod postaci niespecy cznych zaburze mowy **cz cieiej u chłopców** w porównaniu z grup kontroln dzieci badanych w wieku 6 lat (Wolke 2008).

## Zaburzenia widzenia

Najcz stszy przyczyn zaburze widzenia jest retinopatia wcze niacza. Obni enie stosowania **tlenoreapii** mo e zmniejsza uszkodzenia siatkówki. Niedokładnie poznana jest przyczyna mózgowa zaburze widzenia u dzieci z przebyt encefalopati okołoporodow . Pod koniec lat 90-tych udało si zredukowa wyst powanie zaburze widzenia do ok. 1% przypadków (Robertson 2009).

## Zaburzenia słuchu

**Przyczyn** uszkodzenia narz du słuchu i ró nego stopnia niedosłuchu jest przedłu aj ca si **kontrolowana wentylacja**, podwi zanie przewodzenia t tniczego, obni enie nadci nienia t tniczego krwi, ototoksyczno , zaka enia wewn trzmaciczne i okołoporodowe, malformacje czaszkowo-twarzowe (ok. 3% u urodzonych poni ej 28 t.c.) (Robertson 2009).

## PODSUMOWANIE

W ostatnich latach, po uzyskaniu pewnego stałego poziomu w połowie lat 90-tych, **cz sto wyst powania odległych powikła encefalopatii okołoporodowych** jakimi s MPDZ, zaburzenia rozwoju psychoruchowego i padaczki w populacji noworodków **ma tendencj spadkow** , szczególnie u dzieci z nisk mas urodzonych po 27 tygodniu ci y. Jest to bardzo optymistyczne, zwa ywszy fakt cz stszego wyst powania wcze niactwa, wynikaj cy ze starszego wieku matek, cz stszego korzystania z technik wspomagania rozrodu i poprawy prze ywalno ci zwi zanej z lepszym opiek perinataln .

Podstawowym narz dziem diagnostycznym w encefalopatiach okołoporodowych jest przezciemi czkowa **ultrosonogra a USG**, umo liwiaj ca u noworodka uwi doczniecie zmian niedotlenieniowych i monitorowanie ich ewolucji, ale nie zawsze spełniaj ca funkcj rokownic z w dalszym wieku rozwojowym. Badaniem o najwi kszej czuło ci i specy czno ci w ocenie stopnia uszkodzenia mózgu w encefalopatii jest **badanie MR wzbogacone o metod dyfuzji DTI**, jeszcze dokładniej uwi daczniaj ca lokalizacj uszkodzenia istoty białej, którego nast pstwa pojawiaj si kolejnych miesi cach ycia noworodka urodzonego przedwcze nie. Nowe mo liwo ci otwiera **badanie funkcjonalne MR mózgu płodu i noworodka**, pozwalaj ce na ocen funkcji mózgowych i wczesne, bezpo rednio po porodzie, podj cie odpowiedniego post powania diagnostyczno-terapeutycznego (Mohamed 2006).

**Badania długofalowe** potwierdzaj , e **im ni szy wiek ci owy noworodka, obecno leukomalacji okołokomorowej i krwawienia dokomorowego III i IV stopnia tym wi ksze ryzyko wyst pienia odległych nast pstw uszkodzenia mózgu**, szczególnie pod postaci mózgowego pora enia dzieci cego z jego najci sz postaci spastyczn czteroko czynow , z upo ledzeniem umysłowym i padaczk . Przedstawione w pracy najcz stsze nast pstwa encefalopatii okołoporodowej, ich ewolucja, a tak e uzyskiwane wyniki bada obrazowych, neurologicznych i psychologicznych maj na celu stałe podkre lenie jak **wa ne jest doskonalenie metod intensywnej terapii** celem dalszego zmniejszania skutków uszkodzenia mózgu u noworodków. Równocze nie nale y podkre li , e wszystkie dzieci z rozpoznaniem uszkodzeniem układu nerwowego **wymagaj pomocy udzielanej w specjalistycznych o rodkach wczesnej interwencji**, która musi by systematycznie kontynuowana w kolejnych okresach rozwojowych, celem uzyskania jak najlepszej sprawno ci psychoruchowej.

## PI MIENNICTWO

1. Adams-Chapman I: Insults to the developing brain and impact on neurodevelopmental outcome. *J Communication Disorders* 2009;42:256–262.
2. Ancel P-Y, Livinec F, Larroque B. i wsp.: Cerebral Palsy Among Very preterm Children in Relation to Gestational Age and Neonatal Ultrasound Abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics* 2006;117:828–835.

3. Anderson GL, Irgens LM, Haagaas IV.: Cerebral palsy in Norway prevalence, subtypes and severity. *Europ J Paediatr Neurol* 2008;12:4-13.
4. Blauw-Hospers C.H., Hadders-Algra M.: A systematic review of the effects of early intervention on motor development. *Dev. Med. Child Neurol.* 2005;47:421-432.
5. Broitman E, Ambalavanan N, Higgins RD i wsp.: Clinical Data Predict Neurodevelopmental Outcome Better than Head Ultrasound in Extremely Low Birth Weight Infants. *J Pediatr* 2007;151:500-505.
6. Brouwer A, Groenendaal F, Van Haastert I i wsp.: Neurodevelopmental Outcome of Preterm Infants with Severe Intraventricular Hemorrhage and Therapy for Post-Hemorrhagic Ventricular Dilatation *J Pediatr* 2008;152:648-54.
7. Buchmann EJ, Velaphi SC: Confidential enquiries into hypoxic ischaemic encephalopathy. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2009;23:357-368.
8. De Vries LS, Eken P, Groenendaal F i wsp.: Correlation between the degree of periventricular leukomalacia using cranial ultrasound and MRI in infancy, in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics* 1993;24:263-268.
9. Du L, Bayir H, Lai Y i wsp.: Innate gender-based proclivity in response to cytotoxicity and programmed cell death pathway. *J Biol Chem* 2004;279: 38563-70.
10. Duran R, Aladag N, Vatansever U, i wsp.: The impact of Neonatal Resuscitation Program courses on mortality and morbidity of newborn infants with perinatal asphyxia. *Brain and Develop* 2008;30:43-46.
11. Fukuda S, Mizuno K, Kawai S i wsp.: Reduction in cerebral blood flow volume in infants complicated with hypoxic ischemic encephalopathy resulting in cerebral palsy. *Brain & Development* 2008;30:246-253.
12. Futagi Y, Toribe Y, Ogawa K, i wsp.: Neurodevelopmental Outcome in Children With Intraventricular Hemorrhage, *Pediatr Neurol* 2006;34:219-224.
13. Guggenheim MA, Frost JD, Hrachovy RA. Time interval from a brain insult and the onset of infantile spasms. *Pediatr Neurol* 2008;38:34-37.
14. Hack M, Cartar L, Schluchter M i wsp.: Self-Perceived Health, Functioning and Well-Being of Very Low Birth Weight Infants at Age 20 Years. *J Pediatr* 2007;151:635-41.
15. Hack M., Taylor H.G., Drotar D. i wsp.: Chronic conditions, functional limitations and special health care need of school-aged children born with extremely low-birth-weight in the 1990s. *JAMA* 2005;294:318-325.
16. Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A i wsp.: Prevalence, type, distribution and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: metaanalysis review. *Dev. Med. and Child Neurol.* 2008;50:334-340.
17. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR i wsp.: Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 2006;95:1239-48.
18. Inder T., Aneson N., Spencer C. i wsp.: White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MRI findings at term. *AJNR*;2003;24,805-809.
19. Jarvis S, Glinianaia SV, Arnaud C i wsp.: Case gender and severity in cerebral palsy varies with intrauterine growth, *Arch Dis Child* 2005,90:474-79.
20. Johnston M.V.: Vulnerability of preterm males to adverse obstetric factors *Develop Med& Child Neurol* 2009;51:495-500.
21. Johnston MV, Hagberg H: Sex and the pathogenesis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:74-8.
22. Kesler SR, Reiss AL, Vohr B: Brain Volume Reductions within Multiple Cognitive Systems in Male Preterm Children at Age Twelve. *J Pediatr* 2008;152:513-20.
23. Larroque B, Ancel P-Y, Marret S i wsp.: Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet*;2008;371,813-820.
24. Larroque B, Breart G, Kaminski M i wsp.: Survival in very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 2004;89:F139.
25. Larroque B., Marret S, Ancel P. i wsp.: White Matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the Epipage study. *J. Pediatr.* 2003;143:477-483.
26. Marlow N.: Outcome following extremely preterm birth, *Current Obstetrics & Gynaecology* 2006;16:141-146.
27. Marlow N., Wolke D., Bracewell M. i wsp. For the EPICURE Study group: Neurologic and Developmental Disability at Six of Age after Extremely Preterm Birth. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:9-19.
28. Martinez-Cruz CF, Poblano P, Fernandez-Carrocera LA i wsp.: Association between Intelligence Quotient Scores and Extremely Low Birth Weight in School-Age Children. *Archives of Medical Research* 2006;37: 639-645.
29. Miller SP, Latal B, Clark H i wsp.: Clinical signs predict 30-month neurodevelopmental outcome after neonatal encephalopathy. *Am Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;190:93-9.
30. Mohamed LS, Lazeyras F, Huppi P.: Functional MRI of the newborn. *Semin Fetal & Neonatal Med* 2006;11:479-488.
31. O'Shea T.M.: Cerebral palsy in very preterm infants: New epidemiologic insight. *Mental retardation and Development Research Reviews* 2002;8:135-145.
32. Odd DE, Lewis G, Whitelaw A, Gunnell D: Resuscitation at birth and cognition at 8 years of age: a cohort study. *Lancet* 2009;373: 1615-22.
33. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor G, i wsp.: Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 2006;149:169-73.
34. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML i wsp.: Increased Risk of Adverse Neurological Development for Late Preterm Infants. *J Pediatr* 2009;154:169-76.
35. Pisani F, Orsini M, Braibanti S: Development of epilepsy in newborns with moderate hypoxic-ischemic encephalopathy and neonatal seizures. *Brain and Develop* 2009;31:64-68.
36. Platt M.J., Cans Ch, Johnson A i wsp.: Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet* 2007;369:43-50.
37. Polak K., Rutkowska M., Helwich E. i wsp.: Współczesne poglądy na mózgową porażenie dziecięce u noworodków przedwczesnie urodzonych na podstawie przeglądu piśmiennictwa i obserwacji prowadzonych w ramach badania PREMATURITAS. *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2008;XII,4:943-949.
38. Ramaswamy V, Horton J, Vandermeer B, i wsp.: Systematic review of biomarkers of brain injury in term neonatal encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2009;40:215-226.
39. Reiss AL, Kesler SR, Vohr B i wsp.: Sex differences in cerebral volumes of 8-year-olds born preterm. *J Pediatr* 2004;145:242-249.
40. Rennie JM, Hagmann CF, Robertson NJ: Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2007;12: 398-407.
41. Robertson CMT., Watt MJ, Yasui Y i wsp.: Changes in the Prevalence of Cerebral Palsy for Children Born Prematurely within a Population-Based Program Over 30 years. *JAMA* 2007;27:2733-2740.
42. Robertson CMT, Watt M-J, Dinu IA i wsp.: Outcomes for the extremely premature infant: What is new? and where are we going? *Pediatr Neurol* 2009;40:189-196.
43. Rose J., Butler E., Lamont L. i wsp.: Neonatal brain structure on MRI and diffusion tensor imaging, sex, and neurodevelopment in very-low birth weight preterm children. *Develop Med and Child Neurol* 2009;51:526-535.
44. Scher M, Dobson V, Carpenter N i wsp.: Visual and neurological outcome of infants with periventricular leukomalacia. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1989;31:353-365.
45. Sherlock RL, P.J. Anderson PJ, Doyle LW i wsp.: Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants. *Early Human Development* 2005;81: 909-916.
46. Spinillo A, Montanari L, Gardella B, i wsp.: Infant sex, obstetric factors and 2-year neurodevelopmental outcome among preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:518-525.
47. Spinillo A., Montanari L., Gardella B. i wsp.: Infant sex, obstetric risk factors, and 2-year developmental outcome among preterm infants. *Develop Med. And Child Neurology* 2000;51:518-525.
48. Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H i wsp.: Neurodevelopmental Follow-up of Very Preterm Infants after Proactive Treatment at a Gestational Age of >23 Weeks. *J Pediatr* 2008;152:771-776.
49. Stevenson DK, Verter J, Fanaro AA i wsp.: Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F182-85.
50. Thebault-Eybalin M-P, Lortie A, Carmant L. Neonatal seizures: Do they damage the brain? *Pediatr Neurol* 2009;40:175-180.
51. Venkateswaran S, Shevell MI: Etiologic Profile of Spastic Quadriplegia in Children. *Pediatr Neurol* 2007;37:203-208.
52. Vollmer B, Roth S, Riley K, i wsp.: Long-term neurodevelopmental outcome of preterm children with unilateral cerebral lesions diagnosed by neonatal ultrasound. *Early Human Development* 2006;82:655-661.
53. Wolke D, Samara M, Bracewell M i wsp.: Specific Language Difficulties and School Achievement in Children Born at 25 Weeks of Gestation or Less. *J Pediatr* 2008;152:256-62.
54. Wood N, Marlow N, Costelloe K. i wsp.: Neurologic and development disability after extremely preterm birth. *NEJM* 2000;343:378-384.
55. Yeargin-Allsopp M, Van Naarden BK, Doernberg NS i wsp.: Prevalence of cerebral palsy in 8-year-old children in three areas of the US in 2002; a multisite collaboration. *Pediatrics* 2008;121:547-554.
56. Yoshinaga H, Endo F, Kikumoto K: Epilepsy development in infancy with epileptic discharges. *Brain and Development* 2007;29:217-223.