

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Andrea Šimić Klarić

**Povezanost dinamike rasta opsega glave
i neurorazvojnih poremećaja u
predškolske djece rođene nakon
intrauterinog zastoja rasta**

DISERTACIJA



Zagreb, 2012. godine

Disertacija je izrađena u Službi za dječje bolesti Opće županijske bolnice u Požegi.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Vlatka Mejaški Bošnjak, dr.med.

Disertaciju posvećujem i zahvaljujem svojim roditeljima i bratu, a posebno mojim najdražima: Nini, Marinu i Tomislavu.

Zahvaljujem mentorici na trudu i strpljenju.

SADRŽAJ:

1. Uvod	4
1.1. Definicija intrauterinog zastoja rasta	4
1.2. Čimbenici koji utječu na fetalni rast.....	5
1.2.1. Genetski potencijal fetusa za rast	5
1.3. Čimbenici koji dovode do IUGR.....	7
1.3.1. Majčinski čimbenici koji dovode do IUGR.....	7
1.3.2. Uteroplacentarni čimbenici koji dovode do IUGR.....	8
1.3.3. Fetalni čimbenici koji dovode do IUGR.....	9
1.3.4. Faktori okoline koji dovode do IUGR	9
1.4. Patofiziologija IUGR.....	10
1.5. Podjela IUGR s obzirom na razdoblje trudnoće.....	11
1.6. Praćenje fetalnog rasta.....	12
1.7. Procjena IUGR i ugroženosti ploda Dopplerom.....	13
1.8. Izgled novorođenčeta rođenog s IUGR	16
1.9. Liječenje IUGR prije termina	17
1.10. Novorođenačke komplikacije vezane uz IUGR	17
1.11. Utjecaj IUGR na postnatalni somatski rast.....	19
1.12. Metaboličke komplikacije IUGR.....	21
1.13. Neurorazvojni poremećaji kod djece s IUGR.....	22
1.13.1. Motorička odstupanja	22
1.13.2. Govorno-jezična odstupanja.....	25
1.13.2.1. Neurobiologija jezika	30
1.13.2.2. IUGR i govorno-jezične poteškoće	31
1.13.2.3. Mehanizam nastanka poteškoća govorno-jezičnog razvoja u djece s IUGR.....	32
1.13.3. Kognitivna odstupanja.....	33
1.13.3.1. Inteligencija i kognicija	33
1.13.3.2. Utjecaj IUGR na kognitivni razvoj.....	33
1.13.3.3. Mehanizam djelovanja IUGR na kognitivne funkcije.....	37
1.14. Povezanost opsega glave s neurorazvojnim ishodom.....	37
1.14.1. Usporen prenatalni rast glave	37
1.14.2. Proces pošteđene mozga („brain sparing process“)	38
1.14.3. Usporen postnatalni rast glave.....	39
1.15. Neuroanatomsko objašnjenje.....	40

1.16. Nedonoščad	42
2. Hipoteze istraživanja:	43
3. Ciljevi istraživanja:	43
4. Ispitanici i metodologija istraživanja.....	44
4.1. Ispitanici	44
4.2. Metode	44
4.2.1. Neurološki pregled po Touwenu	45
4.2.2. Reynell razvojne ljestvice govora.....	46
4.2.3. Test artikulacije	47
4.2.4. Test imenovanja.....	47
4.2.5. Test ponavljanja logatoma.....	48
4.2.6. Razvojni test Čturić	48
4.2.7. NEPSY – Razvojna neuropsihologijska procjena	49
4.3 Varijable	50
4.4 Statistička analiza	50
5. Rezultati.....	52
6. Rasprava	73
6.2. Odstupanja u motorici	75
6.3 Odstupanja u govorno-jezičnom razvoju.....	77
6.4. Odstupanja u neuropsihologijskim varijablama	78
6.5. Povezanost porasta glave s neurorazvojnim ishodom	80
6.6. Međusobna korelacija istraživanih varijabli.....	81
6.7. Indeks cefalizacije	82
6.8. Udruženost IUGR s neonatalnim komplikacijama	83
6.9. Analiza podskupine djece s porođajnom masom manjom od 5. centila.....	84
6.10. Diskriminacijski pokazatelji razlikovanja djece u skupinama ispitanika i kontrolnih sudionika.....	84
6.11. Antropometrijski pokazatelji	85
6.12. Analiza povezanosti drugih antropometrijskih pokazatelja i varijabli ishoda.....	86
6.13. Analizi sličnosti kliničke prezentacije	89
6.14. Neurorazvojni ishod djece s aktualnim opsegom glave manjim ili jednakim 10.ct	89
7. Odgovori na postavljene hipoteze:	90
8. Zaključci:	93
9. Sažetak:.....	94

10. Literatura:	99
11. Životopis	114
12. Popis priloga:	115
12.1. Upitnik za roditelje ispitanika.....	115
12.2. Upitnik za roditelje djece iz kontrolne skupine	117

1. UVOD

1.1. Definicija intrauterinog zastoja rasta

Pojam intrauterinog zastoja rasta (IUGR; intrauterine growth restriction) podrazumijeva usporenje rasta ploda čiji je potencijal za rast veći od dostignutog. (1) Djeca sa zastojem rasta intrauterino su ometena u rastu i razvoju te zbog toga nisu dostigla genetski predviđenu porođajnu masu (PM). Usporeni fetalni rast je posljedica prilagodbe organizma na nepovoljne uvjete u maternici. (2)

IUGR se najčešće definira PM manjom od 10. centila za gestacijsku dob (GD), spol i paritet, te ispod ili na 2. standardnoj devijaciji (SD) za GD. Granica od 10. centila najprihvatljivija je za razlikovanje djece koja mogu biti ugrožena ometenim intrauterinim rastom. Uzme li se za granicu 5. centil, postoji opasnost da se ne obuhvati određeni veći broj djece sa zastojem u rastu, te se zahvaća samo 2-5% čitave populacije. IUGR je zastoj u rastu fetusa za više od 1,5 SD na tjelesnoj masi između 2 ultrazvučna pregleda u razmaku od tjedan dana. (3)

Porođajna je težina prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije: „Prva težina fetusa ili novorođenčeta izmjerena nakon porođaja. Težinu treba po mogućnosti mjeriti tijekom prvog sata nakon porođaja, dakle prije pojave značajnijeg postnatalnog gubitka na težini.“

Normalna PM je između 2500 g i 4000 g. Novorođenčad s PM manjom od 2500 g dijelimo na onu niske PM (1500 do manje od 2500, uključujući 2499 g), vrlo niske PM (1000 g do manje od 1500 g, uključujući 1499 g) i osobito niske PM (od 500 g do manje od 1000 g, uključujući 999 g). Novorođenčad s PM većom od 4000 g nazivamo hipertrofičnom.

Postoji razlika između dvaju naziva koji se koriste u literaturi s obzirom na PM – djeca rođena s IUGR i djeca rođena s malom težinom za GD (small for gestational age, SGA). Teško je klinički i biometrijski razlikovati djecu rođenu s IUGR od one koja su rođena s malom tjelesnom težinom za GD. Naime, novorođenče može biti rođeno s PM ispod 10. centila za GD, paritet i spol, a da njegov rast nije intrauterino ometen. Kod takve se djece radi o konstitucijski nižoj PM. Djeca s IUGR mogu biti male PM za GD, ali ne moraju. Bitno je da su ometena u rastu i razvoju intrauterino i da nisu dostigla predviđenu težinu kod poroda. Zbog poteškoća u razlikovanju ove dvije skupine djece, u literaturi se IUGR najčešće definira kao PM ispod 10.centila za GD, spol i paritet.

Djeca čija je PM manja od normalne za GD, odnosno manja od 10. centila te ispod ili na 2. SD za GD, nazivaju se nedostašćad, hipotrofična novorođenčad ili novorođenčad malene težine za GD. Osim PM, u literaturi se često koristi i kategorija Ponderalnog indeksa ili indeksa mase. Njega čini PM u gramima podijeljena s duljinom ploda na treću potenciju i pomnožena sa 100. Smatra se da Ponderalni indeks dobro korelira s kasnijim ishodom djece s IUGR. (4)

Incidencija rađanja djece s IUGR je od 3 do 10%. (5,6)

1.2. Čimbenici koji utječu na fetalni rast

Intrauterini je rast ploda rezultat međudjelovanja genetskog potencijala ploda za rast i potpore za rast koju plod dobiva od majke preko posteljice. Čimbenici koji mogu dovesti do zastoja u rastu mogu biti vanjski i unutrašnji. U slučaju djelovanja unutrašnjih faktora, kao na primjer kod kromosomskih anomalija, smanjen je potencijal za rast bez obzira na primjerenu hranidbenu potporu. Vanjski faktori smanjuju dotok hrane i kisika uz normalni potencijal rasta pa tako dovode do zastoja u fetalnom rastu. Čimbenici koji utječu na fetalni rast su genetski potencijal, nutritivna potpora za rast te vanjski faktori ili faktori okoline. Čimbenici koji dovode do IUGR mogu biti majčinski, fetalni i čimbenici okoline.

1.2.1. Genetski potencijal fetusa za rast

Genetski faktori koji su značajni čimbenici fetalnog rasta su rasno podrijetlo majke i spol djeteta. Fetus je muškog spola prosječno teži od fetusa ženskog spola. Istraživanja su pokazala da prisutnost muškog ploda u višeplođnim trudnoćama ubrzava rast ženskog blizanca, što se objašnjava genetskim utjecajem Y kromosoma. Majčin se utjecaj na intrauterini rast očituje preko majčinskog regulatora koji usporava fetalni rast te preko antigene reakcije između majke i ploda. Bilington smatra da je prodiranje posteljice u decidualno tkivo maternice jače kad je antigen trofoblasta drukčiji od antigena decidue. James smatra da Y kromosom proizvodi jače antigene od X kromosoma, zbog čega se muški antigeni više razlikuju od majčinih nego ženski. Time se, između ostalog, objašnjava činjenica da muški fetusi dostižu prosječno veću PM nego ženski. (7)

Hormoni koji imaju ulogu u fetalnom rastu su hormon rasta, tiroidni hormoni, inzulin, somatomedini i steroidni hormoni nadbubrežne žlijezde. Utjecaj hormona rasta i tiroidnih hormona važniji je u kasnijem rastu nego u fetalnom rastu. Utjecaj prolaktina, humanog

korionskog gonadotropina i humanog korionskog somatomotropina na fetalni rast je nejasan.

Na fetalni rast najviše utječu inzulin i somatomedin. Djeca majki dijabetičarki rađaju se teža nego djeca majki s urednom tolerancijom glukoze. Hiperglikemija fetusa kao posljedica hiperglikemije majke podražaj je za fetalnu gušteraču te dovodi do hiperinzulinemije fetusa. Hiperinzulinemija dovodi do pojačane proizvodnje glikogena i povećane količine masnog tkiva. Vrijednost C peptida u plodovoj vodi direktno ovisi o količini endogeno izlučenog fetalnog inzulina. Nivo C peptida u plodovoj vodi majki dijabetičarki značajno je viši od normalnih vrijednosti, dok je kod majki djece s IUGR značajno niži.(8) PM plodova s kongenitalnim manjkom inzulina značajno je niža od normalne.

Koncentracija somatomedina u plodovoj vodi i serumu ploda s IUGR značajno je niža. Faktor rasta sličan inzulinu (insulin like growth factor 1: IGF 1) i bjelančevine za koje je vezan u serumu imaju ključnu ulogu u rastu i razvoju ploda te u regulaciji lučenja hormona rasta. Inzulin regulira somatski rast i nakupljanje masti. IGF-I i II stvaraju se u svim fetalnim stanicama i djelotvorni su poticatelji umnožavanja broja stanica i diferencijacije. IGF II najbolje korelira s konačnom PM. (9) Osovina hormon rasta - faktor rasta sličan inzulinu I jedan je od ključnih elemenata regulacije fetalnog rasta. Studije na životinjama dokazale su sekreciju IGF 1 neovisno o hormonu rasta.

Novije studije govore o pacijentima s delecijom ili mutacijom IGF-I i IGF1R gena gdje je vidljiv intrauterini utjecaj IGF-I u ljudi. Homozigoti s defektom IGF-I gena za posljedicu imaju značajni efekt na intrauterini rast i razvoj, dok heterozigoti imaju različitu kliničku ekspresiju. (10) Pacijenti s mutacijom gena za IGF I ili IGF II rođeni su male težine za GD, imaju usporen rast u kasnijim godinama, češće metaboličke komplikacije i veću učestalost mentalne retardacije. (11)

Receptori za hormon rasta i IGF 1 nalaze se i u mozgu, gdje su najgušće raspoređeni tijekom djetinjstva i mladosti, da bi kasnije njihova gustoća opadala. Ovi su receptori registrirani na svim tipovima moždanih stanica, a najviše ih se nalazi u području korioidnog pleksusa, hipofize, hipokampusu, putamenu i hipotalamusu. (12)

Niska razina IGF I u serumu prediktor je za kasniji razvoj ishemične bolesti srca u odrasloj dobi. Iz toga proilazi da fetalno programiranje rada osovine hormon rasta- IGF I ima važnu ulogu za kasniji razvoj kardiovaskularnih komplikacija, postnatalni rast i razvoj dijabetesa melitusa tip II. (13) Određenu ulogu u rastu djeteta imaju i geni debljine, npr.obesity gene koji kodira leptin, a on dobro korelira s PM. U pupčanoj je veni djeteta s IUGR utvrđena povećana sposobnost vezanja leptina, što dovodi do smanjene razine biološki

aktivnog leptina. To ima za posljedicu promijenjenu regulaciju apetita ove djece.(14) U pothranjene su novorođenčadi vrijednosti esencijalnih aminokiselina snižene, što možemo vidjeti i u osoba koje gladuju. (15) Korištenje triglicerida je poremećeno. (16)

1.3. Čimbenici koji dovode do IUGR

1.3.1. Majčinski čimbenici koji dovode do IUGR

Majčinski čimbenici koji mogu dovesti do fetalnog zastoja u rastu su dob, paritet, socijalni status majke, rasa i anamneza prijašnjih trudnoća i poroda.

S obzirom na dob majke, istraživanja pokazuju statistički značajnu razliku samo u malom dijelu mlađih višerotki koje su rađale mušku djecu u 34. tjednu gestacije. Također je poznato da trudnice u doba adolescencije rađaju lakšu djecu. (17) Nije dokazano da starije trudnice rađaju lakšu djecu. (18)

Vezano za redoslijed trudnoće, poznato je da je svako sljedeće dijete teže od prethodnog. Ipak, to više ovisi o težini majke prije trudnoće nego o redoslijedu djeteta u trudnoćama majke. Socijalni status majke, navike (alkohol, droge, pušenje) i ishranjenost majke također utječu na konačnu težinu ploda. Utjecaj rase na rast fetusa određen je genetskim utjecajima, ishranjenosti i općim zdravljem trudnica. Kod majki koje su rodile dijete s IUGR postoji trostruko veća mogućnost da ponovno rode dijete sa zastojem.

Primarno majčinski faktori koji mogu dovesti do IUGR su i bolesti probavnog sustava, gubitak bjelančevina, bolesti s posljedičnom hipoksijom majke ili smanjenom koncentracijom kisika u cirkulaciji, kao što su cijanotične srčane bolesti, restriktivne plućne bolesti ili srpasta anemija. Ove bolesti dovode do zastoja u rastu u trećem trimestru trudnoće kada se povećavaju metaboličke potrebe fetusa, dok prije toga fetus kompenzira manjak kisika i hranjivih tvari.

Tu su i bolesti koje dovode do smanjenog uteroplacentarnog protoka kao što su kronična hipertenzija, preeklampsija, dijabetes grupe D te sistemski lupus eritematodes. Bubrežne bolesti majke preko dva mehanizma dovode do fetalnog zastoja u rastu. Prvi je mehanizam oštećenje bubrega koje dovodi do proteinurije, zbog čega dolazi do smanjene hranidbene potpore za fetus, a drugi mehanizam je preko sustava renin-angiotenzin radi čega dolazi hipertenzije.

Hipertenzija je najčešći uzrok IUGR. Hipertenzija dovodi do zadebljanja endotela krvnih žila, nastajanja tromboza i posteljičnih infarkata, te smanjenja uteroplacentnog protoka krvi. Jačina je zastoja proporcionalna težini i duljini trajanja hipertenzije.

Dijabetes grupe D je kada poremećaj u metabolizmu ugljikohidrata traje više od 20 godina ili se poremećaj javio prije desete godine života. Trudnice s ovim tipom bolesti mogu roditi nedostašćad, dok inače trudnice koje boluju od dijabetesa rađaju hipertrofičnu djecu jer je ponuda hranjivih tvari, posebno ugljikohidrata, veća od potreba. Kod skupine R s evidentnim znakovima vaskularnih lezija (hipertenzijom i proliferativnom retinopatijom) te skupine F gdje je prisutna nefropatija s proteinurijom, također dolazi do IUGR čiji su uzrok tada vaskularne promjene na posteljici. Posteljica u tim slučajevima izgleda kao kod kronične hipertenzije. (2)

Majke manje tjelesne težine i visine te niže tjelesne težine kod poroda rađaju lakšu djecu, kao i majke nižeg socioekonomskog statusa, te majke koje rade teške fizičke poslove za vrijeme trudnoće. (2)

1.3.2. Uteroplacentarni čimbenici koji dovode do IUGR

Postoje zatim uteroplacentarni čimbenici kao što su višepodna trudnoća, odljuštenje posteljice (abrupcija), placenta previja, posteljična tromboza ili infarkt, malena posteljica ili smanjena sposobnost placentnog transporta, infekcija posteljice, anatomske anomalije posteljice i pupkovine, „starenje posteljice“ sa stvaranjem kalcifikata te anomalije maternice.

Nepravilan razvoj posteljice utječe na rast ploda. Ukoliko dođe do poremećene invazije trofoblasta, posljedica je poremećeno otvaranje majčinih arteriola i smanjen intervilozni prostor. Poremećena ramifikacija fetalnih krvnih žila smanjuje mogućnost kemokorijalne izmjene tvari. Lošija angiogeneza nastaje uslijed lokalne hiperoksije interviloznog prostora u ranom razdoblju implantacije. Zbog svega navedenog ugrožena je funkcija posteljice, pa dolazi do slabije oksigenacije i dotoka hrane fetusu, a posljedično tome do IUGR. (19) Otprije je poznato da se u posteljici majki koje su rodile djecu s IUGR nalaze zadebljanja slična ateromima na stijenkama posteljičnih arterija. (20) Kako je povišena serumska vrijednost homocisteina rizični čimbenik za razvoj vaskularnih okluzija u odraslih, u zadnje se vrijeme istražuje povezanost povišene serumske vrijednosti homocisteina kod trudnica s preeklampsijom i IUGR. (21)

1.3.3. Fetalni čimbenici koji dovode do IUGR

Čimbenici ploda koji određuju PM djeteta su spol i broj plodova u trudnoći. Opisano je da se dječaci rađaju teži nego djevojčice. Rast je ujednačen do 30. tjedna, a nakon toga dječaci rastu brže. Muška novorođenčad prvorotki jače zaostaje u rastu od novorođenčadi višerotki. Rizik da dijete iz blizanačke trudnoće bude rođeno s PM manjom od normalne za GD je pet puta veći u odnosu na jednoplodnu trudnoću. Zbog razvoja treće cirkulacije, najčešće je restrikcija intrauterinog rasta jače izražena kod jednog od plodova.

Primarno fetalni faktori koji dovode do IUGR su kromosomske anomalije, kongenitalne malformacije, intrauterine infekcije (TORCH; toksoplazma gondii, rubella, citomegalovirus, herpes simplex), teratogene tvari (metotreksat). Intrauterine infekcije zahvaćaju i plod i posteljicu, te uzrokuju placentalni vilitis i oštećenje endotela kapilara posteljice. Ipak, samo je 10% IUGR povezano s virusnim infekcijama ploda. (22)

Većina plodova s antenatalno postavljenom dijagnozom IUGR (70%), potpuno je normalna. U 20-25% zastoj rasta uzrokovan je majčnim, fetalnim ili posteljičnom faktorom, ili njihovom kombinacijom. U toj skupini 80% razloga za IUGR čini nedostatna funkcija posteljice. Ta je skupina djece perinatalno najugroženija. (6)

U ostalih 10% IUGR je uzrokovan poremećajima u GPRI (GPRI; growth potential restriction index) koji su uzrokovani kromosomopatijama, poremećajima razvoja organa, poremećajima razvoja ili su rezultat vanjskog utjecaja na GPRI.

1.3.4. Faktori okoline koji dovode do IUGR

Faktori okoline koji utječu na rast fetusa su zaposlenost majke, nadmorska visina na kojoj trudnice žive zbog niskog parcijalnog tlaka kisika, zatim prehrana i navike trudnice, alkohol, pušenje, opojne droge i neishranjenost majke.

Zaposlene žene češće rađaju nedostašćad, između ostalog i zbog profesionalnih bolesti. Trudnice koje žive na većim nadmorskim visinama rađaju manju djecu. Obrnuto je proporcionalan odnos između srednje vrijednosti PM i vrijednosti hemoglobina. Iz toga proizlazi slabiji porast volumena plazme zbog čega dolazi do smanjenog rasta fetusa. (23)

Trudnice koje puše češće rađaju djecu male tjelesne težine. Trudnice koje su prestale pušiti prije 16. tjedna trudnoće rađale su djecu čija tjelesna težina odgovara težini djece trudnica nepušačica. Pušenje povećava incidenciju rađanja nedostašćadi, nedonošćadi i povećava rizik od perinatalne smrti. Uzrokuje hipoksiju fetusa zbog izravne vazokonstrikcije

djelovanjem nikotina na krvne žile i putem kroničnog smanjenog dotoka kisika zbog povećanja karboksihemoglobina u krvi majke. Povezanost IUGR s pušenjem i alkoholom ovisna je o dozi i trajanju. Čak i izlaganje trudnice pasivnom pušenju povećava 22% rizik za rađanje djeteta s PM manjom 2500 g. (24)

Veću mogućnost da rode dijete sa zastojem imaju majke koje imaju manji razmak između dvije trudnoće. Neishranjenost majke može dovesti do IUGR, što je posebno izraženo u zemljama u razvoju. Dodavanje visokokalorijske proteinske hrane i mikronutrijenata pothranjenim trudnicama dovodi do rađanja djece s većom tjelesnom težinom i manjim perinatalnim mortalitetom. S obzirom na pothranjenost majke, rezultati su istraživanja kontradiktorni. Važna je osim malnutricije i duljina neishranjenosti i težina. Majčina pothranjenost ima blagi utjecaj na slušni dio moždanog debla, a parametar koji je značajno povezan s tom pojavom je majčinski hemoglobin. (25)

Neka istraživanja povezuju IUGR s manjkom magnezija u organizmu majke, te posljedično i ploda. Utvrđen je nizak nivo magnezija u trombocitima pupkovine kod djece s IUGR. S obzirom da je kod ove djece povećan rizik za razvoj inzulinske rezistencije, manjak magnezija spominje se kao mogući rizični faktor. (26)

Novija su istraživanja na velikom broju trudnica pokazala povezanost nekih antibiotika kao što je sulfametoksazol/trimetoprim koje su trudnice uzimale u drugom i trećem trimestru trudnoće, s malom PM djeteta. (27)

Nedostašćad i njihove majke imali su izraženiji oksidacijski stres u odnosu na novorođenčad uredne PM. Pojačan oksidacijski stres majki nedostašćadi i širenje oksidacijskog stresa na nedostašće tijekom fetalnog života mogu utjecati na razvoj pojedinih organa i sustava organa. (28)

1.4. Patofiziologija IUGR

Postoje tri faze u rastu i razvoju fetusa. U prvoj polovici trudnoće rast embrija i fetusa obilježava ubrzana dioba stanica čime se povećava njihov broj. To je faza organogeneze. U fazi organogeneze količina deoksiribonukleinske kiseline (DNK) povećava se jednako mjereno kao količina bjelančevina. Količina DNK mjerilo je mase staničnih jezgara. To je hiperplastična faza rasta fetusa koja traje do 16. tjedna gestacije.

Zatim slijedi faza hiperplazije uz hipertrofiju koja traje do 32. tjedna gestacije, a treća faza je faza hipertrofije koja se odvija u zadnjoj trećini gestacije. U fazi hipertrofije dolazi do povećanja broja stanica i količine međustanične tvari. Količina bjelančevina povećava se brže

nego količina DNK. To razdoblje obilježeno je gomilanjem masti i glikogena u organizmu. Posljedice djelovanja ometajućeg čimbenika i prognoza ovise o razdoblju trudnoće u kojem on djeluje.

1.5. Podjela IUGR s obzirom na razdoblje trudnoće

Osnovna je podjela IUGR prema razdoblju tijekom trudnoće u kojem nastaje. Prema ovoj podjeli on može biti simetričan ili rani i asimetričan ili kasni zastoj.

Simetrični zastoj rasta nastaje kad ometajući čimbenik djeluje rano u trudnoći, u vrijeme hiperplastične faze. Smanjuje se osnova iz koje se plod razvija, jer se smanjuje broj stanica. Posljedica ovog djelovanja su proporcionalno smanjena težina, dužina i opseg glave fetusa.

Asimetrični zastoj nastaje kada ometajući čimbenik djeluje u zadnjoj trećini trudnoće. Ometajući čimbenik ne može tada više dovesti do smanjenog broja stanica, tako da duljina ostaje uredna ili neznatno smanjena za GD. Nasuprot tome, ometena je hipertrofija stanica, pa ne dolazi do povećanja stanične mase. Ometeno je odlaganje masti, stvaranje međustanične tvari i povećanje veličine stanice. Kao posljedica ovakvog djelovanja nastaje nesklad u veličini organa jer su vitalno važni organi (mozak, srce, nadbubrežne žlijezde) neoštećeni, a ostali organi su manji zbog izostale faze hipertrofije. Tako rođeno novorođenče ima disproporcionalno veću glavicu u odnosu na tijelo i ostavlja dojam neuhranjenosti. Opseg glave i duljina normalne su s obzirom na GD. (29)

30-40% intrauterinog zastoja u rastu čini rani ili simetrični zastoj. Javlja se prije 26. tjedna gestacije. Najčešći su uzroci ranog zastoja rasta kongenitalne anomalije, virusne infekcije, jaka neishranjenost majke, alkohol, pušenje, monogeniski nasljedne bolesti, kromosomske anomalije te nedostatna funkcija posteljice do koje dolazi u prvoj polovini trudnoće. Takvo dijete manje je ugroženo perinatalnim komplikacijama, ali je kod takvog djeteta povećan rizik za nastanak kongenitalnih anomalija.

Asimetrični ili kasni zastoj rasta čini 60-70% ukupnog broja IUGR. Javlja se nakon 30. tjedna gestacije. Kod kasnog IUGR glavnu etiološku ulogu ima uteroplacentna insuficijencija, odnosno nedostatna djelotvornost posteljice koja nastaje u zadnjoj trećini trudnoće, zatim bolesti majke kao što je kronična hipertenzija, preeklampsija, anomalije maternice, cijanotične srčane greške, pušenje, endokrine bolesti i bolesti bubrega. Ova su djeca sklona perinatalnim komplikacijama. U vrlo teškim slučajevima asimetričnog IUGR ni mozak ne dobiva dovoljno kisika, pa nastaje simetrični zastoj. (2)

Placentarna insuficijencija je posljedica nepravilnosti u ranim razdobljima implantacije ili tijekom procesa diferencijacije majčine i fetalne posteljice, koje mogu biti ispravljene samo u tim ranim razdobljima trudnoće. U kasnijim razdobljima trudnoće nije moguće nadoknaditi nedostatnu transformaciju spiralnih arterija u uteroplacentarne krvne žile jer je to proces koji mora biti dovršen do 20. tjedna trudnoće. Također je kasnije nemoguće dodatno grananje (ramifikacija) i vaskularizacija fetalnih resica nakon dijeljenja primarnih resica na sekundarne, tercijarne i dalje do terminalnih. (30)

1.6. Praćenje fetalnog rasta

Problemi vezani uz praćenje fetalnog rasta su nepoznavanje točnog vremena začeća i nedostatak standardnih vrijednosti mjernih veličina vlastite populacije. Bez obzira na modernu tehnologiju, i dalje je teško antenatalno definirati zastoj u rastu ploda. Definirati zastoj u rastu od izrazite je važnosti zbog potrebe za praćenjem neonatalnog ishoda.

U praćenju fetalnog rasta najvažnije su metode ultrazvučna biometrija i mjerenje udaljenosti fundus–simfiza, a u procjeni IUGR najvažniji su fetalna biometrija, biofizički profil i arterijski i venski Doppler. (31)

Od ultrazvučnih se biometrijskih mjerenja u početku trudnoće koristi udaljenost tjeme-trtica, a u kasnijim stadijima trudnoće biparijetalni promjer i duljina femura, te opseg abdomena. S obzirom na vrijednost opsega abdomena (AC), sumnja na IUGR postavlja se kad je AC ispod 10. centila za GD, na razini hepatične vene uočene između pokreta fetalnog disanja. (32) Točnost ultrazvučne procjene rasta obrnuto je proporcionalna GD. Stopa fetalnog rasta varira tijekom trudnoće, a te varijacije su veće kod više GD ploda. Za što bolju ocjenu gestacijske starosti ploda potrebno je prva ultrazvučna mjerenja učiniti što ranije u trudnoći. Točnost određivanja GD veća je ako se mjeri više parametara, a posebno je važno da se rade serijska mjerenja ukoliko se posumnja na IUGR.

Brzina, stopa rasta i odstupanje od nje procjenjuju se ultrazvučnim biometrijskim metodama uz neki pokazatelj genetskog potencijala za rast. Genetski potencijal za rast najbolje pokazuje percentila intrauterinog rasta tijekom drugog tromjesečja trudnoće. Najvažnije je procijeniti slijedi li fetus zadani genetski potencijal rasta (GRPI) koji je određen rastom u drugom tromjesečju trudnoće. (33)

Kod simetričnog IUGR proporcionalno su smanjene sve biometrijske mjere, dok je kod asimetričnog zastoja lošija uhranjenost djeteta, koja se izražava najbolje vrijednošću opsega abdomena.

S obzirom na mogućnost nastanka kasnog IUGR, preporuke su da se u svim urednim trudnoćama učini UZV sa 30-32 tjedna gestacije i 36-37 tjedana. Ukoliko se nađu elementi zastoja, nakon toga se preporuča učiniti pregled Dopplerom. (34)

Osim ultrazvuka, za procjenu se rasta fetusa mogu koristiti i magnetska rezonanca (MR) i rendgenske pretrage, ali zbog cijene (MR) i štetnosti (RTG) nisu u svakodnevnoj upotrebi.

Kad se u trudnoći posumnja na IUGR, važno je isključiti infekcije, anomalije i netočan datum začeća, a zatim razlučiti zdravo dijete male tjelesne težine od djeteta s IUGR. Rast djeteta uspoređuje se s normogramima intrauterinog rasta. Krivulje su specifične za određenu populaciju. U našem istraživanju koristimo Dražančičevu tablicu percentila iz knjige „Porodništvo“ koja je utemeljena na rezultatima istraživanja PM djece zagrebačke regije (35). Zbog sličnosti većine čimbenika, može se primijeniti i na našu populaciju djece.

Odluka o vremenu poroda donosi se uzevši u obzir i balansirajući između rizika nedonešenosti i rizika daljnjeg nastavka intrauterinog života ploda, važući fetalni i neonatalni rizik. (36) Posebno treba paziti na odabir načina poroda, jer se zbog izloženosti kroničnoj hipoksiji u maternici, tijekom trudova dijete može lako kardiorespiratorno dekompenzirati. Vrlo se često djeca s IUGR rađaju prijevremenim spontanim porodom, pa je IUGR jedan od čestih uzroka nedonešenosti. Prijevremeni porod je tada na neki način prilagodba ploda na nepovoljne unutarmaternične uvjete, odnosno izbjegavanje istih. (37)

1.7. Procjena IUGR i ugroženosti ploda Dopplerom

Ultrazvučni je pregled Dopplerom metoda koja se temelji na Dopplerovom učinku. Dopplerov učinak je svojstvo ultrazvučnog vala da mijenja frekvenciju nakon odbijanja od pokretnog objekta. To se svojstvo koristi za mjerenje brzine protoka u određenom dijelu krvne žile odbijanjem ultrazvučnih valova od krvnih stanica u pokretu.

Dopler je neinvazivna metoda koja omogućuje procjenu kompenzatornih cirkulacijskih promjena u fetusa s IUGR, te upozorava na hipoksiju. Kod težih IUGR dolazi do izostanka dijastoličkog protoka ili do obrnutog protoka koji upozorava na povećani perinatalni rizik. Do ovih promjena dolazi zbog povećanog perifernog otpora u pupčanoj arteriji zbog neprimjerene invazije trofoblasta u stijenke spiralnih arterija. I u fetalnoj se aorti primjećuje povećan otpor protoku krvi kod fetusa s IUGR. Izostanak dijastoličkog protoka ili obrnuti protok u fetalnoj aorti je po nekim autorima često povezan s fetalnom acidemijom. To se događa zbog mehanizma periferne vazokonstrikcije da bi opskrba mozga bila primjerena. (38) Odgovor karotidnih i intrakranijalnih arterija na fetalnu hipoksiju zbog povišenog protoka krvi u

pupčanoj arteriji i fetalnoj aorti, očituje se kao sniženje krvožilnog otpora, što se naziva vazocentralizacijom.

Najznačajniji parametri za procjenu ugroženosti i rasta ploda transabdominalnim ultrazvučnim Dopplerom su indeks pulsatilnosti i indeks otpora u srednjoj moždanoj arteriji fetusa i u pupčanoj arteriji. U dijagnostici doplerom asimetričnog IUGR najvažniji je čimbenik cerebroplacentarni omjer, odnosno omjer indeksa otpora (RI; resistance indeks) srednje moždane arterije i umbilikalne arterije, koji je obavezno manji od jedan u asimetrično pothranjene novorođenčadi, uz dijagnostičku pouzdanost umbilikalne arterije i aorte. (38) Navedeni dopplerski parametri govore o funkciji posteljice.

Poremećeni indeksi otpora srednje moždane arterije predskazuju nepovoljan ishod trudnoće čak i u stanjima kada su indeksi pupčane arterije i aorte urednih vrijednosti. (39) Nakon progresivnog pada indeksa otpora u središnjoj moždanoj arteriji i maksimalne vazodilatacije, dolazi do paralize glatkih mišića u stijenkama moždanih krvnih žila zbog hipoksije i moždanog edema. Tada indeks otpora raste do normalnih vrijednosti i ostaje stabilan, bez obzira na dalji stupanj hipoksije. Zbog toga su značajna serijska mjerenja kod ugroženih trudnoća. (40)

Značajan parametar koji pokazuje ugroženost fetusa je indeks hipoksije (HI; hypoxia index). Indeks hipoksije je zbroj dnevnih redukcija C/U omjera, odnosno postotak vremena koje je C/U ispod 1. Indeks hipoksije daje uvid u kumulativni manjak kisika, a dobar je prediktor rizika za nastanak neonatalnih moždanih lezija. (41) Najlošiji ishod s obzirom na nalaz antenatalnog Dopplera imaju djeca s odsutnim ili obrnutim krajnjim dijastoličkim protokom. (42) Prema Ottu, plod male težine za GD koji ima uredan nalaz Dopplera, nema povećan morbiditet u odnosu na djecu normalne težine za istu GD. To su djeca konstitucionalno manje težine, a ne patološki ograničenog rasta. (43)

Doppler pupčane arterije služi kao test placentne funkcije. Ipak, istraživanje koje je uspoređivalo djecu s malom PM i onu s urednom PM od kojih su obje skupine imale normalan protok kroz umbilikalnu arteriju, pokazalo je da bez obzira na uredan nalaz Dopplera, djeca s SGA imaju lošiji neurorazvojni ishod u dobi od dvije godine. (44)

Dodatna metoda u nadzoru fetusa s IUGR je Doppler venske cirkulacije. Registriraju se brzine protoka u pupčanoj veni, venskom duktusu i donjoj šupljoj veni. Promjene venske cirkulacije omogućuju prepoznavanje faze nakon koje nastupa hipoksija miokarda i trajna neurološka oštećenja fetusa. (45) Venski Doppler je neovisni prediktor smrti ploda i acidemije i treba ga činiti kad je indeks umbilikalne arterije povišen, posebno u odsutnosti dijastoličkog protoka. Neka istraživanja sugeriraju da patološke vrijednosti doplerskih parametara mogu

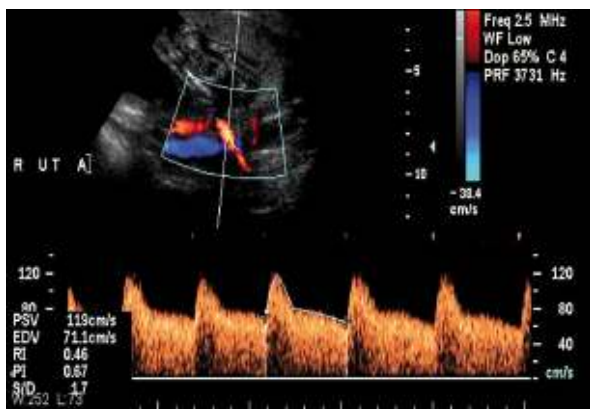
biti prediktivne za rizik neuroloških i psihomotoričkih razvojnih oštećenja. Abnormalni nalaz dijastoličkog protoka umbilikalne arterije i varijacije zapisa na kardiografu su prediktori lošijeg ishoda fetusa i znače da bi trebalo dovršiti porod. Po nekim autorima, abnormalni nalaz venskog Dopplera i biofizički profil nisu se pokazali prediktivni za neurorazvojni ishod u dobi od dvije godine. (45,46) Mjerenje aortalnog protoka Dopplerom značajan je prediktor kasnijeg neurološkog razvoja. (47)

Yoshimura i suradnici su u istraživanju iz 1998. godine proučavali neonatalni ishod djece rođene nakon patološkog nalaza Doppler ultrazvučnog pregleda, što je značilo cerebroumbilikalni omjer (C/U) manji od 1. U zaključku navode da su djeca koja su imala patološki C/U rođena s manjom PM i duljinom, da su bila češće hospitalizirana i dulje boravila u Jedinici intenzivnog liječenja novorođenčadi. Dakle, djeca s preraspodjelom krvotoka imala su lošiji perinatalni ishod, ali u dobi od godinu dana više nije bilo značajnog utjecaja na somatski rast ove djece. (48)

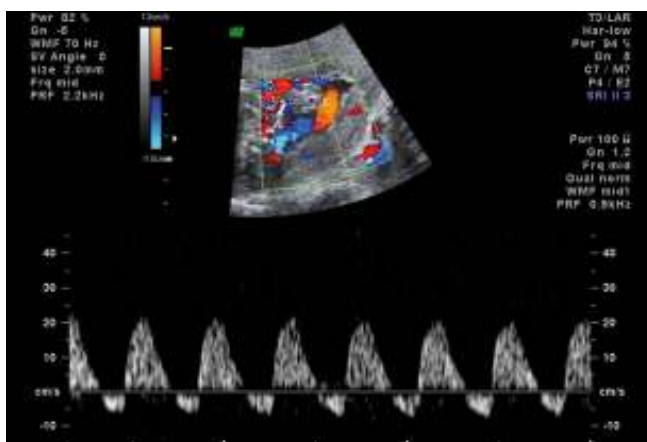
U istraživanju je praćenje trudnoća s IUGR četverodimenzionalnim ultrazvukom. Na studiji koju su proveli Kurjak i suradnici na 50 trudnica s antenatalno dijagnosticiranim IUGR, primijećeno je u ovih fetusa statistički značajno manji broj pokreta u odnosu na uredne trudnoće. (49)

Primijećena je povezanost reduciranog volumena uterinog protoka krvi s fetalnom restrikcijom rasta. (50) Leppanen i suradnici pokazali su lošiji kognitivni ishod u dvogodišnjaka rođenih prijevremeno s vrlo niskom PM (<1500 g) koja su imala patološki nalaz Dopplera, što su povezali sa smanjenjem volumena mozga kod te djece. (51) Nasuprot tome, Sanz-Cortes i suradnici pokazali su da i djeca rođena s malom PM s urednim nalazima antenatalnog Dopplera imaju mikrostrukturalne i metaboličke promjene moždanog tkiva uočene magnetskom spektroskopijom, što pokazuje promijenjen razvoj mozga u nepovoljnim intrauterinim uvjetima restrikcije rasta ploda. (52)

U serumu trudnica koje su rodile dijete s IUGR nađeni su markeri povezani s posteljničnom funkcijom. Nađene su patološke vrijednosti alfa fetoproteina, plasma proteina A povezanog s trudnoćom, humanog korionskog gonadotropina, estriola, inhibina A i aktivina A. Ovi markeri povezuju se sa zastojem u rastu ploda. Nedavno je utvrđeno da su čimbenici angiogeneze i anti-angiogeneze (vaskularni endotelni čimbenik rasta, čimbenik rasta posteljice, topivi vaskularni endotelni čimbenik rasta – receptor 1 i topivi endoglin) značajno povezani s ranim IUGR. Patološke koncentracije ovih markera govore o lošoj funkciji posteljice. (53)



Slika 1. Normalan doplerski protok kroz umbilikalnu arteriju.



Slika 2. Gubitak dijastoličkog protoka.

(slike preuzete iz Lee S, Walker S. The role of ultrasound in the diagnosis and management of the growth restricted fetus. *AJUM* August 2010; 13 (4):31-36)

1.8. Izgled novorođenčeta rođenog s IUGR

Djeca sa simetričnim IUGR češće imaju dismorfične crte lica i kongenitalne anomalije. Imaju malu količinu verniksa na koži, suhu kožu koja se ljušti, slabije formirane uške, oskudno tkivo dojke i nezrelije genitalije. U slučaju intrauterinih infekcija prisutni su pripadajući znakovi (hepatosplenomegalija, katarakta, korioretinitis, osip itd).

Djeca s asimetričnim IUGR imaju relativno veliku glavu u odnosu na trup i ekstremitete, skafoidni trbuh, oskudno supkutano masno tkivo, suhu perutavu kožu te duge nokte. Šake su i stopala dulji nego što bi se očekivalo s obzirom na duljinu ekstremiteta. Lice se doima kao lice starca, velika fontanela je široko otvorena, a pupkovina tanka s oskudnom količinom

Whartonove sluzi. Djeca s lakšim IUGR su tremorozna, povišenog tonusa i iritabilna. Ona s težim oblikom zastoja su hipotonična, apatična i pospana. (2)

Dojenčad rođena s IUGR ima poremećaj organizacije spavanja, vriskavi plač, poremećaj interakcije majka-dijete, lošu vizualnu orijentaciju i lošiju kvalitetu spontane motorike. (54,55)

1.9. Liječenje IUGR prije termina

Ukoliko je IUGR dijagnosticiran u trudnoći, liječi se na neki od sljedećih načina. Jedan od njih je poboljšanje prehrane kad je prehrana neadekvatna i manja od 2200 kcal, uz dodatak folne kiseline, vitamina B12, tirozina, arginina, cisteina. Uz to se preporuča mirovanje na lijevom boku radi boljeg dotoka hranjivih tvari i kisika i manje potrošnje energije na majčine aktivnosti. Mirovanje se na lijevom boku preporuča da bi se izbjegao sindrom donje šuplje vene i poremećaj maternično-posteljične cirkulacije zbog hipotenzije.

Od lijekova u terapiji IUGR koriste se betamimetici koji opuštanjem mišića maternice dovode do povećanja maternično-posteljičnog protoka, zatim antikoagulansi zbog teorije da se u viloznim prostorima nakupljaju fibrinske naslage, acetilsalicilna kiselina koja djeluje na inhibiciju trombocitne ciklooksigenaze i smanjuje proizvodnju tromboksana bez djelovanja na prostacikline. Oni utječu na sintezu prostaglandina i mijenjaju krvožilnu osjetljivost na angiotenzin i inhibiciju prijemljivosti trombocita na kolagen kada postoji zastoj protoka krvi. Uzimanje aspirina smanjuje rizik nastajanja preeklampsije i zastoja rasta na razini uteroplacentne cirkulacije. Kod cijanotičnih srčanih grešaka potrebna je terapija kisikom.

Sve navedene metode su slabo učinkovite i trenutno nema dokaza da su učinkovitije od samog nadzora ploda.

1.10. Novorođenačke komplikacije vezane uz IUGR

IUGR je jedan od najčešćih poremećaja trudnoće i povezan je, izravno ili neizravno, s trećinom slučajeva umiranja ploda u maternici za vrijeme trudnoće. IUGR značajno povećava pobolijevanje novorođenčadi. (56) Trudnoće s IUGR opterećene su deset do dvadeset puta (2) većim perinatalnim mortalitetom i tri puta većim perinatalnim morbiditetom nego što je kod eutrofične djece. Takve se trudnoće ubrajaju u rizične trudnoće.

Neka istraživanja ne nalaze značajne razlike u perinatalnom mortalitetu između djece rođene s normalnom tjelesnom težinom i djece rođene s težinom ispod 10. centila za GD. (57) Lošiji perinatalni ishod imaju djeca s PM ispod 3. centila za dob.

Kod novorođenčadi rođenih nakon IUGR javljaju se češće hipoksija, mekonijska plodna voda, aspiracija mekonija, asfiksija, acidoza, hipotermija, policitemija i hipoglikemija. Hipoglikemija nastaje zbog smanjenih rezervi glikogena i zbog smanjene proizvodnje glukoze u jetri glukoneogenezom i ketogenezom te zbog povišenog inzulina u serumu ploda. Intenzitet prelaska glukoze i kisika iz majčine u fetalnu cirkulaciju ovisi o maternično-posteljnoj cirkulaciji. Smanjenjem uteroplacentne cirkulacije dolazi do nedovoljnog prelaska glukoze iz majčine u fetalnu cirkulaciju, a smanjena je i njena pretvorba u glikogen i masno tkivo. Djeca s IUGR, posebno ona s asimetričnim, imaju manje rezerve glikogena i masti, a nakon iscrpljenja dijela rezervi tijekom poroda, ostaje im vrlo malo energije za postporodajni život. Zbog toga su sklони hipoglikemiji. Zbog manje količine potkožnog masnog tkiva i zbog veće površine tijela u odnosu na tjelesnu masu, ova su djeca sklonija hipotermiji.

Fetus se prilagođava na nepovoljne intrauterine uvjete smanjenjem rasta, smanjenjem aktivnosti, redistribucijom krvotoka i povećanjem broja krvnih stanica što dovodi do policitemije i hiperviskoznosti. Policitemija nastaje zbog pojačanog lučenja eritropoetina na poticaj kronične intrauterine hipoksije. Pojačano lučenje eritropoetina dovodi do povećane proizvodnje eritrocita što dovodi do policitemije i hiperviskoznosti krvi te posljedično do mogućeg oštećenja mozga. Policitemija je udružena s hiperbilirubinemijom, hipoglikemijom i nekrotizirajućim enterokolitisom. (42)

U pupkovini djece rođene s IUGR nađene su povišene vrijednosti markera upale (interleukin 6, faktor nekroze tumora (TNF- α), C-reaktivni protein (CRP) i trombopoetin) kao posljedica kronične hipoksije in utero. (58) Neke druge studije nalaze i povišene vrijednosti interferona gama. (59)

Kod djece sa simetričnim i asimetričnim IUGR povećan je perinatalni mortalitet te rizik od perinatalne hipoksije. Povećan je rizik za perinatalnu asfiksiju čije posljedice uključuju multiorgansku disfunkciju, metaboličku acidozu i neonatalnu encefalopatiju. Za procjenu tih rizika važniji je stupanj restrikcije nego sama težina djeteta. (42)

Dijete s IUGR teže će kompenzirati i kraće hipoksije tijekom trudova. Terminska djeca s IUGR imaju lošije Apgare i niži pH pupkovine. Kod djeteta rođenog s IUGR povećan je rizik hipokalcemije, fetalnih anomalija i plućnih krvarenja. (42) Wu i suradnici, u studiji koja je obuhvaćala istraživanje na 20 000 djece, prikazali su povećanu incidenciju perinatalnog inzulta kod djece s IUGR. (60) Javljaju se i adaptacijski problemi djeteta s IUGR koji uključuju respiratorni distres radi mekonijske aspiracije, perzistirajuću plućnu hipertenziju ili plućno krvarenje. Poremećaji specifični za djecu s IUGR i nedonoščad su povećana

incidencija kronične plućne bolesti, nekrotizirajućeg enterokolitisa, retinopatije i slabijeg postnatalnog rasta. Rizik za komplikacije povećan je kod svake GD. (2)

Djeca rođena s IUGR u većem su riziku za koagulacijske poremećaje i selektivne imunološke deficijencije. Ova djeca imaju niže koncentracije IgG, fagocitni indeks i slabiju funkciju lizosoma te neutropeniju, što je posebno izraženo kod djece rođene od majki s preeklampsijom. Zbog toga su sklonija sepsi. Zbog prenatalne hipoksije jetre smanjen je nivo faktora koagulacije ovisnih o vitaminu K i prisutna je trombocitopenija. Izolirana trombocitopenija je i znak nekih intrauterinih virusnih infekcija. Koagulacijski poremećaji povećavaju rizik krvarenja. Djeca s IUGR imaju veći rizik iznenadne intrauterine smrti. (42, 61)

1.11. Utjecaj IUGR na postnatalni somatski rast

Nakon razdoblja nepovoljnih intrauterinih uvjeta, po rođenju djeca s IUGR započinju sa zamahom rasta (catch up growth), odnosno procesom ubrzanog rasta. Nadoknadu rasta većina djece dostigne u prvih šest mjeseci života, ali većina istraživanja pokazuje da kod velikog broja djece, po nekim studijama 15-20 %, taj proces izostaje, pa su ta djeca niskog rasta i u kasnijim godinama (62). Djeca koja do dvije godine ne dostignu rast vršnjaka, ostat će niski u odrasloj dobi s vjerojatnošću od 50%. (42) Ta djeca imaju i povećan rizik za lošiji neurološki ishod. Proces zamaha rasta objašnjava se povišenom koncentracijom hormona rasta u serumu djece s IUGR, te se smatra da je njegovo djelovanje zaslužno za uspješan ubrzan rast. Većina djece (60%) koja nisu postigla zadovoljavajući zamah rasta, imala su niže koncentracije hormona rasta u serumu. (63)

Djeca s IUGR imaju tendenciju da i kasnije budu manje tjelesne težine, visine i opsega glave. Navedena odstupanja češća su kod djece sa simetričnim nego asimetričnim IUGR te kod nedonoščadi.

Fattal –Valevski i suradnici u istraživanju djece u dobi od tri godine zaključili su da djeca rođena nakon IUGR i kasnije u djetinjstvu i životu imaju povećan rizik smanjenog rasta. U dobi od 3 godine ova djeca imaju manju tjelesnu težinu, visinu i opseg glave nego djeca rođena s normalnom težinom za GD (5).

Djeca rođena s malom PM i s malom porođajnom duljinom, od dvije godine pa do odrasle dobi kraća su nego djeca rođena s urednom PM, a njihova konačna visina odstupa od srednje očekivane visine s obzirom na visine roditelja za više od jedne SD. (64) Indeks tjelesne mase (BMI; body mass index) pri rođenju nije povezan s postnatalnim zamahom

rasta, ali su porođajna duljina i ciljna visina važne. Smatra se da genetski utjecaj na zamah rasta počinje rođenjem. (65)

Djeca s IUGR nakon rođenja zahtijevaju veći proteinski unos nego djeca rođena s prikladnom PM za GD. (66) Ova djeca imaju manju mišićnu masu i niži nivo slobodnih masnih kiselina u serumu. Potrebna im je nadoknada energije, kalorija i bjelančevina da bi postigla zamah rasta. Ipak, u težim slučajevima zastoja rasta reprogramiranje endokrinog sustava ipak dovodi do metaboličkih komplikacija, pa tada nije preporučljivo forsirati zamah rasta. (2)

Nutritivnim i hormonskim liječenjem pokušava se potaknuti zamah rasta i dostizanje primjerene tjelesne težine. S obzirom na nutritivnu nadoknadu, majčino se mlijeko pokazalo kao najbolje rješenje. Kontradiktorni su rezultati istraživanja za povećanje udjela proteina i cinka u prehrani. (42)

Značajno više razine hormona rasta, prolaktina, humanog placentarnog laktogena i IGF-1 nađeno je u krvi iz pupkovine novorođenčadi neuhranjenih i anemičnih majki, kao prilagodba fetusa lošim intrauterinim uvjetima. (67)

Neki autori navode povezanost između razine IGF 1 i inteligencije u djetinjstvu. (68,10)

Djeca rođena mala za GD (SGA; small for gestational age) anemičnih majki u krvi iz pupkovine imaju sniženu razinu T3, a povišen nivo T4, te snižen T3 i rT3 u krvi pupkovine novorođenčadi anemičnih i pothranjenih majki. Smatra se da je to također prilagodba osi hipofiza-štitnjače na loše intrauterine uvjete. (69)

Terminska djeca pothranjenih majki rođena male težine za GD izložena su značajnom oksidativnom stresu. (70)

S obzirom na hormonski status, preporuka je International SGA Advisory Boarda da se provede terapija hormonom rasta za djecu čija je težina manja od dvije SD u dobi dvije do tri godine života. Djeca rođena s malom PM koja u dobi od tri godine imaju visinu ispod dvije SD za dob vjerojatno neće postići zadovoljavajući rast i treba ih uputiti endokrinologu. Koštana dob nije pouzdan prediktor njihovog potencijala rasta u visinu. (71) Ta djeca zahtijevaju terapiju hormonom rasta. Hokken-Koelega i suradnici istraživali su djecu koja su bila na terapiji hormonom rasta i utvrdili kod njih pozitivan učinak hormona rasta na antropometrijske parametre, tjelesnu težinu, visinu i opseg glave, te poboljšanje u IQ koje je pozitivno koreliralo s porastom opsega glave. (72)

Hormon rasta ne utječe na početak i progresiju puberteta niti na pubertetski zamah rasta. Hormon rasta dovodi do povišenja razine inzulina, ali ta pojava prestaje šest mjeseci po prestanku terapije. Također ima pozitivan učinak na lipidogram, sastav kosti i rast glave. (73)

S obzirom da se receptori za hormon rasta nalaze u mozgu, hormon rasta vjerojatno ima utjecaj i na rast i razvoj mozga. Zapaženo je da u kulturi stanica hormon rasta pojačava neuronalnu i glijalnu proliferaciju i diferencijaciju te sinaptogenezu. (74,75) Neke studije navode da nedostatak hormona rasta ima blag, ali značajan negativan učinak na kognitivni razvoj i to posebno na održavanje pažnje, brzinu obrade podataka i pamćenje. Ipak, rezultati su istraživanja s obzirom na pozitivno djelovanje terapije hormonom rasta na inteligenciju i kogniciju kontradiktorni. (76)

1.12. Metaboličke komplikacije IUGR

Djeca rođena nakon IUGR imaju veću šansu za razvoj metaboličkog sindroma, posebno inzulinske rezistencije i dijabetes melitusa tip 2, hipertenzije, bubrežne bolesti, dislipidemije i kardiovaskularnih bolesti. Smatra se da je takav ishod posljedica prilagodbe endokrinog sustava lošim unutar materničnim uvjetima.

Ova djeca kasnije u životu imaju povećan rizik od ateroskleroze (77) te posljedično tome ishemične srčane bolesti. Kronična hipoksija, koja se javlja kod djece s IUGR, suprimira srčanu funkciju, ometa ekspresiju kardijalnih gena i pojačava apoptozu miocita. (78) Premature adrenarhe i ovarijski hiperandrogenizam češće se javljaju kod djevojčica koje su rođene s IUGR. (79) Barkerova hipoteza govori o tome da kardiovaskularne bolesti u odrasloj dobi imaju porijeklo u fetalnom razdoblju. Tako postoji hipoteza da je IUGR rizični faktor za razvoj kronične hipertenzije, ishemijske srčane bolesti, dijabetesa i opstruktivne plućne bolesti u odrasloj dobi. To je dokazano brojnim kasnijim istraživanjima.

Pojava „fetalnog programiranja“ znači remodeliranje fetalnih struktura kao prilagodbu lošim intrauterinim uvjetima. Fetalno programiranje označava činjenicu da je utjecaj okoliša u kom se fetus razvija od velike važnosti za njegov kasniji život. Ukoliko je fetus izložen nepovoljnim uvjetima tijekom intrauterinog života, dolazi do promijenjenog strukturalnog i funkcionalnog razvoja njegovih tjelesnih sustava. U tom slučaju dolazi do pokušaja prilagodbe fetalnog organizma datim okolnostima. Međutim, ukoliko ove promjene traju dulje i intenzivnije su, dolazi do trajnih restrukturiranja. Može doći i do epigenetskih promjena. Epigenetske modifikacije uključuju metilaciju DNA, modifikaciju histona i ekspresiju mikroRNA. Za metilaciju DNA, koja je zaslužna za aktivaciju ili deaktivaciju određenih gena, potrebni su mikronutrijenti kao što su folna kiselina, vitamin B12 i metionin. U slučaju pothranjenosti majke ili ploda, te posljedičnog manjka mikronutrijenata u fetalnom

organizmu, dolazi do nedostatne metilacije. Navedeno dovodi do značajnih promjena u programiranju fetalnih sustava, koje se očituju disfunkcijom tih sustava u odrasloj dobi. (80)

Hipertenzija se kod djece s IUGR objašnjava smanjenim brojem nefrona zbog intrauterine pothranjenosti ploda. Međutim, novija istraživanja nalaze čak statistički značajno manji sistolički tlak kod djece u dobi od osam do 12 godina koja su rođena s IUGR. (81) Djeca s IUGR imaju statistički značajno veću razinu mikroalbuminurije u dojenačko doba. (82)

Djeca s IUGR koja imaju sporiji postnatalni rast, kandidati su za terapiju faktorom rasta. S obzirom da osovina faktor rasta-IGF-I utječe na metabolizam glukoze i lipida, istražuje se hoće li ta terapija imati povoljan utjecaj na smanjenje učestalosti kasnijih metaboličkih komplikacija. (83)

Metaboličke komplikacije koje se viđaju kasnije u životu mogu se smanjiti dovoljnom nadoknadom rasta u prvim mjesecima života. Svakako treba izbjegavati prekomjeren prirast na tjelesnoj težini. Najveći rizik metaboličkih komplikacija imaju djeca rođena s IUGR koja imaju spori rast tijekom dojenačke dobi, a zatim prekomjeren prirast na tjelesnoj težini nakon dvije godine života.

1.13. Neurorazvojni poremećaji kod djece s IUGR

1.13.1. Motorička odstupanja

Kao posljedica IUGR mogu nastati brojna, uglavnom blaža, motorička i kognitivna razvojna odstupanja te poteškoće govorno-jezičnog razvoja. Ipak, moguća su i teža odstupanja, kao što je cerebralna paraliza. Najčešće su, međutim, prisutna diskretna odstupanja u neurološkom statusu kao što je hipotonija u dojenčadi te hiperaktivnost i nespretnost kasnije u djetinjstvu. (42)

Značajnije se neurološke posljedice javljaju nakon jače perinatalne acidoze ili porođajnih komplikacija, a djeca majki s lošijim socioekonomskim stanjem imaju veću šansu za dugotrajnije neurološke posljedice. Djeca s manjim opsegom glave imaju veće šanse za nepovoljan ishod. (42)

Djeca rođena s IUGR imaju povećan rizik za nastanak cerebralne paralize. Izvještaj SCPE (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe Collaborative Group; Europska radna skupina za praćenje cerebralne paralize) ukazuje na to da djeca s IUGR rođena s 32-42 tjedna gestacije imaju šest puta veći rizik razvoja cerebralne paralize nego djeca uredne tjelesne

težine kod poroda. (84,85) Prisutna je zastupljenost svih tipova cerebralne paralize. Konačno je ipak mali udio djece s cerebralnom paralizom u ukupnoj populaciji djece s IUGR. (86)

IUGR djeluje udruženo s nedonošenosti u smislu sinergizma za rizik neurorazvojnih komplikacija. Rizik za nastanak cerebralne paralize povećan je kod djece s IUGR rođene s više od 32 pa do 37 tjedana gestacije, dok pri nižim gestacijama IUGR čak djeluje zaštitno i smanjuje rizik. Kod djece niže gestacije poništava se utjecaj nedonošenosti djelovanjem restrikcije rasta. (87,88) U tom slučaju nedonoščad rođena s IUGR ima i bolji kognitivni ishod nego nedonoščad uredne PM. Zaštitni učinak IUGR je rezultat aktivacije hipotalamo-hipofizne osi stresom zbog kronične hipoksije, zbog čega dolazi do pojačanog lučenja kortikosteroida, a smanjenog lučenja anabolnih i tiroidnih hormona. Ubrzana je neuromaturacija i sazrijevanje pluća pa je smanjena incidencija respiratornog distres sindroma i intrakranijskih krvarenja. (88) Radi se o prilagodbi fetusa na nepovoljne intrauterine uvjete s ciljem pripreme za mogući prijevremeni porod. Ipak, zaštitni učinak nepovoljnih intrauterinih uvjeta ne počinje prije 29. tjedna gestacije. (88)

S obzirom na ukupni rizik od periventrikularne leukomalacije i intrakranijskog krvarenja, većina studija ne nalazi razlike u pojavnosti ovih stanja između djece s IUGR i one rođene s normalnom tjelesnom težinom, ili je incidencija tek nešto veća. (87)

Slika 3: IUGR i akutna perinatalna ozljeda mozga (89)

	Novorođenački standardi rasta	Novorođenački standardi rasta	Fetalni standardi rasta	Fetalni standardi rasta
	Nedonoščad uredne PM	Nedonoščad s malom PM za GD	Nedonoščad uredne PM	Nedonoščad s malom PM za GD
Incidencija PV-IVH	18,6%	17%	21,4%	15,5%
Incidencija PVL	2,9%	2,4%	2,4%	2,6%

Fattal-Valevski i sur. istraživali su neurorazvojni ishod u trogodišnjaka koji su rođeni s IUGR. Dokazali su nepovoljniji neurorazvojni ishod kod ove djece, a najbolju prediktivnu vrijednost imali su indeks cefalizacije i prisutnost neonatalnih komplikacija. Nađena su minor motorička odstupanja, a gotovo nikad odstupanja vida i sluha niti cerebralna paraliza. (5)

Leitner i sur. pratili su skupinu djece s IUGR u dobi od šest do sedam godina. Kod njih su uočili poteškoće lateralizacije, koordinacije, prostorne orijentacije i grafomotorike, te mnoštvo asociranih pokreta. Kao najbolje prediktore neurorazvojnog ishoda utvrdili su prisutnost neonatalnih komplikacija, a zatim težinu i visinu u dobi od šest godina. Djeca s IUGR imala su nepovoljniji neurorazvojni ishod, ali bez statistički značajne razlike u IQ. (90) Kod iste djece u dobi od devet do deset godina bile su prisutne poteškoće koordinacije i ravnoteže, hipotonija trupa i ekstremiteta te smetnje grafomotorike uz postnatalno zaostajanje u somatskom rastu. Vanjski čimbenici, posebno obrazovanje i zaposlenje roditelja te perinatalni rizični čimbenici, dobro su korelirali s vrijednostima IQ. Visina i težina dobro su korelirali s neurorazvojnim ishodom u to doba, a tadašnji opseg glave s vrijednosti IQ. (91) Djeca majki s lošijim socioekonomskim statusom imaju veću mogućnost za dalekosežne posljedice. (42)

Gortner i suradnici istraživali su neurološki ishod kod nedonoščadi rođene s IUGR. Oni nisu registrirali razlike u neurorazvojnog ishodu između preturne djece rođene s urednom PM i one rođene s IUGR. (92)

Istraživanja kod kojih su strože ograničene granice težine kod poroda (na primjer 3. centil) imaju bolje dokaze o dugosežnim neurološkim posljedicama nego ona u kojima je granica postavljena na 10.centilu.(42)

Ranke i suradnici su 2007. istraživali skupinu djece koja su rođena s PM manjom od 1500 g, i to ispod 10.centila s obzirom na GD, nasuprot nedonoščadi koja je rođena s urednom tjelesnom masom. U predškolskoj dobi nisu dokazali razlike u neurološkom statusu i govoru između ove dvije skupine djece. Za razliku od toga, djeca koja su porođajnom duljinom bila ispod 10. centila za GD, imala su lošiji neurološki status i govorno-jezični razvoj. (93)

Iako većina studija ne nalazi odstupanja vidnih funkcija u djece s IUGR, postoje istraživanja, doduše na relativno malom broju djece, koja pokazuju povećan rizik oštećenja vidnih funkcija kod ove djece, te sugeriraju da se odstupanja mogu otkriti pretragom vidnog polja. (94)

Kod djece s IUGR zapažena je veća incidencija febrilnih konvulzija u prve dvije godine života. (95)

Studije pokazuju prediktivnu vrijednost ocjene spontane motorike kod djece s IUGR, te zaključuju da su pokreti vrpoljenja bili najsenzitivniji i najspecifičniji za neurološki ishod. (54, 96)

1.13.2. Govorno-jezična odstupanja

Jezično-govorne sposobnosti, zbog složenosti i dugotrajnog usvajanja, zahtijevaju preduvjete u vidu urednog sluha i vida, prosječnih spoznajnih sposobnosti, motoričke spretnosti, odsutnosti orofacijalnih organskih promjena te urednu socijalnu interakciju unutar obitelji. (97, 98)

Jezik sačinjavaju fonologija, morfologija, sintaksa, semantika i pragmatika, te ima svoj oblik, sadržaj i uporabu. Govor predstavlja jedan oblik jezične realizacije (uz pismo, gestu, slikovnu realizaciju i sl). Govor omogućuju izgovorne sposobnosti u smislu razgovijetnog izgovaranja glasova i podrazumijeva pokrete govornih organa koji stvaraju glasove.

Fonologija se odnosi na izgovorna obilježja pojedinoga jezika i u sebi uključuje njegovu glasovnu, slogovnu pa i rečeničnu prozodijsku razinu. Fonološka pravila se razlikuju od jezika do jezika.

Morfologija se bavi najmanjim značenjskim jedinicama-morfemima i proučava njihove oblike i tvorbu koju činimo dodavanjem ili mijenjanjem nastavaka. Možemo govoriti o leksičkoj i gramatičkoj morfologiji, a gramatičke morfeme dijelimo na tvorbene i fleksijske. Hrvatski jezik pripada morfološki bogatijim jezicima zbog čega morfološka znanja imaju značajno mjesto u jezičnom razvoju.

Sintaksa određuje pravila kojima se dijelovi rečenice raspoređuju, dopunjuju i pojavljuju. U hrvatskome je jeziku značenje, dobrim dijelom, određeno bogatom morfologijom pa je raspored riječi unutar rečenice razmjerno slobodan.

Semantika se odnosi na značenjski sustav jezika. Dvije su vrste semantike: riječnička i rečenična.

Pragmatika je uporabna funkcija jezika i ona proučava kako se i na koji način u pojedinim situacijama služimo jezičnim znanjem. Značaj pragmatike se očituje u samoj suštini jezika koja je u njegovoj uporabi. (99)

Korijeni usvajanja jezika sežu u prenatalno razdoblje. Osjetljivost za ljudski glas kod fetusa se počinje razvijati od 20. tjedna gestacije jer su strukture slušnog sustava spremne primati zvukove iz okoline. Pokazatelj percepcije zvukova su promjene njegovih fizioloških reakcija (pokreti i srčani ritam) na zvukove koji dopiru do njega. Ovi zvukovi su prvi u vokalnome učenju. U maternici je fetus izložen buci i šumu od 85 dB koja je odraz pulsiranja majčine aorte, peristaltike crijeva, majčinoga glasa, te zvukova i glasova iz okoline. Ti su rani senzorički podražaji izvor novoga iskustva koje potiče rane oblike učenja. Zbog toga novorođenče nakon rođenja pokazuje sklonost prema ljudskom glasu u odnosu na ostale

zvukove. Iz istih razloga novorođenčad je sklonija slušati otkucaje srca i ženske glasove nego muške, odnosno pokazuje sklonost za poznate podražaje. Posebnu sklonost novorođenčad pokazuju prema majčinom glasu. Pamćenje ovakvih prenatalnih slušanja je dokazano i godinu dana nakon poroda. (99)

Za razvoj jezika je neophodna uredna komunikacija koja, kao i jezik, započinje još prenatalno. Komunikacija je razmjena poruka, a sposobnost komunikacije je i prethodnica i svrha jezičnoga razvoja. Aktivna komunikacija djeteta i okoline započinje odmah po rođenju i ona je u početku, isključivo, afektivno motivirana. Afektivna veza djeteta i roditelja podloga je komunikaciji, ona potiče interakciju i svojim snažnim djelovanjem tijekom razvoja dovodi do učenja sve savršenijih vidova komunikacije. Iako su po rođenju djetetovi signali nevoljni i refleksni, razvojem postaju sve više intencionalni. Što je razmjena signala između njih učestalija i sustavnija dijete ima bolje temelje za učenje. Dijete u drugoj polovici prve godine života svoje potrebe za zadovoljavanjem fizioloških potreba, druženjem, pažnjom i ljubavi izražava različitim vrstama glasanja, pokretima tijela i gestama. U to vrijeme javlja se gukanje i početno brbljanje koje je isto u svim jezicima i ne uči se od roditelja već je pokazatelj uspostavljanja kontrole disanja, fonacije i izgovora. Usporedo s pojavom gukanja počinje i razumijevanje prvih riječi koje su pokazatelj početnih leksičkih reprezentacija. Krajem prve godine dijete počinje govoriti sve više riječi što je pokazatelj izgradnje jednostavnih motoričkih reprezentacija. Usvajanje fonološkoga sustava je postupan, dugotrajan i složen proces. Sama sposobnost govorenja u sebi sadržava i sposobnost percepcije i reprodukcije. Usmjerenim slušanjem prema distinktivnim obilježjima glasova dijete započinje graditi fonološke reprezentacije materinskoga fonološkog sustava. Da bi u potpunosti ovladalo fonološkim sustavom dijete mora naučiti pravila fonološkoga sustava kojima se određuje koje su glasovne kombinacije u određenom jeziku prihvatljive. Paralelno s ovim učenjem dijete postaje sve vještije u kontroli artikulacijskih organa. (99)

Prije nego u potpunosti ovladaju izgovorom djeca vrše sustavno pojednostavljenje izgovornih pokreta što rezultira omissijama, suspstitucijama i distorzijama pojedinih glasova ili skupina glasova. Izgovorni poremećaji mogu biti u obliku kašnjenja, izgovornih i fonoloških poremećaja.

Smatra se kako se ne usvaja glasove kao sustav izoliranih zvukova, već u kontekstu leksičkih jedinica. S obzirom da je svaka leksička jedinica određena semantikom upravo su jezične sposobnosti preduvjet usvajanja fonološkoga sustava (100).

Poremećaji izgovora nastaju kada dijete nije u mogućnosti izgovoriti glasove materinjega jezika koji se očekuju u određenoj kronološkoj dobi. Postoje dvije glavne podjele poremećaja

izgovora: prema etiologiji (organski i funkcionalni) i simptomatologiji. Organski uzroci su razne anomalije i odstupanja u građi govornog aparata te oštećenja sluha (101,102,103). Funkcionalni ili neorganski uzroci su loš fonematski sluh, oralna dispraksija, loš govorni uzor, infantilni govor, zapuštenost, roditeljski perfekcionizam, bilingvizam, zaostajanje u intelektualnom razvoju. (104) Novije definicije, uglavnom, polaze od fenomenologije opisujući samo manifestaciju poremećaja. Dio autora navodi kako su funkcionalni poremećaji najčešće neurogene etiologije, odnosno da su posljedica manjih promjena u neurobiološkoj osnovi govora (105). Kod 25 - 44 % djece s funkcionalnim poremećajima artikulacije ustanovljen promijenjeni slušni evocirani potencijali moždanog debla. I kod neorganskih uzroka sve češće se otkrivaju fina neurološka oštećenja. (106)

Danas se kod većine autora uočava trend ka povezivanju izgovornog i leksičkog aspekta. Pri tom se ne negiraju izgovorne kategorije poremećaja (omisija, supstitucija i distorzija), ali se smatra da je prikladniji termin "fonološki" poremećaj. To se objašnjava činjenicom da je samo u oko 20 - 25 % slučajeva poremećaj zaista na razini izgovora, a u 75 - 80 % slučajeva poremećaj se manifestira i na razini leksika pa se može cjelovitije objasniti na fonološkoj (fonemskoj) razini koja povezuje izgovor i leksik (107, 108).

Učestalost teškoća izgovora se smanjuje s porastom kronološke dobi. Najčešće poremećeni su likvidi frikativi i afrikate. Na predškolskom uzrastu do 30 % djece ima različite tipove poremećaja izgovora, a u vrijeme početka školovanja oko 15 %. Oko desete godine 8 % djece ima poremećaje izgovora, a kod odraslih osoba taj postotak iznosi oko 4 % (104).

Poremećaji izgovora predstavljaju najučestaliji govorno-jezični poremećaj koji, najčešće, zahtijeva logopedski tretman.

Razvoj razumijevanja počinje i prije nego dijete započne s govornom ekspresijom, u početku je to razumijevanje snažno vezano uz određenu situaciju, zbog čega govorimo o situacijskom razumijevanju. Uspješno situacijsko razumijevanje put je do simboličkoga razumijevanja. Sa sve većom sposobnošću upamćivanja i sve boljom sposobnošću usmjeravanja i zadržavanja pažnje dijete u svakodnevnim, često ponavljanim situacijama gradi sve više koncepata. Stvara sve čvršće veze između uporabe pojedinih riječi i situacija u kojima ih čuje. Kvaliteta, način i kapacitet obrade informacija, rezultat koje je razumijevanje, u ovisnosti su o procesima kategorizacije i konceptualnoj oformljenosti. Ograničenost kapaciteta obrade u bilo kojem dijelu (pamćenje, pažnja, percepcija) odrazit će se na razumijevanje (99).

Razvojni put razumijevanja kreće od razumijevanja jednostavnijih fraza, pojedinačnih riječi, a prepoznajemo ga po izvršavanju jednostavnih pa sve složenijih naloga od konkretnih prema apstraktnim. Razvojni put razumijevanja završava razumijevanjem sintaktički i semantički složenijih i duljih govornih cjelina kojima se opisuje apstraktna radnja. Na uspješnost razumijevanja utjecat će spoznajni i jezikom uvjetovani činitelji. S kognitivnoga aspekta na razumijevanje primarno utječu sposobnost deklarativnoga pamćenja (posebice fonološkog i radnog pamćenja), pažnja, te kakvoća i ukupnost mentalnih reprezentacija. S jezične strane ta sposobnost uključuje primarnu slušnu obradu, diskriminaciju, prepoznavanje, te aktivaciju fonoloških i semantičkih reprezentacija (mentalnog leksikona), no isto tako i sposobnost interpretacije gramatičkih odnosa unutar iskaza. Preduvjet urednog razumijevanja je dobra usvojenost svih jezičnih sastavnica koje ravnopravno sudjeluju u njemu. Za rečenično razumijevanje važna je sposobnost strukturalne analize rečenice. Na interpretaciju rečenice utječe i kontekst bez obzira radi li se o uopćenom znanju ili zaključcima izvedenim iz trenutne situacije. Osim razumijevanja pojedinih iskaza dijete postaje sve više sposobno pratiti, pamtiti i povezivati sadržaj i duljih govornih cjelina, diskursa. Kvalitetno i potpuno razumijevanje diskursa je moguće ako je dijete u mogućnosti izgraditi reprezentaciju njegova značenje u pamćenju. Mentalna reprezentacija diskursa nije otisak oblika (riječi i rečenica) već sadržaja (dogadaja, situacija, osoba, predmeta i njihov međusobni odnos). Tek usavršavanjem konverzijske kompetencije, koja uključuje sva ova znanja, dijete postaje potpuni sugovornik u razgovoru (99).

Tijekom druge godine dolazi do naglog proširenja rječnika i to je razdoblje tijekom kojega individualne razlike među djecom postaju sve značajnije. U početku dijete jednom riječi izražava cjelokupnu misao i ta pojedina riječ ima ulogu rečenice. Značenja koja djeca pridaju pojedinim riječima nisu identična značenjima odraslih jer djeca postupno izgrađuju koncepte. Zbog toga u ranoj dobi često dolazi do nesklada između koncepta i riječi koje djeca imaju na raspolaganju. Kao rezultat toga nesklada djeca proširuju značenja riječi na bliske koncepte. Unatoč brzom tempu učenja novih riječi često je vidljivo kako im je postojeći rječnik nedostatan u izražavanju svojih ideja pa pribjegavaju tvorbi novih riječi. Ova leksička kreativnost je prisutna u svim jezicima. U dobi od 6 godina djetetov receptivni rječnik se sastoji od oko 15 000 riječi (109)

Za rječnik ne možemo reći da se njegovo usvajanje završava u određenoj dobi jer se gradi i obogaćuje cijeloga života, a kvaliteta i interakcija, kasnije i kontakt s pisanim tekstom snažno utječu na njegov opseg.

Ubrzo nakon pojave prve riječi djeca počinju s jednostavnim gramatičkim označavanjem čime započinje morfološki razvoj. Kada, kojim tempom i koje će vidove gramatičkoga označavanja prvo usvojiti ovisi, kako o djetetovu razvojnom jezičnom stilu, tako i o jeziku i njegovoj morfološkoj razvedenosti, perceptivnoj uočljivosti nastavaka o tipu interakcije s roditeljima i njihovu govoru te semantičkoj složenosti pojedinoga oblika. U hrvatskome, morfološki bogatom jeziku, morfologija se usvaja tijekom cijeloga predškolskog razdoblja, a neki vidovi gramatičkoga označavanja i u školskoj dobi. Redosljed i vrijeme usvajanja pojedinih gramatičkih oblika u određenom jeziku idu gotovo istovjetnim redosljedom (99).

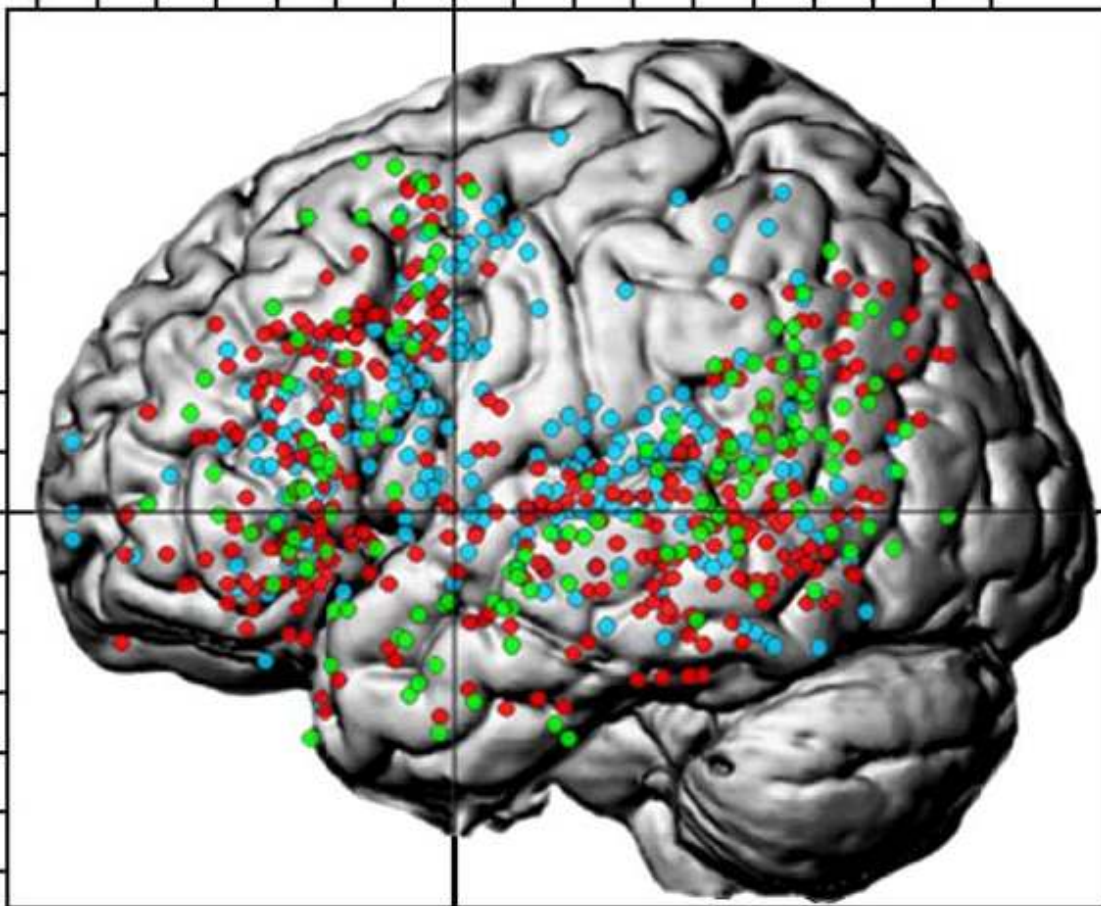
U vrijeme kada djetetov ekspresivni rječnik dosegne 50 riječi djeca prerastaju razdoblje holofraze i započinju slagati prve rečenice. Početak rečeničnoga izražavanja djetetu omogućava da s, relativno, oskudnim rječnikom izrazi mnoštvo ideja. Početnim iskazima dominiraju imenice i glagoli, te djeca postupno u njih ugrađuju i druge vrste riječi (pokazne i osobne zamjenice, pridjevi, pomoćni glagoli, veznici, prijedlozi i prilozi).

Pod jezičnim teškoćama podrazumijevamo teškoće u razumijevanju i/ili u govornom izražavanju. Simptomatologija jezičnih poremećaja je raznolika i obuhvaća širok raspon simptoma. Teškoće razumijevanja mogu biti posljedica nedostatnih morfosintaktičkih znanja, siromašnog rječnika, pragmatičkih poremećaja. Kada govorimo o jezičnim teškoćama u izražavanju podrazumijevamo prisustvo slabijih sposobnosti u rječniku, strukturi ili sadržaju iskaza. Jezične teškoće mogu biti neurogeno uvjetovane u smislu promjena neurobiološke osnove auditivne, fonološke ili jezične obrade. Teškoće auditivne obrade će biti neposredan uzrok slabije fonološke obrade koja će u pravilu rezultirati nižim morfosintaktičkim sposobnostima, siromašnim rječnikom, teškoćama izgovora ali i slabijem korištenju jezika.

Djeca sa slabije razvijenim fonematskih sluhom predškolske dobi, imaju dulje centralno vrijeme provođenja kroz donji dio moždanog debla u odnosu na ostalu djecu, što odgovara imaturaciji slušnog puta kaudalnije od olivarnog kompleksa. Dakle, slabiji fonematski sluh nije posljedica isključivo kortikalne disfunkcije. (110)

Shriberg i Kwiatkowski 1988. pokazali su dvadesetogodišnjim studijama da su osobe koje su u djetinjstvu imale samo poremećaje artikulacije nisu kasnije u životu pokazivale neke specifične poteškoće. Nasuprot tome, osobe koje su imale u djetinjstvu jezične poremećaje imale su tokom čitavog života poteškoće u obrazovanju, radu, interpersonalnim odnosima itd. (108) Schery je 1985. utvrdio značajnu povezanost inteligencije s jezičnim problemima. (111) Neki autori čak pretpostavljaju da bi vrlo precizna akustička analiza glasova u samom početku

lingvističke faze mogla diferencirati djecu koja će imati fonološke poremećaje od djece kod koje će taj razvoj teći normalno (108, 109).



Slika 4. Pregled meta analize- mapa sagitalne projekcije 730 točaka aktivacije tijekom jezične obrade. Svaka točka aktivacije je označena bojom: plava-fonologija (240 točaka aktivacije); crvena-semantika (322 točke aktivacije); zeleno-sintaksa (161 točka aktivacije), Vigneau i sur. (2006).

1.13.2.1. Neurobiologija jezika

Većina neuralnih mreža koje služe za jezičnu obradu smještena je u području lijeve moždane hemisfere. Dvije hemisfere surađuju tijekom semantičke obrade na način da obje istodobno aktiviraju značenja riječi, ali tako da manje selektivna desna hemisfera pobudi i srodna značenja, koja su neko vrijeme na raspolaganju bržoj, selektivnijoj lijevoj hemisferi u slučaju da treba razjasniti ili upotpuniti značenje koje je aktivirala lijeva hemisfera. (112)

Kod djece s govorno - jezičnim teškoćama u dobi od dvije do osam godina tijekom slušanja i govorenja utvrđena je povećana aktivacija desne moždane hemifere u odnosu na lijevu, u odnosu na kontrolne ispitanike urednog govorno-jezičnog razvoja. Većina moždanih procesa tijekom govorenja i slušanja odvija se u lijevoj moždanoj hemisferi čija je aktivnost izraženija nego desne. Pojačana aktivnost desne polutke jedan je od najvažnijih čimbenika govorno - jezičnih poremećaja kod djece. (113)

Kod moždane aktivacije prilikom govora dolaze do izražaja lateralizacija i funkcionalna asimetrija. Lijeva hemisfera je u značajnoj mjeri prekrivena neuralnim mrežama za različite oblike jezične obrade. Prikazi moždane aktivacije tijekom fonološke, semantičke i sintaktičke obrade pokazuju rasprostranjenost aktivacija na većem dijelu mozga zbog čega modeli neuralnih mreža jezika najbolje opisuju složenu jezičnu aktivnost. Korištenjem neuroimaging i funkcionalnih pretraga kao što su kompjuterizirana tomografija (CT), pozitronska emisijska tomografija (PET), magnetska rezonancija (MRI), funkcionalna magnetska rezonancija (fMRI), magnetoencefalografija (MEG), evocirani potencijali (ERP), dobiveni su podaci koji približe govore o aktiviranju određenih moždanih područja pri izvođenju jezično-govornih zadataka. (114)

Goldman-Rakić navodi kako su spoznajne i izvršne funkcije u ranoj dobi smještene u supkortikalnim područjima. Ukoliko tijekom perinatalnog razdoblja dođe do oštećenja ovih područja posljedice su vidljive tek kada ta područja tijekom rasta i razvoja mozga postanu važna za određene više funkcije. (115)

Za uredne govorno-jezične funkcije nužna je uredna slušna funkcija.

1.13.2.2. IUGR i govorno-jezične poteškoće

Kod djece s IUGR povećan je rizik za senzorneuralni gubitak sluha, oštećenje perifernih živčanih puteva i nezreo odgovor na slušne evocirane potencijale. (116) Također može doći do nastanka teškoća kodiranja i dekodiranja fonoloških informacija u smislu slabijega ponavljanja logatoma. Kisilevsky i suradnici napominju da je kroz 20-godišnje praćenje ove djece utvrđen povećan rizik za odstupanja u jezičnom razvoju od 30% ispitanika. (116)

U dobi od dvije do pet godina utvrđen je slabiji razvoj i razumijevanja i ekspresije govora kod djece rođene nakon IUGR u odnosu na djecu izjednačenu po dobi, spolu, paritetu i socijalnom statusu. (117,118,119,120)

Na djeci vrlo niske PM i nedonoščadi s IUGR u dobi od pet do devet godina istraživanja su pokazala povećan rizik za jezične poteškoće i lošiji neurorazvojni ishod. (121,122) U dobi od devet do 11 godina IUGR je neovisno povezan s teškoćama učenja uključujući vještine čitanja i pisanja koje su posljedica govorno- jezičnih nedostataka. (116) Walther i suradnici su 1982. godine ispitivali djecu pothranjenu in utero koja su bila predškolske dobi Reynellovom razvojnom ljestvicom i našli slabije razvijene sposobnosti razumijevanja i ekspresije, povezano i sa smetnjama ponašanja. (120)

1.13.2.3. Mehanizam nastanka poteškoća govorno-jezičnog razvoja u djece s IUGR

Povećan se rizik za nastanak govorno-jezičnih poteškoća kod djece s IUGR objašnjava utjecajem na razvoj fetalnog slušnog sustava. Istraživanja na životinjskim modelima pretpostavljaju dva mehanizma pomoću kojih IUGR negativno djeluje na razvoj slušnog sustava. Prvi je mehanizam zakašnjela mijelinizacija i provođenje impulsa, a drugi je povišenje senzoričko-neuralnog praga. (116)

Postoje dvije faze u sinaptogenezi slušnog korteksa. Jedna je faza genetski određena i neovisna o iskustvu, dok je druga faza ovisna o vanjskim slušnim podražajima. Poznato je da fetusi čuju zvukove iz vanjskog svijeta kao i iz maternice. Pokazano je da ti zvukovi utječu na njihovo ponašanje. Procesom sinaptogeneze dolazi do stvaranja neuralnih mreža koje su temelj kasnijem usvajanju jezika. (116)

Razvitak slušnog sustava počinje u kohlearnim stanicama, odakle aksoni prenose impulse u neurone slušnog korteksa. Mijelinizacija tih aksona traje od 26. do 29. tjedna gestacije. Do 40. je tjedna gestacije provodljivost aksona uspostavljena, iako se putevi i sinapse stvaraju i postnatalno. Tijekom IUGR dolazi do zakašnjele mijelinizacije i provođenja podražaja.

Što se tiče senzoričkoneuralnog praga slušnog podražaja, endokohlearni je potencijal viši kod fetusa nego kod novorođenčeta zbog slabijeg kapaciteta za oksigenaciju posteljice u odnosu na kapacitet pluća. Kako je kod IUGR oksigenacija slabija, prag je podražaja još više povišen. To interferira s fazom ovisnom o vanjskom podražaju u razvoju slušnog aparata. (116)

Utvrđeno je da fetusi majki s hipertenzijom imaju drukčiji odgovor autonomnog sustava u smislu različitog obrasca ubrzanja srčanog ritma na podražaj majčinog glasa nego fetusi majki koje ne boluju od hipertenzije u trudnoći. To se objašnjava povišenjem praga slušnog podražaja kod fetusa hipertenzivnih majki zbog smanjene oksigenacije fetusa, a rezultira

potrebom za jačim podražajem. Ipak, IUGR ima negativan utjecaj i na razvoj autonomnog živčanog sustava fetusa. (116)

IUGR, dakle, ima negativan utjecaj na stvaranje neuralnih mreža, pa je obrada slušnih informacija kod ove djece promijenjena u odnosu na djecu koja su rođena s urednom težinom za GD. Kao posljedica toga dolazi do promijenjenog usvajanja govora i jezika. (123,124,125)

1.13.3. Kognitivna odstupanja

1.13.3.1. Inteligencija i kognicija

Kognitivne funkcije obuhvaćaju funkcije koje se određuju kao funkcije unosa, pohrane, procesiranja i izlaza. To su sljedeće podskupine funkcija: receptivne funkcije, pamćenje i učenje, mišljenje i ekspresivne funkcije. Receptivne funkcije znače sposobnost odabira, stjecanja, klasifikacije i integracije informacija. One uključuju osjet i percepciju. Kognitivne su sposobnosti korištenje stečenog znanja, a kognicija obuhvaća sve procese spoznaje i stjecanja znanja, kao i inteligenciju. Inteligenciju čini sustav sposobnosti razumijevanja, učenja i primjene naučenog znanja, a može se izraziti kvocijentom inteligencije. Razlikujemo više kognitivnih domena: govor i jezik, vizuospacijalne i vizuokonstruktivne sposobnosti, motoričke sposobnosti, učenje i pamćenje, pažnju i izvršne funkcije kao što su planiranje, rješavanje problema i samopromatranje. Ponekad se, ipak, izvršne funkcije razmatraju odvojeno od kognitivnih. I inteligencija i kognicija su određene genetskom različitosti i varijacijama u pre i postnatalnoj okolini. Inteligencija se i kognicija mogu promatrati kao moždane funkcije.

S obzirom na snižen IQ i kognitivne sposobnosti djece s IUGR, očekujemo da je arhitektura mozga kod ove djece različita od arhitekture kod djece rođene s urednom PM. (42)

1.13.3.2. Utjecaj IUGR na kognitivni razvoj

Mnoga istraživanja dosad pokazuju lošiji kognitivni razvoj djece s IUGR u odnosu na djecu rođenu s urednom PM. (126,127,128) Većina studija pokazuje da nedostašćad imaju niži IQ nego djeca rođena s normalnom PM za GD. U kasnijoj dobi primjećen je lošiji akademski uspjeh uz poteškoće učenja. (126) Nedostašćad češće imaju niže vrijednosti IQ i lošiji kognitivni razvoj u usporedbi s djecom koja su rođena s odgovarajućom PM za GD, a u kasnijoj su dobi češće poteškoće učenja i lošiji akademski uspjeh. (42)

Dvije su nizozemske studije iste grupe autora istraživale kognitivni ishod nedonoščadi s vrlo niskom PM (<1500 g) ispod 10. centila za GD, i vrlo niskom gestacijom (<32 tjedna). Utvrdili su da je kognitivni ishod nedonoščadi s vrlo niskom PM u dobi od devet godina lošiji nego u skupini djece s urednom PM, kao i školski uspjeh u dobi od devet godina, sa značajno većim postotkom djece koja su pohađala školski program po posebnom programu. (127,128)

Kod djece s IUGR češće nalazimo znakove minimalne cerebralne disfunkcije, odstupanja u zadacima radnoga pamćenja i prepoznavanja, odstupanja vizuospacijalnih funkcija, nedostatak pažnje i smetnje ponašanja. Zbog posebne osjetljivosti hipokampus na kroničnu hipoksiju, dolazi do smanjenja njegovog volumena, što može utjecati na funkciju kratkoročnog pamćenja. (129,130, 87, 117)

Povećan je rizik za nastanak ADHD sindroma (poremećaj pažnje s hiperaktivnošću). (131,132)

Neke su studije pokazale povezanost terminske djece rođene SGA s lošijim kognitivnim sposobnostima. (133) Fattal-Valevski i suradnici istraživali su neurorazvojni ishod u trogodišnjaka koji su rođeni s IUGR. Kod ove djece nisu nađene razlike u IQ u odnosu na kontrolnu skupinu. Izuzetno, ukoliko su bile prisutne neonatalne komplikacije, IQ je bio niži. Od kognitivnih odstupanja primijećene su poteškoće kratkoročnog pamćenja, apstraktnog mišljenja i grafomotorike, posebno kod nedonoščadi. (5)

Leitner i suradnici utvrdili su kod djece s IUGR u dobi od devet do deset godina elemente hiperaktivnosti i manjak pažnje te smetnje grafomotorike. Subjektivno su primijećeni slabije razvijeni govor i jezik. Primijećene su poteškoće u učenju i pamćenju, odstupanja u vizuomotoričkim funkcijama, na području kreativnosti i izvršnog djelovanja te slabija akademska postignuća kao posljedica usporenog jezičnog razvoja i slabije kognitivne kompetencije. Obrazovanje i zaposlenje roditelja te perinatalni rizični čimbenici, dobro su korelirali s vrijednostima IQ. Visina i težina dobro su korelirali s neurorazvojnim ishodom u to doba, a tadašnji opseg glave s vrijednosti IQ. (91) Kod djece iste dobi utvrđeno je da opseg glave u svakoj godini života korelira s IQ djeteta, te da težina u svakoj godini života korelira s neurorazvojnim ishodom i IQ, a da je visina u dobi od jedne godine prediktivni čimbenik za neurorazvojni ishod i IQ. (134)

Scherjon i sur. pokušali su dokazati da je ubrzana neuromaturacija povezana s boljim neurorazvojnim ishodom ove djece. U dobi od jedne i tri godine nisu našli značajne razlike u kognitivnom statusu i vrijednostima IQ u nedonoščadi s IUGR kod kojih su nađene skraćene latencije evociranih potencijala s obzirom na djecu rođenu prije termina, ali s urednom PM. Nasuprot tome, u dobi od pet godina primijećena su kognitivna odstupanja i niži IQ kod djece

s IUGR. (135) Na osnovu toga možemo zaključiti da, usprkos procesima prilagodbe u mozgu, preraspodjela krvi u korist vitalnih organa povećava šanse za preživljavanje fetusa, ali ima za posljedicu lošiji kognitivni ishod te veću učestalost smetnji ponašanja u kasnijoj dobi. Razlog je tome nastanak vazokonstrukcije nakon što se iskoriste mogućnosti preraspodjele krvi. (136)

Istraživanje koje su u Finskoj proveli Hollo i suradnici pokazuje više poteškoća s učenjem kod djece s IUGR, odstupanja u neurološkom statusu, motorički nemir, niže vrijednosti IQ, slabije kratkotrajno slušno pamćenje, lošiju sposobnost perceptivne organizacije, manji opseg glave, jače izraženu bojažljivost nego kod djece rođene s normalnom tjelesnom težinom za GD. (137)

Nedonešenost je neovisni čimbenik koji utječe na kogniciju i inteligenciju. Značajni su čimbenici koji određuju konačni ishod djece s IUGR psihosocijalni i genetski čimbenici, od kojih su se najvažnijim pokazala obiteljska i školska okolina, socioekonomski status roditelja i inteligencija roditelja. (138,139,140) Morsing i sur. pokazali su kod 34 nedonoščadi lošiji kognitivni ishod u dobi od pet do osam godina i to u djece koja su uz nedonešenost imala i IUGR u odnosu na nedonoščad rođenu s urednom PM za GD. (141)

Dostignut zamah rasta povezan je s boljim ishodom u starijim godinama s obzirom na IQ i kognitivne sposobnosti. (142,143) Vigedal i suradnici radili su 2004. godine istraživanje na ljudima između 21. i 28. godine života koji su rođeni s malom PM i uspoređivali ih s ljudima te dobi rođenima s urednom PM. Zaključili su da prva skupina ispitanika pokazuje niži IQ, lošije razumijevanje verbalnog sadržaja, deficite figurativnog učenja i pamćenja. Međutim, nije bilo razlike u postignutom obrazovanju i socijalnoj prilagodbi. Iz toga autori zaključuju da djeca s IUGR imaju reducirane kognitivne sposobnosti u odnosu na djecu rođenu s urednom PM, ali da ta odstupanja nisu toliko izražena da bi utjecala na njihov konačno postignut akademski uspjeh i socijalnu prilagodbu. (144) Slično tome, istraživanje provedeno u SAD-u na velikom broju adolescenata, pokazalo je da u dobi od 17 godina postoji vrlo mala razlika u IQ između rođenih nakon IUGR i onih koji su rođeni s urednom PM, te da ta mala razlika ne utječe na akademski uspjeh adolescenata. (145)

Frisk i suradnici u istraživanju 2002. godine ispitivali su djecu rođenu s malom PM, GD od 24 do 41 tjedan, u odnosu na djecu rođenu s urednom PM. Proučavali su kognitivni ishod s obzirom na porast opsega glave u prvih devet mjeseci života. U dobi od sedam do devet godina, najlošiji su ishod imala djeca koja su imala i prenatalno i postnatalno usporen rast glave, dok su djeca koja su imala postnatalni zamah rasta glave, imala bolji ishod. (143)

Norveška studija s petogodišnjacima rođenima s PM ispod 15. centila za GD utvrdila je značajno lošije rezultate na Wechslerovoj ljestvici za ispitivanje inteligencije (WISC), dok

kod motoričkog razvoja nije bilo razlike. (146) Slične rezultate pokazali su Korkman i suradnici 1996. uspoređujući nedonoščad rođenu s malom PM i onu s urednom PM u dobi od pet do devet godina na WISC test i bateriji za utvrđivanje neuropsihologijskog statusa (NEPSY). (121)

Geva i suradnici 2009.godine istraživali su djecu s IUGR u dobi od devet godina s obzirom na kognitivni status. Zaključili su da djeca s asimetričnim IUGR imaju niži IQ te više poteškoća u izvršnim funkcijama, kreativnosti, jeziku, te poteškoće učenja i lošija akademska postignuća. Ova studija ukazuje na to da funkcionalna koherencija ovisi o prethodno utvrđenoj strukturalnoj građi i reorganizaciji središnjeg živčanog sustava. Zaključak je da asimetrični IUGR utječe na funkciju neuralnih mreža frontalnog korteksa. (29)

U istom istraživanju autori utvrđuju vrijednost postnatalne nadoknade rasta za neka specifična vizuospacijalna odstupanja, dok s druge strane nadoknada rasta nije povezana s izvršnim funkcijama. Autori nalaze i neonatalne komplikacije prediktivnima za kognitivne poteškoće kod djece s IUGR, dok u kontrolnoj skupini djece nije utvrđena prediktivnost neonatalnih komplikacija za kognitivna odstupanja, što se objašnjava povećanom osjetljivošću djece s IUGR na neonatalne komplikacije i smanjenim kompenzacijskim mogućnostima. (29)

U dobi od devet godina djeca s IUGR značajno češće pokazuju deficit verbalnog kratkoročnog pamćenja, što je povezano i s prenatalnim rastom glave. (147)

S obzirom na postojanje preeklampsije, djeca s IUGR čije su majke imale preeklampsiju imaju u dobi od tri godine niži IQ nego djeca s IUGR čije majke nisu patile od preeklampsije. (148)

IUGR ima umjeren efekt na učenje, kogniciju i pažnju u adolescenciji. Pri tom je važnije koliko je težak bio stupanj zastoja, nego u kom je razdoblju trudnoće zastoj počeo. (133)

Veličina glave povezana je s kognitivnim statusom djece u dobi od deset godina, što je pokazano na velikom broju djece u jednom britanskom istraživanju. Utjecaj veličine glave na kogniciju bio je vidljiv i ukoliko nije prisutan IUGR i ukoliko nisu bile prisutne neonatalne komplikacije. (149)

Promjena tjelesne mase u prva četiri mjeseca života povezana je s lošijim kognitivnim ishodom djece s IUGR, i to s negativnim utjecajem u obje krajnosti. (150) Druga istraživanja pokazuju da IUGR ima negativan utjecaj na neurokognitivni razvoj djece s IUGR bez obzira na to dostignu li zamah rasta ili ne, kao i bez obzira na socioekonomski status roditelja. (151)

Guellec i suradnici na studiji od 2846 nedonoščadi s IUGR, gestacije 24 do 32 tjedna, pokazali su da je IUGR kod ove djece povezan s lošijim ishodom kognitivnih funkcija i

poteškoćama ponašanja, te poteškoćama učenja u školskoj dobi. (152) Slične rezultate pokazuju još neke studije. (141)

Što se tiče blizanaca, istraživanja iz 2011. na monozigotnim blizancima pokazala su da je verbalna inteligencija lošija kod lakšeg blizanca, bez obzira je li mu PM u granicama normale za GD. (153)

1.13.3.3. Mehanizam djelovanja IUGR na kognitivne funkcije

Kronična hipoksija za vrijeme IUGR potiče cirkulacijske promjene i modifikaciju neuralnih mreža u mozgu u razvoju. Dolazi do ranih strukturalnih promjena u mozgu fetusa. Na te promjene posebno su osjetljivi hipokampus, frontalni lobus i limbički krug. U mozgu u razvoju dolazi do regionalne vulnerabilnosti, što je pokazano i kod nedonoščadi. Geva i suradnici sugeriraju da obrazac kognitivnih odstupanja kod djece s IUGR odražava strukturne reorganizacijske promjene frontalnih korteksa za vrijeme nepovoljnih intrauterinih uvjeta. (29)

1.14. Povezanost opsega glave s neurorazvojnim ishodom

U nekim istraživanjima djece s IUGR razmatran je odnos opsega glave s neurorazvojnim ishodom djeteta. Vrijednost opsega glave dobro korelira s veličinom mozga, te se s obzirom na zaključke istraživanja o utjecaju opsega glave i dinamike njegovog porasta na neurološki i kognitivni razvoj djece s IUGR, može zaključiti nešto i o mehanizmima koji dovode do odstupanja kod ove djece. (154)

1.14.1. Usporen prenatalni rast glave

Nekoliko ranijih istraživanja pokazalo je da je malen opseg glave kod poroda kao posljedica sporog prenatalnog rasta glave prediktivan čimbenik za kasniji ishod djeteta. McGowen i sur. nalaze da je usporen prenatalni rast glave važan prediktor neurorazvojnog ishoda. (42, 155) Poznato je da nedonoščad sa sporim postnatalnim rastom, posebno sporim rastom glave, ima lošiji neurorazvojni ishod. (156)

Uspoređujući djecu rođenu s IUGR s njihovim sestrama i braćom s obzirom na vrijednosti IQ i vizuomotoričke funkcije u dobi od sedam godina, Strauss i suradnici zaključili su da IUGR povećava rizik nepovoljnog neurorazvojnog ishoda samo ukoliko je prisutna

mikrocefalija kod poroda. U dobi od pet godina manji opseg glave bio je nezavisan prediktor lošijeg zaposlenja u odrasloj dobi. (87, 157)

Parkinson i suradnici našli su povezanost između sporog prenatalnog rasta glave i lošeg uspjeha u školi kod djece u dobi od pet do devet godina. Djeca čiji je rast glave počeo usporavati prije 26. tjedna gestacije, imala su lošiji razvojni kvocijent, više smetnji ponašanja i slabiji školski uspjeh, zatim češća odstupanja u motorici, kognitivnom statusu i slabiju koncentraciju u usporedbi s djecom kod koje je zastoj u rastu glave započeo kasnije tijekom trudnoće. (88)

Harvey i sur. su još 1982. godine zaključili da što ranije u trudnoći započne zastoj u rastu glave, ishod je lošiji. (75) I djeca koja imaju zamah rasta i dostignu rast vršnjaka, kroz djetinjstvo imaju manji opseg glave. (42)

Usporeni je prenatalni rast glave povezan s nepovoljnijim razvojnim ishodom kod djece sa simetričnim IUGR. (87) Kod djece s asimetričnim IUGR, gdje dolazi do izražaja proces poštede mozga preraspodjelom krvotoka, istraživanja pokazuju različite rezultate.

1.14.2. Proces poštede mozga („brain sparing process“)

U literaturi se često koristi pojam indeksa cefalizacije (CI). Indeks cefalizacije predstavlja odnos između opsega glave kod rođenja i PM. (158) Ovaj indeks pokazuje relativno veću glavu djeteta u odnosu na rast tijela, kao rezultat poštede mozga za vrijeme nepovoljnih uvjeta u maternici. CI po rođenju dobar je prediktor kasnijeg neurorazvojnog ishoda u dobi od tri godine, kao i u školskoj dobi. (91) Najniži IQ i najnepovoljniji neurorazvojni ishod imaju djeca s najvišim vrijednostima CI. (5)

Indeks cefalizacije dobar je pokazatelj procesa poštede mozga („brain sparing“) kod djece s asimetričnim IUGR. Proces poštede mozga znači preraspodjelu krvotoka u lošim intrauterinim uvjetima, pri čemu se većina hrane i kisika preusmjerava na mozak, srce i nadbubrežnu žlijezdu kao vitalno važne organe, dok manje krvi odlazi u splahnhičke krvne žile. Zbog toga opseg glave nije ili nije značajno ugrožen kronično lošim intrauterinim uvjetima, na račun smanjenja tjelesne mase.

1.14.3. Usporen postnatalni rast glave

Sljedeća je značajna tema u istraživanjima o utjecaju opsega glave na neurorazvojni ishod postnatalni porast opsega glave. Većina je istraživanja umjerena i uglavnom je uspjela dokazati povezanost porasta opsega glave s IQ i nekim drugim kognitivnim funkcijama.

Djeca koja imaju primjeren porast opsega glave u dojenačko doba imaju značajno viši IQ u kasnijem djetinjstvu sve do odraslog doba od onih koji imaju manji porast opsega glave. (159)

Gale i sur. su istraživali povezanost IQ i opsega glave u dobi od 18 tjedana gestacije, kod poroda, u dobi od devet mjeseci i devet godina. Zaključak je istraživanja da su djeca koja su imala manji opseg glave u dobi od devet mjeseci i devet godina, imala niže vrijednosti IQ. Ishod nije bio povezan s opsegom glave kod rođenja ili u dobi od 18 tjedana gestacije. Postnatalni je rast glave puno značajniji od prenatalnog za predviđanje IQ u kasnijoj dobi. Djeca majki s višim obrazovanjem imala su viši IQ i bolji rast glave. Ova studija nije potvrdila PM kao prediktivni čimbenik za kasniji kognitivni razvoj. (160)

Velik se broj istraživanja vezanih uz postnatalni rast glave odnosi na nedonoščad niske i vrlo niske PM. Kan i sur. su u nedonoščadi rođene s manje od 28 tjedana gestacije utvrdili da opseg glave kod poroda ne korelira s neurorazvojnim ishodom u školsko doba, ali je manji opseg glave u dobi od dvije i osam godina bio dobar prediktor nepovoljnog ishoda. Djeca s postnatalno usporenim rastom glave imala su više motoričkih odstupanja, niži IQ i slabiji školski uspjeh uz slabija postignuća u vještinama čitanja i pisanja. Nasuprot tome, slabija je povezanost nađena između aritmetičkih postignuća i opsega glave, jer je povezanost nađena samo u dobi od dvije godine, a u dobi od osam godina nije. (161)

Ranijim istraživanjima djece s PM manjom od 1500 grama nije dokazana povezanost neurorazvojnog ishoda s opsegom glave kod poroda (162), ali su nađeni niži IQ i više odstupanja u motorici u dobi od četiri, sedam i 15 godina kod djece s usporenim postnatalnim opsegom glave. (162)

Zamah rasta opsega glave primijećen je kod djece majki koje su imale preeklampsiju, a ona imaju nešto bolju prognozu kognitivnog razvoja nego ostala djeca sa zastojem rasta drugih etiologija. (155,159)

Hack i sur. pokazali su da je dojenčad koja je bila postnatalno pothranjena te imala usporen postnatalni rast glave, imala i nepovoljniji MDI (Mental development indeks; mentalni razvojni indeks) nego djeca koja su imala samo element IUGR bez postnatalnog zastoja u rastu glave. (163)

Slab je rast glave povezan s lošijim kognitivnim razvojem, a perzistirajuća je mikrocefalija povezana s nepovoljnim neurorazvojnim ishodom u dobi od tri godine. (29) Geva i Eshel sa sur. istraživali su kognitivni razvoj u dobi od devet godina kod djece rođene s IUGR. Ova su djeca imala niže vrijednosti IQ, češće poteškoće u rješavanju problema, manjak pažnje, odstupanja u vizomotoričkoj organizaciji i višim govornim vještinama, učenju i pamćenju. Opseg glave kod rođenja nije korelirao s IQ, ali CI do dobi šest godina jest. Nakon te dobi IQ u određenoj dobi djeteta korelirao je jedino s opsegom glave u toj dobi. Djeca koja u prve tri godine nisu imala zamah rasta, bila su lošija u vizuospacijalnim funkcijama i imala su lošiji školski uspjeh. (29)

Francuska studija koja je istraživala školski uspjeh u dobi od 16 do 24 godine nije našla povezanost školskog uspjeha s porastom glave. (129)

Kod adolescenata rođenih s malom PM uspoređivan je volumen mozga u odnosu na volumen mozga adolescenata rođenih s urednom PM. Nisu utvrđene značajne razlike u volumenu moždanog korteksa između te dvije skupine ispitanika. (164,165)

Zaključno, i bez prisutne neurološke ozljede kod poroda, djeca s IUGR, a posebno ona s manjim opsegom glave, imaju više kognitivnih poteškoća i smetnji ponašanja, te posljedično tome lošiji akademski uspjeh. Značajan utjecaj osim PM, imaju i komorbiditeti, socioekonomski status roditelja i genetski faktori. (42)

Scherjon i suradnici 1998. godine radili su u dobi od tri godine istraživanje na nedonoščadi gestacije 26 do 33 tjedna. Zaključili su da je mali opseg glave u dobi od tri godine bio povezan s lošijim rezultatima neurološkog pregleda po Hempelu, a isti utjecaj na neurološki ishod imao je i patološki nalaz ultrazvuka mozga u dojenačko doba. (166)

Perzistiranje mikrocefalije u dobi od tri godine povezano je s neurorazvojnim ishodom u dobi od tri godine. (167) Postojanje mikrocefalije u dobi od dvije godine utvrđeno je kao prediktivni čimbenik za kognitivna odstupanja u dobi od 16 godina. (168)

1.15. Neuroanatomska objašnjenja

Mehanizam je lošeg neurorazvojnog ishoda kod djece s IUGR višestruk. Jedan je od razloga neposredan utjecaj na rast mozga, zatim patološki razvoj endokrinog i ostalih sustava, povećana osjetljivost djeteta na hipoksiju i ostale perinatalne komplikacije, ali i prirođene malformacije središnjeg živčanog sustava, što je doduše više izraženo kod simetričnog IUGR. (87)

Slikovna dijagnostika mozga (MR, volumetrija) učinjena nedonoščadi s IUGR u prva dva

tjedna života pokazuje smanjen intrakranijski volumen te smanjen volumen sive tvari mozga u odnosu na nedonošćad normalne PM i iste gestacije. (169)

S obzirom da je kompenzacija redistribucijom krvotoka s očuvanjem protoka krvi kroz mozak ipak ograničena, javlja se selektivna kortikalna vulnerabilnost. Posebno su osjetljive strukture hipokampus i limbički krug te čeonni režanj. Istraživanja volumetrijskih procjena mozga kod nedonošćadi pokazala su smanjen volumen senzomotoričkih i parijeto-okcipitalnih područja te inferiornih okcipitalnih područja. (29)

Kod djece s IUGR nema promjena u bijeloj tvari mozga, iako je smanjena mijelinizacija aksona u SŽS-u i time kompromitirana provodljivost aksona. (170) Ukupna količina mijelinskih lipida smanjena je u mozgu djece s IUGR. (76)

Promjene nastale za vrijeme sistemnog intrauterinog inzulta iz neonatalnog doba šire se kako se mozak razvija, te su proširenije u starijoj dobi djeteta. (29)

Razina smanjenja volumena mozga kolerira s opsegom glave i funkcionalnim ishodom kod rođenja, posebno s funkcijom pažnje. (169) Za razliku od volumena mozga, reljef je kortikalnih girusa i sulkusa manje zahvaćen. (171)

Ubrzana neuromaturacija kod djece s IUGR u smislu ubrzane mijelinizacije zbog prilagodbe lošim uvjetima u maternici dokazana je pojavom skraćenog vremena latencije vidnih evociranih potencijala u dobi od šest mjeseci (135), kao i nalazom evociranih slušnih potencijala u nedonešene djece s IUGR. (172)

Rast glave najintenzivniji je od 24. do 34. tjedna gestacije, kada nastaje kasni IUGR, a tada je najintenzivniji i rast čeonog režnja. Promjene volumena čeonog režnja do kojih dovodi kasni IUGR, dovode do većine opisanih odstupanja kod djece s kasnim IUGR. (29) Postoji hipoteza koja objašnjava povezanost IUGR i kognitivnih odstupanja hipoksijom uzrokovanom placentnom insuficijencijom koja utječe na sivu moždanu tvar usprkos procesu poštede mozga. (173)

Animalni modeli IUGR pokazuju kao posljedicu smanjen broj neurona, slabiju migraciju neurona i nepravilnu arborizaciju i rast dendrita. (126)

MR spektroskopijom djece rođene s malom PM, u usporedbi s djecom rođenom s urednom PM, nisu nađene razlike u metabolizmu mozga niti u razvoju mozga. (174)

1.16. Nedonoščad

30-50% nedonoščadi s vrlo niskom PM imaju i IUGR. Takva nedonoščad izložena je većem perinatalnom mortalitetu i morbiditetu. IUGR povećava rizik za prijevremeni porod zbog nastojanja fetusa da se oslobodi iz nepovoljnih uvjeta.

Nedonešeno dijete rođeno s IUGR ima dodatno veći rizik za neurološke posljedice, kao i za respiratorne komplikacije, posebno respiratorni distress sindrom i kroničnu plućnu bolest. Do kronične plućne bolesti dolazi zbog usporene adaptacije postnatalno, zbog kronične hipoksije prenatalno, sistemskog upalnog odgovora i postnatalne reperfuzijske destrukcije tkiva.

Nedonoščad rođena s IUGR ima značajno povećan rizik od nekrotizirajućeg enterokolitisa, a za to je dobar prediktor odsutan krajnji dijastolički protok na antenatalnom Doppleru. Razlog za nekrotizirajući enterokolitis je redistribucija krvotoka za vrijeme kronične hipoksije, kada dolazi do smanjenog protoka krvi u crijevima da bi se očuvao protok krvi kroz vitalne organe, te policitemija.

Također je kod prematurusa s IUGR primijećena veća incidencija intrakranijskih krvarenja višeg stupnja. Prenatalni kortikosteridi mogu smanjiti rizik navedenih komplikacija. (42)

Neurološke posljedice su također češće kod IUGR nedonoščadi, posebno kognitivne i motoričke poteškoće. Najveći je i rizik za cerebralnu paralizu kod IUGR djece rođene s više od 32 tjedna gestacije. (86)

2. Hipoteze istraživanja:

IUGR nepovoljno djeluje na prenatalni razvoj mozga i ima negativan utjecaj na neurogenetske procese, pa dolazi do smanjenja intrakranijskog volumena mozga, smanjenja volumena sive moždane tvari, a posebno čeonog režnja, te do selektivne kortikalne vulnerabilnosti, smanjenog broja neurona, slabije migracije neurona i nepravilne arborizacije i rasta dendrita. Kao posljedice tih zbivanja očekujemo u manjem opsegu teža neurorazvojna odstupanja u smislu cerebralne paralize, a češće klinički blaža motorička odstupanja, zatim poteškoće usvajanja jezika i govora te kognitivna odstupanja.

Prenatalna oštećenja imaju negativan utjecaj na neurogenetske procese. To za posledicu ima smanjen potencijal rasta mozga, što se klinički očituje kao smanjen opseg glave. Zato pretpostavljamo da će djeca sa smanjenom dinamikom rasta opsega glave imati lošiji neurorazvojni ishod, te češća motorička odstupanja, poteškoće u razvoju govora, te kognitivna odstupanja.

3. Ciljevi istraživanja:

- 1) Odrediti prisutnost specifičnih motoričkih poteškoća (poteškoće koordinacije, fine motorike te ravnoteže, hipotonija, disdijadohokineza, više asociranih pokreta), poteškoća u govorno-jezičnom razvoju te učiniti psihologijsku procjenu djece s IUGR.
- 2) Utvrditi moguću međusobnu povezanost specifičnih poteškoća motorike, govora i jezika te nekih odstupanja u kognitivnom stanju djeteta.
- 3) Odrediti prediktivnost te ispitati mogućnost prognoze neurorazvojnog ishoda na temelju dinamike porasta opsega glave kod djece s IUGR.

4. Ispitanici i metodologija istraživanja

4.1. Ispitanici

Ispitanici su u ovom istraživanju podijeljeni u dvije skupine.

Ispitanike prve skupine čini 50-oro djece rođene s asimetričnim IUGR u Općoj županijskoj bolnici (OŽB) Požega od 2002. do 2004. godine, a pri konačnoj procjeni su u dobi između pet i pol i sedam godina. Kao djeca rođenu s IUGR uzeta su djeca s PM ispod 10. centila za GD, paritet i spol. U našem istraživanju smo koristili Dražančičevu tablicu percentila iz knjige „Porodništvo“, koja je temeljena na rezultatima istraživanja porođajne težine djece zagrebačke regije (35). Zbog sličnosti većine čimbenika, smatramo da je možemo primijeniti i na našu populaciju djece. Iz istraživanja su isključena djeca s prirođenim malformacijama, kromosomopatijama, konatalnim infekcijama, teškom perinatalnom asfiksijom, infekcijama SŽS-a, oštećenjem sluha i odstupanjima u građi artikulatora.

Drugu, kontrolnu skupinu čine djeca ujednačena s prvom skupinom djece s obzirom na GD, kronološku dob, spol i stupanj obrazovanja majke.

4.2. Metode

Ovo je istraživanje odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i od strane Etičkog povjerenstva OŽB u Požegi. Iz povijesti bolesti iz Rodilišta OŽB Požega prikupljeni su podaci o trudnoći, porodu i perinatalnom razdoblju. Roditelji su usmeno i pisano upoznati sa svrhom i postupkom istraživanja te su nakon svoje suglasnosti popunili upitnik. Upitnik sadržava anamnestička pitanja o ranijim bolestima djeteta, njegovom ranom neurološkom razvoju, pitanja o trudnoći, bolestima majke i obrazovanju roditelja.

Prije početka ispitivanja obavljena su antropometrijska mjerenja tjelesne težine i visine te opsega glave. Mjerenje težine učinjeno je vagom (TTM, Zagreb) opsega vaganja 2-130 kilograma, podjela 100 grama. Tijekom ispitivanja koristi se ista vaga, atestirana od strane: Državnog zavoda za normizaciju i mjeriteljstvo, Odsjek mjeriteljskih poslova PJ-Osijek, Vukovarska 18, pp 81, 31000 Osijek. Ovlašteni serviser: Servis vaga i mjernih instrumenata "PRIBUDIĆ", Sv. Roka 60, 34300 Požega, Atest: HR-4-07/0600-04.

Tjelesna je težina mjerena tako da ispitanik stoji objema nogama na vagi, koja je postavljena na čvrstu vodoravnu podlogu, u uspravnom stavu, rukama uz tijelo i nogu razmaknutih za širinu stopala. Težina je mjerena s točnošću od 100 grama. Nakon vaganja svake pojedine skupine ispitanika učini se kontrolno mjerenje na pet nasumce izabranih ispitanika. Tjelesna je visina mjerena antropometrom, atestiranim od prethodno navedenog servisa, Atest: HR-4-08/0600-04. Ispitanik stoji u uspravnom stavu, uspravljenih leđa i sastavljenih peta. Glava je postavljena u položaj tzv. frankfurtske horizontale (vodoravan položaj zamišljene linije koja spaja najvišu točku gornjeg luka lijevog vanjskog zvukovoda i najnižu točku donjeg ruba lijeve orbite). Mjeritelj stoji s lijeve strane ispitanika, postavlja antropometar okomito, neposredno duž zadnje strane tijela, a zatim spušta klizač da bi horizontalna prečka dodirnula tjeme ispitanika. Rezultat se očitava s točnošću od 1 mm.

Neurološki pregled djece učinjen je po Touwenu (175) uz mjerenje opsega glave. Normativ za dinamiku rasta opsega glave su Nelhausove krivulje (176). Svako je dijete individualno logopedski ispitano s ciljem određivanja razine govorno-jezičnih sposobnosti. Na početku je utvrđeno stanje artikulatora i njihova pokretljivost. U svrhu procjene razumijevanja i ekspresije bile su primijenjene Reynell razvojne ljestvice govora (177). Procjena izgovora učinjena je uz pomoć Testa artikulacije (178). Sposobnost imenovanja je ispitana uz pomoć računalnog Testa imenovanja (179). Učinjen je i Test ponavljanja logatoma.

U sklopu neuropsihologijskog testiranja učinjeni su sljedeći selektivni subtestovi iz baterije za razvojnu neuropsihologijsku projenu NEPSY: Test vidne pažnje, Oponašanje položaja ruku (NEPSY) te Razvojni test Čturić za procjenu ukupnog psihomotoričkog razvoja. (180,181)

Drugi je dio istraživanja proveden na isti način kod kontrolne skupine djece. Ova je skupina ujednačena po kronološkoj i gestacijskoj dobi, paritetu, spolu, te stupnju obrazovanja majke prema djeci s IUGR. Ovaj dio istraživanja je proveden u Dječjim vrtićima Požega, uz suglasnost ravnateljstva Vrtića i roditelja.

U svakoj je skupini bilo 50-ero ispitanika.

4.2.1. Neurološki pregled po Touwenu

S obzirom da se kod djece s IUGR najčešće registriraju blaga motorička odstupanja, u istraživanju smo koristili neurološki pregled po Touwenu, s obzirom da se ovim načinom pregleda otkrivaju diskretni neurološki simptomi.

Neurološki pregled po Touwenu koristi se za pregled djece u dobi između tri i dvanaest godina, a u literaturi se često spominje vezan za pojam minimalne neurološke disfunkcije.

Pojam „minimalna neurološka disfunkcija“, korišten ranije, označavao je skup simptoma blagih motoričkih odstupanja te smetnji ponašanja i učenja. Naziv „minimalna neurološka disfunkcija“ dijelom pokriva i simptome iz spektra ADHD poremećaja, dakle, uključuje heterogenu skupinu poremećaja. Razvojni poremećaj koordinacije (RPK) se definira kao oštećenje motoričke koordinacije koja utječe na svakodnevne životne aktivnosti i akademska postignuća, a koje nije posljedica intelektualne nesposobnosti, pervazivnog razvojnog poremećaja ili općeg medicinskog stanja. Najčešći su simptomi opća nestabilnost, blagi tremor, snižen ili povišen mišićni tonus, nesposobnost stvaranja glatkog pokreta zbog problema u spajanju dijelova pokreta u cjelinu, poteškoće pisanja slova i brojeva, poteškoće vidne percepcije vezane uz razvoj očnog mišića. (182)

Rezultat neurološkog pregleda po Touwenu je neurološki profil koji se sastoji od deset podsistema. To su: senzoričkomotorički aparat, stav tijela, ravnoteža, koordinacija, fina motorika, diskinezija, gruba motorna snaga, kvaliteta pokreta, asocirani pokreti i vidni sustav. Svaki od ovih podsistema sastoji se od više bodovanih testova čiji se bodovi zbrajaju. Zatim se po neurološkom profilu simptomi grupiraju u moguće sindrome ili hemisindrome, ili postoje samo izolirani simptomi.

Peters i suradnici 2008. godine evaluirali su vrijednost neurološkog pregleda po Touwenu i zaključili da ovaj pregled vjerodostojno interpretira stanje motorike relativno zdrave djece, tj. djece bez velikih motoričkih odstupanja. (183)

U našem smo istraživanju pokušali vidjeti razlikuju li se djeca rođena nakon IUGR i djeca rođena s urednom PM u ovih deset podsistema neurološkog pregleda po Touwenu. (175)

4.2.2.Reynell razvojne ljestvice govora

Reynell razvojne ljestvice govora (RRLJG) su mjerni instrument za procjenu jezičnoga razvoja prvi puta objavljene 1977. godine. Hrvatsko izdanje RRLJG izašlo je 1994. godine, a ono je prijevod ljestvica, dok se kao mjera razvoja koriste normativi dobiveni na uzorku engleske djece. To je ujedno i nedostatak hrvatske verzije koji je kod istraživanja moguće izbjeći usporedbom s rezultatima kontrolnoga uzorka što je u našem istraživanju i učinjeno. RRLJG se sastoji od dvije nezavisne ljestvice: ljestvice razumijevanja govora i ljestvice govornoga izražavanja. Ljestvica razumijevanja namijenjena je procjeni kod djece u dobi od

sedam mjeseci do sedam godina. Ljestvica govornoga izražavanja sastoji se od tri podljestvice: rječnika, strukture i sadržaja iskaza.

4.2.3. Test artikulacije

Test artikulacije Dušanke Vuletić test je koji se koristi za procjenu izgovornih poremećaja. Sastoji se od opisa slika (dijete opisuje slike) i izoliranih glasova koje dijete ponavlja za logopedom, dok glasove koje dijete nepravilno izgovara treba reći izolirano. Tijekom opisivanja slike ispitivač prati izgovor djeteta i bilježi prisutne izgovorne pogriješke, te ih naknadno provjerava u govoru po modelu ponavljanja izoliranih glasova.

Posebno je značajno ispitivanje pamćenja glasovnog slijeda. Djeca koja imaju nedovoljno zreo jezični sustav, loše auditivno razlikovanje te nesiguran vremenski slijed, dakle djeca koja uz poremećaj artikulacije imaju i leksičke dislalije, teže ponavljaju dulje i kompliciranije sljedove glasova i slogova.

4.2.4. Test imenovanja

Test imenovanja Brozović (1995) u vidu je računalnog programa koji se sastoji od 53 slike koje ispitivač pojedinačno izmjenjuje i bilježi ispitanikove odgovore. Ispitivač pri tome mjeri i vrijeme potrebno za imenovanje slika. Zadaci sadržavaju pojmove koji pripadaju različitim semantičkim kategorijama. U test su uključeni samo oni pojmovi za koje se smatra da su bliski i da se nalaze u rječniku prosječnoga predškolskog djeteta. Pomoć pri imenovanju bila je isključivo fonološka, u vidu prvoga sloga tražene riječi. Rezultati ispitivanja služe u svrhu procjene fonološkog pristupa leksičkom spremniku (184). Poteškoće pri imenovanju mogu nastati na razini jedne ili više sastojnica leksičkih reprezentacija (semantičke, fonološke, motoričke).

4.2.5. Test ponavljanja logatoma

Zadaci ponavljanja pseudoriječi (logatoma) služe za procjenu fonološkog pamćenja kao jednog od oblika fonološke obrade, ali i kao instrument procjene fonološkoga kodiranja i dekodiranja. Test procjenjuje sposobnost fonološkog zapažanja, razlikovanja i zapamćivanja, te naknadnog prizivanja fonološke informacije. S obzirom da se radi o pseudoriječima (bez značenja) nema semantičke pomoći tijekom prepoznavanja i zapamćivanja, a samim time niti ponovnog aktiviranja. Zbog toga je ovaj test dobra mjera fonološkoga kodiranja i dekodiranja u djece urednoga jezičnoga razvoja, ali i u djece čiji je jezični razvoj usporen. Ponavljanje logatoma odgovara fonološkom učenju riječi, ali je i mjera fonološkog pamćenja koje je važan čimbenik urednog usvajanja jezika (185). Test se sastoji od ponavljanja 30 pseudoriječi koje progresivno rastu od dva do šest slogova. Najčešće teškoće tijekom izvršavanja ovih zadataka vezane su uz vremensku organizaciju, upamćivanje glasovnog slijeda, auditivno zahvaćanje, motoričko programiranje. Kod neurorizične djece, češće nego u djece bez neurorizičnih čimbenika, dolazi do pojave leksikalizacije logatoma, zbog čega su sklonija logatome pretvarati u punoznačne riječi (186).

4.2.6. Razvojni test Čturić

Za procjenu psihomotoričkog razvoja djece u ovom je istraživanju korišten Razvojni test Čturić. Test se sastoji od dva dijela. Prvi dio služi ispitivanju psihomotoričkog razvoja djece u dobi od jednog mjeseca do dvije godine, a drugi dio za utvrđivanje psihomotoričkog razvoja djece u dobi od dvije do osam godine. Prvi dio ima 15 subtestova, kojima se ispituje razvoj motorike, okulomotorike, govora, slušno-motoričkih reakcija, emocionalnosti i društvenosti. Drugi dio od sedam subtestova s po šest zadataka za dobi od dvije, tri, četiri, pet, šest, sedam i osam godina. Zadaci uključuju rukovanje kockama, sastavljanje predmeta, rukovanje olovkom, procjenu razvoja govora. Ispituje se verbalno izražavanje znanja. Rezultati omogućuju izračunavanje kvocijenta mentalnog razvoja. Test se primjenjuje u različitim psihologijskim obradama djece, pa tako i u neuropsihologijskim. Ovaj test prati razinu razvoja, odnosno odstupanja u razvoju, koja mogu biti posljedice različitih neuroloških oštećenja. Neujednačen razvoj pojedinih područja koja se procjenjuju ovim testom može biti

rezultat specifičnih deficita uzrokovanih organskom disfunkcijom. Test daje veću sigurnost prognoze razvoja na osnovi rezultata testa kod starije djece. (187)

4.2.7. NEPSY – Razvojna neuropsihologijska procjena

Za neuropsihologijsku procjenu djece korišten je NEPSY test. Ovaj je test namjenjen djeci od tri do dvanaest godina. Testom se ispituje pet područja razvoja:

1. pažnja/izvršne funkcije
2. govor i jezične sposobnosti
3. senzomotoričke funkcije
4. vizuospacijalna obrada
5. pamćenje i učenje

Područje pažnja /izvršne funkcije naročito je značajno za procjene vezane uz deficit pažnje, hiperaktivnog poremećaja i poremećaja učenja te djece koja su pretrpjela traumu ili bolest mozga. Uključuje subtestove za ispitivanje izvršnih funkcija planiranja, opažanja, samoregulacije i rješavanja problema, auditivne i vizualne pažnje, inhibicije i motoričke postojanosti, fluentnosti crteža i sposobnosti inhibicije impulsa izazvanog vidnim podražajem koji je u suprotnosti s verbalnom uputom.

Govor i jezične sposobnosti su subtestovi važni za utvrđivanje različitih poremećaja razumijevanja govora i govorne ekspresije, deficita fonološkog procesiranja, a u blažim slučajevima i teškoćama u usvajanju vještine čitanja.

Područje senzomotoričkih funkcija su testovi koji su dobri pokazatelji normalnog razvoja, ali i odstupanja koja su posljedica organskog oštećenja mozga, a uključuju ispitivanje spretnosti prstiju, oponašanja položaja prstiju, sposobnost imitacije niza ritmičkih pokreta prstiju, vizuomotoričke preciznosti.

Vizuospacijalno procesuiranje uključuje ispitivanje vizuomotoričke integracije, sposobnost reprodukcije sastava od kocaka prema modelu i razumijevanje vizuospacijalnih odnosa i smjera.

Izbor subtestova ovisi o djetetovoj dobi, razlogu upućivanja na neuropsihologijsku procjenu i specifičnim potrebama i mogućnostima određenog djeteta. (187)

U našem smo istraživanju izabrali sljedeće subtestove: test oponašanja položaja ruku iz senzomotoričkog područja i test vidne pažnje iz područja pažnja/izvršne funkcije.

4.3 Varijable

U ovom smo istraživanju ispitivali skupine motoričkih, govorno-jezičnih i neuropsiholoških varijabli.

Neurološkim pregledom po Touwenu bile su registrirane sljedeće motoričke varijable: senzori-motorička funkcija, stav tijela, ravnoteža, koordinacija, fina motorika, količina i kvaliteta pokreta, diskinezija, količina asociраних pokreta, vidna funkcija i gruba mišićna snaga. Varijable senzori-motoričke funkcije, ravnoteže i grube mišićne snage značile su bolji ishod ukoliko je brojčana vrijednost (score) veća, dok su ostale motoričke varijable imale bolji ishod ukoliko je ukupan zbroj bio manji.

Jezično-govorne varijable čine RRLJG: razumijevanje i ekspresija (sadržaj, rječnik, struktura govora), zatim test imenovanja, fonološka pomoć u testu imenovanja te vrijeme potrebno za test imenovanja.

Neuropsihološke su varijable sljedeće: razvojni kvocijent dobiven testom po Čturiću, zatim oponašanje položaja ruku (dominantna i nedominantna ruka), zadaci pronalaženja lica (ispravno, dodano i pogrešno) te zadatak pronalaženja životinja iz subtesta vidna pažnja iz baterije testova NEPSY.

4.4 Statistička analiza

U analizi su korištene deskriptivne i inferencijalne statističke metode, kao i metode otkrivanja znanja (engl. *knowledge discovery, data mining*). Od deskriptivnih metoda korištene su neparametrijske metode zbog male veličine uzorka i distribucije analiziranih varijabli. Kao mjera središnje tendencije korišten je medijan, a kao mjera varijabilnosti podataka korišten je interkvartilni raspon. U skladu s tim korištene su i neparametrijske inferencijalne metode - Mann-Whitneyev test za analizu dvije skupine numeričkih varijabli i Spearmanov test za analizu korelacije numeričkih varijabli. U analizi kategorijskih i nominalnih varijabli korišten je hi kvadrat test. Osim ovoga, provedena je i analiza mogućnosti dijagnosticiranja djece sa IUGR i kontrola temeljem analize površine ispod krivulje (PIK) i ROC krivulje (engl. *receiver-operator curve*; krivulja radne karakteristike testa). Analiza je provedena za sve pokazatelje, a zatim su odabrani najdiskriminativniji pokazatelji i detaljnije analizirani. U analizi je korišteno i linearno modeliranje (engl. *general linear modelling*), u kojem su kao prediktori korištene varijable ishoda, a model je bio prilagođen na učinak dobi i spola.

Analiza je provedena korištenjem statističkog programa SPSS (SPSS Inc, Chicago, SAD), s razinom statističke značajnosti postavljenom na $P < 0,05$. (188)

Od metoda otkrivanja znanja korišteni su hijerarhijsko klasteriranje i matrica korelacije utemeljena na Pearsonovom koeficijentu kao mjeri povezanosti analiziranih pokazatelja. (189) Hijerarhijsko je stablo bilo korišteno za analizu grupiranja slučajeva korištenjem seta prediktorskih varijabli. Stablo je bilo utemeljeno na algoritmu najbližeg susjeda (engl. *nearest neighbour*). Nakon izrade modela, identificirano je pet klastera višeg reda, za koje je izračunata korisnost. Korisnost je definirana kao veći postotak pripadnosti bilo kojoj dijagnozi. Klaster koji se sastoji od samo jedne klase ima korisnost od 100%, tj. u potpunosti dijagnosticira sve slučajeve u samo jednu skupinu. Klaster koji ima slučajnu raspodjelu slučajeva u bilo koju od dvije klase imat će korisnost od 50%. Glavna je svrha izrade hijerarhijskog stabla bila odrediti mogućnost prepoznavanja seta obilježja koja razlikuju djecu s IUGR od kontrolnih sudionika i pokazati opseg varijabilnosti kliničkih prezentacije obje skupine. Matrica se korelacija sastojala od korelacijskih koeficijenata pojedinih pokazatelja, za koje je zatim analizirana distribucija. Usporedba distribucija koeficijenata korelacije izrađena je za skupinu djece sa IUGR i kontrole odvojeno, a zatim je uspoređena kako bi se izrazio opseg varijabilnosti, tj. sličnosti ukupnosti kliničkih obilježja svake od istraživanih skupina. Analiza je provedena korištenjem statističkog programa R (www.r-project.org). Svrha ove analize bila je i opisati varijabilnost kliničke slike obje skupine, na temelju analize grupiranja analiziranih obilježja u skupine.

5. Rezultati

Ovim su istraživanjem obuhvaćeni podaci za ukupno 100 djece, koji su bili svrstani u dvije skupine – sudionici sa zastojeom intrauterinog rasta (IUGR; N=50) i kontrolni sudionici (N=50). Usporedba osnovnih obilježja sudionika iz ove dvije skupine ukazala je na veliku razinu sličnosti, obilježenu nepostojanjem statistički značajnih razlika u spolnoj strukturi uzorka ($\chi^2=0,04$; $P=0,840$), broju prijašnjih poroda ($\chi^2=9,18$; $P=0,057$) i paritetu majke ($\chi^2=8,07$; $P=0,152$). Ove se dvije skupine nisu statistički značajno razlikovale prema kronološkoj dobi (IUGR medijan 76,0; interkvartilni raspon [IKR] 7,0; kontrole medijan 77,0; IKR 7,0; Mann-Whitney $P=0,699$) niti prema GD (IUGR medijan 277,0; IKR 12,0; kontrole medijan 279,0; IKR 8,0; Mann-Whitney $P=0,353$). Ove se dvije skupine nisu statistički značajno razlikovale niti prema rezultatu APGAR testa (medijan za obje skupine iznosio je 10,0; IKR 1,0; Mann-Whitney $P=0,165$).

Osnovna usporedba obilježja bolesnika i kontrolne skupine ukazala je postojanje velikog broja statistički značajnih razlika u istraživanim pokazateljima, kako u motoričkim, govorno-jezičnim sposobnostima, tako i u neuropsihologijskom statusu (Tablica 1). Analiza poteškoća u izgovaranju glasova s, l i r ukazala je na postojanje statistički značajnih razlika u izgovaranju glasova s i l, dok nije bilo statistički značajnih razlika u izgovaranju glasa r (Tablica 2).

Tablica 1. Usporedba istraživanih varijabli između bolesnika i kontrola

Varijabla	IUGR		Kontrolna skupina		P*
	Medijan (IKR)	Raspon	Medijan(IKR)	Raspon	
Funkcija senzoričko-motoričkog aparata	104,5 (18)	66-168	100 (11)	72-134	0,186
Stav tijela	11 (9)	2-35	3 (3)	1-9	<0,001
Ravnoteža	24 (6)	17-29	29 (2)	21-29	<0,001
Koordinacija	32 (7)	22-50	24 (2)	22-34	<0,001
Fina motorika	13,5 (6)	2-24	2 (2)	0-8	<0,001
Diskinezija	0 (0)	0-4	0 (0)	0-2	0,012
Gruba mišićna snaga	32,5 (6)	20-39	40 (6)	25-42	<0,001
Kvaliteta pokreta	11 (4)	0-24	0 (8)	0-10	<0,001
Asocirani pokreti	16 (9)	2-24	4 (4)	0-10	<0,001
Vidna funkcija	0 (0)	0-4	0 (0)	0-1	0,012
Količina pokreta	5 (4)	0-12	0 (4)	0-4	<0,001
Kvocijent mentalnog razvoja	107,3 (24,9)	78,0-129,7	115,7 (12,9)	90,0-135,3	0,001
Oponašanje položaja ruku-dom. ruka	8 (4)	0-11	9 (2)	4-12	<0,001
Oponašanje položaja ruku-nedom. ruka	9 (4)	0-12	10 (2)	7-12	<0,001
Pronalaženje lica, prepoznata lica	12 (9)	3-20	13 (6)	4-20	0,574
Pronalaženje lica, propuštena lica	8 (9)	0-17	7 (6)	0-16	0,573
Pronalaženje lica, dodana lica	4 (11)	0-75	5 (8)	0-47	0,905
Vidna pažnja, propuštene životinje	1 (2)	0-5	0,5 (2)	0-7	0,231
Vrijeme za zadatak vidne pažnje	100 (57)	45-180	85,5 (44)	35-180	0,368
Razumijevanje govora	62 (5)	51-67	65,5 (4)	57-67	<0,001
Struktura govora	20 (1)	18-21	20,5 (1)	19-22	<0,001
Rječnik	21 (2)	13-22	22 (1)	20-22	<0,001
Sadržaj govora	11 (2)	6-18	13,5 (4)	9-19	<0,001
Ukupni rezultat (Reynell govorna ljestvica)	52 (4)	38-60	56 (5)	50-62	<0,001
Ponavljjanje logatoma	25,5 (7)	9-43	28,5 (4)	17-30	<0,001
Test imenovanja predmeta	50 (7)	24-54	52 (3)	46-54	<0,001
Fonološka pomoć kod imenovanja	3 (4)	0-16	2 (2)	0-7	0,001
Vrijeme potrebno za test imenovanja	129,5 (42)	55-245	120 (25)	85-165	0,234

Tablica 2. Usporedba poteškoća u izgovaranju glasova s, l i r među ispitanicima s IUGR i kontrolnim ispitanicima

	IUGR		Kontrole		P
	N	%	N	%	
Poteškoće izgovora glasa s					
Nema	41	82	49	98	0,002
Supstitucija	2	4	1	2	
Distorzija	7	14	0	0	
Omisija	0	0	0	0	
Poteškoće izgovora glasa l					
Nema	37	74	47	94	0,001
Supstitucija	8	16	1	2	
Distorzija	4	8	2	4	
Omisija	1	2	0	0	
Poteškoće izgovora glasa r					
Nema	47	94	47	94	0,145
Supstitucija	1	2	2	4	
Distorzija	2	4	1	2	
Omisija	0	0	0	0	

*Fisherov egzaktni test

Dinamika porasta opsega glave nije pokazala statistički značajnu razliku između sudionika s IUGR i kontrolnih sudionika (Mann-Whitney $P=0,419$). Međutim, zabilježene su brojne značajne korelacije s drugim antropometrijskim varijabala (poput opsega glave kod poroda, aktualna visina i težina), dok korelacijski koeficijenti s varijablama ishoda niti u

jednom slučaju nisu bili statistički značajni (Tablica 3). Analiza provedena samo na poduzorku djece s IUGR ukazala je na postojanje dva statistički značajna koeficijenta korelacije s porastom opsega glave – gruba mišićna snaga ($r=0,39$; $P=0,006$; Slika 1) i razumijevanjem govora ($r=0,28$; $P=0,047$). Ostale korelacije nisu bile statistički značajne. Provedba istog oblika analize na poduzorku kontrolne skupine djece ukazala je također na postojanje dviju statistički značajnih korelacija – razumijevanja govora ($r=-0,34$; $P=0,017$) i diskinezije ($r=0,33$; $P=0,021$).

Tablica 3. Korelacija porasta opsega glave s antropometrijskim pokazateljima i varijablama ishoda, na cijelom uzorku i poduzorcima

Pokazatelj	Cijeli uzorak		IUGR		Kontrole	
	R	P				
Porodajna masa	0,04	0,723	0,03	0,819	-0,19	0,177
Porodajna dužina	0,04	0,667	-0,05	0,730	-0,03	0,857
Opseg glave kod poroda	-0,32	0,001	-0,38	0,007	-0,52	<0,001
Aktualna tjelesna masa	0,38	<0,001	0,58	<0,001	0,12	0,400
Aktualna visina	0,40	<0,001	0,54	<0,001	0,24	0,096
Funkcija senzoričko-motoričkog aparata	-0,04	0,727	0,16	0,260	-0,17	0,228
Stav tijela	-0,18	0,077	-0,25	0,084	-0,02	0,882
Ravnoteža	0,06	0,546	-0,05	0,719	-0,05	0,752
Koordinacija	-0,11	0,270	-0,02	0,913	-0,02	0,881
Fina motorika	-0,10	0,314	-0,17	0,247	0,07	0,618
Diskinezija	0,07	0,492	-0,02	0,917	0,33	0,021
Gruba mišićna snaga	0,06	0,555	0,39	0,006	-0,20	0,162
Kvaliteta pokreta	-0,02	0,859	-0,03	0,841	0,07	0,624
Asocirani pokreti	-0,09	0,382	-0,07	0,649	-0,09	0,557
Vidna funkcija	-0,02	0,878	0,05	0,809	-0,05	0,731
Količina pokreta	0,07	0,465	0,23	0,101	0,07	0,632
Razvojni kvocijent	-0,01	0,916	0,00	0,979	-0,06	0,682
Oponašanje položaja ruku-dominantna ruka	-0,03	0,807	-0,10	0,509	-0,01	0,947
Oponašanje položaja ruku-nedominantna ruka	0,05	0,652	0,07	0,643	-0,03	0,863
Pronalaženje lica, ispravno prepoznata lica	0,01	0,944	0,13	0,370	-0,09	0,520
Pronalaženje lica, propuštena lica	-0,01	0,944	-0,13	0,370	0,09	0,520
Pronalaženje lica, dodana lica	-0,02	0,825	-0,06	0,709	0,02	0,883
Vidna pažnja , propušteno	0,10	0,348	0,09	0,559	0,11	0,447
Vrijeme vidne pažnje	-0,13	0,195	-0,16	0,265	-0,08	0,595
Razumijevanje govora	0,02	0,820	0,28	0,047	-0,34	0,017
Struktura govora	-0,05	0,632	0,09	0,541	-0,26	0,068
Rječnik	0,20	0,051	0,10	0,501	0,24	0,089
Sadržaj govora	0,00	0,995	0,06	0,707	-0,12	0,410
Ukupni rezultat (Reynell govorna ljestvica)	0,02	0,847	0,05	0,757	-0,10	0,489
Poteškoće izgovora glasa s	-0,01	0,904	-0,04	0,808	0,18	0,200
Poteškoće izgovora glasa l	-0,04	0,693	-0,03	0,813	-0,02	0,888
Poteškoće izgovora glasa r	-0,05	0,620	-0,03	0,859	-0,07	0,611
Ponavljanje logatoma	0,00	0,983	0,05	0,744	-0,09	0,541
Test imenovanja predmeta	0,12	0,226	0,22	0,126	-0,01	0,946
Fonološka pomoć kod imenovanja	-0,07	0,490	-0,20	0,169	0,09	0,543
Vrijeme potrebno za test imenovanja	-0,08	0,432	-0,19	0,199	-0,02	0,876

Uzevši u obzir relativni porast glave, s obzirom na druge antropometrijske parametre, nađena je statistički značajna povezanost s brojnim neurološkim i jezičnim pokazateljima, kao što prikazuje tablica 4.

Tablica 4. Korelacijski koeficijenti za četiri relativne mjere rasta i varijable ishoda. Polja označena sivom bojom označavaju statistički značajne korelacije

	Porast glave (OGcm) / PM	opsega u cm	Porast porodajna duljina	OGcm/ duljina	Porast razlika i PM	OGcm/ aktualne i porodajne duljine	Porast aktualne i porodajne duljine	OGcm/ aktualne i porodajne duljine	razlika
Funkcija senzoričko-motoričkog aparata	0,06		-0,02		-0,06		-0,08		
Stav tijela	0,50		0,07		-0,50		-0,10		
Ravnoteža	-0,59		-0,16		0,59		0,12		
Koordinacija	0,54		0,09		-0,54		-0,06		
Fina motorika	0,62		0,12		-0,62		0,01		
Diskinezija	0,16		0,12		-0,16		0,18		
Gruba mišićna snaga	-0,47		-0,11		0,47		-0,06		
Kvaliteta pokreta	0,51		0,18		-0,51		0,00		
Asocirani pokreti	0,55		0,14		-0,55		0,02		
Vidna funkcija	0,24		0,09		-0,24		0,02		
Količina pokreta	0,57		0,30		-0,57		0,05		
Razvojni kvocijent	-0,24		-0,14		0,23		-0,13		
Oponašanje položaja ruku-dominantna ruka	-0,38		-0,20		0,38		-0,10		
Oponašanje položaja ruku-nedominatna ruka	-0,34		-0,14		0,34		-0,06		
Prepoznavanje lica, ispravno prepoznata lica	-0,07		0,02		0,07		-0,09		
Prepoznavanje lica, propuštena lica	0,07		-0,02		-0,07		0,09		
Prepoznavanje lica, dodana lica	0,03		0,04		-0,03		0,02		
Vidna pažnja	0,12		0,08		-0,11		0,22		
Vrijeme za zadatak vidne pažnje	-0,02		-0,14		0,02		0,09		
Razumijevanje govora	-0,48		-0,17		0,48		-0,02		
Struktura govora	-0,54		-0,25		0,54		-0,10		
Rječnik	-0,32		0,04		0,32		0,14		
Sadržaj govora	-0,42		-0,13		0,42		-0,09		
Ukupni rezultat (Reynell govorna ljestvica)	-0,51		-0,15		0,51		-0,06		
Poteškoće izgovora glasa s	0,14		0,09		-0,14		-0,02		
Poteškoće izgovora glasa l	0,24		0,01		-0,24		0,04		
Poteškoće izgovora glasa r	0,00		-0,07		0,00		-0,10		
Ponavljjanje logotoma	-0,29		-0,09		0,29		-0,17		
Test imenovanja predmeta	-0,30		0,00		0,30		-0,01		
Fonološka pomoć kod imenovanja	0,30		0,05		-0,30		0,03		
Vrijeme potrebno za test imenovanja	0,16		-0,06		-0,16		0,10		
Zbroj apsolutnih vrijednosti korelacijskih koeficijenta	9,77		3,27		9,75		2,36		

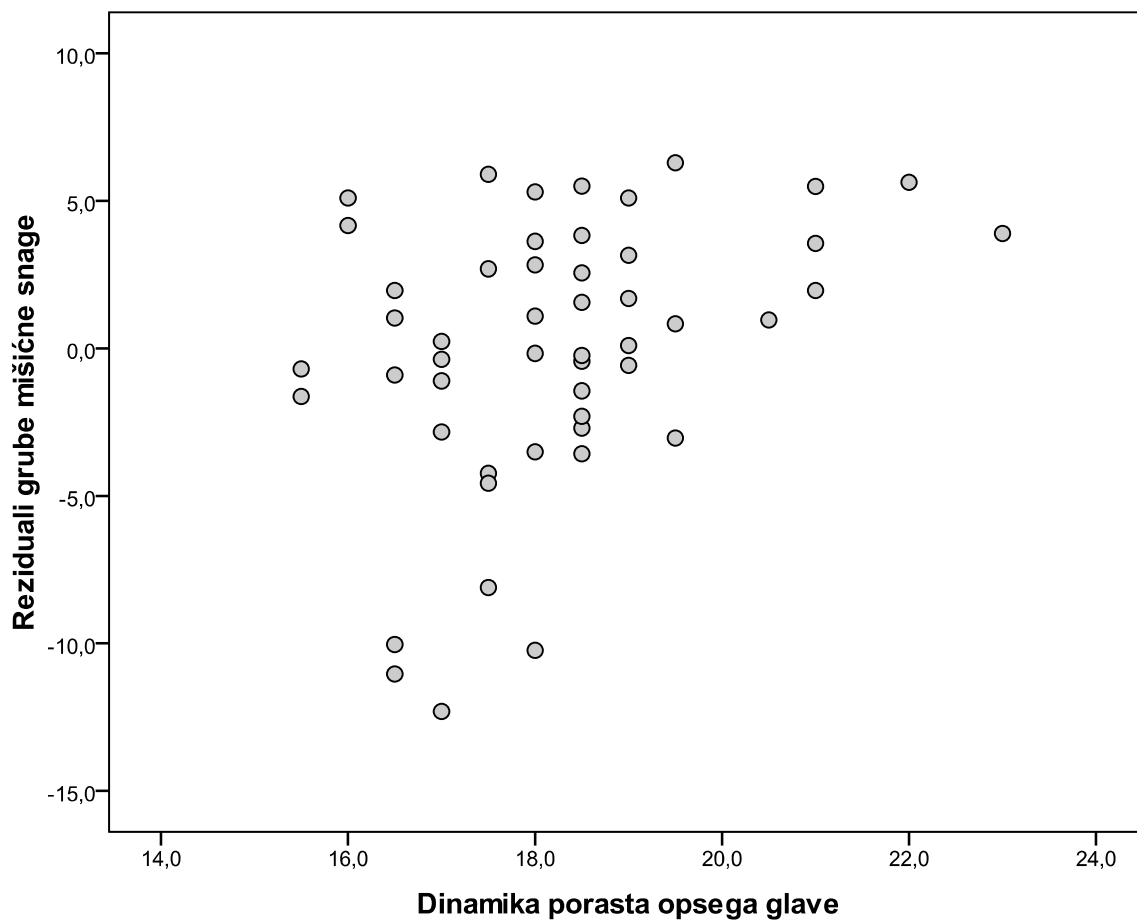
Tablica 5 prikazuje razlike među djecom s IUGR koja su imala opseg glave u predškolskoj dobi jednak ili manji od 10. centila. Pokazana je statistički značajna razlika u ove dvije skupine s obzirom na stav tijela, ravnotežu, finu motoriku, koordinaciju, diskineziju,

grubu mišićnu snagu, kvalitetu pokreta, količinu asociranih pokreta, količinu pokreta, kvocijent mentalnog razvoja, pronalaženje lica (ispravna i propuštena), strukturu govora, poteškoće izgovora glasa s te fonološku pomoć kod imenovanja. Sugestivna (marginalna) statistička značajnost primijećena je za test imenovanja i oponašanja položaja nedominantne ruke.

Tablica 5. Prikaz razlika u varijablama povezanosti među djecom s IUGR koja su imala opseg glave u predškolskoj dobi jednak ili manji od 10. centila. Vrijednosti označavaju medijane i interkvartilne raspone u zgradama.

Varijabla ishoda	< ili = 10.ct.	> 10.ct.	P*
Funkcija senzoričko-motoričkog aparata	100 (5)	101 (14)	0,414
Stav tijela	15 (17)	3 (5)	0,004
Ravnoteža	20 (6)	29 (3)	0,006
Koordinacija	32,5 (5)	25,5 (6)	0,020
Fina motorika	15 (6)	4 (8)	0,003
Diskinezija	2 (2)	0 (0)	0,010
Gruba mišićna snaga	31,5 (6)	37 (8)	0,047
Kvaliteta pokreta	12 (4)	6 (8)	0,004
Asocirani pokreti	17 (10)	8 (6)	0,017
Vidna funkcija	-	0 (0)	0,448
Količina pokreta	7,5 (6)	2 (4)	0,001
Razvojni kvocijent	94,85 (21,4)	114,85 (19,5)	0,029
Oponašanje položaja ruku-dominantna ruka	8 (4)	9 (2)	0,087
Oponašanje položaja ruku-nedominantna ruka	8,5 (2)	9 (3)	0,057
Pronalaženje lica, ispravno prepoznata lica	7 (4)	13 (8)	<0,001
Pronalaženje lica, propuštena lica	13 (4)	7 (8)	<0,001
Pronalaženje lica, dodana lica	4,5 (13)	5 (8)	0,922
Vidna pažnja	1 (4)	1 (2)	0,535
Vrijeme za zadatak vidne pažnje	109 (73)	85 (44)	0,617
Razumijevanje govora	62 (4)	64,5 (4)	0,252
Struktura govora	19,5 (1)	20 (1)	0,046
Rječnik	21 (2)	22 (1)	0,693
Sadržaj govora	11 (0)	12 (3)	0,636
Ukupni rezultat (Reynell govorna ljestvica)	51,5 (2)	54 (5)	0,363
Poteškoće izgovora glasa s	0 (1)	0 (0)	0,030
Poteškoće izgovora glasa l	0 (1)	0 (0)	0,195
Poteškoće izgovora glasa r	-	0 (0)	0,413
Ponavljanje logatoma	28,5 (11)	27 (4)	0,623
Test imenovanja predmeta	47 (14)	51 (4)	0,056
Fonološka pomoć kod imenovanja	5,5 (12)	2 (2)	0,034
Vrijeme potrebno za test imenovanja	167,5 (111)	120 (30)	0,154

*Mann-Whitney test



Slika 5. Međuodnos grube mišićne snage i porasta opsega glave. U analizi su korištene ostatne (rezidualne) vrijednosti spolno- i dobno-standardizirane grube mišićne snage, kako bi se omogućila izravna usporedba djece koja su bila različite dobi.

Korelacija analiziranih varijabli ishoda ukazala je na postojanje velikog broja statistički značajno povezanih pokazatelja, ponajprije unutar svoje skupine, ali isto tako i povezanost pokazatelja iz raznih skupina (Tablica 4).

Tablica 6. Korelacija istraživanih varijabli (popis skraćenica na sljedećoj stranici); statistički značajne korelacije označene su sivom bojom polja

Popis skraćenica s prethodne stranice: T1 - funkcija senzoričko-motoričkog aparata; T2 - stav tijela; T3 – ravnoteža; T4 – koordinacija; T5 - fina motorika; T6 – diskinezija; T7 - gruba mišićna snaga; T8 - kvaliteta pokreta; T9 - asociрани pokreti; T10 - vidna funkcija; T11 - količina pokreta; IQ - razvojni kvocijent; DOM_RUKA - oponašanje položaja ruku-dominantna ruka; NED_RUKA - oponašanje položaja ruku-nedominantna ruka; LICA_ISP - pronalaženje lica, ispravno prepoznata lica; LICA_PROP - pronalaženje lica, propuštena lica; LICA_DOD - pronalaženje lica, dodana lica; VID_PAŽ – vidna pažnja, životinje, propušteno; VID_PAŽ_VR – vrijeme potrebno za zadatak vidne pažnje; RAZU - razumijevanje govora; STRU - struktura govora; RJEČ – rječnik; SADRŽAJ - sadržaj govora; UKUPNO - ukupni rezultat (Reynell govorna ljestvica); IZG S - poteškoće izgovora s; IZG_L - poteškoće izgovora l; IZG_R - poteškoće izgovora r; LOGAT - ponavljanje logatoma; IMEN_BRO - test imenovanja predmeta; FON_POM - fonološka pomoć kod imenovanja. Tamnosivo su označena polja u kojima je razina statističke značajnosti bila manja od $P < 0,001$, dok su svijetlosivom bojom označena polja u kojima je razina statističke značajnosti bila između $P = 0,05$ i $P = 0,001$.

Djeca s IUGR i kontrolni sudionici su se razlikovali i prema indeksu cefalizacije - medijan za slučajeve 1,24 (IKR 0,17), za kontrole medijan 1,00 (IKR 0,11; Mann-Whitney $P < 0,001$). Na razini cijelog uzorka indeks cefalizacije bio je statistički značajno povezan s četiri pokazatelja – finom motorikom, grubom mišićnom snagom, strukturom govora i vremenom potrebnim za test imenovanja (Tablica 4). Pri tome je veći indeks cefalizacije bio povezan s lošijim rezultatom testa fine motorike ($r = 0,33$), duljim vremenom potrebnim za test imenovanja ($r = 0,35$) i lošijom strukturom govora ($r = -0,28$), a boljim rezultatima testova za grubu mišićnu snagu ($r = -0,33$)

Usporedba dvije istraživane skupine prema podacima o aktualnim antropometrijskim pokazateljima ukazala je na postojanje statistički značajnih razlika u aktualnoj masi (medijan slučajevi 20,5, IKR 6,0; kontrole 23,0; IKR 4,0; Mann-Whitney $P = 0,002$), aktualnoj visini (medijan slučajevi 118, IKR 6; medijan kontrole 121, IKR 5; $P = 0,001$) i aktualnom opsegu glave (medijan slučajevi 50,5; IKR 2,1; medijan kontrole 52,5; IKR 1,6; $P < 0,001$).

Tablica 7. Razlike u X, Y, Z varijablama među djecom s IUGR i kontrolama

TT	20,5	6	16	34	22,95	4	18	29	0,002
TV	118	6	105	134	121	5	114	129	0,001
OG	50,5	2,1	47,5	54,5	52,5	1,6	50	55	<0,001

TT- tjelesna težina; TV – tjelesna visina; OG-opseg glave

Tablica 8. Prikaz korelacijskih koeficijenata i njihove razine statističke značajnosti u korelaciji indeksa cefalizacije i drugih istraživanih varijabli

Pokazatelj	R	P	Pokazatelj	R	P
Funkcija senzoričko-motoričkog aparata	-0,10	0,472	Pronalaženje lica, propuštena lica	0,18	0,209
Stav tijela	0,09	0,543	Pronalaženje lica, dodana lica	-0,08	0,606
Ravnoteža	-0,02	0,911	Vidna pažnja, propuštene životinje	-0,05	0,751
Koordinacija	0,07	0,634	Vrijeme za zadatak vidne pažnje	-0,04	0,813
Fina motorika	0,33*	0,020	Razumijevanje govora	-0,21	0,145
Diskinezija	-0,17	0,247	Struktura govora	-0,28*	0,046
Gruba mišićna snaga	-0,33*	0,019	Rječnik	-0,19	0,198
Kvaliteta pokreta	0,01	0,949	Sadržaj govora	-0,18	0,223
Asocirani pokreti	-0,18	0,214	Ukupni rezultat (Reynell govorna ljestvica)	-0,23	0,110
Vidna funkcija	0,03	0,869	Poteškoće izgovora s	-0,13	0,353
Količina pokreta	0,09	0,538	Poteškoće izgovora l	0,13	0,372
Razvojni kvocijent	-0,09	0,543	Poteškoće izgovora r	0,10	0,491
Oponašanje položaja ruku-dominantna ruka	-0,26	0,072	Ponavljjanje logatoma	-0,06	0,697
Oponašanje položaja ruku-nedominatna ruka	-0,26	0,074	Test imenovanja predmeta	-0,19	0,183
Pronalaženje lica, ispravno prepoznata lica	-0,18	0,209	Fonološka pomoć kod imenovanja	0,14	0,346
			Vrijeme potrebno za test imenovanja	0,35*	0,012

Podjela ispitanika prema pojavi neonatalnih komplikacija ukazala je na postojanje statistički značajnih razlika za vidnu funkciju, koordinaciju, Reynellovu govornu ljestvicu, razumijevanje govora i poteškoće izgovora glasa I (Tablica 5). Sugestivne razlike (u rasponu razine statističke značajnosti između 0,05 i 0,1) bile su zabilježene za stav tijela, finu motoriku, strukturu govora, rječnik i sadržaj govora (Tablica 5). Podjela skupine neonatalnih komplikacija na pojedine komplikacije nije se pokazala statistički značajnom ($P=0,247$), vjerojatno zbog velikog broja raznih komplikacija koje su bile zastupljene u malom udjelu u cijelom uzorku.

Tablica 9. Neonatalne komplikacije

	Broj ispitanika (30)	Postotak ispitanika (60 %)
Hiperbilirubinemija	11	22 %
Infekcija	12	24 %
Hipoksija	2	4 %
Elektrolitska neravnoteža	2	4 %
HIC I-II	3	6 %

Tablica 10. Prikaz rezultata općenitog linearnog modeliranja kojim je prikazana povezanost pojave neonatalnih komplikacija s raznim ishodima

Prediktorska varijabla	Spol		Dob		Neonatalne komplikacije	
	F	P	F	P	F	P
Funkcija senzoričko-motoričkog aparata	17,74	<0,001	3,46	0,067	0,08	0,785
Stav tijela	0,01	0,933	0,31	0,577	3,80	0,055
Ravnoteža	0,48	0,491	0,03	0,860	1,09	0,299
Koordinacija	0,54	0,463	0,46	0,498	5,37	0,023
Fina motorika	2,81	0,098	2,60	0,111	2,85	0,096
Diskinezija	0,96	0,331	0,58	0,448	0,10	0,754
Gruba mišićna snaga	0,35	0,557	4,93	0,029	2,25	0,138
Kvaliteta pokreta	5,11	0,027	0,26	0,609	0,39	0,537

Prediktorska varijabla	Spol		Dob		Neonatalne komplikacije	
	F	P	F	P	F	P
Asocirani pokreti	3,42	0,068	3,12	0,081	0,17	0,680
Vidna funkcija	0,01	0,936	0,10	0,748	29,26	<0,001
Količina pokreta	4,15	0,045	0,01	0,918	0,13	0,716
Razvojni kvocijent	0,40	0,530	0,08	0,780	0,00	0,969
Oponašanje položaja ruku-dominantna ruka	0,01	0,938	0,01	0,916	0,60	0,441
Oponašanje položaja ruku-nedominantna ruka	0,00	0,981	0,36	0,548	1,55	0,218
Pronalaženje lica, ispravno prepoznata lica	4,75	0,032	7,24	0,009	0,17	0,681
Pronalaženje lica, propuštena lica	4,75	0,032	7,24	0,009	0,17	0,681
Pronalaženje lica, dodana lica	3,04	0,085	10,16	0,002	0,65	0,424
Vidna pažnja, propuštene životinje	1,65	0,203	2,52	0,117	0,01	0,921
Vrijeme za zadatak vidne pažnje	0,49	0,485	0,68	0,414	0,25	0,616
Razumijevanje govora	0,50	0,482	6,06	0,016	4,88	0,030
Struktura govora	0,87	0,353	0,38	0,540	3,86	0,053
Rječnik	0,12	0,734	0,13	0,717	3,39	0,069
Sadržaj govora	0,95	0,334	6,93	0,010	3,65	0,060
Ukupni rezultat (Reynell govorna ljestvica)	0,80	0,373	4,27	0,042	5,05	0,028
Poteškoće izgovora s	4,67	0,034	0,05	0,823	0,01	0,918
Poteškoće izgovora l	0,18	0,669	0,18	0,677	4,06	0,047
Poteškoće izgovora r	1,56	0,216	0,18	0,669	0,81	0,371
Ponavljjanje logatoma	1,38	0,244	8,86	0,004	0,02	0,898
Test imenovanja predmeta	0,03	0,867	6,52	0,013	0,47	0,497
Fonološka pomoć kod imenovanja	0,10	0,754	7,17	0,009	0,04	0,852
Vrijeme za test imenovanja	0,13	0,715	10,71	0,002	0,21	0,652

Podjela bolesnika na dvije skupine prema centilnim krivuljama, na one koji su ispod 5. percentile (N=37) i ostale (N=13) na poduzorku djece s IUGR ukazala je na postojanje statistički značajne razlike za stav tijela, ravnotežu i ponavljanje logatoma (Tablica 6).

Tablica 11. Usporedba pokazatelja za djecu koja su imala PM ispod 5. percentila i one koja su imala PM iznad 5. percentila

Pokazatelj	Ispod 5. percentile (N=37)		Iznad 5. percentile (N=13)		P
	Medijan (IKR)	Raspon	Medijan (IKR)	Raspon	
Funkcija senzoričko-motoričkog aparata	109 (15)	96-168	102 (21)	66-142	0,054
Stav tijela	7 (9)	3-20	13 (9)	2-35	0,037
Ravnoteža	25 (3)	19-29	22 (6)	17-29	0,025
Koordinacija	32 (6)	28-46	32,5 (9)	22-50	0,602
Fina motorika	14 (6)	2-20	12 (6)	6-24	0,737
Diskinezija	0 (0)	0-2	0 (2)	0-4	0,188
Gruba mišićna snaga	31,5 (6)	24-39	33,5 (5)	20-38	0,181
Kvaliteta pokreta	11 (4)	0-14	11 (4)	0-24	0,923
Asocirani pokreti	15,5 (10)	4-21	17 (9)	2-24	0,309
Vidna funkcija	4 (4)	0-12	0 (0)	0-4	0,649
Količina pokreta	5 (0)	5-5	5,5 (5)	0-11	0,711
Razvojni kvocijent	106,05 (30,2)	78-129,7	107,5 (23,1)	81,8-126,4	0,839
Oponašanje položaja ruku-dominantna ruka	7,5 (4)	5-10	8 (4)	0-11	0,643
Oponašanje položaja ruku-nedominatna ruka	9 (3)	4-11	8 (4)	0-12	0,625
Pronalaženje lica, ispravno prepoznata lica	9 (9)	4-19	12 (9)	3-20	0,289
Pronalaženje lica, propuštena lica	11 (9)	1-16	8 (9)	0-17	0,289
Pronalaženje lica, dodana lica	3,5 (6)	0-25	6 (16)	0-75	0,126
Vidna pažnja, propuštene životinje	0 (2)	0-4	1 (2)	0-5	0,112
Vrijeme za zadatak vidne pažnje	119,5 (60)	49-180	90 (53)	45-172	0,122
Razumijevanje govora	62 (5)	57-67	61,5 (4)	51-67	0,545
Struktura govora	20 (1)	19-21	20 (1)	18-21	0,673
Rječnik	21 (1)	18-22	21 (2)	13-22	0,469
Sadržaj govora	11 (3)	6-18	11 (2)	6-15	0,158
Ukupni rezultat (Reynell govorna ljestvica)	52 (4)	43-60	51 (4)	38-57	0,236
Poteškoće izgovora s	0 (1)	0-2	0 (0)	0-2	0,127
Poteškoće izgovora l	0 (0)	0-2	0 (1)	0-3	0,151
Poteškoće izgovora r	0 (0)	0-2	0 (0)	0-1	0,172

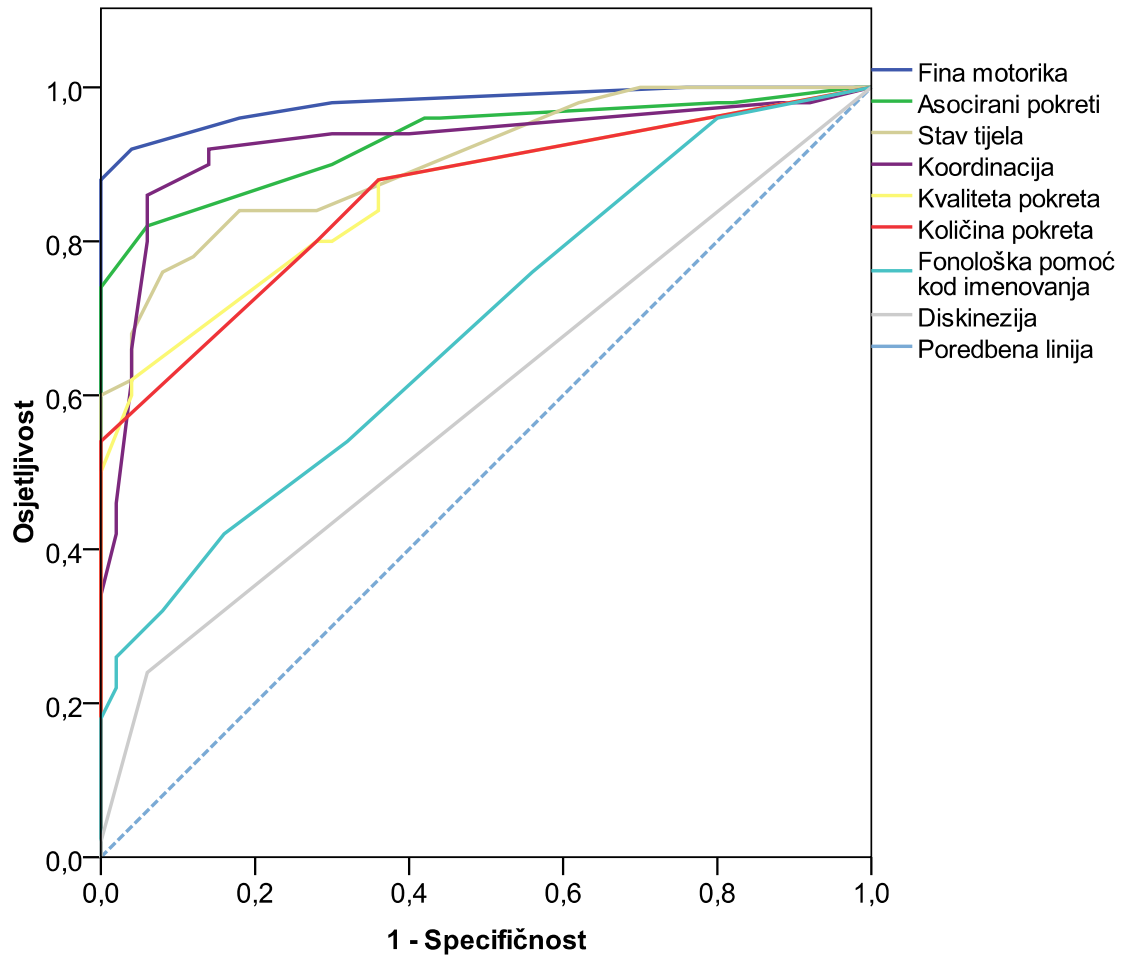
Pokazatelj	Ispod 5. percentile (N=37)		Iznad 5. percentile (N=13)		P
	Medijan (IKR)	Raspon	Medijan (IKR)	Raspon	
Ponavljjanje logatoma	27 (6)	18-43	24,5 (8)	9-30	0,024
Test imenovanja predmeta	50 (7)	38-53	49,5 (7)	24-54	0,892
Fonološka pomoć kod imenovanja	2 (3)	1-16	3 (5)	0-13	0,514
Vrijeme potrebno za test imenovanja	134,5 (35)	85-245	120,5 (42)	55-225	0,349

Analiza površine ispod krivulje (engl. *receiver-operator curve*, ROC) ukazala je na postojanje osam statistički značajno diskriminativnih varijabli za razlikovanje djece sa IUGR od djece kontrolne skupine, koje je uključivalo finu motoriku, asocirane pokrete, stav tijela, koordinaciju, kvalitetu i količinu pokreta, fonološku pomoć i diskineziju (Tablica 7). Izrada grafičkog prikaza ukazala je na najveću diskriminativnu snagu fine motorike (Slika 6).

Tablica 12. Prikaz površine ispod krivulje (PIK), standardne pogreške (PK), razine statističke značajnosti i 95% intervala pouzdanosti (95% IP) za istraživane pokazatelje kao kriterija za razlikovanje djece s IUGR od kontrola

Pokazatelj	PIK	SP	P	95% IP
Fina motorika	0,99	0,01	<0,001	0,00-1,00
Asocirani pokreti	0,94	0,04	<0,001	0,86-1,00
Stav tijela	0,93	0,03	<0,001	0,88-0,99
Koordinacija	0,92	0,04	<0,001	0,84-0,99
Kvaliteta pokreta	0,89	0,04	<0,001	0,81-0,98
Količina pokreta	0,88	0,04	<0,001	0,79-0,97
Fonološka pomoć kod imenovanja	0,73	0,06	0,001	0,61-0,85
Diskinezija	0,65	0,07	0,029	0,51-0,78
Poteškoće izgovora glasa l	0,63	0,07	0,059	0,49-0,77
Vrijeme potrebno za test imenovanja	0,59	0,08	0,188	0,44-0,74
Vidna funkcija	0,58	0,07	0,237	0,44-0,72
Vidna pažnja , propuštene životinje	0,58	0,07	0,263	0,44-0,71
Poteškoće izgovora glasa s	0,58	0,07	0,239	0,44-0,72
Pronalaženje lica, propuštena lica	0,56	0,07	0,399	0,42-0,70
Pronalaženje lica, dodana lica	0,55	0,07	0,456	0,41-0,70
Vrijeme za zadatak vidne pažnje	0,55	0,07	0,495	0,41-0,68
Poteškoće izgovora glasa r	0,49	0,07	0,855	0,35-0,62
Funkcija senzoričko-motoričkog aparata	0,45	0,08	0,508	0,31-0,60
Pronalaženje lica, ispravno prepoznata lica	0,44	0,07	0,399	0,30-0,58
Rječnik	0,31	0,07	0,006	0,18-0,44
Test imenovanja predmeta	0,27	0,06	0,001	0,15-0,39
Oponašanje položaja ruku-dominantna ruka	0,24	0,06	<0,001	0,12-0,36
Oponašanje položaja ruku-nedominatna ruka	0,24	0,06	<0,001	0,12-0,36
Struktura govora	0,24	0,06	<0,001	0,13-0,35
Ponavljjanje logatoma	0,24	0,06	<0,001	0,13-0,35
Razvojni kvocijent	0,22	0,06	<0,001	0,11-0,33
Razumijevanje govora	0,18	0,05	<0,001	0,08-0,28
Sadržaj govora	0,18	0,05	<0,001	0,09-0,27
Gruba mišićna snaga	0,17	0,04	<0,001	0,08-0,25
Ukupni rezultat (Reynell govorna ljestvica)	0,13	0,04	<0,001	0,05-0,21
Ravnoteža	0,08	0,03	<0,001	0,01-0,15

PIK – površina ispod krivulje, SP – standardna pogreška, 95% IP – 95% interval pouzdanosti



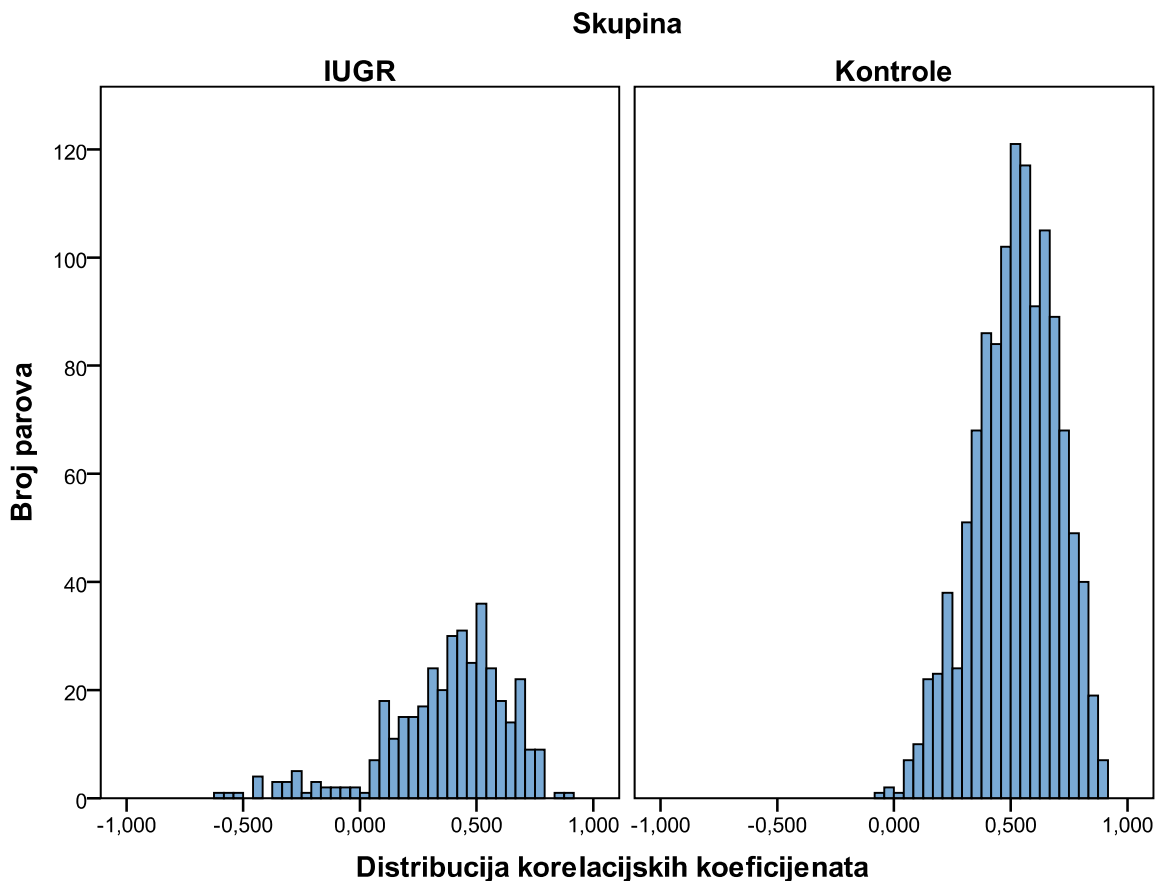
Slika 6. Prikaz krivulje i površine ispod krivulje u sklopu analize specifičnosti i osjetljivosti korištenih parametara za razlikovanje djece s IUGR od zdravih kontrola. Iscrtana plava linija predstavlja poredbenu liniju koja označava nepostojanje razlike između dviju analiziranih skupina.

Analiza povezanosti drugih antropometrijskih pokazatelja i varijabli ishoda ukazala je na postojanje velikog broja statistički značajnih rezultata, posebice za povezanost ishoda s porođajnom težinom i dužinom, dok način poroda nije bio statistički značajno povezan s varijablama ishoda (Tablica 8).

Tablica 13. Prikaz Spearmanovih koeficijenata korelacije između odabranih antropometrijskih pokazatelja i varijabli ishoda. Sivom su bojom označena polja u kojima je korelacija bila statistički značajna ($P < 0,05$).

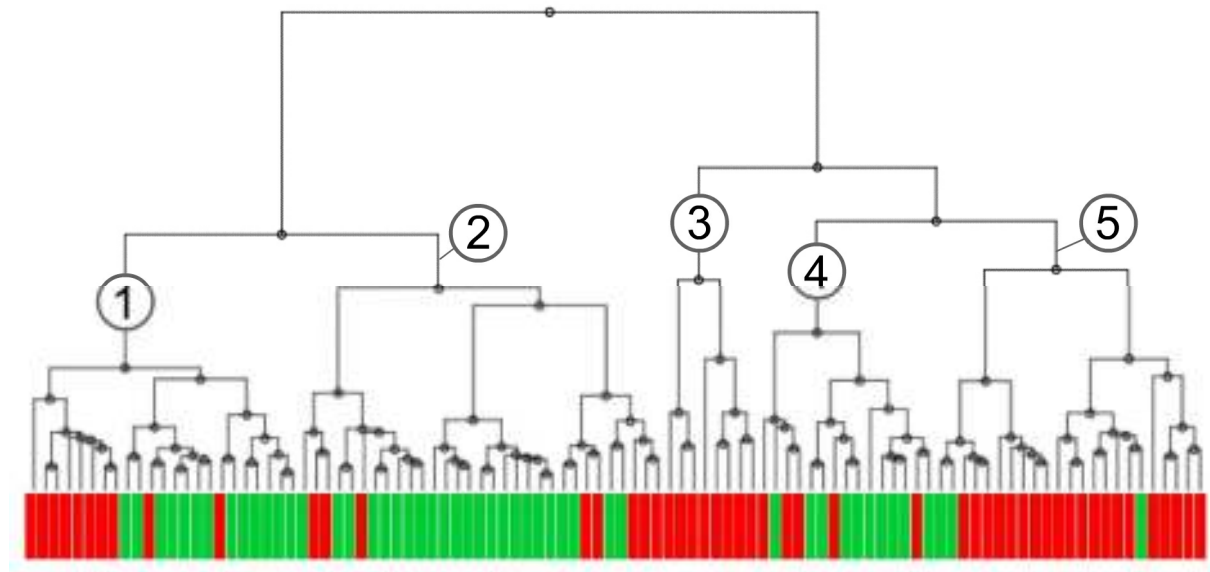
Ishod	Porodajna masa	Porodajna duljina	Opseg glave kod poroda	Aktualna tjelesna masa	Aktualna visina	Aktualni opseg glave	Način poroda
Funkcija senzoričko-motoričkog aparata	-0,04	-0,08	0,04	0,10	0,05	0,07	0,17
Stav tijela	-0,61	-0,50	-0,36	-0,34	-0,30	-0,45	0,11
Ravnoteža	0,67	0,54	0,40	0,27	0,15	0,39	0,03
Koordinacija	-0,64	-0,42	-0,42	-0,31	-0,28	-0,43	0,10
Fina motorika	-0,73	-0,55	-0,45	-0,27	-0,38	-0,48	0,12
Diskinezija	-0,18	-0,16	-0,21	-0,13	-0,18	-0,15	-0,14
Gruba mišićna snaga	0,53	0,38	0,39	0,27	0,26	0,42	-0,12
Kvaliteta pokreta	-0,56	-0,47	-0,42	-0,08	-0,25	-0,36	-0,09
Asocirani pokreti	-0,61	-0,51	-0,48	-0,22	-0,34	-0,47	-0,05
Vidna funkcija	-0,28	-0,21	-0,11	0,17	-0,15	-0,09	0,18
Količina pokreta	-0,57	-0,52	-0,47	-0,09	-0,22	-0,32	-0,13
Razvojni kvocijent	0,27	0,28	0,24	0,11	0,18	0,20	0,08
Oponašanje položaja ruku-dominantna ruka	0,40	0,41	0,22	0,15	0,20	0,14	-0,04
Oponašanje položaja ruku-nedominantna ruka	0,39	0,37	0,21	0,18	0,22	0,15	-0,01
Pronalaženje lica, ispravno prepoznata lica	0,10	0,01	0,10	0,12	0,14	0,03	-0,07
Pronalaženje lica, propuštena lica	-0,10	-0,01	-0,10	-0,12	-0,14	-0,03	0,07
Pronalaženje lica, dodana lica	-0,01	-0,08	-0,12	-0,09	-0,08	-0,11	-0,15
Vidna pažnja, propuštene životinje	-0,10	-0,01	-0,12	-0,11	-0,12	-0,03	-0,05
Vrijeme za zadatak vidne pažnje	-0,01	0,04	0,14	-0,13	-0,15	0,05	-0,01
Razumijevanje govora	0,54	0,39	0,38	0,24	0,20	0,35	0,04
Struktura govora	0,55	0,44	0,37	0,22	0,21	0,27	0,02
Rječnik	0,44	0,33	0,24	0,27	0,21	0,41	-0,02
Sadržaj govora	0,45	0,29	0,23	0,21	0,19	0,18	0,07
Ukupni rezultat (Reynell govorna ljestvica)	0,55	0,37	0,32	0,24	0,22	0,28	0,07
Poteškoće izgovora glasa s	-0,17	-0,18	-0,13	-0,08	-0,04	-0,09	0,07
Poteškoće izgovora glasa l	-0,28	-0,20	-0,15	-0,18	-0,11	-0,17	-0,01
Poteškoće izgovora glasa r	0,01	0,00	0,02	-0,03	0,10	-0,01	0,05
Ponavljanje logatoma	0,31	0,22	0,27	0,19	0,26	0,23	0,07
Test imenovanja predmeta	0,40	0,33	0,26	0,24	0,21	0,32	-0,15
Fonološka pomoć kod imenovanja	-0,36	-0,34	-0,27	-0,23	-0,15	-0,28	0,09
Vrijeme potrebno za test imenovanja	-0,25	-0,13	-0,13	-0,26	-0,21	-0,15	0,09

U analizi sličnosti kliničke prezentacije korištena je matrica udaljenosti, utemeljena na Pearsonovom korelacijskom koeficijentu, računatom među svim pokazateljima svih ispitanika. U ovoj su analizi korištene varijable ishoda, a predviđana je pripadnost skupini djece s IUGR ili kontrolama, kako bi se prikazao općeniti obrazac kliničke prezentacije u obje skupine. Rezultat analize ukazivao je na postojanje mnogo većeg opsega varijabilnosti kod djece s IUGR u usporedbi s kontrolama; medijan vrijednosti korelacijskog koeficijenta među djecom s IUGR iznosio je 0,42 (IKR 0,30), dok je među kontrolama medijan iznosio 0,53 (IKR 0,24; Mann-Whitney $P < 0,001$; Slika 3). Ovaj je rezultat ukazivao na mnogo veću raznolikost u skupini djece s IUGR, među kojima su uočena i neka djeca koja su imala izraženo drukčije kliničke slike od većine uzorka (što se očituje pojavom negativnih korelacijskih koeficijenta među slučajevima na Slici 7).



Slika 7. Prikaz distribucije korelacijskih koeficijenata među svim ispitanicima i svim varijablama ishoda koji prikazuje mnogo veći opseg varijabilnosti kliničke slike među slučajevima nego među kontrolama

Korištenje algoritma za hijerarhijsko klasteriranje korištenjem promatranih ishoda ukazalo je na veliku raznolikost istraživanog uzorka (Slika 8). (Wessa 2008.) Odabir pet najvećih klastera pokazao je kako je korisnost klastera iznosila čak 100% za klaster označen brojem 3, zatim 87,0% za klaster broj 5, 73,3% za klaster broj 2, 68,8% za klaster broj 4 i samo 56,5% za klaster broj 1 (Slika 4). Metoda je imala točnost klasificiranja od 74,0%.



Slika 8. Rezultat algoritma hijerarhijskog klasteriranja, u kojem su klasteri višeg ranga označeni brojevima od 1 do 5 (broj klastera određen je arbitrarno). Slika prikazuje raznoliki obrazac klasteriranja djece sa IUGR (označene kao crveni kvadratići) i kontrola (označeni kao zeleni kvadratići), koji ukazuje na raznolikost simptomatologije i pojavnosti IUGR. Iako se u ovom obrascu vide manja grupiranja slučajeva (jedan veliki klaster s desne strane, jedan manji u sredini i mali klaster s lijeve strane), vidljivo je kako postoji samo jedan klaster višeg ranga [3] koji se sastoji samo od jedne klase (djeca sa IUGR). Ovakav rezultata ukazuje na nisku prediktivnost pripadnosti klasteru tj. nepostojanje jasnog kriterija na temelju kojeg bi se mogla previdjeti pripadnost tom klasteru temeljem korištenih prediktorskih varijabli.

6. RASPRAVA

IUGR je jedan od najčešćih poremećaja trudnoće i povezan je s trećinom slučajeva intrauterine smrti ploda. IUGR značajno povećava pobolijevanje novorođenčadi, deset do 20 puta povećava perinatalni mortalitet i tri puta perinatalni morbiditet u odnosu na eutrofičnu djecu (2).

Ipak, najčešći poremećaji koje se dijagnosticiraju kod djece rođene nakon IUGR nisu intrauterina smrt ploda niti smrt u prvih tjedan dana života. To su fina odstupanja u neurološkom razvoju djeteta nastala fetalnim programiranjem zbog nepovoljnog intrauterinog života. Isto tako, reprogramiranje će se, osim u središnjem živčanom sustavu, dogoditi i u drugim tjelesnom sustavima, kao što su endokrini, kardiovaskularni i drugi. Zbog toga će djeca s IUGR imati i češće endokrinološke poteškoće kao i metabolički sindrom. (79)

Tijekom nepovoljnih intrauterinih uvjeta u smislu kronične hipoksije, dolazi do prilagodbe ploda. Posljedica su te prilagodbe smanjena aktivnost ploda, smanjen rast i povećana proizvodnja eritrocita posljedično povišenom nivou eritropoetina u serumu kao odgovor na kroničnu hipoksiju. (42)

Jedan od kompenzatornih mehanizama je i proces poštede mozga („brain sparing process“) preraspodjelom krvotoka u smjeru vitalnih organa (mozak, srce, nadbubrežne žlijezde) za vrijeme smanjenog dotoka hrane i kisika putem posteljice. Proces poštede mozga izražen je kod asimetričnog IUGR i dovodi do specifičnog izgleda novorođenčeta. Novorođenče ima uredan ili diskretno smanjen opseg glave i porođajnu duljinu, dok je tjelesna masa značajno smanjena. Oskudno je potkožno masno tkivo, a koža prevelika. Ipak, i proces poštede mozga ima određene kapacitete, a kada se njegove mogućnosti iscrpe, dolazi do vazokonstrikcije. Vazokonstrikcija dovodi do selektivne kortikalne vulnerabilnosti. Posebno su osjetljive strukture hipokampus i limbički krug te frontalni režanj. Kod nedonoščadi su pokazani i smanjen volumen senzomotoričkih i parijeto-okcipitalnih područja te inferiornih okcipitalnih područja. (29) Promjene volumena frontalnog režnja do kojih dovodi kasni IUGR, dovode do većine opisanih odstupanja kod djece s kasnim IUGR. (29)

Animalni modeli IUGR pokazuju kao posljedicu smanjen broj neurona, slabiju migraciju neurona i nepravilnu arborizaciju i rast dendrita. (126) Istraživanjima na životinjama utvrđeni su također smanjena težina mozga i smanjen broj zrelih astrocita kada je eksperimentalno izazvan vaskularni IUGR. (190)

Što se tiče bijele moždane tvari, njen volumen nije smanjen. Prilagodba ovog dijela središnjeg živčanog sustava (SŽS) usporenom intrauterinom rastu je ubrzana neuromaturacija u smislu ubrzane mijelinizacije. (135, 172) Smanjena je ipak ukupna količina mijelinskih lipida u mozgu. (76)

Sve promjene nastale za vrijeme intrauterinog rasta ploda šire se središnjim živčanim sustavom i postaju vidljive tek kad se razvijaju više moždane funkcije djeteta. Tad se primjećuje da dijete koje je dotad bilo neupadljivog psihomotornog razvoja, ima neurorazvojna odstupanja.

U ovom smo istraživanju pokušali odrediti ta odstupanja u području motorike, govorno-jezičnog razvoja i još nekih kognitivnih funkcija.

Naše dvije skupine djece (djeca s IUGR i kontrolna skupina) bile su ujednačene s obzirom na GD i kronološku dob, spol, paritet i obrazovanje majke.

Obrazovanje se majke dosad pokazalo vrlo značajnim za neurokognitivni razvoj djeteta. Obrazovanje majke je, najčešće, pokazatelj njene jezične kompetencije, a prema rezultatima istraživanja jezično zahtjevnije okruženje stimulira jezični razvoj djeteta (184). Za očekivati je taj utjecaj jer se jezik uči od okoline, ukoliko je neurobiologija uredna, nema većih emocionalnih ili kognitivnih odstupanja. Djeca majki s lošijim socioekonomskim statusom imaju veću šansu za lošiji neurorazvojni ishod pa smo naše ispitanike ujednačili s obzirom na stupanj obrazovanja majke. (42)

U našem su radu majke podijeljene u dvije skupine s obzirom na stupanj obrazovanja. U jednoj su skupini bile majke sa završenom osnovnom ili srednjom školom, a u drugoj one sa završenom višom ili visokom školom.

Sva ispitivana djeca rođena su na termin (punih 37 do punih 42 tjedana GD). Razlog tome je najvećim dijelom činjenica da su nedonoščad s dijagnosticiranim IUGR upućena in utero u tercijarne zdravstvene ustanove zbog perinatalnih rizika, a ostala nedonoščad imala je u anamnezi neki od isključujućih faktora. Prednost ove raspodjele ispitanika s obzirom na GD je u tome da je isključen utjecaj nedonošenosti na neurorazvojni ishod djece s IUGR, pa očekujemo da su sva primijećena odstupanja rezultat ometenosti u intrauterinom rastu.

6.1. Ispitivane varijable

U ovom istraživanju ispitivali smo skupine motoričkih, govorno-jezičnih i neuropsiholoških varijabli.

Motoričke varijable testirane neurološkim pregledom po Touwenu bile su sljedeće: senzori-motorička funkcija, stav tijela, ravnoteža, koordinacija, fina motorika, količina i kvaliteta pokreta, diskinezije (koreatiformni, atetotiformni pokreti), količina asociranih pokreta, vidna funkcija i gruba mišićna snaga. Varijable senzori-motoričke funkcije, ravnoteže i grube mišićne snage značile su bolji ishod ukoliko je brojčana vrijednost (score) veća, dok su ostale motoričke varijable bolji ishod imale ukoliko je ukupan zbroj bio manji.

Jezično-govorne varijable pripadaju rezultatima na RRLJG (razumijevanje i ekspresija (sadržaj, rječnik, struktura govora), testu imenovanja, Mottier testu, te Testu artikulacije.

Neuropsihologijske su varijable sljedeće: kvocijent mentalnog razvoja dobiven testom po Čturiću, zatim oponašanje položaja ruku (dominantna i nedominantna ruka), pronalaženje lica (ispravno, dodano i pogrešno) te vidna pažnja (životinje) i vrijeme potrebno za rješavanje zadatka vidne pažnje.

6.2. Odstupanja u motorici

U velikom broju motoričkih varijabli koje su opisane u ovom istraživanju nađene su osnovnom analizom statistički značajne razlike između dvije skupine djece (Tablica 1). Statistički značajno lošiji motorički ishod djece s IUGR registriran je u sljedećim motoričkim funkcijama: stavu tijela, ravnoteži, koordinaciji, finoj motorici, diskineziji, gruboj mišićnoj snazi, kvaliteti i količini pokreta, količini asociranih pokreta te vidnoj funkciji.

Fina je motorika diskriminacijskom analizom potvrđena kao funkcija koja najviše razlikuje dvije skupine djece, onu s IUGR i kontrolnu skupinu. To je funkcija koja kod djece s IUGR prva pokazuje odstupanja i ona su najčešća. Fina motorika je kortikalna funkcija čija odstupanja postaju vidljiva tek razvojem djeteta i povećanim zahtjevima za izvedbom motoričkih zadataka. Razlog je širenje moždanih oštećenja tijekom rasta mozga. Promjene nastale za vrijeme sistemnog intrauterinog inzulta iz neonatalnog doba šire se kako se mozak razvija te su proširenije u starijoj dobi djeteta. (191)

Slabija funkcija fine motorike ima za posljedicu lošiju grafomotoriku i poteškoće s usvajanjem pisanja. Lošija fina motorika može biti rezultat kortikalne disfunkcije, disfunkcije proprioceptivnog sustava ili usporenog sazrijevanja SŽS-a. (176)

Diskinezije uključuju koreiformne, atetiformne te koreoatetotične, atetoidne i koreatične pokrete. Mogu nastati kao dio ekstrapiramidnog sindroma, zbog oštećenja bazalnih ganglija

(nigropalidostrijatalni sustav) ili malog mozga te oštećenja kortikostrijatalnog puta koji se projicira u putemen ili nucleus caudatus. (192) Veći udio diskinezija kod nekog djeteta povezan je s odstupanjima u koordinaciji i finoj motorici. Mogu biti znak usporenog sazrijevanja SŽS-a, kao i povećana količina asociranih pokreta. (176)

Mali mozak regulira tonus i koordinaciju pokreta, držanja i hoda. Aferentna vlakna pontocerebeluma potječu iz kore velikog mozga i ponsa koji je odgovoran za koordinaciju voljnih pokreta. (192) Uspješna koordinacija zahtijeva uredno sazrijevanje cerebralnog korteksa (temporalnih i parijetalnih režnjeva), zatim urednu funkciju proprioceptivnog sustava, retikularne formacije i malog mozga. (176)

Dobra je ravnoteža postignuta kod djeteta s intaktnim malim mozgom i urednom vestibularnom funkcijom, a može biti kompromitirana uslijed nezrelosti mozga, mišićne slabosti te pri diskinezijama. (176)

Asocirani pokreti postupno nestaju kod djece predškolske dobi, a u školskoj dobi ih više ne registriamo kod zdrave djece. Ukoliko su i dalje prisutni, razlog je najčešće usporeno sazrijevanje SŽS-a. (176)

Niti jedno dijete u našem istraživanju nije imalo cerebralnu paralizu, koja je inače kod djece s IUGR šest puta češća nego kod djece rođene s urednom PM, ali ukupno mali broj djece s IUGR ima cerebralnu paralizu. (84,85,86) Na izostanak djece s cerebralnom paralizom u našem istraživanju utječe i činjenica da su svi ispitanici donešena djeca, dok je cerebralna paraliza značajno češća kod nedonoščadi. Također, isključujući faktor kod odabira ispitanika bila je teška perinatalna asfiksija, koja povećava rizik za cerebralnu paralizu.

S obzirom na pokazane razlike između skupina u motoričkim varijablama, podaci djelomično odgovaraju podacima u literaturi. Leitner i sur. uočili su poteškoće lateralizacije, koordinacije, prostorne orijentacije i grafomotorike, te mnoštvo asociranih pokreta u skupini djece s IUGR u dobi od šest do sedam godina. (90) Kod iste djece u dobi od devet do deset godina bile su prisutne poteškoće koordinacije i ravnoteže, hipotonija trupa i ekstremiteta te smetnje grafomotorike. (91)

Većina studija ne nalazi odstupanja vidnih funkcija u djece s IUGR. Ipak postoje istraživanja na malom broju djece koja pokazuju povećan rizik oštećenja vidnih funkcija kod ove djece. (94) U skupini naših ispitanika registrirana je slabovidnost i horizontalni nistagmus.

U ovom istraživanju od 50-ero djece s IUGR 15-ero djece imalo je znakove minimalne cerebralne disfunkcije. Ova djeca zahtijevala su rad s defektologom i radnim terapeutom, dok

je troje djece zahtijevalo uz to i povremeni tretman psihologa. 20-ero djece imalo je izgovorne poteškoće, te su preporučene vježbe.

U kontrolnoj skupini djece dva su dječaka imala poteškoće održavanja pažnje uz motoričku hiperaktivnost, a petero djece imalo je blaže poteškoće izgovora.

6.3 Odstupanja u govorno-jezičnom razvoju

Osnovnom statističkom analizom jezičnih varijabli utvrđena je statistički značajna razlika u svim jezičnim varijablama osim vremena potrebnog za test imenovanja. U varijablama razumijevanja i ekspresije (izražavanja) koja se sastoji od varijabli rječnika, sadržaja i strukture govora, postoje statistički značajne razlike između skupina ispitanika i kontrolne skupine. Skupina djece s IUGR imala je statistički značajno lošija postignuća nego kontrolna skupina djece.

Prema rezultatima Testa artikulacije možemo zaključiti kako su prisutne statistički značajne razlike u korist kontrolnih ispitanika u izgovaranju glasova s i l. Kod izgovora slova R nisu nađene statistički značajne razlike među skupinama djece. Vjerojatno objašnjenje za nepostojanje statistički značajnih razlika između skupina za glas r je što se u ovoj kronološkoj dobi još uvijek može tolerirati nedovoljno vibrantan rotacizam.

Prema rezultatima na Mottier testu potvrđene su statistički značajne razlike u fonološkom kodiranju i dekodiranju u smislu slabijih postignuća djece s IUGR. Zadaci ponavljanja logatoma su prihvaćeni kao dobra mjera usvajanja jezika kod djece s urednim tijekom jezičnog razvoja i kod djece koja imaju teškoće usvajanja jezika. Ponavljanje logatoma odgovara fonološkom učenju riječi, ali je i mjera fonološkog pamćenja koje je važan čimbenik usvajanja jezika. (185)

Zbog posebne osjetljivosti hipokampusa na kroničnu hipoksiju, dolazi do smanjenja njegovog volumena kod djece s IUGR, što može utjecati na funkciju kratkoročnog pamćenja. (87,117,129,130) Kratkotrajno je pamćenje značajno za ponavljanje pseudoriječi.

Za otežano ponavljanje logatoma najčešće se navode teškoće u kodiranju, upamćivanju glasovnog slijeda, auditivnoj percepciji i motoričkom programiranju. Dobar pokazatelj teškoća na razini «bottom-up» obrade je pojava u kojoj se neprecizna fonološka reprezentacija preoblikuje prema semantičkoj. Djeca s perceptivnim teškoćama sklona su pretvarati logatome u punoznačnice zbog čega će imati više teškoća u ponavljanju logatoma u odnosu na djecu bez perceptivnih teškoća. (99) Leksikalizacija bi se logatoma mogla tumačiti pogrešnim obrascima aktivacije. (186)

Zbog toga možemo reći kako su slabija jezična postignuća u razumijevanju i govornoj ekspresiji kod djece rođene nakon IUGR djelomično posljedica nedostatnog fonološkog kodiranja i slabijeg fonološkog pamćenja. S obzirom na slabije sposobnosti kodiranja očekivan je smanjen opseg rječnika koji je i potvrđen rezultatima statističke analize. Zbog nedostatnog rječnika dolazi do teškoća u jezičnom razumijevanju, ali i u ostalim sastavnicama ekspresije (sadržaj i struktura iskaza). Najznačajniji se procesi jezičnog razumijevanja paralelno odvijaju na razini morfologije, te semantičkoj i sintaktičkoj analizi rečenice. S obzirom da su ovi procesi smješteni u fronto-temporalnim područjima mozga, bilo kakva odstupanja u volumenu i strukturi mogu narušiti njihovu uspješnost te rezultirati različitim teškoćama razumijevanja. Ispitanici s nižom razinom morfoloških i sintaktičkih znanja će imati slabija postignuća u strukturi i sadržaju verbalnog iskaza što je i potvrđeno rezultatima statističke analize. Hrvatski jezik pripada skupini jezika bogatog morfološkim oblicima koji su glavni nositelji značenja. Promjene značenja najčešće se zbivaju na morfološkoj razini zbog čega odstupanja od urednog razvoja morfologije ostavljaju neposredne negativne učinke na sintaktičku i semantičku sastavnicu jezika. (193)

Pravila sintakse u hrvatskom jeziku omogućuju relativno slobodan red riječi i načelna pravila kombiniranja zbog čega je primjena ovih pravila posebno zahtjevna djeci predškolske dobi, a posebno onima koji nisu u potpunosti ovladali njima.

Teškoće u brzom imenovanju mogu biti posljedica odstupanja u neurobiološkom sustavu (194) zbog čega je otežan pristup fonološkim reprezentacijama. Zbog slabijih sposobnosti kodiranja (potvrđene rezultatima ponavljanja logatoma) vjerojatno je fonološka reprezentacija manje precizna zbog čega je njeno prizivanje otežano.

Fonološko imenovanje ima značajnu ulogu u učenju i prizivanju ortografskih obrazaca (195). U školskom razdoblju, tijekom čitanja, fonološko je imenovanje pokazatelj brzine kojom se pristupa leksičkim reprezentacijama napisanih riječi zbog čega možemo u djece s teškoćama imenovanja pretpostaviti teškoće usvajanja vještine čitanja.

6.4. Odstupanja u neuropsihologijskim varijablama

Osnovnim statističkim usporedbama uočena je statistički značajna razlika s obzirom na razvojni kvocijent dobiven Razvojnim testom Čturić, zatim u varijablama oponašanja položaja ruku (dominantna i nedominantna ruka) iz baterije neuropsihologijskih testova NEPSY. U varijablama pronalaženja lica nismo utvrdili statistički značajne razlike niti u pravilnom prepoznavanju traženih lica, niti u broju lica koje je dijete propustilo prepoznati,

kao ni u broju onih koje je dodalo traženim licima. Također nisu utvrđene razlike između dvije skupine niti u varijablama vidne pažnje (životinje) ni u vremenu potrebnom za rješavanje ovog zadatka.

Rezultati razvojnog kvocijenta i testa oponašanja položaja ruku jasno su razlikovali dvije ispitane skupine djece. Djeca s IUGR imala su niži razvojni kvocijent i lošije oponašanje položaja ruku nego kontrolna skupina djece.

S obzirom da razvojni kvocijent predviđa kasniji kvocijent inteligencije, odstupanja u razvojnem kvocijentu odgovaraju odstupanjima u IQ koja su registrirana u ranijim istrživanjima djece s IUGR. Većina studija pokazuje da djeca rođena s IUGR imaju niži IQ nego djeca rođena s normalnom tjelesnom težinom za GD. (137, 146) Geva i suradnici 2009. godine istraživali su djecu s IUGR u dobi od devet godina s obzirom na kognitivni status. Zaključili su da djeca s asimetričnim IUGR imaju niži IQ te poteškoće učenja i lošija akademska postignuća. Ova studija ukazuje na to da funkcionalna koherencija ovisi o prethodno utvrđenoj strukturalnoj građi i reorganizaciji središnjeg živčanog sustava. Asimetrični IUGR utječe na funkciju neuralnih mreža frontalnog korteksa. (29)

Rezultati kvocijenta mentalnog razvoja pokazuju mentalni razvoj djece ispitanika, u usporedbi s predviđenim mentalnim razvojem za kronološku dob. Također služi za procjenu psihomotoričkog razvoja, razvoja motorike, okulomotorike i sposobnosti komunikacije. (181) Razlike rezultata u dvije skupine djece su statistički značajne, a djeca s IUGR imala su lošije vrijednosti kvocijenta mentalnog razvoja. To je sukladno rezultatima u literaturi s obzirom na mentalni razvoj ispitanika. (121, 126, 146)

Test oponašanja položaja ruku nalazi se u grupi testova za procjenu senzomotoričkih funkcija. Niži rezultati djece s IUGR na testu oponašanja položaja ruku mogu se objasniti lošijim vizuomotoričkim funkcijama i lošijom funkcijom fine motorike te koordinacije kod ove djece. (87) Lošije razvijene funkcije fine motorike i koordinacije dosad su dokazane u više istraživanja djece s IUGR, a također su statistički potvrđene i u ovom istraživanju. (90) Leitner i suradnici 2007. u istraživanju djece u dobi od devet do deset godina utvrdili su slabiju grafomotoriku, što je posljedica lošijih vizuomotoričkih sposobnosti, fine motorike i koordinacije. (91)

Kronična hipoksija za vrijeme IUGR potiče cirkulacijske promjene i modifikaciju neuralnih mreža mozga u razvoju. Dolazi do ranih strukturalnih promjena u mozgu fetusa, na koje su posebno osjetljivi hipokampus, frontalni režanj i limbički krug. Geva i suradnici sugeriraju da obrazac kognitivnih odstupanja kod djece s IUGR odražava strukturalne

reorganizacijske promjene frontalnog korteksa za vrijeme nepovoljnih intrauterinih uvjeta.
(29)

6.5. Povezanost porasta glave s neurorazvojnim ishodom

U istraživanju smo postavili hipotezu da je dinamika rasta glave prediktivna za neurorazvojni ishod u pozitivnom smislu: ukoliko je dijete rođeno s IUGR imalo brži postnatalni porast glave, imat će i bolji ishod istraživanih varijabli.

Istraživali smo povezanost razlike opsega glave u predškolsko doba i opseg glave pri rođenju u centimetrima s istraživanim pokazateljima. Pri tom su zabilježene brojne statistički značajne korelacije s drugim antropometrijskim varijablama (poput opsega glave kod poroda, aktualna visina i težina). Rezultati su pokazali da korelacija porasta opsega glave s istraživanim pokazateljima nije ukazala na postojanje statistički značajnih razlika na razini cijelog uzorka. Međutim, u skupini djece s IUGR opseg glave bio je statistički značajno pozitivno povezan s razumijevanjem govora i grubom mišićnom snagom. Djeca koja su imala veći porast opseg glave, imala su bolje rezultate u ispitivanju razumijevanja govora i bolju grubu mišićnu snagu.

Provedba istog oblika analize na poduzorku kontrolne skupine ukazala je također na postojanje dvije statistički značajne korelacije s razumijevanjem govora i diskinezijom.

Nedostatak jače povezanosti samog porasta opsega glave u centimetrima je vjerojatno posljedica prisutnosti porođajnih otekline, kefalhematoma i drugih porođajnih ozljeda oglavka, koje prolazno povećavaju opseg glave neposredno nakon poroda.

Gledajući ovisnost relativnog porasta opsega glave s obzirom na ostale antropometrijske parametre, nije nađena statistički značajna korelacija s relativnim porastom glave s obzirom na porast na visini (razlika aktualnog opsega glave i opsega glave kod poroda / razlika aktualne visine i porođajne duljine).

Uzevši u obzir relativni porast opsega glave s obzirom na dobitak na tjelesnoj težini (razlika aktualnog opsega glave i opsega glave kod poroda / razlika aktualne tjelesne težine i PM), statistička analiza je pokazala statistički značajnu pozitivnu korelaciju za većinu motoričkih parametara: ravnotežu, koordinaciju, finu motoriku, grubu mišićnu snagu, kvalitetu pokreta, asocirane pokrete, količinu pokreta, te za većinu govorno-jezičnih varijabli- sve komponente RRLJG, test imenovanja i ponavljanje logatoma.

Ova analiza pokazuje da je relativni postnatalni porast glave značajan čimbenik u predviđanju neurorazvojnog ishoda djece s IUGR. Djeca s asimetričnim IUGR koja imaju brži postnatalni rast glave, imaju i veću mogućnost za bolji ishod u motorici i jezično-govornom razvoju.

Slabiji rast glave odraz je slabijeg rasta mozga. Djeca s asimetričnim IUGR kompenzacijski prolaze kroz proces preraspodjele krvotoka i poštede mozga. Postoje ograničenja u kapacitetu ovog procesa, što rezultira vazokonstrikcijom i selektivnom kortikalnom vulnerabilnošću. (29) U djece kod koje je vazokonstrikcija jače izražena, a kronična hipoksija dulja, dolazi do reprogramiranja SŽS-a zbog čega je i mogućnost porasta glave postnatalno ograničena. Ova djeca imaju i lošiji neurorazvojni ishod. Slabiji postnatalni rast glave mogao bi biti i posljedica slabije prehrane postnatalno, na što je svakako potrebno utjecati. Također je mogući uzrok slabom postnatalnom rastu glave smanjena koncentracija hormona rasta u serumu neke djece s IUGR. Proces zamaha rasta objašnjava se povišenom koncentracijom hormona rasta u serumu djece s IUGR, te se smatra da je njegovo djelovanje zaslužno za uspješan ubrzan rast. Većina djece (60%) koja nisu postigla zadovoljavajući zamah rasta, imala su niže koncentracije hormona rasta u serumu. (63) S obzirom na činjenicu da hormon rasta djeluje na povećanje svih antropometrijskih parametara, djeluje i na povećanje opsega glave

Analiza prediktivnosti porasta opsega glave za neurorazvojni ishod djece s IUGR važna je zbog potrebe za prepoznavanjem i praćenjem djece koja nemaju zadovoljavajući postnatalni porast opsega glave. To je nužno kako bi kod ove djece na vrijeme uočili motorička i govorno-jezična odstupanja te ih uključila u programe rane intervencije te time izbjegla utjecaj ovih odstupanja na školski uspjeh.

6.6. Međusobna korelacija istraživanih varijabli

Međusobna korelacija istraživanih varijabli pokazala je međusobnu povezanost brojnih varijabli i skupina varijabli.

Analizirajući povezanost motoričkih pokazatelja međusobno, utvrđena je međusobna pozitivna korelacija između većine motoričkih pokazatelja, osim senzori-motoričke funkcije, diskinezije i vidne funkcije. Posebno su visoko međusobno povezane kvaliteta i količina pokreta. Fina motorika je pozitivno povezana s količinom i kvalitetom pokreta, te manjom količinom asociranih pokreta.

Analizirajući povezanost motoričkih varijabli s govorno - jezičnim, utvrđena je umjerena pozitivna povezanost svih komponenti RRLJG sa sljedećim motoričkim varijablama: stavom tijela, ravnotežom, koordinacijom, finom motorikom, asociiranim pokretima, količinom i kvalitetom pokreta, diskinezijom i grubom mišićnom snagom. Test imenovanja i ponavljanje logatoma blago su pozitivno korelirani s istim motoričkim varijablama.

Među jezičnim varijablama RRLJG postoji međusobna pozitivna povezanost. Registrirana je i pozitivna povezanost između ishoda testa imenovanja i ponavljanja logatoma. Elementi RRLJG pozitivno su povezani s imenovanjem i ponavljanjem logatoma, a negativno s vremenom potrebnim za test imenovanja i fonološkom pomoći.

Analizirajući povezanost neuropsihologijskih varijabli međusobno i s drugim varijablama, utvrđena je statistički značajna povezanost između rezultata oponašanja položaja dominantne i nedominantne ruke, zatim između razvojnog kvocijenta i oponašanja ruku.

Kvocijent mentalnog razvoja je pozitivno povezan sa stavom tijela, ravnotežom, finom motorikom, diskinezijom, kvalitetom i količinom pokreta te asociiranim pokretima.

Oponašanje ruku pozitivno je korelirano sa sljedećim motoričkim varijablama: stavom tijela, ravnotežom, koordinacijom, finom motorikom, grubom mišićnom snagom, količinom i kvalitetom pokreta i asociiranim pokretima. Također je rezultat na testu oponašanja položaja dominantnom rukom blago pozitivno korelirao s razumijevanjem, strukturom i sadržajem govora te ponavljanjem logatoma, a negativno je korelirao s izgovorom glasova s i l. Rezultat na testu oponašanja položaja nedominantom rukom blago pozitivno korelirao s razumijevanjem, strukturom i sadržajem govora te ponavljanjem logatoma.

Na testu pronalaženja lica primijećena je visoka negativna povezanost između prekriženih ispravnih i broja propuštenih lica. Ukoliko je dijete imalo više ispravno prekriženih lica, bilo je manje propuštenih, što je u definiciji samog testa.

Povezanost među pojedinim neurokognitivnim varijablama je logična s obzirom da su sve u pitanju više kortikalne funkcije. Metoda traktografije će u budućnosti zasigurno bolje objasniti i njihovu anatomske veze.

6.7. Indeks cefalizacije

Indeks cefalizacije je pokazatelj koji se u literaturi koristi kako bi prikazao odnos između opsega glave kod rođenja i PM. (158) Ovaj indeks pokazuje relativno veću glavu djeteta u odnosu na rast tijela kao rezultat poštene mozga za vrijeme nepovoljnih uvjeta u maternici. CI po rođenju dobar je prediktor kasnijeg neurorazvojnog ishoda u dobi od tri godine, kao i u

školskoj dobi. (91) Najniži IQ i najnepovoljniji neurorazvojni ishod imaju djeca s najvišim vrijednostima CI. (5) Indeks cefalizacije dobar je pokazatelj procesa poštede mozga („brain sparing“) kod djece s asimetričnim zastojem rasta.

Skupina ispitanika i kontrolna skupina su se razlikovale prema CI. S obzirom da je CI jedan od pokazatelja asimetričnog IUGR, to potvrđuje da su u našem istraživanju sudjelovala djeca s asimetričnim IUGR.

U ovom je istraživanju indeks CI bio statistički značajno koreliran s četiri pokazatelja – finom motorikom, grubom mišićnom snagom, strukturom govora i vremenom potrebnim za test imenovanja. Pri tome je veći CI bio povezan s lošijim ishodom funkcije fine motorike, s više vremenom potrebnim za test imenovanja i lošijim ishodom strukture govora. Gruba mišićna snaga bila je bolja kod djece koja su imala manji CI.

Dosadašnja istraživanja s osvrtom na CI pokazala su da je CI dobar prediktor kasnijeg neurorazvojnog ishoda (91), a najnepovoljniji neurorazvojni ishod imaju djeca s najvišim vrijednostima CI. (5) Ovaj je rezultat u skladu s našim rezultatima.

Ovu bismo pojavu mogli objasniti time što je kod većeg CI više smanjena tjelesna masa, a onda dolazi u pitanje iscrpljenje kompenzatornog procesa poštede mozga, te je pitanje kada dolazi do vazokonstrukcije. U ovom istraživanju primijećeno je da su prvo fine kortikalne funkcije (kao što je fina motorika) lošije kod većeg CI.

6.8. Udruženost IUGR s neonatalnim komplikacijama

Određen broj ispitanika imao je uz IUGR i određene neonatalne komplikacije koje se inače češće opisuju kod djece s IUGR.

U našem uzorku djece s IUGR registrirane su sljedeće neonatalne komplikacije: nespecifična novorođenačka hiperbilirubinemija, perinatalna infekcija, intrakranijalno krvarenje (HIC I i II), elektrolitska neravnoteža i hipokalcemija i hipoksija.

Podjela ispitanika s obzirom na istovremenu prisutnost neonatalnih komplikacija ukazala je na postojanje statistički značajnih razlika za vidnu funkciju, koordinaciju, RRLJG, razumijevanje govora i poteškoće izgovora glasa I. Sugestivne razlike (u rasponu razine statističke značajnosti između 0,05 i 0,1) bile su zabilježene za stav tijela, finu motoriku, strukturu govora, rječnik i sadržaj govora. Podjela skupine neonatalnih komplikacija na pojedine komplikacije nije se pokazala statistički značajnom, vjerojatno kao posljedica većeg broja raznih komplikacija koje su bile zastupljene u malom udjelu u cijelom uzorku.

U literaturi se navode značajnije neurološke posljedice u djece s IUGR nakon jače perinatalne acidoze ili porođajnih komplikacija.(42) Fattal Valevski i Leitner su pokazali da je prisutnost neonatalnih komplikacija prediktivna za lošiji neurorazvojni ishod djece s IUGR u dobi od tri te u dobi od šest godina. (5;90) U trogodišnjaka koji su imali uz IUGR prisutne i neonatalne komplikacije, dokazan je i manji IQ, što mi u našem istraživanju nismo pokazali. (5)

Geva i suradnici 2006. nalaze neonatalne komplikacije prediktivnima za kognitivne poteškoće kod djece s IUGR, dok u kontrolnoj skupini djece nije utvrđena prediktivnost neonatalnih komplikacija za kognitivna odstupanja, što se objašnjava povećanom osjetljivošću djece s IUGR na neonatalne komplikacije i smanjenim kompenzacijskim mogućnostima. (29)

6.9. Analiza podskupine djece s porođajnom težinom manjom od 5. centila

Posebno smo analizirali podskupinu djece koja je rođena s PM ispod 5. centile za GD i usporedili rezultate po istraživanim varijablama s onima djece čija je PM bila između 5. i 10. centila za GD. U skupini djece s PM ispod 5. centila bilo je 37-oro djece, što je 74 % od ukupnog broja djece s IUGR. U skupini djece čija je PM između 5. i 10. centila za GD bilo je 13-ero djece što čini 26% od ukupnog broja djece s IUGR. Analizom ove dvije podskupine djece s IUGR s obzirom na istraživane varijable, pokazane su statistički značajne razlike u stavu tijela, ravnoteži i ponavljanju logatoma. Ostale varijable nisu pokazale statistički značajne razlike.

Ovi podaci govore da su ishodi po funkcijama stava tijela, ravnoteže i ponavljanja logatoma lošiji ukoliko su djeca rođena s manjom PM, dok za ostale istraživane varijable nismo pokazali takav utjecaj. U literaturi je navedeno da istraživanja kod kojih su strože ograničene granice težine kod poroda, imaju bolje dokaze o dugosežnim neurološkim posljedicama nego ona u kojima je granica postavljena na 10.centil. (42)

6.10. Diskriminacijski pokazatelji razlikovanja djece u skupinama ispitanika i kontrolnih sudionika

Analiza površine ispod krivulje (ROC) pokazala je postojanje osam statistički značajno diskriminativnih varijabli za razlikovanje djece sa IUGR od kontrola, što je uključivalo finu

motoriku, asocirane pokrete, stav tijela, koordinaciju, kvalitetu i količinu pokreta, fonološku pomoć i diskineziju, uz najveću diskriminativnu snagu fine motorike.

Odstupanja u navedenim varijablama najbolje su razlikovala skupinu djece s IUGR od kontrolne skupine djece. S obzirom na ovaj rezultat, lošija fina motorika je odstupanje koje bi trebali najčešće očekivati kod djece s IUGR. Odstupanja funkcije fine motorike povezana su i s lošijim funkcijama oponašanja položaja ruku i našem istraživanju. Kasnije se javlja lošija grafomotorika, crtanje i pisanje kod ove djece. Djecu s izraženim poteškoćama fine motorike potrebno je uputiti defektologu ili radnom terapeutu radi korekcije i intervencije.

Kad smo analizirali korelacije između varijabli, utvrđena je statistički značajna korelacija između varijabli fine motorike i oponašanja ruku (i dominantne i nedominantne). Dakle, lošiji ishod varijable fine motorike značit će i veću mogućnost za lošiji ishod u testu oponašanja položaja ruku.

6.11. Antropometrijski pokazatelji

Uzevši u obzir antropometrijske mjere i njihove razlike između dvije skupine djece, prisutna je statistički značajna razlika u tjelesnoj težini, visini i opsegu glave. Skupina djece rođene s IUGR statistički je značajno niže tjelesne težine, visine i manjeg opsega glave u predškolsko doba. To je u skladu s dosadašnjim istraživanjima koja uspoređuju antropometrijske parametre djece s IUGR i djece rođene s urednom PM. (42, 62)

Petero djece (10%) iz skupine djece s IUGR ima aktualnu tjelesnu masu manju od 5. centila za dob i spol, a troje djece (6%) ima opseg glave ispod 2. centila (mikrocefalija). Četvero djece (8%) iz skupine djece s IUGR ima aktualnu tjelesnu visinu manju od 3. centila za dob i spol.

Djeca s IUGR imaju tendenciju da i kasnije budu manje tjelesne mase, niže visine i manjeg opsega glave.

Podaci naših ispitanika govore o boljem rastu ove djece nego što se spominje u literaturi. Naime, u literaturi se navodi podatak od 15 do 20% djece rođene s IUGR koja ne dostižu visinu vršnjaka. (62) Djeca rođena nakon IUGR nakon rođenja najčešće prolaze kroz proces ubrzanog rasta kako bi nadoknadila zaostatak rasta u maternici. Kod 70 do 80% djece ovaj je proces uspješan i oni nadoknađuju zaostatak tjelesne mase i duljine. Međutim, kod relativnog velikog broja djece (njih 20 do 30%) zamah rasta nije dovoljan i ona ostaju i u kasnijim godinama lakša i niža od djece čiji intrauterini rast nije bio usporen. Navedena su odstupanja

češća kod djece sa simetričnim nego asimetričnim zastojem rasta te kod nedonoščadi.(42) Činjenica da smo u ovom istraživanju promatrali rast djece s asimetričnim IUGR, vjerujem da to objašnjava podatak da su naši ispitanici imali bolji zamah rasta do u predškolsko doba.

Razlog slabijem somatskom rastu djece s IUGR je intrauterino reprogramiranje endokrinog sustava (2). Zbog nedostatne prehrane ploda, dolazi do modificirane aktivacije gena, a dugoročne posljedice tog procesa primjećuju se kasnije u vidu slabijeg rasta te brojnih metaboličkih komplikacija u kasnijem životu. Najveći rizik metaboličkih komplikacija imaju djeca rođena s IUGR koja imaju spori rast tijekom dojenačke dobi, a zatim prekomjeran prirast na tjelesnoj masi nakon dvije godine života.

Naše je istraživanje potvrdilo da djeca s IUGR imaju značajno manju tjelesnu masu i visinu u predškolskoj dobi u odnosu na skupinu djece koja su rođena s odgovarajućom PM.

Zbog toga je važno pojačano pratiti somatski rast djece rođene s IUGR pa ih je, u slučaju da u dobi od dvije do tri godine nisu dostigla rast vršnjaka, potrebno uputiti endokrinologu. Ta su djeca kandidati za terapiju hormonom rasta koja dokazano dovodi do poboljšanja svih antropometrijskih mjera. Također je dokazano da djeca koja imaju bolji postnatalni rast imaju i bolji neurorazvojni ishod, a u tijeku su istraživanja koja postavljaju hipotezu da je nakon terapije hormonom rasta manja mogućnost nastanka metaboličkih komplikacija.

6.12. Analiza povezanosti drugih antropometrijskih pokazatelja i varijabli ishoda

Iz tablice korelacije porasta opsega glave od rođenja do predškolske dobi vidljivo je da postoji povezanost s aktualnom tjelesnom masom i visinom te s opsegom glave kod poroda. Djeca s IUGR koja su imala veći opseg glave kod poroda, imala su manji porast opsega glave kasnije u djetinjstvu, što se objašnjava manjom potrebom za zamahom rasta.

Nasuprot tome, djeca koja su imala manji opseg glave kod rođenja, imala su veći porast opsega glave u djetinjstvu. Djeca rođena nakon IUGR kod kojih je primijećen veći porast glave, bila su i teža i viša, u skladu s uspješnim zamahom i nadoknadom rasta.

Analiza povezanosti drugih antropometrijskih pokazatelja i varijabli ishoda ukazala je na postojanje velikog broja statistički značajnih rezultata, posebice za povezanost ishoda s porođajnom težinom i dužinom.

S obzirom na porođajnu težinu, utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija sa sljedećim pokazateljima: stavom tijela, ravnotežom, koordinacijom, finom motorikom, grubom mišićnom snagom, količinom i kvalitetom pokreta, asociranim pokretima. Najveći koeficijent korelacije je između PM i fine motorike. Od neuropsihologijskih pokazatelja

utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija funkcije oponašanja položaja obje ruke s PM. Iz tog zaključujemo da djeca koja kod poroda imaju veću PM, imaju i bolji ishod u funkcijama stava tijela, ravnoteže, koordinacije, fine motorike, grube mišićne snage, količine i kvalitete pokrete, te manju količinu asociranih pokreta. To govori od utjecaju PM na neurološki ishod djeteta. Mehanizam ove povezanosti vjerojatno je u činjenici da su djeca veće PM imala manji stupanj restrikcije rasta u maternici.

U praktičnom smislu ovo opravdava svaki pokušaj liječenja IUGR in utero. Naime, kod primijećenog odstupanja u tjelesnoj težini fetusa na antenatalnom ultrazvuku, potrebno je poduzeti mjere koje će dovesti do što većeg mogućeg porasta fetusa na tjelesnoj težini jer će to smanjiti vjerojatnost za lošiji motorički ishod ovog djeteta u predškolskoj dobi. Slično vrijedi i za varijable govorno- jezičnog razvoja.

Nekoliko pokazatelja govorno- jezičnog razvoja također je statistički značajno pozitivno korelirano s PM. To su: RRLJG, imenovanje i ponavljanje logatoma. Varijable fonološke pomoći kod imenovanja i vremena potrebnog za test imenovanja negativno su korelirale s PM, odnosno bilo je potrebno više vremena i više fonološke pomoći na testu imenovanja kod djece koja su rođena s manjom PM.

Poteškoće izgovora glasa l negativno su korelirane s PM, što je teško objašnjivo, a vjerojatno je tek usputni podatak statističke obrade, s niskim koeficijentom korelacije .

S obzirom na porođajnu duljinu, utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija sa sljedećim pokazateljima: stavom tijela, ravnotežom, koordinacijom, finom motorikom, grubom mišićnom snagom, količinom i kvalitetom pokreta, asociranim pokretima. Najveći koeficijent korelacije je između porođajne duljine i ravnoteže i fine motorike. Od neuropsihologijskih pokazatelja utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija funkcije oponašanja položaja obje ruke s porođajnom duljinom.

Nekoliko pokazatelja govorno- jezičnog razvoja također je statistički značajno pozitivno korelirano s porođajnom duljinom. To su: RRLJG, imenovanje i ponavljanje logatoma. Varijabla fonološke pomoći kod imenovanja je negativno korelirala s porođajnom duljinom, odnosno bilo je potrebno više fonološke pomoći djeci koja su rođena s manjom porođajnom duljinom.

Iz ove povezanosti zaključujemo da djeca s IUGR koja su rođena s većom porođajnom duljinom, imaju i bolji ishod navedenih neurorazvojnih varijabli. To objašnjavamo činjenicom da je kod asimetričnog IUGR rast u duljinu zahvaćen puno kasnije nakon rasta u tjelesnoj masi. Plod koji je dulje izložen kroničnoj hipoksiji u tijeku IUGR, imat će osim smanjenja

tjelesne mase i smanjen rast u duljinu te opsega glave. Iz naših se rezultata može iščitati da djeca koja imaju zahvaćen i rast u duljinu imaju i lošije rezultate.

Ukupno uzevši, jača je korelacija (viši koeficijenti korelacije) navedenih varijabli s PM nego s porođajnom duljinom. To je objašnjivo činjenicom da su testirana djeca s asimetričnim IUGR kod kojih su opseg glave i porođajna duljina očuvani na račun tjelesne mase.

S obzirom na opseg glave kod poroda, utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija sa sljedećim pokazateljima: stavom tijela, ravnotežom, koordinacijom, finom motorikom, grubom mišićnom snagom, količinom i kvalitetom pokreta, asociranim pokretima.

Nekoliko pokazatelja govorno- jezičnog razvoja također je statistički značajno umjereno pozitivno korelirano s opsegom glave kod poroda. To su: RRLJG– razumijevanje i izražavanje (struktura govora, sadržaj i rječnik), imenovanje i ponavljanje logatoma. Varijabla fonološke pomoći kod imenovanja negativno je korelirana s opsegom glave kod poroda.

Povezanost opsega glave kod poroda s neurorazvojnim pokazateljima kod djece s asimetričnim IUGR također govori o duljem trajanju i intenzivnijoj kroničnoj hipoksiji, pri čemu je iscrpljen mehanizam zaštete mozga preraspodjelom krvotoka, te je osim smanjene tjelesne mase, smanjen i opseg glave kod poroda. Ova djece zbog toga imaju lošiji neurorazvojni ishod. Neki autori nalaze da je usporen prenatalni rast glave važan prediktor neurorazvojnog ishoda. (42, 151)

S obzirom na aktualnu tjelesnu masu, utvrđena je statistički umjereno značajna pozitivna korelacija sa sljedećim pokazateljima: stavom tijela, ravnotežom, koordinacijom, finom motorikom, grubom mišićnom snagom i asociranim pokretima.

Neki pokazatelji govorno- jezičnog razvoja također su statistički značajno pozitivno povezani s aktualnom tjelesnom masom. To su: RRLJG– razumijevanje i izražavanje (struktura govora, sadržaj i rječnik) te imenovanje. Varijabla fonološke pomoći kod imenovanja je negativno korelirana s tjelesnom težinom u predškolskoj dobi..

S obzirom na aktualnu tjelesnu visinu, utvrđena je statistički značajna blaga pozitivna korelacija sa sljedećim pokazateljima: stavom tijela, koordinacijom, finom motorikom, grubom mišićnom snagom i asociranim pokretima.

Nekoliko je pokazatelja govorno- jezičnog razvoja također statistički blago značajno pozitivno korelirano s tjelesnom visinom u predškolskoj dobi. To su: RRLJG– razumijevanje i izražavanje (struktura govora i rječnik), imenovanje i ponavljanje logatoma. Varijabla fonološke pomoći kod imenovanja negativno je korelirana s aktualnom tjelesnom visinom.

Povezanost neurorazvojnog ishoda s aktualnom tjelesnom masom i aktualnom visinom govori o boljem ishodu djece koja su imala bolji zamah rasta te dostigla veću tjelesnu visinu i težinu. Neka dosadašnja istraživanja koja su proučavala neurorazvojni ishod ovisno o zamahu rasta u djece s IUGR, pokazala su slične rezultate. (90)

Od svih antropometrijskih varijabli najjača povezanost utvrđena je s PM.

Način poroda nije bio statistički značajno povezan s varijablama ishoda.

6.13. Analizi sličnosti kliničke prezentacije

U analizi sličnosti kliničke prezentacije predviđana je pripadnost skupini djece s IUGR ili kontrolama, kako bi se prikazao obrazac kliničke prezentacije u obje skupine. Rezultat analize ukazivao je na postojanje mnogo većeg opsega varijabilnosti kod djece s IUGR u usporedbi s kontrolnom skupinom djece. Ovaj rezultat ukazuje na mnogo veću raznolikost u skupini djece s IUGR, koja je u skladu s raznolikim mehanizmima zbog kojih nastaje IUGR.

Korištenje algoritma za hijerarhijsko klasteriranje korištenjem promatranih ishoda ukazalo je na veliku raznolikost istraživanog uzorka i srednju stopu klasteriranja koji ukazuje na raznolikost simptomatologije i pojavnosti IUGR. Rezultat ukazuje na nisku prediktivnost pripadnosti klasteru, tj. nepostojanje jasnog kriterija na temelju kojeg bi se mogla previdjeti pripadnost nekom klasteru temeljem korištenih prediktorskih varijabli.

6.14. Neurorazvojni ishod djece s aktualnim opsegom glave manjim ili jednakim 10.ct

Analizirajući djecu s IUGR koja su u predškolsko doba imala opseg glave manji ili jednak 10. centilu, sa skupinom djece s IUGR koja su imala opseg glave iznad 10. centila, primijetili smo statistički značajne razlike između te dvije skupine u nekoliko istraživanim pokazatelja.

Djeca koja su imala opseg glave u predškolskoj dobi manji ili jednak 10. centilu, imala su lošiji ishod u sljedećim varijablama: stavu tijela, ravnoteži, finoj motorici, koordinaciji, diskineziji, gruboj mišićnoj snazi, kvaliteti pokreta, asociranim pokretima, količini pokreta, razvojnom kvocijentu, prepoznavanju lica (ispravna i propuštena), strukturi govora,

poteškoćama izgovora glasa s te fonološkoj pomoći kod imenovanja. Sugestivna statistička značajnost primijećena je za test imenovanja i oponašanja položaja nedominantne ruke.

Ovaj rezultat posljedica je činjenice da djeca sa sporijim postnatalnim rastom glave imaju i lošiji neurorazvojni ishod. To je u skladu s istraživanjima koja su provedena na nedonoščadi male i vrlo male PM. (161, 196) Geva i suradnici 2006. zaključuju da je perzistirajuća mikrocefalija povezana s nepovoljnim neurorazvojnim ishodom u dobi od tri godine, ali se to uglavnom odnosi na kognitivne funkcije, a ne na motoriku. (29) Slične rezultate prikazuju još neki autori s obzirom na postojanje mikrocefalije u ranom djetinjstvu. (167,168)

7. Odgovori na postavljene hipoteze:

I. U velikom broju motoričkih varijabli koje su opisane u ovom istraživanju nađene su osnovnom analizom statistički značajne razlike između dvije skupine djece.

a) Lošiji motorički ishod djece s IUGR registriran je u slijedećim motoričkim funkcijama: stav tijela, ravnoteža, koordinacija, fina motorika, diskinezija, gruba mišićna snaga, kvaliteta i količina pokreta, količina asociranih pokreta te vidna funkcija.

b) Analizom jezičnih varijabli utvrđena je statistički značajna razlika u svim jezičnim varijablama osim vremena potrebnog za test imenovanja. U varijablama razumijevanja i ekspresije (izražavanja) koja se sastoji od varijabli rječnika, sadržaja i strukture govora, postoje statistički značajne razlike između skupina ispitanika i kontrolne skupine. Nađene su statistički značajne razlike u izgovoru glasa s i glasa l. Kod izgovora glasa r nisu nađene statistički značajne razlike među skupinama djece.

c) Uočena je statistički značajna razlika s obzirom na kvocijent mentalnog razvoja dobiven Razvojnim testom po Čuturiću, zatim u varijablama oponašanja položaja ruku (dominantna i nedominantna ruka).

Prva hipoteza je prihvaćena.

II. Međusobna korelacija istraživanih varijabli pokazala je međusobnu povezanost brojnih varijabli i skupina varijabli. Obrazac kliničke prezentacije u obje skupine ukazao je na postojanje velikog opsega varijabilnosti kod djece sa IUGR u usporedbi sa kontrolama. Nismo našli skup simptoma koji bi bio specifičan za skupinu djece s IUGR, iako je diskriminacijskom analizom utvrđeno osam statistički značajno diskriminativnih varijabli za razlikovanje djece sa IUGR od kontrola, što je uključivalo finu motoriku, asocirane pokrete,

stav tijela, koordinaciju, kvalitetu i količinu pokreta, fonološku pomoć i diskineziju, uz najveću diskriminativnu snagu fine motorike. Odstupanja u navedenim varijablama najbolje su razlikovala skupinu djece s IUGR od kontrolne skupine djece.

Druga hipoteza je djelomično prihvaćena.

III: a) U skupini djece s IUGR je porast opsega glave u centimetrima bio je statistički značajno pozitivno koreliran s razumijevanjem govora i grubom mišićnom snagom, ali ne s ostalim varijablama.

b) Uzevši u obzir relativni porast opsega glave s obzirom na dobitak na tjelesnoj težini (razlika aktualnog opsega glave i opsega glave kod poroda / razlika aktualne tjelesne težine i PM), postoji pozitivna korelacija s većinom motoričkih parametara: ravnoteža, koordinacija, fina motorika, gruba mišićna snaga, kvaliteta pokreta, asocirani pokreti, količina pokreta, te s većinom govorno-jezičnih varijabli: svim komponentama RRLJG, test imenovanja i ponavljanje logatoma.

c) Veći CI bio je povezan s lošijim ishodom funkcije fine motorike, s više vremena potrebnog za test imenovanja i lošijim ishodom strukture govora.

d) Ishodi po funkcijama stava tijela, ravnoteže i ponavljanja logatoma lošiji ukoliko su djeca rođena s PM manjom od 5.centila, dok za ostale istraživane varijable nismo pokazali takav utjecaj.

e) Djeca koja su imala opseg glave u predškolskoj dobi manji ili jednak 10-om centilu, imala su lošiji ishod u sljedećim varijablama: stav tijela, ravnoteža, fina motorika, koordinacija, diskinezija, gruba mišićna snaga, kvaliteta pokreta, asocirani pokreti, količina pokreta, kvocijent mentalnog razvoja, prepoznavanje lica (ispravna i propuštena), struktura govora, poteškoće izgovora glasa s te fonološka pomoć kod imenovanja. Sugestivna statistička značajnost primijećena je za test imenovanja i oponašanja položaja nedominantne ruke.

Treća hipoteza je prihvaćena.

Znanstveni doprinos:

Iako kod djece rođene s IUGR očekujemo uglavnom blaža motorička, kognitivna i govorno-jezična odstupanja, važno je odrediti koja su to odstupanja i kakva je njihova učestalost, kao i procijeniti vrijednost prediktivnih čimbenika za moguća oštećenja. Ako se navedena odstupanja ne prepoznaju i ne poduzmu mjere rane intervencije, u kasnijoj dobi ona mogu dovesti do lošijeg školskog uspjeha, slabijih akademskih postignuća, lošijeg zaposlenja,

što sve može rezultirati lošijom kvalitetom života.

Rezultati bi ovoga istraživanja mogli poslužiti liječnicima koji prate ovu djecu za povećanje osjetljivosti opažanja razvojnih odstupanja. To će omogućiti pojačano praćenje kako bi se djeca što ranije uključila u tretman logopeda, defektologa, psihologa ili fizijatra ukoliko je potrebno.

S obzirom da dosad nisu uspoređivane u isto vrijeme motoričke poteškoće, poteškoće govorno-jezičnog razvoja i rezultati neuropsihologijske procjene te učestalost zajedničkog javljanja nekih od njih, a sve to s povezanošću dinamike porasta opsega glave kao prediktora odstupanja, smatramo da će ovo istraživanje pridonijeti boljem razumijevanju razvoja djece s IUGR. Također je važno učiniti takvo istraživanje na hrvatskoj populaciji djece jer je većina podataka kojima raspolažemo dobivena na drugim populacijama. To je posebno važno s obzirom na demografske karakteristike u kojima postoje razlike, a ovo je posebice izraženo u govorno- jezičnim sposobnostima zbog specifičnosti hrvatskog jezika.

8. Zaključci:

Djeca s IUGR značajno su manje tjelesne težine, visine i opsega glave nego djeca u kontrolnoj skupini.

Djeca s IUGR imaju lošije rezultate u motoričkim varijablama, kvocijentu mentalnog razvoja, oponašanju položaja ruku, razumijevanja jezika, (sadržaj, rječnik, struktura govora), zatim u imenovanju, ponavljanju logatoma i izgovoru.

Osam varijabli razlikuje skupinu djece s IUGR od kontrolne skupine djece. One uključuju finu motoriku, količinu asociranih pokreta, stav tijela, koordinaciju, količinu i kvalitetu pokreta, fonološku pomoć kod imenovanja i diskineziju. Fina je motorika varijabla koja najbolje razlikuje dvije skupine djece.

Porast opsega glave (razlika aktualnog opsega glave u centimetrima i opsega glave kod poroda) značajno je povezana s razumijevanjem i grubom mišićnom snagom. Relativni porast opsega glave s obzirom na porast tjelesne mase [(aktualni opseg glave – opseg glave pri porodu) / (aktualna tjelesna masa – PM)] povezan je s jezično -govornim razvojem, motoričkim ishodom, kvocijentom mentalnog razvoja i oponašanjem položaja ruku.

Djeca s IUGR koja su imala novorođenačke komplikacije imala su lošiju koordinaciju, vidnu funkciju, razumijevanje i ekspresiju jezika te izgovor.

Djeca s IUGR koja su imala aktualni opseg glave manji od 10.centila imala su lošiji ishod u većini motoričkih varijabli, kvocijentu mentalnog razvoja, vidnoj pažnji, strukturi govora, fonološkoj pomoći kod imenovanja i izgovoru. Analiza djece čiji je porođajna masa bila manja od 5.centila u odnosu na djecu čija je porođajna masa manja od 10.centila, pokazala je statistički značajnu razliku u stavu tijela, ravnoteži i ponavljanju logatoma.

Postoje povezanosti između brojnih varijabli u istoj grupi varijabli, kao i između grupa (jezično-govorna mjerenja, kognitivne funkcije i motoričke funkcije).

Indeks cefalizacije je značajno povezan s finom motorikom, grubom mišićnom snagom, strukturom govora i vremenom potrebnim za test imenovanja.

Antropometrijski parametri (porođajna masa i duljina, opseg glave pri porodu, aktualna težina, visina i opseg glave) povezani su s jezičnim mjerenjima, većinom motoričkih varijabli i s funkcijom oponašanja položaja ruku.

9. Sažetak:

Intrauterini zastoj rasta (IUGR) znači usporenje u rastu fetusa i nemogućnost fetusa da dostigne svoj genetski potencijal rasta zbog nepovoljnih intrauterinih uvjeta. IUGR povećava perinatalnu smrtnost kao i neonatalno pobolijevanje, ali najčešće se nakon IUGR javljaju mnoga blaga neurorazvojna odstupanja, posebno u području motorike, razvoja jezika i govora te kognitivnih funkcija. U ovom istraživanju proučavali smo djecu s asimetričnim IUGR.

Cilj: Cilj je ovog istraživanja procjena motoričkog, kognitivnog i jezično-govornog razvoja i utjecaja postnatalnog rasta glave u predškolske djece rođene s asimetričnim IUGR. Cilj je također istražiti međusobnu povezanost između motoričkih, kognitivnih i jezičnih varijabli.

Metode: Ispitanici su donešena djeca s porođajnom masom manjom od 10. centila za gestacijsku dob, spol i paritet, srednje dobi šest godina i četiri mjeseca kod zadnjeg pregleda. Kriteriji isključivanja bile su infekcije središnjeg živčanog sustava, kromosomopatije, kongenitalne infekcije, velike malformacije, teška asfiksija i prisutstvo genetskih sindroma. Ispitanici kontrolne skupine ujednačeni su s obzirom na kronološku i gestacijsku dob, spol i stupanj obrazovanja majke. U svakoj je skupini bilo 50-oro djece. Biometrijski parametri koji su mjereni bili su porođajna masa, porođajna duljina, opseg glave, aktualna tjelesna težina i visina te opseg glave. Neurološki pregled po Touwenu korišten je za procjenu motoričkog razvoja. Za procjenu kognitivnih funkcija korišteni su Razvojni test Čuturić, test oponašanja položaja ruku i test vidne pažnje iz baterije neuropsihologijskih testova NEPSY. Za procjenu jezično-govornog razvoja korišteni su Reynell razvojne ljestvice govora, test artikulacije, test imenovanja i test ponavljanja logatoma. Analiziran je indeks cefalizacije koji predstavlja odnos između opsega glave kod rođenja i porođajne težine, a rezultat je poštede mozga tijekom nepovoljnih intrauterinih uvjeta.

Rezultati: Antropometrijski su parametri [težina ($p=0.002$), visina ($p=0.001$) i opseg glave ($p<0.001$)] značajno nižih vrijednosti kod djece s IUGR nego u kontrolnoj skupini djece. Prisutne su statistički značajne razlike između dvije grupe djece u motoričkim varijablama, kvocijentu mentalnog razvoja, oponašanju položaja ruku, razumijevanja jezika, (sadržaj, rječnik, struktura govora), zatim u imenovanju, ponavljanju logatoma i izgovoru.

Osam varijabli statistički značajno razlikuje skupinu djece s IUGR od kontrolne skupine djece. One uključuju finu motoriku, količinu asociranih pokreta, stav tijela, koordinaciju,

količinu i kvalitetu pokreta, fonološku pomoć kod imenovanja i diskineziju. Fina motorika je varijabla koja najbolje razlikuje dvije skupine djece.

Porast opsega glave (razlika aktualnog opsega glave u centimetrima i opsega glave kod poroda) značajno je povezana s razumijevanjem i grubom mišićnom snagom. Ostale povezanosti varijabli s porastom glave u centimetrima nisu dosegle statističku značajnost. Statistički značajna povezanost uočena je između relativnog porasta opsega glave s obzirom na porast tjelesne mase $[(\text{aktualni opseg glave} - \text{opseg glave pri porodu}) / (\text{aktualna tjelesna masa} - \text{porođajna masa})]$ s jezično -govornim razvojem, motoričkim ishodom, kvocijentom mentalnog razvoja i oponašanjem položaja ruku.

Djeca s IUGR koja su imala novorođenačke komplikacije imala su lošiju koordinaciju, vidnu funkciju, razumijevanje i ekspresiju jezika te izgovor.

Djeca s IUGR koja su imala aktualni opseg glave manji od 10.centila imala su lošiji ishod u većini motoričkih varijabli, kvocijentu mentalnog razvoja, vidnoj pažnji, strukturi govora, fonološkoj pomoći kod imenovanja i izgovoru. Analiza djece čiji je aktualni opseg glave bio manji od 5.centila (N=37) u odnosu na djecu čiji je opseg glave manji 10.centila (N=13), pokazala je statistički značajnu razliku u stavu tijela, ravnoteži i ponavljanju logatoma.

Analiza povezanosti između skupina varijabli pokazala je statistički značajne povezanosti između brojnih varijabli u istoj grupi varijabli, kao i između grupa. Indeks cefalizacije bio je značajno povezan s finom motorikom, grubom mišićnom snagom, strukturom govora i vremenom potrebnim za test imenovanja. Postoje statistički značajne pozitivne povezanosti između antropometrijskih parametara (porođajna masa i duljina, opseg glave pri porodu, aktualna težina, visina i opseg glave) i jezičnih mjerenja, većine motoričkih varijabli i funkcije oponašanja položaja ruku.

Zaključak: Ovo se istraživanje bavilo neuropsihologijskim i jezično-govornim razvojem predškolske djece s IUGR koja su rođena u terminu, pa su drugi razlozi za neurorazvojna odstupanja, kao što je nedonešenost, isključeni. IUGR ima negativni utjecaj na neurokognitivni i jezično-govorni razvoj koji je vidljiv u predškolskoj dobi. Usporen postnatalni rast glave je povezan sa slabijim razvojem govora, motorike i kognitivnih funkcija. Novorođenačke komplikacije djeluju sinergistički s negativnim utjecajem IUGR, te su povezane s lošijim razvojem jezika i motorike. Varijabla koja najviše razlikuje dvije skupine djece je fina motorika.

Naši rezultati pretpostavljaju da prenatalno reprogramiranje središnjeg živčanog sustava dovodi do usporenog postnatalnog rasta glave, što ima za posljedicu promjene moždanih struktura koje su značajne za neurokognitivni i jezični razvoj. Neurorazvojne poteškoće mogu

negativno utjecati na školski uspjeh djece s IUGR, pa je važno pratiti njihov razvoj kako bi se moglo na vrijeme poduzeti mjere rane intervencije.

The relationship of postnatal head growth dynamics and neurodevelopmental impairment in preschool children born with intrauterine growth retardation

Summary:

Intrauterine growth retardation (IUGR) is slowing of fetal growth and fetal inability to achieve his or her genetic growth potential due to adverse intrauterine conditions. IUGR increases perinatal mortality as well as a neonatal morbidity, but usually many minor neurodevelopmental disorders occur after IUGR, especially in the motor skills domain, language and speech development, and cognitive functions. In this study we investigated term children with asymmetrical IUGR.

Aim: The aim of this study is assessment of motor, cognitive and language development and impact of postnatal head growth in preschool children born with asymmetrical intrauterine growth retardation. The aim is also to investigate mutually relationship between motor, cognitive and language variables.

Methods: Examinees were born at term with birth weight below the 10th percentile for gestational age, parity and gender, mean age six years, four months at last assessment. Exclusion criteria were central nervous system infections, chromosomopathies, congenital infections, major malformations, severe asphyxia and the presence of recognisable genetic syndromes. The control group was matched according to chronological and gestational age, gender and maternal education with 50 children in each group. Biometric parameters collected for both groups of children were birth weight, birth length, head circumference (HC), current body weight, present height and current HC. Touwen neurologic examination was performed for the motor development assessment. For cognitive development assessment, Developmental Test Čuturić, Imitative Hand Positions and Test of Visual Attention from a Developmental Neuropsychological Assessment were performed. For the assessment of language development Reynell Developmental Language Scale, the Naming test, Articulation test and Mottier test were performed. Cephalization index presenting the ratio between head circumference at birth and birth weight, were analysed. It is the result of the brain sparing process during adverse intrauterine conditions.

Results: Anthropometric parameters (weight ($p=0.002$), height ($p=0.001$) and HC ($p<0.001$)) were significantly lower in IUGR than in control group. There were statistically significant differences ($p<0.05$) between two groups in motor variables, developmental quotient, imitative hand position test, language comprehension, total expressive language (vocabulary, structure, content), naming skills, nonwords repetition and articulation. Eight statistically significant discriminative variables for determining group membership were noticed, included fine motor skills, associated movements, posture, coordination, quality and quantity of movements, phonological help for naming and dyskinesia. Fine motor skills had the most discriminative power.

Head growth in centimeters (difference between birth HC and HC in preschool age) was significantly correlated with comprehension and muscle power. Other correlations with head growth in centimeters did not reach significance. Statistically significant positive correlations were found between relative growth of the head [(Actual head circumference – head circumference at birth) / (Body weight – birth weight)] and language outcome, motor outcome, developmental quotient and imitative hand position.

Children with neonatal complications had lower results ($p<0.05$) in coordination, visual function, language comprehension, total expressive language and articulation.

IUGR children with current HC below or on the 10th centile had poorer outcome in majority of motor variables, developmental quotient, visual attention, language structure, phonological help for naming and articulation. Separate analysis comparing children with BW below the fifth percentile (N=37) against IUGR group with cut off at the 10th centile (N=13) showed a significant difference in posture, balance and nonwords repetition.

Analysis of correlation between variables have shown statistically significant correlations between many variables in each group of variables, as well as between groups. Cephalization index was significantly correlated to fine motor skills, muscle power, language structure and time for naming.

There were statistically significant positive correlation between anthropometric parameters (BW and birth length, HC at birth, actual body weight and height, and actual HC) and language measures, most of motor variables and imitating hand position function.

Conclusion: This study have been researched neuropsychological and language development of preschool children with IUGR which were all born at term so other reasons for their developmental delay, like prematurity, were excluded. IUGR has a negative impact on neurocognitive and language development which is evident in preschool years. Slow postnatal head growth is correlated with poorer language, motor and cognitive outcome. IUGR has a negative effect on neurological development with a synergistic influence of neonatal complications. Neonatal complications were negatively correlated motor and language outcome. Fine motor skills have the most discriminative value.

Our results suggest that long term prenatal reprogramming in children with IUGR of the central nervous system in utero brings out slow postnatal head growth that results in changes of brain structures which are important for neurocognitive and language development. Neurodevelopmental difficulties could have a negative impact on IUGR children's school achievement, so it is very important to monitor their development and enable early therapeutic intervention as necessary.

10. Literatura:

1. Seeds J.W. Impaired fetal growth: definition and clinical diagnosis. *Obstet Gynaecol* 1984;64:303.
2. Rosenberg A. The IUGR Newborn. *Semin Perinatol* 2008;32(3):219-24.
3. Roth S, Chang T.C, Robson S. et al. The neurodevelopmental outcome of term infants with different intrauterine growth characteristics. *Early Hum Dev* 1999 May;55(1):39-50.
4. Rodríguez G, Collado M.P, Samper M.P. et al. Subcutaneous fat distribution in small for gestational age newborns. *J Perinat Med* 2011 May;39(3):355-7. Epub 2011 Mar 11.
5. Fattal- Valevski A, Leitner Y, Kutai M. et al. Neurodevelopmental outcome in children with intrauterine growth restriction. *J Child Neurol* 1999; 14,11. ProQuest Education Journal pg.724.
6. Nawaz R. Role of Zinc in Intrauterine Growth Retardation (IUGR). *The ORION*. 2002 Sep; 13:20-21.
7. Ounsted M. Effect of Y chromosome on fetal growth rate. *Lancet* 1970;2:857.
8. Lin C.C, River P, Moawad A.H. et al. Prenatal assessment of fetal outcome by amniotic C-peptide in pregnant diabetic women. *Am J Obstet Gynaecol* 1981; 141:671.
9. Verhaeghe J, VanBree R, VanHerck E et al. C- peptide, insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum: Correlations with birthweight. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 89-93.
10. Walenkamp MJ, Wit JM. Single gene mutations causing SGA. *Best Pract Res Cl En* 2008; 22(3):433-46.
11. Ali O, Cohen P. Insulin-like growth factors and their binding proteins in children born small for gestational age: implication for growth hormone therapy. *Horm Res* 2003; 60 Suppl 3:115-23.
12. Harvey S, Hull K: Neural growth hormone: an update. *J Mol Neurosci* 2003;20:1-14.
13. Jensen R.B, Chellakooty M, Vielwerth S. et al. Intrauterine growth retardation and consequences for endocrine and cardiovascular diseases in adult life: does insulin –like growth factor –I play a role? *Horm Res*. 2003;60 Suppl 3:136-48.
14. Tzschope A, Struwe E, Rascher W. et al. Intrauterine growth restriction (IUGR) is associated with increased leptin synthesis and binding capability in neonates. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Apr;74(4):459-66. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03943.x.
15. Economides D.L, Nicolaides K.H, Gahl W.A et al. Cordocentesis in the diagnosis of intrauterine stravation. *Am J Obstet Gynaecol* 1989; 161: 1004-8.

16. Jones J.W, Gercel-Taylor C, Taylor D.D. Altered cord serum lipid levels associated with small for gestational age infants. *Obstet Gynaecol* 1999; 93:527-01.
17. Malamitski-Puchner A, Boutsikou T. Adolescent pregnancy and perinatal outcome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3 Suppl 1:170-1.
18. Newburn-Cook CV, Onyskiw JE. Is older maternal age a risk factor for preterm birth and fetal growth restriction? A systematic review. *Health Care Women In* 2005; 26(9):852-75.
19. Resta L, Capobianco C, Marzullo A. et al. Confocal laser scanning microscope study of terminal villi vessels in normal term and pre-eclamptic placentas. *Placenta* 2006 Jun-Jul;27(6-7):735-9. Epub 2005 Oct 20.
20. Sheppard BL, Bonnar J. The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in pregnancy complicated by fetal growth retardation . *Br J Obstet Gynaec* 1976;83:948–59.
21. Hogg BB, Tamura T, Johnston K.E, Dubard MB, Goldenberg RL. Second-trimester plasma homocysteine levels and pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Oct;183(4):805-9.
22. Knox G.E. Influence of infection on fetal growth and development . *J Reprod Med* 1978;14:248.
23. Kruger H,, Arias-Stella J. The placenta and the newborn infant at high altitudes. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106:586.
24. Leonardi-Bee J, Smyth A, Britton J, Coleman T. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal* 2008; 93(5).F351-61.Epub Jan 2008.
25. Mahajan V, Gupta P, Tandon O, Aggarwal A. Brainstem auditory evoked responses in term small for gestational newborn infants born to undernourished mothers. *Eur J Paediatr Neuro* 2003; 7(2):67-72.
26. Takaya J, Yamato F, Kaneko K. Possible relationship between low birth weight and magnesium status: form the standpoint of „fetal origin“ hypothesis. *Magnes Res* 2006; 19(1):63-9.
27. Santos F, Sheehy O, Peereault S, Ferreisa E, Berard A. Exposure to anti-infective drugs during pregnancy and the risk of small-for-gestational-age newborns:a case –control study. *BJOG* 2011 Oct;118(11):1374-82. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03041.x. Epub 2011 Jul 12.
28. Gverić Ahmetašević S. Pokazatelji oksidacijskog stresa u donešene nedostašćadi.

- Doktorska disertacija, Zagreb 2009.
29. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Fattal- Valevski A, Harrel S. Neuropsychological Outcome of Children With Intrauterine Growth Restriction: A 9-Year Prospective Study. *Pediatrics* 2006; vol 118 No 1pp 91-100.
 30. Redline R.W. Disorders of the placental parenchyma. Pathology of the placenta, 2nd edition. Lewis S.H, Perrin E, Churchill Livingstone, New York 1999.
 31. Turan S, Miller J, Baschat AA. Integrated testing and management in fetal growth restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32(3):194-200.
 32. Hadlock F.P, Deter R.L, Harrist R.B, Park S.K. Fetal abdominal circumference as a predictor of menstrual age. *Am J Radiol* 1982; 139:367.
 33. Deter R.L, Hill R.M, Tennyson L.M. Predicting the birth characteristics of normal fetuses 14 weeks before delivery. *J Clin Ultrasound* 1989; 17:89.
 34. Chauhan S.P, Magann E.F. Screening for fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49(2):284-94.
 35. Dražančić A.i sur. Porodništvo. Zagreb: Školska knjiga, 1994: 125.
 36. Sheridan C: Intrauterine growth restriction- diagnosis and management. *Aust Fam Physician* 2005; 34(9):717-23.
 37. Gardosi JO: Prematurity and fetal growth restriction. *Early Hum Dev* 2005; 81(1):43-9.Epub 2004 Nov 19.
 38. Mandruzzato G.P, Bogatti P, Ficher L, Gigli C. The clinical significance of absent or reverse end-diastolic flow in the fetal aorta and umbilical artery. *Ultrasound Obst Gyn* 1991; 1:192-196.
 39. Gramellini D, Folli M. C, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1992;79:416.420.
 40. Rizzo G, Arduini D, Luciano R. Prenatal cerebral Doppler ultrasonography and neonatal neurologic outcome. *Obstet Gynecol* 1989;8:237-241.
 41. Jugović D, Tumbri J, Medić M. et al. New Doppler index for prediction of perinatal brain damage in growth-restricted and hypoxic fetuses. *Ultrasound Obst Gyn* 2007; 30(3):303-11.
 42. Palloto E.K, Kilbride H.W. Perinatal Outcome and Later Implications of Intrauterine Growth Restriction. *Clin Obst Gynecol* 2006; vol 49, No 2: 257-269.
 43. Ott W.J. Intrauterine growth restriction and Doppler ultrasonography. *J Ultras Med* 2000; 19(10):661-5; quiz 667.
 44. Figueras F, Eixarch E, Meler E. et al. Small-for-gestational-age fetuses with normal

- umbilical artery Doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome. *Eur J Obstet Gyn R B* 2008;136(1):34-8.
45. Baschat AA. Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Hum Dev* 2005; 81(11):877-87. Epub 2005 Nov 8.
 46. Baschat A.A, Viscardi R.M, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obst Gyn* 2009;33(1):44-50.
 47. Škrablin S, Kalafatić D, Banović I, Kuvacić I, Juretić E, Goluzza T. Antenatal predictors of the neurologic sequelae at 3 years of age: a multivariate analysis. *Eur J Obst Gyn R B* 2000 Dec;93(2):173-80.
 48. Yoshimura S, Masazuki H, Miura K, Gotoh H, Ishimaru T. Fetal blood flow redistribution in term intrauterine growth retardation (IUGR) and post-natal growth. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;60(1):3-8.
 49. Andonotopo W, Kurjak A. The assessment of fetal behavior of growth restricted fetuses by 4D sonography. *J Perinat Med* 2006;34(6):471-8.
 50. Ferrazzi E, Rigano S, Padoan A, Boito S, Pennati G, Galan H.L. Uterine artery blood flow volume in pregnant women with an abnormal pulsatility index of uterine arteries delivering normal or intrauterine growth restricted newborns. *Placenta* 2011 Jul;32(7):487-92. doi: 10.1016/j.placenta.2011.04.004. Epub 2011 Apr 30.
 51. Leppanene M, Ekholm E, Palo P. et al. PIPARI Study Group. Abnormal antenatal Doppler velocitometry and cognitive outcome in very-low-birth-weight infants at 2 years of age. *Ultrasound Obst Gyn* 2010 Aug;36(2):178-85.
 52. Sanz-Cortés M, Figueras F, Bargalló N, Padilla N, Amat-Roldan I, Gratacós E. Abnormal brain microstructure and metabolism in small-for-gestational-age term fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obst Gyn* 2010 Aug;36(2):159-65.
 53. Zhang J, Merialdi M, Platt LD, Kramer MS. Defining normal and abnormal fetal growth: promises and challenges. *Am J Obstet Gynecol* 2010 Jun;202(6):522-8. Epub 2010 Jan 13.
 54. Bos AF, van Loon AJ, Hadders-Algra M, Martijn A, Okken A, Prechtl HF. Spontaneous motility in preterm, small-for-gestational age infants. II. Qualitative aspects. *Early Hum Dev* 1997 Nov 24;50(1):131-47.
 55. Bos AF, Einspieler C, Prechtl HF. Intrauterine growth retardation, general movements, and neurodevelopmental outcome: a review. *Dev Med Child Neurol* 2001 Jan;43(1):61-8.

56. Damodaram M, Story L, Kulinskaya E, Rutherford M, Kumar S. Early adverse perinatal complications in preterm growth-restricted fetuses. *Aust M Z J Obstet Gynaecol* 2011 Jun;51(3):204-9. doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01299.x.
57. Battaglia F.C, Lubchence I.O. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967; 71:159.
58. Amarilyo G, Oren A, Minouni F.B, Ochshorn Y, Deutsch V, Mandel D. Increased cord serum inflammatory markers in small-for-gestational-age neonates. *J Perinatol* 2011 Jan;31(1):30-2. Epub 2010 Apr 22.
59. Neta G.I, von Ehrenstein O.S, Goldman L.R. et al. Umbilical cord serum cytokine levels and risks of small-for-gestational- age and preterm birth. *Am J Epidemiol* 2010 Apr 15;171(8):859-67. Epub 2010 Mar 26.
60. Wu Y.M, Match W.M, Croen L.A et al. Perinatal stroke in children with motor impairment: a population- based study. *Pediatrics* 2004; 114:612-619.
61. Froen J.F, Gardosi J.O, Thurmann A, Francis A, Stray-Pederson B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gyn Scan* 2004; 83(9):801-7.
62. Botero D, Lifshitz F. Intrauterine growth retardation and long -term effects on growth. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11:340-7.
63. Waal WJ, Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, Muinck Keizer-Schrama SMPF, Drop SLS and the Dutch Working Group on Growth Hormone. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. *Clin Endocrinol* 1994;41:621e30.
64. Carrascosa A, Vicens-Calvet E, Yeste D, Espadero R.M, Ulied A; SGS Spanish Collaborative 2-8 years of age are short from infancy to adulthood. Data from a cross-sectional study of 486 Spanish children. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 4(1):15-26.
65. Luo Z.C, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age. *Pediatrics* 1998;102(6):E72.
66. De Boo H.A, Harding J.E. Protein metabolism in preterm infants with particular reference to intrauterine growth restriction. *Arch Dis Child Fetal* 2007; 92(4):F315-9.
67. Mahajan S.D, Singh S, Shah P, Gupta N, Kochupillai N. Effect of maternal malnutrition and anemia on the endocrine regulation of fetal growth. *Endocr Res* 2004;30 (2):189-203.

68. Gunnell D, Miller L.L, Rogers I, Holly J.M: Association of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein-3 with intelligence quotient among 8- to 9-year-old children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Pediatrics* 2005;116:e681–e686.
69. Mahajan S.D, Aalinkeel R, Singh S, Shah P, Gupta N, Kochupillai N. Thyroid hormone dysregulation in intrauterine growth retardation associated with maternal malnutrition and/or anemia. *Horm Metab Res* 2005; 37 (10) :663-40.
70. Gupta P, Narang M, Banerjee B.D, Basu S. Oxidative stress in term small for gestational age neonates born to undernourished mothers: a case control study. *BMC Pediatr* 2004; 4:14.
71. Lee P.A, Chernausek S.D, Hokken- Koelega A.C, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):1253-61.
72. Hokken-Koelega A, van Pereren Y, Arends N. Effects of growth hormone treatment on cognitive function and head circumference in children born small for gestational age. *Horm Res* 2005; 64 Suppl 3:95-9.
73. Hokken-Koelega A, van Pareren Y, Arends N, Boonstra V. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment of children born small for gestational age. *Horm Res* 2004; 72 Suppl 3:149-54.
74. Ajo R, Cacicedo L, Navarro C, Sanchez-Franco F: Growth hormone action on proliferation and differentiation of cerebral cortical cells from fetal rat. *Endocrinology* 2003;144:1086–1097.
75. Harvey D, Prince J, Bunton J. et al. Abilities of children who were small for gestational age babies. *Pediatrics* 1982; 69:296-300.
76. De Bie H.M.A, Oostrom K.J., Delemarre-van de Waal H.A. Brain development, Intelligence and Cognitive Outcome in Children Born Small for Gestational Age. *Horm Res Paediatr* 2010;73:6-14 (DOI: 10.1159/000271911)
77. Skilton MR. Intrauterine risk factors for precocious atherosclerosis. *Pediatrics* 2008; 121(2):570-4.
78. Zhang L. Prenatal hypoxia and cardiac programming. *J Soc Gynecol Investig* 2005; 12(1):2-13.

79. Kanaka-Gantenbein C, Mastorakos G, Chrousos GP. Endocrine-related causes and consequences of intrauterine growth retardation. *Ann NY Acad Sci* 2003;997:150-7.
80. Rogers L.K, Velten M. Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: insights into adult cardiovascular disease. *Life Sci* Sep 26;89(13-14):417-21. Epub 2011 Jul 28.
81. Fattal-Valevski A, Bassan H, Bernheim J, Redianu B, Leitner Y, Harel S. Blood pressure values in 8-12 year old children with a history of intrauterine growth retardation. *Isr Med Assoc J* 2011 Aug;13(8):480-4.
82. Zanardo V, Fanelli T, Weiner G. et al. Intrauterine growth restriction is associated with persistent aortic wall thickening and glomerular proteinuria during infancy. *Kidney Int* 2011 Jul;80(1):119-23. doi: 10.1038/ki.2011.99. Epub 2011 Apr 13.
83. Delemarre EM, Rotteveel J, Delemarre-van de Waal HA. Metabolic implications of GH treatment in small for gestational age. *Eur J Endocrinol* 2007;157 Suppl 1:S47-50.
84. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) Collaborative Group: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:816-24.
85. Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. *BJOG* 2008;115(10):1250-5.
86. Jarvis S, Glinianaia S.V, Torrioli M-G et al. Cerebral Palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *Lancet* 2003;362:1106-1111.
87. Yanney M, Marlow N. Paediatric consequences of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonat M* 2004; 9(5): 411-418.
88. Walker D.M, Marlow N. Neurocognitive outcome following fetal growth restriction. *Arch Dis Child Fetal* 2008;93:F322-F325
89. Zaw W, Gagnon R, da Silva O. The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics* 2003 Jun;111(6 Pt 1):1273-7.
90. Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R. et al. Six-year follow-up of children with intrauterine growth retardation: long-term, prospective study. *J Child Neurol* 2000;15(12):781-6.
91. Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R. et al. Neurodevelopmental Outcome in children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *J Child Neurol* 2007; Vol 22:5, 580-587.
92. Gortner L, van Husen M, Thyen U, Gembruch U, Friedrich H.J, Landmann E. Outcome in preterm small for gestational age infants compared to appropriate age preterms at the

- age of 2 years: a prospective study. *Eur J Obst Gyn R B* 2003; 110 Suppl. 1:S93-7.
93. Ranke M.B, Vollmer B, Traunecker R. et al. Growth and development are similar in VLBW children born appropriate and small for gestational age: an interim report on 97 preschool children. *J Pediatr Endocr Met* 2007; 20(9):1017-26.
 94. Martin L, Ley D, Marsal K, Hellstrom A. Visual function in young adults following intrauterine growth retardation. *J Pediatr Ophthalm Strab* 2004; 41(4):212-8.
 95. Visser A.M, Jaddoe V.W, Hofman A. et al. Fetal growth retardation and risk of febrile seizures. *Pediatrics* 2010 Oct;126(4):e919-25. Epub 2010 Sep 20.
 96. Zuk L, Harel S, Leitner Y, Fattal-Valevski A. Neonatal general movements: an early predictor for neurodevelopmental outcome in infants with intrauterine growth retardation. *J Child Neurol* 2004 Jan;19(1):14-8.
 97. Bowen C. Children's speech sound disorders: Questions and answers. Retrieved from <http://www.speech-language-therapy.com/phonol-and-artic.htm> on (date). 2004.
 98. Kolundžić Z., Lenček M., Klarić Šimić A., Tesari H. Utjecaj prematuriteta na razvoj izgovornog sustava u djece. *Paediatrica Croatica* 2008; 52(3):177-183.
 99. Brozović B. Jezično-govorni razvoj prijevremeno rođene djece. Magistarski rad. 1998. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
 100. Hedever M. Govorna akustika. Zagreb: 2010.
 101. Jaffe M. B. Neurological Impairment of Speech Production: Assessment and Treatment. U: *Speech Disorders in Children*. (Ed.: Costello, J.), College-Hill Press, San Diego. 1984:157 - 186.
 102. McWilliams B. J. Speech Problems Associated with Craniofacial. U: *Speech Disorders in Children*. (Ed.: Costello, J.), College-Hill Press. San Diego; 1984:187 - 224.
 103. Cole E., Paterson M. M. Assessment and Treatment of Phonological Disorders in the Hearing Impaired. U: *Speech Disorders in Children*. (Ed.: Costello, J.), College-Hill Press. San Diego; 1984: 93 - 128.
 104. Vuletić, D. Govorni poremećaji. Izgovor. Školska knjiga: Zagreb; 1987.
 105. Šikić N., Ivičević-Desnica J. Prilog razlučivanju problema etiologije nerazvijenog govora. *Govor*, god. 4, 1, Zagreb. 1984: 71 – 86
 106. Worthington D. W., Peters J.F. Electrophysiologic Audiometry. U: *Pediatric Audiology*. (Ed.: Jerger, J.), College-Hill Press, San Diego. 1984; 95 -124.
 107. Shriberg L. D., Kwiatkowski M. A. Computer-Assisted Natural Process Analysis (NPA): Recent Issues and Data. *Seminars in Speech and Hearing*. 1983: vol. 4, 4, 389-405.

108. Leonard L. Unusual and Subtle Phonological Behavior in Speech of Phonologically Disordered Children. *Journal of Speech and Hearing Disorders*. 1985; vol. 50: 1,4 - 13.
109. Atkinson R.L, Atkinson R.C, Smith E.E, Bem D.J. Introduction to psychology. New York: Hartkourt Brace Jovanovic College Publishers, 1990.
110. Marn B. Ocjena funkcionalne sposobnosti aferentnih slušnih puteva u djece s dislalijom. Magistarski rad. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 1992.
111. Schery T. K. Correlates of Language Development in Language-Disordered Children. *Journal of Speech and Hearing Disorders*. 1985; vol. 50, 1, 73 - 83.
112. Myers PS. Right Hemisphere Damage: Disorders of communication and Cognition. San Diego 2000: Singular Publishing Group, Inc.
113. Morely M. Brain activity abnormal in children with delayed speech, [www.medicalnewstoday](http://www.medicalnewstoday.com), 2003.
114. Kolundžić Zdravko. Čitanje i fonološka obrada u prijevremeno rođene djece / doktorska disertacija. Zagreb : Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet, 11.11. 2009., 243 str.
115. Goldman-Rakić P.S. Architecture of the Prefrontal Cortex and the Central Ececutive. 2000. U MS. Gazzaniga (ur). Cognitive Neuroscience: A Reader 391-402. Blackwell Publishers.
116. Kisilevsky B.S, Davies G.A.L. Auditory processing deficits in growth restricted fetuses affect later language development. *Med Hypotheses* 2007; 68:620-628.
117. Low J.A, Handley-Derry M.H, Burke S.O. et al. Association of intrauterine fetal growth retardation and learning deficits at age 9 to 11 years. *Am J Obstet Gynaecol* 1992; 167(6):1499-505.
118. Vohr BR, Garcia Coll C, Oh W. Language development of low-birthweight infants at two years. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:608–15.
119. Gutbrod T, Wolke D, Soehne B, Ohrt B, Riegel K. Effects of gestation and birth weight on the growth and development of very low birthweight small for gestational age infants: a matched group comparison. *Arch Dis Child Fetal* 2000;82:F208–14.
120. Walther FJ, Ramaekers LH. Language development at the age of 3 years of infants malnourished in utero. *Neuropediatrics* 1982;13:77–81.
121. Korkman M, Liikanen A, Fellman V. Neuropsychological consequences of very low birth weight and asphyxia at term: follow-up until school age. *J Clin Exp Neuropsych* 1996;18:220–33.
122. Chaudhari S, Bhalerao MR, Chitale A, Pandit AN, Nene U. Pune low birth weight study—a six year follow up. *Indian Pediatr* 1999;36:669–76.

123. Cone-Wesson B, Kurtzberg D, Vaughan HG. Electrophysiologic assessment of auditory pathways in high risk infants. *Int J Pediatr Otorhi* 1987;14:203–14.
124. Anagnostakis D, Petmezakis J, Papazissis G, Messaritakis J, Matsaniotis N. Hearing loss in low-birth-weight infants. *Am J Dis Child* 1982;136:602–4.
125. Kurtzberg D, Hilpert P, Kreuzer JA, Vaughn HG. Differential maturation of cortical auditory evoked potentials to speech sounds in normal fullterm and VLBW infants. *Dev Med Child Neurol* 1984;26:466–75.
126. Feldman R, Eidelman A.I. Neonatal State Organization, Neuromaturation, Mother-Infant Interaction and Cognitive Development in Small- for- Gestational- Age Premature Infants. *Pediatrics* 2006; 118(3):e869-878.
127. Kok J.H, den Ouden A.L, Verloove-Vanhorick S.P, Brand R. outcome of very preterm, small for gestational age infants: the first nine years of life. *Brit J Obstet Gynaec* 1998; 105(2):162-8.
128. Hille E.T, den Ouden A.L, Bauer L, van der Uudenrijn C, Brand R, Verloove- Vahorick S.P School performance at nine years of age in very premature and very low birth weight infants: perinatal risk factors and predictors at five years of age. Collaborative Project on Preterm and Small for Gestational Age (POPS) Infants in The Netherlands. *J Pediatr* 1994; 125(3):426-34.
129. Wassenaar A. van. Neurodevelopmental Consequences of Being Born SGA. *Ped Endocrinol Rev* 2005;3:372-377.
130. Lodygensky G.A, Seghier M.L, Warfield S.K. et al. Intrauterine growth restriction affects the preterm infant's hippocampus. *Pediatr Res* 2008; 63(4):438-43.
131. Strang-Karlsson S, Raikkonen K, Kajantie E. et al. Very low birth weight and behavioral symptoms of attention deficit hyperactivity in young adulthood: the Helsinki study of very- low -birth -weight adults. *Am J Psychiat* 2008; 165(10):1345-53.
132. Kjellmer I, Liedholm M, Sultan B, Wennergren M, Gotberg C.W, Thordstein M. Long effects of intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr* 1997; 422(Suppl.):83-4.
133. O'Keeffe M.J, O'Callaghan M, Williams G.M, Najman J.M, Bor W. Learning, cognitive, and attentional problems in adolescents born small for gestational age. *Pediatrics* 2003 Aug;112(2):301-7.
134. Fattal-Valevski A, Toledano-Alhadeif H, Leitner Y, Geva R, Eshel R, Harel S. Growth patterns in children with intrauterine growth retardation and their correlation to neurocognitive development. *J Child Neurol* 2009. 24(7):846-51.
135. Sherjon S.A, Oosting H, Ongerboer de Visser B.W, de Wilde T, Zondervan H.A, Kok

- J.H. Fetal brain sparing is associated with accelerated shortening of visual evoked potential latencies during early infancy. *Am J Obstet Gynaecol* 1996; 75:1596-75.
136. Roza S.J, Steegers E.A, Verburg B.O. et al. What is spared by brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. *Am J Epidemiol* 2008; 168(10):1145-52.
137. Hollo O, Rautava P, Korhonen T et al. Academic achievement of small-for-gestational-age children at age 10 years. *Arch Pediat Adol Med* 2002;156:179-187. *Pediatr Res*. 2001;50:91–96.
138. Westwood M, Kramer M.S, Munz D, Lovett J.M, Watters G.V: Growth and development of full-term nonasphyxiated small-for-gestational-age newborns: follow-up through adolescence. *Pediatrics* 1983;71:376–382.
139. Sommerfelt K, Andersson H.W, Sonnander K. et al. Cognitive development of term small for gestational age children at five years of age. *Arch Dis Child* 2000;83:25–30.
140. Theodore R.F, Thompson J.M, Waldie K.E. et al. Determinants of cognitive ability at 7 years: a longitudinal case-control study of children born small-for-gestational age at term. *Eur J Pediatr* 2009;168:1217–1224.
141. Morsing E, Asard M, Ley D, Stjernqvist K, Marsal K. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics*. 2011 Apr;127(4):e874-82. Epub 2011 Mar 7.
142. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T: Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res* 2001 Jul;50(1):91-6.
143. Frisk V, Amsel R, White H.E. The importance of head growth patterns in predicting the cognitive abilities and literacy skills of small-for-gestational-age children. *Dev Neuropsychol* 2002; 22(3):565-93.
144. Viggedal G, Lundalv E, Carlsson G, Kjellmar I. Neuropsychological follow-up into young adulthood of term infants born small for gestational age. *Med Sci Monit* 2004; 10(1):CR8-16.
145. Paz I, Laor A, Gale R, Harlap S, Stevenson D.K, Seidman D.S. Term infants with fetal growth restriction are not at increased risk for low intelligence scores at age 17 years. *J Pediatr* 2001;138(1):87-91.
146. Sommerfelt K, Sonnander K, Skranes J. et al. Neuropsychologic and motor function in

- small-for-gestation preschoolers. *Pediatr Neurol* 2002; 26(3):186-91.
147. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Fattal-Valevski A, Harel S. Verbal short-term memory span in children: long-term modality dependent effects of intrauterine growth restriction. *J Child Psychol Psyc* 2008; 49(12):1321-30.
 148. Many A, Fattal-Valevski A, Leitner Y, Kupferminc M.J, Harel S, Jaffa A. Neurodevelopmental and cognitive assessment of children born growth restricted to mothers with and without preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22(1):25-9.
 149. Silva A, Metha Z, O'callaghan F.J. The relative effect of size at birth, postnatal growth and social factors on cognitive function in late childhood. *Am Epidemiol* 2006;16(6):469-76.
 150. Pylipow M, Spector L.G, Puumala S.E, Boys C, Cohen J, Georgieff M.K. Early postnatal weight gain, intellectual performance, and body mass index at 7 years of age in term infants with intrauterine growth restriction. *J Pediatr* 2009; 154(2):201-6.
 151. Puga B, Puga P.G, de Arriba A, Armendariz Y, Labarta J.I, Longas A.F. Psychomotor and intellectual development (Neurocognitive Function) of children born small for gestational age (SGA). Transversal and longitudinal study. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009: Suppl 3:358-70.
 152. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S. et al. Neurologic Outcomes at School Age in Very Preterm Infants Born With Severe or Mild Growth Restriction. *Pediatrics* 2011 Apr;127(4):e883-91.
 153. Edmonds C.J, Isaacs E.B, Cole T.J. et al. The effect of intrauterine growth on verbal IQ scores in childhood: a study of monozygotic twins. *Pediatrics* 2010 Nov;126(5):e1095-101. Epub 2010 Oct 11.
 154. Bartholomeusz H.H, Courchesne E, Karns C.M. Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. *Neuropediatrics* 2002 Oct;33(5):239-41.
 155. McGowen L.M.E, Pryor J, Harding J.E. Perinatal predictors of neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age children at 18 months of age. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1069-1075.
 156. Cockerill J, Uthaya S, Dore C.J, Modi N. Accelerated postnatal head growth follows preterm birth. *Arch Dis Child Fetal* 2006; 91(3):F184-7. Epub 2006 Jan 12.
 157. Strauss R.S, Dietz W.H. Growth and development of term children born with low birth weight: effects of genetic and environmental factors. *J Pediatr* 1998; 133:67-72.
 158. Harel S, Tomer A, Barak Y. The Cephalization Index: a screening device for brain

- maturity and vulnerability in normal and intrauterine growth retarded newborns. *Brain Dev* 1985; 7:580-584.
159. Brandt I, Sticker EJ, Lentze M.J. Catch- up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *J Pediatr* 2003;142:463-468.
 160. Gale C.R, O ,Callaghan F.J, Godfrey K.M, Law C.M, Martyn C.N. Critical periods of brain growth and cognitive function in children. *Brain* 2004; 127(2):321-329.
 161. Kan E, Roberts G, Anderson P.J, Doyle L.W. The association of growth impairment with neurodevelopmental outcome at eight years of age in very preterm children. *Early Human Dev* 2008; 84:409-416.
 162. Cooke R.W.I, Foulder-Hughes L. Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performance at 7 years. *Arch Dis Child* 2003;88:482-487.
 163. Hack M, Breslau N, Fanaroff A.A. Different effects of intrauterine and postnatal brain growth failure in infants of very low birth weight. *Am J Dis Child* 1989; 143(1):63-8.
 164. Martinussen M, Fischl B, Larsson H.B. Et al. Cerebral cortex thickness in 15-year-old adolescents with low birth weight measured by an automated MRI-based method. *Brain* 2005;128:2588–2596.
 165. Skranes JS, Martinussen M, Smevik O.et al. Cerebral MRI findings in very-low-birth-weight and small-for-gestational-age children at 15 years of age. *Pediatr Radiol* 2005;35:758–765.
 166. Scherjon S.A, Oosting H, Smolders-DeHaas H, Zondervan H.A, Kok J.H. Neurodevelopmental outcome at three years of age after fetal „brain-sparing“. *Early Hum Dev* 1998; 52(1):67-79.
 167. Amin H, Singhal N, Sauve R.S. Impact of intrauterine growth restriction on neurodevelopmental and growth outcomes in very low birth weight infants. *Acta Pediatr* 1997;86:306.
 168. Lorenz J.M, Whitaker A.H, Feldman J.F. et al. Indices of body and brain size at birth and at the age of 2 years: relations to cognitive outcome at the age of 16 years in low birth weight infants. *J Dev Behav Pediatr* 2009;30(6):535-43.
 169. Tolsa C.B, Zimie S, Warfield S.K. Early alteration od structural and functional brain development in premature infeants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res* 2004; 52: 132-136.
 170. Nitsos I, Rees S. The effects of intrauterine growth retardation on the development of

- neuroglia in fetal guinea pigs. An immunohistochemical and an ultrastructural study. *Int J Dev Neurosci* 1990;8:233-244.
171. Dubois J, Benders M, Borradori-Tolsa C. et al. Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain* 2008;131:2028–2041.
 172. Amiel-Tison C, Pettigrew A.G. Adaptive changes in the developing brain during intrauterine stress. *Brain Dev* 1991;13:67-76.
 173. Rees S, Mallard C, Breen S, Stringer M, Cock M, Harding R. Fetal brain injury following prolonged hypoxemia and placental insufficiency: a review. *Comp Biochem Phys A* 1998; 119(3):653-660.
 174. Roelants-van Rijn A.M, van der Grond J, Stitger R.H, de Vries L.S, Groenendaal F. Cerebral structure and metabolism and long-term outcome in small-for-gestational-age preterm neonates. *Pediatr Res* 2004;56(2)285-90.
 175. Touwen B.C.L. Examination of the Child with Minor Neurological Dysfunction. Second edition. Spastics International Medical Publications, London, Philadelphia 1979.
 176. Nellhaus G. Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite International and Interracial Graphs. *Pediatrics*. 1968; 41(1):106-114.
 177. Reynell J.K, Huntley M. Reynell razvojne ljestvice govora. Naklada Slap, Jastrebarsko, 1995.
 178. Vuletić, D. Test artikulacije. Fakultet za defektologiju Zagreb 1990.
 179. Brozović, B. (1995) Test imenovanja (računalni program) Neobjavljeni ispitni materijal.
 180. Kemp S.L, Korkman M, Kirk U. Essentials of NEPSY Assessment, John Wiley and Sons, 2001.
 181. Čturić N. Razvojni test Čturić.. Naklada Slap, Jastrebarsko 2000.
 182. Hadders-Algra M. Two distinct forms of minor neurological dysfunction: perspectives emerging from a review of data of the Groningen Perinatal Project. *Dev Med Child Neurol* 2002 Aug;44(8):561-71.
 183. Peters L.H, Maathuis KG, Kouw E, Hamming M, Hadders-Algra M. Test-retest, inter-assessor and intra-assessor reliability of the modified Touwen examination. *Eur J Paediatr Neuro* 2008; 12(4):328-33.
 184. Ivšac Pavliša J. Predvještine čitanja u djece s rizikom za teškoće učenja. Doktorska disertacija. 2009. Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
 185. Coady JA, Evans JL. Uses and interpretations of non-word repetition tasks in children with and without specific language impairments (SLI). *Int J Lang Comm Dis* 2008; Jan-Feb;43(1):1-40.

186. Ment LR, Peterson BS, Vohr B. et al. Cortical Recruitment Patterns in Children Born Prematurely Compared with Control Subjects During a Passive Listening Functional Magnetic Resonance Imaging Task. *J Pediatr* 2006; 149(4):490-498.
187. Galić S. Neuropsihologijska procjena. Jastebarsko: Naklada Slap, 2002: str 316-18; 331-35.
188. R Development Core Team (2005). R: A language and environment for statistical computing, reference index version 2.2.1. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
189. Wessa, P., (2008), Hierarchical Clustering (v1.0.2) in Free Statistics Software (v1.1.23-r6), Office for Research Development and Education, URL http://www.wessa.net/rwasp_hierarchicalclustering.wasp/
190. Bassan K, Hidron D, Bassan M. et al. The effects of vascular intrauterine growth retardation on cortical astrocytes. *J Matern- Fetal Neo M* 2010 Jul; 23(7):595-600.
191. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Fattal-Valevski A, Harel S. Memory functions of children born with asymmetric intrauterine growth restriction. *Brain Res* 2006 Oct 30; 1117(1):186-94.
192. Barišić N. et al. Pediatric Neurology. Zagreb: 2009; Medical Edition.
193. Ljubešić M. i sur. Jezične teškoće školske djece. Zagreb ;Školske novine: 1997.
194. Vancaš, M. Jezične sposobnosti kao preduvjet usvajanja čitanja. Doktorska disertacija.
195. Wille T.L., Borovsky R. What does rapid automatized naming measure? A new RAN task compared to naming and lexical decision. *Brain Lang* 2004;90:47-62
196. Cooke R.W. Are there critical periods for brain growth in children born preterm? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006; 91(1):F17-20.

11. Životopis

Rođena sam 1974. godine u Požegi, gdje sam završila osnovnu školu i započela srednjoškolsko obrazovanje. Maturirala sam u XV. gimnaziji (MIOC) u Zagrebu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 1992., a diplomirala sam u siječnju 1999. godine među 10% najboljih studenata godine. Od 1999. godine zaposlena sam u Općoj županijskoj bolnici u Požegi. 2005. godine položila sam specijalistički ispit iz pedijatrije u Klinici za dječje bolesti.

Završila sam poslijediplomski studij „Zaštita majke i djeteta“ 2003. godine. 2004. godine upisala sam Doktorski studij „Biomedicina i znanost“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Završila sam poslijediplomski tečaj iz elektroencefalografije u Ljubljani 2007., poslijediplomski tečaj Transkranijски Doppler u procjeni moždane cirkulacije na KBC “Sestre milosrdnice“ u Zagrebu, poslijediplomski tečaj UZV mozga (teorijski dio) te tečaj naprednih tehnika održavanja života djece (EPLS, European Paediatric Life Support) 2007.

Radim kao pedijatar u Službi za dječje bolesti Bolnice u Požegi, a od 2011. godine i kao asistent na Katedri za Pedijatriju Medicinskog fakulteta u Osijeku.

Autor sam i koautor nekoliko znanstvenih radova i kongresnih sažetaka. Član sam Akademije za razvojnu rehabilitaciju i Hrvatskog društva za dječju neurologiju.

Govorim engleski i talijanski jezik.

12. Popis priloga:

12.1. Upitnik za roditelje ispitanika

UPITNIK ZA RODITELJE

Ime i prezime roditelja:

Adresa i broj telefona:

Jeste li prije trudnoće imali neke teže ili kronične bolesti?

DA (koje)

NE

Koja vam je to trudnoća po redu?

Broj:

Jeste li imali komplikacije u trudnoći (uzimali lijekove, mirovali, liječili infekcije, imali dijabetes, povišen krvni tlak, serklažu, krvarenje, prijevremene trudove)?

DA (koje)

NE

Je li Vaša trudnoća bila redovito kontrolirana?

DA

NE

Ime i prezime djeteta, datum rođenja:

Dosadašnje bolesti djeteta:

DA (koje)

NE

Koliko je dugo dojeno?

Broj mjeseci:

Kada je prohodalo?

Broj mjeseci:

Kada je počelo gukati ili brbljati?

Broj mjeseci:

Kada je progovorilo prve kratke riječi sa značenjem (pr. mama, tata)? Broj mjeseci:

Kada je izreklo prvu rečenicu?

Broj mjeseci:

Kada je prestalo nositi pelene?

Broj mjeseci:

Je li pohađalo vježbe razvojne gimnastike?

Da

Ne

Pohađa li kolektiv (vrtić)?

Da

Ne

Je li prošlo program „Male škole“?

Da

Ne

Je li imalo traume glave (udarci, padovi na glavu)?

Da

Ne

Koji je završeni stupanj obrazovanja majke?

- a) nije dovršeno srednjoškolsko obrazovanje (<10-12 god.)
- b) SSS (10-12 god)
- c) VŠS
- d) VSS

Koji je završeni stupanj obrazovanja oca?

- a) Nije dovršeno srednjoškolsko obrazovanje (<10-12 god.)
- b) SSS (10-12 god)
- c) VŠS
- d) VSS

Tko je pedijatar ili obiteljski liječnik Vašeg djeteta:

12.2. Upitnik za roditelje djece iz kontrolne skupine

UPITNIK ZA RODITELJE

Ime i prezime roditelja:

Adresa i broj telefona:

Jeste li prije trudnoće imali neke teže ili kronične bolesti?

DA (koje)

NE

Koja vam je to bila trudnoća po redu?

Broj:

Jeste li imali komplikacije u toj trudnoći (uzimali lijekove, mirovali, liječili infekcije, imali dijabetes, povišen krvni tlak, serklažu, krvarenje, prijevremene trudove)?

DA (koje)

NE

Je li Vaša trudnoća bila redovito kontrolirana?

DA

NE

Ime i prezime djeteta, datum rođenja:

Dosadašnje bolesti djeteta:

DA (koje)

NE

Koliko je dugo dojeno?

Broj mjeseci:

Kada je prohodalo?

Broj mjeseci:

Kada je počelo gukati ili brbljati?

Broj mjeseci:

Kada je progovorilo prve kratke riječi sa značenjem (pr. mama, tata)? Broj mjeseci:

Kada je izreklo prvu rečenicu?

Broj mjeseci:

Kada je prestalo nositi pelene?

Broj mjeseci:

Je li pohađalo vježbe razvojne gimnastike?

Da

Ne

Je li prošlo program „Male škole“?

Da

Ne

Je li imalo traume glave (udarci, padovi na glavu)?

Da

Ne

Koji je završeni stupanj obrazovanja majke?

- e) Nije dovršeno srednjoškolsko obrazovanje (<10-12 god.)
- f) SSS (10-12 god)
- g) VŠS
- h) VSS

Koji je završeni stupanj obrazovanja oca?

- a) Nije dovršeno srednjoškolsko obrazovanje (<10-12 god.)
- b) SSS (10-12 god)
- c) VŠS
- d) VSS

Je li djetetu u prvoj godini života rađen UZV mozga?

DA

NE

Je li dijete imalo nekakve probleme nakon poroda i u Rodilištu (žutica, infekcija, nešto drugo)?

DA

NE

Je li dijete nakon poroda ležalo na Odjelu pedijatrije?

DA

NE

Tko je pedijatar ili obiteljski liječnik Vašeg djeteta: