

Neonatalna nevrologija: preteklost, sedanost in prihodnost

Pregledni znanstveni članek /
Review article

Neonatal neurology, past, present and future

Darja Paro Panjan

Izvleček

Začetek neonatalne nevrologije sega v 50. leta prejšnjega stoletja, ko se je z vrednotenjem nevroloških znakov izoblikovalo merilo normalnosti oz. optimalnosti delovanja osrednjega živčevja (OŽ) na eni strani in nenormalnosti na drugi. Sledil je razvoj slikovnih metod, ko je z ultrazvočno preiskavo postalo možno prepoznati krvavitev v možganske prekate in poškodbo bele možganovine – obprekatno cistično levkomalacijo; v nadaljevanju je magnetnoresonančno slikanje pomembno prispevalo k razumevanju kompleksnosti možganske poškodbe nedonošenega in donošenega novorojenčka. Razvoj elektroencefalografije je omogočil vpogled v zorenje OŽ ter odločilno prispeval k razumevanju narave neonatalnih konvulzij. Napredek bazične znanosti je prispeval k razumevanju mehanizmov možganske okvare na celični ravni ter začetku nevroprotekcije. V današnjem času sta pri možganski poškodbi nedonošenčka v ospredju raziskovanje dismaturacije – procesa sekundarne okvare, ki jo sproži prezgodnje rojstvo ter iskanje dodatnih možnosti za nevroprotekcijo. V prihodnosti v prvi vrsti pričakujemo izboljšanje ravni nevroprotekcije, dodaten razvoj genetskih preiskav in zdravljenja ter s tem razvoj t. i. personalizirane medicine.

Ključne besede: novorojenček, možgani, poškodba, encefalopatija, neonatalne konvulzije, nevroprotekcija.

Abstract

The beginning of neonatal neurology dates back to the fifties of the last century, when the criterion of normality or optimal functioning of the central nervous system on the one hand and abnormalities on the other were set. This was followed by the development of imaging methods, which made it possible to recognize bleeding in the cerebral ventricles and damage to the white matter of the brain - periventricular cystic leukomalacia; later on magnetic resonance imaging significantly contributed to the understanding of the complexity of brain injury in premature and term infants. The development of electroencephalography has provided insight into the brain maturation and has made a key contribution to the understanding of the nature of neonatal seizures. Advances in basic science have contributed to the understanding of the mechanisms of brain damage at the cellular level and to the initiation of neuroprotection. The current era of neonatal neurology has focused on the concept of neonatal injury leading to impaired brain development - secondary dysmaturation and on new options of neuroprotection. In the future, we primarily expect an improvement in the level of neuroprotection, additional development of genetic diagnostics and treatment, and thus the development of the personalized medicine.

Key words: newborn, brain, injury, encephalopathy, neonatal seizures, neuroprotection

Uvod

Med začetnike neonatalne nevrologije se lahko uvršča francoski zdravnik André Thomas (1867–1963). Po briljantni klinični karieri, v kateri se je uveljavil kot nevrolog in patolog, je zadnjih 30 let življenja posvetil proučevanju nevrološkega stanja novorojenčkov. Z opazovanjem in proučevanjem stotin zdravih in bolnih novorojenčkov je opredelil njihove normalne in patološke nevrološke odzive. Njegova spoznanja so še danes osnova nevrološkega pregledovanja novorojenčkov (1). Skupno teoretično osnovo njegovih spoznanj je mogoče pripisati evlucijski teoriji, klinični nevrologiji in razvojni psihologiji. Opozoril je, da različni deli možganov ne zorijo hkrati. Mielinizacija poteka kavdo-oralno, možganska skorja pa funkcionalno zaostaja glede na globoka jedra, še bolj pa v primerjavi s hrbtenjačo. Ker novorojenček torej nenehno spreminja svojo »nevralnost«, ga je treba proučevati od prvega dne po rojstvu. Poleg kliničnih vidikov je A. Thomasa zanimala tudi etiologija patoloških sprememb, ki jo je razdelil v genetsko, presnovno in posttravmatsko. Njegova dela imajo še vedno uporabno vrednost pri diagnosticiranju resnih nevroloških bolezni, čeprav je njihova napovedna vrednost omejena, saj v njih prevladuje stališče, da novorojenček deluje na subkortikalni ravni. Menil je namreč, da je negotovo, v kolikšni meri vsebuje novorojenčkovo nevrološko vedenje tudi kortikalni repertoar (2).

V nadaljevanju se je njegova učenka Saint-Anne Dargassies (roj. 1920 – še živi) osredinila na zorenje osrednjega živčevja (OŽ) in opisala razvojne spremembe glede na gestacijsko starost; nastalo je znanje o normalnih in patoloških vzorcih nevrološkega stanja nedonošenčkov (3). Francosko izročilo nevrološkega pregledovanja novorojenčkov je nadaljevala Amiel-Tison. Ob upoštevanju fizioloških spoznanj o mielinizaciji in zorenju subkortikalnih in kortikalnih motoričnih vzorcev je postavila merila optimalnosti nevrološkega stanja novorojenčkov in merila za pre-

poznavanje znakov prenatalne okvare OŽ ter opredelila pomen stopnje nenormalnih nevroloških znakov za kasnejši izid obravnave (4). V 70. letih prejšnjega stoletja je Dubowitzeva s sodelavci razvila točkovni sistem pregledovanja novorojenčkov, ki ocenjuje držo, tonus, reflekse in vedenje novorojenčkov (5). Povsem nov pristop z opazovanjem kakovosti spontanega gibanja pa je k ocenjevanju delovanja novorojenčkovih možganov pred dobrimi tremi desetletji razvil Prechtel s sodelavci (6). V zadnjih 2 desetletjih smo v naših raziskavah v skupinah donošenih in nedonošenih otrok ovrednotili prepoznavanje nenormalnih nevroloških znakov z različnimi zgoraj navedenimi pristopi ocenjevanja ter v zakladnico kliničnih znanj prinesli spoznanja o primerljivosti med posameznimi pristopi, o povezavah nenormalnih kliničnih nevroloških znakov z izvidi slikovnih in nevrofizioloških preiskav ter o pomenu posameznih nenormalnih znakov za nevrološki in kognitivni izid v šolskem obdobju (7–9).

Razvoj slikovnih in nevrofizioloških metod je v zadnjem desetletju omogočil pomembna spoznanja o delovanju novorojenčkovih možganov ter izboljšal možnosti prepoznavanja možganske okvare oz. bolezni. Z razvojem bazične znanosti in genetike so se odprle poti za razumevanja etiologije in možnega zdravljenja. Naloga prihodnosti pa bo povezati oba spektra – klinično in bazično znanost v dobrobit bolnikov. V nadaljevanju opisujemo spoznanja o najpogostejših možganskih poškodbah donošenih in nedonošenih otrok skozi čas. Dodatno poudarjamo sodobni pogled na neonatalne konvulzije, ki so najbolj očiten znak motnje v delovanju OŽ pri novorojenčkih.

Možganska poškodba nedonošenčka

Razvoj ultrazvočne preiskave (UZ) sredi 70. let prejšnjega stoletja je omogočil prepoznavanje krvavitve v možganske prekate in možnega posledičnega

posthemoragičnega hidrocefalusa, kar sta bili tedaj najpogostejše prepoznani možganski poškodbi nedonošenčkov. Glede na obseg krvavitve se je razvila klasifikacija, ki velja še danes (10). Kasneje so z uporabo dodatnih akustičnih oken spoznali, da krvavitve v možganske prekate pogosto spremlja krvavitev v cerebelum (11). Čeprav so z UZ že kmalu diagnosticirali tudi najhujšo obliko okvare bele možganovine – klasično t. i. cistično obprekatno levkomalacijo (c-PVL), pa smo vpogled v različne oblike okvare bele možganovine pridobili šele z razvojem magnetno resonančnega slikanja (MRI) (12). Bazične raziskave so osvetlile dogajanje na celični ravni in intrinzično ranljivost preoligodendrocitov ter ranljivost nevronov, ki jih poškoduje ekscitotoksično delovanje prostih radikalov, ki se sproži ob procesih ishemije in vnetja. K nastanku okvare prispevajo tudi motnje v možganskem pretoku, ki jih generirajo različni lokalni in sistemski dejavniki, kot npr.: arterijski krvni tlak, nasičenost arterijske krvi s kisikom, vrednost hematokrita in vsebnost ogljikovega dioksida v krvi (13). Poleg že omenjene c-PVL (žariščne cistične ali mikroskopske nekroze) se poškodbe bele možganovine lahko kažejo kot difuzne nenekrotične spremembe, kar je danes najpogostejša oblika možganske okvare nedonošenčka; ocenjujejo, da je prisotna pri 50 % nedonošenčkov, rojenih pred 28. tednom gestacijske starosti (14). Pri tej obliki poškodbe bele možganovine je patofiziološko v ozadju poškodba premielinizirajočih oligodendrocitov z izrazito astrocitozo in mikrogliozo. Poškodba oligodendrocitov povzroči pomanjkanje diferenciranih oligodendrocitov ter hipomielinizacijo, kar zmanjša prostornino OŽ; UZ in MRI znaki, ki so posledica tega procesa, so predvsem tanek korpus kalosum, široka interhemisferična fisura in povečanje ekstracerebralnega prostora. Kljub vse boljšemu prepoznavanju tovrstne možganske okvare zaradi vse bolj zmožljivih MRI tehnologij, pa je še veliko možnosti za izboljšave v prihodnosti, saj obstajajo poročila o poškodbah v

določenih možganskih regijah, ki jih z današnjimi slikovnimi zmogljivostmi še ne zaznamo (14).

Danes se raziskovalci patofiziološkega dogajanja osredinjajo v koncept dismaturacije. Gre za paradigmo, da nezrelost na eni strani in akutno perinatalno dogajanje na drugi strani pripeljejo do motnje v razvoju možganov, ki traja še mesece in leta. Za tovrstno poškodbo sta predvsem občutljiva čelni in senčni reženj. Pomembno patogenetsko vlogo pri tem ima proces sistemskega vnetja pred rojstvom in po njem, ki se ne sproži le z okužbo, temveč z zunanjimi dejavniki, kot so prehrana, bolečina in številni drugi negativni dejavniki iz okolja (14).

Razumevanje nastanka možganske okvare nedonošenčka je seveda ključnega pomena za nevroprotekcijo. Preventivni ukrepi za zmanjševanje nihanj možganskega pretoka in za stabilnost žilja v zarodnem matriksu s prenatalnim vnosom glukokortikosteroidov so zaenkrat, kljub številnim poskusom z drugimi zdravili, edini učinkovit ukrep za zmanjševanje incidence krvavitve v prekate (15, 16). Ob že nastali krvavitvi pa danes potekajo klinične študije o učinkovitosti endoskopskega odstranjevanja krvnih strdkov in zdravljenju z mezenhimskimi matičnimi celicami (17). Z izboljšano perinatalno oskrbo se je znižala pojavnost cPVL, ki je danes prisotna pri manj kot 5 % nedonošenčkov z gestacijsko starostjo pod 32 tednov (14). Pri preprečevanju okvare bele možganovine so v prvi vrsti pomembni ukrepi za preprečevanje hipoksije, ishemije in vnetja. V kliničnih študijah so dokazali povezavo med dajanjem magnezijevega sulfata in zmanjšanim tveganjem za cerebralno paralizo, ne pa tudi z izboljšanim kognitivnim in funkcionalnim izidom v šolski dobi (18). Rekombinantni eritropoetin je v predkliničnih študijah pokazal dober nevroprotektivni učinek, ne pa tudi v 2 velikih randomiziranih študijah skrajno nedonošenih otrok (19). Poleg dodatnih raziskav o eritropoetinu (predvsem glede odmerkov in časovnice dajanja, ki v eksperimen-

talnih študijah kaže številne nevroprotektivne učinke, bo v prihodnosti treba presoditi tudi morebitno učinkovitost terapevtske hipotermije (TH) pri nedonošenčkih, vlogo melatonina, humanih amnionskih epitelnih celic, mezenhimskih matičnih celic, suplementacije z vitaminom D kot tudi učinkovitost zmanjševanja negativnih dejavnikov iz okolja in vpliv zmanjševanja bolečine in stresa pri nevroprotekciji možganske okvare nedonošenčka (18, 20).

Možganska poškodba pri donošnem novorojenčku

Pri donošnih novorojenčkih je obporna hipoksija/ishemija najpogostejši vzrok klinične slike neonatalne encefalopatije in razvojnonevroloških posledic v kasnejšem življenju. Kljub izboljšanju perinatalne oskrbe ocenjujejo, da je incidenca 1,5 na 1.000 živorojenih otrok v razvitih državah in 10–20 na 1.000 živorojenih otrok v državah v razvoju (21). Ob hipoksično-ishemični poškodbi nastanejo spremembe na fiziološki, celični in molekularni ravni, ki se klinično izrazijo z motnjami zavesti, dihanja, mišičnega tonusa in refleksov ter konvulzijami, dolgoročno pa z različno stopnjo gibalne oviranosti, epilepsijo, intelektualno manjzmožnostjo in vedenjskimi motnjami.

Zahvaljujoč raziskovalcem v preteklosti dodobra poznamo klinično sliko hipoksično-ishemične encefalopatije (HIE). Leta 1976 sta Sarnat in Sarnat objavila študijo o 21 novorojenčkih z encefalopatijo, ki je bila posledica dobro opredeljene epizode fetalnega distresa ali ocene po Apgarjevi 5 ali manj 5 minut po rojstvu. Spremljanje razvoja kliničnih in elektroencefalografskih (EEG) sprememb v času je bilo namenjeno opredeljevanju stopnje možganske okvare in napovedovanju izida. Avtorja sta opisala 3 stopnje encefalopatije, pri čemer sta jakost poškodbe opredelila s trajanjem posamezne stopnje (22). Njunjo delo je neprecenljiv temelj za razumevanje evolucije klinične izraznosti možganske

poškodbe pri donošnem novorojenčku in je aktualen še danes. V študijah, na podlagi katerih je bilo uvedeno zdravljenje s TH, so za prepoznavanje novorojenčkov s tveganjem za možgansko poškodbo uporabljali različne modifikacije njune klasifikacije (23). Čeprav so se v nadaljevanju razvili še drugi točkovni sistemi, npr. Thompsonov, Millerjev in drugi, pa zlasti v dobi razvoja nevroprotektivnega zdravljenja še vedno obstaja potreba po preprostem in validiranem presejalnem orodju, s katerim bi zgozdaj, hitro in zanesljivo v različnih okoljih prepoznali novorojenčke, ki potrebujejo nevroprotektivno zdravljenje (24–26).

Pri opredeljevanju stopnje nevrolške okvare, vključevanju v nevroprotektivne postopke in napovedovanju izida je pomembno vrednotenje elektroencefalografije, ki je bila vključena že v izhodiščno lestvico Sarnat in Sarnat. Klinična diagnoza neonatalnih konvulzij (NK) je namreč nezanesljiva. Tako je nadzorovanje možganskih funkcij s klasično ali amplitudno povprečeno elektroencefalografijo (aEEG) pomembno diagnostično orodje. Poleg tega se je izkazalo, da ima klasični EEG visoko, tj. 96-odstotno napovedno vrednost za izid, pri čemer so ključnega pomena napovedni dejavniki: osnovna bioelektrična aktivnost in njena evolucija ter breme paroksizmalne aktivnosti. Vztrajajoča 48-urna paroksizmalna aktivnost brez izboljšanja osnovne bioelektrične aktivnosti se je izkazala za zanesljiv kazalnik slabega izida (27).

Razvoj MRI je pomembno prispeval k razumevanju, kako se ob različni jakosti in trajanju hipoksično-ishemičnih dogodkov poškodujejo možgani in kakšna je napoved izida posameznih poškodb. Nevroslikovne metode so danes standard osnovne skrbi pri obravnavi novorojenčka s HIE. Medtem ko je ultrazvočna preiskava (UZ) možganov neinvazivno orodje predvsem za izključevanje nekaterih stanj, ki so podobna HIE, ter prenatalno nastalih poškodb, je MRI, ki vključuje difuzijsko obteženo slikanje, zlati standard za oceno možganske poškodbe in za

napoved izida. Ob konvencionalnih metodah MRI smo v zadnjem desetletju pričala neslutnemu razvoju nevroslikovnih metod, ki z veliko natančnostjo opredeljujejo mesto okvare in nudijo napoved izida. Današnja spoznanja kažejo da je blaga/zmerna HIE povezana predvsem z arterijskimi infarkti v območju t. i. »watershed« predelov, medtem ko so pri hudi obliki prizadeta predvsem globoka jedra sive možganovine, talamus in hipokampus (28).

Ključna ugotovitev, ki je utrla pot nevroprotektivnemu zdravljenju, je bilo spoznanje, da se obporodna možganska okvara razvija skozi čas: po začetnem prehodnem popravljanju oksidativnega metabolizma sledi aktiviranje poti do celične smrti ter po približno 4–8 urah sekundarno poslabšanje z odpovedjo oksidativnega metabolizma in končno celično smrtjo. Časovni zamik, ki vodi do dokončne okvare, predstavlja okno priložnosti za zdravljenje s TH. Terciarni mehanizmi okvare, ki potekajo mesece in leta po izhodiščni okvari, vključujejo predvsem motnje v uravnavanju imunskega odgovora in izgubo celične trofične podpore ter predstavljajo potencialno terapevtsko okno za novejša terapije (29).

Z uvedbo TH kot standarda zdravljenja se je v razvitih državah pomembno izboljšal izid pri novorojenčkih s HIE. Kljub temu pa ocenjujejo, da 30–50 % otrok z zmerno do hudo HIE umre oz. ima hude nevrološke posledice (21). Nedavne randomizirane kontrolirane študije kažejo, da se je kljub TH tveganje za neugoden izid sicer znižalo na 26 %, vendar predvsem zaradi znižanja umrljivosti, medtem ko tveganje za neugoden nevrološki izid ostaja enako (29). Obstaja torej potreba po razvijanju dodatnih farmakoloških in nefarmakoloških postopkov, s katerimi bi izboljšali izid obravnave pri teh otrocih. Ob dejstvu, da je hipoksično-ishemična možganska poškodba zelo kompleksen proces, v katerem se prepletajo genetski, epigenetski, presnovni, prenatalni in postnatalni dejavniki, je že jasno, da nevroprotekcija zgolj z enim

samim sredstvom ne bo učinkovita. V predkliničnih in kliničnih študijah tako raziskujejo številne možnosti, vendar zaenkrat ni jasno, ali le-te prinašajo dodatno korist ob TH. Čeprav k razvoju dolgoročnih nevroloških posledic najbolj odločilno prispevata primarna in sekundarna faza možganske okvare, pa novejša spoznanja kažejo, da so za zmanjševanje nevroloških posledic potrebna tudi nevroprotektivna sredstva z delovanjem v terciarni fazi. Trenutno potekajo klinične raziskave, v katerih proučujejo učinke eritropoetina, melatonin in matičnih celic ob TH (29).

Poleg potrebe po nevroprotektivnem zdravljenju je izziv za prihodnost tudi učinkovito zdravljenje NK. Z uvedbo aEEG se je izboljšalo prepoznavanje NK, kar je pomembno zlasti ob spoznanjih iz eksperimentalnih študij, ki kažejo, da paroksizmalna možganska aktivnost vodi v možgansko okvaro preko vpliva na nevrogenezo, z reorganizacijo sinaps in z okvaro dendritov pa vpliva na zmanjšane kognitivne sposobnosti (30). Po drugi strani pa študije kažejo, da je zdravljenje NK ob HIE pogosto neučinkovito; poročajo, da ima kar 40–60 % novorojenčkov konvulzije tudi po začetnem odmerku protiepileptičnega zdravila PEZ (31). Študije z dokazi o učinkovitosti in varnosti zdravljenja NK v sklopu HIE so redke: nedavno so dokazali, da je učinkovitost levetiracetama slabša od učinkovitosti fenobarbitala; obetajoči pa so bili rezultati zdravljenja z bumetamidom v majhni randomizirani kontrolirani študiji. To bo potrebno, zlasti z vidika možne toksičnosti, oceniti v večjih študijah (32). V prihodnosti vsekakor potrebujemo PEZ, ki bo delovalo usmerjeno na patofiziološke procese, ki sprožijo NK in bo delovalo, upoštevajoč dejavnike, kot so procesi ob HIE ter spremenjeni presnovi ob TH.

Neonatalne konvulzije

Neonatalne konvulzije so prepoznavali kot najpogostejši znak motnje v delovanju OŽ pri novorojenčkih. Klinična

prepoznavnost je temeljila na opisih nenadnega pojava abnormne motorične aktivnosti, drže telesa, avtonomne disfunkcije ali stereotipnega vedenja (33). Pogostost NK in posebnosti klinične slike so pojasnjevali z razumevanjem intrinzičnih lastnosti nezrelih možganov, ko ekscitacijski nevrotransmiterski sistemi prevladujejo nad inhibicijskimi, zato so novorojenčki v primerjavi z odraslimi dovzetnejši za epileptične napade ter omogočajo lažje razvijanje in širjenje epileptičnega napada (34).

Z video EEG, ki je zlati standard pri diagnosticiranju NK se je pokazalo, da so napadi, prepoznani samo na podlagi klinične slike, vodijo ali do precenjevanja ali pa podcenjevanja pojavnosti NK. NK se namreč lahko pojavljajo samo v obliki napadov, zaznanih z EEG. Po drugi strani pa ima novorojenček lahko motorične nehotene gibe ali avtomatične in avtonomne pojave, ki pa niso konvulzije (35, 36). Pri mednarodni ligi proti epilepsiji (ILAE) obstaja delovna skupina za NK, katere delo zrcali razumevanje semiologije NK, povezavo le-te z EEG vzorci in etiologijo skozi čas; zadnja klasifikacija NK poudarja pomen EEG pri postavitvi diagnoze NK: klinični znaki lahko spremljajo EEG paroksizem ali pa tudi ne – samo klinične paroksizmalne dogodke brez sočasnih EEG izbohov zadnja različica izključuje kot NK (37, 38). Pomen EEG pri obravnavi novorojenčka s sumom na NK je botroval razmahu nenehnega nadziranja možganskih funkcij z metodo aEEG (39, 40–42). Čeprav ima številne prednosti predvsem v luči enostavnosti uporabe in interpretacije, pa se je pri uporabi potrebno zavedati, da pa ta preiskava lahko tudi ne zazna kratkotrajnih in žariščnih napadov in napadov, ki so povezani z nizkoamplitudnimi EEG vzorci. Ti pa so pogosto prisotni predvsem pri nedonošenih otrocih (43). Algoritmi avtomatičnega zaznavanja EEG napadov imajo potencial, da bodo v prihodnosti olajšali številne dileme, ki nastajajo pri diagnosticiranju in terapevtskem nadzoru NK, vendar so,

preden se bodo splošno uporabljali v klinični praksi, potrebne številne izboljšave (44).

NK večinoma imajo zaznavne simptome, najpogostejši vzrok pa je HIE (45). Prav pri opredelitvi etiologije NK pa smo v zadnjih desetletjih doživeli največji napredek. Čeprav se večina NK pojavlja ob akutni možganski poškodbi, pa ocenjujejo, da je pri 13 % NK v ozadju neonatalna epilepsija z genetskim vzrokom, in sicer v sklopu motenj razvoja možganske skorje, presnovnih bolezni ali motenj v delovanju možganske skorje, a brez sočasnih presnovnih bolezni ali makroskopskih sprememb v možganski skorji (t. i. celularna epilepsija). Slednjo obliko neonatalne epilepsije je predstavila naša raziskava. V skupini 112 novorojenčkov z NK je bila diagnosticirana pri 6 % otrok (46).

Zgodnja prepoznavna specifičnih fenotipov, v sklopu katerih se pojavljajo NK, in čimprejšnje usmerjeno genetsko testiranje, pomenita korak naprej pri razvoju personalizirane medicine in tarčnega zdravljenja. Primer za to je npr. uporaba karbamazepina pri epilepsijah, povezanih z mutacijo KCNQ2 (47, 48). Danes pa v terapevtskem pristopu k NK velja naslednji pristop. Koli kor ni suma na kanalčkopatijo oz. le-ta ni potrjena, v prvi liniji zdravljenja, in sicer ne glede na etiologijo, uporabimo fenobarbital, v drugi liniji pa fenitoin, levetiracetam, midazolam ali lidokain (49, 50).

Zaključek

Neonatalna oskrba, ki se osredinja na možgane (*angl.* brain focused care), bo v prihodnosti za uspešno zdravljenje posameznega bolnika še bolj kot danes zahtevala povezovanje strokovnjakov različnih bazičnih in kliničnih znanosti. Fetalna nevrologija bo z razvojem diagnostičnih in terapevtskih zmogljivosti še naprej premikala meje prepoznavanja in zdravljenja bolezni v

prenatalno obdobje. Naloga klinične medicine v prihodnosti ne bo le nenehna skrb za fiziološko stabilnost nezrelega ali bolnega novorojenčka, temveč tudi natančno prepoznavanje fenotipskega izražanja genetskih bolezni, ki jih odkrivajo nove tehnologije. Razvoj na področju biokemije, nevrobiologije in genetike bo tudi v prihodnosti zanesljivo prispeval k razumevanju patofizioloških mehanizmov bolezni, podal odgovore o načinih nevroprotekcije in odpiral pot razvoju tarčnega personaliziranega zdravljenja. Ob vseh vznemirljivih diagnostičnih in terapevtskih zmogljivostih pa tudi v prihodnosti nikoli ne smemo pozabiti na moč in modrost klinične medicine, ki edina omogoča trezno uporabo novih spoznanj v bolnikovo korist.

Literatura

1. Thomas A, Saint-Anne Dargassies S. Études neurologiques sur le nouveau-né et le jeune nourrisson. Paris: Masson;1952.
2. Walusinski O, André-Thomas (1867–1963), Initiator of Neonatal Neurology. Eur Neurol 2023; 86(5): 350–62.
3. Saint-Anne-Dargassies S. La maturation neurologique du prématuré. Soc F de Neurologie. Jubilé du docteur André-Thomas. Paris: Masson;1955.
4. Amiel-Tison C. Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40weeks corrected age. Pediatr Neurol 2002; 27: 196–212.
5. Dubowitz LMS, Dubowitz V, Mercuri E. The Neurological assessment of the preterm & fullterm infant. Clinics in Developmental Medicine. London: Mac Keith Press; 1999.
6. Prechtl HFR: General movement assessment as a method of developmental neurology: new paradigms and their consequences. Dev Med Child Neurol 2001; 43: 836–42.
7. Sustersic B, Paro-Panjan D. Assessment of general movements in relation to neurologic signs at age two years. Pediatr Neurol. 2008 Aug; 39(2):108–12.
8. Sustersic B, Sustar K, Paro-Panjan D. General movements of preterm infants in relation to their motor competence between 5 and 6 years. Eur J Paediatr Neurol. 2012 Nov; 16(6): 724–9.
9. Kodric J, Sustersic B, Paro-Panjan D. Psychosocial functioning in adolescents: results according to Amiel-Tison neurological assessment of preterm infants. Dev Neurorehabil 2019; 22(1): 47–52.
10. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr 1978; 92(4): 529–34.
11. Limperopoulos C, Benson CB, Bassan H, Disalvo DN, Kinnamon DD, Moore M, et al. Cerebellar hemorrhage in the preterm infant: ultrasonographic findings and risk factors. Pediatrics 2005; 116(3): 717–24.

12. Setänen S, Haataja L, Parkkola R, Lind A, Lehtonen L. Predictive value of neonatal brain MRI on the neurodevelopmental outcome of preterm infants by 5 years of age. Acta Paediatr 2013; 102(5): 492–7.
13. Ophelders DRMG, Gussenhoven R, Klein L, Jellema RK, Westerlaken RJJ, Hutten MC. Preterm Brain Injury, Antenatal Triggers, and Therapeutics: Timing Is Key. Cells 2020; 9(8): 1871.
14. Inder TE, Volpe JJ. Defining the neurologic consequences of preterm birth. N Eng J Med 2023; 389(5): 441–53.
15. Deger J, Goethe EA, Lo Presti MA, Lam S. Intraventricular Hemorrhage in premature infants: a historical review. World Neurosurg 2021; 153: 2125.
16. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst rev 2017; 3(3):CD004454.
17. Ballabh P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. Clin Perinatol 2014; 41(1): 47–67.
18. Yates N, Gunn JA, Bennet L, Dhillon SK, Davidson JO. Preventing Brain Injury in the Preterm Infant—Current Controversies and Potential Therapies. Int J Mol Sci 2021; 22(4): 1671.
19. Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, Mayock DE, Courtney SE, Robinson T. A randomized trial of erythropoietin for neuroprotection in preterm infants. N Eng J Med 2020; 382: 233–43.
20. Herrera TI, Edwards L, Malcolm WF, Smith PB, Fisher KA, Pizoli C, Gustafson KE, Goldstein RF, Cotten CM, Goldberg RN et al. Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. Early Hum Dev 2018; 125: 1–7.
21. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S, et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. Acta Neurol Belg 2020; 120: 277–88.
22. Sarnat HB & Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol 1976; 33, 696–705.
23. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2013, CD003311 (2013).
24. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteni CF, Malan AF. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. Acta Paediatr 1997; 86: 757–61.
25. Miller SP, Latal B, Clark H, Barnwell A, Glidden D, Barkovich AJ, Ferriero DM, Partridge JC. Clinical signs predict 30-month neurodevelopmental outcome after neonatal encephalopathy. Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 93–9.
26. Mrelashvili A, Russ JB, Ferriero DM, Courtney JW. The Sarnat Score for Neonatal Encephalopathy: Looking Back and Moving Forward. Pediatr Res 2020; 88(6): 824–5.
27. Bourel-Ponchel E, Querne L, Flamein F, Ghosline-Ramadan G, Wallois F, Lamblin MD. The prognostic value of neonatal conventional-EEG monitoring in hypoxic-ischemic encephalopathy during therapeutic hypothermia. Dev Med Child Neurol 2023; 65(1): 58–66.
28. Bobba PS, Malhotra A, Sheth KN, Taylor SN, Ment LR, Payabvash S. Brain injury patterns in hypoxic ischemic encephalopathy of term neonates. J Neuroimaging 2023; 33(1): 979–84.
29. Molloy EJ, El-Dib M, Juul SA, Benders M, Gonzales F, Bearer C. Neuroprotective therapies in the NICU in term infants: present and future Pediatr Res 2023; 93(7): 1819–27.

30. Holmes GL. The long-term effects of neonatal seizures. *Clin Perinatol* 2009; 36: 901–14.
31. Glass HC, Shellhas RA, Wusthoff CS, Chang T, Abend NS, Chu JC, et al. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2016;174: 98–103.e101.
32. Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, Nespeca M, Gold JJ, Rasmussen M, et al. Levetiracetam versus phenobarbital for neonatal seizures: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2020; 145 (6): e20193182.
33. Volpe JJ Neonatal seizures. In: Volpe JJ, ed. *Neonatal Neurology*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008: 203–44.
34. Holmes GL Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic. *Epilepsia* 1997; 38: 12–30.
35. Volpe JJ Neonatal seizures: current concepts and revised classification. *Pediatrics* 1989; 84: 422–8.
36. Scher MS. Controversies regarding neonatal seizure recognition. *Epileptic Disord* 2002; 4: 139–58.
37. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987; 37:1837–44.
38. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the the ILAE Task force on Neonatal Seizures. *Epilepsia* 2021; 62(3): 615–28.
39. Mizrahi EM, Hrachovy RA, Kellaway P. *Neonatal Electroencephalography*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
40. de Vries LS, Toet MC Amplitude integrated electroencephalography in the full-term newborn. *Clin Perinatol* 2006; 33: 619–32.
41. Shellhaas RA, Soaita AI, Clancy RR Sensitivity of amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. *Pediatrics* 2007;120: 770–7.
42. Neubauer D, Osredkar D, Paro-Panjan D, Škofljanec A, Derganc M. Recording conventional and amplitude-integrated EEG in neonatal intensive care unit. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15(5): 405–16.
43. Pisani F, Spagnoli C. Acute symptomatic seizures in preterm neonates: etiologies and treatment. *Semin fetal Neonatal Med* 2018; 23: 191–96.
44. Mathieson SR, Stevenson NJ, Low E, Marnane WP, Rennie JM, Temko A et al. Validation of an automatic seizure detection for term neonates. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 156–68.
45. Soltirovska-Salamon A, Neubauer D, Petrovcic A, Paro-Panjan D. Risk factors and scoring system as a prognostic tool for epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2014; 50(1): 77–84.
46. Panjan M, Paro-Panjan D, Soltirovska Šlamon A. Genetic cellular epilepsy: Clues to diagnosing newborns with neonatal seizures. *Seizure* 2021; 92: 68–75.
47. Ziobro JM, Eschbach K, Shellhaas RA. Novel therapeutics for neonatal seizures. *Neurotherapeutics* 2021; 18(3): 1564–81.
48. Cornet MC, Sands TT, Cilio MR. Neonatal epilepsies: clinical management. *Seminars in Fet & Neon Med* 2018; 23(3): 204–12.
49. Neubauer D, Soltirovska Salamon A, Osredkar D, Paro Panjan D. Treatment of refractory neonatal seizures. *Research and Reports in Neonatology* 2014; 4: 7–29.
50. Pressler RM, Abend NS, Auvin S, Boylan G, Brigo F et al. Treatment of seizures in the neonates: Guidelines and consensus-based recommendations-special report from ILAE task force on neonatal seizures. *Epilepsia* 2023; 64(10): 2550–70.

prof. dr. Darja Paro Panjan, dr. med.
 (kontaktna oseba / *contact person*)
 Klinični oddelek za neonatologijo
 Pediatrična klinika
 Univerzitetni klinični center Ljubljana in
 Katedra za pediatrijo
 Medicinska fakulteta
 Univerza v Ljubljani
 e-naslov: darja.paro@kclj.si

prispelo / *received*: 25. 4. 2024
 sprejeto / *accepted*: 10. 5. 2024

Paro Panjan D. Neonatalna nevrologija: preteklost, sedanjost in prihodnost. *Slov Pediatr* 2024; 31(3): 104–109. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2024-3-01>.