

Mentalni ishod prematurusa

Lasić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:107493>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ivana Lasić

MENTALNI ISHOD PREMATURUSA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ivana Lasić

MENTALNI ISHOD PREMATURUSA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: doc.dr.sc. Iva Bilić Čače, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____, u/na _____, pred
povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Ana Milardović, dr.med.
2. doc.dr.sc. Kristina Lah Tomulić, dr.med.
3. doc.dr.sc. Ana Bosak Veršić, dr.med.

Rad sadrži _43_ stranice, _1_ sliku, _4_ tablice, _67_ literaturnih navoda.

Zahvala

Prije svega, zahvaljujem se svojoj mentorici, doc. dr. sc. Ivi Bilić Čače dr. med. na pozitivnom pristupu, dostupnosti, strpljenju i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Željela bih se zahvaliti i svojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci i ljubavi koju su mi pružali.

Hvala i prijateljima, bez kojih moje školovanje ne bi bilo tako lijepo i zabavno.

I na kraju, jedna je majka, a najveću zahvalnost iskazujem upravo njoj, jer je uvijek bila tu za mene, od mog rođenja u 29+3 GA do danas i bez koje ovo ne bi bilo moguće

Sadržaj rada

| | | |
|-------|--|----|
| 1. | Uvod | 1 |
| 2. | Svrha rada | 2 |
| 3. | Prematuritet..... | 3 |
| 3.1 | Definicija..... | 3 |
| 3.2 | Etiologija i epidemiologija | 5 |
| 3.3 | Mortalitet..... | 6 |
| 4. | Mentalni poremećaj, poremećaji ponašanja i neurorazvojni poremećaji | 8 |
| 5. | Neurorazvojni poremećaji prematurusa | 9 |
| 5.1 | Poremećaji intelektualnog razvoja..... | 11 |
| 5.1.1 | Definicija..... | 11 |
| 5.1.2 | Prematurusi i intelektualne teškoće | 11 |
| 5.2 | Poremećaji iz autističnog spektra | 14 |
| 5.2.1 | Definicija..... | 14 |
| 5.2.2 | Poremećaj autističnog spektra kod prematurusa | 15 |
| 5.3 | Poremećaji učenja | 16 |
| 5.3.1 | Definicija..... | 16 |
| 5.3.2 | Poremećaj učenja kod prematurusa i problemi u školi | 17 |
| 5.4 | Poremećaji motoričke koordinacije | 18 |
| 5.4.1 | Definicija..... | 18 |
| 5.4.2 | Poremećaji motoričke koordinacije kod prematurusa | 18 |
| 5.4.3 | Cerebralna paraliza | 19 |
| 5.5 | Poremećaji sa deficitom pažnje i hiperaktivnošću | 20 |
| 5.5.1 | Definicija..... | 20 |
| 5.5.2 | Poremećaji sa deficitom pažnje i hiperaktivnošću kod prematurusa | 21 |
| 6. | Ostali mentalni poremećaji | 23 |
| 7. | Rehabilitacija/nadzor prematurusa kod neurorazvojnih poremećaja | 26 |
| 7.1 | Djeca s rizikom neurorazvojnih poremećaja | 26 |
| 7.2 | Rehabilitacija/nadzor djece s rizikom ili neurorazvojnim poremećajima..... | 26 |
| 8. | Rasprava | 28 |

| | |
|--------------------|----|
| 9. Zaključak | 30 |
| Sažetak..... | 31 |
| Summary..... | 32 |
| Literatura | 33 |
| Životopis..... | 43 |

Popis skraćenica i akronima

1. ADHD - poremećaj deficita pažnje i hiperaktivnost
2. LPT - kasno prijevremeno rođena nedonoščad
3. MPT - umjereno prijevremeno rođena nedonoščad
4. EPT - ekstremno prijevremeno rođena nedonoščad
5. LBW- niska rodna masa
6. VLBW- vrlo niska rodna masa
7. GA - gestacijska dob
8. IQ - kvocijent inteligencije
9. ASD - poremećaj iz spektra autizma
10. MKB/ICD - međunarodna klasifikacija bolesti
11. WHO - Svjetska zdravstvena organizacija
12. VPT - vrlo prijevremeno rođena nedonoščad
13. ELBW - ekstremno niska rodna masa
14. CP - Cerebralna paraliza
15. GM - germinativni matriks
16. IVH - intraventrikularno krvarenje
17. PL - parenhimalne lezije
18. VE - ventrikularno proširenje
19. ADHD – IA - pretežno nepažljiv tip ADHD-a
20. ADHD- HI- pretežno hiperaktivni/impulzivni tip ADHD-a
21. ADHD-C- kombinirani ADHD

1. Uvod

Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije iz 2018. godine godišnje se u svijetu prijevremeno rađa oko 15 milijuna novorođenčadi, odnosno više od 10% ukupnih poroda, od čega oko 1 milijun djece umire. (2) Postotak prijevremeno rođene djece varira od 5% do 18%. (2) Prematuritet i njegove posljedice čine vodeći uzrok smrtnosti djece mlađe od 5 godina. Napretkom medicine, primarno u jedinicama neonatalne intenzivne njege posljednjih nekoliko desetljeća povećale su se šanse za preživljenje, i smanjio se morbiditet prijevremeno rođene djece (52) Ovo se primarno odnosi na razvijene zemlje gdje se stopa preživljenja djece rođene prije 28. tjedna trudnoće kreće oko 90%, dok je u nekim nerazvijenim zemljama na razini tek oko 10%. (3, 4) Nažalost, veliki broj prerano rođene djece, pogotovo ako se radi o nedonoščadi niske tjelesne mase i/ili smanjene gestacijske dobi, ima povećan rizik za komplikacije. Velik je broj studija koji prati kratkoročne komplikacije prematuriteta koje se obično otkrivaju i liječe u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi. (1) Nešto je manje studija koje prate dugoročne ishode prematuriteta, a pogotovo one koje se bave mentalnim zdravljem i neurorazvojnim poteškoćama koji se očituju tek kasnije u razvoju djeteta i često se ne dovode u korelaciju s prematuritetom. Većina njih utvrdila je da je prijevremeni porod značajan čimbenik rizika za razvoj nekih neurorazvojnih i mentalnih poremećaja u odrasloj životnoj dobi. (1) Sve je veća populacija nedonoščadi koji su danas djeca, adolescenti ili mlade odrasle osobe, a njihova kvaliteta života i neurorazvojni ishodi važne su teme interesa.

2. Svrha rada

Svrha ovoga rada je prikazati mentalne ishode prematuriteta te ukazati na povezanost prijevremenog rođenja s potencijalnim razvojem mentalnih poremećaja, poremećaja ponašanja i neurorazvojnih poremećaja.

3. Prematuritet

3.1 Definicija

Gestacija je vremenski period između začeća i rođenja, a gestacijska dob (*engl. gestational age, GA*) je termin koji označava vremenski period od prvog dana posljednjeg menstrualnog ciklusa žene do poroda. Ovisno o gestacijskoj dobi, novorođenčad klasificiramo u preterminsku ili nedonošenu, terminsku ili donošenu te postterminsku ili prenešenu. (46,47)

Tablica 1. Klasifikacija novorođenčadi temeljem gestacijske dobi

| | |
|-----------------------------|-----------------|
| Preterminsko ili nedonošeno | < 37. tjedna |
| Terminsko ili donošeno | 37.- 42. tjedan |
| Postterminsko ili prenešeno | > 42. tjedna |

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (*engl. World Health Organization, WHO*) prematuritet je rođenje prije 37. tjedna ili 259. dana gestacije. (2) Na temelju gestacijske dobi prematuritet dijelimo u četiri potkategorije: kasno (*engl. late preterm, LPT*), umjereno (*engl. moderate preterm, MPT*), vrlo (*engl. very preterm, VPT*) i ekstremno (*engl. extremely preterm, EPT*) prijevremeno rođena novorođenčad. (47)

Tablica 2. Klasifikacija nedonoščadi temeljem gestacijske dobi

| | |
|---|-----------------|
| Terminologija prijevremeno rođene novorođenčadi | Gestacijska dob |
| Kasno prijevremeno rođena novorođenčad | 34.-36. tjedan |

| | |
|---|----------------|
| Umjereno prijevremeno rođena novorođenčad | 32.-33. tjedan |
| Vrlo prijevremeno rođena novorođenčad | 28.-31. tjedan |
| Ekstremno prijevremeno rođena novorođenčad | < 28. tjedna |

Osim gestacijske dobi, za procjenu zrelosti ploda uzimamo u obzir i porođajnu masu. Nedonošče je obično manje mase od donošenog novorođenčeta. Prema tjelesnoj masi prilikom rođenja nedonoščad dijelimo u tri potkategorije : < 1000 g: ekstremno niska rodna tjelesna masa (*engl. „ extremely low birth weight“ , ELBW*), 1000 do 1499 g: vrlo niska rodna tjelesna masa (*engl. "very low birth weight" , VLBW*), 1500 do 2500 g: niska rodna tjelesna masa (*engl. „low birth weight“ , LBW*). (48, 49)

Tablica 3. Klasifikacija nedonoščadi temeljem rodne mase

| | |
|----------------------------|---------------|
| Niska rodna masa | 1500 – 2500 g |
| Vrlo niska rodna masa | 1000 – 1499 g |
| Ekstremno niska rodna masa | <1000 g |

Ove pojmove treba razlikovati od distrofične ili hipotrofične novorođenčadi kojima je uzrok smanjene rodne tjelesne mase sporiji intrauterini rast te je njihova masa pri rođenju manja od očekivane s obzirom na GA. Novorođenčad, neovisno o terminu poroda, kojima je rodna masa manja od 2500 grama svrstavamo u zajedničku skupinu „novorođenčad malene rodne mase“ zbog mnoštva zajedničkih karakteristika. (46)

3.2 Etiologija i epidemiologija

Prijevremeni porod može se klasificirati kao spontani prijevremeni porod i medicinski inducirani prijevremeni porod. (53) Otprilike dvije trećine prijevremenih poroda nastupaju spontano. (1, 53) U stanjima kao što su višeplodna trudnoća s komplikacijama, preeklampsija, placenta previa, placenta accreta i prijevremeno prsnuce plodovih ovoja preporučuje se kasni prijevremeni porod. (1,54) U slučaju ozbiljnih komplikacija majke i/ili fetusa liječenju se pristupa individualno, a trudnoća se može dovršiti i prije 32. tjedna trudnoće. S druge strane, spontani prijevremeni porod može, ali ne mora imati neposredni okidač. (54) Najčešći uzroci koji dovode do spontanog prijevremenog porođaja su preuranjeni trudovi, infektivne i upalne bolesti u trudnoći, abrupcija posteljice itd. (4, 50)

Za više od 50% pojedinačnih slučajeva nedonošenosti i rođenja novorođenčeta male rodne mase uzrok nije poznat, međutim postoje brojni čimbenici rizika koje dovodimo u vezu s nedonošenosti (46) :

- Opstetrička povijest
 - prethodni prijevremeni porodi
 - prethodne višepodne trudnoće
 - prethodni pobačaji
- Faktori povezani s trudnoćom
 - in vitro oplodnja
 - neliječene infekcije
 - višepodne trudnoća
 - dob trudnice (dob majke je manja od 16 godina ili veća od 35 godina)
 - preeklampsija
 - akutne ili kronične bolesti trudnice
 - fetalne anomalije i malformacije

(1, 46)

- Socioekonomski uzroci
 - slabije obrazovanje
 - niža društvena klasa
 - niži prihodi
 - neoženjeni bračni status
 - crna rasa

(55,56)

Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije iz 2014. godine stopa prematuriteta u svijetu bila je 10,6%, odnosno rođeno je 14,84 milijuna nedonoščadi na ukupno 139,95 milijuna novorođene djece. (2, 3) Više od 60% od ukupnog broja nedonoščadi rođeno je u Aziji i sub-Saharskoj Africi.(23) Postotak rođenih nedonoščadi varira od 8,7% u državama Europske unije do 13,4% u Sjevernoj Africi. (5) U Republici Hrvatskoj 2020. godine rođeno je 36.310 djece od čega je 36.166 živorođenih, a 144 mrtvorodenih. Promatrajući rodnu masu, 2020. godine 94,8% živorođene djece težilo je više od 2500 grama što je direktan pokazatelj da Hrvatska prema statistikama ne odstupa od zapadnoeuropskih i post tranzicijskih zemalja. (6)

3.3 Mortalitet

Prematurusi, u usporedbi s donošenom novorođenčadi, imaju veći mortalitet u novorođenačkoj (razdoblje od rođenja do navršenih 28 dana života) i dojenačkoj (razdoblje od rođenja do kraja prve godine života) dobi. Stopa mortaliteta raste proporcionalno smanjenjem gestacijske dobi i porođajne mase. (1)

Komplikacije prematuriteta također su i vodeći uzrok smrti djece mlađe od 5 godina, a čine 16% ukupnog mortaliteta i 35% novorođenačkog mortaliteta. Prijevremeni porod čimbenik je rizika u više od 50% svih neonatalnih smrti. (57) Prijevremeni porod može rezultirati nizom

dugoročnih komplikacija kod preživjelih, pri čemu učestalost i ozbiljnost štetnih ishoda rastu sa smanjenjem gestacijske dobi i smanjenjem neonatalne i pedijatrijske skrbi. (9)

4. Mentalni poremećaj, poremećaji ponašanja i neurorazvojni poremećaji

2018. Svjetska zdravstvena organizacija izradila je jedanaestu reviziju međunarodne klasifikacije bolesti (*engl. International Classification of Diseases, MKB-11/ICD-11*) čime je značajno poboljšana verzija MKB-10 koja je u upotrebi od 1992. godine. Primjena je započela početkom 2022.

MKB-11 donosi velike promjene u grupi „06. *Mentalni poremećaji, poremećaji ponašanja i neurorazvojni poremećaji*“. ICD-11 prvi puta uvodi dijagnostičku grupu Neurorazvojni poremećaji u koju je uključen širok spektar poteškoća i oštećenja u razvoju kognitivnih i/ili motoričkih funkcija kao što su:

- poremećaji intelektualnog razvoja,
- poremećaji govora ili jezika,
- poremećaj iz spektra autizma,
- poremećaji učenja,
- poremećaji motoričke koordinacije,
- poremećaj sa deficitom pažnje i hiperaktivnošću,
- poremećaj sa stereotipnim pokretima,
- poremećaj sa tikovima
- i drugi specifični neurorazvojni poremećaji

(32)

5. Neurorazvojni poremećaji prematurusa

Napredak u opstetričkoj i neonatalnoj skrbi rezultirao je poboljšanom stopom preživljavanja prematurusa. Rezultati mnogih studija utvrdile su značajnu prevalenciju širokog spektra neurorazvojnih oštećenja kod prijevremeno rođene djece. (1) Nedonoščad, posebno ona rođena <32 GA, izložena su visokom riziku od perinatalne ozljede mozga zbog specifične vaskularne i stanične ranjivosti fetalnog mozga. (58)

Neke su studije utvrdile značajnu razliku neurorazvojnih poremećaja u mlađoj životnoj dobi između prematurusa i terminski rođene novorođenčadi, koja se s vremenom smanjuje i u mladoj odrasloj životnoj dobi u potpunosti iščezava. (1) Spektar neurorazvojnih i senzomotoričkih oštećenja uključuju cerebralnu paralizu, mentalnu retardaciju, oštećenja vida i sluha, probleme povezane s vestibularnom ravnotežom te suptilnije poremećaje središnjeg živčanog sustava. (1) Ove disfunkcije uključuju probleme povezane s jezičnim, kognitivnim, osjetilnim i motoričkim razvojem, poteškoće u učenju, poremećaj pažnje i hiperaktivnosti, manje neuromotorne disfunkcije ili razvojne poremećaje koordinacije, probleme u ponašanju i socijalno-emocionalne poteškoće. (1) Moguće je da će nedonošče, u usporedbi s terminskim djetetom, imati niži kvocijent inteligencije i pokazivati lošije rezultate u školi. (1)

U studiji iz 1995., u Ujedinjenom Kraljevstvu i Irskoj, uspoređivali su 219 djece rođene prije 26. tjedna gestacije i 153 terminski rođenih vršnjaka. Roditelji su ispunjavali upitnik socijalne komunikacije za procjenu simptoma autističnog spektra, a dijagnoza se postavljala psihijatrijskom procjenom. Ekstremno prijevremeno rođena djeca imala su značajno više rezultate na upitniku od terminski rođene djece (standardizirana razlika aritmetičkih sredina od 4,6 bodova), a poremećaj iz spektra autizma dijagnosticiran je ukupno 16 (8%) prijevremeno rođene djece, za razliku od kontrolne skupine u kojoj je prevalencija bila 0%. (27).

Tablica 4. Koleracije ASD dijagnoza kod EPT i VPT prematurusa u 11. godini života;
preuzeto iz <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20056232/> (27)

| Karakteristike prematurusa | Bez dijagnoze poremećaja iz spektra autizma u (ukupno 185 prematurusa) | Dijagnoza poremećaja iz spektra autizma (ukupno 16 prematurusa) |
|---|--|---|
| Gestacija <25 tjedana | 76 (41%) | 8 (50%) |
| Potrebe za dodatnom specijaliziranom edukacijom | 107 (59%) | 16 (100%) |
| | Prosjek (standardna devijacija) | Prosjek (standardna devijacija) |
| Standardizirani rezultat čitanja | 82 (20) | 68 (21) |
| Standardizirani rezultat u matematici | 73 (21) | 54 (15) |
| Kvocijent inteligencije | 85 (17) | 71 (18) |

U tablici možemo uočiti da, neovisno o prisutnosti poremećaja iz autističnog spektra, velika većina djece imala je problema s nižom inteligencijom, čitanjem, matematikom, a većina je zahtijevala dodatnu specijaliziranu edukaciju. Logično je da je u djece kojima je

dijagnosticiran poremećaj iz spektra autizma ova problematika bila više izražena, ali to ne umanjuje činjenicu da je prematuritet rizičan čimbenik za gore navedeno (27).

5.1 Poremećaji intelektualnog razvoja

5.1.1 Definicija

ICD-11 grupu *Poremećaji intelektualnog razvoja* definira kao „skupinu etiološki različitih stanja koja nastaju tijekom razvojnog razdoblja karakteriziranu značajno ispodprosječnim intelektualnim funkcioniranjem i adaptivnim ponašanjem koji su otprilike dvije ili više standardnih devijacija ispod prosjeka (otprilike manje od 2,3 percentila), na temelju odgovarajućeg normiranih, individualiziranih i standardiziranih testova.“ (32)

Kognitivne sposobnosti mentalni su procesi koji podrazumijevaju svijest, percepciju i razumijevanje ideja, odnosno uključuju procese primanja i obrađivanja informacija. Dijelimo ih na niže i na više kognitivne sposobnosti. Osnovne, niže kognitivne sposobnosti su automatizirane, a u njih spadaju pažnja, percepcija i pamćenje. S druge strane, više kognitivne sposobnosti su kompleksnije, pod utjecajem svjesne kontrole, a uključuju jezik, govor, planiranje i donošenje odluka. (28)

Za uspostavu dijagnoze poremećaja intelektualnog razvoja osim standardnih testova koji procjenjuju kognitivne sposobnosti i kvocijent inteligencije potrebno je utvrditi i odstupanje u adaptivnim vještinama (naučene vještine potrebne za svakodnevno funkcioniranje pojedinca). Razlikujemo konceptualne (čitanje, pisanje, računanje..), socijalne (međuljudski odnosi, poštivanje pravila, zakona..) i praktične (briga o sebi, briga o zdravlju, korištenje novca, korištenje kućanskih uređaja..). (1)

5.1.2 Prematurusi i intelektualne teškoće

Neuroanatomski, mozak prematurusa u trenutku rođenja je manji od mozga terminskog novorođenčeta, a posebice frontalni i temporalni režanj te hipokampus. (8) Frontalni režanj

odgovoran je za planiranje, komunikaciju, razmišljanje, koncentraciju za izvršenje određenog složenog zadatka, organizaciju i kontrolu emocija. (59) Neadekvatan razvoj mozga može rezultirati određenom problematikom u nabrojanim funkcijama, tim više što se prematurusi dodatno suočavaju s emocionalnim poteškoćama i stresovima zbog separacije od majke i boravka u inkubatoru.(60) Nadalje, plastičnost mozga najviše je izražena u periodu između 6. mjeseca u trudnoći i 8.mjeseca nakon rođenja, a ukoliko je dijete provelo određeni period u jedinici intenzivne njege u inkubatoru, bez majke, vjerojatnost za ostvarivanje potencijala plastičnosti mozga kao ključnog faktora za adekvatan razvoj mozga prematurusa, uvelike opada. (10)

5.1.2.1 Kognitivne sposobnosti

Kognitivne procjene vrlo male dojenčadi teško je odrediti, ali sazrijevanjem djeteta, verbalni i apstraktni kognitivni procesi postaju lakši za ocjenjivanje, a rezultati preciznije odražavaju njihove sposobnosti. Prijevremeno rođena djeca bez neuroloških oštećenja pokazuju niže prosječne srednje rezultate kognitivnih testova (31, 37). Prematurusi s malom rodnom masom, međutim s normalnim kvocijentom inteligencije, imaju više problema s pažnjom, izvršnim funkcijama (organizacija i planiranje), pamćenjem, jezikom, poteškoćama u učenju te prostornim vještinama u odnosu na kontrolne skupine koje su rođene s normalnom porođajnom masom (15, 19)

Neupitno je da je smanjena gestacijska dob čimbenik rizika za razvoj intelektualnih poteškoća i smanjenih kognitivnih funkcija, međutim bitno je procijeniti hoće li s djetetovim razvojem doći do poboljšanja. (21,22) U studiji u kojoj je promatrano 200 djece s porođajnom masom manjom od 1000 grama primijećeno je znatno poboljšanje kognitivnih funkcija u u dobi od 20 mjeseci i 8 godina starosti. Udio djece sa smanjenim kognitivnim funkcijama smanjio se s 39% u dobi od 20 mjeseci na 16% u dobi od 8 godina. (11) Ment i suradnici 2003. izvijestili su o boljim rezultatima na testovima vokabulara kod 45% djece s porođajnom masom manjom

od 1500 grama u vremenskom odmaku od 60 mjeseci, s prvim testiranjem obavljenim u dobi od 36 mjeseci te drugim u dobi od 96 mjeseci. (13)

5.1.2.2 *Inteligencija*

Obzirom da je inteligencija relativno apstraktan pojam i podrazumijeva skup mentalnih karakteristika pojedinca te ovisi o puno faktora, teško ju je definirati, a do sada ne postoji univerzalna definicija. (61) Inteligencija je kombinacija više kognitivnih procesa, uključujući pamćenje, apstraktno razmišljanje, složenu jezičnu obradu, vizualnu percepciju, vizualno-motoričku integraciju, a sažeto je možemo definirati kao sposobnost rješavanja problema u novonastalim situacijama. (1, 62) Danas nije osmišljen bolji način za procjenjivanje nečijih sposobnosti od standardiziranih testova koji mjere kvocijent inteligencije (*engl. intelligence quotient, IQ*). (18) Standardizirani testovi inteligencije prilagođeni su svakoj dobnoj skupini, a dobiveni rezultati, kojima se mjere različiti kognitivni zadatci, zbrajaju se i u konačnici se formira IQ. (1) Prijevremeno rođena djeca i adolescenti, s vrlo niskom porođajnom masom (<1500 g) u prosjeku imaju kvocijent inteligencije za 12,9 niži od terminski rođene djece i adolescenata. (14) Oni rođeni prije 26. tjedna gestacije prosječno imaju kvocijent inteligencije za 20 manji od terminski rođene djece i adolescenata. (14) Ment i sur. zaključili su da kod prematurusa, prilikom djetetova odrastanja, vremenom može doći do povećanja kvocijenta inteligencije. Ako majke imaju visoku razinu obrazovanja, a dijete je rođeno bez neuroloških oštećenja vrlo često dolazi do poboljšanja. (13)

5.1.2.3 *Mentalna retardacija*

Mentalna retardacija je invaliditet prisutan od rođenja ili vrlo rane dječje dobi koji je karakteriziran značajnim ograničenjima u intelektualnom funkcioniranju. (1) Intelektualne sposobnosti smatraju se ispodprosječnima ili značajno ograničenima kada je IQ pojedinca na standardiziranom testu inteligencije za dvije ili više standardnih devijacija ispod prosjeka (IQ

je manji od 70 ili 75, ovisno o testu). (1, 51) Nadalje, uz mentalnu retardaciju često se javlja autizam (20-30%), poremećaji sa deficitom pažnje i hiperaktivnošću te poremećaj spavanja. (1) U Norveškoj studiji utvrđeno je da su djeca rođena u razdoblju od 32. do 36. tjedna gestacije imala 1,4 puta veći rizik za razvoj mentalne retardacije od donošene djece, a djeca rođena prije 32. tjedna čak 6,9 puta veći rizik. (17) Što se tiče rodne tjelesne mase, djeca s rodnom masom od 1500 do 2499 grama imala su 2,3 puta veći rizik od mentalne retardacije, djeca s porođajnom masom manjom od 1500 grama 12 puta, a djeci s porođajnom masom manjom od 750 grama rizik se povećao na 22 puta. (43, 17) S druge strane, djeca rođena prije 32. tjedna trudnoće ili s porođajnom masom manjom od 1500 grama činila su samo 4% od ukupne djece s mentalnom retardacijom što ukazuje na to da prijevremeni porod nije glavni uzrok mentalne retardacije, već je češće riječ o genetskim uzrocima, kromosomskim anomalijama, brojnim nasljednim poremećajima metabolizma, fenilketonuriji, kretenizmu itd. (46)

5.2 Poremećaji iz autističnog spektra

5.2.1 Definicija

Poremećaj iz autističnog spektra (*engl. Autism spectrum disorder, ASD*) neurorazvojni je poremećaj karakteriziran nedostatkom socijalnih vještina i nemogućnošću uspostave normalne komunikacije te prisutnošću ograničenih interesa i ograničenih obrazaca ponavljajućeg ponašanja. (25) Inteligencija je nejednolika, a često i smanjena (80% djece ima IQ niži od 70). (46) Etiologija autizma nije potpuno razjašnjena i smatra se da na njega utječu genetski i okolišni faktori. (25) Po nekim studijama 35% - 40% ASD može se objasniti genetskim uzrokom dok ostalih 60%-65% su rezultati prenatalnih, perinatalnih i postnatalnih okolišnih utjecaja (44). Dijagnoza se obično postavlja nakon treće godine. (25) Unazad par godina poremećaj iz autističnog spektra dosegao je incidenciju u općoj populaciji oko 1%, što predstavlja značajan porast (do nedavno je ASD bio smatran rijetkim poremećajem). (26) Smatra se da je uzrok povećanoj incidenciji bolje znanje o samom poremećaju, naprednija

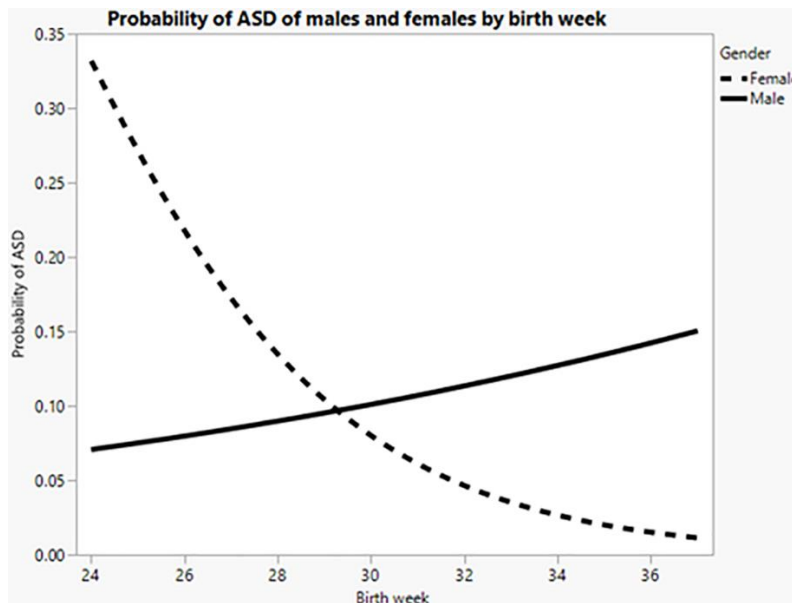
dijagnostika i promijenjeni dijagnostički kriteriji. (26). Češće se javlja u muškaraca, s incidencijom 1:42, dok je incidencija za žensku populaciju 1:189. (63)

5.2.2 Poremećaj autističnog spektra kod prematurusa

Iako etiologija nastanka ASD poremećaja nije poznata, smatra se da postoji čitav niz rizika koji doprinose ASD poremećaju. (25) Meta analiza provedena na 17 studija, na uzorku 37,634 autistične djece i usporedbom s 12,081,416 neautistične djece ukazala je na postojanje rizika u prenatalnom, perinatalnom i postnatalnom periodu. U postnatalnom periodu smatra se da su rizični faktor za ASD niska porođajna težina, muški spol i oštećenja mozga. Budući da je većina tih faktora prisutna kod prematurusa, ne iznenađuje da je upravo u toj populaciji incidencija i nekoliko puta veća nego u populaciji na vrijeme rođene djece. (42)

Velik broj studija koje su proučavale razvoj prematurusa evidentirao je visoku stopu incidencije autizma u toj populaciji. (42) Isto tako postoje mnoge meta analize na tu temu. Jedna od njih obuhvatila je preko 10 000 studija na temu autizma iz raznih izvora i metodom eliminacije duplikata i studija koje nisu zadovoljavale kriterije kvalitete obuhvatila ukupno 52 studije. (39) Analizom podataka utvrđeno je da je stopa autizma u populaciji prematurusa ima stopu prevalencije 20% kada se koristi metoda standardiziranih testova, a 6% kad se koristi metoda dijagnostičke procjene. Izgledi za dijagnozu autizma bili su 3,3 puta veći kod prematurusa nego u općoj populaciji. (39)

Kod većine studija rizik autizma smanjuje se povećanjem gestacijske dobi, no postoje i studije koje imaju drugačije rezultate. Jedan od primjera je studija provedena na uzorku od 412 djece rođene od 2011.-2017. godine (praćene od njihove 2. do 14. godine) iznosi zanimljive podatke o vezi autizma, spola djeteta i GA. U promatranoj skupini 43 prematurusa (10,3%) dijagnosticiran je ASD. Postoji jasna veza između prematuriteta i GA. 22,6% djece rođene u 25. tjednu dijagnosticiran je ASD, za razliku od 8% djece rođene nakon 32. tjedna.



Slika 1 – Vjerojatnost ASD dijagnoze ovisno o GA za djevojčice i dječake (40)

Spol: ---- ženski; __ muški

Graf prikazuje vjerojatnost ASD dijagnoze (y os) u odnosu na GA (x os). Incidencija ASD za djevojčice pada s rastom GA, dok je za dječake obrnuto. (40)

5.3 Poremećaji učenja

5.3.1 Definicija

ICD-11 definira Poremećaj učenja kao značajne i trajne poteškoće u usvajanju akademskih vještina, koje mogu uključivati čitanje, pisanje ili aritmetiku. Uspjeh pojedinca s poremećajem učenja u određenim akademskim vještinama slabiji je od očekivanog uspjeha za kronološku dob i opću razinu intelektualnog funkcioniranja i rezultira poteškoćama u akademskom ili profesionalnom funkcioniranju. (32)

Prevalencija poremećaja učenja kod sve školske djece procjenjuje se na 5-15%, s time da poteškoće u čitanju ima 5-17% školske djece, u matematičkim vještinama 6-7% školske djece, te u pisanju 7-15% školske djece. (32)

5.3.2 Poremećaj učenja kod prematurusa i problemi u školi

Učestalost teških neurorazvojnih poremećaja, kao što su cerebralna paraliza i senzorna oštećenja, u padu je zbog tehnološkog napretka u medicini i suvremenih metoda liječenja, međutim socijalni i emocionalni problemi te problemi u ponašanju prijevremeno rođene djece dobili su više pažnje zbog direktnog utjecaja na školski uspjeh i mentalnog zdravlja prematurusa. (1) Smanjene kognitivne funkcije prematurusa koreliraju s poteškoćama u školovanju. Brojne su studije utvrdile da prijevremeno rođena djeca imaju povećanu vjerojatnost za razvoj određenih poteškoća u svim područjima kurikuluma, a posebno u matematici, čitanju i pisanju. (30, 34) Poteškoće s matematikom povezuju se s lošijim kognitivnim funkcijama, radnom memorijom i vizualno-prostornim vještinama, a ne isključivo slabijim numeričkim vještinama (16).

Prematurusi, u prosjeku, imaju slabiju pažnju, smanjenu empatiju te pokazuju više poteškoća u socijalnim odnosima i komunikaciji, a paralelno se, zbog navedenog, mogu javiti i problemi u odnosima s vršnjacima. (24) U studiji u kojoj je sudjelovalo 153 djece rođene prije napunjenog 28. tjedna gestacije, samo je polovica bila spremna krenuti u vrtić sa svojim vršnjacima. (1)

U studijama u kojoj su promatrana djeca rođena s porođajnom masom manjom od 1000 grama, u dobi 8-10 godina, 13-33% ponavljalo je razred, 15-47% je zahtijevalo dodatnu obrazovnu potporu, a 2-20% bilo je smješteno u specijalizirane edukativne ustanove. (1, 64, 65)

Obzirom da se zbog tehnološkog napretka u medicini povećava stopa prijevremeno rođene djece u svijetu, znači da raste i postotak djece koja će se u budućnosti suočavati s određenim akademskim problemima, potencijalno imati poteškoće u čitanju i pisanju, a neka od njih i pohađati specijalizirane ustanove za djecu s poteškoćama. (38) Postojeći dokazi

upućuju na potrebu za ranom intervencijom koja može biti od velike koristi za prematuruse, njihovu obitelj, okolinu i nastavnike.

5.4 Poremećaji motoričke koordinacije

5.4.1 Definicija

Razvojni poremećaj motoričke koordinacije karakterizira značajno kašnjenje u stjecanju grube i fine motorike te poteškoće u izvršavanju koordiniranih motoričkih vještina. (32) Manifestira se nespretnošću, usporenošću ili motoričkom nepreciznošću. (66) Motoričke sposobnosti su znatno ispod prosjeka s obzirom na kronološku dob i intelektualnu razinu. Simptomi su obično vidljivi već u ranom djetinjstvu. Poteškoće s koordiniranim motoričkim vještinama mogu uzrokovati značajna i trajna ograničenja u funkcioniranju (npr. u svakodnevnim životnim aktivnostima, školskom radu, profesionalnim aktivnostima i aktivnostima u slobodno vrijeme). (32) Statistike Svjetske zdravstvene organizacije pokazuju da 5% - 6% sve djece u dobi 10-11 godina imaju manje ozbiljna motorička oštećenja, ali koja, unatoč tome, predstavljaju ograničavajući faktor u akademskom i socijalnom funkcioniranju. Takva djeca imaju veći rizik razvoja poremećaja ponašanja, anksioznosti i depresije. Osim toga skloniji su pretjeranoj tjelesnoj težini od svojih vršnjaka (32).

5.4.2 Poremećaji motoričke koordinacije kod prematurusa

Prijevremeno rođena djeca, neovisno o inteligenciji, imaju više poteškoća od donošene djece s finom motorikom, grafomotorikom i vizualno-motoričkom integracijom. U studiji u kojoj su promatrali petogodišnjake rođene s porođajnom masom manjom od 1500 grama, 71% prematurusa postiglo je 1 standardnu devijaciju (ili više) ispod prosjeka na testovima fine motoričke funkcije (1). U studiji petogodišnjaka rođenih između 1996. i 1997. s porođajnom masom manjom od 1000 grama, 51% djece je imalo probleme s koordinacijom, 18-20% abnormalne reflekse ili abnormalno držanje, a 17% nevoljne pokrete (44). 33% kasno

prijevremeno rođene djece također su pokazivala slabije rezultate u finoj motorici i pisanju, za razliku od svojih vršnjaka. Ove poteškoće mogu s vremenom nepovoljno utjecati na djetetovo samopoštovanje i odnose s vršnjacima te utjecati na akademski uspjeh, stoga rano prepoznavanje može biti od velike koristi. (1,12)

5.4.3 Cerebralna paraliza

Cerebralna paraliza (*engl. Cerebral palsy , CP*) je razvojni neprogresivni motorički poremećaj koji obuhvaća stanja koja ometaju kretanje i držanje, a javlja se u ranom djetinjstvu.

(46) Posljedica je malformacije ili oštećenja motoričkih centara središnjega živčanog sustava, što remeti sposobnost središnjeg živčanog sustava da kontrolira kretanje i držanje. (1) Najčešći uzroci CP su prenatalni (rjeđe perinatalni ili postnatalni), a podrazumijevaju hipoksiju, ishemiju, intracerebralna krvarenja, prematuritet (osobito rođenje prije 28.tjedn), intrauterine infekcije, vrlo nisku rodnu masu (<1500g) i razvojne malformacije središnjeg živčanog sustava.

(46) Simptomi cerebralne paralize su varijabilni, ali generalno uključuju poteškoće s ravnotežom, abnormalni mišićni tonus, ispreplitanje primitivnih refleksa s voljnim pokretima, a voljna motorika je usporena i slabo razvijena. Često se uz cerebralnu paralizu javljaju i kognitivne, senzorne, socijalne i emocionalne poteškoće, a nerijetko i mentalna retardacija (52%) i epilepsija (32-64%). (1, 46) Dijagnoza se obično postavlja tijekom prvih triju godina života. (46)

Ovisno o studijama, 17 do 48 posto nedonoščadi pokazuje odstupanje u neuromotornom razvoju tijekom dojenačke dobi (npr. abnormalni mišićni tonus ili asimetrije). (1) Neke od ovih dojenčadi razviju značajna neuromotorna odstupanja u vidu cerebralne paralize, ali većina ne.

(1) Iako se neuromotorna odstupanja obično povlače, prolazna neuromotorna odstupanja povezana su s povećanim rizikom od kasnijih školskih problema i problema u ponašanju. (1) Ekstremno prijevremeno rođena nedonoščad te nedonoščad s ekstremno niskom rodnom masom imaju najveći rizik za razvoj cerebralne paralize. U Švedskoj, Hagberg i suradnici

(1996.) otkrili su da se učestalost cerebralne paralize povećava sa smanjenjem gestacijske dobi: 1,4 na 1000 živorođene djece za djecu rođenu nakon 36. tjedna trudnoće, 8 na 1000 živorođene djece za djecu rođenu između 32. i 36. tjedna gestacije, 54 na 1000 živorođene djece rođene između 28. i 31. tjedna gestacije i 80 na 1000 živorođene djece rođene s manje od 28 tjedana gestacije (45). Četvrtina do polovica preživjelih s porođajnom težinom manjom od 500 grama razvila je CP. U pregledu 17 studija objavljenih od 1988. do 2000., Bracewell i Marlow (2002.) procjenjuju da je približno 10 posto nedonoščadi s porođajnom težinom manjom od 1000 grama razvilo CP. (1)

5.5 Poremećaji sa deficitom pažnje i hiperaktivnošću

5.5.1 Definicija

Poremećaj sa deficitom pažnje i hiperaktivnosti (*engl. Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD*) manifestira se nepažnjom i/ili hiperaktivnosti-impulzivnosti u trajanju od minimalno 6 mjeseci, što izravno negativno utječe na akademsko, profesionalno i društveno funkcioniranje. (32) Simptomi nepažnje i/ili hiperaktivnosti-impulzivnosti prepoznatljivi su prije 12. godine, međutim u nekim slučajevima kliničku pozornost dobivaju tek kasnije. Nepažnja se odnosi na značajne poteškoće u održavanju pozornosti na zadacima koji ne pružaju visoku razinu stimulacije ili čestih nagrada, distraktibilnost i probleme s organizacijom. (32) Hiperaktivnost se odnosi na pretjeranu motoričku aktivnost i poteškoće s mirovanjem, najočitije u situacijama koje zahtijevaju samokontrolu. (32) Impulzivnost je nepromišljeni odgovor na neposredne podražaje, bez razmatranja rizika i posljedica. (32) Da bi se postavila dijagnoza, manifestacije nepažnje i/ili hiperaktivnosti-impulzivnosti moraju biti evidentne u više situacija ili okruženja (npr. dom, škola, posao), ali će vjerojatno varirati ovisno o zahtjevima okruženja. (32)

5.5.2 Poremećaji sa deficitom pažnje i hiperaktivnošću kod prematurusa

Prijevremeni porod povezan je s kompleksnim destruktivnim promjenama u središnjem živčanom sustavu, uključujući upalne promjene i ishemiju koje uzrokuju lezije na mozgu, atrofiju corpora callosa i smanjeni volumen bijele tvari mozga. Sve navedeno dovodi do dugoročnih anatomskih i funkcionalnih promjena, ograničavajući plastičnost mozga. (36) Nadalje, navedeno može utjecati na djetetovu funkcionalnu prilagodbu, a time i na djetetovu pažnju. (67) U nekim studijama utvrdili su veću prevalenciju poremećaja sa deficitom pažnje i hiperaktivnošću kod prematurusa, s naglaskom na deficitu pažnje, a ne na hiperaktivnosti i impulzivnosti. (37) Neke studije sugeriraju da prematurusi zbog svog neurološkog razvoja, koji utječe na pažnju, imaju specifični oblik ADHD-a, a da se pri tome ne razvija hiperaktivnost i impulzivnost jer je ona povezana s motoričkim funkcijama. (67).

U Njemačkoj studiji analizirali su 260 vrlo prijevremeno rođene djece s vrlo niskom rodnom masom te su ih uspoređivali s 360 terminski rođene djece u dobi od 6 godina, te 10 godina nakon, dakle sa 16 godina. Na slici su prikazani rezultati studije. (67)

ADHD možemo podijeliti u pretežno nepažljiv (*engl. predominantly inattentive ADHD-IA*), pretežno hiperaktivni/impulzivni (*engl. predominantly hyperactive/impulsive ,ADHD-HI*) i kombinirani (*engl. combined ADHD-C*) podtip. Postotak muške populacije VP/VLBW s ADHD dijagnozom, u djetinjstvu je 40% (oko 13% ADHD-IA, oko 8% ADHD-HI te ostatak ADHD-C), dok je u odrasloj dobi oko 10% (oko 4% ADHD-IA, oko 1% ADHD-HI te oko 5% ADHD-C), postotak ženske populacije VP/VLBW kojoj je dijagnosticiran ADHD u djetinjstvu je 30% (oko 18% ADHD-IA, oko 6% ADHD-HI te oko 6% ADHD-C), a u odrasloj dobi nešto manje od 10% (oko 7% ADHD-IA, oko 1% ADHD-HI te oko 2% ADHD-C). Usporedbe radi, terminski rođena muška populacija s ADHD dijagnozom u djetinjstvu čine 20% (oko 6% ADHD-IA, oko 6% ADHD-HI te oko 8% ADHD-C), a u odrasloj dobi oko 5% (većinom prevladava ADHD-HI podtip). Što se tiče ženskog spola, ADHD u djetinjstvu dijagnosticiran

je u oko 14% slučajeva (oko 4% ADHD-IA, oko 5% ADHD-HI te oko 5% ADHD-C) te manje od 5% (podjednako ADHD-HI i ADHD-C, bez ADHD-IA) u odrasloj dobi. Vrlo prijevremeno rođena djeca te djeca s vrlo niskom rodnom masom imaju veće šanse za razvoj poremećaja pažnje i ADHD-a u usporedbi s terminskom djecom, posebno u djetinjstvu, a rizični faktor u djetinjstvu je i muški spol. U odrasloj dobi, postotak ADHD dijagnoza prijevremeno rođene populacije se smanjuje, međutim i dalje je približno duplo veći nego u terminski rođenoj populaciji (10%). (67) Kako prematurusi najčešće nisu impulzivni i hiperaktivni, već češće imaju problema s koncentracijom, mogu proći neprimijećeno u nastavi te biti zanemarivani od strane učitelja. (29)

6. Ostali mentalni poremećaji

Danska studija obuhvatila je iz nacionalnog registra rođenih u Danskoj svu jednoplodnu djecu rođenu od 1978. do 2016 godine i analizirala njihove dijagnoze po MKB-10 klasifikaciji evidentirane u Danskom centralnom psihijatrijskom registru do 08. mjeseca 2017.godine. Praćeno je devet grupa mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja i to grupe: mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja uzrokovani upotrebom psihoaktivnih tvari; shizofrenija, poremećaji slični shizofreniji i sumanuta stanja; poremećaji raspoloženja; neurotski i somatoformni poremećaji i poremećaji izazvani stresom; poremećaj hranjenja; specifični poremećaji ličnosti; mentalna retardacija; pervazivni razvojni poremećaj; poremećaji ponašanja i emocionalni poremećaji s nastankom u djetinjstvu i adolescenciji. Uočena je povećana incidencija u svim praćenim grupama mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja kod prematurusa kao i činjenica da ona pada s rastom gestacijske dobi. Najveća incidencija prisutna je kod populacije s $GA < 31$ tjedan za dijagnozu Intelektualne teškoće i ona je 3,3 puta veća kod prematurusa nego kod djece rođene nakon 37. tjedna trudnoće. (33)

Švedska studija obuhvatila je svu rođenu djecu 1973.-1985. koja su 2002. još živjela u Švedskoj ($n=1\ 301\ 522$) i proučavala njihove hospitalizacije radi psihijatrijskih dijagnoza u dobi >16 godina. Rezultati pokazuju da u usporedbi s djecom rođenom u terminu, djeca s $GA < 32$ tjedna imaju 2.5 (95% CI, 1.0-6.0) puta veću incidenciju neafektivne psihoze, 2.9 (95% CI, 1.8-4.6) puta veću incidenciju depresivnog poremećaja i 7.4 (95% CI, 2.7-20.6) puta veću incidenciju bipolarnog afektivnog poremeća. Situacija s djecom $32 \leq GA \leq 36$ je nešto bolja, pa takva djeca imaju 1,6 (95% CI, 1.1-2.3) puta veću incidenciju neafektivne psihoze, 1.3 (95% CI, 1.1-1.7) puta veću incidenciju depresivnog poremećaja i 2.7 (95% CI, 1.6-4.5) puta veću incidenciju bipolarnog afektivnog poremećaja. (29).

Navedene studije obuhvatile su veliki broj djece, promatrane kroz mnogo godina, stoga se mogu smatrati relevantnima. Mentalni poremećaji kao što su depresivni poremećaj, bipolarno afektivni poremećaj i psihoze ozbiljne su psihijatrijske dijagnoze koje, osim što uvelike narušavaju svakodnevno funkcioniranje pojedinca i smanjuju njegovu kvalitetu života, predstavljaju i velike izazove i probleme u javnozdravstvenom sustavu, kako u Hrvatskoj, tako i globalno.

Ne može se sa sigurnošću utvrditi uzrok povećanog rizika od ovih dijagnoza u prematurusa, međutim evidentno je da rizik postoji. Moguće je da do toga dolazi zbog navedenih problema s kojima se prematurusi često susreću (smanjene kognitivne funkcije, smanjena inteligencija, problemi u školi, socijalni problemi) koji na kraju mogu rezultirati, na primjer, depresivnim poremećajem. S druge strane, neurološki razvoj prematurusa, neurorizičnost, odvajanje od majke prilikom rođenja, boravak u inkubatoru svakako pridonose navedenome.

Studija koja je pratila psihijatrijske dijagnoze kod 458 preživjelih odraslih prematurusa i uspoređivala incidenciju psihijatrijskih dijagnoza sa tipom/stupnjem oštećenja mozga evidentiranim na ultrazvuku u jedinicama neonatalne skrbi po protokolu skrininga nakon 24 sata, 72 sata i 7 dana, pokazala je povećanu incidenciju nekih psihijatrijskih dijagnoza kod oštećenja mozga evidentiranog na ultrazvuku. Analizirana su djeca kod kojih nije uočeno oštećenje mozga te djeca kod kojih je uočeno oštećenje mozga, a promatrane su prisutnosti psihijatrijskih dijagnoza u obje skupine. Ultrazvučno oštećenje mozga kategorizirano je kao germinativni matriks (*engl. germinal matrix, GM*) i/ili intraventrikularno krvarenje (*engl. intraventricular hemorrhage, IVH*) odnosno parenhimalne lezije (*engl. parenchymal lesions, PL*) i/ili ventrikularno proširenje (*engl. ventricular enlargement, VE*). Rezultati su pokazali da u slučaju GM/IVH postoji 2,7 puta veća incidencija depresivnih poremećaja i 9,5 puta veća incidencija opsesivno-kompulzivnog poremećaja od prematurusa bez uočenog oštećenja

mozga. U slučaju PL/VE oštećenja 7,6 puta je veća incidencija ADHD (pretežno nepažljiv tipa ADHD-a poremećaja), 8,4 puta veća incidencija poremećaja s tikovima i 7,6 puta veća incidencija opsesivno-kompulzivnog poremećaja od prematurusa bez uočenog oštećenja mozga. (41)

7. Rehabilitacija/nadzor prematurusa kod neurorazvojnih poremećaja

7.1 Djeca s rizikom neurorazvojnih poremećaja

Čitav niz faktora može rezultirati nastankom neurorazvojnih bolesti kod djeteta (20). Prijevremeno rođena djeca imaju značajan rizik za razvoj neurorazvojnih bolesti (1, 20, 27, 32). Rizik se povećava što je manji GA i što je veći stupanj oštećenja mozga (1,20). Upravo radi toga, potrebno je takvu djecu posebno pratiti od prvog dana, kako bi se eventualni poremećaji dijagnosticirali na vrijeme i s rehabilitacijom počelo čim prije.

7.2 Rehabilitacija/nadzor djece s rizikom ili neurorazvojnim poremećajima

Klinička slika djeteta može se promijeniti zbog velikog plasticiteta mozga u prvim godinama života te je vrlo bitno postaviti točnu dijagnozu. Neuromotoričko odstupanje je dijagnoza koja se postavlja u slučaju da se radi o jasnim odstupanjima, a ukoliko klinička slika nije u potpunosti jasna, a dijete je bilo izloženo faktorima rizika, postavlja se dijagnoza neurorizičnog djeteta. (20).

Nakon uspostavljene dijagnoze, bilo da se radi o djetetu koji već pokazuje neko neuromotoričko odstupanje ili je neurorizično, potrebno je njegovo redovito praćenje i po potrebi rehabilitacija. Djecu prate multidisciplinarni timovi koji uključuju pedijatre, medicinske sestre, fizijatre, fizioterapeute, logopede, psihologe i psihijatre.

Čim se uspostavi dijagnoza neuromotoričkog odstupanja, potrebno je započeti s rehabilitacijom koja se sastoji od svakodnevne neuromotoričke stimulacije koja se provodi minimalno dva sata dnevno, kroz razne senzomotoričke aktivnosti s ciljem da dijete nauči pravilne pokrete. Vježbe su primjerene uzrastu, provode se u kućnom ambijentu i provodi ih roditelj ili skrbnik nakon edukacije. (20)

S obzirom na veliki rizik pojave neurorazvojnih poremećaja potreban je i regularan skrining na sve neurorazvojne poremećaje, a ne samo neuromotoričke, kako bi se oni otkrili na vrijeme i pravovremeno započelo s liječenjem/rehabilitacijom.

8. Rasprava

Svako deseto novorođenče u svijetu rađa se prije 37. tjedna trudnoće. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2018. prematurno se godišnje u svijetu rodilo oko 15 milijuna djece, od kojih je oko milijun umrlo. (2) Napretkom neonatalne skrbi u jedinicama intenzivnog liječenja u razvijenim zemljama stope preživljenja prematurusa postale su izuzetno visoke, za razliku od nerazvijenih zemalja gdje još uvijek oko 50% EPT i VPT umire. Svjetska zdravstvena organizacija smatra da bi se implementacijom ne pretjerano skupih preporuka u tretiranju majke kojoj prijeti prijevremeni porod i djeteta u postnatalnom periodu (davanje utopljanje, podrška u disanju, liječenje infekcija, podrška u prehrani majčinim mlijekom..) 75% smrti mogle spriječiti (2). Iako je primarni fokus na stabilizaciju i preživljanju takvog djeteta, velik broj problema kao posljedica prematuriteta pojavljuju se kasnije u razvoju takve djece.

U kategoriju mentalnih ishoda spadaju mentalni poremećaji, neurorazvojni poremećaji i poremećaji ponašanja. (32) Jedan dio tih poremećaja uočava se već u ranoj dječjoj dobi dok su takva djeca obično pod nadzorom. Incidencija raste što je niža gestacijska dob pa su rizici kod EPT i VBT prematura (<32 GA) nezanemarivi i zahtijevaju posebnu pozornost. Takva djeca u velikom broju slučajeva imaju mnoge neurorazvojne poremećaje kao što su smanjene kognitivne sposobnosti, ADHD, poremećaje učenja, poremećaje motoričke koordinacije te zbog toga imaju niže akademske rezultate od svojih na vrijeme rođenih vršnjaka, a nerijetko im je tijekom školovanja potrebna pomoć u svladavanju gradiva. (1) Sve ih to dovodi do rizika socijalne isključenosti i, s obzirom na broj takve djece, predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem. Rizici za neurorazvojne poremećaje kod djece su mnogi. Čitav niz prenatalnih, perinatalnih i postnatalnih faktora smatra se rizičnima, ali sve studije pokazuju da su prematurusi skupina u kojoj se oni pojavljuju u najvećoj mjeri. (1) Mala porođajna težina, GA<32 tjedna i GM, IVH, PL, VE oštećenje mozga evidentirano ultrazvukom tijekom prvih

sati/dana ukazuje da postoje bitno veće šanse da će takvo dijete imati neki od neurorazvojnih poremećaja. (1, 41) Dok pokazatelji direktne korelacije GA, stupnja oštećenja mozga i neurorazvojnih poremećaja nisu egzaktni potrebno je sam prematuritet, bez obzira na GA i ostale postnatalne faktore, kao takav smatrati ozbiljnim rizikom za neurorazvojne bolesti, a neurorizičnu djecu pratiti i/ili rehabilitirati po protokolima koji uključuju skrininge za sve neurorazvojne poremećaje.

Dok su neurorazvojni poremećaji relativno dobro istraženi, manje je studija koje prate ostale mentalne poremećaje i dovode ih u korelaciju s posljedicama prematuriteta. S obzirom da se takvi poremećaji obično evidentiraju kasnije u razvoju ili u odrasloj dobi kada dijete nije više pod nadzorom, često ih se ne povezuje s posljedicama prematuriteta. Mali broj studija koji je obuhvatio i tu tematiku ukazuju na veću incidenciju depresivnih poremećaja, bipolarnih poremećaja i anksioznih poremećaja u toj populaciji. (29, 33) Jesu li oni posljedica neurorazvojnih poremećaja koji su ta djeca imala ili su direktna posljedica postnatalnih rizika, treba još istražiti. Za donošenje konkretnijih zaključaka potrebno je još studija koje bi obuhvatile adekvatan uzorak i uzele u obzir i druge faktore osim samog GA. Dok ta tematika nije dovoljno istražena, potrebno je prematuritet kao rizični faktor za razvoj ostalih mentalnih poremećaja i poremećaje ponašanja, uzimati s oprezom.

9. Zaključak

Sve studije pokazale su uzročno posljedičnu vezu između prematuriteta i nekih poremećaja u skupini mentalnih poremećaja, poremećaja ponašanja i neurorazvojnih poremećaja. Primarno se radi o neurorazvojnim poremećajima kao što su ASD, ADHD, poremećajima motoričke koordinacije, poremećajima učenja i smanjenim intelektualnim sposobnostima. Prijavljuju se i korelacije s depresivnim, anksioznim i bipolarnim poremećajima, međutim jesu li oni tek posljedica socijalnih problema koja ta djeca imaju tijekom razvoja ili su direktna posljedica prematuriteta, nije ustanovljeno. Unatoč tome, budući da brojke vrlo jasno pokazuju povećane incidencije poremećaja, vrlo je važno redovno praćenje takve djece, pravovremeno dijagnosticiranje i promptni početak rehabilitacije. Naime, zbog plastičnosti mozga, uz adekvatnu rehabilitaciju dio neurorazvojnih problema može se eliminirati ili barem ublažiti.

Sažetak

Prematuritet, odnosno rođenje prije 37. tjedna gestacije, nosi sa sobom čitav niz rizika i posljedica. Rizici rastu što je manja GA i rodna masa, te što je veće oštećenje mozga u trenutku poroda. Unatoč tome što se mortalitet takve djece godinama smanjuje, primarno napretkom jedinica intenzivnog liječenja u neonatalnoj skrbi, pokazalo se da velik broj prematurusa ima čitav niz kratkoročnih i dugoročnih komplikacija. Ovaj rad fokusirao se na mentalne poremećaje, poremećaje ponašanja i neurorazvojne poremećaje kako ih definira ICD-11 u skupini 06. Velikih broj studija koje se bave mentalnih ishodima prematuriteta utvrdile su korelaciju prematuriteta i povećanog rizika za određene poremećaje iz ove skupine. Budući da se neki od navedenih poremećaja katkad pojave tek u odrasloj dobi, studija, a pogotovo onih s velikim uzorkom, nažalost nema previše jer zahtijevaju dugotrajno praćenje i/ili uređene registre. Tu su vrlo korisne nacionalne studije kao npr. danska ili švedska koje su kroz duži vremenski period analizirale kompletnu populaciju prijevremeno rođene djece te promatrale učestalost mentalnih poremećaja u odrasloj životnoj dobi. Utvrđeno je da se rizik najčešće povećava za poremećaje intelektualnog razvoja, poremećaje učenja, poremećaje motoričke koordinacije, ASD, ADHD, a postoji i određeni rizik za depresiju, bipolarno afektivni poremećaj, psihozu i anksioznosti.

Ključne riječi: prematuritet, rodna masa, GA, mentalni ishodi, mentalni poremećaji

Summary

Prematurity, being born before the 37th week of gestation, carries with it a whole series of risks and consequences. The risks increase the smaller the GA and birth weight, and the greater the brain damage at the time of birth. Despite the fact that the mortality of such children has been decreasing over the years, primarily due to the progress of intensive care units in neonatal care, it has been shown that a large number of premature babies have a whole series of short-term and long-term complications. This thesis is focused on mental disorders, behavioral disorders and neurodevelopmental disorders as defined by ICD-11 in group 06. A large number of studies dealing with the mental outcomes of prematurity determined the correlation of prematurity and increased risk for certain disorders from this group. Since some of the mentioned disorders sometimes appear only in adulthood, there are unfortunately not many studies, especially those with a large sample, as they require long-term follow-up and/or organized registries. There are very useful national studies, such as Denmark or Sweden, which over a long period of time analyzed the entire population of prematurely born children and observed the frequency of mental disorders in adulthood. It was found that the risk increases most often for disorders of intellectual development, learning disorders, motor coordination disorders, ASD, ADHD, and there is also a certain risk for depression, bipolar affective disorder, psychosis and anxiety.

Key words: prematurity, birth weight, GA, mental outcomes, mental disorders

Literatura

1. Preterm Birth Causes, Consequences, and Prevention, Editors: Richard E Behrman and Adrienne Stith Butler. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007., dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11385/>
2. WHO Preterm birth dostupno na <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
3. Saifon Chawanpaiboon, Joshua P Vogel, Ann-Beth Moller, Pisake Lumbiganon, Max Petzold, Daniel Hogan, Sihem Landoulsi, Nampet Jampathong, Kiattisak Kongwattanakul, Malinee Laopaiboon, Cameron Lewis, Siwanon Rattanakanokchai, Ditza N Teng, Jadsada Thinkhamrop, Kanokwaroon Watananirun, Jun Zhang, Wei Zhou and A Metin Gülmezoglu; Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6293055/>
4. Hannah Blencowe, Simon Cousens, Doris Chou, Mikkel Oestergaard, Lale Say, Ann-Beth Moller, Mary Kinney, and Joy Lawn: Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3828585/>
5. Hannah Blencowe, MRCPCH; Prof Simon Cousens, DipMathStat; Mikkel Z Oestergaard, PhD; Doris Chou, MD; Ann-Beth Moller, Msc; Rajesh Narwal, MD: National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications
6. Urelija Rodin, Ivan Cerovečki, Daria Jezdić; Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2020. godine, Dostupno na

https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/07/PORODI_2020.pdf

7. Dubravko Habek; DUGOROČNE POSLJEDICE NEPOVOLJNIH PERINATALNIH ZBIVANJA, dostupno na <https://hrcak.srce.hr/file/166459>
8. Gareth Ball, James P. Boardman, Daniel Rueckert, Paul Aljabar, Tomoki Arichi, Nazakat Merchant, Ioannis S. Gousias, A. David Edwards, Serena J. Counsell; The Effect of Preterm Birth on Thalamic and Cortical Development
9. Ana Milardović, Iva Bilić Čače, Dorotea Smrkulj; Dugoročne komplikacije prijevremenog rođenja, dostupno na:
<https://hrcak.srce.hr/file/379994>
10. Bryan Kolb and Robbin Gibb, Monitoring Editor: Margaret Clarke and Laura Ghali; Brain Plasticity and Behaviour in the Developing Brain
11. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants, dostupno na
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11796848/>
12. Maeve Morgan-Feir, Andrea Abbott, Anne Synnes, Dianne Creighton, Thevanisha Pillay, Jill G. Zwicker: Comparing Standardized and Parent-Reported Motor Outcomes of Extremely Preterm Infants, dostupno na
<https://www.mdpi.com/resolver?pii=children6080090>
13. Ment LR, Vohr B, Allan W, Katz KH, Schneider KC, Westerveld M, Duncan CC, Makuch RW. Change in cognitive function over time in very low-birth-weight infants. JAMA. 2003;289(6):705–711., dostupno na
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12585948/>
14. Elizabeth O’Nions, Dieter Wolke, Samantha Johnson and Eilis Kennedy; Preterm birth: Educational and mental health outcomes

15. Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7251506/>
16. Milena Keller-Margulis, Allison Dempsey, Ashlie Llorens; Academic Outcomes for Children Born Preterm: A Summary and Call for Research
17. Stromme P, Hagberg G. Aetiology in severe and mild mental retardation: A populationbased study of Norwegian children. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2000;42(2):76–86., dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10698323/>
18. Mirjana Posavec; Višestruke inteligencije u nastavi, dostupno na <https://hrcak.srce.hr/file/94854>
19. André Luis Santos do Carmo, Fernanda Wagner Fredo, Isac Bruck, Joseli do Rocio Maito de Lima, Rebecca Nóbrega Ribas Gusso Harder Janke, Thais da Glória Messias Fogaça, Jacqueline Andrea Glaser, Tatiana Izabele Jaworski de Sá Riechi, Sergio Antonio Antoniuk; Neurological, cognitive and learning evaluation of students who were born preterm, dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34346991/>
20. V. MATIJEVIĆ i sur.: Smjernice (re)habilitacije djece s neurorazvojnim poremećajima, dostupno na <https://hrcak.srce.hr/file/240734>
21. Thomas M O'Shea, Robert M Joseph, Elizabeth N Allred, H Gerry Taylor, Alan Leviton, Tim Heeren, Laurie M Douglass, Jean A Frazier, Hernan Jara, Karl C K Kuban: Accuracy of the Bayley-II Mental Development Index at 2 Years as a Predictor of Cognitive Impairment at School Age among Children Born Extremely Preterm, dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29808002/>

22. Cornelieke S H Aarnoudse-Moens, Diana P Smidts, Jaap Oosterlaan, Hugo J Duivenvoorden, Nynke Weisglas-Kuperus: Executive Function in Very Preterm Children at Early School Age, dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19488851/>
23. Hannah Blencowe, Simon Cousens, Mikkel Z Oestergaard, Doris Chou, Ann-Beth Moller, Rajesh Narwal, Alma Adler, Claudia Vera Garcia, Sarah Rohde, Lale Say, Joy E Lawn: National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications, dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22682464/>
24. Helen O'Reilly, Yanyan Ni, Samantha Johnson, Dieter Wolke & Neil Marlow: Extremely preterm birth and autistic traits in young adulthood: the EPICure study
25. Holly Hodges, Casey Fealko, Neelkamal Soares: Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7082249/>
26. Maja Cepanec, Sanja Šimleša, Jasmina Stošić: RANA DIJAGNOSTIKA POREMEĆAJA IZ AUTISTIČNOG SPEKTRA – TEORIJA, ISTRAŽIVANJA I PRAKSA, dostupno na <https://hrcak.srce.hr/169751>
27. Samantha Johnson,, Chris Hollis, Puja Kochhar, Enid Hennessy, Dieter Wolke, and Neil Marlow; Autism Spectrum Disorders in Extremely Preterm Children, dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20056232/>
28. Chris Frith, Ray Dolan; The role of the prefrontal cortex in higher cognitive functions, dostupno na http://library.mpib-berlin.mpg.de/ft/ext/rd/RD_Role_1996.pdf
29. Chiara Nosarti, Abraham Reichenberg, Robin M. Murray,;Sven Cnattingius, Mats P. Lambe, Li Yin, James MacCabe, Larry Rifkin, Christina M. Hultman: Preterm Birth and Psychiatric Disorders in Young Adult Life, dostupno na

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22660967/>

30. Cornелиеке Sandrine Hanan Aarnoudse-Moens 1, Nynke Weisglas-Kuperus, Johannes Bernard van Goudoever, Jaap Oosterlaan: Meta-Analysis of Neurobehavioral Outcomes in Very Preterm and/or Very Low Birth Weight Children, dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19651588/>
31. Elise Roze, Sijmen A Reijneveld, Roy E Stewart, Arend F Bos: Multi-domain cognitive impairments at school age in very preterm-born children compared to term-born peers, dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33849468/>
32. International Classification of Diseases 11th Revision ICD-11 (MKB-11) klasifikacija, dostupno na <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
33. Yuntian Xia, MPH; Jingyuan Xiao, MPH; Yongfu Yu, PhD; Wan-Ling Tseng, PhD; Eli Lebowitz, PhD; Andrew Thomas DeWan, PhD; Lars Henning Pedersen, MD, PhD; Jorn Olsen, MD, PhD; Jiong Li, MD, PhD; Zeyan Liew, PhD, MPH: Rates of Neuropsychiatric Disorders and Gestational Age at Birth in a Danish Population, dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34185070/>
34. Melinda McBryde, BPsycSc(Hons); Grace C. Fitzallen, BPsycSc (Hons); Helen G. Liley, MBChB; Academic Outcomes for Children Born Preterm: A Summary and Call for Research, dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242904/>
35. Margie A Ream, Lenora Lehwald: Neurologic Consequences of Preterm Birth, dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907917/>
36. Skranes, J.S., Martinussen, M., Smevik, O., Myhr, G., Indredavik, M., Vik, T., & Brubakk, A.-M. (2005). Cerebral MRI findings in very-low-birth-weight and small-for-gestational-age children at 15 years of age. *Pediatric Radiology*, 35, 758–765., dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15864579/>

37. Suna Eryigit Madzwamuse, S., Baumann, N., Jaekel, J., Bartmann, P., & Wolke, D. (2015). Neuro-cognitive performance of very preterm or very low birth weight adults at 26 years. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56, 857–864., dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25382451/>
38. Indredavik, M.S., Vik, T., Heyerdahl, S., Kulseng, S., Fayers, P., & Brubakk, A.-M. (2004). Psychiatric symptoms and disorders in adolescents with low birth weight, dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15981134/>
39. Catherine Laverty, Andrew Surtees, Rory O’Sullivan, Daniel Sutherland, Christopher Jones and Caroline Richards: The prevalence and profile of autism in individuals born preterm: a systematic review and meta-analysis dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34548007/>
40. Leora Allen, Odelia Leon-Attia, Meirav Shaham, Shahar Shefer, Lidia V. Gabis: Autism risk linked to prematurity is more accentuated in girls, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7452728/>
41. Agnes H. Whitaker, MD; Judith F. Feldman, PhD; John M. Lorenz: Neonatal Head Ultrasound Abnormalities in Preterm Infants and Adolescent Psychiatric Disorders, dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21727256/>
42. Chengzhong Wang 1, Hua Geng, Weidong Liu, Guiqin Zhang: Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis, dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28471964/>
43. Resnick MB, Gueorguieva RV, Carter RL, Ariet M, Sun Y, Roth J, Bucciarelli RL, Curran JS, Mahan CS. The impact of low birth weight, perinatal conditions, and sociodemographic factors on educational outcome in kindergarten. *Pediatrics*. 1999;104(6):e74–e84., dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10586008/>

44. Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, Salokorpi T, Lehtonen L, Tammela O, Paakkonen L, Olsen P, Korkman M, Fellman V. for the Finnish ELBW Cohort Study Group. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a National Cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics*. 2005;116(6):1391–1400., dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16322163/>
45. Hagberg B, Hagberg G, Olow I, Wendt VL. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden, dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8863878/>
46. Mardešić D, Barić I, Barišić N, Batinić D, Begović D, Benjak V, et al. *Pedijatrija*. 8 izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
47. Julie-Anne Quinn, Flor M. Munoz, Bernard Gonik, Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data, dostupno na : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5139808/>
48. Salomon L.J., Bernard J.P., Ville Y. Estimation of fetal weight: reference range at 20–36 weeks' gestation and comparison with actual birth-weight reference range. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;**29**:550–555.
49. Sreenivas Karnatia, Swapna Kollikondab, Jalal Abu-Shaweesh, Late preterm infants- Changing trends and continuing challenges, dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/339478704_Late_preterm_infants_-_Changing_trends_and_continuing_challenges
50. Catherine Y Spong, Brian M Mercer, Mary D'Alton, Sarah Kilpatrick, Sean Blackwell, and George Saade; Timing of Indicated Late-Preterm and Early-Term Birth, dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3160133/>
51. E Zigler; The definition and classification of mental retardation

52. Joy E Lawn, Ruth Davidge, Vinod K Paul, Severin von Xylander, Joseph de Graft Johnson, Anthony Costello, Mary V Kinney, Joel Segre & Liz Molyneux; Born Too Soon: Care for the preterm baby, dostupno na <https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-4755-10-S1-S5>
53. Jean-marie Moutquin; Classification and heterogeneity of preterm birth
54. Catherine Y Spong, Brian M Mercer, Mary D'Alton, Sarah Kilpatrick, Sean Blackwell, and George Saade; Timing of Indicated Late-Preterm and Early-Term Birth, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3160133/>
55. J L Peacock 1, J M Bland, H R Anderson; Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine, dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7663207/>
56. Paula A. Braveman, MD, MPH, corresponding author Katherine Heck, MPH, Susan Egerter, PhD, Kristen S. Marchi, MPH, Tyan Parker Dominguez, PhD, MPH, MSW, Catherine Cubbin, PhD, Kathryn Fingar, PhD, MPH, Jay A. Pearson, PhD, MPH, and Michael Curtis, PhD; The Role of Socioeconomic Factors in Black–White Disparities in Preterm Birth, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4358162/>
57. Dr Li Liu PhD Shefali Oza MSc Dan Hogan PhD Yue Chu MS PH Jamie Perin PhD Prof Jun Zhu MD Prof Joy E Lawn MD Prof Simon Cousens MA Colin Mathers PhD Prof Robert E Black MD; Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals, dostupno na <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616315938>
58. Anita C. Truttmann, Vanessa Ginet and Julien Puyal; Current Evidence on Cell Death in Preterm Brain Injury in Human and Preclinical Models, dostupno na

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.00027/full>

59. Mariam Arain, Maliha Haque, Lina Johal, Puja Mathur, Wynand Nel, Afsha Rais, Ranbir Sandhu, and Sushil Sharma; Maturation of the adolescent brain, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3621648/>
60. Renée Flacking, Liisa Lehtonen, Gill Thomson, Anna Axelin, Sari Ahlqvist, Victoria Hall Moran, Uwe Ewald, and Fiona Dykes; Closeness and separation in neonatal intensive care; dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3468719/>
61. Shane Legg, Marcus Hutter; Universal Intelligence: A Definition of Machine Intelligence
62. Roberto Colom, PhD, Sherif Karama, MD, Rex E. Jung, PhD, Richard J. Haier, PhD , Human intelligence and brain networks, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181994/>
63. Christine Ecker, Derek S. Andrews, Christina M. Gudbrandsen, Andre F. Marquand, Cedric E. Ginestet, Eileen M. Daly, Clodagh M. Murphy, Meng-Chuan Lai, Michael V. Lombardo, Amber N. V. Ruigrok, Edward T. Bullmore, John Suckling, Steven C. R. Williams, Simon Baron-Cohen, Michael C. Craig, and Declan G. M. Murphy, ; Association Between the Probability of Autism Spectrum Disorder and Normative Sex-Related Phenotypic Diversity in Brain Structure, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5470405/>
64. G.M. Buck, M.E. Msall, E.F. Schisterman, N.R. Lyon, B.T. Rogers; Extreme prematurity and school outcomes
65. Steven J. Gross, Barbara B. Mettelman, Timothy D. Dye, Terri A. Slagle; Impact of family structure and stability on academic outcome in preterm children at 10 years of age

66. Maëlle Biotteau, Jean-Michel Albaret, Yves Chaix; Handbook of Clinical Neurology,
Chapter 1 - Developmental coordination disorder
67. Linda D Breeman, Julia Jaekel, Nicole Baumann, Peter Bartmann, Dieter Wolke;
Attention problems in very preterm children from childhood to adulthood: the Bavarian
Longitudinal Study

Životopis

Ivana Lasić rođena je 29.08.1995. u Zagrebu. Obrazovanje započinje u Osnovnoj školi Eugena Kvaternika u Velikoj Gorici, nakon koje upisuje X. gimnaziju Ivan Supek u Zagrebu, koju završava 2014. godine. Iste godine upisuje integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Posljednju, šestu godinu studija provodi na razmjeni u sklopu Erasmus programa u Madridu, Španjolska na sveučilištu Universidad Rey Juan Carlos. Za vrijeme studija sudjelovala je u volonterskim aktivnostima studentskih organizacija. Aktivno se služi engleskim i španjolskim jezikom.