

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

Kristina Štuikienė

**AMPLITUDINĖ
ELEKTROENCEFALOGRAFIJA
REGISTRUOTO BIOELEKTRINIO
SMEGENŲ AKTYVUMO
PROGNOZINĖ VERTĖ NUMATANT
NEIŠNEŠIOTŲ NAUJAGIMIŲ
VĖLYVĄSIAS BAIGTIS**

Daktaro disertacija
Medicinos ir sveikatos mokslai,
medicina (M 001)

Kaunas, 2025

Disertacija rengta 2020–2024 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Neonatologijos klinikoje.

Mokslinė vadovė

prof. dr. Rasa Tamelienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Konsultantė

prof. dr. Elke Griesmaier (Insbruko medicinos universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama Lietuvos sveikatos mokslų universiteto medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkas

prof. dr. Saulius Paškauskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

prof. dr. Milda Endzinienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Giedrė Jurkevičienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Vytautas Kasiulevičius (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Manule Sanchez Luna (Madrido Complutense universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama viešajame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2025 m. birželio 27 d. 12 val., Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Akušerijos ir ginekologijos klinikos Didžiojoje auditorijoje.

Disertacijos gynimo vietos adresas: Eivenių g. 2, LT-50161 Kaunas, Lietuva.

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Kristina Štuikienė

**PROGNOSTIC VALUE OF
BIOELECTRICAL BRAIN ACTIVITY
IN PREDICTING LONG-TERM
OUTCOMES IN PRETERM INFANTS
USING AMPLITUDE-INTEGRATED
ELECTROENCEPHALOGRAPHY**

Doctoral Dissertation
Medical and Health Sciences,
Medicine (M 001)

Kaunas, 2025

The dissertation was prepared at the Department of Neonatology of the Lithuanian University of Health Sciences during the period from 2020 to 2024.

Scientific Supervisor

Prof. Dr. Rasa Tamelienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Consultant

Prof. Dr. Elke Griesmaier (Medical University of Innsbruck, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Dissertation is defended at the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences:

Chairperson

Prof. Dr. Saulius Paškauskas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Members:

Prof. Dr. Milda Endzinienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Giedrė Jurkevičienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Vytautas Kasiulevičius (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Manule Sanchez Luna (Complutense University of Madrid, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

The dissertation will be defended at the open session of the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences on June 27, 2025, at 12:00 p.m., in the Great Auditorium of the Department of Obstetrics and Gynaecology of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos.

Address: Eivenių 2, LT-50161 Kaunas, Lithuania.

TURINYS

IVADAS.....	9
1. MOKSLINIO DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	10
1.1. Darbo tikslas.....	10
1.2. Darbo uždaviniai	10
1.3. Darbo mokslinis naujumas ir klinikinis aktualumas	10
2. LITERATŪROS APŽVALGA.....	12
2.1. Neišnešiotas naujagimis	12
2.2. Priešlaikinio gimdymo poveikis žmogaus smegenų vystymuisi.....	13
2.3. Neurosonografija ir magnetinio rezonanso tomografija.....	16
2.4. Amplitudinė elektroencefalografija.....	17
2.4.1. Istoriniai faktai apie amplitudinę elektroencefalografiją	17
2.4.2. Amplitudinės elektroencefalografijos pagrindai	17
2.4.3. Amplitudinės elektroencefalogramos kreivės analizavimas	23
2.4.3.1. Kreivės aktyvumas	23
2.4.3.2. Miego ir būdravimo cikliškumas	27
2.4.3.3. Traukuliai	28
2.4.4. Neišnešio naujagimio bioelektrinis smegenų aktyvumo požymiai amplitudinėje elektroencefalografijoje	32
2.4.5. Amplitudinių elektroencefalogramų vertinimo metodikos	35
2.5. Neišnešio naujagimio bioelektrinis smegenų aktyvumas	39
2.5.1. Perinatalinių veiksnių įtaka bioelektriniam smegenų aktyvumui	39
2.5.2. Prognozinė bioelektrinio smegenų aktyvumo vertė numatant 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikio raidą	44
2.6. Neišnešiotų naujagimių neurologinė raida	46
2.7. Neurologinės raidos vertinimo skalės	49
3. METODIKA	51
3.1. Etiniai aspektai ir tyrimo eiga	51
3.2. Tiriamų naujagimių ir jų motinų charakteristika.....	54
3.3. Naujagimių sergamumas hospitalizacijos laikotarpiu.....	56
3.4. Galvos smegenų ultragarsinis tyrimas.....	57
3.5. Amplitudinių elektroencefalogramų rašymas ir analizavimas	62
3.5.1. Amplitudinių elektroencefalogramų rašymo metodika.....	62
3.5.2. Amplitudinių elektroencefalogramų analizavimo metodika.....	63
3.6. Neurologinės raidos vertinimas.....	74
3.7. Duomenų statistinė analizė.....	74
3.8. Doktorantės indėlis į tyrimą	75

4. REZULTATAI.....	76
4.1. Neišnešiotų naujagimių amplitudinių elektroencefalogramų rezultatai, jų sąsąja su motinų veiksniais ir naujagimių demografiniais bei klinikiniais rodikliais.....	76
4.1.1. Neišnešiotų naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo rezultatų pasiskirstymas įvairiu laiku po gimimo	76
4.1.2. Ryšys tarp neišnešiotų naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo ir motinų veiksnių	79
4.1.3. Ryšys tarp naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo ir jų demografinių bei klinikinių rodiklių.....	80
4.1.4. Ryšys tarp naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo ir ligų bei hospitalizacijos trukmės	82
4.1.5. Ryšys tarp naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo ir galvos ultragarsinių tyrimų rezultatų.....	84
4.2. 12 mėn. koreguoto amžiaus neišnešiotų naujagimių protinės ir motorinės raidos ypatumai ir jų sąsajos su motinų veiksniais bei naujagimių demografiniais ir klinikiniais rodikliais	85
4.2.1. 12 mėn. koreguoto amžiaus tiriamųjų protinės ir motorinės raidos ypatumai.....	85
4.2.2. Motinų veiksnių ir naujagimių demografinių bei klinikinių rodiklių sąsajos su 12 mėn. koreguoto amžiaus tiriamųjų protine raida.....	86
4.2.3. Motinų veiksnių ir naujagimių demografinių bei klinikinių rodiklių sąsajos su 12 mėn. koreguoto amžiaus tiriamųjų motorine raida	89
4.3. Neišnešiotų naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo, registruoto amplitudine elektroencefalografija, svarba protinės ir motorinės raidos ypatumams sukakus 12 mėn. koreguotam amžiui.....	91
4.3.1. Tiriamųjų bioelektrinio smegenų aktyvumo naujagimystės laikotarpiu ryšys su protine raida sukakus 12 mėn. koreguotam amžiui.....	91
4.3.2. Tiriamųjų bioelektrinio smegenų aktyvumo naujagimystės laikotarpiu ryšys su motorine raida sukakus 12 mėn. koreguotam amžiui	93
4.4. Neišnešiotų naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo ir klinikinių rodiklių svarba neurologinės raidos ypatumams sukakus 12 mėn. koreguotam amžiui.....	96
4.4.1. Neišnešiotų naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo ir klinikinių rodiklių įtaka prognozuojant 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikių protinę raidą	96
4.4.2. Neišnešiotų naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo ir klinikinių rodiklių įtaka prognozuojant 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikių motorinę raidą	98
5. REZULTATŲ APTARIMAS.....	100
TYRIMO STIPRIOSIOS PUSĖS	107
TYRIMO SILPNOSIOS PUSĖS	108

IŠVADOS	109
PRAKTINĒS REKOMENDACIJOS	110
SUMMARY	111
LITERATŪRA.....	167
MOKSLINĒ VEIKLA	178
CURRICULUM VITAE	179
PADĒKA	180

SANTRUMPOS

AAL	–	atviras arterinis latakas
aEEG	–	integruotos amplitudės elektroencefalografija
AKA	–	apatinė kreivės amplitudė
BESA	–	bioelektrinis smegenų aktyvumas
BPD	–	bronchopulmoninė displazija
BSID	–	Bayley kūdikių raidos vertinimo skalė (angl. <i>Bayley Scales of Infant Development</i>)
CPAP	–	gydymas nuolatiniu teigiamu slėgiu kvėpavimo takuose
EM	–	enterinis maitinimas
IS	–	iškrūvis ir slopinimas
GK	–	gliukokortikoidai
GM	–	greitasis miegas
KA	–	koreguotas amžius
KPD	–	kreivės pralaidumo diapazonas
KSS	–	kvėpavimo sutrikimo sindromas
LM	–	lėtas miegas
MBC	–	miego ir būdravimo ciklas
MDI	–	protinio vystymosi indeksas (angl. <i>mental development index</i>)
MRT	–	magnetinio rezonanso tomografija
NEK	–	nekrozinis enterokolitas
NNR	–	neišnešiotų naujagimių retinopatija
NSG	–	neurosonografija
ISK	–	intraskilvelinė kraujosruva
GS	–	galimybių santykis (angl. <i>odds ratio</i>)
PDI	–	psichomotorinio vystymosi indeksas (angl. <i>psichomotor development index</i>)
PVL	–	periventrikulinė leukomaliacija
SN	–	standartinis nuokrypis
TI	–	tarpkvartilinis intervalas

IVADAS

Pastaraisiais dešimtmečiais priešlaikinių gimdymų pasaulyje daugėja. 2020 metų duomenimis, gimė apytikriai 13,4 mln. neišnešiotų naujagimių, t. y. apie 9,9 proc. visų pasaulyje gimusių naujagimių [1]. Tobulėjant medicinai, gerėja ir labai neišnešiotų naujagimių išgyvenamumas. Mažesnio nei 28 sav. gestacinio amžiaus naujagimių išgyvenamumas siekia 95 proc. [2, 3]. Nors šie laimėjimai teikia vilčių, nustatyta, kad labai mažo gimimo svorio (< 1500 g) naujagimiams vis dar gresia didelė raidos sutrikimų rizika [4–7]. Neurologinio elgesio sutrikimai, cerebrinis paralyžius ir sunkus neurosensorinis sutrikimas pasitaiko 5–15 proc. išgyvenusius labai neišnešiotų naujagimių. Apie 50–70 proc. labai mažo gimimo svorio neišnešiotų naujagimių (≤ 1500 g) augdami patiria pažinimo, elgesio ir socialinių įgūdžių sutrikimų, kurie kenkia adaptacijai mokykloje, paauglystėje bei suaugus [2, 8–10]. Ankstyvas galvos smegenų pažeidimo diagnozavimas ir gydymas sudaro sąlygas išvengti blogų vėlyvųjų baigčių. Svarbu anksti nustatyti šiuos sutrikimus, pritaikyti intervencines programas ir taip optimizuoti labai neišnešiotų naujagimių ilgalaikę gyvenimo kokybę.

Galvos smegenų pažaidai tirti naudojamos įvairios technologijos: neurosonografija (NSG), magnetinio rezonanso tomografija (MRT), tačiau jais galima nustatyti tik struktūrinius galvos smegenų pažeidimus. Pastaruosius kelis dešimtmečius vis didesnę svarbą neonatologijoje įgauna bioelektrinis smegenų aktyvumas (BESA) ir jo tyrimas amplitudine elektroencefalografija (aEEG) [11–13]. aEEG yra lengvai prieinamas ir minimaliai invazinis metodas. aEEG kreivės pirmosios atspindi bet kokius naujagimio galvos smegenų ar bendrosios būklės pokyčius [14]. Tai padeda specialistams laiku priimti tinkamus sprendimus. Šis metodas tampa vis aktualesnis ir dažniau taikomas labai neišnešiotiems naujagimiams tirti [12, 15–17]. Pasaulyje atliekami nauji tyrimai, kuriuose nagrinėjama dar viena aEEG panaudojimo sritis – remiantis pirmosiomis gyvenimo valandomis, paromis, savaitėmis neišnešiotiems naujagimiams registruotų aEEG rezultatais, galima prognozuoti raidos sutrikimo laipsnį kūdikystėje [18–22]. Kol kas stokojama tyrimų, kad būtų galima patvirtinti šį teiginį. Per pastaruosius dvidešimt metų atlikti tik trys tyrimai, kurių autoriai analizavo prieš laiką gimusių naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo prognozinę vertę numatant neurologinę raidą sukaikus vieneriems metams [21, 23, 24].

Todėl mes ėmėmės atlikti tyrimą, skirtą išanalizuoti aEEG prognozinę vertę numatant 12 mėn. koreguoto amžiaus neišnešiotų naujagimių raidą.

1. MOKSLINIO DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

1.1. Darbo tikslas

Nustatyti amplitudine elektroencefalografija registruoto bioelektrinio smegenų aktyvumo prognozinę vertę numatant labai neišnešiotų naujagimių (< 32 sav. gestacinio amžiaus) neurologinę raidą sukakus 12 mėn. koreguotam amžiui.

1.2. Darbo uždaviniai

1. Nustatyti ryšį tarp neišnešiotų naujagimių amplitudinių elektroencefalogramų rezultatų ir motinų veiksnių bei naujagimių demografinių ir klinikinių rodiklių.
2. Įvertinti neišnešiotų naujagimių protinės ir motorinės raidos ypatumus sukakus 12 mėn. koreguotam amžiui, nustatyti jų sąsają su motinų veiksniais ir naujagimių demografiniais bei klinikiniais rodikliais.
3. Nustatyti neišnešiotų naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo, registruoto amplitudine elektroencefalografija, prognozinę vertę numatant 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikių protinės ir motorinės raidos ypatumus.
4. Palyginti neišnešiotų naujagimių klinikinių rodiklių ir bioelektrinio smegenų aktyvumo vertę 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikių protinės ir motorinės raidos ypatumams.

1.3. Darbo mokslinis naujumas ir klinikinis aktualumas

Pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama neišnešiotų naujagimių galvos smegenų bioelektriniam aktyvumui. Galvos smegenų veiklos stebėseną, taikant amplitudinę elektroencefalografiją, – lengvai prieinamas metodas perinatologijoje. Atliekant aEEG, stengiamasi kuo anksčiau atpažinti, nustatyti ir stengtis sumažinti galvos smegenų pažaidos riziką neišnešiotiems naujagimiams. Kuo mažesnis gestacinis amžius, tuo didesnė neurologinės raidos sutrikimo rizika ateityje. Tyrimų su pačiais mažiausiais pacientais, ypač iki 25 sav. gestacinio amžiaus, atlikta labai nedaug. Tai labai jautri pacientų kategorija, taigi tyrimų imtys labai nedidelės. Mokslininkai siekia ištirti klinikinių būklių įtaką bioelektriniam smegenų aktyvumui ir nustatyti BESA prognozinę vertę numatant vėlyvąsias baigtis.

Mūsų atliktas mokslinis tyrimas aktualus, nes literatūroje nėra duomenų apie neišnešiotą naujagimio galvos smegenų raidą bioelektriniu lygmeniu iki 25 sav. gestacinio amžiaus, ir įtaką vėlyvosioms baigtims sukakus vieneriems metams. Numačius galimą naujagimių neurologinę raidą, būtų galima laiku pradėti ankstyvą ir efektyvią kūdikio reabilitaciją bei kineziterapiją, laiku sudaryti stebėjimo ir ankstyvosios abilitacijos planą.

Keliama hipotezė, kad naujagimystės laikotarpiu atliktų aEEG rodmenys padės prognozuoti 12 mėn. koreguoto amžiaus naujagimių neurologinę raidą.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Neišnešiotas naujagimis

Pagal Pasaulio sveikatos organizaciją, prieš laiką gimusiais arba neišnešiotais naujagimiais, laikomi tie, kurie gimė gyvi iki 37 nėštumo savaitės. Pastarąjį dešimtmetį priešlaikinių gimdymų skaičius pasaulyje laikosi panašus. 2010 m. gimė apytikriai 13,8 mln., o 2020 m. – apytikriai 13,4 mln. neišnešiotų naujagimių. Tai sudarė apie 9,9 proc. visų pasaulyje gyvų gimusių naujagimių. 65 proc. visų priešlaikinių gimdymų fiksuojama Pietų Azijos ir Užsachario Afrikos šalyse [1]. Lietuvoje 2022 m. prieš laiką gimė 1 324 (5,8 proc.) naujagimiai [25].

Neišnešioti naujagimiai pagal gimimo laiką skiriami į grupes: itin neišnešioti naujagimiai (gimę iki 28 nėštumo savaitės), labai neišnešioti naujagimiai (gimę 28 ir iki 32 nėštumo sav.), vidutiniškai ir vėlyvai neišnešioti naujagimiai (gimę 32 ir iki 37 nėštumo sav.) [1]. Pasaulyje 2010–2020 m. iki 32 nėštumo sav. gimė apie 15 proc. neišnešiotų naujagimių, iš jų apie 4,2 proc. – iki 28 nėštumo sav. [1].

Tobulėjant medicinai, gerėja mažesnio nei 32 sav. gestacinio amžiaus (GA) naujagimių išgyvenamumas ir priežiūra. Itin neišnešiotų naujagimių išgyvenamumas siekia iki 94 proc. Stiprios ekonomikos šalyse išgyvena 9 iš 10, o silpnos – 1 iš 10 naujagimių, gimusių iki 28 nėštumo sav. Gerėja ir 22 nėštumo sav. naujagimių išgyvenamumas (nuo 11 iki 30 proc.), o iš gimusiųjų 23 sav. išgyvena beveik pusė (49,4 proc.) [2, 3]. Lietuvoje 2022 m. iki 32 nėštumo sav. gimė 239 (1,1 proc.) naujagimių, iš jų 98 – iki 28 sav. (0,45 proc.). Išgyvenamumas mažėjo mažėjant gestaciniam amžiui: < 32 sav. GA išgyveno 190 (79,5 proc.), < 28 sav. GA – 58 (61,5 proc.), o < 24 sav. GA – 6 (26,1 proc.) [25].

Nors itin neišnešiotų naujagimių išgyvenamumas per pastarąjį dešimtmetį pagerėjo, tačiau didelė problema tebėra sergamumas ir mirštamumas. Neišnešiotumas yra svarbiausia vaikų iki 5 metų amžiaus mirties priežastis, 2000–2019 m. siekė net 17,7 proc. [26, 27].

Kuo mažesnis GA, tuo sergamumas didesnis [28]. Pagrindinės neišnešiotumo sąlygotos ligos: kvėpavimo sutrikimo sindromas, ankstyvasis ir vėlyvasis sepsis, nekrozinis enterokolitas, atviras arterinis latakas, intraskilvelinės kraujosruvos ir periventrikulinė leukomaliacija, bronchopulmoninė displazija, neišnešiotų naujagimių retinopatija.

Kvėpavimo sutrikimo sindromas, dažniausia prieš laiką gimusių naujagimių liga. Ja serga net iki 98 proc. naujagimių, gimusių iki 24 sav. GA imtinai. Mirtingumas nuo šios ligos nesiekia 10 proc., bet lemia komplikacijas, kaip antai: bronchopulmoninę displaziją, neurologinės raidos sutrikimą [29].

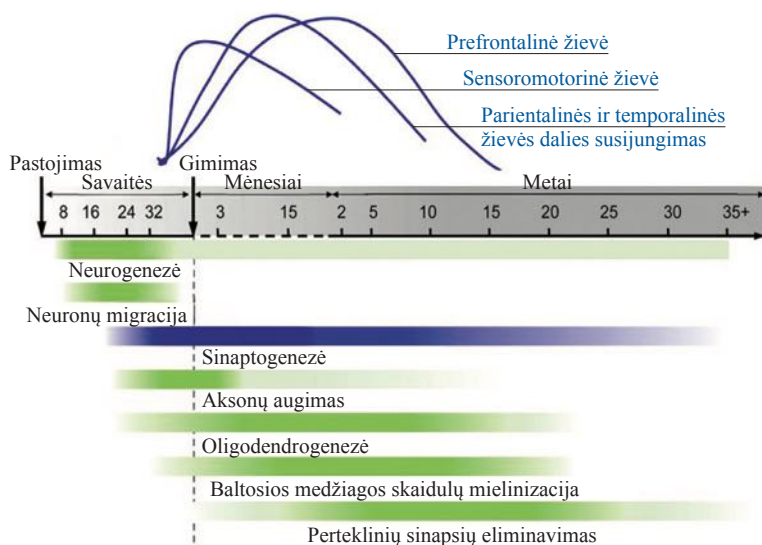
Ankstyvuojų sepsių serga 13,5 iš 1000 gyvų gimusiųjų iki 29 sav. GA neišnešiotų naujagimių, o gestaciniam amžiui didėjant, sergamumas mažėja [30]. Kas penktas naujagimis, gimęs 24–28 sav. GA, suserga vėlyvuojų sepsių [31]. Vėlyvasis sepsis pirmomis 120 d. po gimimo yra viena iš pirmaujančių neišnešiotų naujagimių sergamumo (20–38 proc.) ir mirtingumo (13–19 proc.) priežasčių [32]. Atviras arterinis latakas nustatomas iki 70 proc. naujagimių, gimusių mažesnio nei 1000 g svorio [33]. Pasaulyje intraskilvelinės kraujosruvos pasitaiko 20–40 proc. naujagimių, gimusių mažesnio nei 1500 g svorio. Jos lemia prastas vėlyvąsias baigtis: cerebrinį paralyžių, traukulius, hidrocefaliją, neurologinės raidos sutrikimą [34]. Periventrikulinė leukomaliacija nustatoma iki 0,98 proc. naujagimių, gimusių iki 28 GA [35]. Nekrozinis enterokolitas sukelia tolesnes sveikatos problemas, susijusias su virškinimo sistema bei sutrikusia raida [36]. Bronchopulmoninė displazija serga trečdalis itin neišnešiotų naujagimių [37]. 2010 m. pasaulyje 1,23 proc. neišnešiotų naujagimių sirgo neišnešiotų naujagimių retinopatija, 0,13 proc. jų ši liga komplikavosi aklumu [38].

Tyrimų duomenys leidžia teigti, kad didelė dalis itin neišnešiotų naujagimių serga sunkiomis, ilgalaikių pasekmių sukeliančiomis ligomis (vėlyvuojų sepsių, nekrozinio enterokolitu, bronchopulmonine displazija, intra-skilvelinėmis kraujosruvomis).

2.2. Priešlaikinio gimdymo poveikis žmogaus smegenų vystymuisi

Žmogaus galvos smegenys sudarytos iš daugiau nei 86 bilijonų neuronų ir dar daugiau juos jungiančių sinapsių, dentritų, aksonų ir glijos ląstelių [39]. Didžioji dalis šių ląstelių susiformuoja antenataliniu laikotarpiu. Nuo ketvirtos nėštumo savaitės iš nervinio vamzdelio pradeda formotis galvos smegenys. Nuo antro nėštumo trimestro, o nuo trečio ypač, vyksta aktyviausi ir dinamiškiausi procesai, kurie tęsiasi iki 2 metų amžiaus [40]. Tuomet galvos smegenų tūris pasiekia 90 proc. suaugusio žmogaus smegenų. Trečią nėštumo trimestrą pilkosios smegenų medžiagos genėzė pasiekia maksimumą [41]. Vyksta svarbūs molekulinio ir ląstelinio lygmens procesai: neurogenėzė, neuronų migracija, sinapsių formavimasis, oligodendrogenėzė, aksonų augimas, mielinizacija, perteklinių sinapsių eliminavimas [41, 42].

Ląsteliniai ir molekuliniai procesai formuoja žmogaus smegenų struktūrinę ir funkcinę architektūrą. Jie lemia skirtingą funkcinę sistemų brendimo greitį, pradedant nuo pradinės sensomotorinės ir baigiant aukštesnio lygmens pažinimo sistemomis. 15-ą nėštumo savaitę neuronų migracija vyksta sparčiausiai, neuronai pasiekia smegenų žievę. Pradedama formuotis aksonai ir dentritai. 8–10-ą nėštumo savaitę formuojasi aferentinės skaidulos, kurios pradeda formuoti smegenų kamieną gumburo lygmenyje. 13–15-ą nėštumo savaitę pradeda formuotis projekcinės ir komisūrinės skaidulos, vidinė kapsulė, didžioji smegenų jungtis [39]. Antram nėštumo trimestrai (14–28 sav.) būdinga gausi sinaptogenezė, dendritų augimas ir aksonų migravimas. Formuojasi nervinės grandinės tarp įvairių smegenų struktūrų, pvz., gumburo ir požievis, ar skirtingų galvos smegenų pusrutulių požievis. Šie ryšiai susiformuoja iki 24–32-os nėštumo savaitės. Trečią nėštumo trimestrą (29–41 sav.) pradeda formuotis jungtis tarp gumburo ir žievės centrų, visiškai jos susiformuoja 41-ą nėštumo savaitę. Tuo pačiu metu augantys aksonai formuoja jungtis baltojoje medžiagoje. Žievėje pradeda formuotis pirminiai, antriniai ir tretiniai vingiai, žievės paviršius padidėja net penkis kartus, smegenys savo išvaizda tampa panašios į suaugusiojo. Tuo pačiu metu prasideda daugybė procesų, kurie tęsiasi ir naujagimiui gimus, įskaitant mielinizaciją, sinaptogenezę ir dendritų bei dendritinių spyglių susidarymą. Subrendę oligodendrocitai produkuoja mieliną, kuris padengia visiškai susiformavusius aksonus, tad baltoji medžiaga tampa subrendusi. Iki nėštumo pabaigos smegenyse tarp skirtingų galvos regionų visiškai susiformuoja jungčių žemėlapis (konektomas). Postnataliniu laikotarpiu toliau bręsta, tobulėja jau esamos nervinės jungtys, vyksta nuolatinis dendritų arborizavimas bei aktyvi sinaptogenezė. Dėl šių procesų galvos smegenų konektome pagausėja jungčių. Vėliau eina perteklinių sinapsių eliminavimas. Likusios jungtys tampa stabilios ir tvirtesnės. Šis procesas apima vaikystės ir paauglystės laikotarpius [39–41]. Galvos smegenų vystymosi procesai pavaizduoti 2.2.1 pav.



2.2.1 pav. Žmogaus galvos smegenų vystymosi procesų schema.
Adaptuota iš Ouyang [41]

Pavaizduoti procesai: neurogenezė, neuronų migracija, sinaptogenezė, aksonų augimas, oligodendrogenozė, baltosios medžiagos skaidulų mielinizacija, perteklinių sinapsių eliminacija. Laiko juostoje nurodyta nėštumo savaitės (iki gimimo), mėnesiai po gimimo (iki 24 mėn.), metai (nuo 2 m.). Spalvos intensyvumas atspindi procesų aktyviausias fazes. Mėlyna spalva pažymėta sinaptogenezė, virš laiko ašies pavaizduotos mėlynos kreivės, atspindinčios sinaptogenezės progresavimą nuo pirminės sensorimotorinės žievės iki aukštesnio lygmens prefrontalinės žievės.

Priešlaikinis gimimas sutrikdo esminius centrinės nervų sistemos formavimosi procesus. Neišnešiotumą lydinčios ligos dar sustiprina neigiamą poveikį ankstyvam smegenų vystymuisi. Nenuostabu, kad prieš laiką gimusiųjų galvos smegenų tūris sumažėja, lėtėja žievės vingių formavimasis, atsilieka pilkosios bei baltosios medžiagos struktūrų formavimasis ir brendimas [39]. Šių struktūrinių smegenų vystymosi sutrikimai sąlygoja įvairius neurologinės raidos sutrikimus: pažinimo funkcijų, darbinės atminties ir mokymosi sutrikimus, elgesio problemas bei rimtus psichikos sutrikimus, kaip antai: autizmą, aktyvumo ir dėmesio sutrikimus, šizofreniją [39, 41, 43, 44].

Remiantis literatūros duomenimis, galima teigti, kad priešlaikinis gimimas sutrikdo esminius galvos smegenų vystymosi procesus.

2.3. Neurosonografija ir magnetinio rezonanso tomografija

Neurosonografija (NSG) ir galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija (MRT) – tyrimai, skirti nustatyti struktūrinius galvos smegenų pokyčius. Neurosonografija – neinvazinis tyrimas, patogus atlikti bet kurioje vietoje ir bet kuriuo paros metu. Saugus naudoti kelis kartus, nes neskleidžia jonizuojančiosios spinduliuotės. Tačiau nepaisant daugybės privalumų ir plataus taikymo galimybių, NSG turi trūkumų, lyginant su galvos smegenų MRT. Atliekant MRT, galima išgauti išsamų struktūrinių ir funkcinį smegenų anomalijų vaizdą, kas neįmanoma NSG tyrimo metu. Ultragarso tyrimo skiriamoji geba yra mažesnė, maži akustiniai langai, todėl sunku vizualizuoti smegenų struktūras, reikalingas specialistas, gebantis tinkamai atlikti ir įvertinti tyrimą. Didelė MRT kontrasto skiriamoji geba ir daugiaplanės vaizdo gavimo galimybės leidžia geriau identifikuoti subtilius baltosios medžiagos pažeidimus, įgimtas anomalijas, nedideles kraujosruvas, aptikti žievės anomalijas, kurios nepastebimos atliekant NSG [45]. MRT yra galinga priemonė, padedanti prognozuoti trumpalaikius ir ilgalaikius neišnešiotų naujagimių galvos smegenų pažeidimus, tačiau šį tyrimą sunku atlikti ką tik gimusiems neišnešiotiems naujagimiams. Dažniausiai jis atidedamas iki 40 sav. koreguoto amžiaus [46,47].

NSG ir MRT atlieka svarbų vaidmenį diagnozuojant neišnešiotų naujagimių smegenų pažeidimus ir prognozuojant neurologinę raidą ateityje [48–50]. Tačiau vis dar nerimą kelia tai, kad naujagimių, kuriems NSG ir MRT smegenų struktūrinių pokyčių nenustatyta, neurologinė raida ateityje būna sutrikusi [51, 52]. Amplitudinė elektroencefalografija (aEEG) yra minimaliai invazinė ir vertinga priemonė nuolatiniam bioelektriniam smegenų aktyvumui stebėti prie naujagimio inkubatoriaus ar lovelės. Tyrimai rodo, kad labai svarbu stebėti neišnešiotų naujagimio galvos smegenų veiklą atliekant amplitudinę elektroencefalografiją [53, 54]. Patologiniai aEEG kreivių pokyčiai atspindi klinikinę naujagimio būklę. Atskleista, kad aEEG nustatyti neišnešiotų naujagimių smegenų struktūriniai pokyčiai (intraskilvelinės kraujosruvos, periventrikulinė leukomaliacija) susiję su nustatomais radiologiniais tyrimais [15]. Remiantis aEEG duomenimis, galima numatyti vėlyvąsias baigtis neišnešiotiems naujagimiams, kuriems nediagnozuota struktūrinių galvos smegenų pokyčių [55].

Remiantis literatūros duomenimis, galima teigti, kad NSG ir MRT turi prognozinę vertę numatant neišnešiotų naujagimių neurologinę raidą ateityje. Tačiau pasitaiko vėluojančios raidos kūdikių, kuriems naujagimystėje nebuvo nustatyta galvos smegenų pažeidimo. aEEG galima numatyti vėlyvąsias baigtis neišnešiotiems naujagimiams, kuriems nebuvo diagnozuota galvos smegenų pažeidimo radiologinių tyrimų metodais.

2.4. Amplitudinė elektroencefalografija

2.4.1. Istoriniai faktai apie amplitudinę elektroencefalografiją

Septintojo dešimtmečio pabaigoje mokslo inžinierius Douglas Maynard išrado aEEG techniką. Siekta supaprastinti suaugusių pacientų galvos smegenų stebėjimą intensyviosios terapijos skyriuje. Klinikinėje praktikoje Pamela Prior Londone šį metodą pritaikė suaugusiems pacientams anestezijos ir intensyvaus stebėjimo metu (po klinikinės mirties, epilepsijos būklės, širdies operacijų). Lectromed (Letchworth, JK) ir Criticon (Florida, JAV) pagamino pirmuosius galvos smegenų funkcijos stebėsenos aparatus. Aštuntajame dešimtmetyje aEEG metodu pradėti tirti naujagimiai. 1990-ieji vadinami aEEG renesanso metais neonatologijoje. Tada ji pradėta taikyti pacientams, gimusiems asfiksijos būklės, įtarus ar pasireiškus klinikiniam traukuliams [56–60]. 2003 m. išleistas pirmasis apie aEEG taikymą neonatologijoje atlasas [60].

2.4.2. Amplitudinės elektroencefalografijos pagrindai

Amplitudinė elektroencefalografija – supaprastintas bioelektrinio galvos smegenų aktyvumo ilgalaikės stebėsenos būdas, kurio metu sutelkiamas dėmesys į elektroencefalogramos bangų amplitudės pokyčius, siekiant įvertinti smegenų veiklą ir nustatyti galimus neurologinius sutrikimus [60].

Pagrindinį vaidmenį bioelektrinio signalo generavimo procese atlieka smegenų gumburas. Iš smegenų kamieno per gumburą nerviniai impulsai sklinda į tinklinį gumburo branduolį bei smegenų žievės piramidines ląsteles. Vyksta nervinių impulsų judėjimas pačioje žievėje. Dėka smegenų žievėje esančio neuroninio tinklo generuojamų nervinių impulsų, signalai fiksuojami elektrodais ir išgaunama elektroencefalograma. Patį nervinį impulsą generuoja membrana, esanti nervinės ląstelės kūne, aksone ir kai kurių dendritų išorėje. Nervinę ląstelę sujaudinus, ramybės potencialas mažėja, įvyksta depoliarizacija. Potencialui pasiekus slenkstį, sustiprėja savaiminis neigiamų jonų judėjimas į išorę, teigiamų – į ląstelės vidų. Potencialas trumpam tampa teigiamas. Šioje fazėje membranos laidumas Na^+ ir Ca^{++} jonams labai padidėja – membranoje atsiveria Na^+ , kai kuriose ląstelėse Ca^{++} jonų kanalai. Šie jonai plūsta iš tarpląstelinės terpės į ląstelės vidų. Depoliarizacijos fazėje potencialui pasiekus maksimumą, jis pradeda mažėti, vyksta membranos repoliarizacija. Jos pradžioje Na^+ ir Ca^{++} jonų kanalai užsiveria ir atsiveria K^+ jonų kanalai, tai sukelia stiprią šių jonų srovę iš nervinės ląstelės [60, 61].

Amplitudinės elektroencefalografijos prietaisas yra mobilus ir patogus naudoti prie naujagimio lovos ar inkubatoriaus (2.4.2.1 pav.).



2.4.2.1 pav. Amplitudinės elektroencefalografijos prietaisas

aEEG registruoti naudojami elektrodai. Elektrodai yra trijų rūšių: vienkartiniai adatiniai (2.4.2.2 pav. A), vienkartiniai hidrogeleliniai (2.4.2.2 pav. B) ir daugkartinio naudojimo dubenėliai (angl. *cup*) (2.4.2.2 pav. C).



A



B

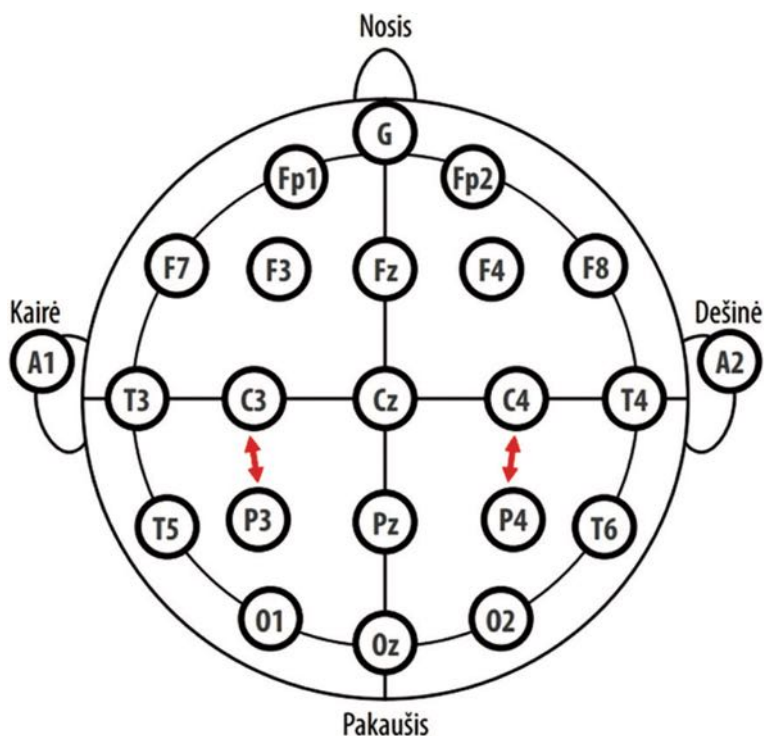


C

2.4.2.2 pav. Amplitudinei elektroencefalografijai naudojami elektrodai

A – vienkartiniai adatiniai, **B** – vienkartiniai hidrogeleliniai,
C – daugkartiniai dubenėliai (angl. *cup*).

aEEG registruoti ant galvos elektrodai dedami pagal tarptautinę „10–20“ sistemą (2.4.2.1 pav.) [62, 63]. aEEG stebėsenai elektrodai tvirtinami mokininėje ar parietalinėje (P) ir centrinėje (C) srityse, naudojami vienas arba du kanalai. Vienam kanalui išgauti reikalingi du elektrodai ant skalpo. Vieno kanalo aEEG registruoti naudojami trys elektrodai: du ant skalpo ir vienas įžeminimui ant peties arba kaktos. Tvirtinimo vieta – mokininė arba parietalinė P₃ ir P₄. Dviejų kanalų aEEG registruoti naudojami penki elektrodai – keturi ant skalpo ir vienas įžeminimui ant peties arba kaktos. Tvirtinimo vieta – mokininė arba parietalinė ir centrinė P₃ ir C₃ bei P₄ ir C₄ (2.4.2.3 ir 2.4.2.4 pav.) [62].



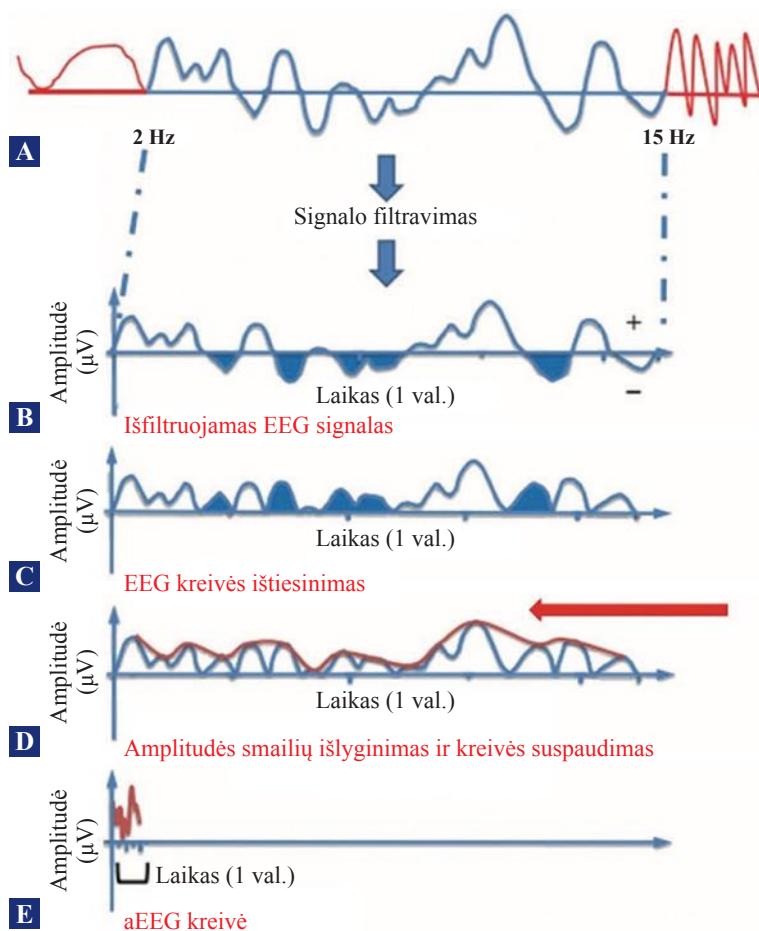
2.4.2.3 pav. Amplitudinės elektroencefalografijos elektrodų padėtys pagal „10–20“ tarptautinę sistemą (pažymėtos raudonomis rodyklėmis).
Adaptuota iš Gelžinienės [63]



2.4.2.4 pav. Amplitudinės elektroencefalografijos elektrodų tvirtinio vietos, adaptuota iš Hellström Westas (A) ir Shah (B) [60, 64]

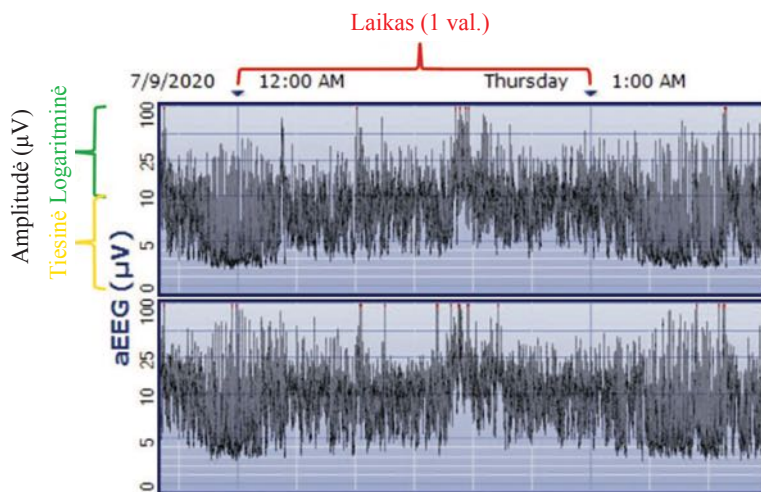
A – vieno kanalo amplitudinės elektroencefalografijos elektrodų padėties,
B – dviejų kanalų amplitudinės elektroencefalografijos elektrodų padėties.

Prieš pradedant registruoti aEEG, reikia įsitikinti, kad varža tarp elektrodų ir galvos odos yra ne didesnė nei 10 k Ω . Pradėjus registruoti aEEG, elektriniams trukdžiams pašalinti naudojami filtrai. Jie padeda susilpninti nepageidaujamus mažesnius nei 2 Hz ir didesnius nei 15 Hz dažnius. Taip pašalinama didžioji dalis artefaktų, kurie gali atsirasti dėl prakaitavimo, judėjimo, raumenų susitraukimo ir aplink esančių elektros prietaisų. Taigi signalas yra išvalomas nuo artefaktų, tada EEG kreivė ištiesinama, išlyginama ir amplitudė suspaudžiama semilogaritminiu (ji gaunama iš dviejų skalių: logaritminės ir linijinės (2.4.2.6 pav.)) būdu. Taip suformuojama aEEG kreivė (2.4.2.5 pav.) [65, 66].

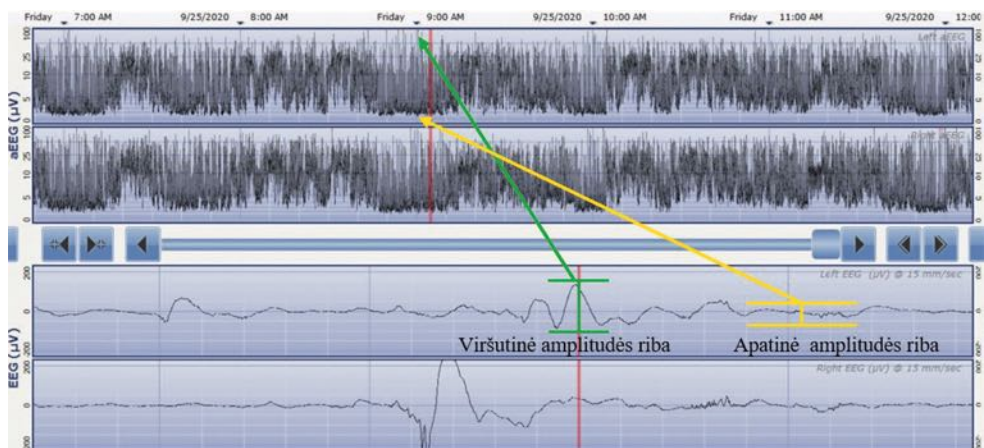


2.4.2.5 pav. Amplitudinės elektroencefalogramos kreivės susiformavimo schema, adaptuota iš DeLaGarza-Pineda [66]

Mažesnė nei 10 μV amplitudė rodoma tiesinėje skalėje, o didesnė nei 10 μV – logaritminėje skalėje. Encefalografo ekrane matoma suspausta aEEG kreivė, 1 valandos trukmė atitinka 5–6 cm (2.4.2.6 pav.). Žemiausia aEEG amplitudė atitinka apatinę aEEG amplitudės ribą, o aukščiausia – viršutinę aEEG amplitudės ribą (2.4.2.7 pav.) [65].



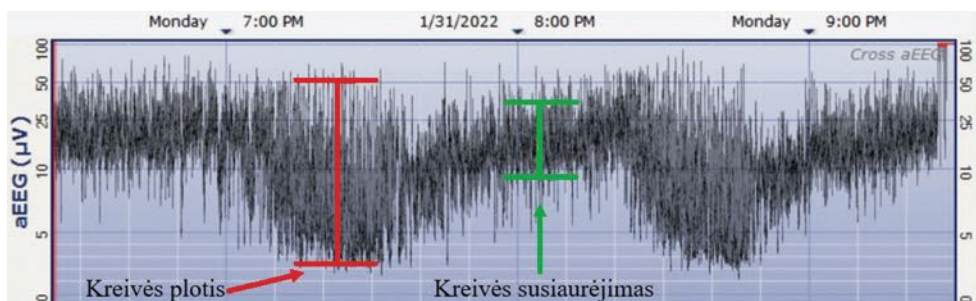
2.4.2.6 pav. Semilogaritminis amplitudinės elektroencefalogramos amplitudės atvaizdavimas



2.4.2.7 pav. Amplitudinės elektroencefalogramos kreivės formavimasis

Viršutinė amplitudės riba pažymėta žalia rodykle,
apatinė amplitudės riba – geltona rodykle.

Kreivės pralaidumo diapazonas (KPD) (angl. *bandwidth*) – tankiausia kreivės piešinio dalis atspindi kreivės amplitudės variabiliškumą, viršutinė riba nurodo aukščiausią aEEG amplitudės ribą, apatinė – žemiausią aEEG amplitudės ribą. Siauriausias kreivės pralaidumo diapazonas (angl. *bandwidth span*) – tai siauriausia kreivės dalis, atspindinti tos dalies viršutinės amplitudės žemiausią bei apatinės amplitudės aukščiausią ribas ir volтажų skirtumą (2.4.2.8 pav.) [66, 67].



2.4.2.8 pav. Amplitudinės elektroencefalogramos kreivės pralaidumo diapazonas

Raudona rodykle nurodytas kreivės pralaidumo diapazonas,
žalia – siauriausias kreivės pralaidumo diapazonas.

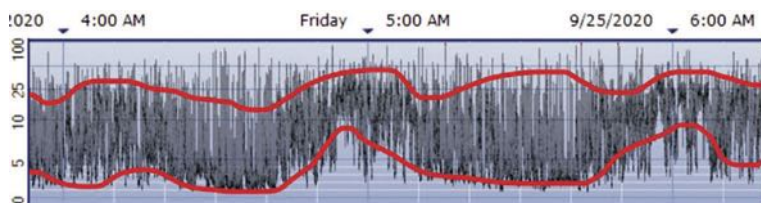
2.4.3. Amplitudinės elektroencefalogramos kreivės analizavimas

Analizuojant aEEG kreivę, vertinami trys pagrindiniai parametrai [60, 67, 68]:

1. Kreivės aktyvumas;
2. Miego ir būdravimo cikliškumas (MBC);
3. Traukulinis aktyvumas.

2.4.3.1. Kreivės aktyvumas

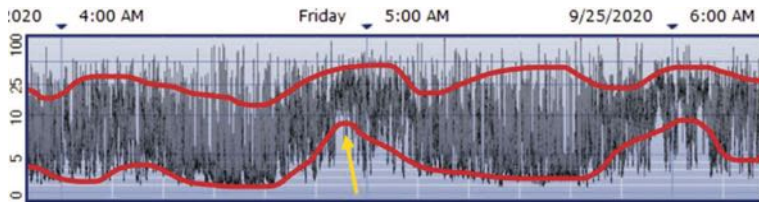
Kreivės aktyvumo tipas atspindi vyraujančią galvos smegenų bioelektrinę aktyvumą. Prieš pradedant vertinti kreivės aktyvumo tipą, reikia aEEG kreivėje nusibrėžti menamas viršutinę ir apatinę linijas per tankiausią kreivės piešinio dalį (2.4.3.1.1 pav.).



2.4.3.1.1 pav. Amplitudinės elektroencefalogramos kreivės aktyvumo analizavimas

Raudonos linijos – menamos linijos, apibrėžiančios tankiausią kreivės dalį.

Vertinant viršutinės ir apatinės amplitudės ribą, galima nustatyti kreivės aktyvumo tipą. Analizuojama ta kreivės dalis, kurioje nėra artefaktų. Vertinama siauriausia kreivės dalis (2.4.3.1.2 pav.).

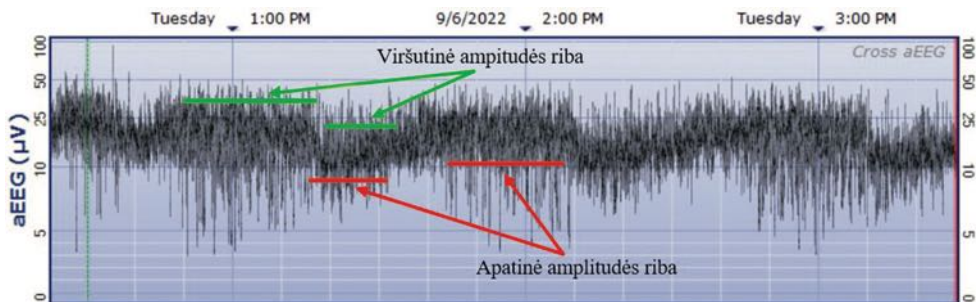


2.4.3.1.2 pav. Amplitudinės elektroencefalogramos kreivės aktyvumo analizavimas

Geltona rodykle pažymėta siauriausia kreivės vieta.

Kreivės aktyvumo tipai (tolydumas): nenutrūkstantis, nutrūkstantis, iškrūvis ir slopinimas, nenutrūkstantis žemo voltažo, izolinija.

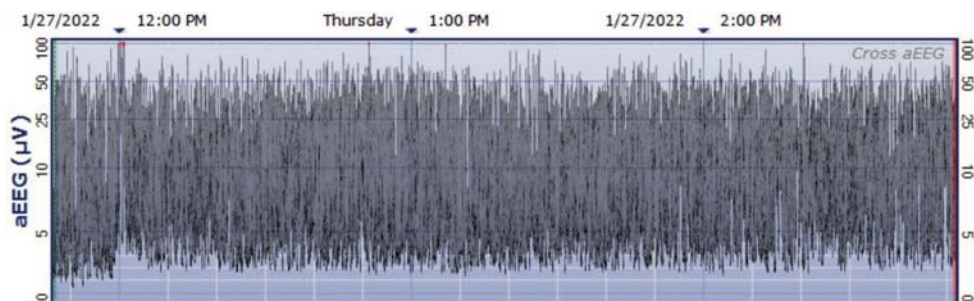
- 1. Nenutrūkstantis, kitaip nenutrūkstantis normalaus voltažo aktyvumas** (angl. *continuous normal voltage*) – viršutinė amplitudės riba aukščiau 10 (10–25–50) μV , apatinė amplitudės riba – aukščiau 5 (7–10) μV (2.4.3.1.3 pav.) [60, 67, 68].



2.4.3.1.3 pav. Nenutrūkstantis normalaus voltažo aktyvumas

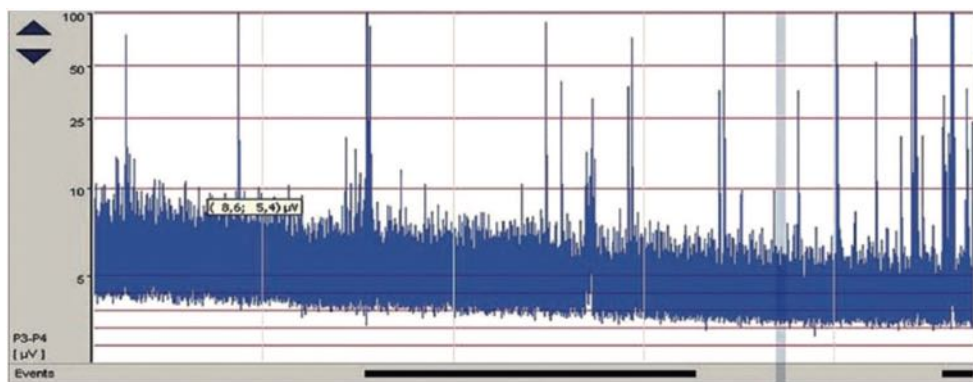
Žalia rodykle pažymėta viršutinė amplitudės riba, raudona – apatinė amplitudės riba.

- 2. Nutrūkstantis aktyvumas** (angl. *discontinuous*) – viršutinė amplitudės riba – aukščiau 10 (10–25–50) μV , apatinė amplitudės riba – žemiau 5 μV (2.4.3.1.4 pav.), nėra aiškių viršutinės ir apatinės amplitudės bangelių, kreivės susiaurėjimų, ji atrodo išsilyginusi [60, 67, 68].



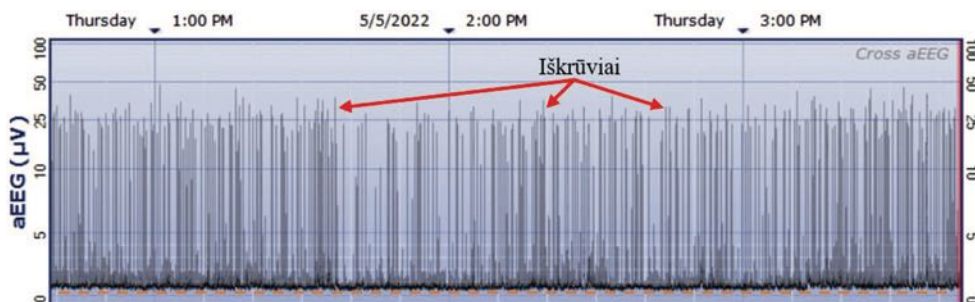
2.4.3.1.4 pav. Nutrūkstantis aktyvumas

3. **Nenutrūkstantis žemo voltažo aktyvumas** (angl. *continuous low voltage*) – viršutinė amplitudės riba – žemiau 10 μV , apatinė amplitudės riba – žemiau 5 μV (2.4.3.1.5 pav.) [60, 67, 68].



2.4.3.1.5 Nenutrūkstantis žemo voltažo aktyvumas [60]

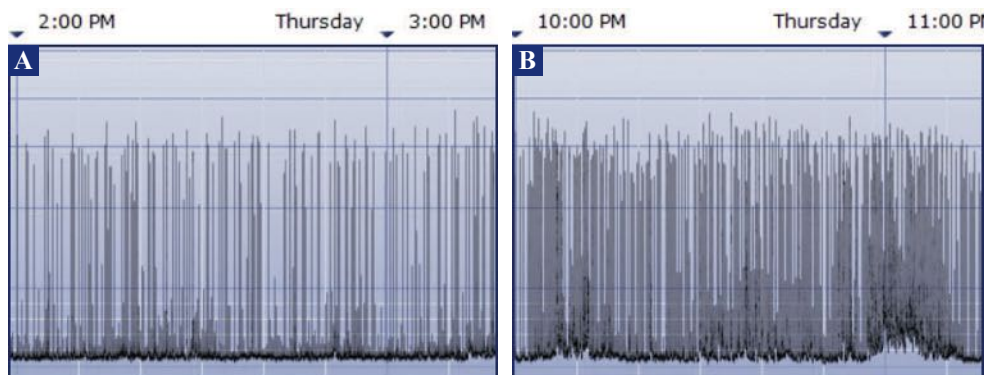
4. **Iškrūvis ir slopinimas** (angl. *burst supression*) – viršutinė amplitudės riba – aukščiau 10–25 μV , apatinė riba – ties 0–1 (2) μV . Apatinė riba plokščia (pilka linija) (2.4.3.1.6 pav.) [60, 67, 68].



2.4.3.1.6 pav. Iškrūvis ir slopinimas

Punktyrine linija pažymėta apatinė amplitudės riba. Rodyklėmis pažymėti iškrūviai.

Per vieną valandą iškrūvių gali būti daugiau nei 100 (IS+) arba mažiau nei 100 (IS–). Kuo intervalai tarp iškrūvių ilgesni, tuo blogesnė naujagimio būklė (2.4.3.1.7 pav.) [60, 67, 68].

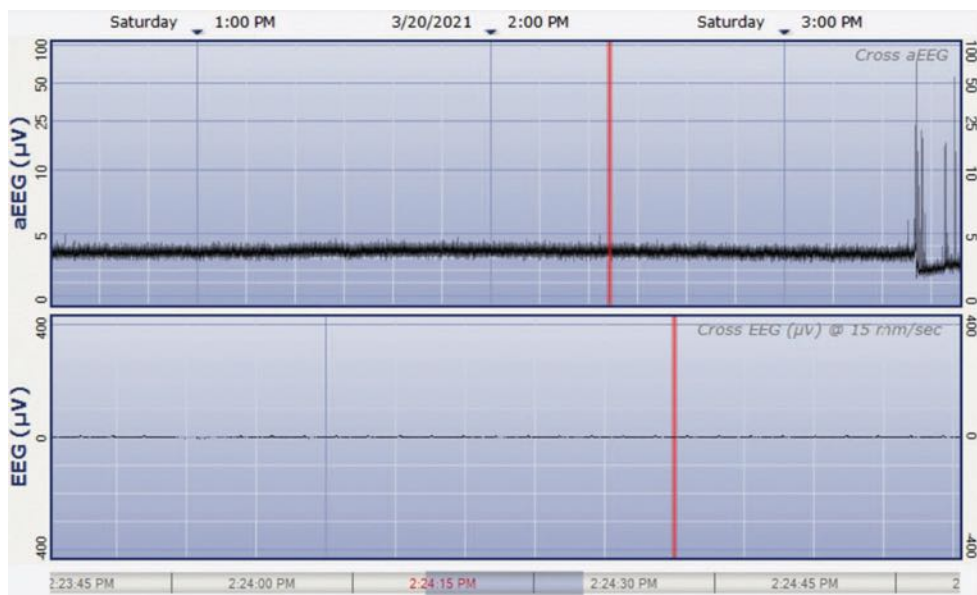


2.4.3.1.7 pav. Iškrūvis ir slopinimas

A – mažiau nei 100 iškrūvių per valandą (IS–);

B – daugiau nei 100 iškrūvių per valandą (IS+).

5. **Izolinija** – plokščia aEEG kreivė. Nėra aktyvumo. Abi ribos visada būna žemiau 5 μ V (izolinija) (2.4.3.1.8 pav.). Dažnai kreivės apatinės amplitudės ribos pakilimus ir nusileidimus sąlygoja artefaktai, o tai gali klaidinti specialistus [60, 67, 68].

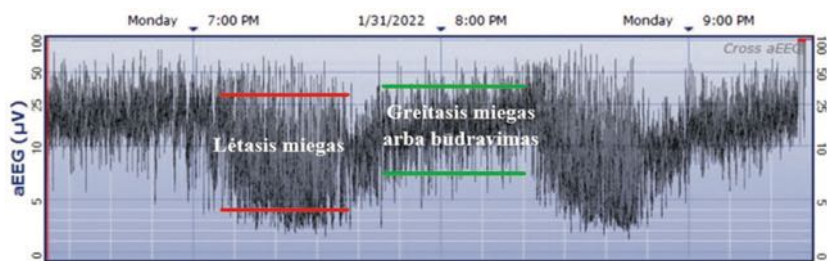


2.4.3.1.8 pav. Izolinija

2.4.3.2. Miego ir būdravimo cikliškumas

Miego ir būdravimo ciklą (MBC) sudaro lėtojo miego (LM) ir būdravimo fazės. Lėtojo miego fazėje naujagimiais būna giliai įmigęs, raumenys visiškai atsipalaidavę, tuo metu nėra jokių aktyvių judesių. Tačiau dažnai sunku atskirti, kada naujagimiais būdrauja. Ką tik gimę naujagimiai būdravimo fazėje gali miegoti, tik miegas būna paviršinis, naujagimio veide galima matyti įvairias grimasas, jis gali atlikti nevalingus galūnių judesius. Ši miego fazė dar vadinama greitojo miego fazė. Todėl dažnai būdravimo fazę galima prilyginti greitojo miego (GM) fazei.

aEEG kreivė su MBC periodiškai paplatėja ir susiaurėja, primena sinusoidę. Kreivės paplatėjimas atspindi LM fazę, labiau vyrauja nutrūkstančio aktyvumo kreivė, o susiaurėjimas atspindi GM arba būdravimo fazę, vyrauja nenutrūkstančio aktyvumo kreivė. Šios fazės periodiškai kartojasi ir keičia viena kitą. Sveiko išnešiotų naujagimių vieno MBC trukmė yra apie 60–90 min., LM trukmė – apie 20–30 min. (2.4.3.2.1 pav.) [60, 68].

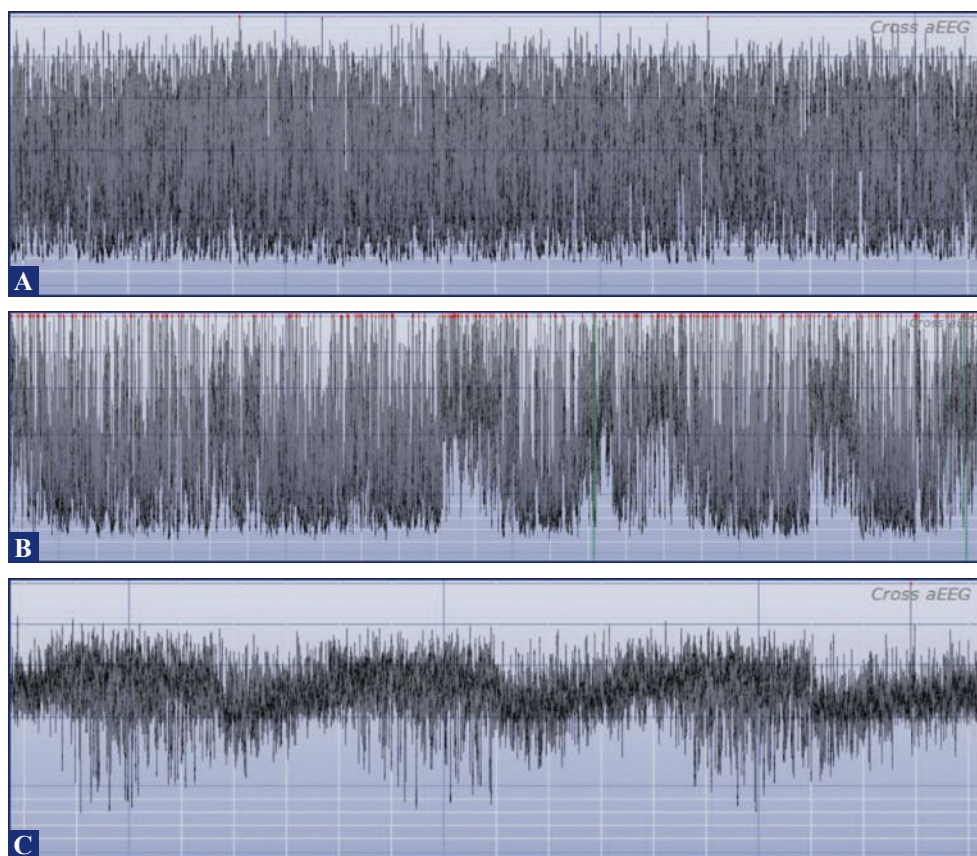


2.4.3.2.1 pav. Miego ir būdravimo ciklai

Raudonu žymekliu pažymėta lėtojo miego fazė,
žaliu – greitojo miego ar būdravimo fazė.

Priklausomai nuo naujagimio gestacinio amžiaus ir bendrosios būklės, MBC ciklai skiriami taip [60, 68]:

1. Nėra MBC – kreivėje nėra jokių apatinės amplitudės sinusoidinių pakilimų ir nusileidimų (2.4.3.2.2 pav. A).
2. Nesubrendę MBC – gali būti tik apatinės amplitudės ribos menkas pakilimas ir nusileidimas. MBC nevisiškai susiformavę, trukmė tarp LM ir GM gali kisti ir būti nevienoda (2.4.3.2.2 pav. B).
3. Normalūs visiškai susiformavę MBC – aiškiai matyti periodiškas LM perėjimas į GM ir atvirkščiai. Lėtojo miego trukmė – apie 20 min. (2.4.3.2.2 pav. C).

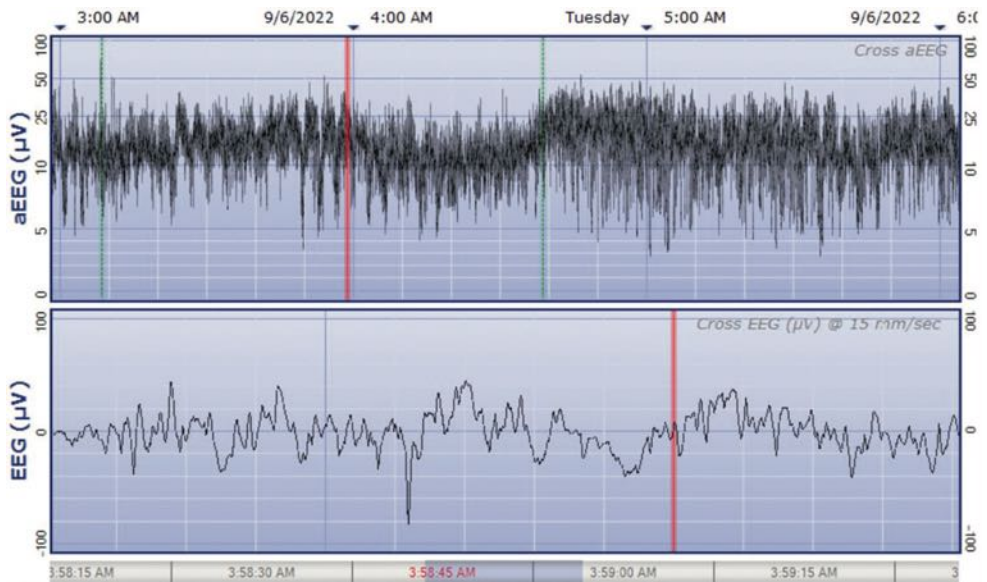


2.4.3.2.2 pav. Miego ir būdravimo ciklai

A – nėra miego ir būdravimo ciklų, **B** – nesubrendę miego ir būdravimo ciklai,
C – normalūs visiškai susiformavę miego ir būdravimo ciklai.

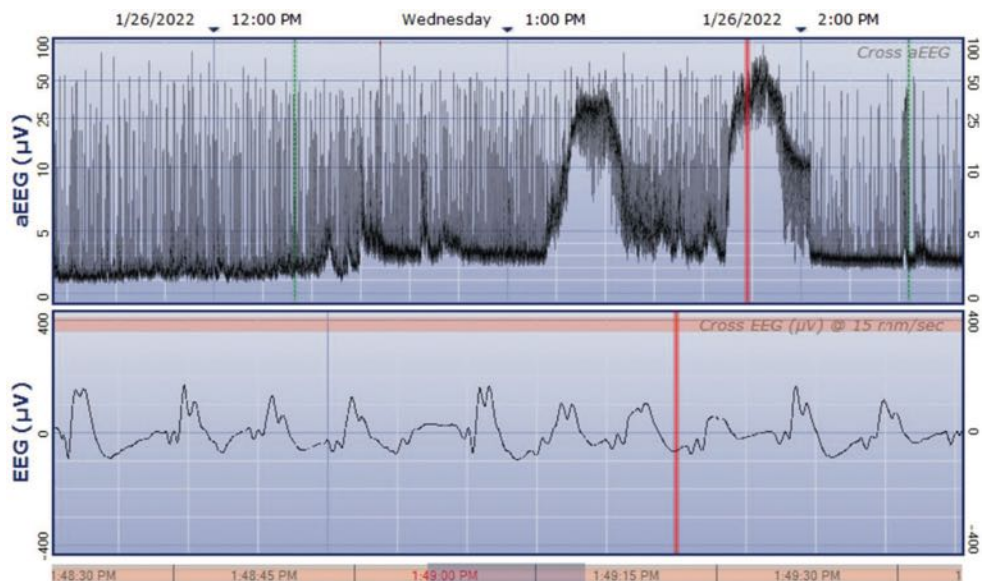
2.4.3.3. Traukuliai

Amplitudinės elektroencefalogramos kreivėje traukulius atpažinti nesudėtinga. Jų metu matyti bangas primenantys viršutinės ir apatinės, rečiau tik apatinės kreivės amplitudės ribos pakilimai ir nusileidimai (gali priminti pjūklo dantis, bangeles) (2.4.3.11 pav.). Kartais galimas staigus viršutinės ribos nusileidimas. Epilepsinė būklė – kai vienas traukulių epizodas užtrunka ilgiau nei 30 min., arba kartojasi trumpi traukulių epizodai, kurie sudaro daugiau nei 50 proc. vienos valandos aEEG kreivės trukmės (2.4.3.3.1–2.4.3.3.6 pav.) [60, 68].



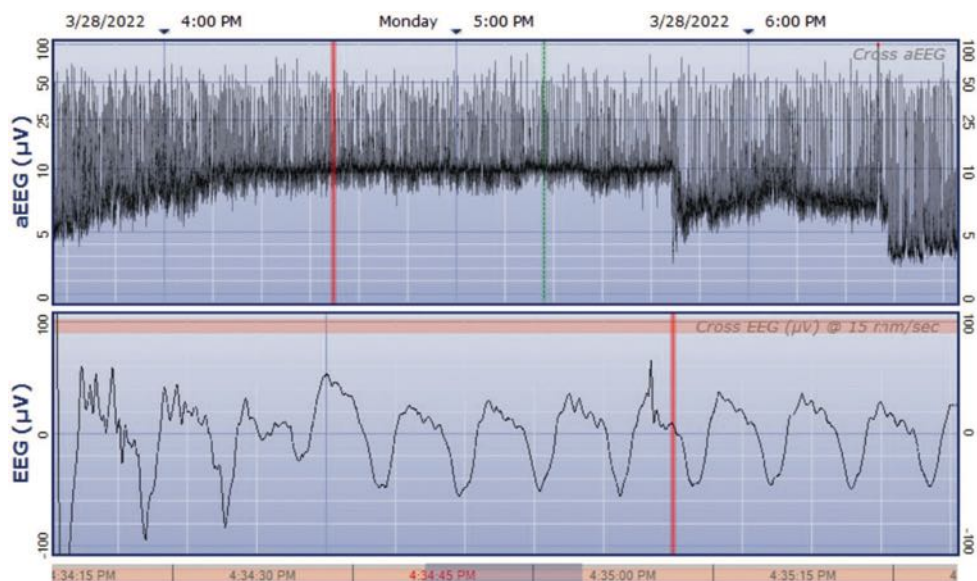
2.4.3.3.1 pav. Traukuliai amplitudinėje elektroencefalogramoje

Kreivės pagrindas – nenutrūkstantis, matyti pjūklo dantis primenantys viršutinės ir apatinės kreivės ribos pakilimai. Kreivėje neregulius smailių ir lėtų bangų aktyvumas.



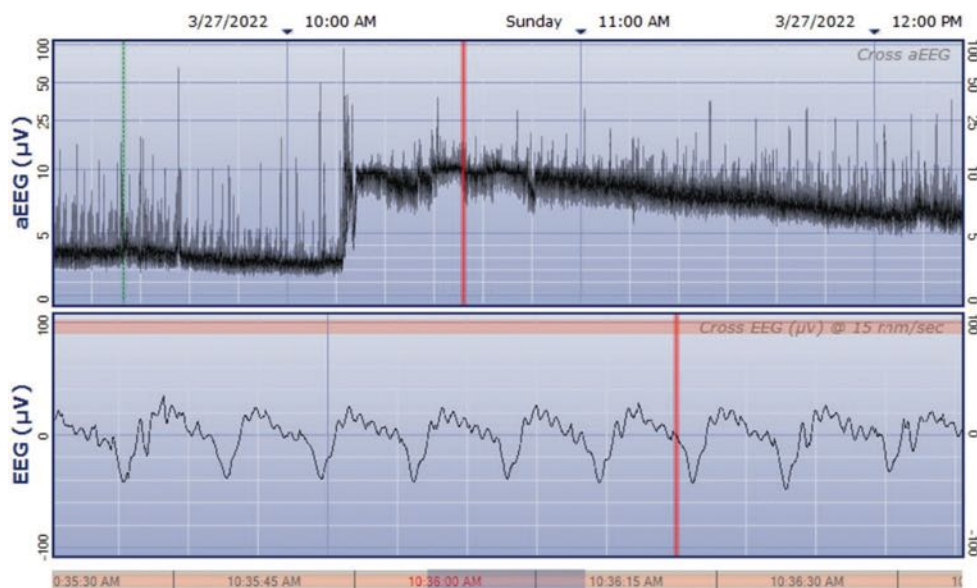
2.4.3.3.2 pav. Traukuliai amplitudinėje elektroencefalogramoje

Kreivės pagrindas – išskrūvis ir slopinimas, matyti viršutinės ir apatinės kreivės ribos užsitęsę pakilimai, galima laikyti, kad tai epilepsinė būklė. Kreivėje aiškus traukulinis aktyvumas.



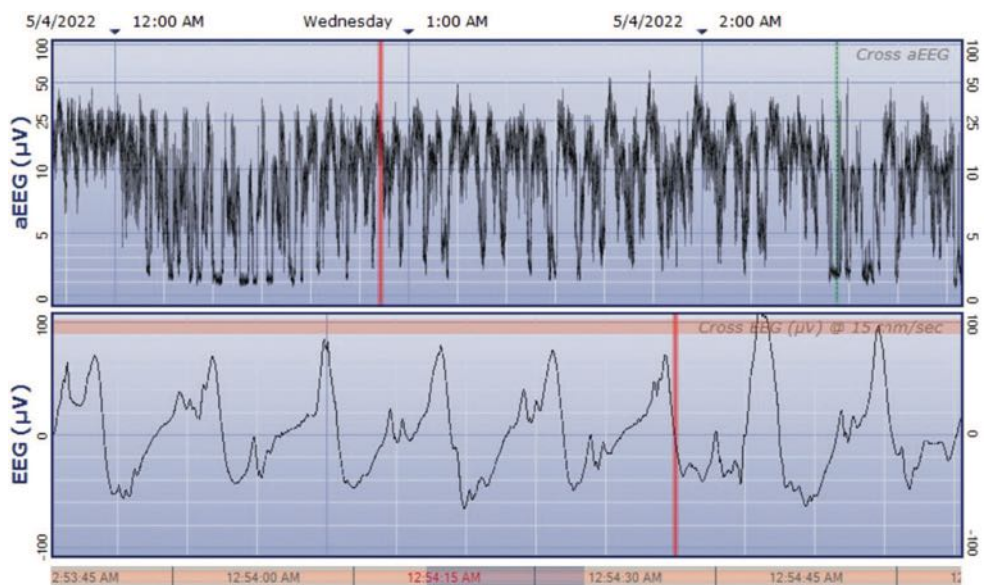
2.4.3.3.3 pav. Epilepsinė būklė amplitudinėje elektroencefalogramoje

Užsitęsęs apatinės kreivės ribos pakilimas.



2.4.3.3.4 pav. Epilepsinė būklė amplitudinėje elektroencefalogramoje

Kreivės pagrindas – nenutrūkstantis žemo voltažo, pereinantis į epilepsinės būklės.



2.4.3.3.5 pav. Epilepsinė būklė – pasikartojantys pjūklo dantys
amplitudinėje elektroencefalogramoje



2.4.3.3.6 pav. Epilepsinė būklė amplitudinėje elektroencefalogramoje

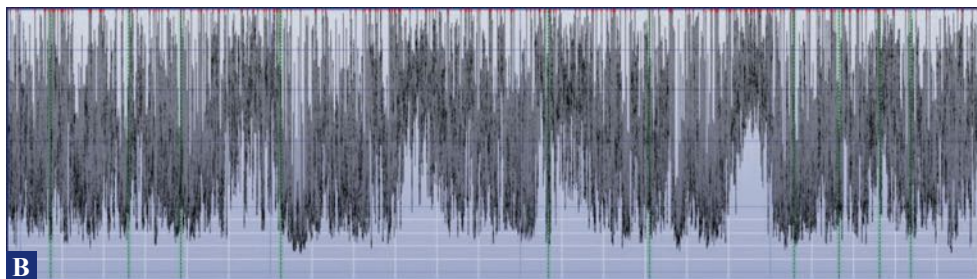
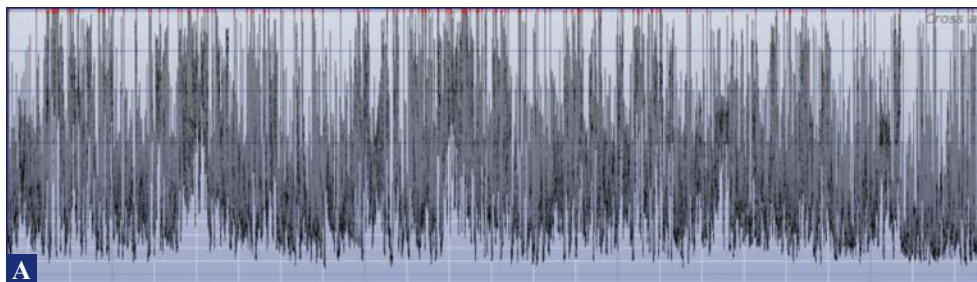
Kreivės pagrindas – izolinija. Matyti pasikartojantys
viršutinės ir apatinės kreivės ribos pakilimai.

Amplitudinių elektroencefalogramų paveikslėliai iš tyrėjos archyvo.

Apibendrinimas. Sveiko išnešiotą naujagimio aEEG kreivė iš karto po gimimo būna nenutrūkstančio normalaus voltažo aktyvumo, miego ir būdravimo ciklai visiškai susiformavę. Kiti pokyčiai būdingi sergančiam išnešiotam naujagimiui ir priklauso nuo būklės sunkumo. Kreivės pagrindo aktyvumas kinta blogėjant būklei: nutrūkstantis aktyvumas → iškrūvis ir slopinimas → nenutrūkstantis žemo voltažo aktyvumas → izolinija.

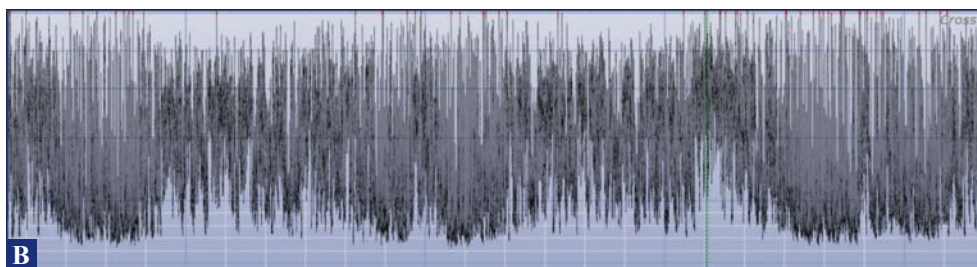
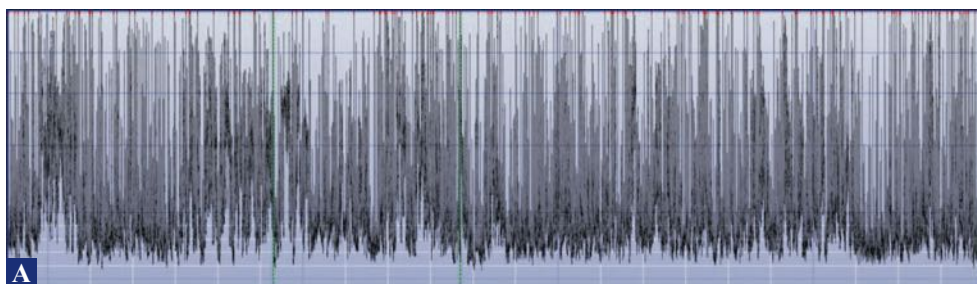
2.4.4. Neišnešiotą naujagimio bioelektrinis smegenų aktyvumo požymiai amplitudinėje elektroencefalografijoje

aEEG kreivės, būdingos sergančiam išnešiotam naujagimiui, neišnešiotam gali būti normalios. Itin neišnešiotų naujagimių aEEG kreivėms būdingas nutrūkstantis aktyvumas su iškrūvio ir slopinimo intervalais. Didėjant gestaciniam amžiui, iškrūvio ir slopinimo epizodai nyksta, nutrūkstantis aktyvumas palaipsniui pereina į nenutrūkstantį [11, 67, 69]. Iš karto po gimimo itin neišnešiotų naujagimių aEEG kreivėje miego ir būdravimo ciklą nebūna. Naujagimiams augant, miego ir būdravimo ciklai atsiranda apatinės kreivės amplitudės ribos bangelių pavidalu, vėliau formuojasi LM ir GM epizodai, bet jie nevisiškai subrendę [60]. Kartais miego ir būdravimo ciklą užuomazgų gali būti aptinkama ir 23 sav. GA geros klinikinės būklės naujagimiams [70], o dažniausiai – 25–26 sav. GA naujagimiams [71]. Nuo 30–31 sav. GA matomi aiškūs ir subrendę miego ir būdravimo ciklai, tačiau laiko intervalai tarp LM ir GM nėra tokie kaip išnešiotą naujagimio [72]. Įvairaus gestacinio amžiaus naujagimių aEEG pateiktos 2.4.4.1–2.4.4.5 pav.



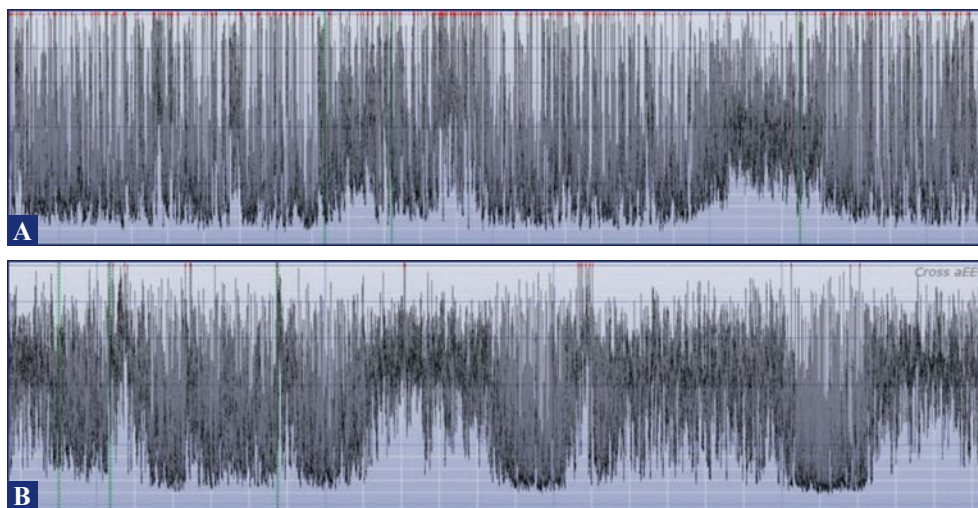
2.4.4.1 pav. 24 sav. gestacinio amžiaus naujagimio amplitudinė elektroencefalograma

A – 31 val. po gimimo; **B** – 3 sav. po gimimo.



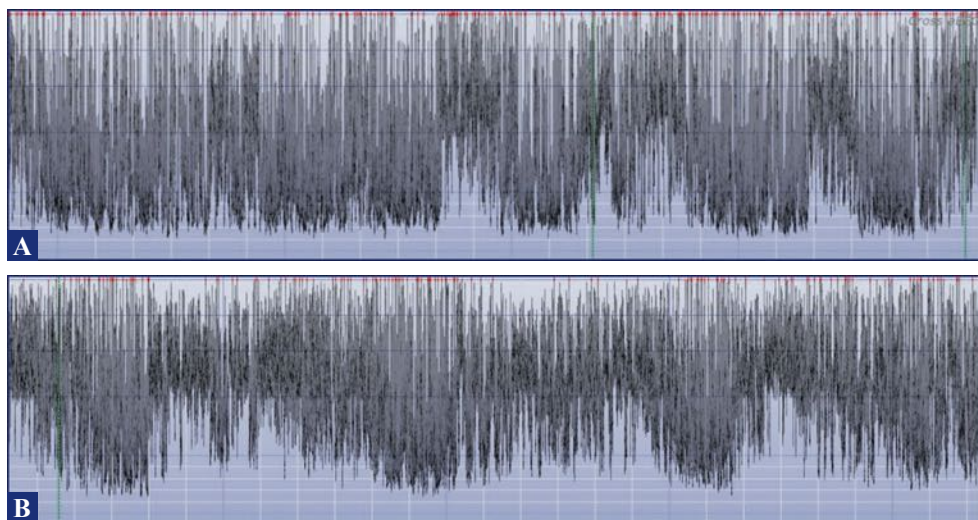
2.4.4.2 pav. 26 sav. gestacinio amžiaus naujagimio amplitudinė elektroencefalograma

A – 54 val. po gimimo, **B** – 4 sav. po gimimo.



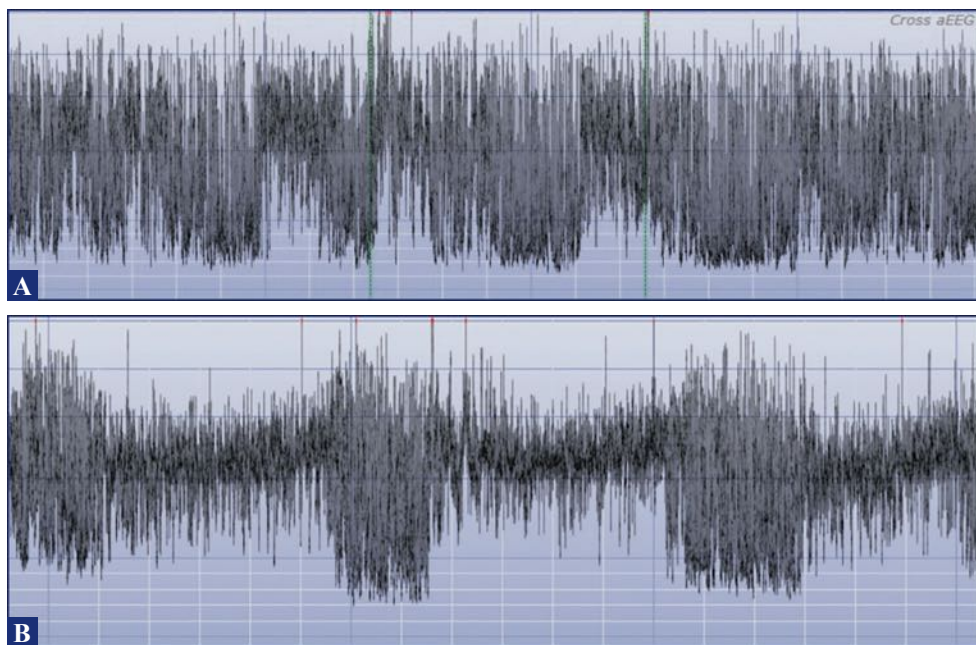
2.4.4.3 pav. 27 sav. gestacinio amžiaus naujagimio amplitudinė elektroencefalograma

A – 33 val. po gimimo; **B** – 4 sav. po gimimo.



2.4.4.4 pav. 28 sav. gestacinio amžiaus naujagimio amplitudinė elektroencefalograma

A – 48 val. po gimimo; **B** – 3 sav. po gimimo.



2.4.4.5 pav. 31 sav. gestacinio amžiaus naujagimio amplitudinė elektroencefalograma

A – 4 val. po gimimo; **B** – 4 sav. po gimimo.

Apibendrinimas. Tik gimusio itin neišnešiotą naujagimio aEEG kreivėje vyrauja nutrūkstantis aktyvumas, miego ir būdravimo ciklų nėra. Tiek didėjant gestaciniam amžiui, tiek amžiui po gimimo, aEEG kreivės aktyvumas keičiasi: iš nutrūkstancio pereina į nenutrūkstantį, formuojasi MBC.

2.4.5. Amplitudinių elektroencefalogramų vertinimo metodikos

Al Naqeeb su bendr. pasiūlė vertinimo skalę, kurią naudojo išnešiotiems naujagimiams, sergantiems encefalopatija [73]. Ji grindžiama aEEG kreivės voltažo vertinimu. Pagal viršutinės ir apatinės kreivės amplitudės aukštį aEEG kreivė klasifikuojama taip:

1. Normali kreivė: apatinės kreivės riba aukščiau 5 μ V, viršutinė riba aukščiau 10 μ V.
2. Vidutiniškai pakitusi: apatinės kreivės riba žemiau 5 μ V, viršutinė riba aukščiau 10 μ V.
3. Užslopinta: apatinės kreivės riba žemiau 5 μ V, viršutinė riba žemiau 10 μ V.

L. Hellström-Westas su bendr. pasiūlė aEEG klasifikaciją atsižvelgiant į pagrindinius aEEG parametrus [74]. Galima naudoti išnešiotiems ir neišnešiotiems naujagimiams. Ši klasifikacija neapima kreivės kitimo pagal gestacinį amžių.

1. Kreivės aktyvumas:

- Nenutrūkstantis aktyvumas: apatinės kreivės amplitudės riba apie 7–10 μV , viršutinės – aukščiau 10–25 (iki 50) μV .
- Nutrūkstantis aktyvumas: apatinė kreivės amplitudės riba žemiau 5 μV , viršutinės amplitudės – aukščiau 10 μV .
- Iškrūvis ir slopinimas: nutrūkstantis aktyvumas, kai apatinės kreivės amplitudės riba ties 0–1 (2) μV , iškrūvių viršutinė amplitudė aukščiau 25 μV . IS+ rodo daugiau kaip 100 iškrūvių per val.; IS– rodo mažiau nei 100 iškrūvių per val.
- Žemas voltažas: nenutrūkstantis žemo voltažo aktyvumas, viršutinės kreivės amplitudės riba apie ar žemiau 10 μV , apatinė žemiau 5 μV .
- Plokščia: izolinija, abi kreivės amplitudės ribos žemiau 5 μV .

2. Miego ir būdravimo cikliškumas:

- Nėra MBC. Nėra apatinės amplitudės sinusoidinių bangelių.
- Nesubrendę MBC. Yra pavieniai nebrandūs ciklai, matyti apatinės amplitudės ribos sinusoidinės bangelės.
- Subrendę MBC: kreivėje matyti aiškūs paplatėjimai ir susiaurėjimai, primenantys sinusoidę. Ciklo trukmė – ilgesnė nei 20 min.

3. Traukuliai:

- Vienkartinis traukulinis aktyvumas.
- Pasikartojantys traukuliai: traukuliai pasikartoja dažniau nei 30 min.
- Epilepsinė būklė: užsitęsęs traukulinis aktyvumas ilgiau nei 30 min.

Burdjalov su bendr. pasiūlė aEEG vertinimo sistemą, pagal kurią galima diferencijuoti kreivę pagal gestacinį amžių ir amžių po gimimo [75]. Vertinami keturi aEEG kreivės parametrai: tolydumas (vyraujantis aktyvumas), cikliškumas, apatinės kreivės amplitudės riba ir kreivės pralaidumo diapazonas:

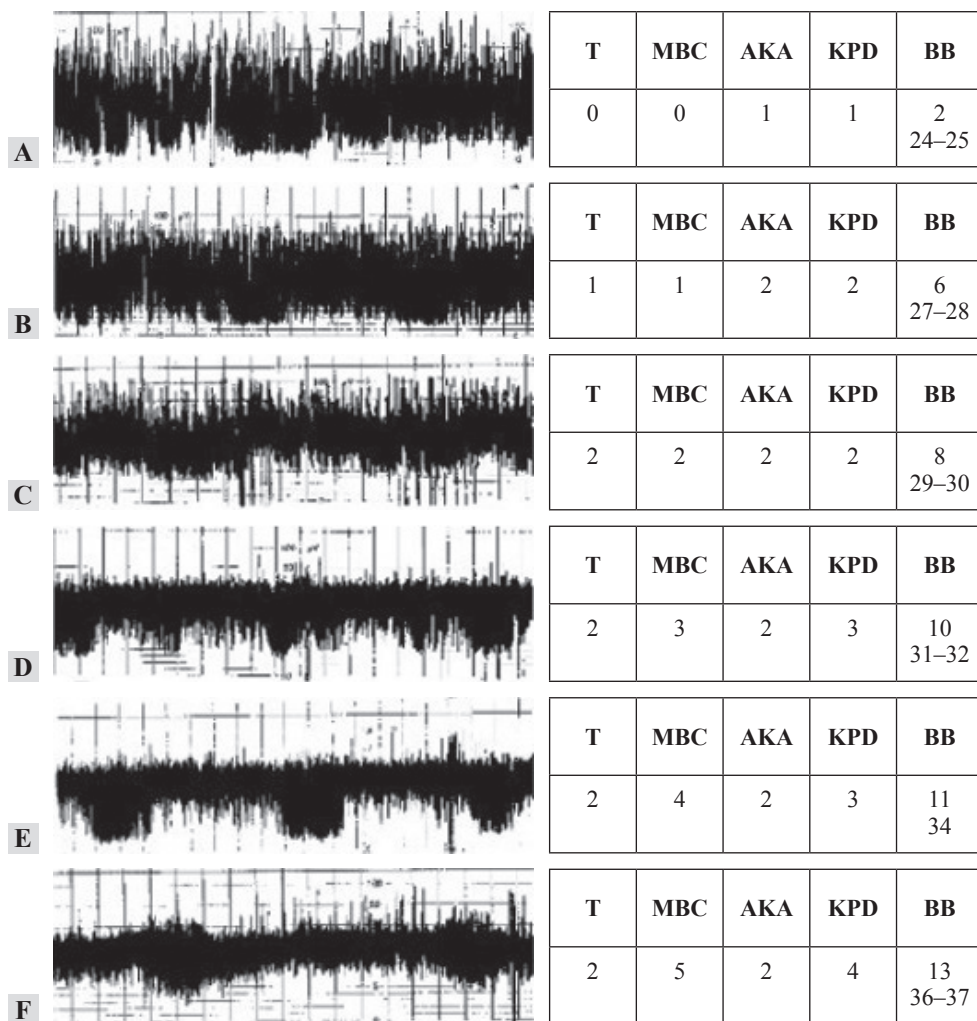
1. Tolydumas (angl. *continuity*):

- Nutrūkstantis aktyvumas – 0 balų.
- Nepastovus nutrūkstantis aktyvumas – 1 balas.
- Nenutrūkstantis aktyvumas – 2 balai.

2. Miego ir būdravimo cikliškumas (angl. *cycling*):
 - Nėra MBC – 0 balų.
 - Atsiranda apatinės kreivės amplitudės ribos bangelės – 1 balas.
 - MBC užuomazgos, sunkiai diferencijuojami – 2 balai.
 - Aiškūs MBC, tačiau nutrūkstantys bet kuriame ciklo periode – 3 balai.
 - Aiškūs MBC, nenutrūkstantys ir susiformavę – 4 balai.
 - Reguliarūs ir subrendę MBC – 5 balai.
3. Apatinės kreivės amplitudė (angl. *amplitude of lower border*):
 - Labai nusileidusi, ties $3 \mu\text{V}$ – 0 balų.
 - Periodiškai nusileidžianti, $3\text{--}5 \mu\text{V}$ – 1 balas.
 - Pakilusi, aukščiau $5 \mu\text{V}$ – 2 balai.
4. Siauriausias kreivės pralaidumo diapazonas (angl. *bandwidth span.*, liet. santrumpa KPD), t. y. siauriausia kreivės dalis, ir apatinės kreivės amplitudės riba (AKA):
 - Labai nusileidusi kreivė: KPD žemiau ar lygus $15 \mu\text{V}$ ir AKA riba $5 \mu\text{V}$ – 0 balų.
 - Labai nesubrendusi kreivė: KPD $20 \mu\text{V}$ arba $15\text{--}20 \mu\text{V}$ ir AKA riba $5 \mu\text{V}$ – 1 balas.
 - Nesubrendusi kreivė: KPD $20 \mu\text{V}$ ir AKA riba aukščiau $5 \mu\text{V}$ – 2 balai.
 - Bręstanti kreivė: KPD $15\text{--}20 \mu\text{V}$ ir AKA riba aukščiau $5 \mu\text{V}$ – 3 balai.
 - Subrendusi: KPD žemiau $15 \mu\text{V}$ ir AKA riba aukščiau $5 \mu\text{V}$ – 4 balai.

Kiekvienas kreivės parametras įvertinimas atskirai, o tada suskaičiuojamas bendrasis BESA balas, maksimali reikšmė – 13 balų.

Burdjalov ir bendr. tyrime nustatyti balai pagal gestacinį amžių ir amžių po gimimo apibendrinti ir pateikti 2.4.5 pav.



2.4.5 pav. Burdjalov ir bendr. apibendrinti tyrimo rezultatai, adaptuota iš Burdjalov [75]

Kairėje paveikslo pusėje – amplitudinės encefalogramos kreivės nuo **A** iki **F**, kintančios didėjant gestaciniam amžiui ir amžiui po gimimo. T – tolydumas; MBC – miego ir būdravimo cikliškumas; AKA – apatinės kreivės amplitudė; KPD – kreivės pralaidumo diapazonas; BB – bendrasis balas.

2.5. Neišnešiotų naujagimio bioelektrinis smegenų aktyvumas

Pastarieji keli dešimtmečiai vadinami amplitudinės elektroencefalografijos renesansu neonatologijoje. Atlikta gana daug tyrimų, kuriuose analizuotas ir sveikų, ir sergančių išnešiotų naujagimių bioelektrinis smegenų aktyvumas [43–47].

Vis dėlto labai neišnešiotų naujagimių BESA kelia dar daug klausimų, į kuriuos dar reikia atsakyti. Mokslo literatūroje, teigiama, kad itin neišnešiotų naujagimio bioelektrinis smegenų aktyvumas esti nebrandus, aEEG kreivėse vyrauja nutrūkstantis aktyvumas su iškrūvio ir slopinimo epizodais, visai nėra miego ir būdravimo ciklų ar matyti tik jų užuomazgos. Didėjant gestaciniam amžiui ir amžiui po gimimo, BESA bręsta, aEEG kreivės aktyvumas kinta: įsivyroja nenutrūkstantis aktyvumas, MBC tampa vis aiškesni [5, 7, 14, 19, 69, 75–83]. Tačiau šiuose tyrimuose naujagimių imtys buvo mažos, todėl informacijos dar stinga.

2.5.1. Perinatalinių veiksnių įtaka bioelektriniam smegenų aktyvumui

2000–2024 m. atlikus sisteminę literatūros apžvalgą, rasta 14 tyrimų [5, 7, 14, 19, 69, 75–83], kuriuose analizuotas neišnešiotų naujagimių BESA, registruotas aEEG. Trylikoje jų aEEG vertinti taikytas kiekybinis metodas, analizuotas kreivės aktyvumo kitimas, cikliškumas bei traukulinis aktyvumas, dviejuose papildomai atliktas ir kokybinis vertinimas naudojant Burdjalovo balų sistemą, o viename tyrime taikytas tik kokybinis metodas – Burdjalovo balų sistema. Nors aEEG analizavimo metodikos skyrėsi, nustatyta, kad GA ir amžius po gimimo turi įtakos kreivių pokyčiams. Neišnešiotų naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo, registruoto aEEG, kaita didėjant GA ir amžiui po gimimo tyrimų apžvalga pateikta 2.5.1 lentelėje.

2.5.1 lentelė. Neišnešiotų naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo kitimo didėjant gestaciniam amžiui ir amžiui po gimimo tyrimų apžvalga

Autorius, šalis, publikacijos metai	Darbo tikslas	Populiacija, aEEG registravimo metodika	Analizuoti aEEG komponentai	Rezultatai
Hayakawa, Japonija 2001 [69]	Ištirti neišnešiotų naujagimių aEEG pokyčius su GA ir amžiumi po gimimo	N = 15 (21–26 sav. GA) aEEG registracija: pirmos 3 paros po gimimo	Kreivės aktyvumas: nutrūkstamumas, nenutrūkstamumas, išskūvis – slopinimas	Su didėjančiu GA, mažėja nutrūkstantis aktyvumas, daugėja nenutrūkstancio tipo kreivės periodų
Burdžalov, JAV 2003 [75]	Atrasti balų vertinimo sistemą vertinti neišnešiotų naujagimio aEEG	N = 30 (24–39 sav. GA) aEEG registracija: 12–24 val., 28–72 val. po gimimo, vėliau kas savaitę iki išrašymo iš ligoninės	Balais vertinta: Nenutrūkstamumas (0–2 balai) Cikliškumas (0–5 balai) Apatinės kreivės amplitudės riba (0–2 balai) Kreivės pralaidumo plotis (0–4 balai)	Pasiūlyta balų vertinimo sistema, vertinti neišnešiotų naujagimio BESA brandą. Su didėjančiu GA, balų kiekis didėjo (nuo 2 balų - 24 sav. GA iki 13 balų 36 – 37 sav. GA)
Olischar, Austrija 2004 [76]	Ištirti neišnešiotų naujagimio aEEG pokyčius per pirmas dvi savaites	N = 75 (23–29 sav. GA) Trys grupės: 1 – 24–25 sav. GA, 2 – 26–27 sav. GA, 3 – 28–29 sav. GA) aEEG registracija: per pirmas dvi savaites po gimimo, po to kas savaitę iki išrašymo iš ligoninės	MBC, nutrūkstamumas, išskūvio-slopinimo trukmė ir intervalai	Nutrūkstamumo ir išskūvio-slopinimo periodai retėjo su didėjančiu GA. MBC užuomazgos stebėtos nuo 23 sav. GA
Sisman, JAV 2005 [7]	Ivertinti aEEG pokyčius su GA ir amžiumi po gimimo	N = 31 (< 33 sav. GA) aEEG registracija: 12–48 val. po gimimo, vėliau kas savaitę iki 35 sav. KA	Kreivės aktyvumas, MBC, kreivės pralaidumo plotis, viršutinės ir apatinės kreivės ribos amplitudės	Kreivės pagrindas kito su GA ir amžiumi po gimimo, daugėjo MBC, kreivės pralaidumo plotis siaurėjo.

2.5.1 lentelės tęsinys

Autorius, šalis, publikacijos metai	Darbo tikslas	Populiacija, aEEG registravimo metodika	Analizuoti aEEG komponentai	Rezultatai
Kuint, Izraelis 2007 [77]	Nustatyti neišnešiotą naujagimio aEEG normas	N = 32 (< 32 sav. GA) aEEG registracija: trys aEEG nuo 24 iki 41 sav. KA	MBC, maksimali ir minimali amplitudės riba, kreivės pralaidumo plotis	Su amžiumi po gimimo aEEG keitėsi: daugėjo MBC, didėjo apatinė kreivės amplitudė, siaurėjo kreivės pralaidumo plotis būdravimo metu
Soubasi, Graikija 2009 [5]	Ištirti GA ir amžiaus po gimimo poveikį aEEG	N = 96 (< 34 sav. GA) aEEG registracija: pirmos trys paros, vėliau kas savaitę iki išrašymo iš ligoninės	Nenutrūkstamumas, cikliškumas, apatinės kreivės ribos amplitudė, kreivės pralaidumo plotis	aEEG kinta su didėjančiu GA ir amžiumi po gimimo. Amžius po gimimo turėjo didesnę įtaką BESA brandai, nei GA
Niemarkt, Nyderlandai 2010 [78]	Apibūdinti neišnešiotą naujagimio aEEG	N = 18 (< 30 sav. GA) aEEG registracija: keturios aEEG kas savaitę iki 4 sav. amžiaus	Kreivės aktyvumas, apatinė ir viršutinė kreivės ribos amplitudė, kreivės pralaidumo plotis	Nutrūkstantis aktyvumas kito į nenutrūkstantį, apatinės kreivės ribos amplitudė didėjo su GA ir amžiumi po gimimo
Cui, Kinija 2013 [79]	Ištirti gestacinio amžiaus poveikį aEEG	N = 44 (28–37 sav. GA), aEEG registracija: per 72 val. po gimimo, vėliau kas savaitę iki išrašymo iš ligoninės	Nenutrūkstamumas, cikliškumas, kreivės pralaidumo plotis, šie rodikliai įvertinti balais, kuo didesnis balas, tuo labiau subrendęs BESA	aEEG kinta su didėjančiu GA, bioelektrinis smegenų aktyvumas bręsta
Thorngate, JAV 2013 [80]	Ištirti neišnešiotą naujagimio aEEG	N = 24 (24–42 sav. KA) aEEG registruota po vieną kartą, esant NITS	Nutrūkstamumo ir nenutrūkstamumo vertinimas remiantis kreivės pralaidumo pločiu ir apatinės kreivės amplitudės riba	Didėjant amžiui po gimimo, siaurėja kreivės pralaidumo plotis, apatinė kreivės amplitudė didėja.

2.5.1 lentelės tęsinys

Autoriaus, šalis, publikacijos metai	Darbo tikslas	Populiacija, aEEG registravimo metodika	Analizuoti aEEG komponentai	Rezultatai
Griesmaier, Austrija 2013 [17]	Ištirti neišnešiotų naujagimių aEEG pokyčius	N = 61 (28–31 sav. GA) aEEG registracija: pirmos 72 val. po gimimo, vėliau 7, 14, 21 ir 28 dienas po vieną	aEEG kreivės aktyvuas, apatinė ir viršutinės kreivės amplitudės riba, MBC, amplitudės ir kreivės pralaidumo pločio vidurkis, aEEG vertinta Burdjalov pasiūlytais balais	Apatinė kreivės ribos amplitudė didėjo, kreivės aktyvumas su GA kito iš nutrūkstančio į nenutrūkstantį. Burdjalov balai didėjo su GA ir amžiumi po gimimo
Natalucci, Šveicarija 2013 [82]	Ištirti aEEG pokyčius su amžiumi po gimimo	N = 39 (< 32 sav. GA) aEEG registruota pirmas 3 paras po gimimo	aEEG vertinta Burdjalov balais, analizuota apatinės ir viršutinės kreivės ribos amplitudė	Nustatyta teigiama koreliacija tarp Burdjalov balų ir GA, tarp maksimalios amplitudės ir GA
Vesoulis, Australija 2015 [14]	Atrasti aEEG normas neišnešiotam naujagimiui	N = 20 (< 31 sav. GA) Naujagimiai su normalia MRT ir normalia raida 2 ir 7 metų KA aEEG registruota: 4, 7, 14 ir 28 parą po gimimo	Minimali ir maksimali amplitudė, jos vidurkis, MBC, nenutrūkstamumas	Su amžiumi po gimimo didėjo minimali ir mažėjo maksimali amplitudė, daugėjo MBC
Han, Korėja 2016 [81]	Nustatyti aEEG pokyčius neišnešiotiems naujagimiams	N = 65 (< 35 sav. GA), aEEG registravimas: 12–14 val. (aEEG-1), 46–48 val. (aEEG-2), 70–72 val. (aEEG-3), 1 sav. (aEEG-4) po gimimo.	aEEG vertinta Burdjalov balais	aEEG vertinimo balai didėjo su GA ir amžiumi po gimimo.
Reda, Egiptas 2021 [83]	Ištirti aEEG pokyčius neišnešiotiems naujagimiams	N = 60 (26–36 sav.) aEEG reisuota pirmąją savaitę	Vertintas kreivės pagrindas ir traukulinis aktyvumas	Nustatytas stiprus ryšys tarp kreivės aktyvumo pokyčių ir GA

aEEG – amplitudinė elektroencefalograma, BESA – bioelektrinis smegenų aktyvumas GA – gestacinis amžius, KA – koreguotas amžius, MBC – miego ir būdravimo cikliskumas, MRT magnetinio rezonanso tomografija, NITS – naujagimių intensyviosios terapijos skyrius, N – tiriamųjų skaičius.

Mokslinių tyrimų, skirtų įvertinti, kokią įtaką neišnešiotų naujagimio bioelektriniam smegenų aktyvumui, registruojamam aEEG, daro perinataliniai veiksniai, intervencinės procedūros bei ligos, patirtos naujagimystėje, atlikta nedaug.

Keliais tyrimais nustatytas stiprus ryšis tarp blogesnio BESA ir hipotrofijos, morfino, kofeino, surfaktanto, ilgesnės mechaninės plaučių ventilacijos, indometacino [4, 83, 84]. Gliukokortikoidai nėštumo metu ir chorioamnionitas buvo susiję su mažesne viršutine kreivės ribos amplitude [4]. Reynolds su bendr. nustatė statistiškai reikšmingą ryšį tarp mažesnių aEEG Burdjalovo balų ir perinatalinių veiksnių: sepsio, kofeino, mechaninės plaučių ventilacijos poreikio ir mirties. Nustatytas ryšys tarp MBC nebuvimo ir gimimo natūraliais takais, vyriškosios lyties bei mirties [84]. Castro su bendr. nustatė, kad aEEG kreivės aktyvumo parametras iškrūvis ir slopinimas susijęs su gimimu natūraliais takais, bet nerado sąsajos tarp MBC nebuvimo ir perinatalinių veiksnių pirmąjį gyvenimo parą [85]. Reda su bendr. nustatė ryšį tarp mažesnės apatinės aEEG kreivės amplitudės ribos ir motinos veiksnių: preeklampsijos, prieš laiką nutekėjusių vaisiaus vandens, ilgo komplikoto gimdymo [83].

Paskelbtas vienas mokslinis tyrimas, kuriame analizuotos sepsiu sergančių naujagimių aEEG. Blogos baigtys – mirtis ir sutikusi neurologinė raida – buvo susijusios su blogesniu BESA naujagimystėje [86]. Chen su bendr. tyrė nekrozinio enterokolito įtaką neišnešiotų naujagimio BESA. Imtis buvo labai maža, NEK sergančių naujagimių aEEG įvertintos mažesniais Burdjalovo balais [87]. Keleto tyrimų duomenimis, berniukų BESA bręsta lėčiau [88, 89].

Sommers su bendr. nustatė ryšį tarp BPD ir neišnešiotų naujagimio BESA sukakus 36 sav. KA. BPD sergančių naujagimių būdravimo, arba greitojo miego, metu siauriausioje kreivės vietoje KPD buvo didesnis, o lėtojo miego periodų fiksuota mažiau [90].

Nustatyta, kad neišnešiotų naujagimių bioelektriniam smegenų aktyvumui įtakos turi AAL. AAL turintiems naujagimiams BESA įvertintas mažesniais Burdjalovo balais [17, 91]. Variane su bendr. aprašė klinikinį atvejį, kai neišnešiotam naujagimiui, turinčiam AAL, skyrus indometacino, aEEG kreivėje atsiranda MBC [92].

Blogesnis bioelektrinis smegenų aktyvumas, ką rodė nenutrūkstantis žemo voltažo aktyvumas, izolinija ar iškrūvis ir slopinimas, nustatytas naujagimiams, kurie turėjo III° ISK ir vienpusiam smegenų infarktui [5, 15]. Magalhaes su bendr. nustatė, kad blogesnis BESA susijęs su III° ISK ir vienpusiu smegenų infarktu bei PVL [13]. Kai kurių tyrimų duomenimis, esant didesnio laipsnio galvos smegenų pažeidimui, apatinės kreivės amplitudės riba buvo mažesnė, mažiau registruota MBC epizodų, vyravo nutrūkstantis aktyvumas [70, 83, 93]. Park su bendr. nustatė, kad, esant III° ISK ir vienpusiam smegenų infarktui bei PVL, neišnešiotą naujagimio BESA įvertintas mažesniais Burdjalovo balais [94]. Vis dėlto kitais keliais tyrimais ryšio tarp neišnešiotą naujagimio BESA ir smegenų pažeidimo nenustatyta [22, 95].

Remiantis tyrimų duomenimis, galima teigti, kad didėjant gestaciniam amžiui ir amžiui po gimimo bioelektrinis smegenų aktyvumas kinta, darosi brandesnis. Deja, ligos, kaip antai: AAL, BPD, ISK, NEK, dar labiau blogina neišnešiotų naujagimių BESA.

2.5.2. Prognozinė bioelektrinio smegenų aktyvumo vertė numatant 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikio raidą

Mokslininkai vis dar analizuoja aEEG prognozinę vertę numatant neišnešiotą naujagimio vėlyvąsias baigtis. Šių tyrimų tikslas yra vienas – jau naujagimystėje numatyti galimus neurologinės raidos sutrikimus ir pritaikyti profilaktikos priemones, kad jų būtų išvengta.

2000–2024 m. atlikus sisteminę literatūros apžvalgą, rasti trys tyrimai, kuriuose analizuota aEEG prognozinė vertė numatant neurologinę raidą sukakus 12 mėn. KA: po vieną Japonijoje, Austrijoje ir Egipte. Nors tyrimų metodikos skyrėsi, rezultatai panašūs: aEEG registruotas bioelektrinis smegenų aktyvumas yra tinkamas prognozinis rodiklis raidai numatyti sukakus vieneriems metams KA. Tyrimų imtys mažos, teigiama, jog nepakanka duomenų. Tyrimų apžvalga pateikta 2.4.2 lentelėje.

2.5.2 lentelė. Neišnešioti naujagimio bioelektrinio smegenų aktyvumo prognozės 12 mėn. KA raidai tyrimų apžvalga

Autorius, šalis, publikacijos metai	Populiacija	aEEG registravimo laikas	Analizuoti aEEG rodikliai	Raidos vertinimo amžius ir metodika	Rezultatai
Kidokoro, Japonija 2010 [23]	N = 12 (27–32 sav. GA)	Per 24 val. po gimimo	Kreivės aktyvumas ir cikliškumas	12 mėn. KA Tumori-Image's vertinimo klausimynas Sutrikusi raida, kai koeficientas < 70	Visiems nustatytas nutrūkstantis aktyvumas. Cikliškumas nustatytas 8-iesiems, jų raida buvo normali; 1-am nustatytas cikliškumas, raida buvo sutrikusi; 3-ims cikliškumo nebuvo, raida sutrikusi
Ralser, Austrija 2017 [21]	N = 232 (< 32 sav. GA)	6–72 val. ir 14, 21, 28 d. po gimimo	Burdjalo balų vertinimo sistema	12 mėn. KA BSID-II: vidutinis raidos sutrikimas, kai indeksas < 85, sunkus sutrikimas, kai indeksas < 70	Burdjalo balai buvo mažesni tu, kuriems nustatytas vidutinis ir sunkus raidos sutrikimas lyginant su normalia raida. Stipriausias prognozinis normalios raidos rodiklis – didesniu nei 4,5 bendruoju balu įvertinta aEEG, registruota 18–24 val. po gimimo
Metwalli, Egiptas 2024 [24]	N = 60 (< 32 sav. GA)	72 val. po gimimo ir 40 sav. KA MRT 40 sav. KA	Hellström-Westas metodika: kreivės aktyvumo tipas, cikliškumas, traukulinis aktyvumas	12 mėn. KA BSID-III: sutrikusi raida, kai indeksas < 85	aEEG turėjo prognozinę vertę numatant vėlyvasias baigtis (jautrumas 52,63 proc., specifiskumas 100 proc., teigiama prognozinė vertė 100 proc., neigiama prognozinė vertė 82 proc., tikslumas 85 proc.). MRT (jautrumas 78,95 proc., specifiskumas 100 proc., teigiama prognozinė vertė 100 proc., neigiama prognozinė vertė 91,11 proc., tikslumas 93,3 proc.) prognozinė vertė didesnė nei aEEG

aEEG – amplitudinė elektroencefalograma, BSID – Bayley kūdikių raidos vertinimo skalė, GA – gestacinis amžius, KA – koreguotas amžius, MRT – magnetinis rezonanso tyrimas, N – tiriamųjų skaičius.

Atlikta tyrimų, skirtų įvertinti neurologinės raidos prognozę sukačius 18 mėn. KA [22, 96, 97], 2 m. KA [16, 95, 98–102], 3 m. KA [20], tačiau tiriamųjų imtys buvo mažos. Paskelbtas tik vienas tyrimas, kuriame BESA analizuotas 23 sav. GA naujagimiams.

Vis dar stokojama tyrimų, skirtų išanalizuoti aEEG prognozinę vertę numatant itin neišnešiotų naujagimių neurologinę raidą sukačius vienerių metų koreguotam amžiui.

2.6. Neišnešiotų naujagimių neurologinė raida

Tobulėjant perinatalinei medicinai, gerėja itin neišnešiotų naujagimių priežiūra, gydymas ir išgyvenamumas. Medicinos specialistų ir tėvų pastangų dėka gerėja ir jų tolesnio gyvenimo kokybė. Neišnešiotų naujagimių organai ir jų sistemos yra nesubrendę ir lengvai pažeidžiami nepalankių išorinės aplinkos veiksnių. Tai lemia didelę riziką patirti raidos sutrikimus ateityje [8,10,103]. Kuo mažesnis gestacinis amžius, tuo daugiau komplikacijų, susijusių su nervų sistemos disfunkcija, įskaitant cerebrinį paralyžį, ir emocijų, elgesio, pažinimo ir psichologinės raidos sutrikimų [103].

Metanalizės duomenimis, sukačius 2 m. KA, vidutinio sunkumo ir sunkų raidos sutrikimą turi 60,9 proc. išgyvenusių naujagimių, gimusių 22 sav. GA, 50,3 proc. – 23 sav. GA, 42,2 proc. – 24 sav. GA. Didėjant gestaciniam amžiui, raidos sutrikimų kūdikystėje tikimybė mažėja, tačiau rizika išlieka. Iš gimusiųjų 26–27 sav. GA, sukačius 2 m. KA, vidutinį ir sunkų protinės raidos sutrikimą turi 10,9 proc., motorinės raidos – 12 proc., o iš gimusiųjų 28–32 sav. GA sutrikusią protinę raidą turi 5,8 proc., motorinę – 6,3 proc. [104]. Mitha su bendr. atliko nacionalinį tyrimą Švedijoje, remdamiesi šalies registro duomenimis. Nustatyta, kad vaikystėje ir paauglystėje įvairaus laipsnio raidos sutrikimų turėjo 0,92 proc. gimusiųjų 32–33 sav. GA, 0,21 proc. raida buvo labai sutrikusi (epilepsija, protinis atsilikimas, regos ar klausos sunkus sutrikimas) [105]. Indijoje raidos sutrikimai nustatyti 41,37 proc. 12 mėn. KA kūdikių, kurie gimė iki 32 sav. GA [106].

Sarda ir bendr. metanalizės duomenimis, gimusiųjų iki 28 savaitės GA raidos sutrikimo dažnumas įvairuoja ir priklauso nuo šalies. Sukačius 18 mėn. – 2 m. KA, Šiaurės Amerikoje raidos sutrikimų turėjo 8–59 proc. vaikų, Europoje – 10–13 proc., kitose šalyse – 15–61 proc. Sukačius 2–5 m. KA, Šiaurės Amerikoje raidos sutrikimai nustatyti 11–37 proc., Europoje – 3 proc., kitose šalyse – 42 proc. vaikų. 5 m. KA duomenys pateikti tik Europoje – raidos sutrikimų turėjo 9–19 proc. vaikų [107].

Dvi metaanalizės atskleidė, kad itin ar labai neišnešioti naujagimiai, vaikystėje ir paauglystėje turėjo smarkiai sutrikusį intelektą. Per pastaruosius kelis dešimtmečius situacija nepasikeitė [104, 108].

Mažas gimimo svoris ir gestacinis amžius yra labai stiprūs cerebrinio paralyžiaus rizikos veiksniai. Neišnešiotiems naujagimiams cerebrinio paralyžiaus tikimybė yra 23–45 kartus didesnė nei bendrojoje vaikų populiacijoje. Iš gimusiųjų iki 28 sav. GA cerebriniu paralyžiumi serga iki 7,2–14 proc., o iš gimusiųjų 28–31 sav. GA – iki 6,2–8,7 proc. [109]. Hui-Li su bendr. nustatė, kad, sukakus 12 mėn. KA, raidos sutrikimų turėjo 13,73 proc. neišnešiotų naujagimių, gimusių iki 34 sav. GA, o 1,31 proc. diagnozuotas cerebrinis paralyžius. Sukakus 18 mėn. KA, 7,19 proc. nustatytas autizmo spektro sutrikimas [103]. Kanadoje cerebrinis paralyžius nustatytas 14,8 proc. gimusiųjų 23 sav. GA, 10,2 proc. – 24 sav. GA, 7,2 proc. – 25 sav. GA, 5,6 proc. – 26 sav. GA, 4,8 proc. – 27–28 sav. GA. Intraskilvelinės kraujosruvos ir periventrikulinė leukomaliacija didina cerebrinio paralyžiaus riziką. Autizmo spektro sutrikimas nustatytas 15,0 proc. gimusiųjų 23–24 sav. GA, 6,5 proc. – 25–26 sav. GA ir 3,4 proc. – 27 sav. GA [110].

Sunkių raidos sutrikimų riziką didina perinatalinio laikotarpio patologinės būklės.

Intraskilvelinės kraujosruvos (ISK) – kraujavimas į šoninius skilvelius, būdingas neišnešiotiems naujagimiams dėl daugelio veiksnių: kintamos ar padidėjusios kraujo tėkmės, hiperkarbijos, anemijos, hipoglikemijos, padidėjusio veninio spaudimo, trombocitų funkcijos ir kraujo krešėjimo sutrikimų [111].

Reis su bendr. nustatė, kad, sukakus 24–36 mėn. KA, 20,7 proc. gimusiųjų iki 32 sav. GA, kuriems buvo diagnozuotos ISK, patvirtintas cerebrinis paralyžius, o 24,1 proc. – sutrikusi stambioji motorika ir judėjimas [112]. Kanadoje atlikto didelės apimties retrospektyviojo tyrimo duomenimis, didesnė sutrikusios raidos rizika sukakus 18–24 mėn. KA grėsė gimusiesiems iki 29 sav. GA, kuriems diagnozuota III^o ISK (GS 2,58–3,58) ir vienas hemoraginis infarktas (GS 2,61–4,76) [113].

Atlikta metanalizė atskleidė, kad I^o ir II^o ISK riziką sirgti cerebriniu paralyžiumi didina 2,92 karto, nustatytas ryšys tarp ISK ir žemesnio mokyklinio amžiaus vaikų intelekto koeficiento [114].

Periventrikulinė leukomaliacija (PVL) būdinga neišnešiotiems naujagimiams. Prieskilvelinėse zonose dėl nepakankamo kiekio anastomozų tarp ilgųjų ir trumpųjų penetruojančių arterijų lieka nevaskuliarizuotų sričių. Esant sisteminei hipotenzijai ir veikiant daugeliui veiksnių (hipokapnijai, infekcijai), jose formuojasi išeminė pažaida [115].

Periventrikulinė leukomaliacija yra viena dažniausių cerebrinio paralyžiaus, sutrikusio intelekto ir regos priežasčių neišnešiotiems naujagimiams.

Sergant cistine PVL, cerebrinio paralyžiaus rizika padidėja 19,25 karto, o difuzine PVL – 9,27 karto. Tiriami PVL sąsaja su klausos ir regos sutrikimu, tačiau kol kas stinga mokslinių įrodymų [116–118].

Naujagimių sepsis – bakterinė kraujo infekcija. Ankstyvasis sepsis pasireiškia per 72 val. nuo gimimo, vėlyvasis – praėjus 72 val. po gimimo [111].

Zhou su bendr. nustatė sąsają tarp gimusiųjų iki 29 sav. GA sepsio ir raidos sutrikimų sukakus 18–21 mėn. KA [119]. Kartam su bendr. nustatė, kad gimusiųjų iki 32 sav. GA, kurie sirgo vėlyvučiu sepsiu, motorinė raida sukakus 3 m. KA buvo prastesnė [120]. Mukhopadhyay ir bendr. duomenimis, vėlyvučiu sepsiu sirgusiems 22–26 sav. GA naujagimiams sutrikusios raidos santykinė rizika sukakus 18–26 sav. KA buvo 1,17 karto didesnė [121]. Metaanalize nustatyta, kad sepsis didina tikimybę patirti pažinimo raidos (GS – 1,14), regos (GS – 2,57), klausos sutrikimus (GS – 1,7) ir sirgti cerebriniu paralyžiumi (GS – 2,48) [122].

Nekrozinis enterokolitas (NEK) – polietiologinis sindromas, būdingas neišnešiotiems naujagimiams, pasireiškiantis įvairios lokalizacijos žarnos išemija ir nekroze [111].

Nuo 38 iki 51,2 proc. išgyvenusių itin neišnešiotų naujagimių, kuriems nekrozinis enterokolitas gydytas chirurgiškai, sukakus 18–24 mėn. KA turi sunkių raidos sutrikimų [109, 123]. Martin su bendr. nustatė, kad, esant NEK be bakteriemijos, sutrikusios motorinės raidos tikimybė sukakus 24 mėn. KA buvo 2,7 karto didesnė, o esant NEK su bakteriemija didino riziką sirgti cerebriniu paralyžiumi (GS – 8,4) ir išsivystyti mikrocefalijai (GS – 9,3). Konservatyviai gydytas NEK neturėjo įtakos 24 mėn. KA vaikų raidos sutrikimams [124]. Wang ir bendr. metanalizės duomenimis, NEK sergantiems naujagimiams raidos sutrikimų tikimybė buvo didesnė (GS – 2,15). Chirurgiškai gydyto NEC atvejais sutrikusios raidos tikimybė buvo iki 1,78 karto didesnė, lyginant su konservatyviai gydytu NEK. Be to, kūdikystėje ir vaikystėje cerebrinio paralyžiaus tikimybė buvo 2,02 karto, regos sutrikimų – 3,34 karto, klausos sutrikimų – 2,77 karto didesnė [125].

Atviras arterinis latakas (AAL) – būklė, kai yra kraujo nuosrūvis iš aortos į plaučių arteriją pro neužsivėrusį po gimimo (persistuojantį) lataką (nuosrūvis iš kairės į dešinę). Neišnešiotiems naujagimiams po gimimo AAL lieka neužsivėręs, tampa hemodinamiškai reikšmingas ir trikdo kitų vidaus organų sistemų kraujotaką (galvos smegenų, plaučių, inkstų, virškinamojo trakto ir kt.) [111].

Keleto tyrimų duomenimis, AAL ir jo gydymo taktika neturėjo įtakos neišnešiotų naujagimių neurologinei raidai kūdikystėje ir vaikystėje [126–129]. Gudmundsdottir ir bendr. tyrimas patvirtino šiuos duomenis, bet buvo nustatyta, kad iki 10 metų amžiaus atliktas chirurginis AAL gydymas padidino raidos sutrikimų riziką 1,62 karto, lyginant su konservatyviai gydomu

AAL [130]. Kikuchi su bendr. nustatė, kad jei taikomas ankstyvas konservatyvus AAL gydymas, sukakus 1,5 ir 3 m. KA, raida būna geresnė [131].

Bronchopulmoninė displazija (BPD) – lėtinė plaučių liga, diagnozuojama neišnešiotiems naujagimiams, gimusiems iki 32 sav. GA, esant radiologiškai patvirtintai parenchiminei plaučių ligai, kai reikia kvėpuojamosios terapijos ilgiau nei iki 36 sav. KA arba iki išvykstant į namus [132].

Vidutinio sunkumo ir sunki BPD turi įtakos raidai kūdikystėje. BPD sunkumo laipsnis tiesiogiai susijęs su blogesne raida [133, 134]. Oluwole su bendr. nustatė, kad, sergant vidutinio sunkumo BPD, raidos sutrikimų tikimybė sukakus 2 m. KA buvo 2,7 karto didesnė, o sunkia BPD – iki 7,2 karto [135]. Katz su bendr. nustatė, kad sunkia BPD sirgusiems naujagimiams raidos sutrikimų tikimybė sukakus 24 mėn. KA buvo 2,7 karto didesnė, o sukakus 5 m. KA – 1,9 karto didesnė [136]. Donlon su bendr. nustatė, kad vidutinė ir sunki BPD didina raidos sutrikimų tikimybę (GS – 4,75) sukakus 18–24 mėn. KA, o naujagimiams, kuriems kvėpuojamosios terapijos reikėjo iki 40 sav. KA, blogos raidai tikimybė padidėjo iki 4,95 karto [137]. Dvi metanalizės atskleidė, kad 15 proc. BPD sergančių naujagimių nustatomas cerebrinis paralyžius, 29 proc. – regos sutrikimai. Įrodyta, kad, esant BPD, raidos sutrikimų tikimybė sukakus 18 mėn. KA (GS – 2,4) ir 5 m. KA (GS – 2,3) yra didesnė [37, 138].

Remiantis literatūros duomenimis, galima teigti, kad kuo mažesnis gestacinis amžius, tuo didesnė sunkių neurologinių sutrikimų rizika ateityje. Blogesnės neurologinės raidos riziką didina naujagimystėje persirgtos ligos (intraskilvelinės kraujosruvos, periventrikulinė leukomaliacija, sepsis, bronchopulmoninė displazija, nekrozinis enterokolitas).

2.7. Neurologinės raidos vertinimo skalės

Sergančiam neišnešiotam naujagimiui svarbu įtarti ir laiku nustatyti raidos sutrikimus, pritaikyti intervencines programas, kad būtų optimizuota itin neišnešiotų naujagimių ilgalaikė gyvenimo kokybė. Populiariausia ir dažniausiai pasaulyje naudojama kūdikių raidos vertinimo skalė klinikinėje ir mokslinėje praktikoje yra *Bayley Scales of Infant Development* (BSID) [139, 140]. Pirmasis leidimas paskelbtas 1969 metais [141], tačiau pradėjus naudoti šią skalę aptikta daug trūkumų. BSID buvo peržiūřeta bei naujai standartizuota ir 1993 m. publikuota BSID-II [140, 142]. Ši skalė pritaikyta vertinti raidą nuo 1 iki 42 mėn. amžiaus. BSID-II vertinimo skalę sudaro protinės raidos indeksas (angl. *Mental development index*, MDI) ir motorinės raidos indeksas (angl. *Psychomotor development index*, PDI). MDI vertinama kalbos ir pažinimo funkcija, PDI – ankstyva motorikos raida. Ji irgi turėjo

trūkumų, nes pažinimo ir kalbos raidai vertinti naudota bendra vertinimo skalė, tad nebuvo aišku, abi ar viena iš minėtų sričių sutrikusi. Nepaisant to BSID-II naudota daugiau nei dešimtmetį. Paskelbta daug mokslo literatūros apie kūdikių ir vaikų raidą [140, 143]. Vėliau ši skalė buvo peržiūrėta, papildyta, dar kartą standartizuota ir 2006 m. publikuota BSID-III vertinimo skalė. MDI išskirstytas į atskiras skales: pažinimo ir imlųjį bei ekspresyvųjį bendravimą, o PDI – į smulkiosios ir stambiosios motorikos skales. Papildomai integruotas klausimynas tėvams, kuriuo buvo vertinamas socioemocinis ir adaptacinis kūdikių ir vaikų elgesys. Tyrimo trukmė gerokai pailgėjo (iki 90 min.) [140, 144]. Atlikti moksliniai tyrimai, kuriuose lygintos BSID-II ir BSID-III skalės, sukėlė sąmyšį tarp mokslininkų ir klinikistų [140, 143].

Vertinant neišnešiotų naujagimių raidą, nustatytas skirtumas tarp BSID-II ir BSID-III skalių. Naudojant BSID-III skalę, nustatyta gerokai mažiau raidos sutrikimų [143, 145, 146]. Steenis su bendr. atliko tyrimą su didele kohorta tiriamųjų Nyderlanduose. Šalies raidos vertinimo standartai skyrėsi nuo amerikietišκών standartų. Remiantis amerikiečių tyrimu, sutrikusios raidos, ypač pažinimo ir kalbos, atvejų buvo mažiau. Kilo abejonė, ar BSID-III tinkama kitos šalies vaikams [147]. Lowe su bendr. nustatė, kad BSID-II skalės MDI balai buvo statistiškai reikšmingai mažesni nei BSID-III pažinimo raidos balai [148]. Lyginant BSID-II ir BSID-III, neapsispręsta, ar antrasis leidimas pervertina raidos sutrikimą ar trečiasis nepakankamai įvertina. Taigi BSID-III naujai peržiūrėta, vėl standartizuota ir 2019 m. išleista BSID-IV. Vertinimo skalės liko tos pačios, tik sumažėjo perteklinis vertinimo elementų turinys, tyrimo laikas sutrumpėjo maždaug 30 proc. [149]. Vis dėlto ir BSID-III, ir BSID-IV reprezentuoja JAV gyventojų raidos standartus. Kitokios demografinės savybės, ypač tėvų išsilavinimas ir JAV gyventojų etninė sudėtis, gali prisidėti prie MDI ir pažinimo balų skirtumų [150]. Lieka neaiškūs šių skalių standartai ir jų tikslumas tiriant Europos populiaciją [149].

Apibendrinus literatūros duomenis, galima teigti, kad BSID-III ir BSID-IV vertinimo skalės nėra pritaikytos mūsų šalies vaikams. Jos sukurtos remiantis Amerikos populiacijos standartais.

3. METODIKA

3.1. Etiniai aspektai ir tyrimo eiga

Perspektyvusis klinikinis tyrimas atliktas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Neonatologijos klinikoje. Kauno regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas 2019 metų spalio 3 dieną patvirtino protokolą ir išdavė leidimą NR. BE-2-80. Tyrimas registruotas ENCPP duomenų bazėje (EUPAS35709).

Tyrimas vykdytas nuo 2020 m. birželio 1 d. iki 2022 m. liepos 30 d. Jame dalyvavo Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose tiriamuoju laikotarpiu gimę ir Neonatologijos klinikoje gydyti neišnešioti naujagimiai. Tiriamųjų tėvai žodiniu ir rašytiniu būdu buvo informuoti apie numatomą jų vaikų tyrimą. Sutikimas dalyvauti tyrime buvo patvirtintas abiejų tėvų parašais „Informuoto asmens sutikimo formoje“. Tiriamųjų tėvai bet kuriuo metu galėjo nuspręsti pasitraukti iš tyrimo.

Dalyvauti tyrime buvo pakviesti visi įtraukimo kriterijus atitinkantys Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose gimę ir Neonatologijos klinikoje gydyti neišnešioti < 32 savaičių gestacinio amžiaus naujagimiai.

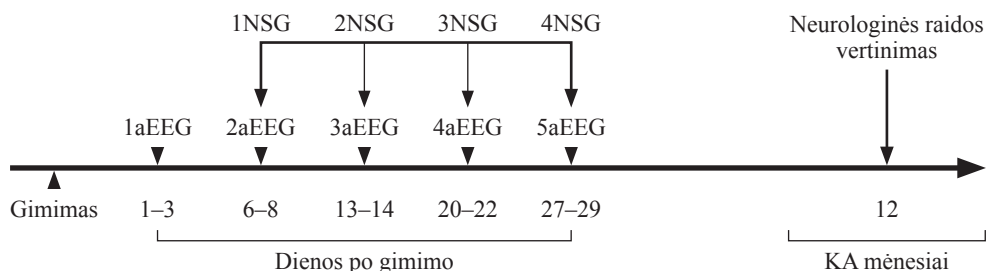
Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Gestacinis amžius iki 31 sav.+ 6 d.;
2. Abiejų tėvų sutikimas dalyvauti tyrime ir pasirašyta „Informuoto asmens sutikimo forma“.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Dauginiai raidos defektai;
2. Įgimtos chromosominės anomalijos;
3. Paveldimos medžiagų apykaitos ligos;
4. Progresuojanti pohemoraginė hidrocefalija.

Visiems tiriamiesiems aEEG buvo užrašytos iki vieno mėnesio amžiaus. Kiekvienam naujagimiui atliktos penkios aEEG: 1–3 d. (1-a aEEG); 6–8 d. (2-a aEEG); 13–15 d. (3-a aEEG); 20–22 d. (4-a aEEG) ir 27–29 d. (5-a aEEG) po gimimo. Neurosonogramos atliktos 1, 2, 3 ir 4 sav. po gimimo. Neurologinė raida vertinta kūdikiams sulaukus 12 mėn. KA. Tyrimo eiga pavaizduota 3.1.1 pav.



3.1.1 pav. Tyrimo eigos schema

aEEG – amplitudinė elektroencefalograma, NSG – neurosonografija,
KA – koreguotas amžius.

Motinių ir naujagimių demografiniai bei klinikiniai duomenys rinkti iš medicininės dokumentacijos pildant anketas:

- Mamos amžius (metais);
- Rūkymas nėštumo metu (taip, ne);
- Daugiavaisis nėštumas (taip, ne);
- Gliukokortikoidai prieš gimdymą (skirti, neskirti);
- Priešlaikinis vaisiaus vandenų nutekėjimas (taip, ne);
- Gimdymo būdas (natūralus, cezario pjūvio operacija);
- Gestacinis amžius (savaitėmis);
- Lytis (vyriškoji, moteriškoji);
- Gimimo svoris (gramais);
- Gimimo ūgis (centimetrais);
- Apgar balai po 1 ir 5 min.;
- Kvėpavimo sutrikimo sindromas + gydymas surfaktantu (skirtas, neskirtas);
- Hipotrofija < 5 procentilio (taip, ne);
- Bronchopulmoninė displazija (buvo, nebuvo);
- Nekrozinis enterokolitas (buvo, nebuvo);
- Neišnešiotų naujagimių retinopatija (buvo, nebuvo);
- Ankstyvasis sepsis (buvo, nebuvo);
- Vėlyvasis sepsis (buvo, nebuvo);
- Atviras arterinis latakas (buvo, nebuvo);
- Intrakilvelinės kraujosruvos (laipsniai pagal Burstein [151] klasifikaciją);
- Periventrikulinė leukomaliacija (pagal de Vries [115] klasifikaciją);
- Hospitalizacijos trukmė (dienos).

Diagnozės rinktos pagal TLK-10-AM sisteminių ligų sąrašą.

Gestacinis amžius (GA) – laikas nuo pirmos paskutinių mėnesinių dienos iki gimimo.

Koreguotas amžius (KA) – amžius, kokio būtų naujagimis, jei būtų gimęs 40 sav. gestacinio amžiaus. KA apskaičiuojamas iš chronologinio amžiaus atėmus laiką, kurio pritrūko iki visiško išnešiojimo. Koreguoto amžiaus terminas vartojamas iki maždaug 2,5 metų amžiaus. Koreguotas amžius taikomas vertinant visus vaiko vystymosi parametrus (neurologinę būklę, raidą, augimą, maitinimą).

Chronologinis amžius – laikas, praėjęs nuo vaiko gimimo iki esamo momento.

Prieš laiką nutekėję neišnešioti vaisiaus vandenys – vaisiaus vandenys, nutekėję iki 37 nėštumo savaitės [152].

Gliukokortikoidai iki gimdymo – skiriami moterims, kurioms gresia priešlaikinis gimdymas, kad būtų pagreitinamas vaisiaus plaučių ir kitų organų brendimas [153].

Apgar skalė – priemonė klinicinei tik gimusio naujagimio būklei įvertinti. Vertinama širdies veikla, kvėpavimas, odos spalva, raumenų tonusas ir refleksinis jaudrumas po 1 ir 5 min. nuo gimimo.

Kvėpavimo sutrikimo sindromas, kitaip hialininių membranų liga, – dažniausia neišnešiotų naujagimių kvėpavimo nepakankamumo priežastis, nulemta surfaktanto stokos. Surfaktantas, medžiaga, mažinanti alveolių paviršiaus įtempimą, yra labai svarbus plaučių išsiplėtimui ir dujų apykaitai. Todėl neišnešiotiems naujagimiams gydyti skiriama egzogeninio surfaktanto ir kvėpuojamoji terapija [154].

Hipotrofija – vaisiaus augimo ir mitybos sulėtėjimas, kai naujagimio gimimo svoris yra mažesnis nei 10 procentilio pagal standartines svorio lenteles [111]. Mūsų tyrime hipotrofija laikytas gimimo svoris, nesiekiantis 5 procentilių. Naujagimiai iš karto po gimimo buvo sveriami elektroninėmis svarstyklėmis (Marsden, Roterdamas, Jungtinė Karalystė). Svarstyklių patikra buvo atliekama pagal ligoninėje numatytą tvarką.

Bronchopulmoninė displazija – lėtinė plaučių liga, diagnozuojama neišnešiotiems naujagimiams, gimusiems iki 32 sav. GA, esant ryškiai parenchiminei plaučių ligai, patvirtintai radiologiškai, kai reikalinga kvėpuojamoji terapija ilgiau nei iki 36 sav. koreguoto amžiaus arba iki išvykstant į namus [132].

Nekrozinis enterokolitas – polietiologinis sindromas, būdingas neišnešiotam naujagimiui, pasireiškiantis įvairios lokalizacijos žarnų išemija ir nekroze [111].

Neišnešiotų naujagimių retinopatija – patologinis nebrandžios tinklainės kraujagyslių išvesėjimas [111].

Naujagimių sepsis – bakterinė kraujo infekcija. Ankstyvas sepsis pasireiškia per 72 val. nuo gimimo, vėlyvas – praėjus 72 val. po gimimo [111].

Atviras arterinis latakas – būklė, kai yra kraujo nuosruvis iš aortos į plaučių arteriją pro neužsivėrusį po gimimo (persistuojantį) lataką (nuosruvis iš kairės į dešinę). Išlikęs atviras arterinis latakas neišnešiotiems naujagimiams tampa hemodinamiškai reikšmingas ir trikdo kitų vidaus organų sistemų kraujotaką (galvos smegenų, plaučių, inkstų, virškinamojo trakto ir kt.) [111]. Hemodinaminis reikšmingumas nustatytas echokardiografija, kurią atliko vaikų kardiologas. Tyrimui naudotas ultragarsinių tyrimų aparatas LOGIQ S8 (GE Ultrasound, Korėja, 2013).

Intraskilvelinės kraujosruvos – kraujavimas į šoninius skilvelius, būdingas neišnešiotiems naujagimiams dėl daugelio veiksnių: kintamos ar padidėjusios kraujo tėkmės, hiperkarbijos, anemijos, hipoglikemijos, padidėjusio veninio spaudimo, trombocitų funkcijos ir kraujo krešėjimo sutrikimų [111].

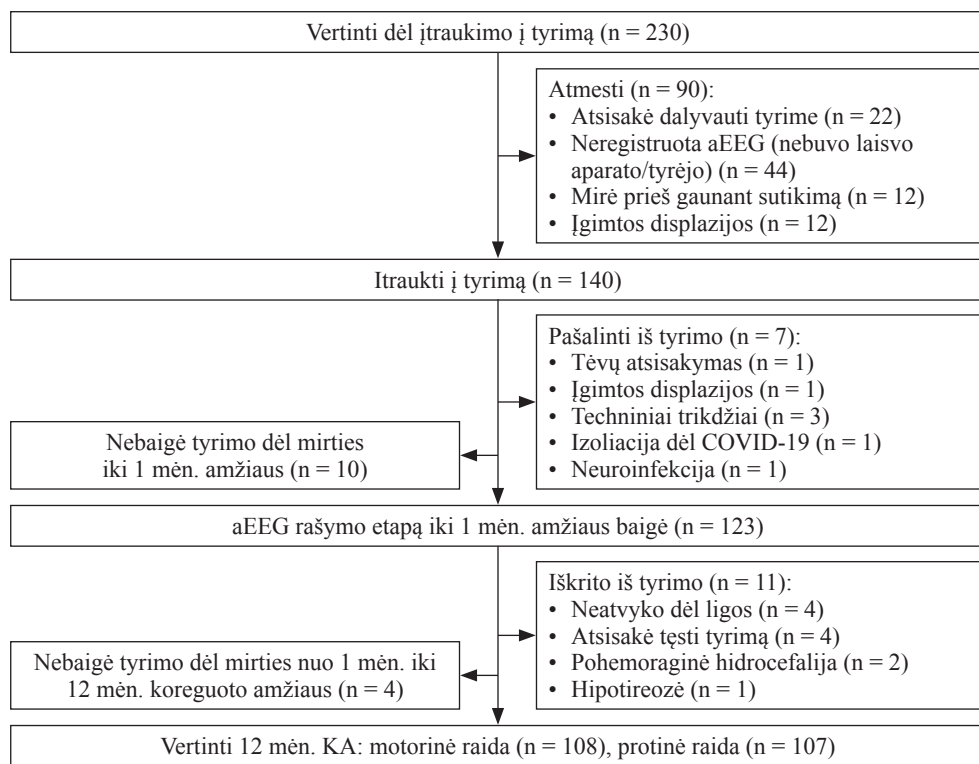
Periventrikulinė leukomaliacija – neišnešiotiems naujagimiams būdinga patologija. Dėl sisteminės hipotenzijos ir kitų veiksnių (hipokapnijos, infekcijos) prieskilvelinėse srityse formuojasi išeminė pažaida [115].

3.2. Tiriamų naujagimių ir jų motinų charakteristika

Tyrimo laikotarpiu Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose gimė ir Neonatologijos klinikoje buvo gydyti 230 naujagimių iki 32 sav. gestacinio amžiaus. 140 naujagimių atitiko įtraukimo kriterijus ir buvo įtraukti į tyrimą. Pagrindinės neįtraukimo priežastys buvo dvi: 1) užimtas aEEG aparatas; 2) negautas rašytinis abiejų tėvų sutikimas. Iki vieno mėnesio amžiaus mirė 10 naujagimių, 7 pašalinti iš tyrimo: dėl tėvų atsisakymo tęsti tyrimą ($n = 1$), dėl įgimtų displazijų ($n = 1$), techninių trikdžių ($n = 3$), izoliacijos dėl COVID-19 ($n = 1$) ir neuroinfekcijos ($n = 1$). Penkios aEEG užregistruotos 123 naujagimiams. Įvertinti neurologinės raidos atvyko 108 tiriamieji. 4-i tiriamieji mirė, 4-i neatvyko dėl ligos, 4-i atsisakė toliau tęsti tyrimą, dviem nustatyta pohemoraginė hidrocefalija, vienam – hipotireozė.

Pohemoraginė hidrocefalija formuojasi, kai dėl šoniniuose skilveliuose esančių kraujosrūvų smegenų skysčio takus užkemša krešuliai. Dažniausiai pohemoraginė hidrocefalija formuojasi esant III° intraskilvelinei kraujosruvai ir vienuolika smegenų infarktui.

Tiriamųjų įtraukimo į tyrimą ir tolesnio stebėjimo schema pavaizduota 3.2.1 pav.



3.2.1 pav. Tiriamųjų įtraukimo į tyrimą ir tolesnio stebėjimo schema

aEEG – amplitudinė elektroencefalograma, KA – koreguotas amžius,
n – tiriamųjų skaičius.

Naujagimių motinų amžiaus mediana buvo 31 (28; 34) metai, nėštumo metu rūkė 14 (13 proc.) moterų (3.2.1 lentelė).

3.2.1 lentelė. Motinų charakteristika

Rodiklis	n (proc.)	Mediana (TI)
Mamos amžius		31 (28; 34)
Mamos rūkymas nėštumo metu	14 (13)	

n – tiriamųjų skaičius, TI – tarpkvartilinis intervalas.

Tiriamųjų kohortą sudarė 57 (52,8 proc.) berniukai ir 51 (47,2 proc.) mergaitė. Vidutinis gestacinis amžius – 28,1 (2,21) sav., gimimo svorio vidurkis – 1 203,78 (363,47) g. Daugiavaisio nėštumo naujagimiai sudarė 41,7 proc. visų tiriamųjų. Pagrindiniai tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai rodikliai pateikti 3.2.2 lentelėje.

3.2.2 lentelė. Pagrindiniai tyrime dalyvavusių naujagimių demografiniai ir klinikiniai rodikliai

Rodiklis	n (proc.)	Mediana (TI)	Vidurkis (SN)
Gestacijos amžius, sav.		28,0 (27,0–30,0)	28,1 (2,21)
23	2 (1,9)		
24	7 (6,5)		
25	5 (4,6)		
26	11 (10,2)		
27	20 (18,5)		
28	10 (9,3)		
29	17 (15,7)		
30	18 (16,7)		
31	18 (16,7)		
Gimimo svoris, g			1203,78 (363,47)
Gimimo ūgis, cm			37,44 (3,99)
Berniukai	57 (52,8)		
Apgar balai, 1 min.		7,0 (6,0–8,0)	
Apgar balai, 5 min.		8,0 (7,0–9,0)	
Priešlaikinis vaisiaus vandenų nutekėjimas	45 (41,7)		
Gliukokortikoidai prieš gimdymą	84 (77,8)		
Cezario pjūvio operacija	51 (47,2)		
Daugiavaisis nėštumas	45 (41,7)		

n – tiriamųjų skaičius, SN – standartinis nuokrypis, TI – tarpkvartilinis intervalas.

3.3. Naujagimių sergamumas hospitalizacijos laikotarpiu

Visi naujagimiai buvo gydyti Naujagimių intensyviosios terapijos skyriuje. Dažniausia liga – kvėpavimo sutrikimo sindromas (KSS). 56 (51,9 proc.) naujagimiams, sirgusiems KSS, reikėjo gydymo surfaktantu. Hospitalizacijos trukmės mediana – 56 (35; 71,5) dienos. Svarbiausios tiriamųjų ligos hospitalizacijos laikotarpiu pateiktos 3.3.1 lentelėje.

3.3.1 lentelė. Svarbiausios tyrime dalyvavusių naujagimių ligos hospitalizacijos metu

Rodiklis	n (proc.)	Mediana (TI)
KSS ir gydymas surfaktantu	56 (51,9)	
Hipotrofija < 5 procentilio	2 (1,9)	
Nekrozinis enterokolitas (I stadija)	24 (22,2)	
Neišnešiotų naujagimių retinopatija	5 (4,6)	
Ankstyvas sepsis	0 (0)	
Vėlyvas sepsis	21 (19,4)	
Atviras arterinis latakas	38 (35,2)	
Bronchopulmoninė displazija	23 (21,3)	
Hospitalizacijos trukmė (dienos)		56 (35–71,5)

KSS – kvėpavimo sutrikimo sindromas, n – tiriamųjų skaičius, TI – tarpkvartilinis intervalas.

3.4. Galvos smegenų ultragarsinis tyrimas

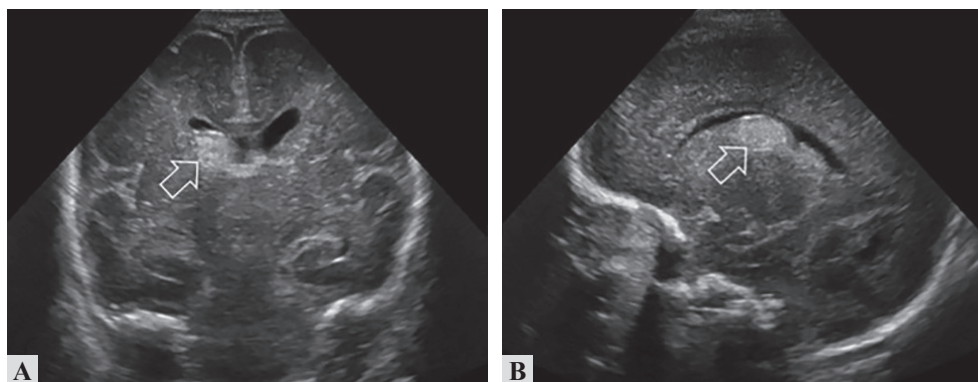
Galvos smegenų ultragarsinis tyrimas atliktas patyrusio specialisto, turinčio gydytojo echoskopuotojo sertifikatą. Tyrimui naudotas ultragarsinio tyrimo aparatas LOGIQ S8 (GE Ultrasound, Korėja, 2013).

Ultragarsiniu tyrimu vertintos kraujosruvos į šoninius skilvelius (intra-kilvelinės kraujosruvos) ir periventrikulinė leukomaliacija.

Kraujosruvos į šoninius skilvelius neurosonografiniai požymiai: kraujagyslinis rezginys padidėjusio echogeniškumo, jo kontūras netolygus, su besiformuojančiomis cistomis. Kraujosruvos į parenchimą neurosonografiniai požymiai: neaiškiais kontūrais padidėjusio echogeniškumo židiniai parenchimoje.

Intraskilvelinės kraujosruvos (ISK) klasifikuotos remiantis Bursteino ir bendr. pasiūlyta klasifikacija [151]:

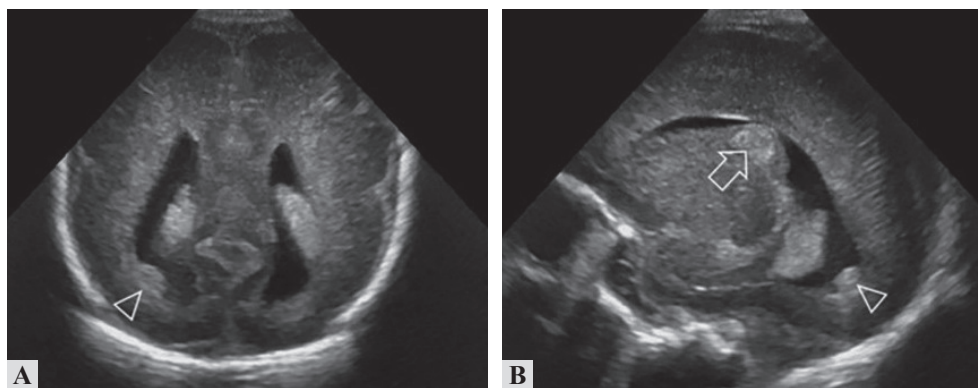
I^o – kraujosruva germinalinėje matricoje, neišplitusi į skilvelius (3.4.1 pav.).



3.4.1 pav. I° intraskilvelinė kraujosruva [155]

Dešinėje kaudotaliaminėje srityje matyti kraujosruva (pažymėta rodykle), neišplitusi į šoninius skilvelius. **A** – koronarinėje plokštumoje, **B** – sagitalinėje plokštumoje.

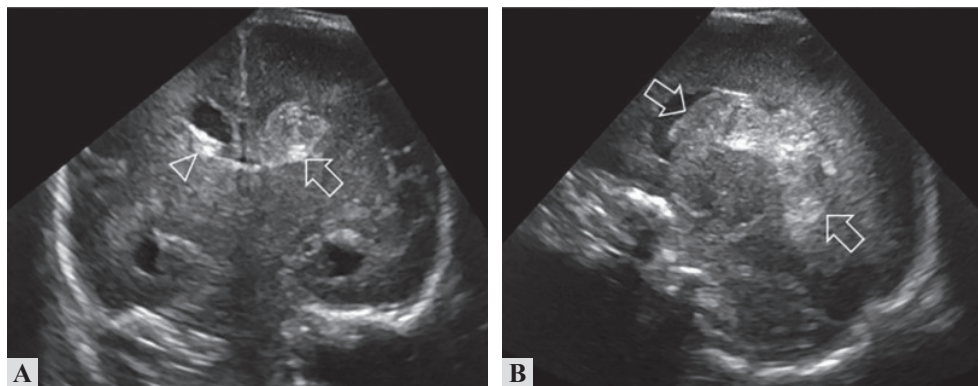
II° – kraujosruva germinalinėje matricijoje, prasiveržusi į šoninį skilvelį ir užpildanti mažiau nei 50 proc. skilvelio, bet nesukelianti ūminės dilatacijos (3.4.2 pav.).



3.4.2 pav. II° intraskilvelinė kraujosruva [155]

A – koronarinėje plokštumoje dešinėje kaudotalaminėje srityje yra nedidelė kraujosruva (maža rodyklė); **B** – sagitalinėje plokštumoje dešinėje matyti ta pati kraujosruva kaudotaliaminėje srityje (maža rodyklė) ir II° intraskilvelinė kraujosruva okcipitalinio rago srityje (didelė rodyklė).

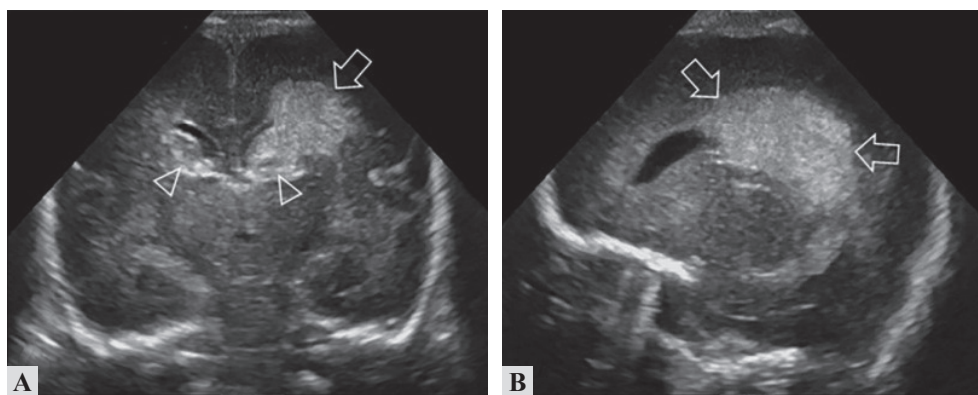
III° – kraujosruva, užpildanti daugiau kaip 50 proc. skilvelio ir sukelianti ūminę dilataciją (3.4.3 pav.).



3.4.3 pav. III° intraskilvelinė kraujosruva [155]

A – koronarinėje plokštumoje kairiajame šoniniame skilvelyje III° intraskilvelinė kraujosruva ir skilvelio dilatacija (didelė rodyklė), dešiniame šoniniame skilvelyje nedidelė kraujosruva, išsiliejusi iš kairiojo skilvelio (maža rodyklė); **B** – sagitalinėje plokštumoje matyti III° intraskilvelinė kraujosruva, užpildanti daugiau kaip 50 proc. skilvelio, ir ūminė skilvelio dilatacija.

Vienpusis hemoraginis infarktas – kraujosruva germinalinėje matricoje ir intraskilvelinė kraujosruva, daugiau ar mažiau išsiliejusi į parenchimą (3.4.4 pav.).

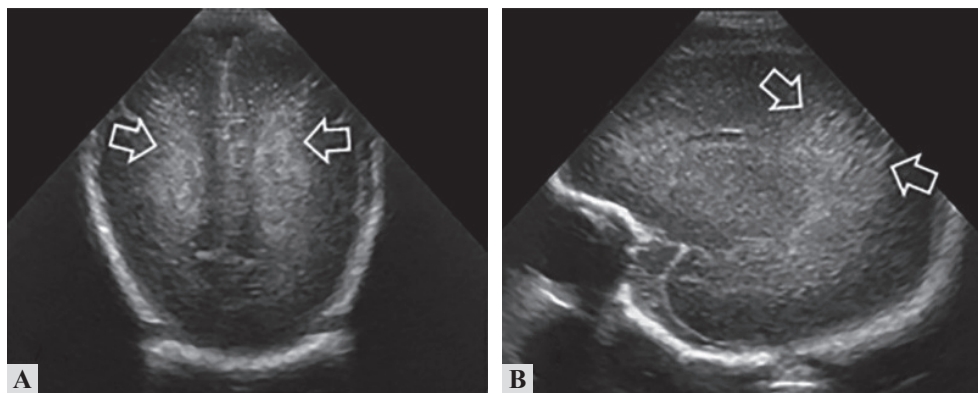


3.4.4 pav. III° intraskilvelinė kraujosruva su vienušiu hemoraginiu infarktu [155]

A – koronarinėje plokštumoje kairėje III° intraskilvelinė kraujosruva (maža rodyklė), išsiliejusi į parenchimą (didelė rodyklė), dešinėje II° intraskilvelinė kraujosruva (maža rodyklė); **B** – sagitalinėje plokštumoje kairiame šoniniame skilvelyje matyti hemoraginis infarktas parenchimoje (didelės rodyklės).

Periventrikulinė leukomaliacija (PVL). Prieskilvelinėse zonose dėl nepakankamo kiekio anastomozijų tarp ilgųjų ir trumpųjų penetruojančių arterijų, yra nevaskuliarizuotų zonų. Besivystančios smegenys jautrios laisvųjų radikalų poveikiui. Esant sisteminei hipotenzijai ir veikiant daugeliui kitų veiksnių (hipokapnijai, infekcijai), formuojasi nevaskuliarizuotų zonų išeminė pažaida. Pagrindiniai pažaidos komponentai: židininė nekrozė ir difuzinė gliozė, apimanti astroцитus ir mikrogliją. Periventrikulinė leukomaliacija gali būti difuzinė ir cistinė [115, 156].

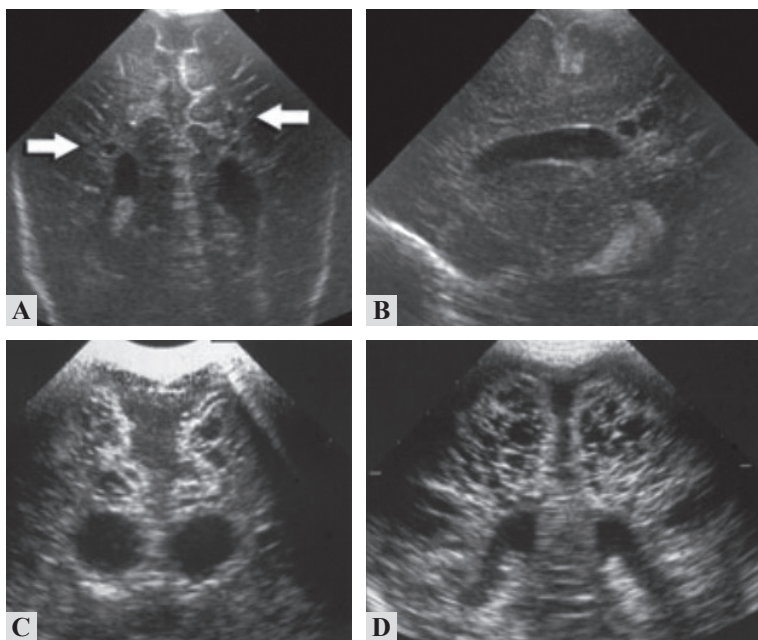
Difuzinė PVL – padidėjęs parenchimos echogeniškumas prieskilvelinėse zonose (3.4.5 pav.).



3.4.5 pav. *Difuzinė periventrikulinė leukomaliacija [155]*

A – koronarinėje plokštumoje ir **B** – sagitalinėje plokštumoje parenchimoje matyti padidėjusio echogeniškumo zonos (pažymėtos rodyklėmis).

Cistinė PVL – išsilaikant padidėjusiam parenchimos echogeniškumui prieskilvelinėse zonose ilgiau nei septynias gyvenimo paras, gali formuotis leukomaliacinės cistos (3.4.6 pav.).



3.4.6 pav. Cistinė periventrikulinė leukomaliacija [156]

A ir B – pavienės cistos, **C ir D** – dauginės cistos parenchimoje.

Mūsų tyrime 42 (38,9 proc.) naujagimiams nustatyta įvairaus laipsnio ISK. II° ISK buvo vyraujanti, nustatyta 33 (30,6 proc.) tiriamiesiems. PVL nustatyta 49 (45,4 proc.) naujagimiams. Vyravo difuzinė PVL. Galvos smegenų ultragarsinio tyrimo metu rasti pakitimai pateikti 3.4.1 lentelėje.

3.4.1 lentelė. Tyrime dalyvavusių naujagimių galvos smegenų ultragarsiniai pokyčiai hospitalizacijos metu

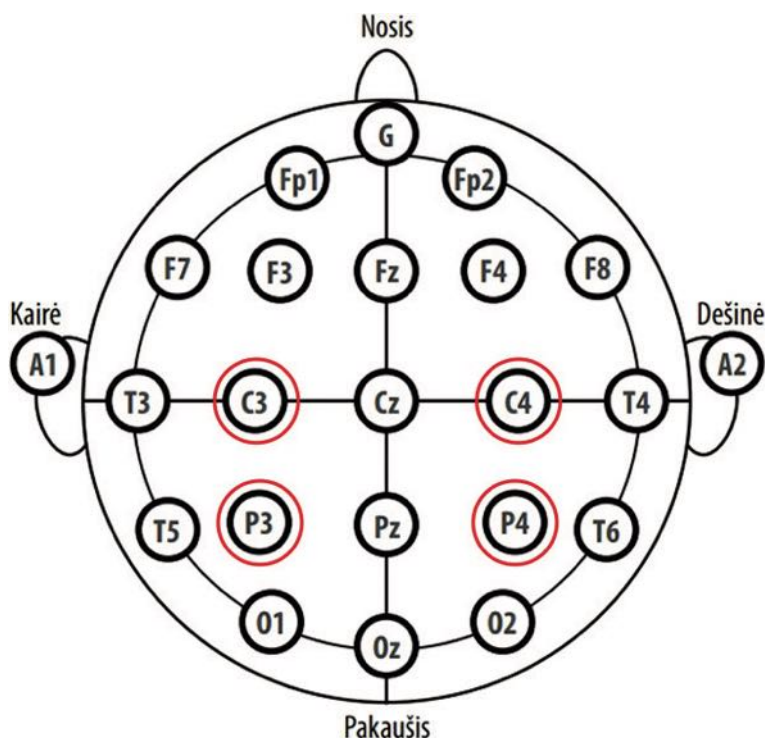
Rodiklis	n (proc.)
ISK:	
I°	7 (6,5)
II°	33 (30,6)
III°	4 (3,7)
Vienpusis hemoraginis infarktas	4 (4,7)
Intraskilvelinės kraujosruvos nebuvo	66 (61,1)
PVL:	
difuzinė	46 (42,6)
cistinė	3 (2,8)

ISK – intraskilvelinė kraujosruva, n – tiriamųjų skaičius, PVL – periventrikulinė leukomaliacija.

3.5. Amplitudinių elektroencefalogramų rašymas ir analizavimas

3.5.1. Amplitudinių elektroencefalogramų rašymo metodika

aEEG rašymas atliktas su „Olympic Brainz Monitor“ (CE0086, „BrainZ instruments“, Natus Medical Incorporated, Oukvilis, Ontarijas, Kanada, 2013 m.) aparatu. Naudoti keturi daugkartiniai dubenėlio formos elektrodai ir įžeminimui vienkartinis hidrogelinis elektrodas. Du elektrodai tvirtinti ant galvos abipus centrinės (C) ir du parietalinės (P) dalyse (C3, P3, C4 ir P4) (3.5.1.1 pav.). Vienas skirtas įžeminimui tvirtintas ant dešiniojo peties.



3.5.1.1 pav. Elektrodo tvirtinimo vietos ant galvos plaukuotos dalies.
Adaptuota iš Gelžinienės [157]

Vienos aEEG rašymas truko mažiausiai šešias valandas. Laikyta, kad kreivė kokybiška, kai impedansas mažesnis nei 10 kOhm ir nebuvo jokių artefaktų sukeltų pakitimų (slauga, naujagimio judesiai, aplink esančios aparatūros sąlygoti artefaktai), kurie galėjo klaidingai iškreipti duomenis. aEEG registravimo metu naujagimiai nebuvo slopinami vaistais, nesirgo ūminiu NEK ar sepsiu. Duomenis analizavo ir vertino doktorantė, atlikusi stažuotę Austrijos Insbruko universitetinėje ligoninėje, dalyvavusi tarptautiniuose kongresų praktiniuose mokymuose ir turinti patirtį (sertifikatų Nr. 6383-9531-3706 ir 2179-2204-3706).

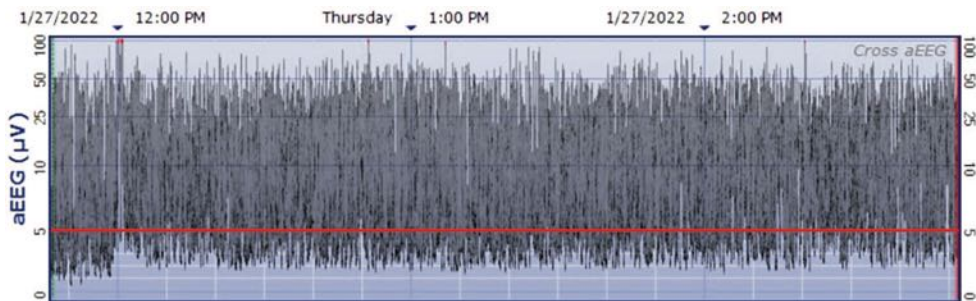
3.5.2. Amplitudinių elektroencefalogramų analizavimo metodika

aEEG vertinti naudota Burdjalovo ir bendr. [75] pasiūlyta balų sistema. Ši skalė padeda diferencijuoti, kaip kinta neišnešiotų naujagimių smegenų bioelektrinis aktyvumas didėjant gestaciniam amžiui ir amžiui po gimimo.

Vertinti keturi aEEG kreivės parametrai: tolydumas, miego ir būdravimo cikliškumas, apatinės amplitudės riba bei dvigubas parametras – siauriausias kreivės pralaidumo diapazonas ir apatinės amplitudės riba.

I parametras – tolydumas (angl. *continuity*). Jis vertinamas 0, 1 ar 2 balais.

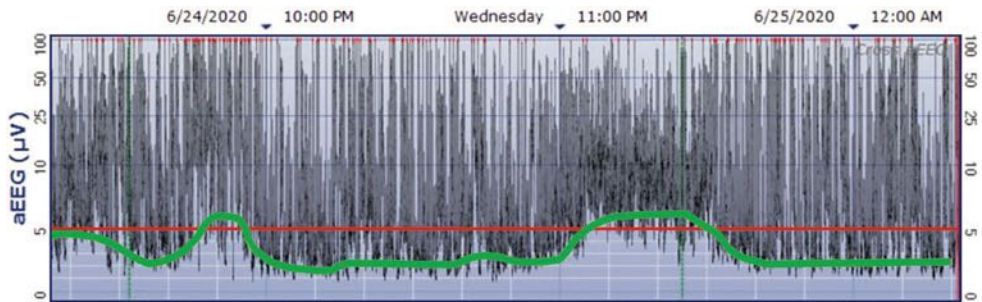
0 balų skirta, jei visoje aEEG kreivėje aktyvumas buvo nutrūkstantis, o tai reiškia, kad apatinės kreivės riba visada buvo žemiau 5 μV , be miego ir būdravimo ciklų (3.5.2.1 pav.).



3.5.2.1 pav. Pirmas amplitudinės elektroencefalogramos parametras, įvertintas 0 balu

Raudona linija pažymėta 5 μV riba.

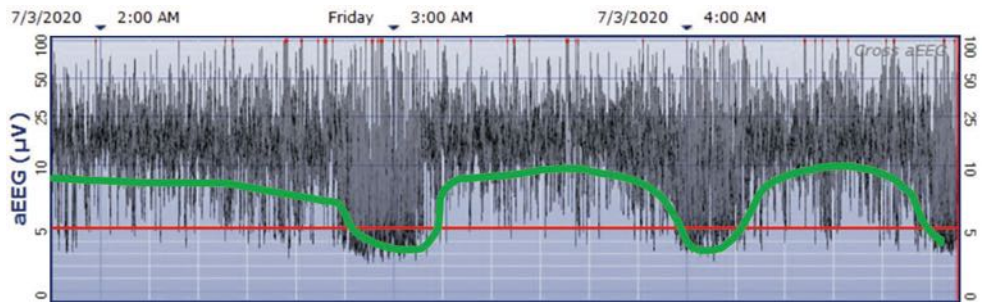
1 balas skirtas, jei aEEG kreivėje kartas nuo karto pastebėtas nenutrūkstantis aktyvumas (apatinės kreivės riba $> 5 \mu\text{V}$), tačiau vyravo nutrūkstantis aktyvumas (apatinės kreivės riba $< 5 \mu\text{V}$) (3.5.2.2 pav.).



3.5.2.2 pav. *Pirmas amplitudinės elektroencefalogramos parametras, įvertintas 1 balu*

Raudona linija pažymėta $5 \mu\text{V}$ riba, o žalia linija – apatinės kreivės riba.

2 balai skirti, jei visoje aEEG kreivėje vyravo nenutrūkstantis aktyvumas, tokioje kreivėje visada matomi miego ir būdravimo ciklai. Apatinės kreivės riba vertinta siauriausioje kreivės dalyje, ji turėtų būti virš $5 \mu\text{V}$ (3.5.2.3 pav.).

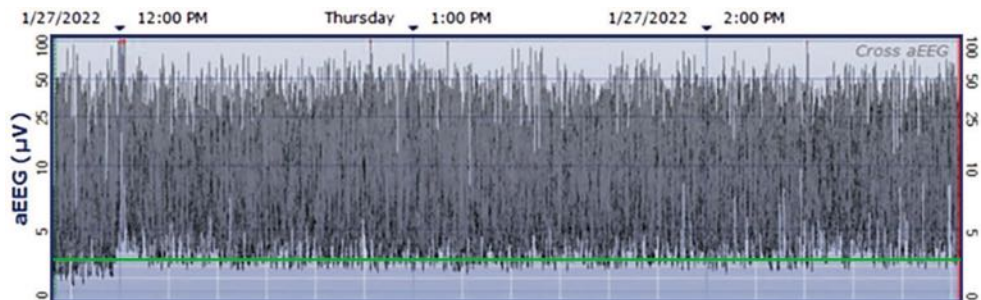


3.5.2.3 pav. *Pirmas amplitudinės elektroencefalogramos parametras, įvertintas 2 balais*

Raudona linija pažymėta $5 \mu\text{V}$ riba, o žalia linija – apatinės kreivės riba.

II parametras – miego ir būdravimo cikliškumas (angl. *cyclicity*). Jis vertinamas 0, 1, 2, 3, 4 ar 5 balais.

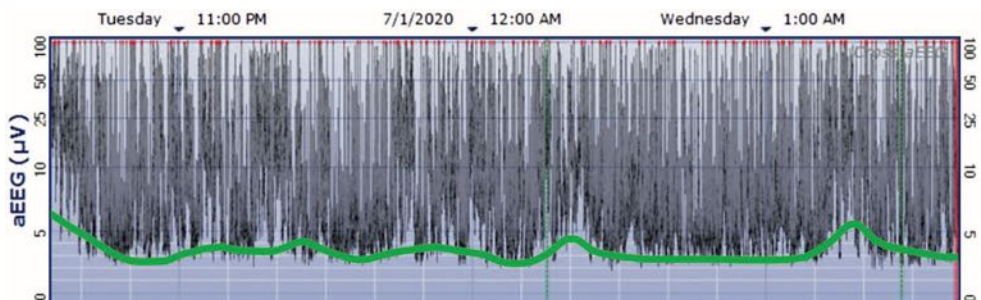
0 balų skirta, jei apatinės aEEG kreivės riboje nebuvo jokių bangelių (3.5.2.4 pav.).



3.5.2.4 pav. Antras amplitudinės elektroencefalogramos parametras, įvertintas 0 balu

Apatinės kreivės riba pažymėta žalia linija.

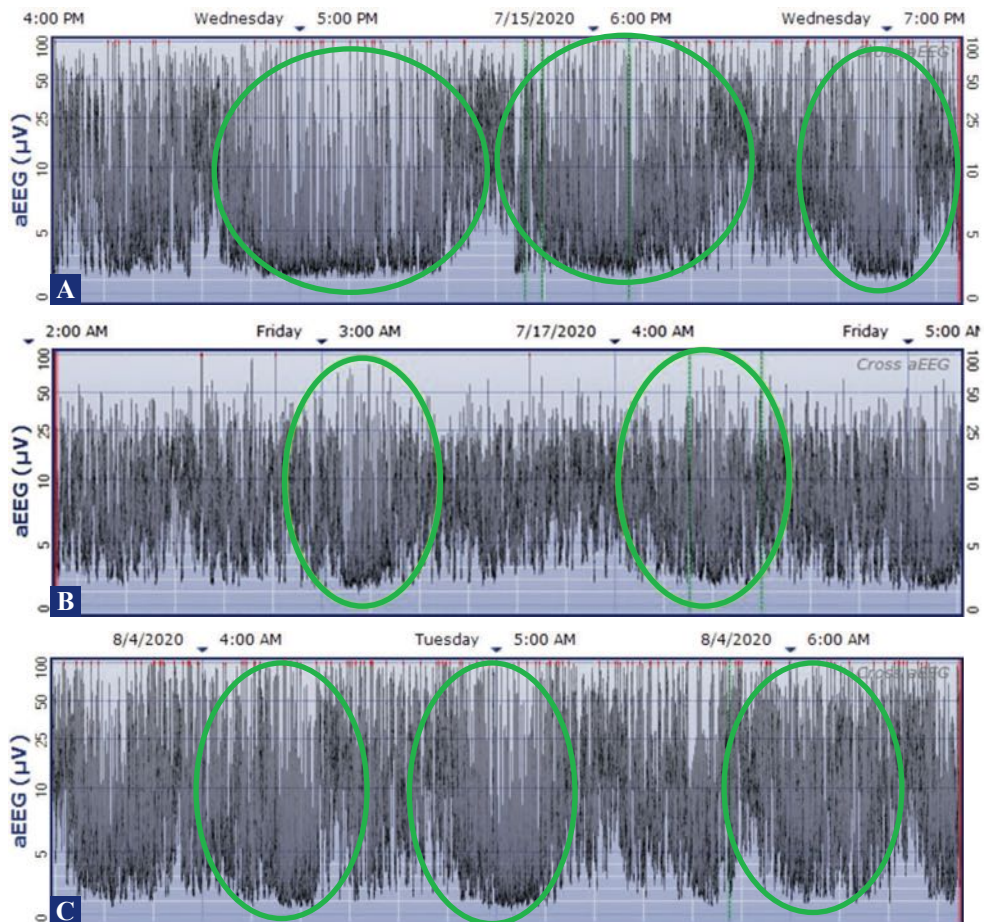
1 balas skirtas, jei apatinės aEEG kreivės riboje pastebėta bangelių (3.5.2.5 pav.)



3.5.2.5 pav. Antros amplitudinės elektroencefalogramos parametro kriterijus, įvertintas 1 balu

Apatinės kreivės riba pažymėta žalia linija.

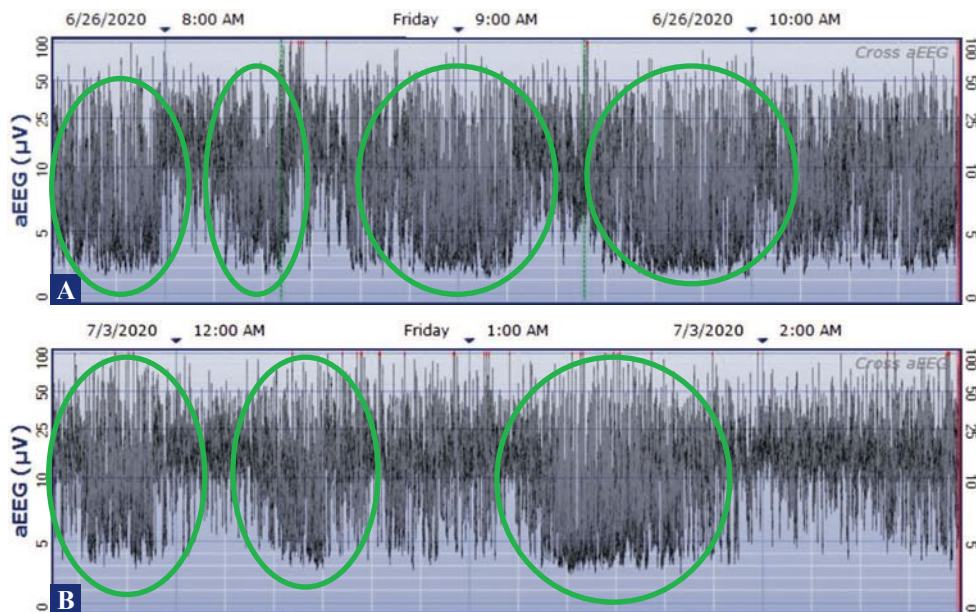
2 balai skirti, jei aEEG kreivėje buvo matomos miego ir būdravimo ciklų užuomazgos, bet ciklai sunkiai atskiriami (3.5.2.6 pav.).



3.5.2.6 pav. Antras amplitudinės elektroencefalogramos parametras, įvertintas 2 balais

aEEG kreivėse miego ir būdravimo ciklų užuomazgos apibrėžtos žaliai.

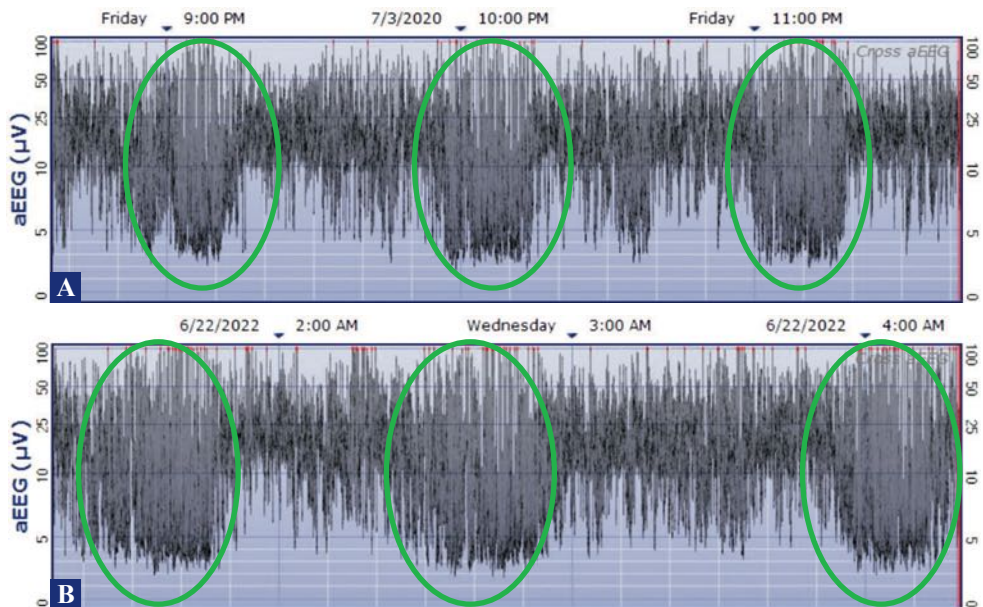
3 balai skirti, jei MBC buvo aiškūs, tačiau bet kuriame ciklo periode galėjo nutrūkti, nebuvo gerai susiformavę (3.5.2.7 pav.).



3.5.2.7 pav. Antras amplitudinės elektroencefalogramos parametras, įvertintas 3 balais

aEEG kreivėse miego ir būdravimo ciklai apibrėžti žaliai.

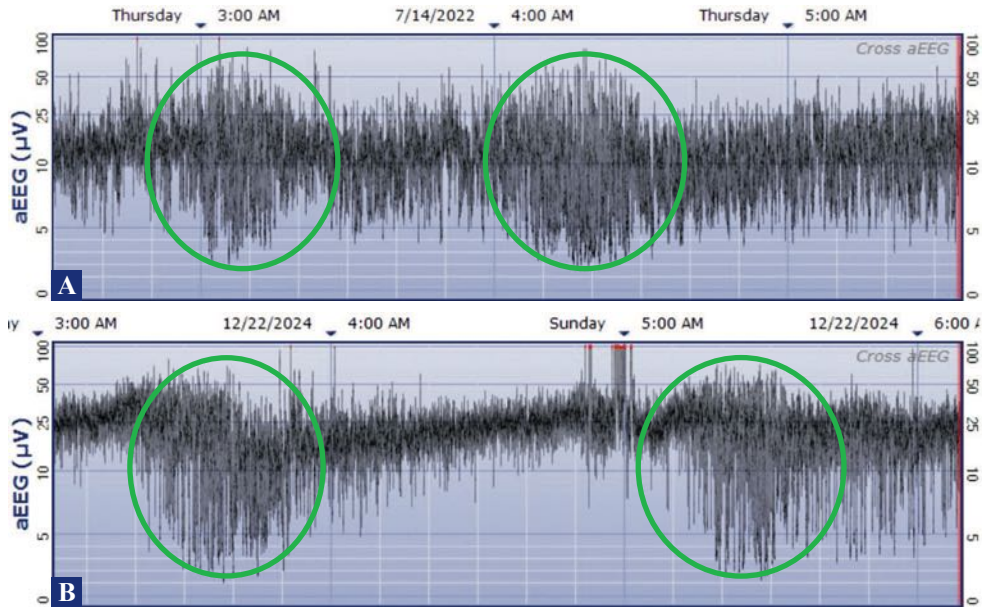
4 balai skirti, jei aEEG kreivėje buvo aiškūs, nenutrūkstantys ir susiformavę MBC (3.5.2.8 pav.).



3.5.2.8 pav. Antras amplitudinės elektroencefalogramos parametras, įvertintas 4 balais

aEEG kreivėse miego ir būdravimo ciklai apibrėžti žaliai.

5 balai skirti, jei aEEG kreivėje buvo matomi reguliarūs ir subrendę MBC (3.5.2.9 pav.).

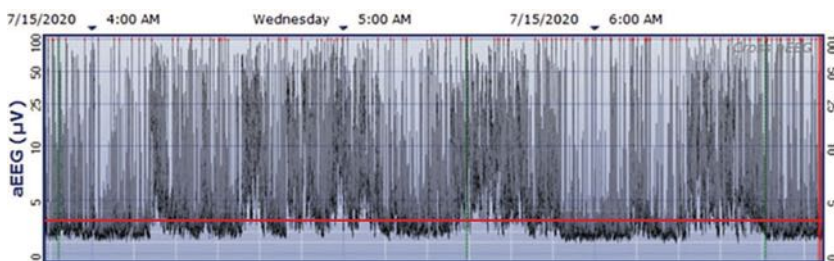


3.5.2.9 pav. Antras amplitudinės elektroencefalogramos parametras, įvertintas 5 balais

aEEG kreivėse miego ir būdravimo ciklai apibrėžti žaliai.

III parametras – apatinės aEEG kreivės amplitudės riba (angl. *amplitude of lower border*). Ji vertinama 0, 1 ar 2 balais.

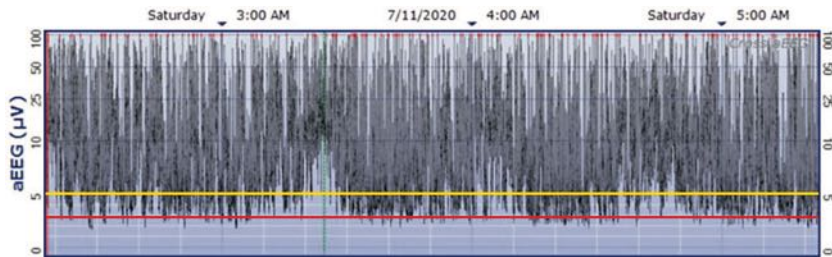
0 balų skirta, jei vyraujanti apatinės kreivės ribos amplitudė buvo itin smarkiai nusileidusi, žemiau 3 μV (3.5.2.10 pav.).



3.5.2.10 pav. Trečias amplitudinės elektroencefalogramos parametras, įvertintas 0 balų

Raudona linija pažymėta 3 μV riba.

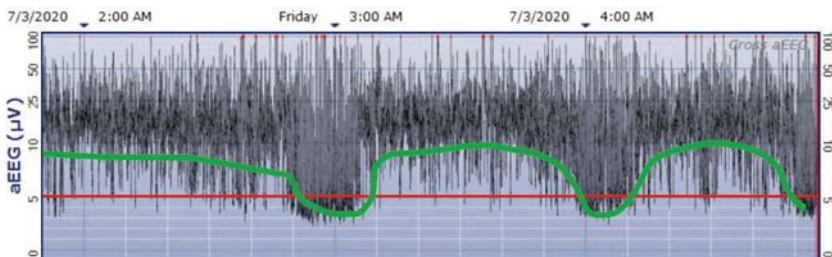
1 balas skirtas, jei vyraujanti apatinės kreivės ribos amplitudė buvo labai nusileidusi, svyravo tarp 3 ir 5 μV (3.5.2.11 pav.).



3.5.2.11 pav. Trečias amplitudinės elektroencefalogramos parametras, įvertintas 1 balu

Raudona linija pažymėta 3 μV riba, geltona linija – 5 μV riba.

2 balai skirti, jei apatinės kreivės ribos amplitudė buvo pakilusi virš 5 μV , vertinta siauriausios kreivės dalies apatinės ribos amplitudė (3.5.2.12 pav.).



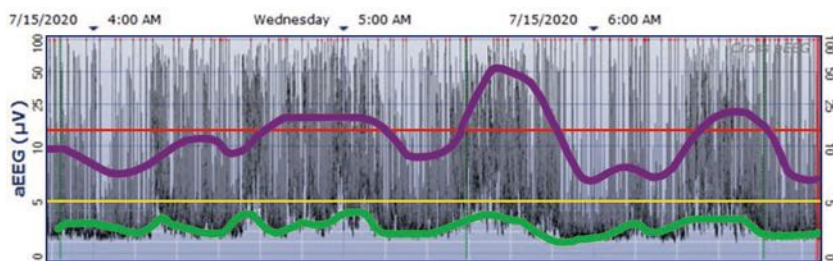
3.5.2.12 pav. Trečias amplitudinės elektroencefalogramos parametras, įvertintas 2 balais

Raudona linija pažymėta 5 μV riba, žalia linija – apatinės kreivės riba.

IV parametras dvigubas – siauriausias kreivės pralaidumo diapazonas ir apatinės kreivės amplitudės riba (angl. *bandwidth span and amplitude of lower border*). Jis vertinamas 0, 1, 2, 3 ar 4 balais.

Siauriausias kreivės pralaidumo diapazonas analizuojamas siauriausioje aEEG kreivės dalyje, vertinama viršutinės kreivės riba. Apatinės aEEG kreivės amplitudė vertinama apatinėje aEEG kreivės riboje.

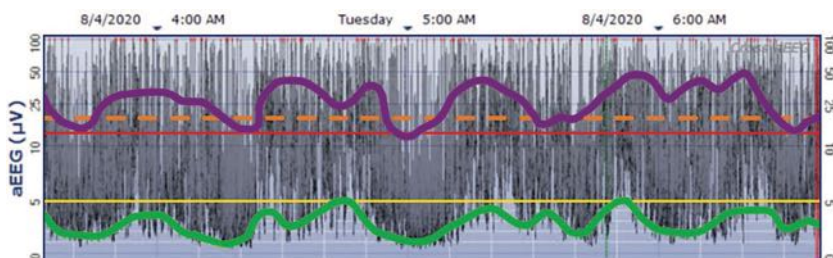
0 balų skirta, jei siauriausios aEEG kreivės dalies viršutinė riba buvo ties 15 μV ar aukščiau, o apatinės kreivės amplitudės riba ties 5 μV ar žemiau (3.5.2.13 pav.).



3.5.2.13 pav. Ketvirtas amplitudinės elektroencefalogramos parametras, įvertintas 0 balų

Raudona linija pažymėta 15 μV riba, geltona linija – 5 μV riba, žalia – apatinės kreivės riba, violetinė – viršutinės kreivės riba.

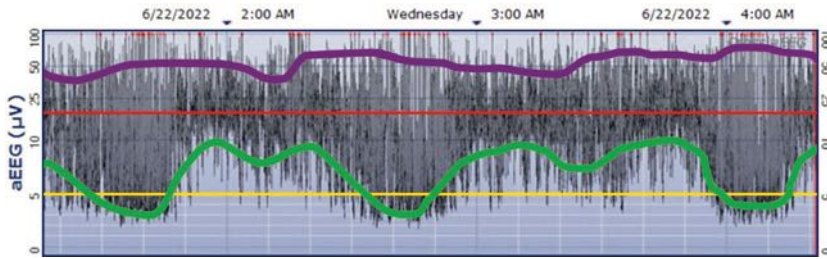
1 balas skirtas, jei siauriausios aEEG kreivės dalies viršutinė riba buvo tarp 15 ir 20 μV ar aukščiau 20 μV , o apatinės kreivės amplitudės riba ties 5 μV ar žemiau (3.5.2.14 pav.).



3.5.2.14 pav. Ketvirtas amplitudinės elektroencefalogramos parametras, įvertintas 1 balu

Raudona linija pažymėta 15 μV riba, oranžinė punktyrinė linija – 20 μV riba, geltona – 5 μV riba, žalia – apatinės kreivės riba, violetinė – viršutinės kreivės riba.

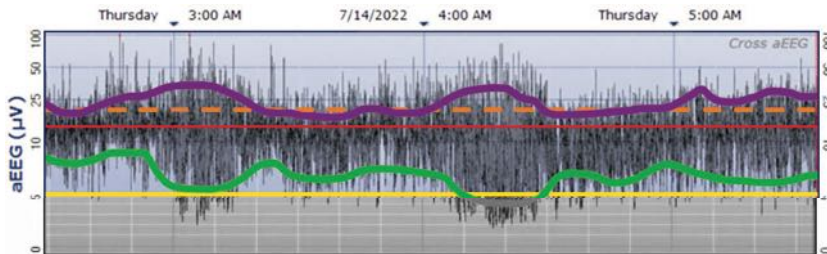
2 balai skirti, jei siauriausios aEEG kreivės dalies viršutinė riba buvo aukščiau 20 μV , o vyraujanti apatinės kreivės amplitudės riba aukščiau 5 μV (3.5.2.15 pav.)



3.5.2.15 pav. Ketvirtas amplitudinės elektroencefalogramos parametras, įvertintas 2 balais

Pastaba. Raudona linija pažymėta 20 μV riba, geltona linija – 5 μV riba, žalia – apatinė kreivės riba, violetine – viršutinės kreivės riba.

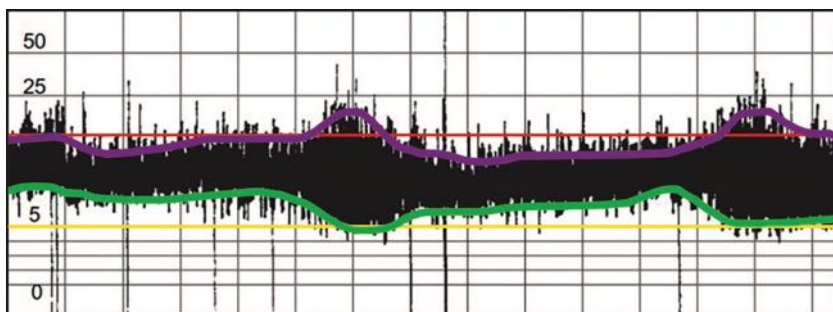
3 balai skirti, jei siauriausios aEEG kreivės dalies viršutinė riba buvo tarp 15 ir 20 μV , o vyraujanti apatinės kreivės amplitudės riba aukščiau 5 μV (3.5.2.16 pav.).



3.5.2.16 pav. Ketvirtas amplitudinės elektroencefalogramos parametras, įvertintas 3 balais

Raudona linija pažymėta 15 μV riba, oranžinė punktyrine linija – 20 μV riba, geltona – 5 μV riba, žalia – apatinės kreivės riba, violetine – viršutinės kreivės riba.

4 balai skirti, kai siauriausios aEEG kreivės dalies viršutinė riba buvo žemiau $15 \mu\text{V}$, o vyraujanti apatinės kreivės amplitudės riba aukščiau $5 \mu\text{V}$ (3.5.2.17 pav.).



3.5.2.17 pav. Ketvirtas amplitudinės elektroencefalogramos parametras, įvertintas 4 balais. Adaptuota iš Hellström-Westas [60]

Raudona linija pažymėta $15 \mu\text{V}$ riba, geltona linija – $5 \mu\text{V}$ riba, žalia – apatinės kreivės riba, violetine – viršutinės kreivės riba.

Įvertinus visus keturis aEEG parametrus, balai sudėti ir gautas bendrasis balas, maksimali reikšmė – 13 balų. Kuo didesnis balas, tuo geresnis ir brandesnis bioelektrinis smegenų aktyvumas.

Burdjalovo ir bendr. pasiūlytos aEEG vertinimo sistemos apibendrinimas pateiktas 3.5.2.1 lentelėje.

3.5.2.1 lentelė. Burdjalovo ir bendr. pasiūlyta amplitudinių elektroencefalogramų vertinimo sistema [75]

Balai	Tolydumas	Cikliškumas	AKA	Siauriausias KPD ir AKA
0	Nutrūkstantis aktyvumas	Nėra MBC	Labai nusileidusi, $< 3 \mu\text{V}$	Labai nusileidusi kreivė: siauriausios kreivės dalies viršutinė riba $\leq 15 \mu\text{V}$, apatinės amplitudės riba $5 \mu\text{V}$
1	Nepastovus nutrūkstantis aktyvumas	Apatinės kreivės riboje atsiranda bangelių	Periodiškai nusileidusi, $3-5 \mu\text{V}$	Labai nesubrendusi kreivė: siauriausios kreivės dalies viršutinė riba $> 20 \mu\text{V}$ arba tarp 15 ir $20 \mu\text{V}$, apatinės amplitudės riba $5 \mu\text{V}$
2	Nenutrūkstantis aktyvumas	MBC užuomazgos, jie sunkiai diferencijuojami	Pakilusi, $> 5 \mu\text{V}$	Nesubrendusi kreivė: siauriausios kreivės dalies viršutinė riba $> 20 \mu\text{V}$, apatinės amplitudės riba $> 5 \mu\text{V}$

3.5.2.1 lentelės tęsinys

Balai	Tolydumas	Cikliškumas	AKA	Siauriausias KPD ir AKA
3		Aiškūs MBC, bet nutrūkstantis bet kuriame ciklo periode		Bręstanti kreivė: siauriausios kreivės dalies viršutinė riba tarp 15 ir 20 μV , apatinės amplitudės riba $> 5 \mu\text{V}$
4		Aiškūs MBC, nenutrūkstantis ir susiformavę		Subrendusi kreivė: siauriausios kreivės dalies viršutinė riba $< 15 \mu\text{V}$, apatinės amplitudės riba $> 5 \mu\text{V}$
5		Reguliarūs ir subrendę MBC		

AKA – apatinės kreivės amplitudė, KPD – kreivės pralaidumo diapazonas, MBC – miego ir būdravimo ciklai.

3.6. Neurologinės raidos vertinimas

Neurologinės raidos vertinimas buvo atliekamas sukaikus 12 mėn. KA, naudojant *Bayley II* skalę (angl. *Bayley Scales of Infant Development, Second Edition*, BSID-II) [142]. Neurologinė raida tirta pagal protinio ir motorinio vertinimo skales. Įvertinus tiriamuosius požymius balais pagal tiriamojo amžių, balai buvo verčiami į indeksą. Galutiniam kūdikių raidos vertinimui buvo naudojami protinės raidos indeksas (angl. *Mental development index*, MDI) ir motorinės raidos indeksas (angl. *Psychomotor development index*, PDI). Raida laikyta normalia, jei rezultatas buvo ne mažesnis kaip viena standartinė nuokrypio reikšmė nuo vidurkio (vidurkis = 100, SN = 15), t. y. normali raida diagnozuota, kai įvertis buvo 85 balų ir daugiau. Lengvai sutrikusi raida buvo nustatoma, rezultatui esant tarp 1 ir 2 standartinio nuokrypio reikšmių žemiau vidurkio (≥ 70 ir < 85 balų), vidutiniškai sutrikusi raida – tarp 2 ir 3 standartinio nuokrypio reikšmių žemiau vidurkio (≥ 55 ir < 70 balų) ir labai sutrikusi raida – daugiau nei 3 standartinio nuokrypio reikšmės žemiau vidurkio (< 55 balų). Jei kūdikio įvertis nesiekė minimalios 50 balų sumos, jam buvo skiriami 49 balai.

Vertinimą atliko sertifikuoti specialistai: protinės raidos – vaikų psichologė, motorinės raidos – kineziterapeutė.

3.7. Duomenų statistinė analizė

Statistinė analizė atlikta *Microsoft Excel* 16.54 versija ir *IBM SPSS Statistics for Windows* (versija 29.0. IBM Corp., Armonk, NY, JAV) programa. Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Kintamųjų, turinčių normalųjį skirstinį, aprašomojoje analizėje naudotas vidurkis ir standartinis nuokrypis, o kintamiesiems, neturintiems normaliojo skirstinio, – mediana ir tarpkvartilinis intervalas. Kategoriniams kintamiesiems aprašyti buvo skaičiuojami bendrasis paplitimas (n) ir dalis procentais. Kintamųjų pasiskirstymas pagal normalųjį skirstinį vertintas atsižvelgiant į asimetrijos ir eksceso koeficientus.

Dvimatėje analizėje normaliai pasiskirsčiusių kintamųjų palyginimui taikyti parametriniai metodai, o kintamųjų, neturinčių normaliojo skirstinio, – neparametriniai metodai. Normaliai pasiskirsčiusių kintamųjų palyginimui grupėse taikytas Stjudento t kriterijus, kintamiesiems, neturintiems normaliojo skirstinio, – Mano-Vitnio U kriterijus, o kategoriniams kintamiesiems – chi kvadratu (χ^2) kriterijus, o jei nebuvo tenkinamos chi kvadratu kriterijaus sąlygos, buvo taikomas Fišerio tikslusis kriterijus. Koreliacinei analizei taikytas Pirsono koreliacijos koeficientas (r) normaliai pasiskirsčiusiems kintamiesiems ir Spirmano koreliacijos koeficientas (ρ), jei bent vienas iš dviejų kintamųjų nebuvo normaliai pasiskirstęs. Be to, ρ koeficientas buvo skaičiuojamas ir ranginių kintamųjų sąsajoms.

Neurologinei raidai prognozuoti taikyta logistinė regresija, kurią skaičiuojant buvo atsižvelgiama į galimybių santykį (angl. *odds ratio*, GS). Vertinant atskirų galimybių santykių sklaidą buvo apskaičiuojami jų 95 proc. pasikliautiniai intervalai (PI). Logistinė regresinė analizė iš pradžių buvo atliekama vienmatė, o paskutiniam darbo uždaviniui – daugiamatė, į modelį įtraukiant įprastinius rizikos veiksnius bei tuos, kurie vienmatėje analizėje buvo susiję su baigtimis $p < 0,20$ reikšmingumo lygmeniu.

3.8. Doktorantės indėlis į tyrimą

Autorė nagrinėjo naujausius literatūros duomenis, susijusius su disertacijos tema. Rūpinosi bioetikos leidimu atlikti biomedicininį tyrimą. Dalyvavo mokslinio darbo pacientų įtraukime į tyrimą. Rinko ir analizavo klinikinius duomenis, bendravo su tiriamųjų tėvais. Doktorantė pati organizavo amplitudinių elektroencefalogramų rašymo procesą, analizavo aEEG kreives ir jas vertino. Paskelbė svarbiausius tyrimo rezultatus dviejuose straipsniuose recenzuojamuose mokslo leidiniuose, pristatė tyrimų rezultatus moksliniuose renginiuose Lietuvoje ir užsienyje, parengė disertaciją.

4. REZULTATAI

4.1. Neišnešiotų naujagimių amplitudinių elektroencefalogramų rezultatai, jų sąsaja su motinų veiksniais ir naujagimių demografiniais bei klinikiniais rodikliais

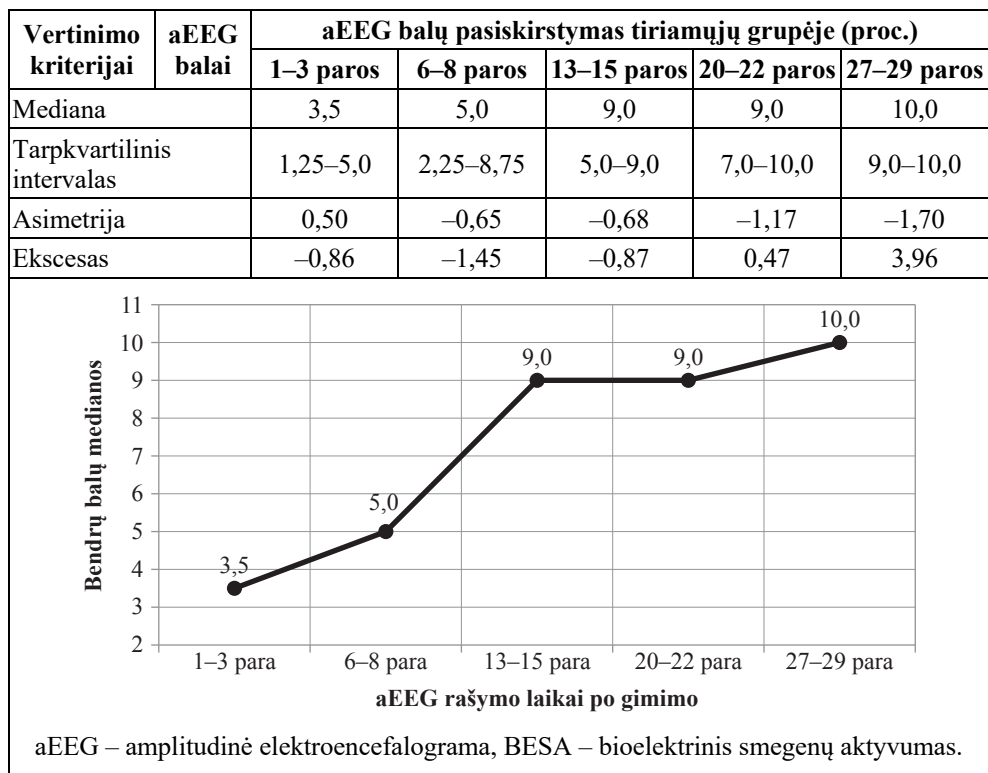
4.1.1. Neišnešiotų naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo rezultatų pasiskirstymas įvairiu laiku po gimimo

Bendrieji BESA balai tiriamųjų grupėje pasiskirstė įvairiai, bet didėjo didėjant naujagimio amžiui. Iš karto po gimimo dauguma naujagimių buvo įvertinti taip: 21,3 proc. tiriamųjų – 1 balu, 16,7 proc. – 2 balais, 22,2 proc. – 5 balais; mediana – 3,5 (1,25–5,0) balo. Vienos savaitės amžiaus 14,8 proc. tiriamųjų įvertinti 2 balais, 17,6 proc. – 5 balais, 23,1 proc. – 9 balais; mediana – 5,0 (2,25–8,75) balai. Dviejų savačių amžiaus 16,7 proc. tiriamųjų įvertinti 5 balais, 35,2 proc. – 9 balais, 18,5 proc. – 10 balų; mediana – 9,0 (5,0–9,0) balai. Trijų savačių amžiaus 13 proc. tiriamųjų įvertinti 5 balais, 30,6 proc. – 9 balais, 29,6 proc. – 10 balų; mediana – 9,0 (7,0–10,0) balų. Keturių savačių amžiaus 25 proc. tiriamųjų įvertinti 9 balais, 31,5 proc. – 10 balų ir 21,3 proc. – 11 balų; mediana – 10,0 (9,0–10,0). Bendrojo aEEG įvertinimo aprašomoji statistika pateikta 4.1.1.1 lentelėje.

4.1.1.1 lentelė. Tyrime dalyvavusių naujagimių bendrojo bioelektrinio smegenų aktyvumo įvertinimo aprašomoji statistika

Vertinimo kriterijai	aEEG balai	aEEG balų pasiskirstymas tiriamųjų grupėje (proc.)				
		1–3 paros	6–8 paros	13–15 paros	20–22 paros	27–29 paros
Bendrieji BESA balai	0	3,7	1,9	0,9	0,0	0,0
	1	21,3	8,3	0,9	1,9	0,0
	2	16,7	14,8	5,6	0,9	0,9
	3	8,3	9,3	7,4	3,7	0,9
	4	5,6	5,6	4,6	2,8	0,0
	5	22,2	17,6	16,7	13,0	3,7
	6	1,9	0,0	0,9	0,0	0,9
	7	7,4	6,5	6,5	5,6	4,6
	8	2,8	11,1	1,9	5,6	9,3
	9	10,2	23,1	35,2	30,6	25,0
	10	0,0	1,9	18,5	29,6	31,5
	11	0,0	0,0	0,9	5,6	21,3
	12	0,0	0,0	0,0	0,9	1,9

4.1.1.1 lentelės tęsinys



Išanalizavus pirmą aEEG kreivės parametą – tolydumą (angl. *continuity*), nustatyta, kad iš karto po gimimo 50,9 proc. tiriamųjų skirta 0 balų, 36,1 proc. – 1 balas, 13 proc. – 2 balai. Didėjant naujagimių amžiui po gimimo, įvertis kito. Tiriamųjų, kurie buvo įvertinti 0 ir 1 balu, skaičius atitinkamai mažėjo nuo 30 proc. iki 1,9 proc. ir nuo 29,6 proc. iki 10,2 proc. Gavusiųjų 2 balus daugėjo nuo 32,4 proc. iki 88 proc. Amplitudinių elektroencefalogramų atskirų parametų įvertinimo aprašomoji statistika pateikta 4.1.1.2 lentelėje.

Išanalizavus antrą kreivės parametą – miego ir būdravimo cikliškumą (angl. *cyclicity*), išsiaiškinta, kad iš karto po gimimo tik 4,6 proc. tiriamųjų įvertinti 0 balų, beveik pusei – 49,1 proc. skirtas 1 balas, 34,3 proc. – 2 balai, 12 proc. – 3 balai. Didėjant amžiui po gimimo, balų pasiskirstymas kito. Tiriamųjų, kurie buvo įvertinti 0 ir 1 balu, atitinkamai sumažėjo nuo 4,6 proc. iki 0,9 proc. ir nuo 30,6 iki 0,9 proc. Tiriamųjų, kurie buvo įvertinti 3 balais, skaičius išliko panašus. 4 balais iš karto po gimimo neįvertintas nė vienas naujagimis, vienos sav. amžiaus šiuo balu įvertinti 1,9 proc. tiriamųjų, o keturių sav. – net 53,7 proc. 5 balais teįvertinti tik 0,9 proc. keturių savaičių

amžiaus tiriamųjų. Amplitudinių elektroencefalogramų atskirų parametru įvertinimo aprašomoji statistika pateikta 4.1.1.2 lentelėje.

Vertinant trečią aEEG kreivės parametru – apatinės kreivės amplitudės ribą (angl. *amplitude of lower border*), nustatyta, kad iš karto po gimimo 41,7 proc. tiriamųjų skirta 0 balų, 38 proc. – 1 balas, 20,4 proc. – 2 balai. Didėjant tiriamųjų amžiui po gimimo, balų pasiskirstymas kito. Tiriamųjų, kurie buvo įvertinti 0 balų, mažėjo ir keturių savaičių amžiaus neliko. Naujagimių, kuriems skirtas 1 balas, taip pat mažėjo nuo 31,5 proc. iki 6,5 proc., o 2 balus gavusiųjų daugėjo nuo 42,6 proc. iki 93,5 proc. Amplitudinių elektroencefalogramų atskirų parametru įvertinimo aprašomoji statistika pateikta 4.1.1.2 lentelėje.

Išanalizavus ketvirtą aEEG kreivės parametru – siauriausią kreivės pralaidumo diapazoną ir apatinės kreivės amplitudės ribą (angl. *bandwidth span and amplitude of lower border*), nustatyta, kad iš karto po gimimo 25 proc. tiriamųjų įvertinti 0 balu, 54,6 proc. – 1 balu, 20,4 proc. – 2 balais. Didėjant amžiui po gimimo, balų pasiskirstymas kito. 0 balų įvertintų tiriamųjų mažėjo ir nuo trijų savaičių amžiaus neliko. Naujagimių, kuriems skirtas 1 balas, taip pat sumažėjo nuo 50,9 proc. iki 6,5 proc. Tiriamųjų, kurie buvo įvertinti 2 balais, skaičius padidėjo nuo 41,7 proc. iki 70,4 proc. 3 balai skirti 0,9 proc. trijų savaičių tiriamųjų, o amžiui didėjant, jų padaugėjo iki 22,2 proc. 4 balais įvertinti 0,9 proc. keturių savaičių amžiaus tiriamųjų. Amplitudinių elektroencefalogramų atskirų parametru įvertinimo aprašomoji statistika pateikta 4.1.1.2 lentelėje.

4.1.1.2 lentelė. Tyrime dalyvavusių naujagimių amplitudinių elektroencefalogramų atskirų parametru įvertinimo aprašomoji statistika

Parametras	aEEG balai	aEEG balų pasiskirstymas tiriamųjų grupėje (proc.)				
		1–3 paros	6–8 paros	13–15 paros	20–22 paros	27–29 paros
Tolydumas	0	50,9	38,0	15,7	7,4	1,9
	1	36,1	29,6	28,7	21,3	10,2
	2	13,0	32,4	55,6	71,3	88,0
Cikliškumas	0	4,6	4,6	1,9	1,9	0,9
	1	49,1	30,6	16,7	6,5	0,9
	2	34,3	35,2	25,0	24,1	16,7
	3	12,0	27,8	37,0	31,5	26,9
	4	0,0	1,9	19,4	35,2	53,7
	5	0,0	0,0	0,0	0,9	0,9

4.1.1.2 lentelės tęsinys

Parametras	aEEG balai	aEEG balų pasiskirstymas tiriamųjų grupėje (proc.)				
		1–3 paros	6–8 paros	13–15 paros	20–22 paros	27–29 paros
Apatinės kreivės amplitudė	0	41,7	25,9	5,6	2,8	0,0
	1	38,0	31,5	31,5	19,4	6,5
	2	20,4	42,6	63,0	77,8	93,5
Siauriausias kreivės pralaidumo diapazonas ir apatinės kreivės amplitudės riba	0	25,0	7,4	2,8	0,0	0,0
	1	54,6	50,9	34,3	22,2	6,5
	2	20,4	41,7	62,0	71,3	70,4
	3	0,0	0,0	0,9	6,5	22,2
	4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9

aEEG – amplitudinė elektroencefalograma.

Apibendrinimas. Tyrimu nustatyta, kad naujagimių bendrasis bioelektrinio aktyvumo balas didėjo didėjant amžiui po gimimo ir sukakus keturių savaičių amžiui siekė 11 balų. Išanalizavus atskirus aEEG parametrus, nustatyta, kad iš karto po gimimo naujagimių aEEG kreivėje vyravo nutrūkstantis aktyvumas, faktiškai nebuvo miego ir būdravimo ciklų ar tik jų užuomazgos, apatinės kreivės amplitudė buvo labai nusileidusi, o siauriausio kreivės pralaidumo diapazono viršutinė riba aukšta. Amžiui didėjant, naujagimių bioelektrinis smegenų aktyvumas brendo ir keturių savaičių amžiaus naujagimių aEEG vyravo tolydus aktyvumas, susiformavę MBC, pakilusi AKA ir nusileidusi siauriausio KPD viršutinė riba.

4.1.2. Ryšys tarp neišnešiotų naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo ir motinų veiksnių

Motinos rūkymas nėštumo metu visiškai neturėjo įtakos tiriamųjų bioelektriniam smegenų aktyvumui. aEEG balų vidutiniai rangai nesiskyrė. Rezultatai pateikti 4.1.2.1 lentelėje.

4.1.2.1 lentelė. Tyrime dalyvavusių naujagimių amplitudinių elektroencefalogramų balų vidutinių rangų pasiskirstymas pagal motinos rūkymą nėštumo metu

Rodiklis		Vidutiniai rangai				
		1–3 paros	6–8 paros	13–15 paros	20–22 paros	27–29 paros
Rūkymas nėštumo metu	Taip	52,61	55,79	57,96	63,29	55,07
	Ne	54,63	54,31	53,98	53,19	54,41
	p	0,908	0,868	0,648	0,247	0,940

Tiriamųjų BESA nebuvo susiję ir su motinos amžiumi ($p > 0,05$). Motinos amžiaus ir aEEG balų koreliacijos duomenys pateikti 4.1.2.2 lentelėje.

4.1.2.2 lentelė. Motinos amžiaus ir tyrime dalyvavusių naujagimių amplitudinių elektroencefalogramų balų koreliacija

Rodiklis	Statistika	1–3 paros	6–8 paros	13–15 paros	20–22 paros	27–29 paros
Mamos amžius	rho	–0,10	–0,09	–0,13	–0,18	–0,19
	p	0,316	0,344	0,183	0,069	0,056

rho – Spirmano koreliacijos koeficientas.

Apibendrinimas. Motinų rūkymas nėštumo metu neturėjo poveikio naujagimių bioelektriniam smegenų aktyvumui. Nustatyta, kad didėjantis motinos amžius buvo atvirkščiai proporcingas žemesniems BESA balams.

4.1.3. Ryšys tarp naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo ir jų demografinių bei klinikinių rodiklių

Visų penkių aEEG balų vidutiniai rangai buvo statistiškai reikšmingai didesni daugiavaisio nėštumo naujagimių ($p < 0,05$). Gliukokortikoidų skyrimas prieš gimdymą, gimdymo būdas ir lytis neturėjo įtakos aEEG rezultatams ($p < 0,05$). aEEG balų vidutinių rangų pasiskirstymas pagal tiriamųjų demografinius ir klinikinius rodiklius pateiktas 4.1.3.1 lentelėje.

4.1.3.1 lentelė. Tyrime dalyvavusių naujagimių amplitudinių elektroencefalogramų balų vidutinių rangų pasiskirstymas pagal demografinius ir klinikinius rodiklius

Rodiklis		Vidutiniai rangai				
		1–3 paros	6–8 paros	13–15 paros	20–22 paros	27–29 paros
Gimimo būdas	Natūralus	53,87	53,79	52,76	51,10	51,39
	Cezario pjūvio operacija	55,21	55,29	56,44	58,30	57,97
	p	0,822	0,801	0,531	0,219	0,262
Daugiavaisis nėštumas	Taip	63,71	63,08	62,16	63,72	63,83
	Ne	47,92	48,37	49,03	47,91	47,83
	p	0,009	0,015	0,027	0,008	0,007
Gliukokortikoidai prieš gimdymą	Taip	54,29	54,39	53,88	53,56	55,07
	Ne	55,25	54,90	57,79	57,79	52,50
	p	0,893	0,943	0,548	0,548	0,715
Lytis	Berniukas	55,32	57,50	57,47	52,27	59,06
	Mergaitė	53,59	51,15	51,18	51,40	49,40
	p	0,772	0,287	0,283	0,317	0,099

Nustatytas stiprus ryšys tarp aukštesnių aEEG balų ir didėjančio gestacinio amžiaus ($p < 0,001$) bei gimimo svorio ($p < 0,001$). Vidutinis ryšys nustatytas tarp aukštesnių aEEG balų ir aukštesnių Apgar balų po 1 min. ($p < 0,001$), o silpnas, bet irgi statistiškai reikšmingas ryšys – tarp aukštesnių aEEG balų ir aukštesnių Apgar balų po 5 min. ($p < 0,001$). Tiriamųjų klinikinių rodiklių ir aEEG balų koreliacijos duomenys pateikti 4.1.3.2 lentelėje.

4.1.3.2 lentelė. Tyrime dalyvavusių naujagimių klinikinių rodiklių ir amplitudinių elektroencefalogramų balų koreliacija

Rodiklis	Statistika	1–3 paros	6–8 paros	13–15 paros	20–22 paros	27–29 paros
Gestacinis amžius	rho	0,83	0,86	0,86	0,85	0,86
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Gimimo svoris	rho	0,73	0,76	0,76	0,74	0,73
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Apgar balai po 1 min.	rho	0,56	0,56	0,53	0,47	0,47
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Apgar balai po 5 min.	rho	0,42	0,38	0,37	0,36	0,35
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

rho – Spirmano koreliacijos koeficientas.

Apibendrinimas. Nustatyta, kad didėjant gestaciniam amžiui ir gimimo svoriui bioelektrinis smegenų aktyvumas gerėjo. Daugiavausio nėštumo naujagimių aEEG buvo įvertintos aukštesniais balais. Kuo mažesniais Apgar skalės balais naujagimis įvertintas po gimimo, tuo blogesni aEEG rezultatai. Gimimo būdas ir lytis neturėjo įtakos naujagimių BESA.

4.1.4. Ryšys tarp naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo ir ligų bei hospitalizacijos trukmės

Visų penkių aEEG balų vidutiniai rangai buvo statistiškai reikšmingai mažesni tiriamųjų, kuriems nustatytas kvėpavimo sutrikimo sindromas ($p < 0,001$), hemodinamiškai reikšmingas atviras arterinis latakas ($p < 0,001$), nekrozinis enterokolitas ($p < 0,01$), vėlyvasis sepsis ($p < 0,01$) ir bronchopulmoninė displazija ($p < 0,001$). aEEG balų vidutinių rangų pasiskirstymas pagal naujagimių ligas pateiktas 4.1.4.1 lentelėje.

4.1.4.1. lentelė. Tyrime dalyvavusių naujagimių amplitudinių elektroencefalogramų balų vidutinių rangų pasiskirstymas pagal naujagimių ligas pirmą mėnesį po gimimo

Rodiklis		Vidutiniai rangai				
		1–3 paros	6–8 paros	13–15 paros	20–22 paros	27–29 paros
KSS ir gydymas surfaktantu	Taip	43,29	43,78	43,08	44,12	42,98
	Ne	66,58	66,05	66,80	65,68	66,90
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Nekrozinis enterokolitas	Taip	33,90	39,25	37,10	37,46	39,15
	Ne	60,39	58,86	59,47	59,37	58,89
	p	< 0,001	0,006	0,002	0,002	0,005
Vėlyvasis sepsis	Taip	34,90	34,31	34,38	35,95	37,62
	Ne	59,23	59,37	59,36	58,98	58,57
	p	0,001	0,001	0,001	0,002	0,005
Atviras arterinis latakas	Taip	31,95	30,84	29,58	32,29	30,74
	Ne	66,74	67,34	68,03	66,56	67,40
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Bronchopulmoninė displazija	Taip	26,93	28,15	26,59	24,46	26,59
	Ne	61,96	61,63	62,05	62,63	62,05
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

KSS – kvėpavimo sutrikimo sindromas.

Nustatytas stiprus ryšys tarp aEEG balų ir hospitalizacijos trukmės. Kuo buvimo ligoninėje laikas ilgesnis, tuo aEEG balai buvo mažesni ($p < 0,001$). Tiriamųjų hospitalizacijos trukmės ir aEEG balų koreliacijos duomenys pateikti 4.1.4.2 lentelėje.

4.1.4.2 lentelė. *Tiriamųjų hospitalizacijos trukmės ir amplitudinių elektroencefalogramų balų koreliacija*

Rodiklis	Statistika	1–3 paros	6–8 paros	13–15 para	20–22 paros	27–29 paros
Hospitalizacijos trukmė	rho	–0,76	–0,78	–0,82	–0,76	–0,76
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

rho – Spirmano koreliacijos koeficientas.

Demografinių ir klinikinių rodiklių, susijusių su žemesniais aEEG balais, statistinio reikšmingumo apibendrinimas pateiktas 4.1.4.3 lentelėje.

4.1.4.3 lentelė. *Demografinių ir klinikinių rodiklių, susijusių su žemesniais amplitudinės elektroencefalogramos balais, statistinio reikšmingumo apibendrinimas*

Rodiklis	Vidutinių rangų skirtumo p reikšmingumas				
	1–3 paros	6–8 paros	13–15 paros	20–22 paros	27–29 paros
Mamos rūkymas nėštumo metu	–	–	–	–	–
Gimimo būdas	–	–	–	–	–
Vienas vaisius	+	+	+	+	+
Gliukokortikoidai prieš gimdymą	–	–	–	–	–
Lytis	–	–	–	–	+/-
KSS ir gydymas surfaktantu	+	+	+	+	+
Nekrozinis enterokolitas	+	+	+	+	+
Vėlyvasis sepsis	+	+	+	+	+
Atviras arterinis latakas	+	+	+	+	+
Bronchopulmoninė displazija	+	+	+	+	+

KSS – kvėpavimo sutrikimo sindromas. „+“ $p < 0,05$; „+/-“ $0,05 < p < 0,10$; „–“ $p > 0,10$.

Apibendrinimas. Ligos (KSS, NEK, AAL, vėlyvasis sepsis ir BPD) nepalankiai veikė naujagimių bioelektrinį smegenų aktyvumą. Tiriamųjų, kurių hospitalizacijos trukmė buvo ilgesnė, BESA įvertintas žemesniais balais.

4.1.5. Ryšys tarp naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo ir galvos ultragarsinių tyrimų rezultatų

Nesant intraskilvelinių kraujosrūvų (ISK), aEEG balų vidutiniai rangai statistiškai reikšmingai didesni buvo pirmųjų trijų parų, vienos ir keturių sav. naujagimių ($p < 0,05$), o dviejų ir trijų sav. naujagimių rezultatai nesiskyrė ($p > 0,05$). I° ISK neturėjo įtakos aEEG rezultatams ($p > 0,05$). Esant II° ISK, statistiškai reikšmingai mažesni rezultatai buvo vienos, trijų ir keturių sav. naujagimių ($p < 0,05$), o esant III° ISK ir vienpusiam smegenų infarktui, aEEG balų vidutiniai rangai buvo mažesni tik vienos sav. naujagimių ($p < 0,05$).

Tiriamiesiems, kuriems nustatyta periventrikulinė leukomaliacija, vidutiniai rangai statistiškai reikšmingai mažesni buvo pirmųjų trijų parų ir trijų sav. naujagimių ($p < 0,05$). aEEG balų pasiskirstymas pagal galvos ultragarsinio tyrimo rezultatus pateiktas 4.1.5.1 lentelėje.

4.1.5.1 lentelė. Tyrime dalyvavusių naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo balų pasiskirstymas pagal galvos ultragarsinio tyrimo rezultatus pirmą mėnesį po gimimo

Rodiklis		Vidutiniai rangai				
		1–3 paros	6–8 paros	13–15 paros	20–22 paros	27–29 paros
I° intraskilvelinė kraujosruva	Buvo	62,86	71,93	72,64	66,93	74,64
	Nebuvo	53,92	53,29	53,24	53,64	53,10
	p	0,459	0,123	0,103	0,264	0,070
II° intraskilvelinė kraujosruva	Buvo	47,12	45,17	47,36	45,61	42,80
	Nebuvo	57,75	58,61	57,64	58,41	59,65
	p	0,100	0,038	0,106	0,044	0,008
III° intraskilvelinė kraujosruva	Buvo	26,25	24,75	27,63	27,38	29,50
	Nebuvo	55,59	55,64	55,53	55,54	55,46
	p	0,062	0,050	0,072	0,069	0,094
Vienpusis smegenų infarktas	Buvo	35,25	24,75	38,25	42,88	37,13
	Nebuvo	55,24	55,64	55,13	54,95	55,17
	p	0,204	0,050	0,277	0,436	0,244
Intraskilvelinė kraujosruva	Buvo	46,85	46,82	49,27	48,30	46,44
	Nebuvo	59,37	59,39	57,83	58,45	59,63
	p	0,040	0,040	0,155	0,091	0,028
Periventrikulinė leukomaliacija	Buvo (cistinė ir difuzinė)	46,37	49,05	49,10	47,69	48,48
	Nebuvo	61,25	59,03	58,98	60,15	59,50
	p	0,013	0,095	0,093	0,034	0,061

BESA balų vidutinių rangų ryšio su galvos ultragarsinio tyrimo rezultatais statistinio reikšmingumo apibendrinimas pateiktas 4.1.5.2 lentelėje.

4.1.5.2 lentelė. Galvos ultragarsinio tyrimo pokyčių, susijusių su žemesniais bioelektrinio smegenų aktyvumo balais, statistinio reikšmingumo apibendrinimas

Rodiklis	Vidutinių rangų skirtumo p reikšmingumas				
	1–3 paros	6–8 paros	13–15 paros	20–22 paros	27–29 paros
I° intraskilvelinė kraujosruva	–	–	–	–	–
II° intraskilvelinė kraujosruva	–	+	–	+	+
III° intraskilvelinė kraujosruva	+/-	+	+/-	+/-	+/-
Vienpusis smegenų infarktas	–	+	–	–	–
Intraskilvelinė kraujosruva buvo	+	+	–	+/-	+
Periventrikulinė leukomaliacija	+	+/-	+/-	+	+/-

„+“ $p < 0,05$; „+/-“ $0,05 < p < 0,10$; „–“ $p > 0,10$.

Apibendrinimas. Intraskilvelinių kraujosruvų turinčių naujagimių BESA buvo blogesnis. Savaitės amžiaus naujagimiams, kurie turėjo II° bei III° ISK ir vienpusį hemoraginį infarktą, nustatyti statistiškai reikšmingai žemesni balai.

4.2. 12 mėn. koreguoto amžiaus neišnešiotų naujagimių protinės ir motorinės raidos ypatumai ir jų sąsajos su motinų veiksniais bei naujagimių demografiniais ir klinikiniais rodikliais

4.2.1. 12 mėn. koreguoto amžiaus tiriamųjų protinės ir motorinės raidos ypatumai

Protinė raida vertinta 107-iems 12 mėn. KA tiriamiesiems, įverčio mediana buvo 93 balai (IQR 86–102), motorinė raida – 108 tiriamiesiems, įverčio mediana – 81 balas (IQR 81–85). 42 (39,3 proc.) kūdikių protinė ir motorinė raida buvo normali. Nė vienas kūdikis neturėjo sunkaus protinės ir motorinės raidos sutrikimo (MDI ir $PDI < 70$). Sutrikusi protinė raida buvo nustatyta 19,6 proc. kūdikių ($MDI \geq 70$ ir < 85), o motorinė raida – 57,4 proc. kūdikių ($PDI \geq 70$ ir < 85). 17 (15,9 proc.) nustatyta sutrikusi ir protinė, ir

motorinė raida (≥ 70 ir < 85). Tiriamųjų pasiskirstymas pagal protinę ir motorinę raidą pateiktas 4.2.1.1 lentelėje.

4.2.1.1 lentelė. *Tiriamųjų pasiskirstymas sutrikusios ir normalios protinės bei motorinės raidos grupėse*

Rodiklis	Normali raida (≥ 85)	Sutrikusi raida (≥ 70 ir < 85)
Protinė (MDI), n (proc.)	86 (80,4)	21 (19,6)
Motorinė (PDI), n (proc.)	46 (42,6)	62 (57,4)

MDI – protinės raidos vertinimo indeksas, n – tiriamųjų skaičius, PDI – motorinės raidos vertinimo indeksas.

Apibendrinimas. Mūsų tyrime nebuvo nė vieno kūdikio, kuriam būtų nustatytas sunkus protinės ir motorinės raidos sutrikimas. Protinė raida buvo sutrikusi nedidelei daliai tiriamųjų. Sutrikusi ir normali motorinė raida nustatyta panašiam skaičiui tiriamųjų.

4.2.2. Motinų veiksnių ir naujagimių demografinių bei klinikinių rodiklių sąsajos su 12 mėn. koreguoto amžiaus tiriamųjų protine raida

Normalios ir sutrikusios protinės raidos kūdikių grupės palygintos pagal motinų veiksnus ir naujagimių demografinius bei klinikinius rodiklius, jų pasiskirstymą. Mamos amžius, naujagimio gestacinis amžius, gimimo svoris, Apgar balai tarp grupių nesiskyrė. Nesiskyrė ir gydymo CPAP ar kofeinu trukmė bei hospitalizacijos trukmė ($p > 0,05$).

Protinė raida buvo sutrikusi 16,0 proc. mergaičių ir 22,8 proc. berniukų, tad didžiosios dalies 12 mėn. koreguoto amžiaus tiriamųjų protinė raida buvo normali. Sutrikusi protinė raida nustatyta 29,7 proc. tiriamųjų, kuriems buvo diagnozuotas hemodinamiškai reikšmingas atviras arterinis latakas, t. y. pasiekta statistinio reikšmingumo riba ($p = 0,056$). Kiti naujagimių demografiniai ir klinikiniai veiksniai su sutrikusia raida nebuvo susiję. Iš tiriamųjų, turėjusių III° ISK, protinė raida buvo sutrikusi 50,0 proc., o iš turėjusių vienus smegenų infarktą – 25,0 proc., bet skirtumas statistiškai nereikšmingas ($p > 0,05$). 12 mėn. koreguoto amžiaus tiriamųjų protinės raidos ryšys su motinų veiksniais bei visais tiriamųjų demografiniais ir klinikiniais rodikliais pateiktas 4.2.2.1 lentelėje.

4.2.2.1 lentelė. 12 mėn. koreguoto amžiaus tiriamųjų protinės raidos ryšys su motinų veiksniais ir tiriamųjų demografiniais bei klinikiniais rodikliais

Rodiklis		Normali protinė raida (MDI $\geq$ 85)	Sutrikusi protinė raida (MDI $\geq$ 70 ir $<$ 85)	Kriterijus	p
Mamos amžius (m.), vidurkis (SN)		30,62 (4,92)	30,86 (4,34)	t = 0,205	0,838
Gestacinis amžius (sav.), vidurkis (SN)		28,17 (2,21)	28,05 (2,09)	t = -0,238	0,812
Gimimo svoris (g), vidurkis (SN)		1211,8 (368,92)	1199,9 (330,95)	t = -0,135	0,893
Apgar balai po 1 min., vid. rangai		52,08	59,26	U = 771,5	0,318
Apgar balai po 5 min., vid. rangai		54,15	50,88	U = 837,5	0,645
CPAP trukmė (d.), vid. rangai		53,32	56,79	U = 781,5	0,646
Gydymo kofeinu trukmė (d.), vid. rangai		54,26	52,95	U = 844,5	0,862
Pasiektas visiškas EM (d.), vid. rangai		53,48	56,14	U = 881	0,722
Hospitalizacijos trukmė (d.), vid. rangai		52,09	61,83	U = 858	0,197
Rūkymas nėštumo metu (proc.)	taip	64,3	35,7	$\chi^2 = 0,361$	Fisher 0,144
	ne	82,8	17,2		
Daugiavaisis nėštumas (proc.)	taip	80,0	20,0	$\chi^2 = 0,108$	0,934
	ne	80,6	19,4		
GK prieš gimdymą (proc.)	taip	80,7	19,3	$\chi^2 = 0,133$	Fisher 1,000
	ne	79,2	20,8		
Priešlaikinis vaisiaus vandenų nutekėjimas (proc.)	taip	79,5	20,5	$\chi^2 = 1562$	0,857
	ne	81,0	19,0		
Gimimo būdas (proc.)	NT	80,4	19,6	$\chi^2 = 0,451$	0,996
	CPO	80,4	19,6		
Lytis (proc.)	mot.	84,0	16,0	$\chi^2 = 0,451$	0,376
	vyr.	77,2	22,8		
KSS ir gydymas surfaktantu (proc.)	taip	17,3	82,7	$\chi^2 = 0,34$	0,557
	ne	21,8	78,2		

4.2.2.1 lentelės tęsinys

Rodiklis		Normali protinė raida (MDI $\geq$ 85)	Sutrikusi protinė raida (MDI $\geq$ 70 ir $<$ 85)	Kriterijus	p
Bronchopulmoninė displazija (proc.)	taip	81,8	18,2	$\chi^2 = 5197$	Fisher 1,000
	ne	80,0	20,0		
Nekrozinis enterokolitas (proc.)	taip	82,6	17,4	$\chi^2 = 1082$	Fisher 1,000
	ne	79,8	20,2		
Vėlyvasis sepsis (proc.)	taip	70,0	30,0	$\chi^2 = 0,269$	Fisher 0,217
	ne	82,8	17,2		
Atviras arterinis latakas (proc.)	taip	70,3	29,7	$\chi^2 = 1685$	0,056
	ne	85,7	14,3		
I° intraskilvelinės kraujosruvos (proc.)	taip	1,0	0,0	$\chi^2 = 0,648$	Fisher 0,341
	ne	79,0	21,0		
II° intraskilvelinės kraujosruvos (proc.)	taip	71,9	28,1	$\chi^2 = 0,199$	0,148
	ne	84,0	16,0		
III° intraskilvelinės kraujosruvos (proc.)	taip	50,0	50,0	$\chi^2 = 0,526$	Fisher 0,172
	ne	81,6	18,4		
Vienpusis smegenų infarktas (proc.)	taip	75,0	25,0	$\chi^2 = 3082$	Fisher 1,000
	ne	80,6	19,4		
Periventrikulinė leukomaliacija (proc.)	taip	77,6	22,4	$\chi^2 = 1496$	0,499
	ne	82,8	17,4		

CPAP – gydymas nuolatiniu teigiamu slėgiu kvėpavimo takuose, CPO – cezario pjūvio operacija, EM – enterinis maitinimas, GK – gliukokortikoidai, KSS – kvėpavimo sutrikimo sindromas, MDI – protinės raidos vertinimo indeksas, vyr. – vyriškoji, mot. – moteriškoji, NT – natūraliais takais, SN – standartinis nuokrypis, t – Stjudento t kriterijus, U – Mano-Vitnio U kriterijus, vyr. – vyriškoji, χ^2 – chi kvadratu kriterijus.

Apibendrinimas. Nustatyta, kad nei motinos veiksniai, nei tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai rodikliai neturėjo įtakos 12 mėn. KA tiriamųjų protinei raidai.

4.2.3. Motinų veiksmų ir naujagimių demografinių bei klinikinių rodiklių sąsajos su 12 mėn. koreguoto amžiaus tiriamųjų motorine raida

Normalios ir sutrikusios motorinės raidos kūdikių grupės palygintos pagal motinų veiksmus ir naujagimių demografinius bei klinikinius rodiklius, jų pasiskirstymą. Apgar balai po 1 ir 5 min. buvo statistiškai reikšmingai didesni normalios motorinės raidos grupėje ($p < 0,05$). Ilgesnė gydymo kofeinu trukmė, vėlesnis perėjimas prie visiško enterinio maitinimo ir ilgesnė hospitalizacijos trukmė nustatyta sutrikusios motorinės raidos grupėje ($p < 0,05$). Mamos amžius, naujagimio gestacinis amžius, gimimo svoris tarp grupių nesiskyrė ($p > 0,05$).

Motorinė raida buvo sutrikusi 60,8 proc. mergaičių ir 54,4 proc. berniukų. Sutrikusi raida nustatyta 78,3 proc. tiriamųjų, kuriems diagnozuota BPD ($p = 0,023$). Kiti rodikliai su motorinės raidos sutrikimu nebuvo susiję. 12 mėn. koreguoto amžiaus tiriamųjų motorinės raidos ryšys su motinos veiksniais ir visais demografiniais bei klinikiniais rodikliais pateiktas 4.2.3.1 lentelėje.

4.2.3.1 lentelė. 12 mėn. koreguoto amžiaus tiriamųjų motorinės raidos ryšys su motinos veiksniais ir tiriamųjų demografiniais bei klinikiniais rodikliais

Rodiklis	Normali motorinė raida (PDI ≥ 85)	Sutrikusi motorinė raida (PDI ≥ 70 ir < 85)	Kriterijus	p
Mamos amžius (m.), vidurkis (SN)	30,33 (3,89)	30,98 (5,38)	$t = 0,704$	0,483
Gestacinis amžius (sav.), vidurkis (SN)	28,46 (2,19)	27,85 (2,21)	$t = -1,408$	0,162
Gimimo svoris (g), vidurkis (SN)	1264,07 (374,15)	1159,05 (351,70)	$t = -1,493$	0,138
Apgar balai po 1 min., vid. rangai	62,14	47,86	$U = 1029$	0,014
Apgar balai po 5 min., vid. rangai	62,29	47,75	$U = 1022$	0,011
CPAP trukmė (d.), vid. rangai	47,8	59,47	$U = 1295$	0,055
Gydymo kofeinu trukmė (d.), vid. rangai	46,03	60,78	$U = 1118$	0,015

4.2.3.1 lentelės tęsinys

Rodiklis		Normali motorinė raida (PDI $\geq$ 85)	Sutrikusi motorinė raida (PDI $\geq$ 70 ir $<$ 85)	Kriterijus	p
Pasiektas visiškas EM (d.), vid. rangai		46,57	60,39	U = 1037	0,022
Hospitalizacijos trukmė (d.), vid. rangai		45,13	61,45	U = 1061	0,007
Rūkymas nėštumo metu (proc.)	taip	50,0	50,0	$\chi^2 = 0,361$	0,548
	ne	41,5	58,5		
Daugiavaisis nėštumas (proc.)	taip	44,4	55,6	$\chi^2 = 0,108$	0,742
	ne	41,3	58,7		
GK prieš gimdymą (proc.)	taip	41,7	58,3	$\chi^2 = 0,133$	0,716
	ne	45,8	54,2		
Priešlaikinis vaisiaus vandenų nutekėjimas (proc.)	taip	35,6	64,4	$\chi^2 = 1562$	0,211
	ne	47,6	52,4		
Gimimo būdas (proc.)	NT	45,6	54,4	$\chi^2 = 0,451$	0,502
	CPO	39,2	60,8		
Lytis (proc.)	mot.	39,2	60,8	$\chi^2 = 0,451$	0,502
	vyr.	45,6	54,4		
KSS ir gydymas surfaktantu (proc.)	taip	55,8	44,2	$\chi^2 = 0,11$	0,740
	ne	58,9	41,1		
Bronchopulmoninė displazija (proc.)	taip	21,7	78,3	$\chi^2 = 197$	0,023
	ne	48,2	51,8		
Nekrozinis enterokolitas (proc.)	taip	33,3	66,7	$\chi^2 = 1\ 082$	0,298
	ne	45,2	54,8		
Vėlyvasis sepsis (proc.)	taip	47,6	52,4	$\chi^2 = 0,269$	0,604
	ne	41,4	58,6		
Atviras arterinis latakas (proc.)	taip	34,2	65,8	$\chi^2 = 1685$	0,194
	ne	47,1	52,9		
I° intraskilvelinės kraujosruvos (proc.)	taip	57,1	42,9	$\chi^2 = 0,648$	Fisher 0,456
	ne	41,6	58,4		
II° intraskilvelinės kraujosruvos (proc.)	taip	39,4	60,6	$\chi^2 = 0,199$	0,656
	ne	44,0	56,0		
III° intraskilvelinės kraujosruvos (proc.)	taip	25,0	75,0	$\chi^2 = 0,526$	Fisher 0,635
	ne	43,3	56,7		

4.2.3.1 lentelės tęsinys

Rodiklis		Normali motorinė raida (PDI ≥ 85)	Sutrikusi motorinė raida (PDI ≥ 70 ir < 85)	Kriterijus	p
Vienpusis smegenų infarktas (proc.)	taip	0,0	100,0	$\chi^2 = 3082$	Fisher 0,135
	ne	25,0	75,0		
Periventrikulinė leukomaliacija (proc.)	taip	49,0	51,0	$\chi^2 = 1496$	0,221
	ne	37,3	62,7		

CPAP – gydymas nuolatiniu teigiamu slėgiu kvėpavimo takuose, CPO – cezario pjūvio operacija, EM – enterinis maitinimas, GK – gliukokortikoidai, KSS – kvėpavimo sutrikimo sindromas, vyr. – vyriškoji, mot. – moteriškoji, NT – natūraliais takais, PDI – motorinės raidos vertinimo indeksas, SN – standartinis nuokrypis, t – Stjudento t kriterijus, U – Mano-Vitnio U kriterijus, vyr. – vyriškoji, χ^2 – chi kvadratu kriterijus.

Apibendrinimas. 12 mėn. KA tiriamieji, kuriems nustatyta sutrikusi motorinė raida, po gimimo buvo įvertinti žemesniais Apgar balais, vėliau perėjo prie visiško enterinio maitinimo, ilgiau gydyti kofeinu ir ilgiau hospitalizuoti. BPD darė neigiamą poveikį 12 mėn. KA tiriamųjų motorinei raidai.

4.3. Neišnešiotų naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo, registruoto amplitudine elektroencefalografija, svarba protinės ir motorinės raidos ypatumams sukakus 12 mėn. koreguotam amžiui

Siekta išsiaiškinti, kaip remiantis bioelektriniu smegenų aktyvumu galima prognozuoti kūdikio raidą 12 mėn. laikotarpiu. Protinė ir motorinė raida vertintos atskirai. Iš pradžių analizė buvo atliekama vertinant smegenų aktyvumą kaip vienintelį prognozinį veiksni nepriklausomai nuo kitų klininių veiksnių. Bioelektrinis smegenų aktyvumas buvo tiriamas pirmąjį kūdikio gyvenimo mėnesį maždaug kas savaitę.

4.3.1. Tiriamųjų bioelektrinio smegenų aktyvumo naujagimystės laikotarpiu ryšys su protine raida sukakus 12 mėn. koreguotam amžiui

Išanalizavus pirmųjų dviejų savaitių naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo, registruoto aEEG, sąsają su protine raida sukakus 12 mėn. KA, nustatyta, kad, naujagimių BESA bendrajam balui didėjant vienu balu, geros protinės raidos tikimybė buvo 1,06–1,08 karto didesnė, bet ryšys statistškai nereikšmingas ($p > 0,05$). Trijų ir keturių savaitių naujagimių BESA nebuvo

susijęs su vėlesne protine raida (GS artimi 1,00; $p > 0,05$). BESA bendrojo balo ryšys su 12 mėn. KA kūdikių protine raida pateiktas 4.3.1.1 lentelėje.

4.3.1.1 lentelė. *Tyrime dalyvavusių naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo, registruoto amplitudine elektroencefalografija, bendrasis balas kaip prognozinis 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikio protinės raidos rodiklis*

aEEG matavimas	Rizikos pokytis			p
	1 balo pokytis		5 balų pokytis	
	GS	95 proc. PI	GS	
1–3 paros	1,08	0,89–1,30	1,47	0,433
6–8 paros	1,08	0,92–1,27	1,47	0,341
13–15 paros	1,06	0,89–1,26	1,34	0,510
20–22 paros	0,99	0,81–1,22	0,95	0,926
27–29 paros	0,97	0,72–1,30	0,86	0,823

aEEG – amplitudinė elektroencefalograma, GS – galimybių santykis, PI – pasikliautinis intervalas.

Išanalizavus atskirų amplitudinės elektroencefalogramos parametrų sąsajas su protine raida, nustatyta, kad pirmąsias dvi savaites kiekvieno parametro įverčiui didėjant vienu balu geros protinės raidos tikimybė buvo didesnė: didėjant tolydumo parametrai – 1,19–1,50 karto; cikliškumo – 1,20–1,49 karto; AKA – 1,07–1,28 karto, KPD – 1,18–1,49 karto. Tolydumo ir cikliškumo parametrai didesniu prognozinio potencialu pasižymėjo pirmosiomis trimis paromis po gimimo, o kitų parametrų prognozinis potencialas buvo didesnis 6–8 parą po gimimo. Vis dėlto ryšys nebuvo statistiškai reikšmingas ($p > 0,05$).

Vėlesnio amžiaus tiriamųjų aEEG parametrai nebuvo susiję su protine raida sukakus 12 mėn. KA ($p > 0,05$), o pradedant trečiaja savaitė po gimimo (20–22 d.) raidos ryšys su kai kuriais parametrais buvo atvirkštinis, t. y. esant didesniai bioelektriniam smegenų aktyvumui protinė raida sukakus 12 mėn. KA buvo blogesnė, bet ir ši sąsaja nebuvo statistiškai reikšminga ($p > 0,05$). Išsamūs naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo parametrų ir protinės raidos sukakus 12 mėn. KA ryšio rezultatai pateikti 4.3.1.2 lentelėje.

4.3.1.2 lentelė. Atskirų amplitudine elektroencefalografija registruotų bioelektrinio smegenų aktyvumo parametrų ryšys su 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikių protine raida

aEEG matavimas	aEEG parametras	GS	95 proc. PI	p
1–3 paros	Tolydumas	1,50	0,72–3,12	0,280
	Cikliškumas	1,49	0,76–2,91	0,250
	Apatinės kreivės amplitudė	1,07	0,57–2,02	0,827
	Siauriausias KPD ir AKA	1,18	0,57–2,41	0,659
6–8 paros	Tolydumas	1,19	0,67–2,11	0,557
	Cikliškumas	1,37	0,81–2,33	0,241
	Apatinės kreivės amplitudė	1,28	0,71–2,30	0,412
	Siauriausias KPD ir AKA	1,49	0,68–3,28	0,321
13–15 paros	Tolydumas	1,19	0,63–2,24	0,589
	Cikliškumas	1,20	0,75–1,91	0,448
	Apatinės kreivės amplitudė	1,26	0,57–2,79	0,567
	Siauriausias KPD ir AKA	1,26	0,53–2,99	0,604
20–22 paros	Tolydumas	0,80	0,34–1,88	0,608
	Cikliškumas	1,09	0,68–1,75	0,729
	Apatinės kreivės amplitudė	0,77	0,25–2,31	0,636
	Siauriausias KPD ir AKA	0,97	0,38–2,48	0,946
27–29 paros	Tolydumas	0,36	0,05–2,53	0,302
	Cikliškumas	0,96	0,54–1,68	0,878
	Apatinės kreivės amplitudė	0,81	0,09–7,33	0,851
	Siauriausias KPD ir AKA	1,22	0,49–3,04	0,672

aEEG – amplitudinė elektroencefalograma, AKA – apatinės kreivės amplitudė, GS – gali-
mybių santykis, KPD – kreivės pralaidumo diapazonas, PI – pasikliautinis intervalas.

Apibendrinimas. Išanalizavus BESA kaip vienintelį prognozinį veiksnį, nustatyta, kad naujagimių bioelektrinis smegenų aktyvumas neturėjo progno-
zinės vertės numatant 12 mėn. KA kūdikio protinę raidą.

4.3.2. Tiriamųjų bioelektrinio smegenų aktyvumo naujagimystės laikotarpiu ryšys su motorine raida sukakus 12 mėn. koreguotam amžiui

Išanalizavus pirmosios savaitės naujagimių aEEG registruoto bioelektri-
nio smegenų aktyvumo sąsają su 12 mėn. KA kūdikių motorine raida, nusta-
tyta, kad, BESA bendrajam balui didėjant vienu balu, geros motorinės raidos
tikimybė didėjo 1,15–1,18 karto ($p < 0,05$). Kitų trijų savaičių BESA GS
reikšmės siekė 1,02–1,10, tačiau nebuvo statistiškai reikšmingos ($p > 0,05$).

Naujagimių BESA ryšys su motorine raida sukakus 12 mėn. KA pateiktas 4.3.2.1 lentelėje.

4.3.2.1 lentelė. Tyrime dalyvavusių naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo, registruoto amplitudine elektroencefalografija, bendrasis balas kaip prognozinis 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikio motorinės raidos rodiklis

aEEG matavimas	Rizikos pokytis			p
	1 balo pokytis		5 balų pokytis	
	GS	95 proc. PI	GS	
1–3 paros	1,18	1,02–1,36	2,29	0,029
6–8 paros	1,15	1,01–1,31	2,01	0,039
13–15 paros	1,10	0,96–1,27	1,61	0,171
20–22 paros	1,02	0,87–1,19	1,10	0,817
27–29 paros	1,03	0,83–1,29	1,16	0,776

aEEG – amplitudinė elektroencefalograma, GS – galimybių santykis, PI – pasikliautinis intervalas.

Išanalizavus ryšį tarp atskirų aEEG parametrų ir motorinės raidos sukakus 12 mėn. KA, nustatyta, kad pirmąją savaitę kiekvieno atskiro parametro įverčiui didėjant vienu balu geros motorinės raidos tikimybė buvo statistiškai reikšmingai didesnė: didėjant tolydumo parametrui –1,6–2,1 karto ($p < 0,05$), cikliškumo –1,59–1,74 karto ($p < 0,05$). Didesnis prognozinis potencialas nustatytas 1–3 dienomis po gimimo.

Pirmosios savaitės KPD parametras buvo susijęs su geresne motorine raida; GS – 2,44 ($p < 0,05$).

Pirmųjų trijų parų KPD, AKA parametrai nebuvo susiję su motorine raida, bet pastebėtas prognozinis potencialas ($0,05 < p < 0,10$). Vėlesnio laikotarpio aEEG parametrai nesisiejo su motorine raida sukakus 12 mėn. KA. Išsamūs naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo parametrų ir motorinės raidos sukakus 12 mėn. KA ryšio rezultatai pateikti 4.3.2.2 lentelėje.

4.3.2.2 lentelė. Atskirų amplitudine elektroencefalografija registruotų bioelektrinio smegenų aktyvumo parametrų ryšys su 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikių motorine raida

aEEG matavimas	aEEG parametras	GS	95 proc. PI	p
1–3 paros	Tolydumas	2,10	1,19–3,71	0,011
	Cikliškumas	1,74	1,03–2,93	0,038
	Apatinės kreivės amplitudė	1,57	0,94–2,62	0,084
	Siauriausias KPD ir AKA	1,69	0,94–3,04	0,079
6–8 paros	Tolydumas	1,60	1,00–2,55	0,049
	Cikliškumas	1,59	1,02–2,46	0,039
	Apatinės kreivės amplitudė	1,37	0,85–2,21	0,202
	Siauriausias KPD ir AKA	2,44	1,23–4,82	0,010
13–15 paros	Tolydumas	1,49	0,88–2,55	0,141
	Cikliškumas	1,31	0,90–1,90	0,166
	Apatinės kreivės amplitudė	1,33	0,69–2,55	0,399
	Siauriausias KPD ir AKA	1,63	0,80–3,32	0,179
20–22 paros	Tolydumas	1,06	0,57–1,98	0,847
	Cikliškumas	1,23	0,84–1,79	0,294
	Apatinės kreivės amplitudė	0,79	0,37–1,71	0,555
	Siauriausias KPD ir AKA	0,78	0,37–1,64	0,505
27–29 paros	Tolydumas	0,86	0,33–2,25	0,764
	Cikliškumas	1,18	0,75–1,86	0,466
	Apatinės kreivės amplitudė	0,99	0,21–4,65	0,988
	Siauriausias KPD ir AKA	0,99	0,49–2,00	0,973

aEEG – amplitudinė elektroencefalograma, AKA – apatinės kreivės amplitudė, GS – gali-
mybių santykis, KPD – kreivės pralaidumo diapazonas, PI – pasikliautinis intervalas.

Apibendrinimas. Išanalizavus BESA kaip vienintelį prognozinį rodiklį, nustatyta, kad bioelektrinis smegenų aktyvumas pirmą savaitę po gimimo turėjo prognozinę vertę numatant 12 mėn. KA kūdikio motorinę raidą. Pirmųjų trijų parų naujagimių aEEG tolydumo bei cikliškumo parametrai ir savaitės amžiaus mažiausio KPD ir AKA parametrai buvo reikšmingi prognoziniai motorinės raidos rodikliai.

4.4. Neišnešiotų naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo ir klinikinių rodiklių svarba neurologinės raidos ypatumams sukakus 12 mėn. koreguotam amžiui

Išanalizuota bioelektrinio smegenų aktyvumo ir klinikinių rodiklių prognozinė vertė numatant 12 mėn. KA kūdikio raidą. Protinė ir psichomotorinė raida vertintos atskirai. Siekta išsiaiškinti, ar bioelektrinio smegenų aktyvumo prognozinė vertė išlieka pašalinus klinikinių rodiklių statistinę įtaką.

4.4.1. Neišnešiotų naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo ir klinikinių rodiklių įtaka prognozuojant 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikių protinę raidą

Išanalizavus BESA ir klinikinių rodiklių įtaką prognozuojant protinę raidą, nustatyta, kad per visas keturias savaites stipriausias statistiškai reikšmingas sutrikusios protinės raidos prognozinis rodiklis buvo AAL (GS – 0,19–0,20). BESA ir kiti klinikiniai rodikliai neprognozavo protinės raidos ($p > 0,05$). Bioelektrinio smegenų aktyvumo ir klinikinių rodiklių prognozinė vertė numatant 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikių protinę raidą pateiktos 4.4.1.1 lentelėje.

4.4.1.1 lentelė. *Tyrime dalyvavusių naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo ir klinikinių rodiklių prognozinė vertė numatant 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikių protinę raidą*

Rodiklis	GS	95 proc. PI	p
Bendrasis BESA balas (1–3 para)	1,13	0,82–1,56	0,449
Gestacinis amžius, sav.	0,74	0,42–1,27	0,271
Gimimo svoris, g	1,00	1,00–1,00	0,570
Rūkymas nėštumo metu	0,47	0,11–2,03	0,312
II° intraskilvelinė kraujosruva	0,46	0,16–1,37	0,164
III° intraskilvelinė kraujosruva	0,17	0,01–3,04	0,231
Atviras arterinis latakas	0,19	0,04–0,87	0,032
Bendrasis BESA balas (6–8 para)	1,19	0,86–1,64	0,285
Gestacinis amžius, sav.	0,68	0,38–1,21	0,192
Gimimo svoris, g	1,00	1,00–1,00	0,569
Rūkymas nėštumo metu	0,47	0,11–2,01	0,308
II° intraskilvelinė kraujosruva	0,49	0,17–1,46	0,199
III° intraskilvelinė kraujosruva	0,19	0,01–3,16	0,249
Atviras arterinis latakas	0,19	0,04–0,87	0,032

4.4.1.1 lentelės tęsinys

Rodiklis	GS	95 proc. PI	p
Bendrasis BESA balas (13–15 para)	1,15	0,78–1,70	0,486
Gestacinis amžius, sav.	0,71	0,39–1,32	0,281
Gimimo svoris, g	0,10	1,00–1,00	0,598
Rūkymas nėštumo metu	0,43	0,10–1,81	0,251
II° intraskilvelinė kraujosruva	0,48	0,16–1,42	0,186
III° intraskilvelinė kraujosruva	0,18	0,01–2,70	0,212
Atviras arterinis latakas	0,20	0,04–0,89	0,035
Bendras BESA balas (20–22 para)	1,00	0,67–1,46	0,961
Gestacinis amžius, sav.	0,83	0,47–1,46	0,509
Gimimo svoris, g	1,00	1,00–1,00	0,647
Rūkymas nėštumo metu	0,44	0,10–1,88	0,268
II° intraskilvelinė kraujosruva	0,47	0,16–1,40	0,175
III° intraskilvelinė kraujosruva	0,16	0,01–2,69	0,205
Atviras arterinis latakas	0,19	0,04–0,90	0,036
Bendras BESA balas (27–29 paros)	0,85	0,44–1,64	0,628
Gestacinis amžius, sav.	0,91	0,49–1,70	0,767
Gimimo svoris, g	1,00	1,00–1,00	0,621
Rūkymas nėštumo metu	0,42	0,10–1,77	0,237
II° intraskilvelinė kraujosruva	0,47	0,16–1,39	0,173
III° intraskilvelinė kraujosruva	0,17	0,01–2,66	0,205
Atviras arterinis latakas	0,20	0,05–0,92	0,039

aEEG – amplitudinė elektroencefalograma, BESA – bioelektrinis smegenų aktyvumas, GS – galimybių santykis, PI – pasikliautinis intervalas.

***Apibendrinimas.** Pašalinus klinikinių rodiklių statistinę įtaką, nustatyta, kad naujagimių bioelektrinis smegenų aktyvumas neturėjo prognozinės vertės numatant 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikių protinę raidą. Sutrikusios protinės raidos sukakus 12 mėn. KA tikimybė buvo didesnė esant atviram arteriniam latakui.*

4.4.2. Neišnešiotų naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo ir klinikinių rodiklių įtaka prognozuojant 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikių motorinę raidą

Išanalizavus naujagimių BESA ir jų klinikinių rodiklių įtaką prognozuojant tiriamųjų motorinę raidą, nustatyta, kad pirmosios savaitės BESA bendrajam balui didėjant vienu balu normalios motorinės raidos tikimybė buvo 1,31–1,34 karto didesnė ($p < 0,05$). Kitų trijų savaičių BESA neturėjo statistiškai reikšmingos prognozinės vertės ($p > 0,05$).

Nustatyta, kad pirmąją ir ketvirtąją savaitę esanti BPD buvo statistiškai reikšmingas prognozinis rodiklis, rodantis mažesnę normalios motorinės raidos tikimybę (GS – 0,22–0,24). Antrosios ir trečiosios savaitės BPD neturėjo įtakos numatant motorinę raidą, bet prognozinio potencialo būta ($p < 0,09$). Nustatyta, kad BPD – stipresnis prognozinis rodiklis nei BESA duomenys.

Kiti klinikiniai rodikliai neturėjo įtakos prognozuojant 12 mėn. KA tiriamųjų motorinę raidą. Bioelektrinio smegenų aktyvumo ir klinikinių rodiklių prognozinė vertė numatant 12 mėn. KA kūdikių motorinę raidą pateikta 4.4.2.1 lentelėje.

4.4.2.1 lentelė. Tyrime dalyvavusių naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo ir jų klinikinių rodiklių prognozinė vertė numatant 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikių motorinę raidą

Rodiklis	GS	95 proc. PI	p
Bendrasis BESA balas (1–3 para)	1,31	1,01–1,72	0,046
Gestacinis amžius, sav.	0,71	0,46–1,10	0,126
Gimimo svoris, g	1,00	1,00–1,00	0,906
Apgar po 1 min.	0,98	0,77–1,26	0,880
Bronchopulmoninė displazija	0,23	0,06–0,91	0,036
Intraskilvelinės kraujosruvos nebuvo	1,06	0,45–2,48	0,893
Atviras arterinis latakas	0,84	0,27–2,63	0,766
Bendrasis BESA balas (6–8 para)	1,34	1,00–1,79	0,050
Gestacinis amžius, sav.	0,65	0,39–1,06	0,086
Gimimo svoris, g	1,00	1,00–1,00	0,799
Apgar po 1 min.	1,00	0,78–1,27	0,971
Bronchopulmoninė displazija	0,22	0,06–0,87	0,030
Intraskilvelinės kraujosruvos nebuvo	1,04	0,44–2,43	0,934
Atviras arterinis latakas	0,87	0,28–2,73	0,805

4.4.2.1 lentelės tęsinys

Rodiklis	GS	95 proc. PI	p
Bendrasis BESA balas (13–15 para)	1,04	0,78–1,38	0,809
Gestacinis amžius, sav.	0,87	0,55–1,37	0,550
Gimimo svoris, g	1,00	1,00–1,00	0,654
Apgar po 1 min.	1,02	0,80–1,30	0,883
Bronchopulmoninė displazija	0,29	0,08–1,07	0,064
Intraskilvelinės kraujosruvos nebuvo	1,14	0,50–2,61	0,755
Atviras arterinis latakas	0,85	0,28–2,62	0,777
Bendrasis BESA balas (20–22 para)	0,76	0,56–1,05	0,092
Gestacinis amžius, sav.	1,15	0,73–1,81	0,559
Gimimo svoris, g	1,00	1,00–1,00	0,540
Apgar po 1 min.	1,02	0,80–1,31	0,887
Bronchopulmoninė displazija	0,26	0,07–1,02	0,054
Intraskilvelinės kraujosruvos nebuvo	1,16	0,50–2,67	0,737
Atviras arterinis latakas	0,94	0,30–2,97	0,916
Bendrasis BESA balas (27–29 para)	0,69	0,45–1,06	0,093
Gestacinis amžius, sav.	1,18	0,73–1,91	0,498
Gimimo svoris, g	1,00	1,00–1,00	0,747
Apgar po 1 min.	1,00	0,78–1,29	0,983
Bronchopulmoninė displazija	0,24	0,06–0,97	0,045
Intraskilvelinės kraujosruvos nebuvo	1,19	0,51–2,75	0,690
Atviras arterinis latakas	1,01	0,31–3,21	0,994

aEEG – amplitudinė elektroencefalograma, BESA – bioelektrinis smegenų aktyvumas, GS – galimybių santykis, PI – pasikliautinis intervalas.

Apibendrinimas. Pašalinus klinikinių rodiklių statistinę įtaką, nustatyta, kad naujagimių bioelektrinis smegenų aktyvumas pirmąją savaitę po gimimo neprarado prognozinės vertės numatant 12 mėn. KA tiriamųjų motorinę raidą. Vis dėlto bronchopulmoninė displazija buvo stipresnis prognozinis rodiklis. BPD sirgusiems naujagimiams sutrikusios motorinės raidos tikimybė sukakus 12 mėn. KA buvo didesnė.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Ištobulėjus technologijoms, kasmet išgyvena vis daugiau labai neišnešiotų naujagimių. Kuo naujagimio gestacinis amžius mažesnis, tuo didesnė rizika patirti daugiau sveikatos sutrikimų ateityje. Jei neonatologai turėtų būdą per pirmąjį mėnesį po gimimo numatyti vienerių metų kūdikio neurologinę raidą, galėtų atrinkti tuos naujagimius, kuriems reikalinga ankstyva reabilitacija, kad pagerėtų ne tik naujagimio, bet ir jo šeimos gyvenimo kokybė.

Mūsų tyrimo tikslas buvo nustatyti aEEG registruoto bioelektrinio smegenų aktyvumo prognozinę vertę numatant labai neišnešiotų naujagimių neurologinę raidą sukaigus 12 mėn. koreguotam amžiui.

Norint išsiaiškinti prognozinę aEEG vertę, pirmiausia reikėtų suprasti, kokią įtaką naujagimio bioelektriniam smegenų aktyvumui daro gestacinis amžius, amžius po gimimo, motinos veiksniai ir demografiniai bei klinikiniai rodikliai.

Išanalizavus tyrimo duomenis, nustatytas stiprus ryšys tarp gestacinio amžiaus, gimimo svorio ir aEEG vertinimo balų. Kuo didesnis gestacinis amžius, aišku, tuo didesnis ir gimimo svoris, todėl geresni aEEG rezultatai. Nors tyrimų metodika skyrėsi, bet dauguma tyrėjų nustatė, kad brandesnis naujagimių BESA susijęs su didesniu gestaciniu amžiumi [5, 7, 17, 69, 75–83, 158]. Blogesnį bioelektrinį smegenų aktyvumą gali sąlygoti priešlaikinio gimimo nulemti svarbūs centrinės nervų sistemos vystymosi procesai. Mokslo literatūros duomenimis, gimstantiems 24–28 gestacinio amžiaus savaitę sutrinka sinaptogenezė, dendritų augimas ir aksonų migravimas, nervinių grandinių formavimasis tarp gumburo ir požievis, o nuo 29 sav. – nervinių grandinių formavimasis tarp gumburo ir žievės centrų [39–41].

Mūsų tyrime nustatyta, kad didžiausi naujagimio bioelektrinio smegenų aktyvumo pokyčiai įvyksta pirmąją gyvenimo savaitę. Pirmosiomis paromis ir pirmąją savaitę bendrojo BESA balo medianos buvo 3,5 ir 5, o vėliau stabilizavosi ir siekė 9, 9 ir 10 balų. Mūsų gauti rezultatai sutapo su anksčiau Burdjalov [75] ir Han [81] paskelbtais tyrimų duomenimis. Griesmaier ir bendr. [17] pateiki rezultatai skyrėsi nuo mūsų – buvo gerokai didesni: nuo 4,5 balo pirmąją parą iki 7,5 balo trečiąją parą, tikėtina dėl to, kad į tyrimą buvo įtraukti naujagimiai nuo 28 sav. gestacinio amžiaus. Nepaisant didesnio gestacinio amžiaus, vyresnio amžiaus naujagimių rezultatai buvo artimi mūsų tyrimo. Galima daryti prielaidą, kad amžius po gimimo turėjo didesnę įtaką bioelektriniam smegenų aktyvumui. Galimai dėl daugybės išorinių garsinių bei skausminių dirgiklių, kaip antai: įvairių procedūrų tyrimų ir gydymo tikslais, aplinkinio triukšmo, sukulto įvairių prietaisų ir aplink esančio

personalo, ne mažiau streso keliančio šviesos dirgiklio, neišnešiotu naujagimio smegenys skatinamos labiau bręsti. Mūsų gauti rezultatai paantrino keletą anksčiau aprašytų tyrimų. Natalucci su bendr. nustatė, kad didėjantis amžius po gimimo darė didesnę poveikį neišnešiotų naujagimių BESA nei gestacinis amžius: Burdjalovo aEEG vertinimo balai buvo didesni [4]. Sisman su bendr. nustatė didesnę tikimybę, kad bioelektrinis smegenų aktyvumas bus brandesnis didėjant amžiui po gimimo [7]. Cui su bendr. nustatė, kad mažesnio GA naujagimiai, būdami tokio paties koreguoto amžiaus po gimimo kaip ir didesnio GA naujagimiai, bet vyresni amžiumi po gimimo, buvo brandesni: aEEG tolydumo ir cikliškumo parametrai įvertinti didesniais balais [79].

Tik ką gimęs naujagimis patiria stresą, atskiriamas nuo mamos, pirmą kartą įkvėpia oro, persitvarko širdies ir kraujagyslių sistema. Atsižvelgiant į GA, jei reikia, yra gaivinamas. Mūsų tyrime nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp aukštesnių Apgar balų ir aukštesnių aEEG balų. Vidutiniai aEEG balų rangai buvo statistiškai reikšmingai mažesni esant kvėpavimo sutrikimo sindromui, nes šia liga serga mažesnio gestacinio amžiaus naujagimiai. Natalucci su bendr. nustatė ryšį tarp blogesnio BESA ir kvėpavimo sutrikimo sindromo, bet nerado jokios sąsajos su naujagimio būklės įvertinimu po gimimo pagal Apgar skalę [4].

Mūsų tyrime statistiškai reikšmingai mažesni visų aEEG balų vidutiniai rangai nustatyti naujagimiams, kurie sirgo vėlyvuoju sepsiu. Mokslinių tyrimų duomenimis, ši liga sutrikdo bioelektrinį smegenų aktyvumą. Sepsiu sergančių naujagimių smegenyse prasideda nepalankūs procesai. Mikroglijoje išsiskiria citokinai, laisvieji deguonies radikalai ir kiti kenksmingi uždegimo mediatoriai. Pažeidžiama baltoji smegenų medžiaga, todėl sutrikdomi procesai, kurie atsakingi už sklandų nervinio impulso sklaidimą į smegenų žievę [159, 160]. Jain ir Natalucci su bendr. nustatė mažesnius BESA Burdjalovo balus naujagimiams, kurie sirgo sepsiu [86, 122]. Kitokius rezultatus paskelbė Reynolds su bendr.: jie nenustatė sąsajos tarp sepsio ir naujagimių aEEG pokyčių [84].

Mūsų tyrime nustatyti statistiškai reikšmingai mažesni visų aEEG balų vidutiniai rangai naujagimiams, kurie sirgo nekroziniu enterokolitu. Chen ir bendr. NEK sergančių naujagimių aEEG įvertino mažesniais Burdjalovo balais [87]. Nustatyta, kad NEK sergantiems naujagimiams dėl hipotenzijos sutrinka sisteminė kraujotaka, išsivysto šokas, ryškėja metabolinė acidozė. Dėl to trinka smegenų kraujotaka, gilėja hipoksija, vystosi išeminė smegenų pažaida [125].

Neišnešiotam naujagimiui po gimimo gresia didelė intraskilvelinių kraujosruvų ir vienpusio smegenų infarkto rizika. Įvairūs veiksniai (hipoksija, sepsis, AAL) gali lemti naujagimio sisteminio kraujospūdžio svyravimą,

o tai sukelia staigius arterinio bei veninio kraujospūdžio svyravimus smegenyse. Neišnešioti naujagimio germinalinė matrica yra nesubrendusi, kapiliarai trapūs, todėl jie gali sutrūkinėti, o plyšus endoteliumas kraujas gali išsiliesti į skilvelį. Šie procesai gali paveikti naujagimio BESA [60, 161]. Mūsų tyrimo duomenims, blogesnis bioelektrinis smegenų aktyvumas buvo susijęs su savaitės ir keturių savaitių naujagimių II° ISK ir dviejų savaitių naujagimių III° ISK bei vienu smegenų infarktu. Park su bendr. nustatė mažesnius Burdjalovo balus neišnešiotiems naujagimiams, kuriems buvo III° ISK ir vienas infarktas [94]. Kitų autorių paskelbtų tyrimų metodika skyrėsi nuo mūsų, bet irgi buvo nustatyta, kad III° ISK ir vienas infarktas turi įtakos neišnešioti naujagimio bioelektriniam smegenų aktyvumui [13, 15, 70, 83, 93].

Mūsų tyrime nustatyti statistiškai reikšmingai mažesni pirmosios ir ketvirtosios savaitės aEEG balų vidutiniai rangai naujagimiams, kurie sirgo periventrikuline leukomaliacija. Periventrikulinė leukomaliacija – tai išeminis baltosios smegenų medžiagos struktūrų (glijos ląstelių, mikroglijos ir oligodendrocitų) pažeidimas, kurį sąlygoja daug veiksnių: smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimai (sisteminė hipotenzija), laisvųjų radikalų poveikis (įgimta infekcija, chorioamnionitas). Dėl to gali sutrikti ir bioelektrinis smegenų aktyvumas [71]. Park su bendr. PVL sergančių tiriamųjų bioelektrinį smegenų aktyvumą įvertino mažesniais Burdjalovo balais [94]. Magalhaes su bendr. savo tyrime lygino naujagimių bioelektrinį smegenų aktyvumą su radiologinių smegenų tyrimų duomenimis (MRT ir NSG). Nors aEEG analizavimo metodika buvo kitokia nei mūsų, tyrėjai nustatė sąsają tarp naujagimių PVL ir blogesnio BESA: aEEG kreivėje vyravo nutrūkstantis aktyvumas, iškrūvis ir slopinimas ar net žemo voltažo nenutrūkstantis aktyvumas [13].

Mūsų tyrime visų penkių aEEG balų vidutiniai rangai buvo statistiškai reikšmingai mažesni esant hemodinamiškai reikšmingam atviram arteriniam latakui. Hemodinamiškai reikšmingas AAL trikdo smegenų kraujotaką, todėl sumažėja perfuzija ir gilėja hiperkapnija bei hipoksija, o dėl to didėja smegenų pažeidimas. Smegenų hipoperfuzija trikdo bioelektrinį smegenų aktyvumą, o deguonies stoka turi įtakos sklandžiam nervinio signalo pernašoje dalyvaujančių transmembrinių jonų pasiskirstymui [162]. Paskelbtos trys publikacijos, kuriose aprašyta, kad, esant AAL, naujagimių aEEG įvertintos mažesniais Burdjalovo balais [19, 84, 91].

Mūsų tyrimo duomenimis, bronchopulmoninė displazija sirgusių naujagimių BESA balų vidutiniai rangai buvo mažesni. Šia liga sergantys naujagimiai patiria pasikartojančius hipoksijos, hiperkapnijos, acidozės epizodus, o tai sąlygoja smegenų pažeidimą [37]. Sommers su bendr. analizavo itin neišne-

šiotų naujagimių BESA. aEEG buvo registruojamos sukakus 36 sav. koreguotam amžiui. Naujagimių, kurie sirgo BPD, miego ir būdravimo ciklai buvo mažiau subrendę, nustatytas mažesnis MBC skaičius per valandą [90].

Mūsų tyrime visų penkių aEEG balų vidutiniai rangai buvo statistiškai reikšmingai didesni daugiavausio nėštumo naujagimių. Naujagimiai, dar būdami iščiose patiria stimuliavimą, kuris padeda bręsti smegenims: mamos širdies garsai, tėvų balsai ir kiti aplinkiniai garsai. Galima daryti prielaidą, kad dvyniai iščiose patiria intensyvesnę stimuliaciją, nes veikia vienas kitą, todėl gimus jų bioelektrinis smegenų aktyvumas yra geresnis. Li ir bendr. paskelbė kitokius rezultatus: vienvaisio ir dvivaisio nėštumo naujagimių BESA įvertinimas Burdjalovo balais nesiskyrė [163].

Antrame mūsų tyrimo etape buvo įvertinta tiriamųjų protinė ir motorinė raida sukakus 12 mėn. koreguotam amžiui. Prieš analizuojant BESA prognozinę vertę, apžvelgta, kokią įtaką vėlyvosios baigtims turėjo perinataliniai veiksniai. Mūsų tyrime 12 mėn. KA tiriamiesiems sunkaus raidos sutrikimo nebuvo nustatyta. Tiek motorinė, tiek protinė raida buvo gera arba lengvai sutrikusi, nepaisant to, kad į tiriamųjų imtį įtraukti naujagimiai nuo 23 sav. GA. Tikėtina, kad tam įtakos turėjo, jog Lietuvoje gerai išvystyta perinatalinė pagalba. Mažiausi ir sunkiai sergantys naujagimiai gimsta tik trečiojo lygio ligoninėje. Jiems suteikiama specializuota sveikatos priežiūra. Vėliau reguliariai stebima raida, sudaromos individualizuotos intervencinės programos, kad būtų užtikrinta sklandi raida. Paskelbta naujų publikacijų apie naujagimių, gimusių 23–24 sav. GA, raidą sukakus 18–24 mėn. KA. Vidutinių ir sunkių raidos sutrikimų nustatyta 27–33 proc. tiriamųjų, o 3,6 proc. diagnozuota epilepsija [164, 165].

Mūsų tyrimo duomenims, raida buvo sutrikusi 29,7 proc. tiriamųjų, kuriems diagnozuotas hemodinamiškai reikšmingas atviras arterinis latakas, nors rezultatas nebuvo statistiškai reikšmingas, bet labai jam artimas. Taigi, didžiosios dalies naujagimių, turėjusių AAL, raida buvo normali. Collins su bendr. irgi nenustatė AAL įtakos neišnešiotų naujagimių neurologinei raidai [126]. Nors hemodinamiškai reikšmingas AAL sutrikdo smegenų kraujotaką, o kartu ir smegenų vystymąsi, tai neturėjo įtakos tiriamųjų raidai sukakus vieneriems metams ir vėliau.

Analizuojant motorinę raidą, nustatyta, kad vėlesnis perėjimas prie visiško enterinio maitinimo buvo susijęs su sutrikusia raida. Labai neišnešiotiems naujagimiams po gimimo skiriamas parenterinis maitinimas. Enterinis maitinimas motinos pienu pradedamas, kai stabilizuojasi naujagimio būklė. Pradedama nuo trofinio maitinimo ir kasdien motinos pieno kiekis didinamas. Laikas, kai naujagimis imamas maitinti tik enteriniu būdu, priklauso nuo jo bendrosios būklės, maisto toleravimo, gretutinių ligų. Taip siekiama išvengti komplikacijų, susijusių parenteriniu maitinimu. Atlikti

tyrimai rodo, kad itin neišnešioti naujagimiai tik enteriniu būdu pradedami maitinti per 10–15 dienų [166, 167]. Yoon ir bendr. nustatė, kad ankstyvas enterinis maitinimas mažina raidos sutrikimų riziką sukačius 18–24 mėn. KA, o ankstesnė visiško enterinio maitinimo pradžia tiesiogiai susijusi su geresnėmis baigtimis kūdikystėje [168].

Mūsų tyrime gydymo kofeinu trukmė buvo trumpesnė esant normaliai motorinei raidai. Mokslo literatūroje teigiama, kad ankstyvas kofeino skyrimas (< 29 sav. GA) sumažina apnėjų riziką, mechaninės ventiliacijos poreikį, BPD riziką. Kofeinas atlieka neuroprotekcinį vaidmenį. Stimuliuodamas neišnešiotą naujagimio kvėpavimo centrą smegenyse, sumažina hipoksemijos epizodų kartojimosi riziką, todėl siejamas su geresne raida [169–172].

Mūsų tyrime nustatyta reikšminga BPD įtaka motorinei raidai. Literatūroje rasti keli tyrimai, kurių autoriai nustatė, kad sunkia BPD forma sergantiems neišnešiotiems naujagimiams gresia didesnė raidos sutrikimų rizika sukačius 18–24 mėn. KA [24, 133–135]. Tai dėsninga, nes sergančiam naujagimiui ilgiau reikalinga kvėpuojamoji terapija, papildomas deguonis, kartojasi hipoksijos ir hiperkapnijos epizodai, pažeidžiama galvos smegenų baltoji medžiaga, o tai lemia sutrikusią raidą [173].

Apžvelgus motinos veiksmų, naujagimių demografinių ir klinikinių rodiklių įtaką tiriamųjų bioelektriniam smegenų aktyvumui ir vėlyvosios baigtims, buvo išanalizuota aEEG prognozinė vertė numatant 12 mėn. KA kūdikio raidą. Į tyrimą įtraukti naujagimiai nuo 23 sav. gestacinio amžiaus. Mūsų žiniomis, nėra nė vieno tyrimo, kuriame būtų vertinti tokio GA naujagimių aEEG rezultatai ir lyginti su vėlyvosios baigtimis sukačius vienerių metų KA.

Atlikus sisteminę literatūros apžvalgą, iš viso pavyko rasti tik tris publikacijas [21, 82, 83], kuriose analizuota prognozinė aEEG registruoto bioelektrinio smegenų aktyvumo vertė numatant 12 mėn. KA kūdikių raidą. Norint mūsų tyrimo rezultatus palyginti su kitų tyrimų rezultatais, susidurta su tyrimų metodologiniais skirtumais. Nė viename šių tyrimų nepateikta prognozinė logistinės regresijos duomenų, tad tiesiogiai palyginti mūsų rezultatų nebuvo galimybės.

Mūsų tyrime atskirai išanalizuota, kokią prognozinę vertę BESA turi numatant protinę ir motorinę raidą. Išsiaiškinta, kad su protine raida labiausiai susiję pirmųjų dviejų savaitžių aEEG rezultatai. Nustatytas prognozinis potencialas, bet statistinio reikšmingo lygmuo nepasiektas. Vėlesnių aEEG matavimų bendrieji balai neturėjo jokios prognozinės vertės. Išanalizavus atskirus aEEG parametrus, nustatyta, kad didžiausią prognozinę potencialą turėjo per pirmąsias tris paras po gimimo išmatuotas tolydumas bei cikliškumas ir pirmąją savaitę išmatuotas AKA ir KPD. Tačiau šie rezultatai nebuvo

statistiškai reikšmingi. Vėlesnio laikotarpio aEEG parametrai nebuvo susiję su 12 mėn. KA tiriamųjų protine raida, o nuo trečios savaitės protinės raidos ryšys su kai kuriais parametrais buvo atvirkštinis, t. y. esant didesniai bioelektriniam smegenų aktyvumui protinė raida sukakus 12 mėn. KA buvo blogesnė. Logiškai paaiškinti šių duomenų negalima, spėtina, kad tokie rezultatai gauti dėl mažo sutrikusios protinės raidos tiriamųjų skaičiaus. Pašalinus kitų klinikinių rodiklių statistinę įtaką, BESA bendrojo balo GS reikšmės, nors ir nesiekė statistinio reikšmingumo lygmens, buvo didesnės. Galima daryti prielaidą, kad bioelektrinis smegenų aktyvumas sąveikauja su kitais klinikiniais veiksniais. Vis dėlto aEEG prognozinis potencialas nublanko, o išryškėjo, kad su protine raida statistiškai reikšmingai susijęs atviras arterinis latakas. Taigi, mūsų tyrime aEEG registruotas bioelektrinis smegenų aktyvumas ir kiti klinikiniai veiksniai neprognozavo 12 mėn. KA tiriamųjų protinės raidos. Artimus mūsų tyrimui rezultatus pateikė Welch su bendr. [97], nors tyrimas buvo paremtas panašiais metodiniais principais, bet raida vertinta sukakus 18–22 mėn. KA. aEEG neturėjo prognozinės vertės numatant protinę raidą, kitaip nei gestacinis amžius. Keletas tyrėjų savo publikacijose aprašė ryšį tarp bioelektrinio smegenų aktyvumo ir vyresnio amžiaus kūdikių protinės raidos. Ralser ir bendr. [21] tyrime, kurio raidos vertinimo metodika buvo panaši į mūsų, nustatyta ne tik lengvai sutrikusi (> 70 ir < 85), bet ir labai sutrikusi neurologinė raida (raidos indeksas < 70). Mūsų tiriamiesiems nustatytas tik lengvas raidos sutrikimas. Kaip ir mūsų tyrime, gestacinis amžius neturėjo įtakos raidai. Lyginant normalios raidos, lengvai sutrikusios raidos (> 70 ir < 85) ir labai sutrikusios raidos (< 70) grupes nustatyta, kad aEEG vertinimo balai skyrėsi statistiškai reikšmingai, bet didesnis skirtumas pastebėtas tarp normalios ir labai sutrikusios raidos grupių. Tačiau šiame tyrime autoriai neanalizavo aEEG prognozinį rodiklį atsižvelgdami į kitus perinatalinius rodiklius. Song ir bendr. [22] atliko tyrimą, kurio metu vertino tik sunkų ($MDI < 70$) protinės raidos sutrikimą sukakus 18 mėn. KA. Nustatytas ryšys tarp aEEG įvertinimo Burdjalovo balais ir sutrikusios protinės raidos. Bruns su bendr. [16] nustatė sąsają tarp aEEG ir 24 mėn. KA tiriamųjų protinės raidos.

Išanalizavus BESA ryšį su motorine raida, nustatyta, kad aEEG rezultatai buvo statistiškai reikšmingi pirmąją savaitę po gimimo. Tikėtina, kad tuo metu neišnešioti naujagimiai patiria didžiąsias sveikatos problemas, kurios turi reikšmės jų vėlesnei raidai. Ralser su bendr. [21] irgi nustatė pirmų trijų parų aEEG prognozinę vertę numatant 12 mėn. KA kūdikių motorinę raidą. Mūsų tyrime išanalizavus atskirus aEEG parametrus, išsiaiškina, kad tolydumo ($GS - 2,10$) ir cikliškumo ($GS - 1,74$) parametrai, išmatuoti per pirmąsias tris paras po gimimo, yra stiprus prognozinis rodiklis. Didelę prognozinę vertę turėjo pirmosios savaitės KPD parametras, GS reikšmė buvo didžiausia

(GS – 2,44). AKA parametras nebuvo statistiškai reikšmingas, bet pirmųjų trijų parų AKA turėjo prognozinį potencialą. Mūsų tyrime nustatyta gan stipri sąsaja tarp motorinės raidos ir cikliško pirmosiomis paromis. Artimus mūsų rezultatams duomenis paskelbė Kidokoro su bendr. [82]. Šio tyrimo metodika skyrėsi, imtis buvo labai maža ($n = 12$). aEEG registruota tik pirmą parą, tad negalima palyginti su mūsų vėlesnio laikotarpio duomenimis. Nustatyta, kad tiriamųjų, kuriems iškart po gimimo miego ir būdravimo ciklą nenustatyta, raida sukakus 12 mėn. KA buvo sutrikusi. El Ters su bendr. [101] nustatė cikliško parametro sąsają su 2 metų KA vaikų kognityvine ir motorine raida. Kitokius rezultatus pateikė El-Dib su bendr. [96]: jie nenustatė ryšio tarp cikliško ir neurologinės raidos sukakus 18 mėn. KA, o Richardson su bendr. [99] nenustatė ryšio tarp cikliško ir 2 metų KA vaikų raidos.

Pašalinus kitų klinikinių rodiklių statistinę įtaką, mūsų tyrime nustatyta, kad pirmosios savaitės aEEG neprarado prognozinių vertės, vėlgi sąveikaujant su perinataliniais rodikliais GS reikšmės buvo didesnės. Tačiau čia išryškėjo BPD sąsaja su motorine raida – GS reikšmės buvo artimesnės vienetui. Taigi galima teigti, jog, remiantis aEEG, galima prognozuoti 12 mėn. KA vaikų motorinę raidą, ypač atsižvelgiant į atskirų aEEG parametrų duomenis – labiausiai tolydumo ir KPD. Vis dėlto BPD prognozinis potencialas numatant 12 mėn. KA vaikų raidą buvo didesnis. Burger (98) su bendr. paskelbė publikaciją, kurioje aprašyta sąsaja tarp aEEG įvertinimo Burdjalovo balais ir sutrikusios 2 metų KA vaikų motorinės raidos. O Welch su bendr. [97] nenustatė ryšio tarp aEEG ir motorinės raidos, bet stiprus prognozinis rodiklis buvo BPD.

Taigi, mūsų tyrimo duomenimis, remiantis BESA galima prognozuoti tik motorinės raidos sutrikimą, bet stipresnis prognozinis rodiklis yra BPD. Prognozinę vertę numatant protinę raidą turėjo AAL. Metwalli su bendr. [24] aEEG prognozinę vertę numatant raidą lygino su 40 sav. KA tiriamiesiems atliktos MRT prognozinę vertę. aEEG turėjo tam tikrą prognozinę vertę numatant vėlyvasias baigtis (jautrumas – 52,63 proc., specifiškumas – 100 proc., teigiama prognozinė vertė – 100 proc., neigiama prognozinė vertė – 82 proc., tikslumas – 85 proc.), bet MRT prognozinė vertė buvo didesnė (jautrumas – 78,95 proc., specifiškumas – 100 proc., teigiama prognozinė vertė – 100 proc., neigiama prognozinė vertė – 91,11 proc., tikslumas – 93,3 proc.).

TYRIMO STIPRIOSIOS PUSĖS

Lyginant su kitais literatūros šaltiniais, mūsų tyrimo imtis buvo didelė. Į tyrimą įtraukti naujagimiai nuo 23 sav. GA. Mūsų žiniomis, iki šiol nė viename tyrime nėra analizuota tokio mažo gestacinio amžiaus naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo, registruoto aEEG, prognozinė vertė sulaukus 12 mėn. KA.

Amplitudines encefalogramas analizavo ir vertinimo pati doktorantė.

TYRIMO SILPNOSIOS PUSĖS

Kadangi mūsų tyrime dalyvavo mažiausio gestacinio amžiaus naujagimiai, jų imtis buvo maža. Visame pasaulyje, taip pat ir mūsų ligoninėje, jų gimsta mažai.

Naujagimių, kurių protinė raida buvo sutrikusi, skaičius buvo menkas, todėl gauti duomenys galėjo būti paveikti atsitiktinių veiksnių.

IŠVADOS

1. Naujagimių bioelektrinio smegenų aktyvumo įverčiai didėjo didėjant gestaciniam amžiui, gimimo svoriui ir amžiui po gimimo. Ligos nepalankiai veikė naujagimių bioelektrinį smegenų aktyvumą. Daugiavaisio nėštumo naujagimių bioelektrinis smegenų aktyvumas buvo geresnis.
2. Bronchopulmoninė displazija statistiškai reikšmingai blogino 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikių motorinę raidą. O tarp protinės raidos ir motinos veiksmų, tiriamųjų demografinių bei klinikinių charakteristikų sąsajos nenustatyta.
3. Pirmosios savaitės po gimimo bioelektrinis smegenų aktyvumas turėjo prognozinę vertę numatant 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikių motorinę raidą, bet nebuvo susijęs su protine raida.
4. Pašalinus klinikinių rodiklių statistinę įtaką, naujagimių bioelektrinis smegenų aktyvumas išlaikė prognozinę vertę numatant 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikių motorinę raidą, bet bronchopulmoninė displazija buvo stipresnis prognozinis rodiklis. Protinė raida nebuvo susijusi su bioelektriniu smegenų aktyvumu, bet nustatyta sąsaja su atviru arteriniu latakais.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Itin neišnešioti naujagimiai yra jautriausia mūsų populiacijos dalis. Dėl ryškaus nebrandumo naujagimystės laikotarpiu jie gali patirti komplikacijas ir sirgti įvairiomis ligomis. Nustatyta, kad pirmąją savaitę po gimimo bioelektroinis smegenų aktyvumas turi prognozinę vertę numatant 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikių motorinę raidą. NITS dirbantiems medikams rekomenduotina stebėti šių naujagimių galvos smegenų veiklą ankstyvuoju laikotarpiu po gimimo atliekant aEEG.

Vis dar trūksta duomenų analizuoti aEEG prognozinę vertę numatant 12 mėn. KA kūdikių raidą. Geriau išanalizuoti aEEG prognozinę vertę padėtų didesnių imčių ir ilgesnės stebėjimo trukmės daugiacentriai tyrimai. Gauti duomenys galbūt kitaip atskleistų mūsų tyrime gautus statistiškai nereikšmingus BESA rodiklius prognozuojant protinę raidą.

SUMMARY

ABBREVIATIONS

aEEG	–	amplitude-integrated electroencephalography
AF	–	amniotic fluid
ALB	–	amplitude of lower border
AS	–	active sleep
BEBA	–	bioelectrical brain activity
BPD	–	bronchopulmonary dysplasia
BWS	–	bandwidth span
BS	–	burst-suppression
BSID	–	Bayley Scales of Infant Development
CA	–	corrected age
CO	–	continuity
CPAP	–	continuous positive airway pressure therapy
EF	–	enteral feeding
GK	–	glucocorticoids
IQR	–	interquartile range
IVH	–	intraventricular haemorrhage
LSMU	–	Lithuanian University of Health Sciences
MDI	–	Mental Development Index
MRI	–	magnetic resonance imaging
NEC	–	necrotising enterocolitis
NSG	–	neurosonography
OR	–	odds ratio
PDA	–	patent ductus arteriosus
PDI	–	psychomotor development index
PROM	–	premature rupture of membranes
PVL	–	periventricular leukomalacia
QS	–	quiet sleep
RDS	–	respiratory distress syndrome
ROP	–	retinopathy of prematurity
SD	–	standard deviation
SWC	–	sleep-wake cycle
TS	–	total score
WHO	–	World Health Organization

1. INTRODUCTION

In recent decades, the number of preterm births has been increasing worldwide. Based on 2020 statistics, approximately 13.4 million babies were born preterm. This accounted for approximately 9.9% of all births in the world [1]. It should be noted that with advancements in medicine, the survival rate of extremely preterm infants is improving. For example, the survival rate of babies born at less than 28 weeks of gestation is as high as 95% [2, 3]. While these achievements are promising, it has been estimated that very low birth weight (< 1500 g) infants are still at high risk of developmental disorders [4–7]. Neurobehavioural disorders, cerebral palsy and severe neurosensory impairment occur in up to 5–15% of very preterm survivors. Approximately 50–70% of very low birth weight preterm infants (≤ 1500 g) have cognitive, behavioural and social skills disorders in the later stages of their life, which disrupt their adaptation to school, adolescence and adulthood [2, 8–10]. Early diagnosis and treatment of brain damage can prevent poor long-term outcomes. It is important to identify these disorders early and tailor intervention programmes to optimise the long-term quality of life of extremely preterm newborns. There are different technologies used to detect brain damage, such as neurosonography (NSG) and magnetic resonance imaging (MRI). However, these tests can help detect structural brain damage. Over the last few decades, bioelectrical brain activity (BEBA) and its monitoring with amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) have gained increasing importance in neonatology [11–13]. aEEG is an easily accessible and minimally invasive technique. The aEEG patterns can be the first to indicate any changes in the newborn's brain or general health condition [14]. This helps specialists take timely and appropriate decisions. This method is becoming increasingly relevant and is being used more often for very preterm infants [12, 15–17]. New studies are being conducted all over the world to investigate another application of aEEG: by recording aEEG in premature newborns during the first hours, days and weeks of life, it is possible to predict the level of developmental disorders in infancy [18–22]. However, there is still a paucity of studies to support this claim. There have been only three studies conducted in the last twenty years that have analysed the prognostic value of bioelectrical brain activity in premature infants for predicting neurodevelopment at the age of one year [21, 23, 24].

To expand knowledge in this area, we conducted a study to assess the value of aEEG in predicting the development of preterm neonates at 12 months corrected age (CA).

2. AIM AND OBJECTIVES OF THE STUDY

2.1. Aim of the study

To determine the prognostic value of bioelectrical brain activity for neurodevelopment of very preterm newborns (< 32 weeks of gestational age) at 12 months CA using amplitude-integrated electroencephalography.

2.2. Objectives of the study

1. To determine the relationship between the results of amplitude-integrated electroencephalograms of the preterm infants and maternal factors as well as the demographic and clinical characteristics of the infants.
2. To assess cognitive and motor development characteristics of the preterm infants at 12 months CA and to determine their correlation with maternal factors and the demographic and clinical characteristics of the infants.
3. To determine the prognostic value of bioelectrical brain activity in preterm infants for their cognitive and motor development characteristics at 12 months CA using amplitude-integrated electroencephalography.
4. To compare the value of clinical characteristics and bioelectrical brain activity in preterm infants for their cognitive and motor development characteristics at 12 months CA.

2.3. Scientific novelty and clinical relevance of the study

In recent years, increasing attention has been paid to the bioelectrical activity of the brain in preterm infants. The use of aEEG to monitor the activity of the brain is easily accessible method in perinatology. aEEG helps to identify, detect and reduce the risk of brain damage in premature newborns as early as possible. A younger gestational age increases the risk of future neurodevelopmental disorders. There is a paucity of studies involving the smallest patients, especially those of ≤ 25 weeks of gestational age. This group of patients is very sensitive, and the study samples are very limited. Researchers aim to investigate the impact of clinical conditions on bioelectrical brain activity and to determine the prognostic value of BEBA for long-term outcomes. Our scientific study is significant because literature does not provide any data on the brain development in preterm neonates at the bioelectrical level, at < 25 weeks of gestational age, and its impact on long-term outcomes at one year of age. Predicting the possible neonatal neurodevelopment allows for early and effective rehabilitation and physiotherapy for

newborns, as well as for timely planning of monitoring and early habilitation plans.

We have raised the hypothesis that aEEG recordings performed during the neonatal period will help predict the neurodevelopment of newborns at 12 months CA.

3. METHODOLOGY

3.1. Ethical considerations and conduct of the study

The prospective clinical study was conducted at the Neonatology Clinic of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos. The protocol was approved, and the permit No. BE-2-80 was issued by Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee on 3 October 2019. The study was registered in the ENCP database (EUPAS35709).

The study was conducted from 1 June 2020 to 30 July 2022. The study included preterm infants who were born and treated at the Neonatology Clinic of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos during the study period. The parents of the subjects were informed about the planned study involving their children both orally and in writing. The consent to participate in the study was confirmed by the signatures of both parents on the “Informed Consent Form”. The parents of the subjects could decide to withdraw from the study at any time.

All preterm infants with a gestational age of < 32 weeks who were born and treated at the Neonatology Clinic of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos and who met the inclusion criteria were eligible to participate in the study.

Subject inclusion criteria were as follows:

1. Gestational age up to 31 weeks + 6 days.
2. Consent to participate in the study and the signed “Informed Consent Form” obtained from both parents.

Subject exclusion criteria were as follows:

1. Multiple developmental defects.
2. Congenital chromosomal anomalies.
3. Inherited metabolic diseases.
4. Progressive posthaemorrhagic hydrocephalus.

aEEG recordings were performed for all study subjects up to one month of age. A total of five aEEG recordings were performed for each newborn: on days 1–3 (1st aEEG), days 6–8 (2nd aEEG), days 13–15 (3rd aEEG), days 20–22 (4th aEEG) and days 27–29 (5th aEEG) after birth. Neurosonograms were performed at 1, 2, 3 and 4 weeks of age. Neurodevelopment of the infants was assessed at 12 months CA. The course of the study is outlined in Fig. 3.1.1.

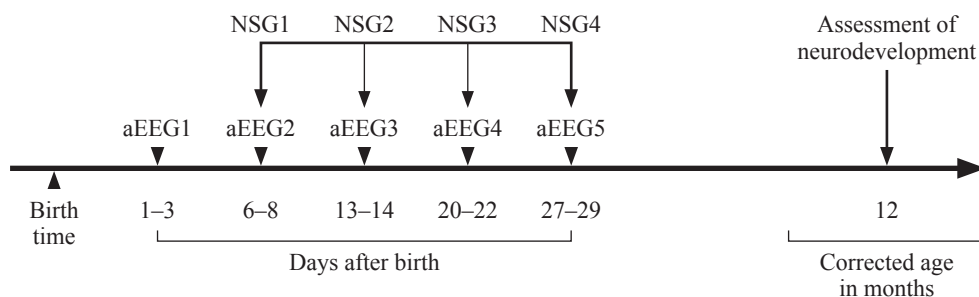


Fig. 3.1.1. *The flow diagram of the study*

aEEG – amplitude-integrated electroencephalogram, NSG – neurosonography.

The following maternal and neonatal demographic and clinical data were collected from medical records by filling in questionnaires:

- Maternal age (years);
- Smoking during pregnancy (yes/no);
- Multiple pregnancy (yes/no);
- Glucocorticoids before delivery (prescribed/not prescribed);
- Premature rupture of membranes (yes/no);
- Mode of delivery (natural way/Cesarean section surgery);
- Gestational age (weeks);
- Gender (male/female);
- Birth weight (g);
- Birth height (cm);
- APGAR scores after 1 and 5 min.;
- Respiratory distress syndrome + surfactant treatment (prescribed/not prescribed);
- Hypotrophy > 5 ‰ (yes/no);
- Bronchopulmonary dysplasia (present/absent);
- Necrotising enterocolitis (present/absent);
- Retinopathy of prematurity (present/absent);
- Early-onset sepsis (present/absent);

- Late-onset sepsis (present/absent);
- Patent ductus arteriosus (present/absent);
- Intraventricular haemorrhage (grades according to Burstein's [151] classification);
- Periventricular leukomalacia (according to De Vries's [115] classification);
- Duration of hospitalisation (days).

Diagnoses were selected according to the list of systemic diseases in the ICD-10-AM.

Gestational age (GA) – the time from the first day of the last menstrual period to birth.

Corrected age (CA) – the age a newborn would be if they had been born at 40 weeks of gestational age. CA is calculated by subtracting the number of weeks born prematurely (before 40 weeks of gestation) from the chronological age. The term “corrected age” is used until approximately 2.5 years of age. Corrected age is used when assessing all parameters of the development of a child (neurological condition, cognitive and motor development, growth, nutrition).

Chronological age – the age of a child as measured from birth to a given date.

Premature rupture of membranes (PROM) – rupture of foetal membranes prior to 37 weeks of gestation [152].

Glucocorticoids (GK) are antenatally prescribed to women at risk of premature delivery. Glucocorticoids accelerate the maturation of the foetal lungs and other organs [153].

The APGAR scale – a test used to assess the clinical condition of a newborn shortly after birth. This scale measures the heart rate, respiratory effort, skin colour, muscle tone and reflex irritability at 1 minute and 5 minutes after birth.

Respiratory distress syndrome (RDS), also known as hyaline membrane disease – the most common cause of respiratory failure in preterm infants due to surfactant deficiency. Surfactant – a substance that lines the alveoli to lower surface tension and is essential for lung expansion and gas exchange. Therefore, premature newborns are treated with exogenous surfactant and respiratory therapy [154].

Hypotrophy – impaired foetal growth and nutrition, when the birth weight of a newborn is below the 10th percentile on standard weight charts [111]. In our study, hypotrophy was defined as when the birth weight was below the 5th percentile. The newborns were weighed immediately after birth on electronic scales (Marsden, Rotterdam, United Kingdom). The calibration of the scales was carried out following the procedures established by the hospital.

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) – a chronic lung disorder diagnosed in premature neonates born at < 32 weeks of gestational age with pronounced parenchymal lung disease confirmed radiologically and a need for respiratory therapy at ≥ 36 weeks corrected gestational age or upon discharge home [132].

Necrotising enterocolitis (NEC) – a polyetiological syndrome affecting premature infants, characterised by ischemia and necrosis of the intestine in various locations [111].

Retinopathy of prematurity (ROP) – a pathological proliferation of immature retinal blood vessels [111].

Neonatal sepsis – a bacterial bloodstream infection. Early-onset sepsis occurs within 72 hours of birth, while late-onset sepsis occurs after 72 hours of birth [111].

Patent ductus arteriosus (PDA) – a condition characterised by blood flowing from the aorta to the pulmonary artery through a ductus that remains open (persistent) after birth, creating a left-to-right shunt. In premature newborns, the ductus remains patent after birth, becomes hemodynamically significant and disrupts the circulation in other internal organ systems (such as the brain, lungs, kidneys, gastrointestinal tract, etc.) [111]. Hemodynamic significance was confirmed through cardiac echocardiography, performed by a paediatric cardiologist. The examination was conducted using the LOGIQ S8 ultrasound machine (GE Ultrasound Korea, 2013).

Intraventricular haemorrhage (IVH) – bleeding into the lateral ventricles, which is common in premature newborns due to a number of factors: fluctuating or increased blood flow, hypercarbia, anaemia, hypoglycaemia, increased venous pressure, platelet function and blood clotting disorders [111].

Periventricular leukomalacia (PVL) is common in premature newborns. Systemic hypotension and other factors, such as hypocapnia and infection, result in the occurrence of ischaemic damage to the periventricular areas [115].

3.2. Characteristics of the mothers and infants involved in the study

During the study period, a total of 230 infants with a gestational age of < 32 weeks were born and treated at the Neonatology Clinic of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos. Of these, 140 newborns met the inclusion criteria and were included in the study. There were two main reasons for subject exclusion: the unavailability of the aEEG device and the absence of a written consent from both parents. A total of 10 neonates died before one month of age and 7 infants were excluded from the study due to parental refusal to continue the study ($n = 1$), congenital anomalies ($n = 1$), technical problems with the device ($n = 3$), isolation due to COVID-19 ($n = 1$) and neuroinfection ($n = 1$). In total, there were five eEEG recordings performed in 123 neonates. However, neurodevelopment was assessed in 108 infants, as out of 123 newborns, 4 subjects died, 4 did not attend due to morbidity, 4 refused to continue the study, 2 were diagnosed with posthaemorrhagic hydrocephalus and 1 was diagnosed with hypothyroidism.

Posthaemorrhagic hydrocephalus develops when, due to intraventricular haemorrhage, the cerebrospinal fluid pathways become occluded by blood clots. Posthaemorrhagic hydrocephalus is most common in cases of Grade III IVH and unilateral haemorrhagic infarction.

The flow diagram outlining the inclusion of the subjects in the study and their subsequent monitoring is presented in Fig. 3.2.1.

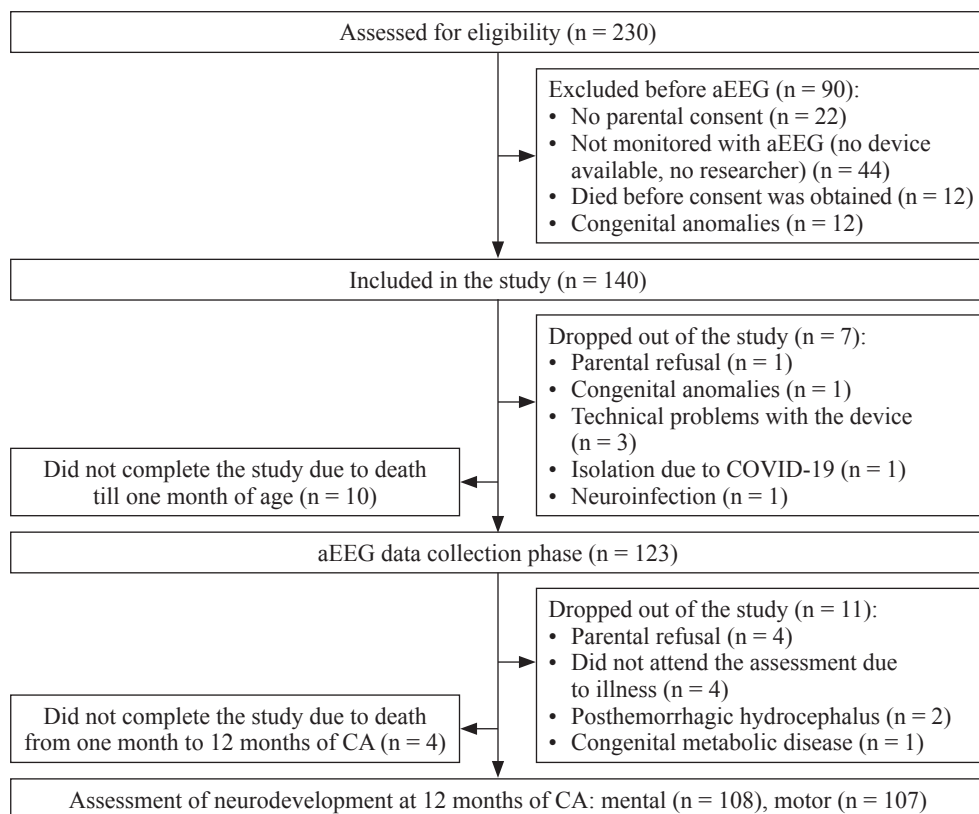


Fig. 3.2.1. *The flow diagram of subject inclusion in the study and subsequent monitoring*

n – number of subjects, aEEG – amplitude-integrated electroencephalogram, CA – corrected age.

The median age of the neonates' mothers was 31 (28; 34) years, and 14 (13%) women smoked during pregnancy (Table 3.2.1).

Table 3.2.1. *Maternal characteristics*

Variable	n (%)	Median (IQR)
Maternal age		31 (28; 34)
Smoking during pregnancy	14 (13)	

n – number of subjects, IQR – interquartile range.

The study cohort consisted of 57 (52.8%) male infants and 51 (47.2%) female infants. The mean gestational age was 28.1 (2.21) weeks, and the mean birth weight was 1203.78 (363.47) g. Newborns from multiple pregnancies accounted for 41.7% of all study subjects. The main demographic and clinical characteristics of the study subjects are presented in Table 3.2.2.

Table 3.2.2. *The main demographic and clinical characteristics of the newborns in the study*

Variable	n (%)	Median (IQR)	Mean (SD)
Gestational age, weeks		28.0 (27.0–30.0)	28.1 (2.21)
23	2 (1.9)		
24	7 (6.5)		
25	5 (4.6)		
26	11 (10.2)		
27	20 (18.5)		
28	10 (9.3)		
29	17 (15.7)		
30	18 (16.7)		
31	18 (16.7)		
Birth weight, g			1203.78 (363.47)
Birth height, cm			37.44 (3.99)
Male	57 (52.8)		
Apgar score, 1 min		7.0 (6.0–8.0)	
Apgar score, 5 min		8.0 (7.0–9.0)	
Premature rupture of membranes	45 (41.7)		
Glucocorticoids before delivery	84 (77.8)		
Cesarean section surgery	51 (47.2)		
Twins	45 (41.7)		

n – number of subjects, IQR – interquartile range, SD – standard deviation.

3.3. Neonatal morbidity during the hospitalisation period

All newborns were treated in the Neonatal Intensive Care Unit. The most common medical condition was respiratory distress syndrome (RDS). A total of 56 (51.9%) newborns with RDS required surfactant treatment. The median duration of hospitalisation was 56 (35; 71.5) days. The main morbidities of the subjects during the hospitalisation period are listed in Table 3.3.1.

Table 3.3.1. *The main morbidities of the subjects during the hospitalisation period*

Variable	n (%)	Median (IQR)
RDS – surfactant treatment	56 (51.9)	
Hypotrophy < 5 ‰	2 (1.9)	
NEC (Stage I)	24 (22.2)	
ROP	5 (4.6)	
Early-onset sepsis	0 (0)	
Late-onset sepsis	21 (19.4)	
PDA	38 (35.2)	
BPD	23 (21.3)	
Duration of hospitalisation (days)		56 (35–71.5)

n – number of subjects, RDS – respiratory distress syndrome, NEC – necrotising enterocolitis, ROP – retinopathy of prematurity, PDA – patent ductus arteriosus, BPD – bronchopulmonary dysplasia, IQR – interquartile range.

3.4. Cranial ultrasound

The cranial ultrasound scans were performed and assessed by an experienced specialist, a certified sonographer. The examination was conducted using the LOGIQ S8 ultrasound machine (GE Ultrasound Korea, 2013).

The ultrasound examination assessed haemorrhage in the lateral ventricles (intraventricular haemorrhage) and periventricular leukomalacia.

Neurosonographic findings indicative of intraventricular haemorrhage include an increased echogenicity of the choroid plexus and its uneven contour, and the presence of cysts. Neurosonographic findings indicative of intraparenchymal haemorrhage include an increased echogenicity of focal areas with irregular contours in the parenchyma.

Intraventricular haemorrhage (IVH) was classified according to the classification proposed by Burstein et al. [151]:

Grade I IVH – haemorrhage confined to the Germinal matrix (Fig. 3.4.1).

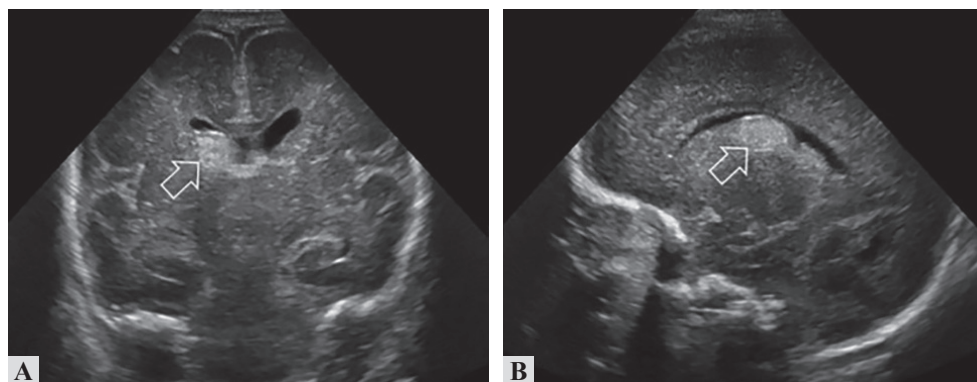


Fig. 3.4.1. *Grade I IVH [155]*

On the right side, in the caudothalamic area, haemorrhage is observed (indicated by the arrow), which does not extend into the lateral ventricles. **A** – in the coronal plane, **B** – in the sagittal plane.

Grade II IVH – haemorrhage extending into the lateral ventricle and filling < 50% of the ventricle, without acute ventricular dilation (Fig. 3.4.2).

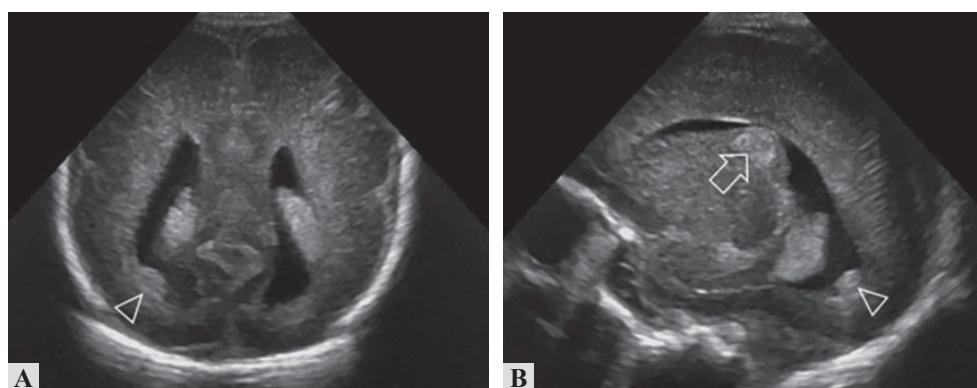


Fig. 3.4.2. *Grade II IVH [155]*

A – in the coronal plane, on the right, there is a small haemorrhage in the caudothalamic area (marked with the small arrow), **B** – in the sagittal plane, on the right, the same haemorrhage is observed in the caudothalamic area (marked with the small arrow), along with Grade II intraventricular haemorrhage in the occipital horn area (marked with the large arrow).

Grade III IVH – haemorrhage extending into the lateral ventricle and filling > 50% of the ventricle, with acute ventricular dilation (Fig. 3.4.3).

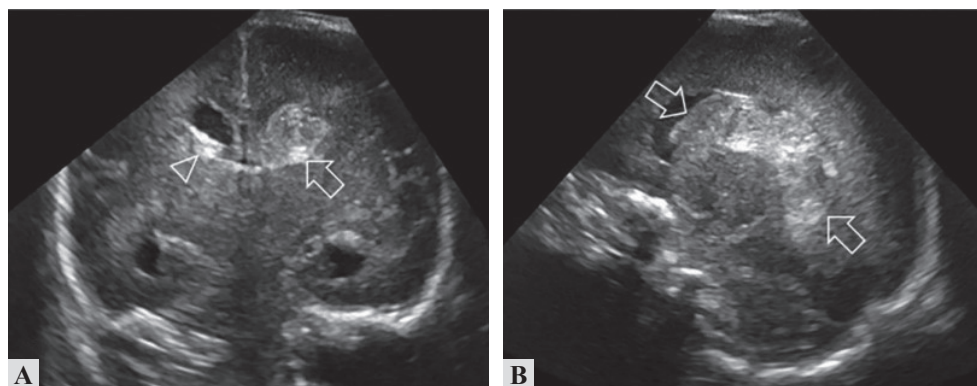


Fig. 3.4.3. *Grade III IVH [155]*

A – in the coronal plane, in the left lateral ventricle, Grade III intraventricular haemorrhage with ventricular dilation (marked with the large arrow) is observed, along with a small haemorrhage extending from the left ventricle (marked with the small arrow) in the right lateral ventricle, **B** – in the sagittal plane, Grade III intraventricular haemorrhage filling > 50% of the ventricle with acute ventricular dilation is observed.

Unilateral haemorrhagic infarction – a Germinal matrix haemorrhage and an intraventricular haemorrhage with a larger or smaller haemorrhage in the parenchyma (Fig. 3.4.4).

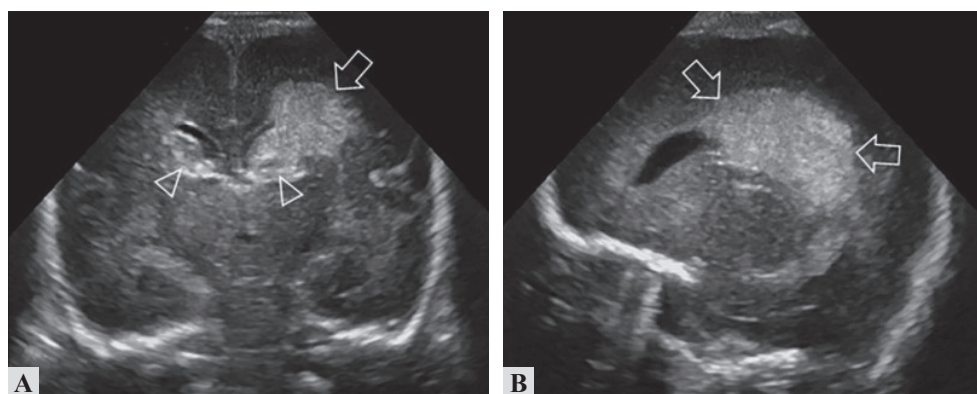


Fig. 3.4.4. *Grade III IVH with unilateral haemorrhagic infarction [155]*

A – in the coronal plane, on the left, there is Grade III intraventricular haemorrhage (marked with the small arrow) extending into the parenchyma (marked with the large arrow), along with Grade II intraventricular haemorrhage on the right (marked with the small arrow), **B** – in the sagittal plane, a parenchymal haemorrhagic infarction is observed in the left lateral ventricle (marked with the large arrows).

Periventricular leukomalacia (PVL). In the periventricular areas, due to insufficient anastomoses between the long and short penetrating arteries, there are avascular areas. The developing brain is sensitive to the effects of free radicals. Systemic hypotension, along with contributing factors such as hypocapnia and infection, leads to ischaemic damage to avascular areas. The main components of such damage are focal necrosis and diffuse gliosis involving astrocytes and microglia. Periventricular leukomalacia can be diffuse and cystic [115, 156].

Diffuse PVL – increased parenchymal echogenicity in the periventricular areas (Fig. 3.4.5).

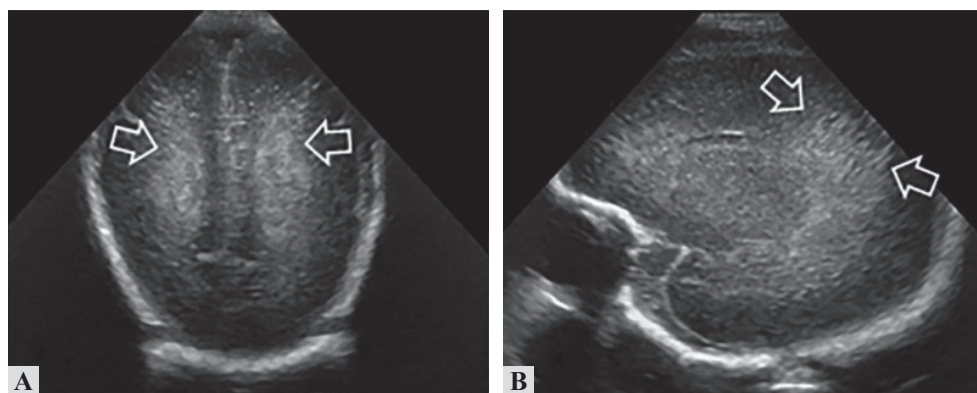


Fig. 3.4.5. Diffuse periventricular leukomalacia [155]

A – in the coronal plane and **B** – in the sagittal plane, areas of increased echogenicity are observed in the parenchyma (indicated by the arrows).

Cystic PVL – increased parenchymal echogenicity in the periventricular areas persisting for more than seven days of life may lead to the formation of leukomalacic cysts (Fig. 3.4.6).

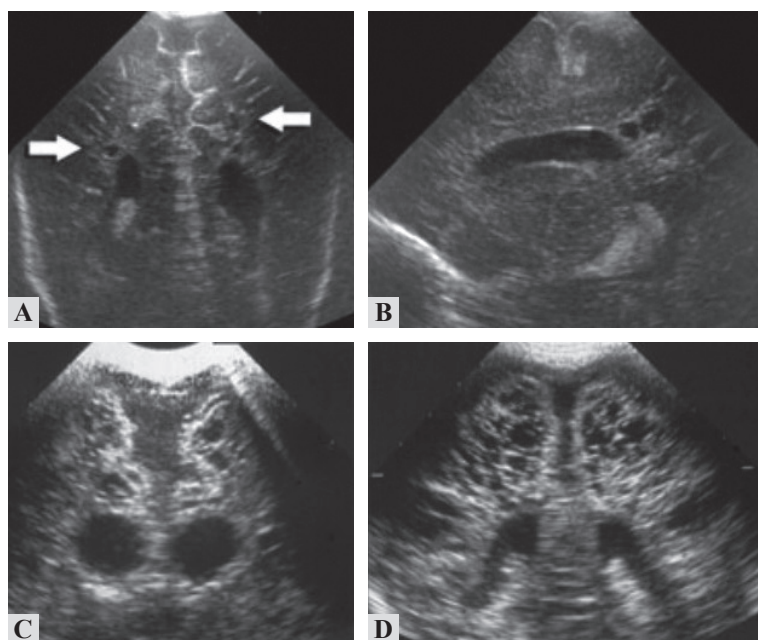


Fig. 3.4.6. *Cystic periventricular leukomalacia [156]*

A and B – single cysts, C and D – multiple cysts in the parenchyma.

In our study, 42 (38.9%) newborns were diagnosed with different grades of IVH. Grade II IVH was the most prevalent, diagnosed in 33 (30.6%) of the subjects. PVL was found in 49 (45.4%) infants. The prevailing type of PVL was diffuse PVL. Brain abnormalities found during the cranial ultrasound examination are presented in Table 3.4.1.

Table 3.4.1. *Ultrasound brain abnormalities in the newborns in the study during hospitalisation*

Variable	n (%)
IVH:	
Grade I	7 (6.5)
Grade II	33 (30.6)
Grade III	4 (3.7)
Unilateral haemorrhagic infarction	4 (4.7)
IVH absent	66 (61.1)
PVL:	
diffuse	46 (42.6)
cystic	3 (2.8)

n – number of subjects, IVH – intraventricular haemorrhage, PVL – periventricular leukomalacia.

3.5. Recording and analysis of amplitude-integrated electroencephalograms

3.5.1. Methodology for recording amplitude-integrated electroencephalograms

aEEG recordings were performed using the Olympic Brainz Monitor (CE0086, BrainZ Instruments, Natus Medical Incorporated, Oakville, Ontario, Canada, 2013). Four reusable cup electrodes were used. Two electrodes were placed on the head on either side of the central (C) and two on the parietal (P) regions (C3, P3, C4 and P4) (Fig. 3.5.1.1). One disposable hydro-gel electrode was used for grounding and was placed on the right shoulder.

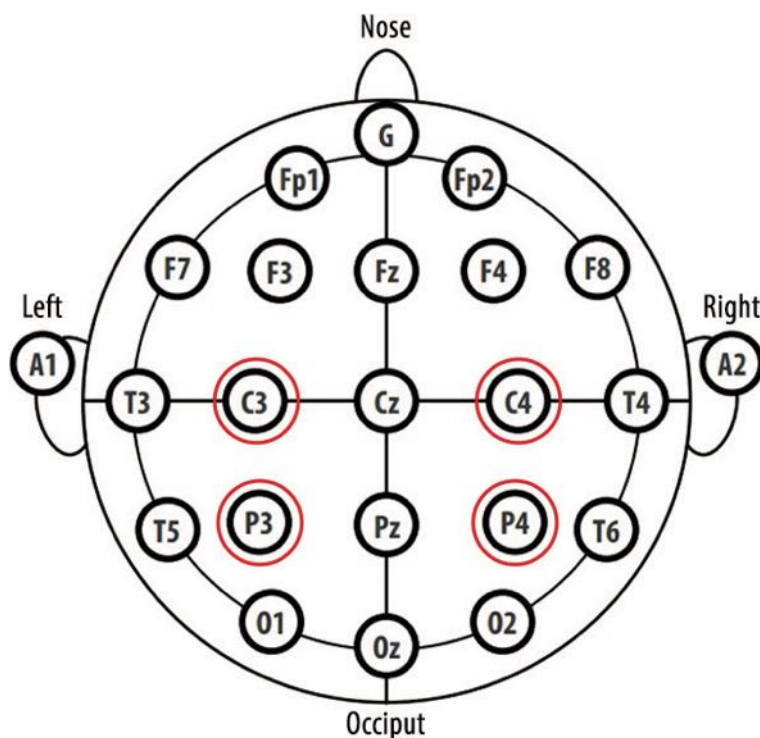


Fig. 3.5.1.1. *Electrode placement points on the hairy part of the head.
Adapted from Gelžinienė [157]*

The recording of one aEEG took at least six hours. The pattern was considered to be of high quality if the impedance was $< 10 \text{ k}\Omega$ and there were no changes caused by artefacts (such as nursing, neonatal movements or artefacts from surrounding equipment) that could distort the data. During the aEEG recordings, the neonates were not sedated with medications and were not in the acute phase of NEC or sepsis. The data were analysed and evaluated by the PhD candidate, who completed an internship at the University Hospital of Innsbruck, Austria, participated in practical training sessions at international congresses, and has relevant experience (certificate numbers: 6383-9531-3706 and 2179-2204-3706).

3.5.2. Methodology for analysing amplitude-integrated electroencephalograms

The aEEG analysis was based on the scoring system proposed by Burdja-lov et al. [75] This scoring system helps to differentiate how the bioelectrical activity in premature newborns changes with increasing gestational age and postnatal age.

Four dimensions of the aEEG pattern were assessed: continuity, sleep-wake cycles, amplitude of lower border, and a dimension consisting of two parameters – bandwidth span and amplitude of lower border.

DIMENSION I: continuity. This dimension was scored 0; 1 or 2.

A **score of 0** was given if discontinuous activity was observed in the entire aEEG pattern, meaning that the lower margin of the pattern was always $< 5 \mu\text{V}$, with no sleep-wake cycles (Fig. 3.5.2.1).

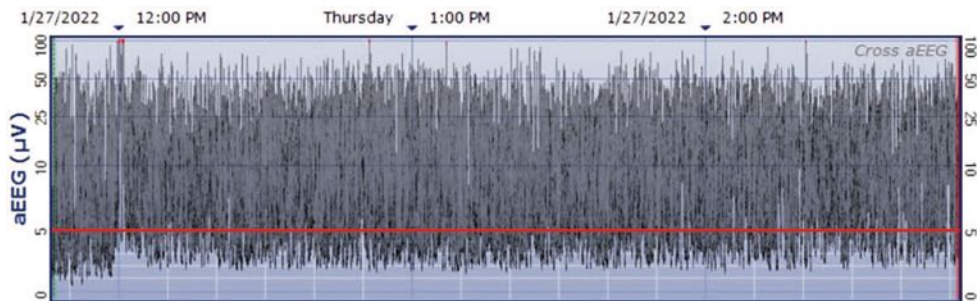


Fig. 3.5.2.1. The first dimension of the aEEG scored 0

The red line indicates the $5 \mu\text{V}$ margin.

A score of 1 was given if a somewhat continuous pattern activity was observed (lower margin $> 5 \mu\text{V}$), but discontinuous pattern activity predominated (lower margin $< 5 \mu\text{V}$) (Fig. 3.5.2.2).

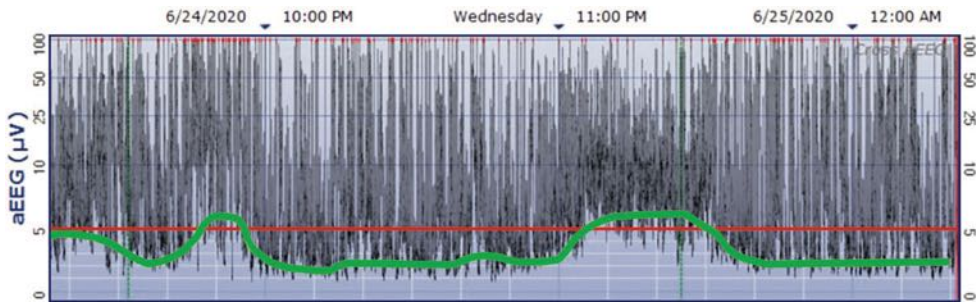


Fig. 3.5.2.2. *The first dimension of the aEEG scored 1*

The red line indicates the $5 \mu\text{V}$ margin, and the green line marks the lower margin of the pattern.

A score of 2 was given if continuous activity was predominant in the entire aEEG pattern, with sleep-wake cycles always observed in this pattern. The lower margin of the pattern was assessed at the narrowest part of the pattern and should be $> 5 \mu\text{V}$.

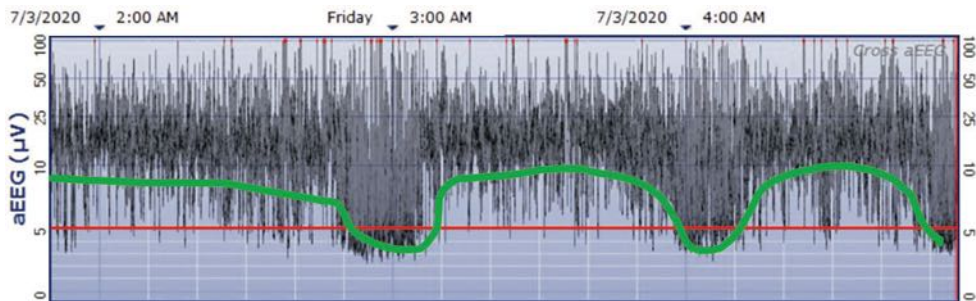


Fig. 3.5.2.3. *The first dimension of the aEEG scored 2*

The red line indicates the $5 \mu\text{V}$ margin, and the green line marks the lower margin of the pattern

DIMENSION II: sleep-wake cycles. This dimension was scored 0; 1; 2; 3; 4 or 5.

A **score of 0** was given if there were no waves in the lower margin of the aEEG pattern (Fig. 3.5.2.4).

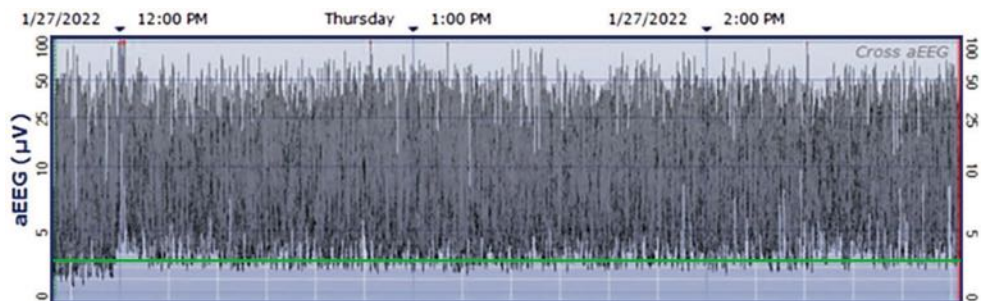


Fig. 3.5.2.4. The second dimension of the aEEG scored 0

The lower margin of the pattern is marked with a green line.

A **score of 1** was given if first waves were observed to appear in the lower margin of the aEEG pattern (Fig. 3.5.2.5).

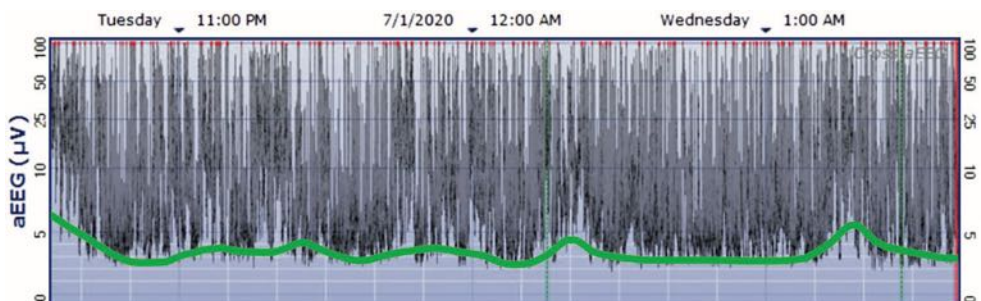


Fig. 3.5.2.5. The second dimension of the aEEG scored 1

The lower margin of the pattern is marked with a green line.

A **score of 2** was given if not definite, somewhat sleep-wake cycling was observed in the aEEG pattern, but SWCs were difficult to differentiate (Fig. 3.5.2.6).

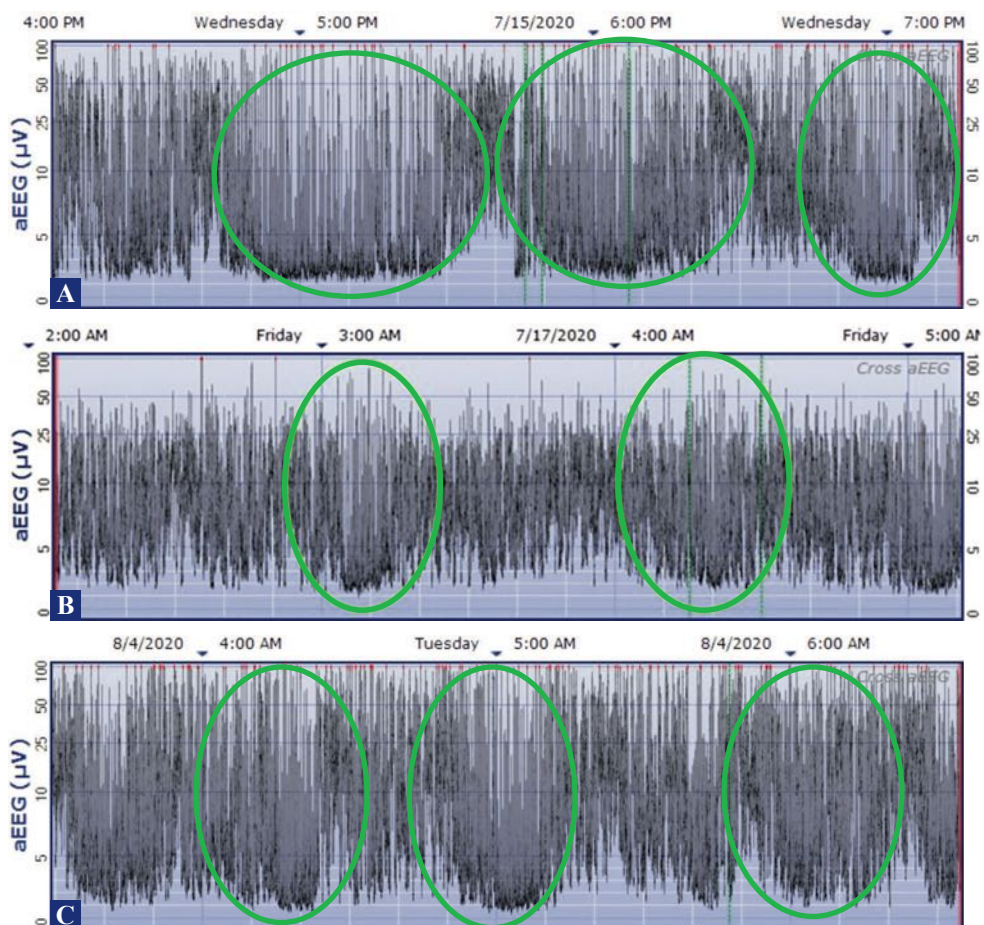


Fig. 3.5.2.6. *The second dimension of the aEEG scored 2*

In Figures A, B and C, not definite, somewhat sleep-wake cycling in the aEEG patterns are highlighted in green.

A **score of 3** was given if definite cycling, but interrupted, was identified, with no fully developed SWCs (Fig. 3.5.2.7).

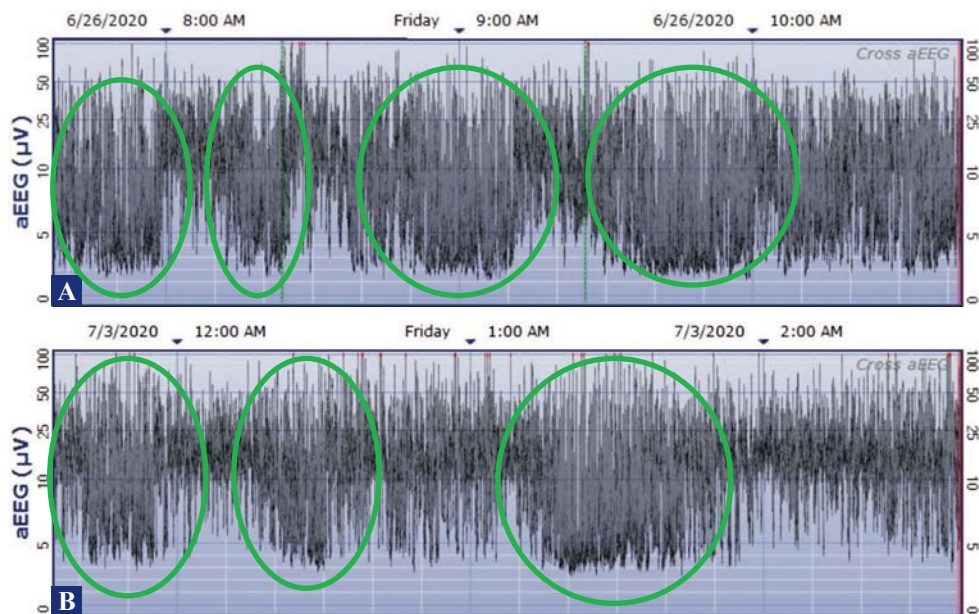


Fig. 3.5.2.7. *The second dimension of the aEEG scored 3*

In Figures A and B, sleep-wake cycles in the aEEG patterns are highlighted in green.

A score of 4 was given if the aEEG pattern showed definite cycling, noninterrupted, with developed SWCs (Fig. 3.5.2.8).

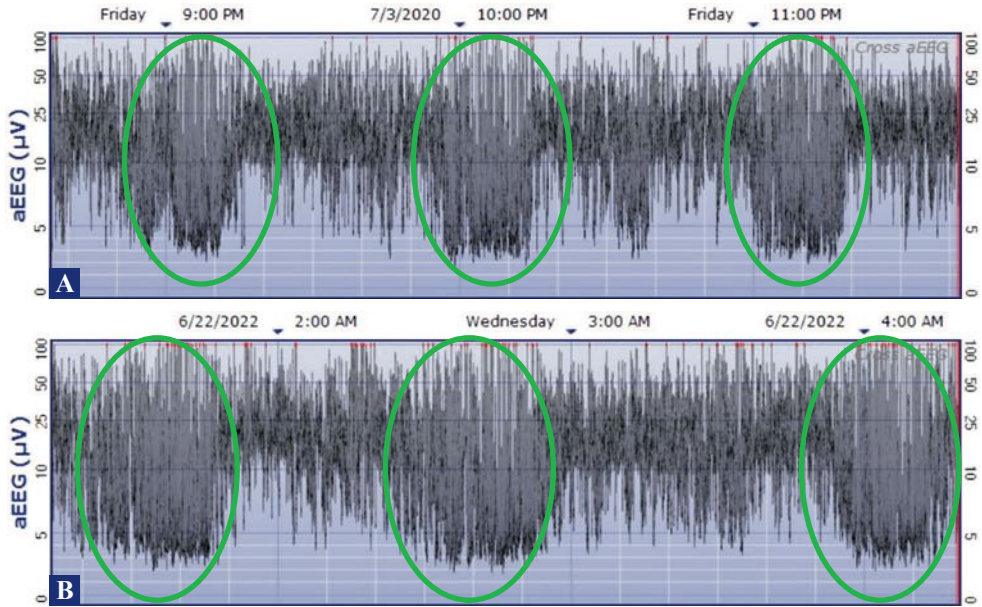


Fig. 3.5.2.8. *The second dimension of the aEEG scored 4*

In Figures A and B, sleep-wake cycles in the aEEG patterns are highlighted in green.

A score of 5 was given if the aEEG pattern was predominated by regular and mature cycling (Fig. 3.5.2.9).

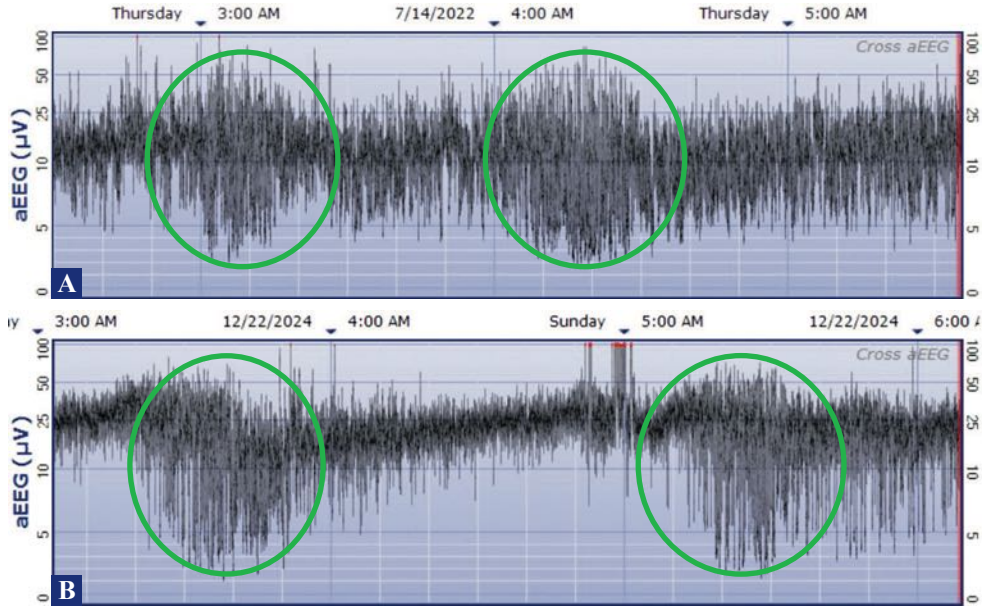


Fig. 3.5.2.9. *The second dimension of the aEEG scored 5*

In Figures A and B, sleep-wake cycles in the aEEG patterns are highlighted in green.

DIMENSION III: amplitude of the lower border. This dimension was scored 0; 1 or 2.

A score of 0 was given if the predominant amplitude of the lower border was severely depressed ($< 3 \mu\text{V}$) (Fig. 3.5.2.10).

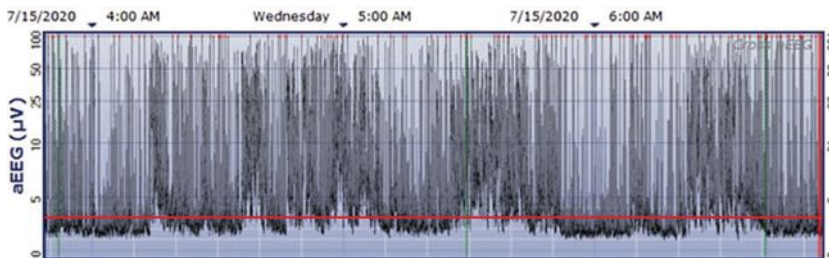


Fig. 3.5.2.10. *The third dimension of the aEEG scored 0*

The red line indicates the $3 \mu\text{V}$ margin.

A score of 1 was given if the predominant amplitude of the lower border was somewhat depressed, ranging between 3 and 5 μV (Fig. 3.5.2.11).

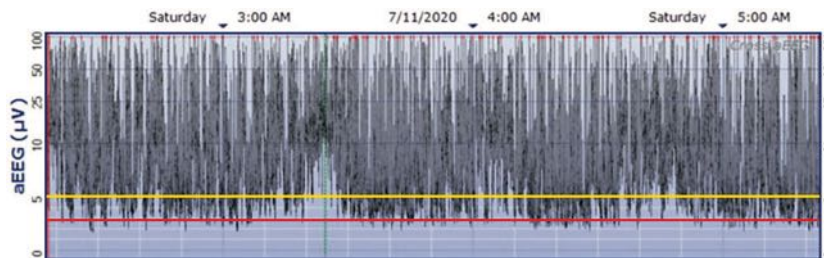


Fig. 3.5.2.11. *The third dimension of the aEEG scored 1*

The red line indicates the 3 μV margin, and the yellow line marks the 5 μV margin.

A score of 2 was given if the amplitude of the lower border was elevated ($> 5 \mu\text{V}$); the amplitude of the lower border of the narrowest part of the pattern was assessed (Fig. 3.5.2.12).

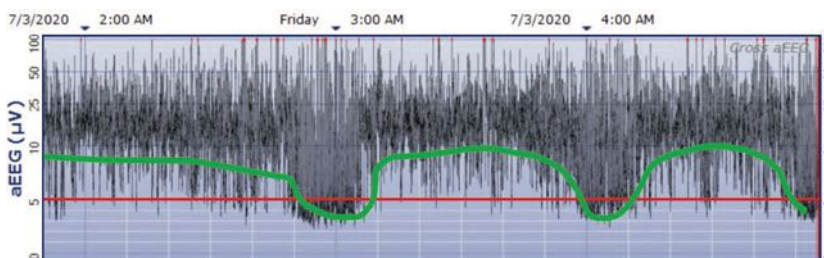


Fig. 3.5.2.12. *The third dimension of the aEEG scored 2*

The red line indicates the 5 μV margin, and the green line marks the lower margin of the pattern.

DIMENSION IV: consists of two parameters – **bandwidth span and amplitude of lower border.**

The bandwidth span was analysed in the narrowest part of the aEEG pattern, assessing the upper margin of the pattern. The amplitude of the lower border was assessed in the lower margin of the aEEG pattern.

This dimension was scored 0; 1; 2; 3; or 4.

A score of 0 was given if the aEEG pattern was characterised by very depressed bandwidth span and amplitude of the lower border, with a low span ($\leq 15 \mu\text{V}$) and low voltage ($5 \mu\text{V}$) (Fig. 3.5.2.13).

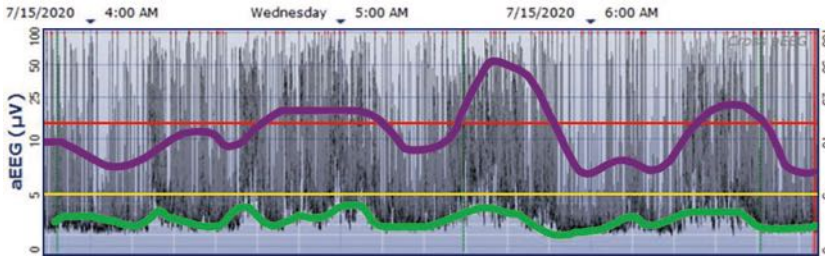


Fig. 3.5.2.13. *The fourth dimension of the aEEG scored 0*

The red line indicates the $15 \mu\text{V}$ margin, the yellow line marks the $5 \mu\text{V}$ margin, the green line marks the lower margin of the pattern, and the violet line marks the upper margin of the pattern.

A score of 1 was given if the aEEG pattern was characterised by very immature bandwidth span and amplitude of the lower border, with a high ($> 20 \mu\text{V}$) or moderate ($15\text{--}20 \mu\text{V}$) span and low voltage ($5 \mu\text{V}$) (Fig. 3.5.2.14).

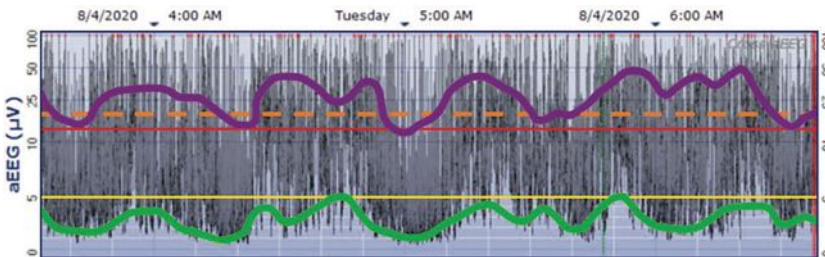


Fig. 3.5.2.14. *The fourth dimension of the aEEG scored 1*

The red line indicates the $15 \mu\text{V}$ margin, the orange dotted line marks the $20 \mu\text{V}$ margin, the yellow line marks the $5 \mu\text{V}$ margin, the green line marks the lower margin of the pattern, and the violet line marks the upper margin of the pattern.

A score of 2 was given if the aEEG pattern was characterised by immature bandwidth span and amplitude of the lower border, with a high span ($> 20 \mu\text{V}$) and high voltage ($> 5 \mu\text{V}$) (Fig. 3.5.2.15).

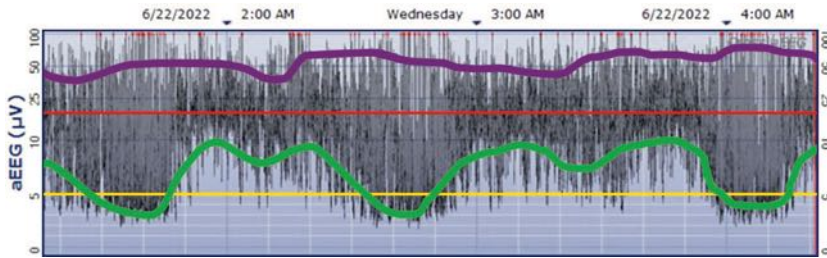


Fig. 3.5.2.15. *The fourth dimension of the aEEG scored 2*

The red line indicates the $20 \mu\text{V}$ margin, the yellow line marks the $5 \mu\text{V}$ margin, the green line marks the lower margin of the pattern, and the violet line marks the upper margin of the pattern.

A score of 3 was given if the aEEG pattern was characterised by maturing bandwidth span and amplitude of the lower border, with a moderate span ($15\text{--}20 \mu\text{V}$) and high voltage ($> 5 \mu\text{V}$) (Fig. 3.5.2.16).

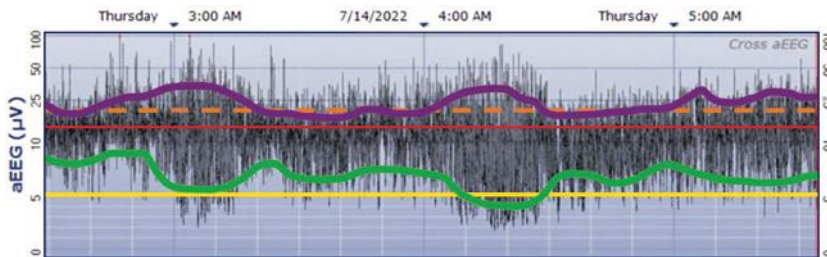


Fig. 3.5.2.16. *The fourth dimension of the aEEG scored 3*

The red line indicates the $15 \mu\text{V}$ margin, the orange dotted line marks the $20 \mu\text{V}$ margin, the yellow line marks the $5 \mu\text{V}$ margin, the green line marks the lower margin of the pattern, and the violet line marks the upper margin of the pattern.

A score of 4 was given if the aEEG pattern was characterised by mature bandwidth span and amplitude of the lower border, with low span ($< 15 \mu\text{V}$) and high voltage ($> 5 \mu\text{V}$) (Fig. 3.5.2.17).

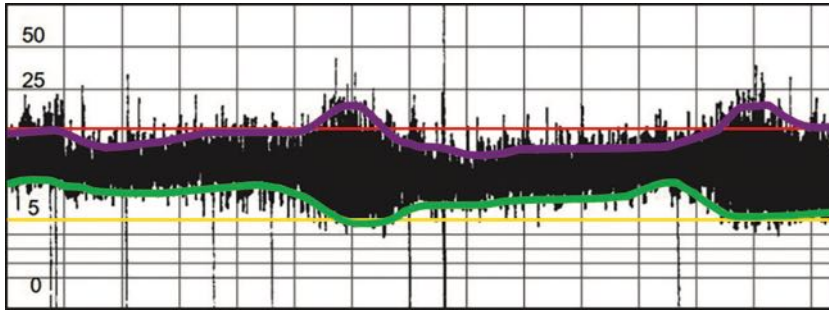


Fig. 3.5.2.17. The fourth dimension of the aEEG scored 4.
Adapted from Hellström-Westas [60]

The red line indicates the 15 μV margin, the yellow line marks the 5 μV margin, the green line marks the lower margin of the pattern, and the violet line marks the upper margin of the pattern.

After evaluating all four aEEG dimensions, the scores were summed to obtain a total score. The maximum possible total score was 13. The higher score is indicative of better and more mature bioelectrical activity of the brain.

The summary of the aEEG scoring system proposed by Burdjalov et al. is presented in Table 3.5.2.18.

Table 3.5.2.18. aEEG scoring system proposed by Burdjalov et al. [75]

Score	Continuity	Cycling	Amplitude of lower border	Bandwidth span and amplitude of lower border
0	Discontinuous	None	Severely depressed ($< 3 \mu\text{V}$)	Very depressed: low span ($\leq 15 \mu\text{V}$) and low voltage ($5 \mu\text{V}$)
1	Somewhat continuous	Waves first appear	Somewhat depressed ($3\text{--}5 \mu\text{V}$)	Very immature: high ($> 20 \mu\text{V}$) or moderate ($15\text{--}20 \mu\text{V}$), span and low voltage ($5 \mu\text{V}$)
2	Continuous	Not definite, somewhat cycling	Elevated ($> 5 \mu\text{V}$)	Immature: high span ($> 20 \mu\text{V}$) and high voltage ($> 5 \mu\text{V}$)
3		Definite cycling, but interrupted		Maturing: moderate span ($15\text{--}20 \mu\text{V}$) and high voltage ($> 5 \mu\text{V}$)
4		Definite cycling, noninterrupted		Mature: low span ($< 15 \mu\text{V}$) and high voltage ($> 5 \mu\text{V}$)
5		Regular and mature cycling		

3.6. Assessment of neurodevelopment

The assessment of neurodevelopment was carried out at 12 months CA using Bayley Scales of Infant Development Second Edition, BSID-II) [142]. Neurodevelopment was assessed using the scales for the assessment of cognitive and motor development. After scoring the subject characteristics according to the subject's age, the scores were converted into an index. The final assessment of the development of the infants was based on the Mental Development Index (MDI) and Psychomotor Development Index (PDI). The development was considered normal if the score was within one standard deviation of the mean (mean = 100, SD = 15), i.e. normal development was diagnosed if the score was ≥ 85 . Mild developmental delay was diagnosed with scores between 1 and 2 SD below the mean (≥ 70 and < 85), moderate developmental delay, with scores between 2 and 3 SD below the mean (≥ 55 and < 70) and severe developmental delay, with scores more than 3 SD below the mean (< 55). If the infant's score was below the minimum score of 50, they were assigned a score of 49.

The assessment was carried out by certified specialists. The cognitive development was assessed by a child psychologist, and the motor development was assessed by a physiotherapist.

3.7. Statistical analysis of the data

Statistical analysis was performed using *Microsoft Excel* Version 16.54 and *IBM SPSS Statistics for Windows* (Version 29.0. IBM Corp., Armonk, NY, USA). The results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

In the descriptive analysis, the mean and standard deviation were used for variables with a normal distribution, while for variables without a normal distribution, the median and interquartile range were applied. Categorical variables were presented as absolute numbers (n) and percentages (%). The distribution of the variables according to a normal distribution was assessed in terms of asymmetry and skewness coefficients.

In bivariate analysis, parametric methods were used to compare normally distributed variables, while non-parametric methods were applied to compare variables with a non-normal distribution. For the comparison of normally distributed variables between groups, the Student's t-test was used, while for non-normally distributed variables, the Mann-Whitney U test was applied. Categorical variables were assessed with the chi-square (χ^2) test; however, if the conditions for the chi-square test were not met, Fisher's exact test was used. For the correlation analysis, Pearson's correlation coefficient (r) was applied to normally distributed variables, while Spearman's correlation coefficient (rho) was used when at least one of the variables did not follow a

normal distribution. The rho coefficient was also calculated to assess the relationship between ordinal variables.

To predict neurodevelopment, logistic regression was used, with the odds ratio (OR) considered in the calculation. 95% confidence intervals (CI) were calculated to evaluate the distribution of individual odds ratios. The logistic regression analysis was initially performed as a univariate analysis, and for the last objective of the study, as a multivariate analysis, with the inclusion of the standard risk factors and those that were associated with outcomes at the $p < 0.20$ significance level in the univariate analysis.

3.8. The PhD candidate's contribution to the study

The author of the dissertation analysed the latest literature related to the dissertation topic. She was responsible for obtaining the bioethics approval to conduct biomedical research. She was involved in the patient recruitment part of the study. She collected and analysed clinical data and communicated with the parents of the subjects. The PhD candidate managed the process of recording the amplitude-integrated electroencephalograms, analysed the aEEG patterns and assessed them. She published the most important findings of her study in two articles in peer-reviewed scientific journals, presented the findings of her study at scientific events in Lithuania and abroad and prepared her doctoral dissertation.

4. FINDINGS

4.1. aEEG results in preterm neonates and their relationship with maternal factors and neonatal demographic and clinical characteristics

4.1.1. The distribution of the bioelectrical brain activity results obtained in premature newborns among the subjects at different time points after birth

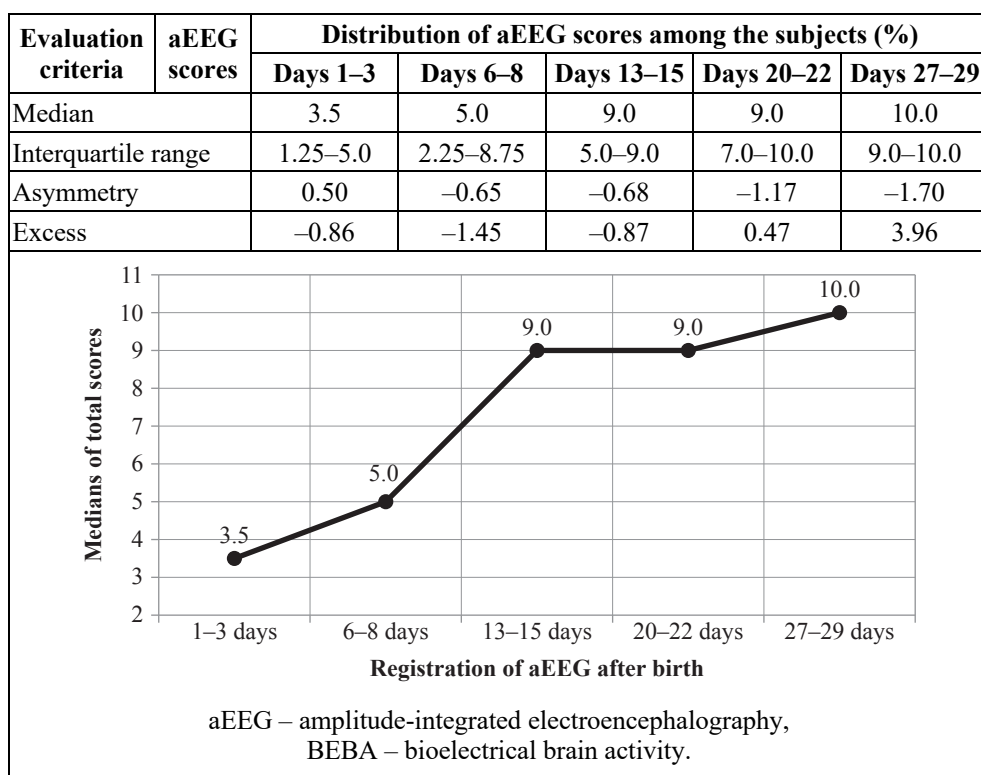
The total BEBA scores varied among the subjects, but the scores increased with the age of the newborns. Immediately after birth, most newborns were scored as follows: 21.3% of the subjects were scored 1, 16.7% were scored 2 and 22.2% were scored 5, with a median score of 3.5 (1.25–5.0). At one week of age, 14.8% of the subjects received a score of 2, 17.6% received a score of 5 and 23.1% received a score of 9. The median score was 5.0 (2.25–8.75). At two weeks of age, 16.7% of the subjects were given a score of 5, 35.2% received a score of 9 and 18.5% were rated at a score of 10. The

median score was 9.0 (5.0–9.0). At three weeks of age, 13% of the subjects were rated with a score of 5, 30.6% with a score of 9 and 29.6% with a score of 10. The median score was 9.0 (7.0–10.0). When assessed at four weeks of age, 25% of the participants received a score of 9, 31.5% were given a score of 10 and 21.3% were scored 11. The median score was 10.0 (9.0–10.0). The descriptive statistics for the overall aEEG assessment are presented in Table 4.1.1.1.

Table 4.1.1.1. *Descriptive statistics for the overall aEEG assessment in the study subjects*

Evaluation criteria	aEEG scores	Distribution of aEEG scores among the subjects (%)				
		Days 1–3	Days 6–8	Days 13–15	Days 20–22	Days 27–29
Total BEBA scores	0	3.7	1.9	0.9	0.0	0.0
	1	21.3	8.3	0.9	1.9	0.0
	2	16.7	14.8	5.6	0.9	0.9
	3	8.3	9.3	7.4	3.7	0.9
	4	5.6	5.6	4.6	2.8	0.0
	5	22.2	17.6	16.7	13.0	3.7
	6	1.9	0.0	0.9	0.0	0.9
	7	7.4	6.5	6.5	5.6	4.6
	8	2.8	11.1	1.9	5.6	9.3
	9	10.2	23.1	35.2	30.6	25.0
	10	0.0	1.9	18.5	29.6	31.5
	11	0.0	0.0	0.9	5.6	21.3
	12	0.0	0.0	0.0	0.9	1.9

Table 4.1.1.1. Continued



The analysis of the first criterion of the aEEG pattern – continuity – revealed that immediately after birth, 50.9% of the subjects were scored 0, 36.1% received a score of 1 and 13% were scored 2. With increasing postnatal age of the infants, the scoring changed. The percentage of the subjects who were scored 0 and 1 decreased from 30% to 1.9% and from 29.6% to 10.2%, respectively, while the percentage of those who received a score of 2 increased from 32.4% to 88%. The descriptive statistics of the assessment of the individual dimensions of the amplitude-integrated electroencephalograms are presented in Table 4.1.1.2.

When assessing the second criterion of the aEEG pattern – cyclicity – it was found that immediately after birth, only 4.6% of the subjects were scored 0, nearly half (49.1%) of them received a score of 1, 34.3% were scored 2 and 12% received a score of 3. The distribution of scores changed with increasing postnatal age. The percentage of the subjects who were scored 0 and 1 decreased from 4.6% to 0.9% and from 30.6% to 0.9%, respectively, while the proportion of subjects who were scored 3 remained similar. No newborns were given a score of 4 immediately after birth, while 1.9% were

given this score at one week of age, and 53.7%, at four weeks of age. It was only at four weeks of age that 0.9% of the subjects received a score of 5. The descriptive statistics of the assessment of the individual dimensions of the amplitude-integrated electroencephalograms are presented in Table 4.1.1.2.

When evaluating the third criterion of the pattern – the amplitude of the lower border – immediately after birth, 41.7% of the subjects were assigned a score of 0, 38% received a score of 1 and 20.4% were given a score of 2. With increasing postnatal age, the distribution of scores among the subjects changed. The number of the subjects with a score of 0 decreased and was absent at four weeks of age. The number of the infants who were given a score of 1 also decreased from 31.5% to 6.5%, while the percentage of those who received a score of 2 increased from 42.6% to 93.5%. The descriptive statistics of the assessment of the individual dimensions of the amplitude-integrated electroencephalograms are presented in Table 4.1.1.2.

The assessment of the fourth criterion of the aEEG pattern – the bandwidth span and the amplitude of the lower border – showed that immediately after birth, 25% of the subjects were given a score of 0, 54.6% received a score of 1 and 20.4% were scored 2. The distribution of scores changed with increasing postnatal age. The number of the subjects with a score of 0 decreased and was absent from three weeks of age. The percentage of the newborns who were scored 1 also decreased from 50.9% to 6.5%. The number of the subjects who were evaluated at a score of 2 increased from 41.7% to 70.4%. From three weeks of age, 0.9% of the subjects were given a score of 3, and the number of the subjects increased with age to 22.2%. At four weeks of age, the percentage of the subjects with a score of 4 was 0.9%. The descriptive statistics of the assessment of the individual dimensions of the amplitude-integrated electroencephalograms are presented in Table 4.1.1.2.

Table 4.1.1.2. Descriptive statistics of the assessment of individual dimensions of amplitude-integrated electroencephalograms in newborns involved in the study

Dimensions	aEEG scores	Distribution of aEEG scores among the subjects (%)				
		Days 1–3	Days 6–8	Days 13–15	Days 20–22	Days 27–29
Continuity	0	50.9	38.0	15.7	7.4	1.9
	1	36.1	29.6	28.7	21.3	10.2
	2	13.0	32.4	55.6	71.3	88.0
Cyclicity	0	4.6	4.6	1.9	1.9	0.9
	1	49.1	30.6	16.7	6.5	0.9
	2	34.3	35.2	25.0	24.1	16.7
	3	12.0	27.8	37.0	31.5	26.9
	4	0.0	1.9	19.4	35.2	53.7
	5	0.0	0.0	0.0	0.9	0.9
ALB	0	41.7	25.9	5.6	2.8	0.0
	1	38.0	31.5	31.5	19.4	6.5
	2	20.4	42.6	63.0	77.8	93.5
BWS and ALB	0	25.0	7.4	2.8	0.0	0.0
	1	54.6	50.9	34.3	22.2	6.5
	2	20.4	41.7	62.0	71.3	70.4
	3	0.0	0.0	0.9	6.5	22.2

aEEG – amplitude-integrated electroencephalography, ALB – amplitude of lower border, BWS – bandwidth span.

Findings. The study revealed that the overall bioelectrical activity score in newborns increased with postnatal age, reaching a score of 11 at four weeks of age. The evaluation of the individual aEEG dimensions revealed that immediately after birth, the aEEG pattern in the newborns was characterised by discontinuous activity, with almost no sleep-wake cycles or not definite, somewhat sleep-wake cycling, a somewhat depressed amplitude of the lower boarder, and the bandwidth span and the amplitude of the lower border marked by high span and low voltage. With increasing postnatal age, the bioelectrical brain activity in the infants matured, and at four weeks of age, the aEEG pattern showed continuous activity, definite, noninterupted cycling, the elevated amplitude of the lower border and the bandwidth span and the amplitude of the lower border characterised by low span and high voltage.

4.1.2. Relationship between the bioelectrical brain activity in preterm infants and maternal factors

Maternal smoking during pregnancy had no effect on the bioelectrical brain activity in the subjects. Mean ranks of aEEG scores did not differ among these newborns. The results are presented in Table 4.1.2.1.

Table 4.1.2.1. *The distribution of mean ranks of aEEG scores of the newborns in the study according to maternal demographic characteristics*

Variable		Mean ranks				
		Days 1–3	Days 6–8	Days 13–15	Days 20–22	Days 27–29
Smoking during pregnancy	Yes	52.61	55.79	57.96	63.29	55.07
	No	54.63	54.31	53.98	53.19	54.41
	p	0.908	0.868	0.648	0.247	0.940

No correlation was found between BEBA and maternal age ($p > 0.05$). The values of the correlation between maternal age and the aEEG scores are reported in Table 4.1.2.2.

Table 4.1.2.2. *The correlation between maternal age and aEEG scores of the infants in the study*

Variable	Statistics	Days 1–3	Days 6–8	Days 13–15	Days 20–22	Days 27–29
Maternal age	rho	–0.10	–0.09	–0.13	–0.18	–0.19
	p	0.316	0.344	0.183	0.069	0.056

rho – Spearman's correlation coefficient.

Findings. *Maternal smoking during pregnancy had no effect on the bioelectrical brain activity in the neonates. Increasing maternal age was found to be inversely proportional to lower BEBA scores.*

4.1.3. The relationship between the bioelectrical brain activity in the newborns and their demographic and clinical characteristics

The mean ranks of the scores of all five aEEGs were statistically significantly higher in the subjects born from multiple pregnancies ($p < 0.05$). The prescription of glucocorticoids before delivery, the mode of delivery and gender had no effect on the aEEG results ($p < 0.05$). The distribution of the mean ranks of the aEEG scores according to the neonatal demographic and clinical characteristics is presented in Table 4.1.3.1.

Table 4.1.3.1. *The distribution of the mean ranks of the aEEG scores of the newborns in the study according to the neonatal demographic and clinical characteristics*

Variable		Mean ranks				
		Days 1–3	Days 6–8	Days 13–15	Days 20–22	Days 27–29
Mode of delivery	Natural way	53.87	53.79	52.76	51.10	51.39
	Cesarean section surgery	55.21	55.29	56.44	58.30	57.97
	p	0.822	0.801	0.531	0.219	0.262
Twins	Yes	63.71	63.08	62.16	63.72	63.83
	No	47.92	48.37	49.03	47.91	47.83
	p	0.009	0.015	0.027	0.008	0.007
Glucocorticoids before delivery	Yes	54.29	54.39	53.88	53.56	55.07
	No	55.25	54.90	57.79	57.79	52.50
	p	0.893	0.943	0.548	0.548	0.715
Gender	Male	55.32	57.50	57.47	52.27	59.06
	Female	53.59	51.15	51.18	51.40	49.40
	p	0.772	0.287	0.283	0.317	0.099

A strong correlation was found between higher aEEG scores and increasing gestational age ($p < 0.001$) as well as birth weight ($p < 0.001$). A moderate correlation was found between higher aEEG scores and higher APGAR scores at 1 minute ($p < 0.001$), while a weak but also statistically significant correlation was observed between higher aEEG scores and higher APGAR scores at 5 minutes ($p < 0.001$). The values of the correlation between the clinical characteristics of the subjects and the aEEG scores are presented in Table 4.1.3.2.

Table 4.1.3.2. *The correlation between the clinical characteristics of the subjects and the aEEG scores*

Variable	Statistics	Days 1–3	Days 6–8	Days 13–15	Days 20–22	Days 27–29
Gestational age	rho	0.83	0.86	0.86	0.85	0.86
	p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Birth weight	rho	0.73	0.76	0.76	0.74	0.73
	p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
APGAR score after 1 min	rho	0.56	0.56	0.53	0.47	0.47
	p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
APGAR score after 5 min	rho	0.42	0.38	0.37	0.36	0.35
	p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

rho – Spearman’s correlation coefficient.

Findings. Bioelectrical brain activity was found to improve with increasing gestational age and birth weight. aEEG scores were higher in the newborns born from multiple pregnancies. Newborns with lower APGAR scores after birth had worse aEEG results. Mode of delivery and gender had no impact on BEBA in the newborns.

4.1.4. The relationship between the bioelectrical brain activity in the newborns and their morbidities as well as the duration of hospitalisation

The mean ranks of the scores of all five aEEGs were statistically significantly lower in the subjects diagnosed with respiratory distress syndrome ($p < 0.001$) and haemodynamically significant patent ductus arteriosus ($p < 0.001$). Statistically significantly lower mean ranks of all aEEG scores were also found in newborns with necrotising enterocolitis ($p < 0.01$), late-onset sepsis ($p < 0.01$) and bronchopulmonary dysplasia ($p < 0.001$). The distribution of the mean ranks of the aEEG scores according to the morbidities of the infants is presented in Table 4.1.4.1.

Table 4.1.4.1. *The distribution of the mean ranks of the aEEG scores in the newborns in the study according to their morbidities during the first month after birth*

Variable		Mean ranks				
		Days 1–3	Days 6–8	Days 13–15	Days 20–22	Days 27–29
RDS and surfactant treatment	Yes	43.29	43.78	43.08	44.12	42.98
	No	66.58	66.05	66.80	65.68	66.90
	p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
NEC	Yes	33.90	39.25	37.10	37.46	39.15
	No	60.39	58.86	59.47	59.37	58.89
	p	< 0.001	0.006	0.002	0.002	0.005
Late-onset sepsis	Yes	34.90	34.31	34.38	35.95	37.62
	No	59.23	59.37	59.36	58.98	58.57
	p	0.001	0.001	0.001	0.002	0.005
PDA	Yes	31.95	30.84	29.58	32.29	30.74
	No	66.74	67.34	68.03	66.56	67.40
	p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
BPD	Yes	26.93	28.15	26.59	24.46	26.59
	No	61.96	61.63	62.05	62.63	62.5
	p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

RSS – respiratory distress syndrome, NEC – necrotising enterocolitis, PDA – patent ductus arteriosus, BPD – bronchopulmonary dysplasia.

A strong correlation was found between the aEEG scores and the duration of hospitalisation. Longer duration of hospitalisation correlated with lower aEEG scores ($p < 0.001$). The values of the coefficients of the correlation between the duration of hospitalisation and the aEEG scores are presented in Table 4.1.4.2.

Table 4.1.4.2. *The correlation between the duration of hospitalisation and the aEEG scores*

Variable	Statistics	Days 1–3	Days 6–8	Days 13–15	Days 20–22	Days 27–29
Duration of hospitalisation	rho	–0.76	–0.78	–0.82	–0.76	–0.76
	p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

rho – Spearman’s correlation coefficient.

A summary of significant demographic and clinical characteristics correlated with lower aEEG scores is presented in Table 4.1.4.3.

Table 4.1.4.3. *A summary of significant demographic and clinical characteristics correlated with lower aEEG scores*

Variable	P significance of the difference in mean ranks				
	Days 1–3	Days 6–8	Days 13–15	Days 20–22	Days 27–29
Maternal smoking during pregnancy	–	–	–	–	–
Mode of delivery	–	–	–	–	–
Singleton	+	+	+	+	+
Glucocorticoids before delivery	–	–	–	–	–
Gender	–	–	–	–	+/-
RDS and surfactant treatment	+	+	+	+	+
NEC	+	+	+	+	+
Late-onset sepsis	+	+	+	+	+
PDA	+	+	+	+	+
BPD	+	+	+	+	+

RSS – respiratory distress syndrome, NEC – necrotising enterocolitis, PDA – patent ductus arteriosus, BPD – bronchopulmonary dysplasia. “+” $p < 0.05$; “+/-” $0.05 < p < 0.10$; “–” $p > 0.10$.

Findings. *The morbidities (RDS, NEC, PDA, late-onset sepsis and BPD) had a negative impact on the bioelectrical brain activity in the newborns. The subjects with a longer duration of hospitalisation were scored lower on BEBA.*

4.1.5. The relationship between the bioelectrical brain activity and cranial ultrasound findings in the infants

The mean ranks of the aEEG scores were statistically significantly higher in the neonates without intraventricular haemorrhage (IVH) during the first, second and fifth aEEG recordings ($p < 0.05$), while no significant differences were observed during the third and fourth aEEG recordings ($p > 0.05$). Grade I IVH did not have any impact on the aEEG results ($p > 0.05$). Statistically significantly lower aEEG results were observed in newborns with Grade II IVH during the second, fourth and fifth aEEG recordings ($p < 0.05$). For those with Grade III IVH and unilateral haemorrhagic infarction, lower

mean ranks of the aEEG scores were noted only during the second aEEG recording ($p < 0.05$).

In subjects with periventricular leukomalacia, the mean ranks were statistically significantly lower during the first and fourth aEEG recordings ($p < 0.05$). The distribution of the aEEG scores according to the cranial ultrasound findings is shown in Table 4.1.5.1.

Table 4.1.5.1. *The distribution of the bioelectrical brain activity scores in the newborns in the study according to their cranial ultrasound findings during the first month after birth*

Variable		Mean ranks				
		Days 1–3	Days 6–8	Days 13–15	Days 20–22	Days 27–29
Grade I IVH	Present	62.86	71.93	72.64	66.93	74.64
	Absent	53.92	53.29	53.24	53.64	53.10
	p	0.459	0.123	0.103	0.264	0.070
Grade II IVH	Present	47.12	45.17	47.36	45.61	42.80
	Absent	57.75	58.61	57.64	58.41	59.65
	p	0.100	0.038	0.106	0.044	0.008
Grade III IVH	Present	26.25	24.75	27.63	27.38	29.50
	Absent	55.59	55.64	55.53	55.54	55.46
	p	0.062	0.050	0.072	0.069	0.094
Unilateral haemorrhagic infarction	Present	35.25	24.75	38.25	42.88	37.13
	Absent	55.24	55.64	55.13	54.95	55.17
	p	0.204	0.050	0.277	0.436	0.244
IVH	Present	46.85	46.82	49.27	48.30	46.44
	Absent	59.37	59.39	57.83	58.45	59.63
	p	0.040	0.040	0.155	0.091	0.028
PVL	Present (cystic and diffuse)	46.37	49.05	49.10	47.69	48.48
	Absent	61.25	59.03	58.98	60.15	59.50
	p	0.013	0.095	0.093	0.034	0.061

IVH – intraventricular haemorrhage, PVL – periventricular leukomalacia.

A summary of the statistical significance of the correlation between the mean ranks of BEBA scores in the subjects and their head ultrasound findings is presented in Table 4.1.5.2.

Table 4.1.5.2. *A summary of significant cranial ultrasound abnormalities in the newborns in the study associated with lower BEBA scores*

Variable	P significance of the difference in mean ranks				
	Days 1–3	Days 6–8	Days 13–15	Days 20–22	Days 27–29
Grade I IVH	–	–	–	–	–
Grade II IVH	–	+	–	+	+
Grade III IVH	+/-	+	+/-	+/-	+/-
Unilateral haemorrhagic infarction	–	+	–	–	–
IVH present	+	+	–	+/-	+
PVL	+	+/-	+/-	+	+/-

IVH – intraventricular haemorrhage, PVL – periventricular leukomalacia. “+” $p < 0.05$; “+/-” $0.05 < p < 0.10$; “–” $p > 0.10$.

Findings. *BEBA was worse in the neonates with intraventricular haemorrhage. The neonates with Grade II–III IVH and unilateral haemorrhagic infarction had statistically significantly lower scores at one week of age after birth.*

4.2. Cognitive and motor development characteristics of preterm infants at 12 months CA and their correlation with maternal factors and neonatal demographic and clinical characteristics

4.2.1. Cognitive and motor development characteristics of the study subjects at 12 months CA

Cognitive development at 12 months CA was assessed in 107 infants, with a median score of 93 (IQR 86–102), while motor development was evaluated in 108 infants, with a median score of 81 (IQR 81–85). Of these, 42 (39.3%) infants exhibited normal cognitive and motor development. None of the newborns were diagnosed with a severe delay in cognitive and motor development (MDI and PDI < 70). When assessing cognitive development, developmental delay was diagnosed in 19.6% of the infants (MDI ≥ 70 and < 85), and when assessing motor development, developmental delay was found in 57.4% of the infants (PDI ≥ 70 and < 85). Of the newborns assessed, 17 (15.9%) were found to have both delayed cognitive and delayed motor

development (≥ 70 and < 85) The distribution of cognitive and motor development of the subjects is shown in Table 4.2.1.1.

Table 4.2.1.1. *The distribution of the subjects between the normal and delayed cognitive and motor development groups*

Variable	Normal development (≥ 85)	Developmental delay (≥ 70 and < 85)
Cognitive (MDI), n (%)	86 (80.4)	21 (19.6)
Motor (PDI), n (%)	46 (42.6)	62 (57.4)

n – number of subjects, MDI – Mental Development Index, PDI – Psychomotor Development Index.

Findings. *In our study, none of the newborns were diagnosed with a severe delay in cognitive and motor development. Only a small number of the subjects had delayed cognitive development. In the motor development group, the number of the subjects with normal and delayed motor development was similar.*

4.2.2. The relationship between maternal factors as well as neonatal demographic and clinical characteristics and the cognitive development of the study subjects at 12 months CA

Maternal factors and neonatal demographic and clinical data, along with their distribution, were compared among infants with normal and impaired cognitive development. Maternal age, newborn gestational age, birth weight and APGAR scores did not differ between the groups. No differences were observed in the duration of CPAP or caffeine treatment and the duration of hospitalisation ($p > 0.05$).

Developmental delay was diagnosed in 16.0% of the female infants and in 22.8% of the male infants. Thus, the majority of the subjects exhibited normal development at 12 months CA. In the group of the subjects diagnosed with hemodynamically significant patent ductus arteriosus, developmental delay was observed in 29.7% of cases, showing a trend toward statistical significance ($p = 0.056$). Other perinatal factors were not associated with developmental delay. Developmental delay was diagnosed in 50.0% of the infants with Grade III IVH and in 25.0% of those with unilateral haemorrhagic infarction. However, the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). The relationship between cognitive development at 12 months CA and maternal factors as well as all demographic and clinical characteristics of the subjects is shown in Table 4.2.2.

Table 4.2.2. *The relationship between the cognitive development at 12 months CA and maternal factors as well as the demographic and clinical characteristics of the subjects*

Characteristics		Normal cognitive development (MDI $\geq$ 85)	Delay of cognitive development (MDI $\geq$ 70 and $<$ 85)	Criterion	p
Maternal age (years), mean (SD)		30.62 (4.92)	30.86 (4.34)	t = 0.205	0.838
Gestational age (weeks), mean (SD)		28.17 (2.21)	28.05 (2.09)	t = -0.238	0.812
Birth weight (g), mean (SD)		1211.8 (368.92)	1199.9 (330.95)	t = -0.135	0.893
APGAR scores after 1 min, mean ranks		52.08	59.26	U = 771.5	0.318
APGAR scores after 5 min, mean ranks		54.15	50.88	U = 837.5	0.645
CPAP duration (days), mean ranks		53.32	56.79	U = 781.5	0.646
Duration of caffeine treatment (days), mean ranks		54.26	52.95	U = 844.5	0.862
Full EF achieved (days), mean ranks		53.48	56.14	U = 881	0.722
Duration of hospitalisation (days), mean ranks		52.09	61.83	U = 858	0.197
Maternal smoking during pregnancy (%)	Yes	64.3	35.7	$\chi^2 = 0.361$	Fisher 0.144
	No	82.8	17.2		
Twins (%)	Yes	80.0	20.0	$\chi^2 = 0.108$	0.934
	No	80.6	19.4		
Glucocorticoids before delivery (%)	Yes	80.7	19.3	$\chi^2 = 0.133$	Fisher 1.000
	No	79.2	20.8		
PROM (%)	Yes	79.5	20.5	$\chi^2 = 1562$	0.857
	No	81.0	19.0		
Mode of delivery (%)	n/w	80.4	19.6	$\chi^2 = 0.451$	0.996
	s/c	80.4	19.6		
Gender (%)	Female	84.0	16.0	$\chi^2 = 0.451$	0.376
	Male	77.2	22.8		
RDS and surfactant treatment (%)	Yes	17.3	82.7	$\chi^2 = 0.34$	0.557
	No	21.8	78.2		
BPD (%)	Yes	81.8	18.2	$\chi^2 = 5197$	Fisher 1.000
	No	80.0	20.0		

Table 4.2.2. Continued

Characteristics		Normal cognitive development (MDI $\geq$ 85)	Delay of cognitive development (MDI $\geq$ 70 and $<$ 85)	Criterion	p
NEC (%)	Yes	82.6	17.4	$\chi^2 = 1082$	Fisher 1.000
	No	79.8	20.2		
Late-onset sepsis (%)	Yes	70.0	30.0	$\chi^2 = 0.269$	Fisher 0.217
	No	82.8	17.2		
PDA (%)	Yes	70.3	29.7	$\chi^2 = 1685$	0.056
	No	85.7	14.3		
Grade I IVH (%)	Yes	1.0	0.0	$\chi^2 = 0.648$	Fisher 0.341
	No	79.0	21.0		
Grade II IVH (%)	Yes	71.9	28.1	$\chi^2 = 0.199$	0.148
	No	84.0	16.0		
Grade III IVH (%)	Yes	50.0	50.0	$\chi^2 = 0.526$	Fisher 0.172
	No	81.6	18.4		
Unilateral haemorrhagic infarction (%)	Yes	75.0	25.0	$\chi^2 = 3082$	Fisher 1.000
	No	80.6	19.4		
PVL (%)	Yes	77.6	22.4	$\chi^2 = 1496$	0.499
	No	82.8	17.4		

CPAP – continuous positive airway pressure therapy, EF – enteral feeding, GK –glucocorticoids, PROM – premature rupture of membranes, RDS – respiratory distress syndrome, BPD – bronchopulmonary dysplasia, NEC – necrotising enterocolitis, PDA –patent ductus arteriosus, IVH – intraventricular haemorrhage, PVL – periventricular leukomalacia, n/w – natural way, s/c – Cesarean section surgery, MDI – Mental Development Index, SD – standard deviation, t – Student’s t-test, U – Mann–Whitney U criterion, χ^2 – chi-square test.

Findings. *It was found that neither maternal factors nor the demographic and clinical characteristics of the subjects had an impact on the cognitive development at 12 months CA.*

4.2.3. The relationship between maternal factors and neonatal demographic and clinical characteristics and the motor development of the study subjects at 12 months CA

Maternal factors and the demographic and clinical characteristics of the study subjects, along with their distribution, were compared among infants with normal and delayed motor development. APGAR scores at 1 and 5 minutes after birth were statistically significantly higher in the group with normal motor development ($p < 0.05$). Infants with developmental delay

required a longer duration of caffeine treatment, achieved full enteral feeding at a later age and had a longer duration of hospitalisation ($p < 0.05$). Maternal age, newborn gestational age and birth weight did not differ between the groups ($p > 0.05$).

Developmental delay was observed in 60.8% of the female infants and 54.4% of the male infants. Among the subjects diagnosed with BPD, 78.3% had developmental delay ($p = 0.023$). Other indicators were not associated with delayed motor development. The relationship between the motor development at 12 months CA and all demographic and clinical characteristics is presented in Table 4.2.3.

Table 4.2.3. *The relationship between the motor development at 12 months CA and maternal factors as well as the demographic and clinical characteristics of the subjects*

Characteristics		Normal motor development (PDI $\geq$ 85)	Delay of motor development (PDI $\geq$ 70 and $<$ 85)	Criterion	p
Maternal age (years), mean (SD)		30.33 (3.89)	30.98 (5.38)	$t = 0.704$	0.483
Gestational age (weeks), mean (SD)		28.46 (2.19)	27.85 (2.21)	$t = -1.408$	0.162
Birth weight (g), mean (SD)		1264.07 (374.15)	1159.05 (351.70)	$t = -1.493$	0.138
APGAR scores after 1 min, mean ranks		62.14	47.86	$U = 1029$	0.014
APGAR scores after 5 min, mean ranks		62.29	47.75	$U = 1022$	0.011
CPAP duration (days), mean ranks		47.8	59.47	$U = 1295$	0.055
Duration of caffeine treatment (days), mean ranks		46.03	60.78	$U = 1118$	0.015
Full EF achieved (days), mean ranks		46.57	60.39	$U = 1037$	0.022
Duration of hospitalisation (days), mean ranks		45.13	61.45	$U = 1061$	0.007
Maternal smoking during pregnancy (%)	Yes	50.0	50.0	$\chi^2 = 0.361$	0.548
	No	41.5	58.5		
Twins (%)	Yes	44.4	55.6	$\chi^2 = 0.108$	0.742
	No	41.3	58.7		
Glucocorticoids before delivery (%)	Yes	41.7	58.3	$\chi^2 = 0.133$	0.716
	No	45.8	54.2		

Table 4.2.3. Continued

Characteristics		Normal motor development (PDI $\geq$ 85)	Delay of motor development (PDI $\geq$ 70 and $<$ 85)	Criterion	p
Mode of delivery (%)	n/w	45.6	54.4	$\chi^2 = 0.451$	0.502
	s/c	39.2	60.8		
Gender (%)	Female	39.2	60.8	$\chi^2 = 0.451$	0.502
	Male	45.6	54.4		
RDS and surfactant treatment (%)	Yes	55.8	44.2	$\chi^2 = 0.11$	0.740
	No	58.9	41.1		
BPD (%)	Yes	21.7	78.3	$\chi^2 = 5197$	0.023
	No	48.2	51.8		
NEC (%)	Yes	33.3	66.7	$\chi^2 = 1082$	0.298
	No	45.2	54.8		
Late-onset sepsis (%)	Yes	47.6	52.4	$\chi^2 = 0.269$	0.604
	No	41.4	58.6		
PDA (%)	Yes	34.2	65.8	$\chi^2 = 1685$	0.194
	No	47.1	52.9		
Grade I IVH (%)	Yes	57.1	42.9	$\chi^2 = 0.648$	Fisher 0.456
	No	41.6	58.4		
Grade II IVH (%)	Yes	39.4	60.6	$\chi^2 = 0.199$	0.656
	No	44.0	56.0		
Grade III IVH (%)	Yes	25.0	75.0	$\chi^2 = 0.526$	Fisher 0.635
	No	43.3	56.7		
Unilateral haemorrhagic infarction (%)	Yes	0.0	100.0	$\chi^2 = 3082$	Fisher 0.135
	No	25.0	75.0		
PVL (%)	Yes	49.0	51.0	$\chi^2 = 1496$	0.221
	No	37.3	62.7		

CPAP – continuous positive airway pressure therapy, EF – enteral feeding, GK – glucocorticoids, PROM – premature rupture of membranes, RDS – respiratory distress syndrome, BPD – bronchopulmonary dysplasia, NEC – necrotising enterocolitis, PDA – patent ductus arteriosus, IVH – intraventricular haemorrhage, PVL – periventricular leukomalacia, n/w – natural way, s/c – Cesarean section surgery, PDI – psychomotor development index, SD – standard deviation, t – Student’s t-test, U – Mann–Whitney U criterion, χ^2 – chi-square test.

Findings. *The subjects diagnosed with delayed motor development at 12 months CA had lower APGAR scores after birth, achieved full enteral feeding at a later age and had longer duration of caffeine treatment and hospitalisation. BPD had a negative impact on the motor development of the newborns at 12 months CA.*

4.3. The significance of the bioelectrical brain activity in preterm newborns, measured using amplitude-integrated electroencephalography, for the cognitive and motor development characteristics of the study subjects at 12 months CA

To fulfil this objective of the study, an assessment was conducted to determine the prognostic value of bioelectrical brain activity for infant development within 12 months. This assessment was carried out separately for cognitive and motor development dimensions. Initially, the analysis was conducted by assessing brain activity as the sole predictor, independent of other clinical variables. Bioelectrical brain activity was assessed during the first month of the infant's life at approximately weekly intervals.

4.3.1. The relationship between the bioelectrical brain activity in the subjects during the neonatal period and their cognitive development at 12 months CA

After evaluating the relationship between the bioelectrical brain activity in the newborns during the first two weeks and their cognitive development at 12 months CA using amplitude-integrated electroencephalography, it was found that with each additional score in the newborns' total BEBA score, the probability of good cognitive development increased by 1.06–1.08 times; however, the associations did not reach statistical significance ($p > 0.05$). BEBA assessed later in the neonatal period (during the third to fourth week) was not significantly associated with delayed cognitive development (odds ratios close to 1.00; $p > 0.05$). The correlation between the total BEBA scores in the subjects and their psychomotor development at 12 months CA is reported in Table 4.3.1.1.

Table 4.3.1.1. *The total score of the bioelectrical brain activity in the newborns in the study, registered by aEEG, as a predictor of cognitive development of the infants at 12 months CA*

aEEG registration	Risk change			p
	1 score change		5 score change	
	OR	95% CI	OR	
Days 1–3	1.08	0.89–1.30	1.47	0.433
Days 6–8	1.08	0.92–1.27	1.47	0.341
Days 13–15	1.06	0.89–1.26	1.34	0.510
Days 20–22	0.99	0.81–1.22	0.95	0.926
Days 27–29	0.97	0.72–1.30	0.86	0.823

aEEG – amplitude-integrated electroencephalogram, OR – odds ratios, CI – confidence intervals.

The analysis of the correlations between the individual aEEG dimensions in the infants and their cognitive development showed that, during the first two weeks, the odds of good cognitive development were higher with each additional score for an individual dimension. The odds ratios (OR) for better developmental outcomes for the continuity dimension were 1.19–1.50; for the cyclicity dimension, 1.20–1.49; for the ALB, 1.07–1.28 and for the BWS, 1.18–1.49. A stronger prognostic potential was observed in the continuity and cyclicity dimensions during the first few days after birth, while the prognostic potential of the other dimensions was more pronounced on days 6 and 8 after birth. However, the correlations found were not statistically significant ($p > 0.05$).

In the later period, the dimensions of the aEEG in the subjects were not associated with motor development at 12 months CA ($p > 0.05$). However, starting from the third week after birth (days 20–22), some dimensions showed inverse relationships, meaning greater bioelectrical brain activity was associated with poorer cognitive development at 12 months CA, although these associations were also not statistically significant ($p > 0.05$). The detailed results of the correlations between the bioelectrical brain activity dimensions in the subjects and their cognitive development at 12 months CA are presented in Table 4.3.1.2.

Table 4.3.1.2. *The relationship between the bioelectrical brain activity in the newborns in the study, as assessed through individual aEEG dimensions, and their cognitive development within 12 months*

aEEG registration	Dimensions of aEEG	OR	95% CI	p
Days 1–3	Continuity	1.50	0.72–3.12	0.280
	Cyclicity	1.49	0.76–2.91	0.250
	ALB	1.07	0.57–2.02	0.827
	BWS and ALB	1.18	0.57–2.41	0.659
Days 6–8	Continuity	1.19	0.67–2.11	0.557
	Cyclicity	1.37	0.81–2.33	0.241
	ALB	1.28	0.71–2.30	0.412
	BWS and ALB	1.49	0.68–3.28	0.321
Days 13–15	Continuity	1.19	0.63–2.24	0.589
	Cyclicity	1.20	0.75–1.91	0.448
	ALB	1.26	0.57–2.79	0.567
	BWS and ALB	1.26	0.53–2.99	0.604
Days 20–22	Continuity	0.80	0.34–1.88	0.608
	Cyclicity	1.09	0.68–1.75	0.729
	ALB	0.77	0.25–2.31	0.636
	BWS and ALB	0.97	0.38–2.48	0.946
Days 27–29	Continuity	0.36	0.05–2.53	0.302
	Cyclicity	0.96	0.54–1.68	0.878
	ALB	0.81	0.09–7.33	0.851
	BWS and ALB	1.22	0.49–3.04	0.672

aEEG – amplitude-integrated electroencephalogram, ALB – amplitude of lower border, BWS – bandwidth span, OR – odds ratios, CI – confidence intervals.

Findings. *When considering BEBA as the sole predictor, it was found that the bioelectrical brain activity in the neonates had no prognostic value in predicting their cognitive development at 12 months CA.*

4.3.2. The relationship between the bioelectrical brain activity in the subjects during the neonatal period and their motor development at 12 months CA

After assessing the relationship between the bioelectrical brain activity in the newborns during the first week and their motor development at 12 months CA using aEEG, it was found that with each additional score in the newborns' total BEBA score, the odds of good motor development increased by a factor of 1.15–1.18 ($p < 0.05$). The calculated OR values for BEBA during the remaining three weeks were 1.02–1.10, but they were not statistically significant ($p > 0.05$). The relationship between BEBA in the subjects and their motor development at 12 months CA is presented in Table 4.3.2.1.

Table 4.3.2.1. *The total score of the bioelectrical brain activity in the newborns in the study, registered by aEEG, as a predictor of motor development of the infants at 12 months CA*

aEEG registration	Risk change			p
	1 score change		5 score change	
	OR	95% CI	OR	
Days 1–3	1.18	1.02–1.36	2.29	0.029
Days 6–8	1.15	1.01–1.31	2.01	0.039
Days 13–15	1.10	0.96–1.27	1.61	0.171
Days 20–22	1.02	0.87–1.19	1.10	0.817
Days 27–29	1.03	0.83–1.29	1.16	0.776

aEEG – amplitude-integrated electroencephalogram, OR – odds ratios, CI – confidence intervals.

The analysis of the relationship between the individual aEEG dimensions in newborns and their motor development at 12 months CA revealed that during the first week, with each additional score for an individual dimension, the odds of good motor development were statistically significantly higher. The odds ratios (OR) for better developmental outcomes for the continuity dimension were 1.6–2.1 ($p < 0.05$) and for the cyclicity dimension, 1.59–1.74 ($p < 0.05$). Greater prognostic value was observed on days 1–3 after birth.

At one week of age, a correlation between the BWS dimension and better motor development was found, with an OR value of 2.44 ($p < 0.05$).

In the context of the first three days, no correlation was observed between the BWS, ALB dimensions and motor development; however, prognostic potential was noted ($0.05 < p < 0.10$). In the later period, the aEEG dimensions

were not associated with motor development at 12 months CA. The detailed results of the correlations between the bioelectrical brain activity dimensions in the subjects and their motor development at 12 months CA are presented in Table 4.3.2.2.

Table 4.3.2.2. *The relationship between the bioelectrical brain activity in the newborns in the study, as assessed through individual aEEG dimensions, and their motor development within 12 months*

aEEG registration	Dimensions of aEEG	OR	95% CI	p
Days 1–3	Continuity	2.10	1.19–3.71	0.011
	Cyclicity	1.74	1.03–2.93	0.038
	ALB	1.57	0.94–2.62	0.084
	BWS and ALB	1.69	0.94–3.04	0.079
Days 6–8	Continuity	1.60	1.00–2.55	0.049
	Cyclicity	1.59	1.02–2.46	0.039
	ALB	1.37	0.85–2.21	0.202
	BWS and ALB	2.44	1.23–4.82	0.010
Days 13–15	Continuity	1.49	0.88–2.55	0.141
	Cyclicity	1.31	0.90–1.90	0.166
	ALB	1.33	0.69–2.55	0.399
	BWS and ALB	1.63	0.80–3.32	0.179
Days 20–22	Continuity	1.06	0.57–1.98	0.847
	Cyclicity	1.23	0.84–1.79	0.294
	ALB	0.79	0.37–1.71	0.555
	BWS and ALB	0.78	0.37–1.64	0.505
Days 27–29	Continuity	0.86	0.33–2.25	0.764
	Cyclicity	1.18	0.75–1.86	0.466
	ALB	0.99	0.21–4.65	0.988
	BWS and ALB	0.99	0.49–2.00	0.973

aEEG – amplitude-integrated electroencephalogram, ALB – amplitude of lower border, BWS – bandwidth span, OR – odds ratios, CI – confidence intervals.

Findings. *When considering BEBA as the sole predictor, it was found that the bioelectrical brain activity in the infants during the first week after birth had prognostic value for their motor development at 12 months CA. Continuity and cyclicity during the first three days of life and the dimension of the bandwidth span and the amplitude of the lower border at one week of age were significant predictors of motor development.*

4.4. The significance of the bioelectrical brain activity and clinical characteristics in preterm infants for neurodevelopmental characteristics of the subjects at 12 months CA

This study objective addressed the prognostic value of bioelectrical brain activity and clinical characteristics for the development of the newborns at 12 months CA. The assessment was carried out separately for cognitive and motor development. The aim was to assess how bioelectrical brain activity maintains its prognostic value while controlling for the statistical influence of clinical variables.

4.4.1. The impact of bioelectrical brain activity and clinical characteristics of premature infants on predicting the cognitive development of the subjects at 12 months CA

After assessing the role of BEBA and clinical characteristics in predicting cognitive development, it was found that, in the context of all four weeks, PDA was the strongest statistically significant predictor and reduced the odds of having normal development (OR 0.19–0.20). Meanwhile, BEBA and other clinical variables did not predict cognitive development ($p > 0.05$). The prognostic values of bioelectrical brain activity and clinical characteristics for the cognitive development of the subjects at 12 months CA are provided in Table 4.4.1.

Table 4.4.1. *The prognostic values of bioelectrical brain activity and clinical characteristics of the neonates in the study for their cognitive development at 12 months CA*

Variables	OR	95% CI	p
Total BEBA score (days 1–3)	1.13	0.82–1.56	0.449
Gestational age, weeks	0.74	0.42–1.27	0.271
Birth weight, g	1.00	1.00–1.00	0.570
Maternal smoking during pregnancy	0.47	0.11–2.03	0.312
Grade II IVH	0.46	0.16–1.37	0.164
Grade III IVH	0.17	0.01–3.04	0.231
PDA	0.19	0.04–0.87	0.032
Total BEBA score (days 6–8)	1.19	0.86–1.64	0.285
Gestational age, weeks	0.68	0.38–1.21	0.192
Birth weight, g	1.00	1.00–1.00	0.569
Maternal smoking during pregnancy	0.47	0.11–2.01	0.308

Table 4.4.1. Continued

Variables	OR	95% CI	p
Grade II IVH	0.49	0.17–1.46	0.199
Grade III IVH	0.19	0.01–3.16	0.249
PDA	0.19	0.04–0.87	0.032
Total BEBA score (days 13–15)	1.15	0.78–1.70	0.486
Gestational age, weeks	0.71	0.39–1.32	0.281
Birth weight, g	0.10	1.00–1.00	0.598
Maternal smoking during pregnancy	0.43	0.10–1.81	0.251
Grade II IVH	0.48	0.16–1.42	0.186
Grade III IVH	0.18	0.01–2.70	0.212
PDA	0.20	0.04–0.89	0.035
Total BEBA score (days 20–22)	1.00	0.67–1.46	0.961
Gestational age, weeks	0.83	0.47–1.46	0.509
Birth weight, g	1.00	1.00–1.00	0.647
Maternal smoking during pregnancy	0.44	0.10–1.88	0.268
Grade II IVH	0.47	0.16–1.40	0.175
Grade III IVH	0.16	0.01–2.69	0.205
PDA	0.19	0.04–0.90	0.036
Total BEBA score (days 27–29)	0.85	0.44–1.64	0.628
Gestational age, weeks	0.91	0.49–1.70	0.767
Birth weight, g	1.00	1.00–1.00	0.621
Maternal smoking during pregnancy	0.42	0.10–1.77	0.237
Grade II IVH	0.47	0.16–1.39	0.173
Grade III IVH	0.17	0.01–2.66	0.205
PDA	0.20	0.05–0.92	0.039

aEEG – amplitude-integrated electroencephalogram, IVH – intraventricular haemorrhage, PDA – patent ductus arteriosus, BEBA – bioelectrical brain activity, OR – odds ratios, CI – confidence intervals.

Findings. *After controlling for the statistical influence of clinical variables, it was found that the bioelectrical brain activity in the neonates had no prognostic value in predicting their cognitive development at 12 months CA. The newborns diagnosed with PDA were more likely to have delayed cognitive development at 12 months CA.*

4.4.2. The impact of the bioelectrical brain activity and clinical characteristics of premature infants on predicting the motor development of the subjects at 12 months CA

After assessing the role of BEBA and clinical characteristics in the newborns in predicting their motor development, it was found that, in the context of the first week, with each additional score in the newborns' total BEBA score, the probability of normal motor development was 1.31–1.34 ($p < 0.05$). In the context of the remaining three weeks, BEBA had no statistically significant prognostic value ($p > 0.05$).

In the context of the first and the fourth week, BPD was found to be a statistically significant predictor and reduced the odds of normal development (OR 0.22–0.24). In the context of the second and third weeks, BPD had no impact on the motor development; however, it had a prognostic potential ($p < 0.09$). BPD was found to be a stronger predictor compared to BEBA data.

Other clinical variables had no impact on the prediction of the motor development of the subjects at 12 months CA. The prognostic values of bioelectrical brain activity and clinical characteristics for the motor development of the subjects at 12 months CA are provided in Table 4.4.2.

Table 4.4.2. *The prognostic value of the bioelectrical brain activity and clinical characteristics of the neonates in the study for their motor development at 12 months CA*

Variables	OR	95% CI	p
Total BEBA score (days 1–3)	1.31	1.01–1.72	0.046
Gestational age, weeks	0.71	0.46–1.10	0.126
Birth weight, g	1.00	1.00–1.00	0.906
APGAR score after 1 min	0.98	0.77–1.26	0.880
BPD	0.23	0.06–0.91	0.036
IVH absent	1.06	0.45–2.48	0.893
PDA	0.84	0.27–2.63	0.766
Total BEBA score (days 6–8)	1.34	1.00–1.79	0.050
Gestational age, weeks	0.65	0.39–1.06	0.086
Birth weight, g	1.00	1.00–1.00	0.799
APGAR score after 1 min	1.00	0.78–1.27	0.971
BPD	0.22	0.06–0.87	0.030
IVH absent	1.04	0.44–2.43	0.934
PDA	0.87	0.28–2.73	0.805

Table 4.4.2. Continued

Variables	OR	95% CI	p
Total BEBA score (days 13–15)	1.04	0.78–1.38	0.809
Gestational age, weeks	0.87	0.55–1.37	0.550
Birth weight, g	1.00	1.00–1.00	0.654
APGAR score after 1 min	1.02	0.80–1.30	0.883
BPD	0.29	0.08–1.07	0.064
IVH absent	1.14	0.50–2.61	0.755
PDA	0.85	0.28–2.62	0.777
Total BEBA score (days 20–22)	0.76	0.56–1.05	0.092
Gestational age, weeks	1.15	0.73–1.81	0.559
Birth weight, g	1.00	1.00–1.00	0.540
APGAR score after 1 min	1.02	0.80–1.31	0.887
BPD	0.26	0.07–1.02	0.054
IVH absent	1.16	0.50–2.67	0.737
PDA	0.94	0.30–2.97	0.916
Total BEBA score (days 27–29)	0.69	0.45–1.06	0.093
Gestational age, weeks	1.18	0.73–1.91	0.498
Birth weight, g	1.00	1.00–1.00	0.747
APGAR score after 1 min	1.00	0.78–1.29	0.983
BPD	0.24	0.06–0.97	0.045
IVH absent	1.19	0.51–2.75	0.690
PDA	1.01	0.31–3.21	0.994

aEEG – amplitude-integrated electroencephalogram, BPD – bronchopulmonary dysplasia, IVH – intraventricular haemorrhage, PDA – patent ductus arteriosus, BEBA – bioelectrical brain activity, OR – odds ratios, CI – confidence intervals.

Findings. *After controlling for the statistical influence of clinical variables, the bioelectrical brain activity in the newborns in the first week after birth retained its prognostic value in predicting the motor development of the subjects at 12 months CA. However, BPD had a greater prognostic potential. The newborns with BPD were more likely to have delayed motor development at 12 months CA.*

STRENGTHS OF THE STUDY

Compared to previous studies, our study sample was relatively large. The sample of our study included newborns from 23 weeks of gestation. To the best of our knowledge, no study to date has evaluated the prognostic value of BEBA in newborns of such a low gestational age at 12 months CA using aEEG.

The amplitude-integrated electroencephalograms were analysed and assessed by the PhD candidate herself.

LIMITATIONS OF THE STUDY

Even though our study included newborns of the lowest gestational age, the sample size was small. Worldwide, including in our hospital, the number of such neonates is small.

The proportion of the newborns with delayed cognitive development was small, so the data might have been influenced by random factors.

CONCLUSIONS

1. The scores of the bioelectrical brain activity observed in the infants increased with gestational age, birth weight and postnatal age. Morbidities had a negative impact on the bioelectrical brain activity in the newborns. The neonates from multiple pregnancies showed better bioelectrical brain activity.
2. Bronchopulmonary dysplasia had a statistically significant adverse effect on the motor development of the infants at 12 months CA. No correlation was found between cognitive development and maternal factors, as well as the demographic and clinical characteristics of the subjects.
3. The bioelectrical brain activity observed in the first week after birth was found to be predictive of the motor development of the infants at 12 months CA but showed no correlation with their cognitive development.
4. After controlling for the statistical influence of clinical variables, the bioelectrical brain activity in the newborns retained its prognostic value in predicting the motor development of the newborns at 12 months CA; however, bronchopulmonary dysplasia was identified as a stronger predictor. No correlation was observed between cognitive development and bioelectrical brain activity, but a relationship was found with patent ductus arteriosus.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

Extremely preterm infants are the most vulnerable group in our population. Due to their marked immaturity, they are susceptible to complications and various morbidities. The bioelectrical brain activity in the first week after birth was found to have prognostic value in predicting motor development of the infants at 12 months CA. For those working in the Neonatal Intensive Care Unit, it is recommended to monitor the brain activity in these newborns in the early postnatal period using aEEG.

There is still a paucity of data for analysing the prognostic value of aEEG in predicting the development of neonates at 12 months CA. Larger sample size multicentre studies with longer follow-up periods would allow for a better analysis of the prognostic value of aEEG. The data obtained from such studies could potentially shed new light on the statistically insignificant BEBA indicators observed in our study for predicting cognitive development.

LITERATŪRA

1. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *The Lancet*. 2023 Oct;402(10409):1261–71.
2. Rogers EE, Hintz SR. Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Seminars in Perinatology*. 2016 Dec;40(8):497–509.
3. Survival of the Tiniest | NICHD – Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Available from: https://www.nichd.nih.gov/about/org/od/directors_corner/prev_updates/preterm-births-Feb2022
4. Natalucci G, Hagmann C, Bernet V, Bucher HU, Rousson V, Latal B. Impact of perinatal factors on continuous early monitoring of brain electrocortical activity in very preterm newborns by amplitude-integrated EEG. *Pediatr Res*. 2014 Jun;75(6):774–80.
5. Soubasi V, Mitsakis K, Nakas CT, Petridou S, Sarafidis K, Griva M, et al. The influence of extrauterine life on the aEEG maturation in normal preterm infants. *Early Human Development*. 2009 Dec;85(12):761–5.
6. Štuikienė K, Griesmaier E, Aldauskienė I, Vidmantė R, Šmigelskas K, Tamelienė R. Trends in amplitude-integrated electroencephalography in the smallest preterm neonates. *Children*. 2024 May 8;11(5):566.
7. Sisman J, Campbell DE, Brion LP. Amplitude-integrated EEG in preterm infants: maturation of background pattern and amplitude voltage with postmenstrual age and gestational age. *J Perinatol*. 2005 Jun 1;25(6):391–6.
8. Pickler RH, McGrath JM, Reyna BA, McCain N, Lewis M, Cone S, et al. A model of neurodevelopmental risk and protection for preterm infants. *Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. 2010 Oct;24(4):356–65.
9. Eryigit Madzwamuse S, Baumann N, Jaekel J, Bartmann P, Wolke D. Neuro-cognitive performance of very preterm or very low birth weight adults at 26 years. *Child Psychology Psychiatry*. 2015 Aug;56(8):857–64.
10. Wallois F, Routier L, Bourel-Ponchel E. Impact of prematurity on neurodevelopment. In: *Handbook of clinical neurology* [Internet]. Elsevier; 2020 [cited 2024 May 14]. p. 341–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444641502000265>
11. Orman A, Hakan N, Çağlar A, Aydin M, Department of Pediatrics-Neonatology, Firat University School of Medicine, Elazığ, Turkey. Cerebral function monitoring in neonatal intensive care units: Orman A, et al. Neonatal cerebral function monitoring. *International Journal of Neurology Research*. 2018;4(1):464–71.
12. Variane GFT, Magalhães M, Gasperine R, Alves HCBR, Scoppetta TLPD, Figueredo RDJG, et al. Early amplitude-integrated electroencephalography for monitoring neonates at high risk for brain injury. *Jornal de Pediatria*. 2017 Sep;93(5):460–6.
13. Magalhães LVS, Winckler MIB, Bragatti JA, Procianoy RS, Silveira RC. Early amplitude-integrated electroencephalogram as a predictor of brain injury in newborns with very low birth weight: a cohort study. *J Child Neurol*. 2018 Sep;33(10): 659–63.
14. Vesoulis ZA, Paul RA, Mitchell TJ, Wong C, Inder TE, Mathur AM. Normative amplitude-integrated EEG measures in preterm infants. *J Perinatol*. 2015 Jun;35(6): 428–33.
15. Soubasi V, Mitsakis K, Sarafidis K, Griva M, Nakas CT, Drossou V. Early abnormal amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) is associated with adverse short-term outcome in premature infants. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2012 Nov;16(6):625–30.

16. Bruns N, Dransfeld F, Hüning B, Hobrecht J, Storbeck T, Weiss C, et al. Comparison of two common aEEG classifications for the prediction of neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2017 Feb;176(2):163–71.
17. Griesmaier E, Enot DP, Bachmann M, Neubauer V, Hellström-Westas L, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. Systematic characterization of amplitude-integrated EEG signals for monitoring the preterm brain. *Pediatr Res*. 2013 Feb;73(2):226–35.
18. Scoppa A, Casani A, Cocca F, Coletta C, De Luca MG, Di Manso G, et al. aEEG in preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012 Oct; 25(sup4):131–2.
19. Griesmaier E, Burger C, Ralser E, Neubauer V, Kiechl-Kohlendorfer U. Amplitude-integrated electroencephalography shows mild delays in electrocortical activity in preterm infants born small for gestational age. *Acta Paediatrica* [Internet]. 2015 Jul [cited 2024 Jun 21];104(7). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.12967>
20. Klebermass K, Olischar M, Waldhoer T, Fuiko R, Pollak A, Weninger M. Amplitude-integrated EEG pattern predicts further outcome in preterm infants. *Pediatr Res*. 2011 Jul;70(1):102–8.
21. Ralser E, Neubauer V, Pupp-Peglow U, Kiechl-Kohlendorfer U, Griesmaier E. Amplitude-integrated electroencephalography can predict neurodevelopmental outcome at 12 months of corrected age in very preterm infants. *Acta Paediatrica*. 2017 Apr;106(4):594–600.
22. Song J, Xu F, Wang L, Gao L, Guo J, Xia L, et al. Early amplitude-integrated electroencephalography predicts brain injury and neurological outcome in very preterm infants. *Sci Rep*. 2015 Sep 8;5(1):13810.
23. Kidokoro H, Kubota T, Hayashi N, Hayakawa M, Takemoto K, Kato Y, et al. Absent cyclicity on aEEG within the first 24 h is associated with brain damage in preterm infants. *Neuropediatrics*. 2010 Dec;41(06):241–5.
24. Metwalli EM, Eyada IK, Abuelhamd WA, Seif HM, Hammad HSI, Shaheen YSA. Role of early postnatal aEEG and brain MRI in predicting neurodevelopmental outcome in preterm infants at the age of 1 year. *Egypt Pediatric Association Gaz*. 2024 Oct 25; 72(1):90.
25. Higienos institutas. Gimimų medicininių duomenų. 2022.
26. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet*. 2016 Dec;388(10063):3027–35.
27. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2022 Feb;6(2):106–15.
28. Zhu Z, Yuan L, Wang J, Li Q, Yang C, Gao X, et al. Mortality and morbidity of infants born extremely preterm at tertiary medical centers in china from 2010 to 2019. *JAMA Netw Open*. 2021 May 11;4(5):e219382.
29. Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal respiratory distress syndrome. *StatPearls – NCBI bookshelf*. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. 2023 July.
30. Flannery DD, Edwards EM, Puopolo KM, Horbar JD. Early-onset sepsis among very preterm infants. *Pediatrics*. 2021 Oct 1;148(4):e2021052456.

31. Klinger G, Reichman B, Norman M, Kusuda S, Battin M, Helenius K, et al. Late-onset sepsis among extremely preterm infants of 24–28 weeks gestation: an international comparison in 10 high-income countries. *Neonatology*. 2024 Jun 18;121(6):761–71.
32. el Manouni el Hassani S, Berkhout DJC, Niemarkt HJ, Mann S, de Boode WP, Cossey V, et al. Risk factors for late-onset sepsis in preterm infants: a multicenter case-control study. *Neonatology*. 2019;116(1):42–51.
33. Gillam-Krakauer M, Mahajan K. Patent ductus arteriosus. StatPearls – NCBI bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. 2023 August.
34. Deger J, Goethe EA, LoPresti MA, Lam S. Intraventricular hemorrhage in premature infants: a historical review. *World Neurosurgery*. 2021 Sep;153:21–5.
35. Abiramalatha T, Bandyopadhyay T, Ramaswamy VV, Shaik NB, Thanigainathan S, Pullattayil AK, et al. Risk factors for periventricular leukomalacia in preterm infants: a systematic review, meta-analysis, and GRADE-based assessment of certainty of evidence. *Pediatric Neurology*. 2021 Nov;124:51–71.
36. Bazacliu C, Neu J. Necrotizing enterocolitis: long term complications. *CPR*. 2019 Jul 22;15(2):115–24.
37. Homan TD, Nayak RP. Short- and long-term complications of bronchopulmonary dysplasia. *Respir Care*. 2021 Oct;66(10):1618–29.
38. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Survey of Ophthalmology*. 2018 Sep;63(5):618–37.
39. Keunen K, Counsell SJ, Benders MJNL. The emergence of functional architecture during early brain development. *NeuroImage*. 2017 Oct;160:2–14.
40. Dubois J, Dehaene-Lambertz G, Kulikova S, Poupon C, Hüppi PS, Hertz-Pannier L. The early development of brain white matter: a review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *Neuroscience*. 2014 Sep;276:48–71.
41. Ouyang M, Dubois J, Yu Q, Mukherjee P, Huang H. Delineation of early brain development from fetuses to infants with diffusion MRI and beyond. *NeuroImage*. 2019 Jan;185:836–50.
42. Silbereis JC, Pochareddy S, Zhu Y, Li M, Sestan N. The cellular and molecular landscapes of the developing human central nervous system. *Neuron*. 2016 Jan;89(2): 248–68.
43. Marín O. Developmental timing and critical windows for the treatment of psychiatric disorders. *Nat Med*. 2016 Nov;22(11):1229–38.
44. The IBIS Network, Hazlett HC, Gu H, Munsell BC, Kim SH, Styner M, et al. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature*. 2017 Feb;542(7641):348–51.
45. Tang L, Li Q, Xiao F, Gao Y, Zhang P, Cheng G, et al. Neurosonography: shaping the future of neuroprotection strategies in extremely preterm infants. *Heliyon*. 2024 Jun; 10(11):e31742.
46. Acta Paediatrica – 2011 – Neubauer – Feasibility of cerebral MRI in non-sedated preterm-born infants at term-equivalent age.pdf.
47. 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 Paediatrica*. 2013 May;102(5):492–7.
48. Hintz SR, Barnes PD, Bulas D, Slovis TL, Finer NN, Wrage LA, et al. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants. 2015;135(1).

49. Hou W, Tang PH, Agarwal P. The most useful cranial ultrasound predictor of neuro-developmental outcome at 2 years for preterm infants. *Clinical Radiology*. 2020 Apr; 75(4):278–86.
50. Campbell H, Check J, Kuban KCK, Leviton A, Joseph RM, Frazier JA, et al. Neonatal cranial ultrasound findings among infants born extremely preterm: associations with neurodevelopmental outcomes at 10 years of age. *The Journal of Pediatrics*. 2021 Oct;237:197-205.e4.
51. Afifi J, Richter L, Lee S, Shah P, Raghuram K, Thomas K, et al. Predictors of neurodevelopmental impairment in extreme preterm infants with unremarkable cranial ultrasound: a Canadian population based cohort. *Paediatrics & Child Health*, Vol. 29, No. S1 October 2024
52. Edwards AD, Redshaw ME, Kennea N, Rivero-Arias O, Gonzales-Cinca N, Nongena P, et al. Effect of MRI on preterm infants and their families: a randomised trial with nested diagnostic and economic evaluation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Jan;103(1):F15–21.
53. El-Dib M, Abend NS, Austin T, Boylan G, Chock V, Cilio MR, et al. Neuromonitoring in neonatal critical care part II: extremely premature infants and critically ill neonates. *Pediatr Res*. 2023 Jul;94(1):55–63.
54. El-Dib M, Abend NS, Austin T, Boylan G, Chock V, Cilio MR, et al. Neuromonitoring in neonatal critical care part I: neonatal encephalopathy and neonates with possible seizures. *Pediatr Res*. 2023 Jul;94(1):64–73.
55. Wikström S, Hansen Pupp I, Rosén I, Norman E, Fellman V, Ley D, Hellström-Westas L. Early single-channel aEEG EEG predicts outcome in very preterm infants. *Acta Pædiatrica* 2012 March 101; pp. 719–726.
56. Prior PF. EEG monitoring and evoked potentials in brain ischaemia. *British Journal of Anaesthesia*. 1985 Jan;57(1):63–81.
57. Prior PF, Maynard DE, Sheaff PC, Simpson BR, Strunin L, Weaver EJM, et al. Monitoring Cerebral Function: Clinical Experience with New Device for Continuous Recording of Electrical Activity of Brain. *BMJ*. 1971 Jun 26;2(5764):736–8.
58. Maynard D, Prior PF, Scott DF. Device for continuous monitoring of cerebral activity in resuscitated patients. *BMJ*. 1969 Nov 29;4(5682):545–6.
59. D E Maynard. EEG analysis using an analogue frequency analyser and a digital computer. 1967 Nov;(Electroencephalogr Clin Neurophysiol.):23(5):487.
60. Hellström-Westas L, De Vries LS, Rosén I, Inder T. Atlas of amplitude-integrated EEGs in the newborn. Second edition. London: Informa Healthcare; 2008. 187 p.
61. Olejniczak P. Neurophysiologic basis of EEG: *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2006 Jun;23(3):186–9.
62. Klem GH, Otto Lüders H, H.H. Jasper, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the International Federation of Clinical Physiology (EEG Suppl. 52). 1999 International Federation of Clinical Neurophysiology.
63. Gelžinienė G, Stankevičienė G, Zaveckienė K, Stonkutė-Gailienė R, Jurkevičienė G. Klinikinės elektroencefalografijos pagrindai. 2021.
64. Shah D, Mathur A. Amplitude-integrated EEG and the newborn infant. *CPR*. 2014 Apr 8;10(1):11–5.
65. Bruns N, Blumenthal S, Meyer I, Klose-Verschuur S, Felderhoff-Müser U, Müller H. Application of an amplitude-integrated EEG monitor (cerebral function monitor) to Neonates. *JoVE*. 2017 Sep 6;(127):55985.

66. DeLaGarza-Pineda O, Chang T. Amplitude-integrated EEG in the neonatal intensive care unit. In: Sansevere AJ, Harrar DB, editors. *Atlas of pediatric and neonatal ICU EEG* [Internet]. 1st ed. New York, NY: Springer Publishing Company; 2020 [cited 2024 Nov 27]. Available from: <http://connect.springerpub.com/lookup/doi/10.1891/9780826148674.0008>
67. Deshpande P, McNamara PJ, Hahn C, Shah PS, Guerguerian AM. A practical approach toward interpretation of amplitude integrated electroencephalography in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2022 Jun;181(6):2187–200.
68. Hart AR, Ponnusamy A, Pilling E, Alix JJP. Neonatal cerebral function monitoring – understanding the amplitude integrated EEG. *Paediatrics and Child Health*. 2017 Apr;27(4):187–95.
69. Hayakawa M, Okumura A, Hayakawa F, Watanabe K, Ohshiro M, Kato Y, et al. Background electroencephalographic (EEG) activities of very preterm infants born at less than 27 weeks gestation: a study on the degree of continuity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001 May 1;84(3):F163–7.
70. Deshpande P, Dirks J, Jain A, McNamara P.J, Hahn C, Shah P.S, Guerguerian A. Trends in cyclicality and amplitudes on amplitude-integrated electroencephalography. *Acta Paediatrica*. 2023 March;112:1213–1219.
71. Guo X, Geng Y, Zhang L, Niu S, Xue J. Early diagnosis of brain injury in premature infants based on amplitude-integrated EEG scoring system. Lv Z, editor. *Journal of Healthcare Engineering*. 2021 Mar 15;2021:1–10.
72. Yuan X, Kang W, Song J, Guo J, Guo L, Zhang R, et al. Prognostic value of amplitude-integrated EEG in neonates with high risk of neurological sequelae. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Feb;7(2):210–8.
73. Karpiński Ł, Mazela J. Amplitude-integrated electroencephalography use in preterm infants: current knowledge and applications. *NeoReviews*. 2015 Sep 1;16(9):e526–34.
74. Hellström-Westas L, Rosén I, De Vries LS, Greisen G. Amplitude-integrated EEG classification and interpretation in preterm and term infants. *NeoReviews*. 2006 Feb 1;7(2):e76–87.
75. Burdjalov VF, Baumgart S, Spitzer AR. Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. *Pediatrics*. 2003 Oct 1;112(4):855–61.
76. Olischar M, Klebermass K, Kuhle S, Hulek M, Kohlhauser C, Rücklinger E, et al. Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks' gestational age. *Pediatrics*. 2004 Jan 1; 113(1):e61–6.
77. Kuint J, Turgeman A, Torjman A, Maayan-Metzger A. Characteristics of amplitude-integrated electroencephalogram in premature infants. *J Child Neurol*. 2007 Mar; 22(3): 277–81.
78. Niemarkt HJ, Andriessen P, Peters CHL, Pasman JW, Blanco CE, Zimmermann LJ, et al. Quantitative analysis of amplitude-integrated electroencephalogram patterns in stable preterm infants, with normal neurological development at one year. *Neonatology*. 2010;97(2):175–82.
79. Cui H, Ding Y, Yu Y, Yang L. Changes of amplitude integration electroencephalogram (aEEG) in different maturity preterm infant. *Childs Nerv Syst*. 2013 Jul;29(7):1169–76.
80. Thorngate L, Foreman SW, Thomas KA. Quantification of neonatal amplitude-integrated EEG patterns. *Early Human Development*. 2013 Dec;89(12):931–7.
81. Han YM, Lee NR, Bae MH, Park KH, Lee YJ, Nam SO, et al. Establishing reference values for amplitude-integrated electroencephalography in preterms below 35 weeks of

- gestational age: a prospective observational cohort study. *TurkJPediatr.* 2016;58(6): 592.
82. Natalucci G, Leuchter RHV, Bucher HU, Latal B, Koller B, Hüppi PS, et al. Functional brain maturation assessed during early life correlates with anatomical brain maturation at term-equivalent age in preterm infants. *Pediatr Res.* 2013 Jul;74(1):68–74.
 83. Reda Y, Oshaiba ZF, Mansour EN, Nasr HM. Amplitude EEG changes in preterm infants at NICU of Al-Zahraa University Hospital. *OJPed.* 2021;11(03):450–9.
 84. Reynolds LC, Pineda RG, Mathur A, Vavasseur C, Shah DK, Liao S, et al. Cerebral maturation on amplitude-integrated electroencephalography and perinatal exposures in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2014 Mar;103(3):e96–100.
 85. Castro JSD, Leslie ATFS, Guinsburg R. Perinatal factors associated with amplitude-integrated electroencephalography abnormalities in preterm infants on the first day of life. *Jornal de Pediatria.* 2020 Sep;96(5):644–51.
 86. Jain P, Saini SS, Sahu JK, Madaan P, Sundaram V, Dutta S. Predictive ability of amplitude integrated electroencephalography for adverse outcomes in neonates with sepsis-associated encephalopathy: a cohort study. *Indian J Pediatr.* 2025 Jan;92(1): 73–5.
 87. Chen S, Xiao X, Lin S, Zhu J, Liang L, Zhu M, et al. Early aEEG can predict neurodevelopmental outcomes at 12 to 18 month of age in VLBWI with necrotizing enterocolitis: a cohort study. *BMC Pediatr.* 2021 Dec;21(1):582.
 88. Olischar M, Waldhör T, Berger A, Fuiko R, Weninger M, Klebermass-Schrehof K. Amplitude-integrated electroencephalography in male newborns 30 weeks of gestation. *Acta Paediatrica.* 2013 June; 102, pp. e443–e448.
 89. Griesmaier E, Santuari E, Edlinger E, Neubauer V, Waltner-Romen M, Kiechl-Kohlendorfer U. Differences in the maturation of amplitude-integrated EEG signals in male and female preterm infants. *Neonatology* 2014 Jan; 105:175–181.
 90. Sommers R, Tucker R, Laptook A. Amplitude-integrated EEG differences in premature infants with and without. *Acta Paediatrica* 2011 June; 100, pp. 1437–1441.
 91. Bruns N, Metze B, Bühner C, Felderhoff-Müser U, Hüsemann D. Electroocortical activity at 7 days of life is affected in extremely premature infants with patent ductus arteriosus. *Klin Padiatr.* 2015 Apr 14;227(05):264–8.
 92. Variante GFT, Chock VY, Netto A, Pietrobom RFR, Van Meurs KP. Simultaneous Near-infrared spectroscopy (NIRS) and amplitude-integrated electroencephalography (aEEG): dual use of brain monitoring techniques improves our understanding of physiology. *Front Pediatr.* 2020 Jan 21;7:560.
 93. Olischar M, Klebermass K, Waldhoer T, Pollak A, Weninger M. Background patterns and sleep-wake cycles on amplitude-integrated electroencephalography in preterms younger than 30 weeks gestational age with peri-/intraventricular haemorrhage. *Acta Paediatrica.* 2007 Dec;96(12):1743–50.
 94. Park KH, Kim YM, Lee YJ, Bae MH, Lee NR, Han YM, et al. Predictive value of an early amplitude-integrated electroencephalogram for short-term neurologic outcomes in preterm infants. *TurkJPediatr.* 2020;62(3):367.
 95. Mariam Ayed, Mustafa Mugloo M, Alyaseen M, Alumutairi H, Al Sawan R, Alnafsi A. Early aEEG background and sleep wake cycling for predicting brain injury and neurodevelopmental outcomes in preterm infants. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4544400> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4544400>
 96. El-Dib M, Massaro AN, Glass P, Aly H. Sleep wake cycling and neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2014 Jun;27(9):892–7.

97. Welch C, Helderman J, Williamson E, O'Shea TM. Brain wave maturation and neurodevelopmental outcome in extremely low gestational age neonates. *J Perinatol*. 2013 Nov;33(11):867–71.
98. Burger C, Hammerl M, Neubauer V, Pupp Peglow U, Kiechl-Kohlendorfer U, Griesmaier E. Early preterm infants with abnormal psychomotor neurodevelopmental outcome at age two show alterations in amplitude-integrated electroencephalography signals. *Early Human Development*. 2020 Feb;141:104935.
99. Richardson J, Goshen S, Meledin I, Golan A, Goldstein E, Shany E. Predictive value of early amplitude integrated EEG in extremely premature infants. *J Child Neurol*. 2020 Oct;35(11):737–43.
100. Hüning B, Storbeck T, Bruns N, Dransfeld F, Hobrecht J, Karpienski J, et al. Relationship between brain function (aEEG) and brain structure (MRI) and their predictive value for neurodevelopmental outcome of preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2018 Aug;177(8):1181–9.
101. El Ters NM, Vesoulis ZA, Liao SM, Smyser CD, Mathur AM. Term-equivalent functional brain maturational measures predict neurodevelopmental outcomes in premature infants. *Early Human Development*. 2018 Apr;119:68–72.
102. Wang X, Trabatti C, Weeke L, Dudink J, Swanenburg De Veye H, Eijssermans RMJC, et al. Early qualitative and quantitative amplitude-integrated electroencephalogram and raw electroencephalogram for predicting long-term neurodevelopmental outcomes in extremely preterm infants in the Netherlands: a 10-year cohort study. *The Lancet Digital Health*. 2023 Dec;5(12):e895–904.
103. Healthcare Engineering JO. Retracted: a birth cohort study of neurodevelopmental outcomes from birth to 2 years of age in preterm infants under 34 weeks of gestation. *Journal of Healthcare Engineering*. 2023 Jan;2023(1):9843648.
104. Song IG. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Clin Exp Pediatr*. 2023 Jul 1;66(7):281–7.
105. Mitha A, Chen R, Razaz N, Johansson S, Stephansson O, Altman M, et al. Neurological development in children born moderately or late preterm: national cohort study. *BMJ*. 2024 Jan 24;e075630.
106. Jain S, Patel P, Pandya N, Dave D, Deshpande T. Neurodevelopmental outcomes in preterm babies: a 12-month observational study. *Cureus [Internet]*. 2023 Oct 27 [cited 2024 May 14]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/168582-neurodevelopmental-outcomes-in-preterm-babies-a-12-month-observational-study>.
107. Sarda SP, Sarri G, Siffel C. Global prevalence of long-term neurodevelopmental impairment following extremely preterm birth: a systematic literature review. *J Int Med Res*. 2021 Jul;49(7):030006052110280.
108. Brydges CR, Landes JK, Reid CL, Campbell C, French N, Anderson M. Cognitive outcomes in children and adolescents born very preterm: a meta-analysis. *Develop Med Child Neuro*. 2018 May;60(5):452–68.
109. Davis BE, Leppert MO, German K, Lehmann CU, Adams-Chapman I, Council on Children with Disabilities, et al. Primary care framework to monitor preterm infants for neurodevelopmental outcomes in early childhood. *Pediatrics*. 2023 Jul 1;152(1):e2023062511.
110. Henderson L, Church PT, Banihani R. Follow-up care of the extremely preterm infant after discharge from the neonatal intensive care unit. *Paediatrics & Child Health*. 2022 Oct 3;27(6):359–64.
111. Kėvalas R ir bendr. *Pediatrija I dalis*. 312 p. UAB “Vitaie litera”; 2018.

112. Soares Reis J, Ayres Pereira I, Lira J, Silva J, Gonçalves M, Torres J, et al. Intraventricular hemorrhage in preterm infants: risk factors and neurodevelopmental outcomes. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 2023 Apr;12(1):e120118.
113. Shah V, Musrap N, Maharaj K, Afifi J, El-Naggar W, Kelly E, et al. Grading of intraventricular hemorrhage and neurodevelopment in preterm < 29 Weeks' GA in Canada. *Children*. 2022 Dec 12;9(12):1948.
114. Rees F, Callan C, Chadda K.R, Diviney J, Harnden F, Gardiner J, et al. Childhood outcomes after low-grade intraventricular haemorrhage a systematic. *Dev Med Child Neurol*. 2024;66:282–289.
115. De Vries LS, Eken P, Dubowitz LMS. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behavioural Brain Research*. 1992 Jul;49(1):1–6.
116. Song J, Yue Y, Sun H, Cheng P, Xu F, Li B, et al. Clinical characteristics and long-term neurodevelopmental outcomes of leukomalacia in preterm infants and term infants: a cohort study. *J Neurodevelop Disord*. 2023 Aug 7;15(1):24.
117. Gotardo JW, Volkmer NDFV, Stangler GP, Dornelles AD, Bohrer BBDA, Carvalho CG. Impact of peri-intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in the neurodevelopment of preterms: a systematic review and meta-analysis. Simeoni U, editor. *PLoS ONE*. 2019 Oct 10;14(10):e0223427.
118. Ahya K, Suryawanshi P. Neonatal periventricular leukomalacia: current perspectives. *RRN*. 2018 Jan;Volume 8:1–8.
119. Zhou Q, Ong M, Ye XY, Ting JY, Shah PS, Synnes A, et al. Long-term neurodevelopmental impairment among very preterm infants with sepsis, meningitis, and intraventricular hemorrhage. *Neonatology*. 2024;121(1):65–73.
120. Kartam M, Embaireeg A, Albalool S, Almesafer A, Hammoud M, Al-Hathal M, et al. Late-onset sepsis in preterm neonates is associated with higher risks of cerebellar hemorrhage and lower motor scores at three years of age. *Oman Med J*. 2022 Mar 22;37(2):e368–e368.
121. Mukhopadhyay S, Puopolo KM, Hansen NI, Lorch SA, DeMauro SB, Greenberg RG, et al. Neurodevelopmental outcomes following neonatal late-onset sepsis and blood culture-negative conditions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021 Sep;106(5):467–73.
122. Ong WJ, Seng JJB, Yap B, He G, Moochhala NA, Ng CL, et al. Impact of neonatal sepsis on neurocognitive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2024 Aug 7;24(1):505.
123. Shin SH, Kim EK, Kim SH, Kim HY, Kim HS. Head growth and neurodevelopment of preterm infants with surgical necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation. *Children*. 2021 Sep 23;8(10):833.
124. Martin CR, Dammann O, Allred EN, Patel S, O'Shea TM, Kuban KCK, et al. Neurodevelopment of extremely preterm infants who had necrotizing enterocolitis with or without late bacteremia. *The Journal of Pediatrics*. 2010 Nov;157(5):751-756.e1.
125. Wang Y, Liu S, Lu M, Huang T, Huang L. Neurodevelopmental outcomes of preterm with necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2024 Apr 30;183(8):3147–58.
126. Collins RT, Lyle RE, Rettiganti M, Gossett JM, Robbins JM, Casey PH. Long-term neurodevelopment of low-birthweight, preterm infants with patent ductus arteriosus. *The Journal of Pediatrics*. 2018 Dec;203:170-176.e1.
127. Altit G, Soledad B, Saeed S, Gorgos A, Beltempo M, Basso O, et al. Evaluation of the association between patent ductus arteriosus approach and neurodevelopment in

- extremely preterm infants [Internet]. 2023 [cited 2024 Dec 16]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-3406084/v1>
128. Wickremasinghe AC, Rogers EE, Piccuch RE, Johnson BC, Golden S, Moon-Grady AJ, et al. Neurodevelopmental outcomes following two different treatment approaches (early ligation and selective ligation) for patent ductus arteriosus. *The Journal of Pediatrics*. 2012 Dec;161(6):1065–72.
 129. Cervera SB, Saeed S, Luu TM, Gorgos A, Beltempo M, Claveau M, et al. Evaluation of the association between patent ductus arteriosus approach and neurodevelopment in extremely preterm infants. *J Perinatol*. 2024 Mar;44(3):388–95.
 130. Gudmundsdottir A, Broström L, Skiöld B, Källén K, Serenius F, Norman M, et al. The type and timing of patent ductus arteriosus treatment was associated with neurodevelopment when extremely preterm infants reached 6.5 years. *Acta Paediatrica*. 2021 Feb;110(2):510–20.
 131. Kikuchi N, Goto T, Katsumata N, Murakami Y, Shinohara T, Maebayashi Y, et al. Correlation between the closure time of patent ductus arteriosus in preterm infants and long-term neurodevelopmental outcome. *JCDD*. 2024 Jan 16;11(1):26.
 132. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants. An evidence-based approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Sep 15;200(6):751–9.
 133. Gallini F, Coppola M, De Rose DU, Maggio L, Arena R, Romano V, et al. Neurodevelopmental outcomes in very preterm infants: the role of severity of bronchopulmonary dysplasia. *Early Human Development*. 2021 Jan;152:105275.
 134. Choi EK, Shin SH, Kim EK, Kim HS. Developmental outcomes of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension at 18–24 months of corrected age. *BMC Pediatr*. 2019 Dec;19(1):26.
 135. Oluwole I, Tan JBC, DeSouza S, Hutchinson M, Leigh RM, Cha M, et al. The association between bronchopulmonary dysplasia grade and risks of adverse neurodevelopmental outcomes among preterm infants born at less than 30 weeks of gestation. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2023 Dec 31;36(1):2167074.
 136. Katz TA, Vliegenthart RJS, Aarnoudse-Moens CSH, Leemhuis AG, Beuger S, Blok GJ, et al. Severity of bronchopulmonary dysplasia and neurodevelopmental outcome at 2 and 5 years corrected age. *The Journal of Pediatrics*. 2022 Apr;243:40-46.e2.
 137. Donlon J, Bhat V, Hunter K, Kushnir A, Bhandari V. Impact of severity and age with variable definitions of bronchopulmonary dysplasia on neurodevelopmental outcomes. *Pediatr Res*. 2024 Oct;96(5):1243–50.
 138. DeMauro SB. Neurodevelopmental outcomes of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonology*. 2021 Nov;56(11):3509–17.
 139. Picciolini O, Squarza C, Fontana C, Gianni ML, Cortinovis I, Gangi S, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants at 24 months corrected age: a comparison between Griffiths and Bayley scales. *BMC Pediatr*. 2015 Dec;15(1):139.
 140. Yi YG, Sung IY, Yuk JS. Comparison of second and third editions of the Bayley scales in children with suspected developmental delay. *Ann Rehabil Med*. 2018;42(2):313.
 141. Nellis L, Gridley BE. Review of the Bayley scales of infant development – second edition. *Journal of School Psychology*. 1994 Jun;32(2):201–9.
 142. Bayley N. Bayley scales of infant development (2nd ed.). San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1993.

143. Anderson PJ, Luca CRD, Hutchinson E, Roberts G, Doyle LW. Underestimation of developmental delay by the new Bayley-III scale. *Arch pediatr adolesc med*. 2010; 164(4).
144. Anderson PJ, Burnett A. Assessing developmental delay in early childhood – concerns with the Bayley-III scales. *The Clinical Neuropsychologist*. 2017 Feb 17;31(2):371–81.
145. Silveira RC, Filipouski GR, Goldstein DJ, O'Shea TM, Procianoy RS. Agreement between Bayley scales second and third edition assessments of very low-birth-weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012 Nov 1;166(11):1075.
146. Reuner G, Fields AC, Wittke A, Löpprich M, Pietz J. Comparison of the developmental tests Bayley-III and Bayley-II in 7-month-old infants born preterm. *Eur J Pediatr*. 2013 Mar;172(3):393–400.
147. Steenis LJP, Verhoeven M, Hessen DJ, Van Baar AL. Performance of dutch children on the Bayley III: a comparison study of US and Dutch norms. De Smedt B, editor. *PLoS ONE*. 2015 Aug 12;10(8):e0132871.
148. Lowe JR, Erickson SJ, Schrader R, Duncan AF. Comparison of the Bayley II mental developmental index and the Bayley III cognitive scale: are we measuring the same thing? *Acta Paediatrica* [Internet]. 2012 Feb [cited 2024 Dec 9];101(2). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2011.02517.x>
149. Aylward GP, Zhu J. *The Bayley scales: clarification for clinicians and researchers*. 2019.
150. Balasundaram P, Avulakunta ID. Bayley scales of infant and toddler development. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. StatPearls Publishing; 2024 Jan.
151. Burstein J, Papile L, Burstein R. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: a prospective study with CT. *American Journal of Roentgenology*. 1979 Apr 1;132(4):631–5.
152. Meller CH, Carducci ME, Ceriani Cernadas JM, Otaño L. Preterm premature rupture of membranes. *Arch Argent Pediatr*. 2018 Aug 1;116(4):e575–e581. Available from: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2018/v116n4a21e.pdf>
153. This Committee Opinion was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice in collaboration with committee members El-Sayed Y, Borders A. E and the Society for Maternal–Fetal Medicine's liaison member Gyamfi-Bannerman C. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstetrics and Gynecology*. 2017 August;130(2).
154. Ekhuagere OA, Okonkwo IR, Batra M, Hedstrom AB. Respiratory distress syndrome management in resource limited settings—Current evidence and opportunities in 2022. *Front Pediatr*. 2022 Jul 29;10:961509.
155. Mohammad K, Scott JN, Leijser LM, Zein H, Afifi J, Piedboeuf B, et al. Consensus approach for standardizing the screening and classification of preterm brain injury diagnosed with cranial ultrasound: a canadian perspective. *Front Pediatr*. 2021 Mar 8;9:618236.
156. Govaert P, de Vries LS. *An Atlas of neonatal brain sonography*, 2nd edition. Vol. 400. August 2010.
157. Gelžinienė G, Stankevičienė G, Zaveckienė K, Stonkutė-Gailienė R, Jurkevičienė G. *Klinikinės elektroencefalografijos pagrindai*. 2021.
158. Vesoulis ZA, Paul RA, Mitchell TJ, Wong C, Inder TE, Mathur AM. Normative amplitude-integrated EEG measures in preterm infants. *J Perinatol*. 2015 Jun;35(6):428–33.
159. Hagberga H, Mallard C. Effect of inflammation on central nervous system development and vulnerability. *Current Opinion in Neurology* 2005, 18:117–123.

160. Pek JH, Yap BJ, Gan MY, Seethor STT, Greenberg R, Hornik CPV, et al. Neurocognitive impairment after neonatal sepsis: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020 Jun;10(6):e038816.
161. Apeksha Reddy P, Sreenivasulu H, Shokrolahi M, Muppalla SK, Abdilov N, Ramar R, et al. Navigating the complexities of intraventricular hemorrhage in preterm infants: an updated review. *Cureus* [Internet]. 2023 May 13 [cited 2025 Jan 29]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/150734-navigating-the-complexities-of-intraventricular-hemorrhage-in-preterm-infants-an-updated-review>
162. Chock VY, Bhombal S, Variane GFT, Van Meurs KP, Benitz WE. Ductus arteriosus and the preterm brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023 Mar;108(2):96–101.
163. Li F, Zhong C, Ouyang X, Zhao Q, Zhang L, Wang B. Developmental characteristics of early electroence. *Pediatrics and Neonatology* 64 (2023) 442-449.
164. Watkins PL, Dagle JM, Bell EF, Colaizy TT. Outcomes at 18 to 22 months of corrected age for infants born at 22 to 25 weeks of gestation in a center practicing active management. *The Journal of Pediatrics*. 2020 Feb;217:52-58.e1.
165. Wan T, Wing-tung Wong N, Wan-ye Tso W, Siu-chun Wong M. Survival and early neurodevelopmental outcomes in infants born at extreme prematurity in a tertiary neonatal centre in Hong Kong. *Global Pediatrics*. 2023 Sep;5:100073.
166. Salas AA, Li P, Parks K, Lal CV, Martin CR, Carlo WA. Early progressive feeding in extremely preterm infants: a randomized trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2018 Mar;107(3):365–70.
167. Bozkurt O, Alyamac Dizdar E, Bidev D, Sari FN, Uras N, Oguz SS. Prolonged minimal enteral nutrition versus early feeding advancements in preterm infants with birth weight ≤ 1250 g: a prospective randomized trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022 Jan 17;35(2):341–7.
168. Yoon SA, Lee MH, Chang YS. Impact of time to full enteral feeding on long-term neurodevelopment without mediating by postnatal growth failure in very-low-birth-weight-infants. *Sci Rep*. 2023 Feb 20;13(1):2990.
169. Kumar VHS, Lipshultz SE. Caffeine and Clinical Outcomes in Premature Neonates. *Children*. 2019 Oct 24;6(11):118.
170. Yang L, Yu X, Zhang Y, Liu N, Xue X, Fu J. Encephalopathy in Preterm Infants: Advances in Neuroprotection With Caffeine. *Front Pediatr*. 2021 Oct 1;9:724161.
171. Synnes A, Grunau RE. Neurodevelopmental outcomes after neonatal caffeine therapy. *Seminars in fetal and neonatal medicine*. 2020 Dec;25(6):101160.
172. Moschino L, Zivanovic S, Hartley C, Trevisanuto D, Baraldi E, Roehr CC. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020? *ERJ Open Res*. 2020 Jan;6(1):00330–2019.
173. Grelli KN, Keller RL, Rogers EE, Partridge JC, Xu D, Barkovich AJ, et al. Bronchopulmonary dysplasia precursors influence risk of white matter injury and adverse neurodevelopmental outcome in preterm infants. *PediatrRes*. 2021 September; 2(90): 359-365.

MOKSLINĖ VEIKLA

Straipsnių, kuriuose buvo paskelbti disertacijos tyrimų rezultatai, sąrašas.

1. **Štuikienė, K.**, Griesmaier, E., Aldauskienė, I., Garčinskienė, J., Paškauskė, M., Šmigelskas, K., Rimdeikienė, I., Marmienė, V., Tamelienė, R. (2024). The Predictive Value of Amplitude-Integrated Electroencephalography for the Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Newborns at 12 Months Corrected Age. *Children (Basel, Switzerland)*, 11(8), 1-13. <https://doi.org/10.3390/children11080979>
2. **Štuikienė, K.**, Griesmaier, E., Aldauskienė, I., Vidmantė, R., Šmigelskas, K., Tamelienė, R. (2024). Trends in Amplitude-Integrated Electroencephalography in the Smallest Preterm Neonates. *Children*, 11(5), 1-15. <https://doi.org/10.3390/children11050566>

Mokslinių konferencijų, kuriose buvo paskelbti disertacijos tyrimų rezultatai, sąrašas.

1. **Štuikienė, K.**, Vidmantė, R., Aldauskienė, I., Šmigelskas, K., Tamelienė, R. (2024). Effect of mode of delivery on electrocortical activity of premature infants. *Medicina: Abstracts of the International Scientific Conference on Medicine Organized Within the Frame of the 82nd International Scientific Conference of the University of Latvia [5 April 2024, Riga, Latvia] Editor-in-Chief Edgaras Stankevičius*, 60(Suppl. 1), 198–198. https://medicina.lsmuni.lt/wp-content/uploads/pdf/Abstracts_2024-1_Medicina.pdf [T1e] [M.kr.: M001]
2. **Štuikienė, K.**, Vidmantė, R., Aldauskienė, I., Šmigelskas, K., Tamelienė, R. (2023). Effect of patent ductus arteriosus to electrocortical activity of premature infants. *Congress of joint European Neonatal Societies (VjENS 2023)*. 19–23 of September, Rome, Italy.
3. **Štuikienė K.** „Neišnešiotų naujagimių integruotos amplitudės encefalografija“. Lietuvos neonatologijos asociacijos organizuota konferencija „Inovacijos neonatologijoje ir kiti aktualūs klausimai“, Vilnius, 2024 m. gegužės 31 d.

CURRICULUM VITAE

Name, Surname: Kristina Štuikienė
Address: Department of Neonatology, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos, Eivenių 2, LT-50161 Kaunas, Lithuania
E-mail: kristina.stuikiene@lsmu.lt

Work experience:

2013–current Neonatologist at the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos
2018–current Assistant, Department of Neonatology, Lithuanian University of Health Sciences

Education:

1999–2005 Master of Medicine, Kaunas Medical University
2005–2006 internship program, Kaunas Medical University
2006–2013 residency of paediatrics and Neonatology, Lithuanian University of Health Sciences
2020–2024 Lithuanian University of Health Sciences, PhD studies

Training:

- Practical training in the field of neonatal amplitude electroencephalography in Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria
- Basics of aEEG, online courses, Neonatal care academy
- aEEG – in premature infants, online courses, Neonatal care academy
- Webinars on neonatal brain, Technologies in Neonatal Neurology, online courses, UENPS
- aEEG beyond HIE, online courses, Neonatal care academy
- Practical training in the field of neonatal amplitude electroencephalography in Congress of joint European Neonatal Societies, Rome, Italy

Foreign languages:

English B2
Russian A2

PADĖKA

Didžiausia padėka visiems tyrime dalyvavusiems vaikučiams ir jų tėveliams.

Noriu padėkoti:

- prof. dr. Jūratei Buinauskienei už paskatinimą žengti šiuo sudėtingu mokslo keliu ir tikėjimą manimi;
- prof. dr. Rasai Tamelienei, mano doktorantūros darbo vadovei už profesionalią pagalbą, idėjas, nuolatinį drąšinimą ir psichologinį palaikymą;
- prof. dr. Elkei Griesmaier, mano doktorantūros darbo konsultantei, už suteiktas žinias amplitudinės elektroencefalografijos kelyje bei pagalbą analizuojant sudėtingus atvejus;
- prof. dr. Kastyčiui Šmigelskui už pagalbą atliekant statistinę darbo duomenų analizę ir kitokį žvilgsnį į neonatologiją;
- doc. dr. Ilonai Aldauskienei už konsultacijas ir pagalbą rengiant publikacijas;
- kineziterapeutei dr. Inesai Rimdeikienei, vaikų psichologei Vitalijai Marmienei bei draugei ir kolegei Reginai Vidmantei už pagalbą renkant duomenis ir malonų bendradarbiavimą;
- Jurgitai Garčinskienei ir Astai Bancevičienei už neurosonoskopinius matavimus šiame tyrime;
- visam Naujagimių intensyvios terapijos ir Naujagimių ligų skyriaus kolektyvui už pagalbą tyrimo metu ir supratingumą;
- doc. dr. Aušrelei Kudrevičienei, skaičiusiai rankraštį, už diskusijas, vertingas pastabas ir rekomendacijas.

Ypatinga padėka prof. habil. dr. Renaldui Jurkevičiui už sėkmingą finišą.

Noriu padėkoti savo šeimai ir artimiesiems už kantrybę ir tikėjimą manimi.

Draugėms už psichologinį palaikymą sunkiomis akimirkomis.

Ačiū visiems, kad buvote šioje kelionėje kartu su manimi.