

# Spektralna analiza elektroencefalograma i evociranih moždanih potencijala kod rizične djece

---

**Prpić, Igor**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**1998**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:188:684538>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-04**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



UDK 616-053.2:616.8(043)

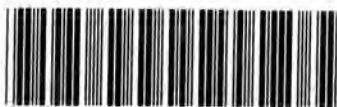
SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET

IGOR PRPIĆ

**SPEKTRALNA ANALIZA ELEKTROENCEFALOGRAMA I  
EVOCIRANIH MOŽDANIH POTENCIJALA  
KOD RIZIČNE DJECE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

SVEUČILIŠNA KNJIŽNICA  
RIJEKA



930040843

RIJEKA, 1998.

Ime i prezime	BOB FFFIC
Datum i mjesto rođenja	20. listopada 1962. Rijeka
Naziv fakulteta, odnosno organizacije za postdiplomski studij i datum završene nastave II i III stupnja	Medicinski fakultet Rijeka 1987. Medicinski fakultet Rijeka 1992.
Sadašnje zaposlenje	liječnik - pedijatar K.B.C. Rijeka

II PODACI O DISERTACIJI I MENTORIMA  
SPEKTRALNA ANALIZA ELEKTROENCEFALOGRA  
MA I EVOCIRANIH MOZDANIH POTENCIJALA  
KOD RIZIČNE DJECE

Naslov rada	
Broj stranica, slika, tabela, bibliografskih podataka	125 str., 23. tab., 29 sl. 201 ref.,
Ustanova i mjesto gdje je disertacija izrađena	K.B.C.-rijeka
Znanstvena disciplina	BIDMEDICINA i zdravstvo
Mentori	dr.sc. Ela Paučić-Kirinošić, ZS
Fakultet na kojem je disertacija obranjena	Medicinski fakultet u Rijeci

III OCJENA I OBRANA

Datum prijave teme	22. travnja 1993.
Datum predaje rada	13. travnja 1993.
Datum sjednice Vijeda na kojoj je rad prihvaćen	9. lipnja 1993.
Sastav povjerenstva koje disertaciju ocijenilo	prof.dr.sc.Mladen Križ, prof.dr. Juraj Sepčić, doc.dr.sc.Nina Bepićić i dr.sc. Ela Paučić-Kirinošić ZS
Datum obrane disertacije	24. lipnja 1993.
Sastav povjerenstva pred kojim je disertacija obranjena	I s t i
Datum promocije	

Rad je izrađen u Klinici i Katedri za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci.

Voditeljica rada: Dr. sci. Ela Paučić-Kirinčić, znanstveni suradnik

Rad sadrži 126 stranica, 28 slika, 23 tablice i 4 priloga.



*Ruka nad kolijevkom  
jest ona ruka  
koja vlada svijetom*

(W. S. Ross)

Ovaj rad ne bi mogao nastati da nije bilo prof. dr. sc. Mladena Križa, pokretača ideje i osnivača "Registra rizičnog i oštećenog djeteta", predstojnika Klinike za pedijatriju KBC Rijeka, moga učitelja i mentora "u sjeni", koji me uputio i poticao u istraživanju novih metoda i preispitivanju uvriježenih shvaćanja o značenju elektroencefalografije u kliničkom i znanstvenom radu. Dugujem mu iskrenu i trajnu zahvalnost.

Dr. sc. Eli Paučić-Kirinčić, voditeljici rada, zahvaljujem za kritičke i korisne savjete iz kliničkog i znanstvenog područja pedijatrijske neurologije.

Prim. mr. sc. Zlata Modrušan-Mozetič, nesebično mi je prenosila znanje i iskustvo stečeno dugogodišnjim radom s rizičnom djecom i vođenjem "Registra rizičnog i oštećenog djeteta". Ujedno me iskreno podržavala tijekom izrade disertacije. Dr. sc. Antun Sasso sudjelovao je sa mnom u usvajanju novih elektroencefalografskih tehnika. Psihološku obradu djece predano je provela i pri tome se posebno založila prof. Inge Vlašić-Cicvarić. Strpljenje i razumijevanje iskazale su tehničarke Neurofiziološkog laboratorija Klinike za pedijatriju KBC Rijeka, Marina Strika i Ružica Rakijašić. Predstojnik Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC Rijeka i njegovi suradnici omogućili su mi obradu računarski pohranjenih podataka Klinike i pridonijeli kvaliteti istraživanja.

Svima se najtoplije zahvaljujem.

## SAŽETAK

Cilj rada bio je utvrditi da li unutar maternični zastoje u rastu izravno utječe na neuromentalni razvoj djece u dobi do četiri godine te ispitati da li metodama kvantitativne elektroencefalografije (qEEG) i evociranih moždanih potencijala možemo utvrditi moguće poremećaje. Retrospektivno je odabrana skupina djece koja je rođena u Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC Rijeka, u terminu, (od 38 do uključujući 42 tjedna gestacije) kao nedostašćad (SGA djeca) bez bilo kojeg za sada poznatog prenatalnog činitelja rizika za unutar maternični zastoje u rastu. Prema normativnim vrijednostima vlastite populacije nedostašće je bilo definirano porođajnom masom nižom od 10 centile s obzirom na gestacijsku dob, spol i paritet majke. Restriktivnim kriterijima odabrana je kontrolna skupina djece koja se od ispitivane razlikovala po tome što nisu bila rođena kao SGA. U dobi kada navršavaju četvrtu godinu života, djeca su pozvana u Kliniku za pedijatriju "Kantrida" KBC-a Rijeka gdje je izvršen neurološki pregled, snimljen EEG-a, vidni evocirani potencijali (VEP) i provedeno psihološko testiranje. Retrospektivno prikupljeni podaci izravno su uspoređivani s izjavama roditelja u pratnji djeteta koji su, također, u cilju izbjegavanja mogućih utjecaja akutnih i/ili kroničnih bolesti te činitelja okoline na neuromentalni razvoj djeteta, ispunjavali posebno sastavljen upitnik. Upitnik je sastavljen u suradnji s kliničkim psihologom, s pitanjima koja su se odnosila na osnovne miljojake ranog neuromentalnog razvoja te društvenog i materijalnog okruženja djeteta. Na taj način (retrospektivno i povijesno-prospektivno) u odabiru ispitanika dobivene su dvije skupine djece koje su se razlikovale jedino po tome što su jednu sačinjavala djeca rođena kao nedostašćad nepoznata uzroka, a drugu djeca rođena kao zdrava donešena novorođenćad. Takvim pristupom su se mogući poremećaji u neuromentalnom razvoju mogli pripisati izravnom utjecaju unutar materničnog zastoja u rastu. Analizirano je 40 SGA djece i 20 djece iz kontrolne skupine. SGA djeca bila su u dobi od četiri godine statistički značajno niže tjelesne visine i mase od djece kontrolne skupine, kao što su bili i u novorođenačkoj dobi. U ostalim parametrima, dobi, spolu i društveno materijalnom okruženju, nije bilo statistički značajne razlike između skupina. Kliničkim pregledom nisu nađeni neurološki poremećaji kod ispitivane djece. Rezultati psihološkog testiranja SGA djece bili su primjereni dobi, no u usporedbi s kontrolnom skupinom statistički značajno nižih vrijednosti. To ukazuje da SGA djeca imaju u usporedbi sa svojim vršnjacima usporen neuromentalni razvoj te da unutar maternični zastoje u rastu izravno utječe na sazrijevanje središnjeg živčanog sustava (SŽS). Ispitujući da li se nađene razlike mogu utvrditi metodama qEEG-a primijenili smo metodu spektralne analize EEG-a. EEG je sniman u

budnosti, bez primjene aktivacijskih metoda, uz klasično postavljen 10-20 sustav elektroda, a kvantifikacija je provedena na najmanje tri epohe bez artefakta u dužini epohe od četiri sekunde aparatom Neuromapper, proizvođača Neuroscience Ltd. (12 bitna analogno/digitalna konverzija, uzorkovanje 256 Hz, razlučivanje frekvencija metodom "fast Fourier transformation" 0,125Hz). Spektralnom analizom EEG-a dokazano je da SGA djeca imaju statistički značajno veću ukupnu snagu spektra nego li djeca kontrolne skupine. U daljnjoj analizi određivana je snaga, amplituda i relativna snaga spektra u odvodima F8, T4, T6, O2, Fz, Cz, F7, T3, T5, O1, za svaki odvod u frekvencijama klasičnih moždanih ritmova : (delta= <4Hz; theta= 4Hz - <8Hz, alfa= 8Hz -13Hz, beta= >13Hz). Za frekvencije alfa ritma nije bilo statistički značajne razlike u amplitudi i snazi spektra. Za razliku od kontrolne skupine SGA djeca imala su statistički značajnu višu amplitudu spektra za frekvencije delta ritma u odvodima O2, O1, T5, Fz i Cz, te za frekvencije theta ritma u odvodima O2, T5 i O1. Rezultati analize snage spektra statistički su značajno bili veći kod SGA djece u frekvencijama delta ritma za odvođe O2, Fz, T5, O1, a za theta ritam u odvodima O2, T5, O1. Nije bilo statistički značajne razlike u relativnoj delta i theta snazi. Relativna alfa snaga bila je statistički značajno niža kod SGA djece u odvodima T6, O2, Fz, Cz, T5 i O1. Razlike u snazi i relativnoj snazi spektra dokazuju da je sazrijevanje SŽS u SGA djece usporeno u usporedbi sa zdravom djecom te zaključujemo da spektralna analiza EEG-a može poslužiti u otkrivanju promjena bioelektričke aktivnosti mozga uzrokovane unutar materničnim zastojem u rastu. Naši rezultati spektralne analize EEG-a upućuju na zakašnjelu i/ili usporenu mijelinizaciju u području retikularne formacije moždanog debla iz kojeg se generira alfa ritam kao izravna posljedica unutar materničnog zastoja u rastu. Pregledom literature (Medline 1966-1998) nismo pronašli da su rađena slična ispitivanja u dugoročnom praćenju neuromentalnog razvoja SGA djece. Poremećaji pažnje bili su pet puta više utvrđeni kod SGA djece nego li kod djece kontrolne skupine, no statističkom obradom nije dokazana značajna razlika, najvjerojatnije zbog manjeg broja ispitanika. Međutim, rezultati spektralne analize EEG-a (viša snaga i amplituda spektra za theta i delta frekvencije u odvodima O1, O2 i T5; snižena relativna alfa snaga u odvodima O1, O2) upućuju da bi spektralna analiza EEG-a mogla, kao objektivna dijagnostička metoda, poslužiti u otkrivanju poremećaja pažnje koji se češće javlja u SGA djece. Mjerenjem VEP u ispitivanih skupina nismo pronašli statistički značajnu razliku u dužini izmjerenih vidnih odgovora. VEP je mjereno s istim aparatom kojim je sniman EEG, aktivnu elektrodu činili su odvođi O1 i O2, a referentnu Cz. S obzirom na proturječnost rezultata mjerenja VEP-a kod SGA novorođenčadi, a bez njihova dugoročna praćanja, konačan zaključak o značanju VEP-a i njihovoj ulozi u

otkrivanju bioelektričnih aktivnosti mozga u SGA djece može pružiti samo prospektivna studija homogene skupine SGA djece. Analiza literature o dugoročnom praćenju i neuromentalnom razvoju SGA djece ukazala je da se premalo pozornosti posvećuje uzrocima unutarmaterničnog zastoja u rastu što dovodi do proturječnih izvješća ishoda SGA djece. Daljnja istraživanja su potrebna u otkrivanju patofizioloških mehanizama koja uzrokuju usporeno/zakašnjelo sazrijevanje SŽS kod djece sa unutarmaterničnim zastojem u rastu, a djeca rođena kao nedostašćad zahtijevaju dugoročno neuropsihološko praćenje i savjetovanje.



## SUMMARY

The aim of the study was to establish whether the intrauterine growth retardation (IUGR) has direct effect on neuromental development in children at age of four. Furthermore, we want to examine whether the quantitative electroencephalography (qEEG) techniques and brain evoked potential can be used in detection of possible central nervous system (CNS) alteration caused by IUGR. Term (38-42 week of gestation) small for gestational age children, (SGA) without any known prenatal risk factors for IUGR born at Department for gynaecology and obstetrics at KBC Rijeka were selected retrospectively. SGA infants were defined by birth weight less than 10. centile considering gestational age, sex and mother parity, using normative data from proper population. Control group of children were appropriate for gestational age infants, without any risk factors for altered neuromental development. At the age of four children were invited at the Department of paediatric KBC Rijeka when neurological exam and psychological testing were performed. At the same time EEG and visual evoked potentials (VEP) were registered. Retrospectively collected data were compared by parents statement, moreover, all parents filled specially prepared questionnaire to avoid possible socio-economic influence on child's neurodevelopment. Questionnaire were prepared by experienced psychologist and contained questions considering child's early psycho-motor development and socio-economic environment. In that way we were able to differentiate group of term SGA children with no known risk factor for IUGR and group of normal children which permit conclusions that any possible neurodevelopment differences could be attributed to direct effect of IUGR. There were 40 SGA children and 20 children in control group which exams and tests were compared using standard statistical methods. At the age of four height and weight of SGA children were still statistically significant lower than those of control group, as they were at the new-born period. There were no statistically significant differences in other (sex, age, socio-economic environment) parameters. All children had normal neurological exam. Psychological test showed that neuromental development of SGA children were adequate for their age, but statistically significantly lower than control group. These results proved that SGA children has delayed neuromental development comparing with their mates,

which is direct consequences of IUGR. Next step was to establish whether psychological differences, i.e. delayed maturation, has an effect on brain bioelectrical activities using qEEG methods. We performed EEG spectral analysis. EEG was recorded at awake state, without activation methods, electrode placement followed 10-20 international system. Computations were done on at least 3 artefact free epochs (epoch length four seconds) at Neuromapper instrument (Neuroscience Ltd, 12bits analogue/digital conversion, sampling rate 256 Hz, FFT resolution 0,125 Hz). Total power spectra for SGA children were statistically significant higher than control group, so we continued with analyses of power, amplitude and relative power spectra for F8, T4, O2, Fz, Cz, F7, T3, T5, O1 channels. The spectral parameters followed classical bands of brain activity: Delta- 0 - <4Hz, Theta - 4Hz - < 8Hz, Alpha - 8Hz - 13Hz; Beta - > 13 Hz. There were no statistically significant differences in alpha rhythm for amplitude and power spectra between groups. SGA children had statistically significant higher amplitude spectra than control group at delta rhythm in areas O2, O1, T5, Fz, Cz, for theta rhythm in areas O2, T5, O1. Power spectra analysis showed statistically significant higher data for SGA in areas O2, Fz, T5, O1 for delta rhythm, and areas O2, T5, O1 for theta rhythm. Relative delta and theta power between two groups of children showed no statistically significant differences. Relative alpha power were statistically significant lower in SGA children in areas T6, O2, Fz, Cz, O1. These results, differences in power and relative power spectra proved that CNS maturation in SGA children are delayed or decreased. Considering our results EEG spectral analysis is valuable method which helps discovering abnormal brain bioelectrical activity caused by IUGR. The results suggest delayed myelination at the brain stem reticular formation where the alpha rhythm is activated as direct consequences of IUGR. Searching the literature (Medline 1966-1988) considering long term neuromental development of SGA children we did not find similar investigations. Moreover, result of EEG spectral analysis (higher power and amplitude spectra for theta and delta rhythm in areas O1, O2 and T5; lower relative alpha power in areas O1, O2) suggest that this method can be used as additional diagnostic procedure in pre-school children with attention deficit, which are more prevalent in SGA children. Our results showed that attention deficit were noted five time more in SGA children than control group, which was not statistically significant,

probably because of small number of children. VEP was registered with the same instrument as EEG, active electrode were O1 and O2 and reference Cz. We did not find statistically significant differences in VEP between SGA and control group of children. Since the reports of VEP maturation in SGA new-borns are ambiguous and there were no results of their long term follow up, final conclusion could be drawn only after prospective study of VEP maturation at the homogenous group of SGA children. Reports of neuromental development of SGA infants beyond new-born period revealed many contradictories. Most investigations are performed on heterogeneous groups of SGA children and no attention was paid to aetiology of IUGR. Further researches needed to determine pathophysiological mechanism of delayed/decreased CNS maturation caused by IUGR and SGA infants need long term neuropsychological follow and advising.



# KAZALO

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1. 1. POVIJESNI PREGLED RAZVOJA KVANTITATIVNOG EEG-a</b> .....	2
<b>1. 2. ANALOGNO DIGITALNA KONVERZIJA EEG SIGNALA</b> .....	4
1. 2. 1. POJAČAVANJE (amplifikacija).....	6
1. 2. 2. UZORKOVANJE (sampling).....	7
1. 2. 3. MJERENJE - (kvantifikacija).....	9
1. 2. 4. RASČLANJIVANJE I REKONSTRUIRANJE DIGITALIZIRANOG EEG SIGNALA.....	11
<b>1. 3. TEHNIČKI PREDUVJETI REGISTRIRANJA I TUMAČENJE KVANTITATIVNIH EEG PODATAKA</b> .....	13
1. 3. 1. ODABIR ELEKTRODA I REFERENTNA ELEKTRODA.....	14
1. 3. 2. ODABIR DUŽINE I BROJA EPOHA.....	15
1. 3. 3. ARTEFAKTI I FILTERI.....	16
1. 3. 4. STATISTIČKA ANALIZA.....	17
<b>1. 4. TEHNIKE ANALIZE qEEG-a</b> .....	19
1. 4. 1. AKTIVACIJSKE METODE qEEG-a.....	19
1. 4. 2. METODE ANALIZE qEEG-a.....	20
1. 4. 2. 1. Analize u domeni vremena.....	22
1. 4. 2. 2. Analize u domeni frekvencija.....	22
1. 4. 2. 3. Prostorna domena i omjer koherencije (povezanosti).....	24
1. 4. 2. 4. Omjeri značajnosti (Significance scores).....	26
1. 4. 2. 5. Ostale analitičke tehnike.....	27
1. 4. 3. TEHNIKE PRIKAZA REZULTATA KVANTITATIVNOG EEG-a.....	29
1. 4. 3. 1. Crtovni oblik .....	30
1. 4. 3. 2. Prikaz rezultata u stupcima.....	32
1. 4. 3. 3. Topografske karte.....	32
1. 4. 3. 4. Kombinirane metode prikaza.....	34
<b>1. 5. NOVE TEHNIKE U ANALIZI MOŽDANIH ELEKTRIČNIH POTENCIJALA</b> ... 37	
1. 5. 1. TEORIJA KAOSA.....	37

<b>1. 6. KLINIČKA PRIMJENA KVANTITATIVNIH EEG TEHNIKA.....</b>	<b>39</b>
<b>1. 7. EVOCIRANI POTENCIJALI KORE MOZGA.....</b>	<b>42</b>
1. 7. 1. VIDNI EVOCIRANI POTENCIJALI (VEP).....	42
<b>1. 8. RIZIČNA DJECA I REGISTAR RIZIČNE DJECE.....</b>	<b>45</b>
1. 8. 1. NEDOSTAŠČAD .....	49
<b>2. VLASTITO ISTRAŽIVANJE.....</b>	<b>55</b>
<b>3. ISPITANICI I METODE.....</b>	<b>59</b>
3. 1. ISPITANICI I KONTROLNA SKUPINA.....	59
3. 2. METODE RADA.....	61
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>65</b>
4. 1. OPĆI REZULTATI .....	69
4. 2. PSIHOLOŠKOG TESTIRANJE.....	69
4. 3. SPEKTRALNA ANALIZA EEG-a.....	72
4.4. VIDNI EVOCIRANI POTENCIJALI.....	91
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>92</b>
<b>6. ZAKLJUČNI PREGLED.....</b>	<b>109</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>111</b>

## **PRILOZI**

Prilog 1. Klinička primjena vidnih evociranih potencijala u bolestima SŽS

Prilog 2. Činitelji i uzroci unutarmaterničnog zastoja u rastu ploda

Prilog 3. Preslika obrazaca za anamnezu Klinike za Ginekologiju i porodništvo  
KBC Rijeka

Prilog 4. Anketni upitnik

## **POPIS KRATICA**

## **ŽIVOTOPIS**

## 1. UVOD

Računala, tj. računarska revolucija zahvatila je sve oblike suvremenog života. Rijetko je koje zanimanje ili koja grana znanosti izostavljena i ostala nepromijenjena. Kompjuterizirana tomografija (CT), magnetska rezonancija (MR), pozitronska emisijska tomografija (PET) - sve metode dijagnostike ovisne o računalima - uvelike su izmijenile način razmišljanja u kliničkoj i bazičnoj neurologiji.

Međutim elektroencefalografija (EEG) kao metoda registriranja razlike električnih potencijala moždanog tkiva nije se mnogo izmijenila. Tradicionalni EEG zapis ostao je isti kao i prije 50 godina. Istina je da se danas koriste suvremeniji aparati, više kanala služi nam u odvodu EEG signala, produbljene su spoznaje o značenju određenih grafo-elementa, no u osnovi zapis EEG-a sličan je prvim zapisima prije pola stoljeća.

Klasični EEG bilježi moždanu aktivnost mjereći razlike električnih potencijala između različitih područja mekog oglavka<sup>78</sup>. Dobivene razlike uzrokovane su razlikom potencijala određenih populacija neurona koje neprestano mijenjaju faze te grafički prikazane u odnosu na vrijeme izgledaju poput sinusoidnih krivulja. Kliničko iskustvo korištenja EEG-a sakupljeno tijekom desetljeća, stalnost u metodi dobivanja EEG signala, omogućili su da te "sinusoide" shvatimo kao specifične "znakove" koji omogućuju njihovu kliničku primjenu, naročito u dijagnostici određenih poremećaja središnjeg živčanog sustava (SŽS)<sup>24</sup>. Stoga se klasična analiza EEG-a zasniva prvenstveno na iskustvu i "vidnom pamćenju", dakle po sistemu sličnosti - analogije.

Novina koja je uvedena računarskom tehnologijom jest mogućnost mjerenja, kvantifikacije, tj. numeričkog izražavanja bioelektričkih aktivnosti. Upravo u tome je računarska tehnologija unaprijedila pristup tumačenju i analizi EEG signala. Zbog toga i naziv kvantitativni EEG ili kvantitativna analiza EEG-a (qEEG) koja obuhvaća više različitih tehnika raščlanjivanja primarno registriranog EEG signala<sup>41</sup>. Takav pristup omogućuje registriranja EEG signala uz minimalne razlike, nove spoznaje o

genezi električnih moždanih potencijala te mogućnost mnogo sadržajnijeg EEG zapisa i pohranjivanje podataka za daljnje analize i usporedbe. Prije razvoja brzih i snažnih računala takav pristup je bio gotovo nemoguć, ili je pak zahtijevao izuzetno mnogo vremena pa su se tehnike analize EEG signala primjenjivale samo u istraživačke svrhe. Kvantitativni EEG daje podatke o moždanoj aktivnosti te se ne smije i ne može uspoređivati sa slikovnim metodama kao što su CT ili MR. Poznavanje tradicionalnog EEG-a osnovni je preduvjet za pravilno tumačenje i pravilan odabir za daljnju kvantitativnu analizu električnih moždanih potencijala.

## **1. 1. POVIJESNI PREGLED RAZVOJA KVANTITATIVNOG EEG-a**

Razvoj kvantitativnog EEG-a tekao je istovremeno s razvojem metoda registriranja električne moždane aktivnosti. Hans Berger, koji je prvi krajem dvadesetih godina ovog stoljeća učinio EEG zapis na čovjeku već tridesetih godina primjenjuje matematičku analizu (Fourirovi nizovi) u cilju dokazivanja razlike između EEG zapisa oboljelih i zdravih ispitanika.<sup>39,55</sup>

Četrdesetih godina Grey Walter primjenjuje elektromehanički stroj za automatsku analizu EEG signal. Radilo se o aparatu koji je bio u mogućnosti rasčlanjivati 10 sekundi EEG zapisa u 24 frekvencijske širine, između 0.5 i 24 Hz. Gotovo istovremeno japanski istraživač Motakova, izumitelj pojačivača signala za EEG, učinio je i prvi kartografski prikaz električne moždane aktivnosti.

Pedesetih godina grupa znanstvenika uspjela je prikazati prostorno-vremenski odnos električnih moždanih potencijala razlažući tradicionalni EEG zapis. Njihov aparat nazvan je toposkop, a takvi prikazi topografi (grčki: topos- mjesto; shapien-vidik). Primjena tih prvih aparata za automatsku analizu EEG-a omogućavala je prikaz frekvencija, faza i topografske podatke.

Veliki poticaj u razvoju kvantitativnog EEG-a bilo je uvođenje i prihvaćanje međunarodnog sustava odvoda elektroda, poznatog "10/20" rasporeda, te razvoj

elektronske i računarske tehnologije koji su omogućili usporedivost rezultata i automatsku analogno-digitalnu konverziju EEG signala.

Tako se od sredine šezdesetih godina uvodi matematički algoritam - Fast Fourier Transformation (FFT) - bez kojeg bi bilo nemoguće kvantificirati dobivene podatke. To je omogućilo razvoj topografije tj. njezin prelazak u kartografski prikaz električne aktivnosti mozga koji uz mjesto prikazuje i raspored električnih potencijala. Ta tehnika nazvana kartografija električne moždane aktivnosti (Brain Electrical Activity Mapping - BEAM) razvija se od sedamdesetih godina.<sup>45</sup>

Zahvaljujući suvremenijim računalima tj. njihovoj mogućnosti brze obrade velikog broja podataka, povećano zanimanje i razvoj metoda analize kvantitativnog EEG-a ubrzano započinje tek početkom osamdesetih godina. Korištenje metoda qEEG-a u rutinskim analizama približilo je metodu kliničarima te je učinilo prihvatljivom u svakodnevnom radu. Danas je, zahvaljujući napretku računarske tehnike, moguće animacijski prikazati vremenski razvoj električne moždane aktivnost.<sup>44,185</sup>

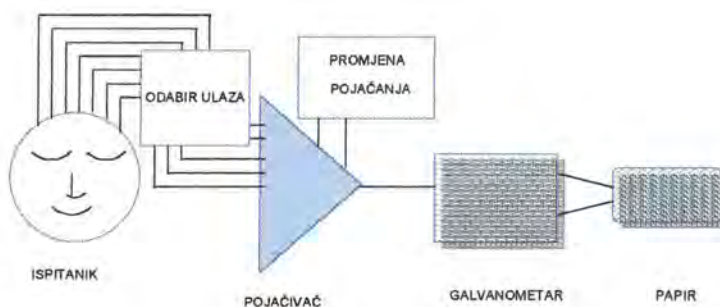
Unapređenjem tehnologije daljnji razvoj u kvantitativnoj analizi EEG-a usmjeren je ka razvoju metoda i načina prikaza dobivenih numeričkih podataka te kliničkom značenju dobivenih rezultata. Postoji više metoda primjenjivih za različita klinička stanja i za primjenu u istraživačkim projektima. Metode i postupci qEEG-a izloženi u uvodnim poglavljima skup su saznanja koja se nalaze u standardnim udžbenicima računarske obrade EEG-a - Frequency and Correlation Analysis, Matoušek, 1973, Computerized EEG Analysis, Dolce and Kunkel 1975, Rhythmic EEG activities and Cortical Functioning, Pfurtscheller 1980, Brain Ischemia: Quantitative EEG and Imaging techniques, Pfurtscheller 1984, Clinical applications of computer analysis of EEG and other neurophysiological signals, Lopes de Silva, 1986.



## 1. 2. ANALOGNO DIGITALNA KONVERZIJA EEG SIGNALA

Najjednostavniji sustav za dobivanje EEG signala sastoji se od pojačivača (amplifikatora), elektroda povezanih s pojačivačem i ispitanikom te galvanometra za ispis registriranih razlika električnih potencijala u odnosu na vrijeme, slika 1.

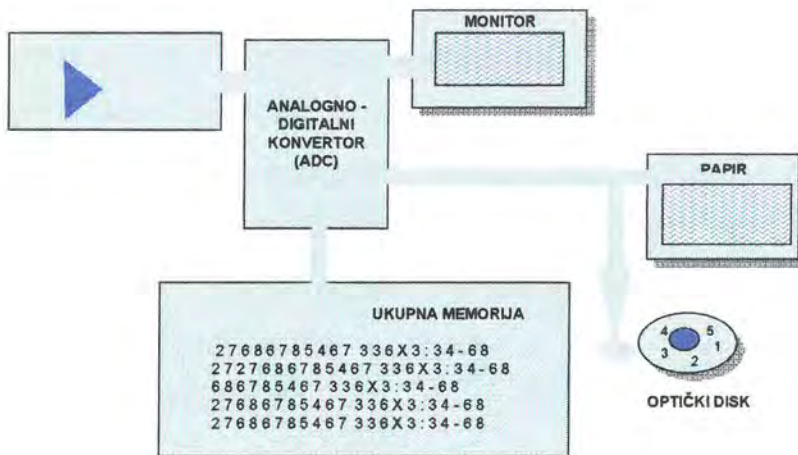
SLIKA 1. Shema klasičnog EEG aparata



Spajajući osam ili više takvih modela dobije se tradicionalni EEG aparat kojem se prema zahtjevima dodaju ostali funkcionalni dijelovi radi jednostavnijeg rukovanja (kombinacija ulaza, različite mogućnosti odabira odvoda, itd). Obilježja takvih sustava jesu da rade sa signalima u analognoj formi, a jedina mogućnost obrade takvog signala je u trenutku njegova registriranja kombinacijom ulaza, pojačivača ili različitim filtrima. Nakon što je signal registriran i zabilježen na papir, nikakva daljnja obrada nije moguća. Dakle, osnova svega jest da signal nije memoriziran.

Da bi se EEG signal mogao memorizirati i biti pogodan za računarsku obradu i daljnje korištenje, treba ga prevesti, konvertirati od analognog ka digitalnom, numeričkom zapisu, jedinom kojim se računalo može koristiti (slika 2).

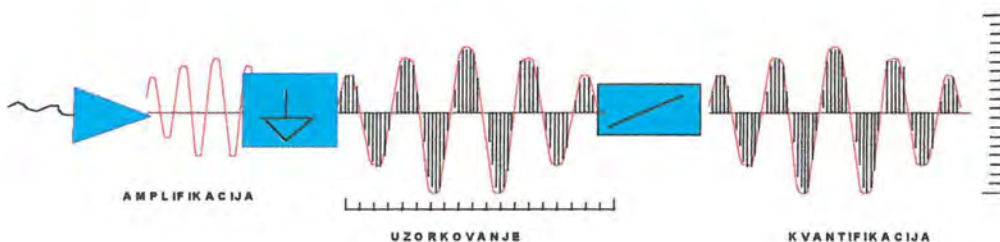
SLIKA 2. Shema digitalnog EEG aparata



Na slici 3 prikazani su osnovni postupci analogno - digitalne konverzije:

1. pojačavanje (amplifikacija)
2. uzorkovanje ("sampling")
3. mjerenje (kvantifikacija)

SLIKA 3. Shematski prikaz analogno-digitalne konverzije bioelektričnog signala



Navedeni postupci konverzije moraju jamčiti očuvanost svih informacija sadržanih u izvornom EEG signalu uz mogućnost konverzije u digitalni oblik s visokom točnošću. Da bi se to postiglo, moraju se poštivati određena pravila u svakom dijelu konverzije.

### 1. 2. 1. POJAČAVANJE (amplifikacija)

Razlike potencijala moždane aktivnosti registrirani s mekog oglavka mjere se u razini desetine mikrovolta, dok elektronski sustav može konvertirati signale samo jačine volta. Iz toga je jasno da je pojačavanje (amplifikacija) izvornog signala vrlo visoko, od 5000 do 100.000 puta. Stoga pojačavanje signala mora biti linearno, tj. imati istu vrijednost za bilo koju frekvenciju signala. Prema zakonima fizike to nije moguće pa se teži da pojačanje signala između određenih (graničnih) širina frekvencija tj. klasičnih moždanih ritmova koje se analiziraju (alfa, beta, theta i delta) bude konstantno između 0.5 i 70 Hz.

Uz pojačavanje primarni se EEG signal mora filtrirati te se iz određenih (u daljnjem tekstu objašnjenih) razloga u tom analognom signalu ne smiju naći frekvencije više od vrijednosti polovine frekvencije uzorkovanja.

Pri registraciji signala mora se paziti na dodir s kožom i pojavu otpora. Otpor se ne može izbjeći niti kod idealnih sustava no može se smanjiti dobrim spojem elektroda s kožom ispitanika te dobrom provodnjom do pojačivača. Prijem signala može se poboljšati izostavljanjem pojedinih elektroda ili registracijom u električki neutralnom prostoru (Fardey kavez). Otpor se mjeri prije svakog snimanja i po mogućnosti provjerava poslije snimanja a ne smije biti veći od 15 Ohma.

Sljedeći problem s kojim se treba suočiti jest odabir referentne elektrode. Uobičajeno se EEG registrira različito u odnosu na zajedničku elektrodu koja treba biti pogodno postavljena. Ta pogodnost ovisi o tehničkim zahtjevima ili zahtjevima planirane analize. Prednost je ako se registracija svih elektroda vrši u odnosu na jednu zajedničku elektrodu. Takvim načinom može se od izvornih podataka kasnije analizirati bilo koja bipolarna montaža neovisno o poziciji zajedničke elektrode. Postavljanje zajedničke elektrode ne utječe na kasniju analizu no ono je bitno u postupku pamćenja, memoriziranja izvornih, "sirovih" podataka.



Jačina pojačivača, granice frekvencijskih širina, frekvencija uzorkovanja i rezolucija konverzije uobičajeno su već unaprijed određeni u samom računarskom sustavu. Promjene tih parametara su moguće ovisno o planiranoj analizi.

## 1. 2. 2. UZORKOVANJE (sampling)

Uzorkovanje (sampling) predstavlja najosjetljiviji dio u procesu analogno-digitalne konverzije.

Analogni signal smatra se beskonačnim, neprekidnim u vremenu, a promjenjiv u svakom i najmanjem trenutku. Želeći ga izmjeriti, ne možemo zasigurno mjeriti njegovo cijelo vremensko trajanje jer bismo dobili beskonačan niz brojeva koji bi s obzirom na svoju beskonačnost bili neupotrebljivi. Stoga moramo izabrati maleni dio tih vrijednosti, mjereći, dakle, signal samo u određenim točkama zanemarujući sve među-vrijednosti, pretpostavljajući da se u tim točkama signal malo ili jedva mijenja.

Uzorkovanje se sastoji u mjerenju vrijednosti voltaže analognog signala samo u određenim točkama, u vremenskim trenucima jednako udaljenim među sobom, nazvani trenuci uzorkovanja (sampling rate) (slika 4).

SLIKA 4. Shematski prikaz digitalizacije izvornog EEG signala

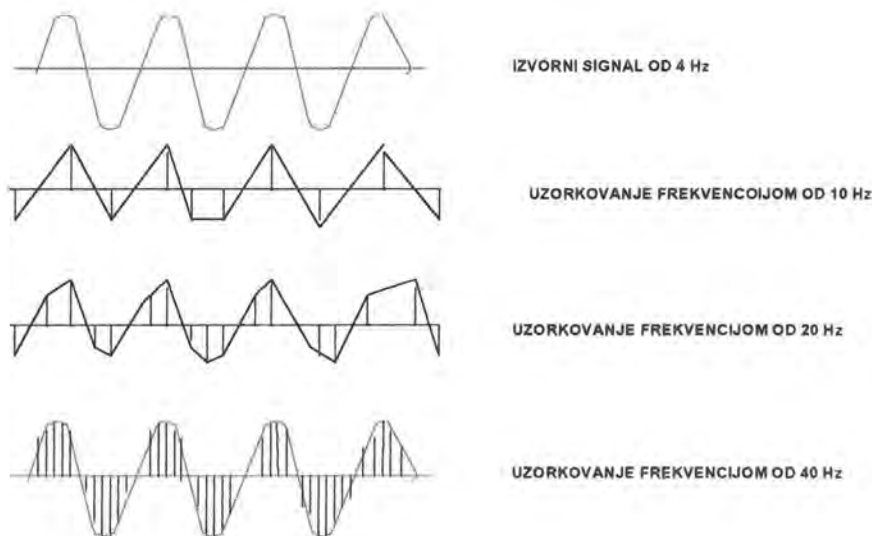


Voltaža signala u ostalim vremenskim razmacima u potpunosti je izostavljena. No, primjenjujući Shannonov teorem signal može biti ponovo točno rekonstruiran izračunavanjem svih prije izostavljenih točaka. Shannonov teorem jamči da signal koji će se uzorkovati ima određenu amplitudu  $B$  (tj. sastoji se samo od frekvencija od  $0$  do  $B$ ), a koji će se uzorkovati s frekvencijom uzorkovanja  $F_c$  koja je veća od  $2B$ . Tim postupkom moguća je ponovna konverzija svih informacija polazeći od izvornog signala ka uzorkovanom signalu. Da bi bilo moguće, ponovno kreiranja EEG krivulje moraju biti zadovoljene ove postavke:

1. signal mora imati određenu graničnu frekvenciju
2. frekvencija uzorkovanja mora biti dvostruko veća od granično odabrane frekvencije

Za EEG signal s maksimalnom frekvencijom od  $35$  Hz, frekvencija uzorkovanja veća od  $70$  Hz bila bi matematički ispravna, no uobičajeno se koristi frekvencija uzorkovanja od  $128$  Hz. Time EEG signal biva izmjeren u vremenskim razmacima manjim od stotinke sekunde (oko  $7.8$  ms) čime se dobije reprodukcija EEG aktivnosti s frekvencijom do  $60$  Hz (slika 5).

SLIKA 5. Digitalizacija EEG signala različitim frekvencijama uzorkovanja



Valja napomenuti da učinci eventualno nepravilne frekvencije uzorkovanja nisu uvijek lako prepoznatljivi i mogu zavesti u tumačenju zapisa. Ukoliko u elektronskom signalu postoje komponente s frekvencijom većom od određene granične frekvencije ili manjom od polovice vrijednosti frekvencije uzorkovanja, cijela konverzija je nepravilna te je pravilna reprodukcija i analiza dobivenog izvornog signala nemoguća. Stoga je veoma važno odabrati signal na način da se mogu s dovoljnom preciznošću rekonstruirati izvorne frekvencije.

### **1. 2. 3. MJERENJE (kvantifikacija)**

Uzorkovanje se može shvatiti i kao "nužno zlo" jer vrijednost koju smo dobili razlažući EEG signal predstavlja broj s beskonačnim nizom znamenki iza decimalnog zareza, tj. može poprimiti beskonačnu vrijednost i kao takva biti neupotrebljiva za matematičke operacije i računalo. Problem je kako smanjiti tu vrijednost mogućih beskonačnih brojeva u zajednicu konačnih brojeva upotrebljivih za daljnju analizu. Kvantifikacija signala sastoji se u pregrupiranju određenog broja mogućih mjera unutar određenog vremenskog razdoblja nakon čega može i mora uslijediti numeracija svih dobivenih razdoblja. U praksi se izvodi razlaganje amplituda tj. pridodavanje određene numeričke vrijednosti svim signalima sadržanih u određenom vremenskom razdoblju. Vremenska razdoblja se ograničavaju sa ciljem izbjegavanja dobivanja beskonačnog broja razdoblja te se samo dva krajnja razdoblja uzimaju u obzir; sve mjere više od granice maksimalno pozitivnog i sve mjere niže od granice minimalno negativnog. Te dvije granice nazivaju se prozori (windows) unutar kojih signal bude zapravo konvertiran. Signali za kvantifikaciju moraju unutar tih graničnih vrijednosti koja se naziva mjera maksimalne moguće konvertibilnosti signala (maximum signal convertibility).

Problem koji iz toga proizlazi jest preciznost koja se dobije nakon svođenja na srednju vrijednost, jer bilo koja moguća greška ne može se više ispraviti. Stoga moramo težiti da ta razdoblja, intervali budu što je moguće kraći, a broj takvih razdoblja što je moguće veći, da bi se na kraju dobio jedan dovoljno široki prozor.



Točnost koja se dobije određena je parametrom koji se naziva rezolucija konverzije, što nije ništa drugo nego li mjera dužine razdoblja, o kojem je govoreno. Za izračunavanje tog parametra treba poznavati, tj. odrediti mjeru maksimalne moguće konvertibilnosti te broj razdoblja u koji će se taj signal podijeliti. Parametar koji se tako dobije izražava se kao tzv. bitovi konverzije. U numeraciju razdoblja koristi se određen broj bitova, obično 8 ili 12 koji daju numerički raspon od 0 do 255 ili od 0 do 4095, tj. 256 ili 4096 mogućih razdoblja.

Rezolucija konverzije (izražena kao volt/bit) dobije se dakle odnosom između mjere maksimalne moguće konvertibilnosti signala izraženog u voltima i broja razdoblja. Sa signalom, mjerom maksimalne moguće preobrazbe od  $400 \mu\text{V}$  i konverzijom od 8 bita rezolucija će biti  $400/256 = 1.56 \mu\text{V/bit}$ . Drugim riječima sustav ne može razlučiti varijacije signala manje od tih vrijednosti.

Treba primijetiti da rezolucija konverzije ne ovisi samo i isključivo od broja korištenih bitova nego i od vrijednosti signala maksimalne moguće konvertibilnosti. Koristeći samo 8 bitova za konverziju (u cilju niske iskorištenosti memorije te potrebe za zadržavanjem numeričkih podataka) i povišenjem rezolucije sustava može se pribjeći korištenju signala maksimalne moguće preobrazbe razloženog na različite frekvencije.

Korištenje 12 bitova ima prednost jer daje bolju rezoluciju no uključuje okupiranje memorije dvostruko više nego korištenje 8 bitova uz okupiranje prostora magnetsko-optičkog diska te produžuje vrijeme analize signala. Takva analiza koristi se u određenim istraživačkim ispitivanjima rjeđe pri standardnoj kvantitativnoj analizi EEG-a.

## 1. 2. 4. RASČLANJIVANJE I REKONSTRUIRANJE DIGITALIZIRANOG EEG SIGNALA

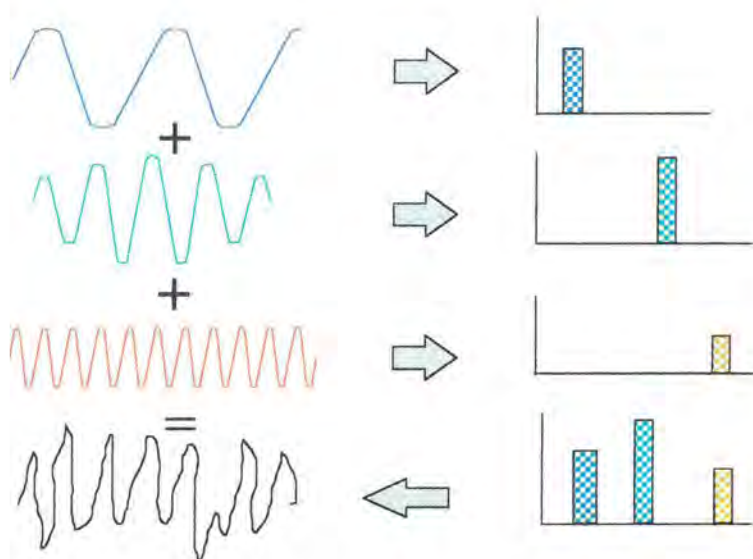
Bilo koji električni signal može biti razložen na svoje osnovne komponente, tj. u sinuse i kosinuse ili obrnuto, tj. sumiranjem različitih sinusa i kosinusa kao amplituda i faza možemo izvesti bilo koji signal.

Dakle, rekonstrukcijom bilo kojeg bioelektričnog signala započinje poznavanjem njegovih sastavnih frekvencija. To se može usporediti s načinom na koji ljudsko uho prepoznaje određenu boju zvuka. Zvuk je prema definiciji rezultat tlačnih valova koji imaju određenu frekvenciju (ukoliko se tlačni valovi prezentiraju u nepravilnim razdobljima, ne dobijemo zvuk nego šum). Zvukovi s istom frekvencijom, ali koji su nastaju npr. od različitih glazbenih instrumenta, ljudsko uho dobro prepoznaje jer može razlučiti boju zvuka. Različita boja zvuka se prepoznaje po različitoj morfologiji jedinstvenih zvučnih valova no u stvarnosti to je rezultat tlačnih sinusoidalnih valova koji se nadograđuju (superponiraju) na osnovni ritam, odnosno na najnižu frekvenciju osnovnog ritma. Samo određena najniža frekvencija zajednička je dvama zvukovima dok su ostale višestruke komponente, naravno uvijek sinusoidne morfologije, osnovnog ritma različite no usklađene - harmonične.

Ljudsko uho, poput računarskog sustavu za analizu EEG valova, analizira, rasčlanjuje frekvencije. Ono ne može raspoznati promjene tlakova koji su prisutni u kratkom vremenskom razdoblju, no u stanju je raspoznati s velikom točnošću različitu građu, morfologiju, valova istih frekvencija. Tako se i prigodom rekonstrukcije digitaliziranog EEG signala dobiva grafički zapis u potpunosti sličan izvornom upravo zbog idealne nadogradnje, supraponiranja na "osnovni" ritam sinusoidalnih oscilacija koje odgovaraju prepoznatim frekvencijama (slika 6).



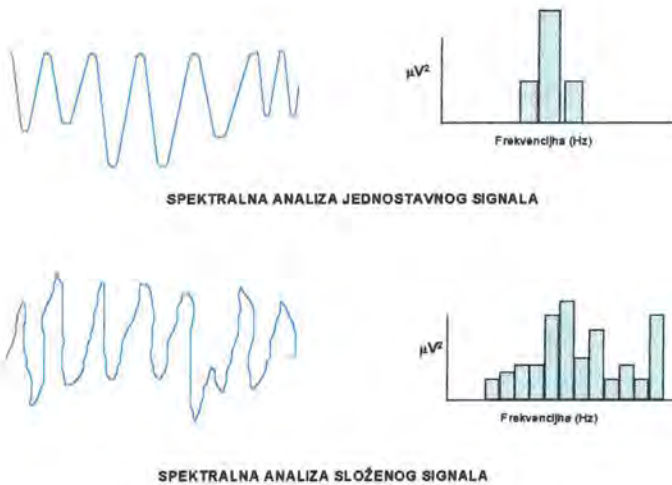
SLIKA 6. Shematski prikaz rekonstrukcije osnovnog EEG signala



Operacija rasčlanjivanja EEG signala na sastavne frekvencije nije moguća bez primjene teorija nizova po Fourieru.<sup>39,55</sup> Ta teorija jamči prije svega da rasčlanjivanje ima smisla tj. postaje realno i omogućuje daljnje izračunavanje. Rasčlanjeni signal ima sljedeću formulu:  $s(t) = \sum A_n \sin ( ft + \phi_n )$ . Da bismo dobili početni signal, moramo zbrojiti određeni broj sinusoida od frekvencije 1 Hz, 2Hz, 3 Hz i tako dalje. Valja paziti da su amplitude svake sinusoide promijenjene i izražene kao koeficijent  $A_n$  koji zahtijeva određen broj računskih operacija da bi se odredio. Osim koeficijenta amplitude, sinusoidi su određeni s fazama izraženim koeficijentom  $\phi_n$ . Računska operacija dvaju parametara izražava se algoritmom koji se naziva fast Fourier transformation (FFT).

Izračunati frekvenciju znači definirati vrijednosti za svaku njenu jedinicu. Frekvencija se izražava u Hz, a jakost električnog polja u mikrovoltima ( $\mu V$ ) ili mikrovoltima na kvadrat ( $\mu V^2$ ) ovisno da li se mjeri određena frekvencija ili frekvencijska širina tj. klasični moždani ritam.

SLIKA 7. Shematski prikaz rasčlanjivanja jednostavnog i složenog EEG signala



S obzirom da se svakom signalu može pridodati grafički prikaz koristeći se Fourierovim nizovima i obrnuto, analiza frekvencija (tj. rasčlanjivanje signala u osnovne komponente) samo je različiti način viđenja, prikaza EEG signala (slika 7). Svaki signal dakle ima dvije mogućnosti predstavljanja, prikazivanja, jedan u domeni vremena (klasični) i drugi u domeni frekvencija, manje uobičajen.

### 1. 3. TEHNIČKI PREDUVJETI REGISTRIRANJA I TUMAČENJE KVANTITATIVNIH EEG PODATKA

Registracija moždanih električkih potencijala za qEEG analizu predstavlja još uvijek niz nestandardiziranih postupaka. U kliničkom ispitivanju taj je problem uočljiviji i značajniji s obzirom na usporedbu rezultata i donošenje određenih zaključaka. Znanstvena literatura o tome je nedostatna, a mnogobrojne metodologije u izvođenja istraživanja otežavaju odluku o izboru optimalne tehnike i modela. Prijedlozi o standardizaciji tehnika nisu u potpunosti prihvaćeni. Često se iznose rezultati analize malog broja ispitanika bez mogućnosti usporedbe i provođenja statističkih proračuna s normalnim vrijednostima.

### 1. 3. 1. ODABIR ELEKTRODA I REFERENTNA ELEKTRODA

Broj elektroda pri registriranju EEG-a razlikuje se ovisno o različitim autorima. Uobičajeno se koristi 16 do 32 elektrode, dok poneki autori preporučuju čak 128 elektroda po ispitaniku.<sup>53</sup> Veliki broj elektroda može poboljšati prostornu analizu no nepraktičan je u rutinskom kliničkom radu. Snimanje manjim brojem elektroda (do 24) pak izaziva pitanja o njihovom najpogodnijem smještaju. Za sada se čini najprihvatljivijim primjena 19 elektroda smještenih po sustavu 10-20; uobičajenih 16 u temporalnim i parasagitalnim područjima, uz dodatne tri u mediosagitalnom području. Dodatne elektrode mogu se smjestiti u međuprostorima, nakon postavljanja po sustavu 10-20, ili u blizini uške ili očiju sa ciljem otkrivanja artefakta. Ne postoji konsenzus o broju primjenjivanih elektroda kao ni o njihovom smještaju.

Drugu nedoumicu i nepoznanicu registracije predstavlja referentna elektroda. To je i inače "slabija točka" u elektroencefalografiji, a ne nešto što je proizišlo iz suvremenih načina registriranja EEG-a. Pri analizi qEEG-a preporučeno je korištenje povezanih ključnih kosti ili ostalih mjesta izvan područja projekcije mozga (povezane mandibule, brada, uške, nos) kao mjesta referentne elektrode. Mnoge kvantitativne tehnike primjenjuju samo jednu referentnu elektrodu koja povezuje sve kanale. Optimalnog mjesta za referentnu elektrodu nema te se predlaže više rješenja.

Može se pri registriranju koristiti više različitih referentnih elektroda, te pri analizi dobivenih podataka naknadno odabrati najpovoljnije mjesta za referentnu elektrodu. Nadalje može se vršiti istovremeno registriranje s više potencijalnih mjesta kao referentne elektrode uz modifikaciju montaže elektroda. U daljnjoj analizi računalom se prikaže montaža samo s određenom referentnom elektrodom, izuzimajući ostale snimljene referentne elektrode te takvim načinom učinimo odabir najpovoljnijeg zapisa. Navedeni postupci nazivaju se rekonstrukcija elektroda, a jedini preduvjet im je izvrsna tehnička registracija zapisa.

Treći je postupak u rješavanju problema referentne elektrode registracija bez nje, tj. primjena bipolarne montaže kao u klasičnom EEG-u. Pri analizi frekvencija



dobivenih registracijom bipolarnih kanala rezultati se ipak moraju tumačiti drugačije. Bipolarnom tehnikom neke se promjene mogu bolje uočiti no neke se mogu i previdjeti. Bipolarna registracija može se izvesti koristeći računalo, kao što je već rečeno za rekonstrukciju elektroda.<sup>163</sup>

Na memoriziranom EEG zapisu, koristeći mogućnosti računala, možemo riješiti problem referentne elektrode primjenom postupka nazvanog "source-derivation".<sup>70</sup> Rezultati primjene tog postupka najbolji su pri registriranju s velikim brojem elektroda, ali se ne preporučuje prilikom standardnih montaža.

Računarske tehnike nisu riješile problem referentne elektrode, no ipak dozvoljavaju veće mogućnosti u manipuliranju registriranim podacima i rješavanju pojava uzrokovanih s mogućim aktivnim referentnim mjestom, ponajprije zbog mogućnosti različitog prikaza jednom memoriziranih EEG signala.

### **1. 3. 2. ODABIR DUŽINE I BROJA EPOHA**

Računala primaju podatke za daljnju kvantitativnu analizu u veoma malenim dijelovima nazvanim epohama ili okvirima (frames). Epohe predstavljaju ključne dijelove na koje se primjenjuju sve kvantifikacijske formule. Dužina epohe obično iznosi nekoliko sekundi (2, 4, ili 8 sekundi), iako poneki autori koriste epohe dužine 30 sekundi. U mnogim aparatima veći broj epoha se već unaprijed nadopunjuje i analizira tako da se rezultati osnivaju na zapisu EEG dužine od nekoliko minuta, prije nego li nekoliko sekundi samo jedne epohe.

Dužina epohe važna je iz više razloga. Glavni način otkrivanja i odbacivanja iz daljnje analize artefakta je izuzimanje epohe gdje su artefakti uočeni. Ukoliko je dužina epohe dugačka, npr. 30 sekundi, tada se i u slučaju kratkotrajnog artefakta od 1-2 sekunde cijela epoha mora izuzeti iz analize. Vrlo kratka epoha, npr. 1 sekunda, toliko je malena da se ne može učiniti pravilna analiza frekvencija, pogotovo kad niskih frekvencija. Dužina epohe mora biti dugačka najmanje onoliko kolika je dužina vala kod najviše registrirane frekvencije. To znači da se kod epohe

dužine 1 sekunde mogu otkriti samo frekvencije niže od 1 Hz, dok će ostale frekvencije biti neregistrirane. U suvremenim računalima moguće je samostalno podesiti dužinu epohe prema željenim ispitivanjima, obično od 1 do 30 sekundi.

Broj analiziranih epoha također je od veoma važan. Kod epoha dužine nekoliko sekundi mora se sakupiti nekoliko stotina epoha bez artefakta za bilo koju vrstu analize qEEG-a, dobivši tako ukupno 5-10 minuta EEG-a u stanju koje analiziramo. To omogućuje daljnji odabir najreprezentativnijih dijelova EEG-a za analizu.

Primjeran broj epoha, dužina epoha te odabir epoha koje će se analizirati nisu još uvijek jasno određeni. Rađeno je više teoretskih i praktičnih studija, no zaključak je da izbor ovisi ponajprije o cilju istraživanja.<sup>52,113</sup>

### **1. 3. 3. ARTEFAKTI I FILTERI**

Isključivanje artefakta osnova je za dobivanje realnih rezultata kvantitativne analize. Analiza frekvencija i kartografija električne moždane aktivnosti mogu biti posve posve drugačije i dati lažne rezultate ukoliko se prije analize ne otklone artefakti. Prethodna analiza osnovnog zapisa neobično je važna prije pristupanja bilo kojoj tehnici qEEG. Postoji više načina. Mnogo je radova objavljeno o otkrivanju artefakta, izbjegavanju i isključivanju artefakta uz naglašavanje važnosti tog postupka.<sup>89</sup>

Automatsko otkrivanje i isključivanje artefakta može se vršiti na više načina. Jedan pristup je u analizi EP kada se sve voltaže više od unaprijed određene smatraju artefaktima i automatski ih aparat ne registrira. Drugi način je ograničavanje registriranja samo do određene frekvencije, a određene se frekvencije ne registriraju.

Nadalje, uključivanje određenih filtra npr. za izbjegavanje mišićnih artefakta ili numeričko oduzimanje već registriranih podataka od dvaju odvoda (elektrookulogram i EEG) pri artefaktima koji se javljaju pri žmirkanju.

Pri analizi već registriranih podataka postoji mogućnost javljanja novih artefakta takvog tipa koji nisu postojali u klasičnom EEG-u. Jedan je tzv. centrifugalni koji se javlja pri proračunu razlika između desne i lijeve hemisfere. Prezentira se kao pomak promjena više prema periferno, a uzrokovan je širenjem signala od mediosagitalne linije prema lateralno. Druga mogućnost je lažno povišenje frekvencija spektra (leakage) ili proširenje frekvencijskih vršaka (smearing). Oba artefakta isključuju se primjenom specifičnih filtra (Hanning windows).

Izgled i pojavu artefakta opširno su razložili mnogi autori.<sup>101</sup> U praktičnom je radu najbolji način otkrivanja i izbjegavanja artefakta iskustvo u klasičnom EEG-u te iskustvo u računarskim metodama i tumačenju qEEG rezultata.

#### 1. 3. 4. STATISTIČKA ANALIZA

Postoje različite mogućnosti statističkih proračuna ili vrednovanja značajnosti razlika u dobivenim rezultatima.<sup>135</sup> U statističkom proračuna qEEG rezultata većina autora i nacionalnih udruženja za analizu EEG-a preporučuju korištenje Z-skora ili t-testa.

Najpoznatiji je i najčešće upotrebljavan tzv. Z-skor (omjer). Z-skor određenog parametra ukazuje u koliko standardnih devijacija dobiveni rezultat odstupa od normalne vrijednosti. Vrijednost Z-skora od 3 znači da ispitivana vrijednost prelazi 3 standardne devijacije od srednje normalne vrijednosti. Obično se smatra patološkim Z-skor viši od 2 ili 3. Proračun Z-skora izuzetno je koristan kada se uspoređuju vrijednosti jednog ispitanika s vrijednostima dobivenim u određenoj populaciji.

$$Z = \frac{\text{srednja vrijednost populacije u točki X} - \text{vrijednost ispitanika u točki X}}{\text{standardna devijacija}}$$

Najčešća je metoda usporedbe grupa t ili Student test. Dobiveni rezultati mogu se prikazati u obliku moždanih karata. Budući da se rezultati kvantitativne analize uvijek mogu izraziti u brojevima, moguća je primjena bilo kojeg statističkog proračuna, najčešće ANOVA ili MANOVA.

Postavka koja se odnosi na sve statističke proračune u biomedicinskim znanostima, a time i u kvantitativnoj analizi EEG-a, jest da bilo koja statistički dokazana razlika ne mora značiti i imati kliničku korelaciju. Korijen problema je dijelom u statističkim proračunima rezultata koji ne slijede Gausovu raspodjelu, a dijelom i u nedostatnoj samostalnosti rezultata dobivenih s različitih mjesta u mozgu.

Najslikovitiji je primjer proračun Z-omjera koji pretpostavlja da su dobiveni podaci u Gausovoj raspodjeli, što često nije tako. Da bi se to izbjeglo, moraju se primijeniti matematičke konverzije poput drugog korijena ili logaritma, što se često previdi. Ispitivanjem velikog broja istih podataka s više statističkih metoda (u raznim situacijama npr. otvorene ili zatvorene oči, različiti vidni ili slušni stimulusi), zaboravlja se da se svi ti rezultati dijelom međusobno preklapaju zbog veoma jednostavnog razloga; "ispreplitanje" električnih signala zbog blizine elektorda. Ukoliko je Z-omjer promijenjen samo na jednom području, to može ukazivati na artefakt ili tehnički problem jer pravi moždani poremećaji obično pokazuju promjene na više bliskih mjesta u glavi.

Samo nakon iscrpne analize registriranih podataka, zadovoljavanja tehničkih zahtjeva tj. primjene primjerene statističke metode i razumijevanja kliničke slike, samo tada mogu se i smiju tumačiti rezultati dobiveni kvantitativnom analizom EEG-a.

#### 1. 4. TEHNIKE ANALIZE qEEG-a

Postoje tri glavna područja zajednička u analizi kvantitativnog EEG-a. Ona se dijele na široke kategorije: 1) aktivacijskih metoda

2) analiza domena

3) metoda prikazivanja dobivenih rezultata.

Ta su područja neovisna, no međusobno su povezana te se mogu ispreplitati u različitim kombinacijama. Prigodom analize i tumačenja rezultata qEEG-a uvijek se mora uzeti u obzir što je prikazano u jednom od navedenih područja.

##### 1. 4. 1. AKTIVACIJSKE METODE qEEG-a

Metode aktivacije definirane su kao postupci pri registriranju bioelektričnih potencijala kojima je cilj pojačavanje normalne ili izazivanje abnormalne EEG aktivnosti. U klasičnom i u qEEG-u postoji više različitih načina izazivanja određenih podražaja (tablica 1).

TABLICA 1. Moguće aktivacijske metoda pri registriranju qEEG-a.

Bez podražaja

budan, pospan, uspavan

Trajni ili naizmjenični podražaj

stroboskop, tekst, glazba

Evocirani potencijali

stimulacija perifernog živca, šahovska ploča, zvučni signal ("klik")

Izvođenje zadanih radnji

čitanje, pamćenje, brojanje



Svjetlosna aktivacija može se koristiti uobičajenim načinom, kao i nizovi vidnih, slušnih ili somatskih podražaja. Dobiveni rezultati mogu biti mjereni u bilo kojem stanju svijesti: budan, pospan, otvorenih ili zatvorenih očiju, u spavanju itd. Svi podražaji mogu se izazivati intermitentno ili neprekidno tijekom snimanja. Pri snimanju evociranih potencijala podražaji se izazivaju i bilježe u točno određenom trenutku snimanja EEG-a. Da bi se odvojili potencijali izazvani određenim podražajem od spontanog EEG-a i ostale ne-moždane aktivnosti, obično se provodi uprosječivanje, usrednjavanje (averaging) više uzoraka snimljenih u trenutku izazvanog podražaja. EEG se također može snimati za vrijeme aktivnosti kao na primjer za čitanja, slušanja glazbe, te izvođenja matematičkih ili inih operacija pri analize viših mentalnih funkcija.<sup>45</sup>

Najčešće se ipak u kliničkom radu analizira qEEG-a registriran bez primjene aktivacijskih metoda, što je ekvivalentno klasičnom spontanom EEG zapisu.

#### **1. 4. 2. METODE ANALIZE qEEG-a**

Jednom registrirani i memorizirani EEG podaci mogu se analizirati raznovrsnim metodama, ovisno što se želi naglasiti ispitivanjem (tablica 2). Uobičajeno se analiziraju različite domene i omjeri (skorovi); vremenska domena, domena frekvencija i prostora, te izračunavaju različiti statistički omjeri (skorovi) uz složene matematičke proporcije. Iako se sve metode analize mogu izvršiti na istim registriranim podacima, primarno se ipak qEEG analizira samo jednom od navedenih metoda.

Bez obzira na analiziranu domenu, rasčlanjeni signal se prikazuje u grafičkom koordinatnom sustavu u kojemu domena predstavlja nezavisnu varijablu prikazanu duž horizontalne osi (X), a omjer ili mjera (skor) predstavlja zavisnu varijablu prikazanu na Y osi. U klasičnom EEG-u amplitude u  $\mu\text{V}$  predstavljaju zavisnu varijablu dok je domena vremena nezavisna varijabla.

Ukoliko se analiza provodi u domeni frekvencija, nezavisna varijabla su frekvencije u Hz prikazane na osi X kao uzastopni niz vrijednosti ili kao intervali frekvencija (obično u vrijednostima frekvencija klasičnih moždanih ritmova). Zavisna varijabla na ordinati može biti amplituda EEG signala za određenu frekvenciju (izražena u  $\mu\text{V}$ ) ili određen proračun opsega frekvencija izražen u  $\mu\text{V}^2$  što se naziva snaga spektra (spectral power). Područje frekvencija u kojima se izražava snaga spektra ili jakost spektra EEG signala naziva se prema klasičnim moždanim ritmovima.

TABLICA 2. Mogući izbor metoda analiza domena i omjera (skorova)

**DOMENA VREMENA**

**DOMENA FREKVENCIJA**

snaga ili amplituda, frekvencije u nizu ili u određenim moždanim ritmovima  
koeficijent varijacije

**DOMENA PROSTORA**

**KOHERENCIJA**

inter ili intrahemisferalna ili fazna

**OMJER (SKOR) SIGNIFIKANTNOSTI**

**PROPORCIJE - MEĐUSOBNI ODNOSI (RATIOS)**

relativna snaga  
proporcija određenih frekvencijskih širina - moždanih ritmova  
 $\log [x/(1-x)]$

**DESKRIPTORI INKLINACIJE (SLOPE DESCIRPTORS)**

**PERIOD, AMPLITUDA I ZERO-CROSSING ANALIZA**

**AUTOREGRESIVNI MODEL**

analiza spektralnih parametara

**DISKRIMINANTNA ANALIZA**

odnos (skor) mogućeg oboljenja

**KOMBINIRANE METODE**

kartografija električke moždane aktivnosti (BEAM)  
neurometrija

#### 1. 4. 2. 1. ANALIZE U DOMENI VREMENA

Domena vremena je uobičajeni način prikazivanja klasičnog EEG zapisa i evociranih potencijala. U takvom prikazu vrijeme je predstavljeno duž horizontalne osi dok je voltaža prikazana duž vertikalne osi. U vremenskoj domeni metode analize qEEG-a mogu se primijeniti pri raznim situacijama, npr. pri analizi epileptičkih šiljaka ili valova dobivenim registriranjem evociranih potencijala. Slijed analiza u domeni vremena može pomoći u utvrđivanju događaja koji se odvijaju u vremenu milisekunde i praćenje njihove promjenjivosti pri ponovnom javljanju.

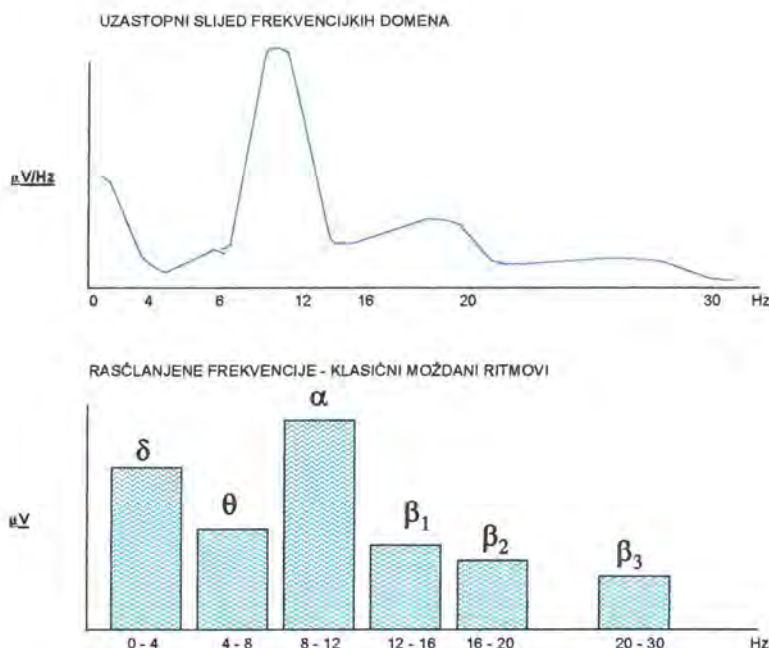
#### 1. 4. 2. 2. ANALIZE U DOMENI FREKVENCIJA

Domena frekvencija druga je mogućnost analize qEEG-a tj. osnovna alternativa domeni vremena. Pri toj analizi frekvencije su predstavljene duž kontinuirane horizontalne osi. Za mjeru frekvencija uobičajeno je i češće se koriste Hz, iako poneki autori još uvijek koriste cikl/sekundu. Rezultati se mogu prikazati sažeto u obliku određenih frekvencijskih širina tj. vrijednostima klasičnih moždanih ritmova - Delta, Theta, Beta i Alfa. Omjer - skor prikazan na vertikalnoj osi može biti izražen na više načina. Najjednostavniji način prikaza jakosti ili amplitude EEG aktivnosti u pojedinoj frekvencijskoj širini označava se  $\mu\text{V}$  (mikrovolt). Ukoliko je ta vrijednost prikazana duž kontinuirane osi frekvencija, obično se označava kao  $\mu\text{V}/\text{Hz}$  (mikrovolt/Herz). Kada je prikazana vrijednost njihov međusobni zbir - tj. kvadrat, dobije se mjera snage (power) EEG. Takav način izražavanja rezultata qEEG-a naziva se analiza snage spektra (power spectral analysis). Nasuprot tome, drugačiji način izražavanja - drugi korijen od snage - nazvan je amplituda ili jakost spektra.

Rezultati pri analizi snage spektra mjere se unutar moždanih ritmova (Alfa, Beta) i izražavaju kao  $\mu\text{V}^2$  (mikrovolt na kvadrat). Ukoliko se prikazuje frekvencija duž kontinuirane osi, način prikazivanja je  $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$  (mikrovolt na kvadrat/Herz) (slika 8).



SLIKA 8. Najčešći načini prikazivanja mjera frekvencija EEG-a. Kontinuirani podaci mogu biti rasčlanjeni u određene frekvencijske širine, obično klasične moždane ritmove. Zbog toga se i mijenja skala s  $\mu\text{V}/\text{Hz}$  u  $\mu\text{V}$  ili za snagu spektra s  $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$  u  $\mu\text{V}^2$ .



Analiza snage spektra popularna je zbog svoje podudarnosti s elektrotehničkim mjerenjima. Naime, snaga signala važna je u tehnici zbog svoje mogućnosti prijenosa energije i posljedično izazivanje određenih odgovora. Prednost analize snage spektra je u tome da je: a) uvijek izražena u realnim brojevima, b) ukupna snaga spektra neovisna od korištene metode mjerenja tj. bez obzira da li je dobivena vrijednost izvedena analizom u domeni vremena ili frekvencija.

Za razliku od snage spektra, amplituda spektra (drugi korijen od snage spektra) pogodniji je jer je dobivena vrijednost i prikaz proporcionalan amplitudama EEG-a viđenih pri klasičnom zapisu. Rezultati su izraženi u  $\mu\text{V}$  ili kao omjer  $\mu\text{V}/\text{Hz}$ . S obzirom na rečeno, amplituda spektra mnogo je bliža metoda analize qEEG-a liječnicima naviklim na klasični EEG zapis negoli analiza snaga spektra.

Analiza frekvencija može se primijeniti pri izražavanju rezultata dobivenih bilo kojim načinom aktivacijskih metoda. Rezultati dobiveni različitim podražajima mogu se

međusobno kombinirati; npr. analiza frekvencija prigodom vidne stimulacije može se izostaviti pri analizi podataka snimljenih bez podražaja.

Frekvencije klasičnih moždanih ritmova obično iznose 0 do 4 Hz za Delta ritam, 5 do 7 Hz za theta, 8 do 13 Hz za Alfa i 14 do 20 Hz za Beta ritam. Takva podjela frekvencija ne slijedi uvijek pri analizi qEEG-a. Umjesto vrijednosti 5 do 7 Hz za theta ritma on se često produžuje do frekvencije od 8 Hz (5 do 8 Hz). Također se često smatra početak beta ritma pri frekvencije od 12 Hz umjesto 14 Hz. Te promjene omogućuju razdiobu moždanih ritmova u intervalima od po 4 Hz (4, 8, 12 Hz). Beta ritam se često dijeli u podgrupe; Beta 1 od 12 do 16 Hz i Beta 2 od 16 do 20 Hz ponekad i do 30 Hz. Alfa ritam se obično rasčlanjuje u alfa 1 (8 do 10 Hz) i Alfa 2 (10 do 12 Hz). Prema dogovoru numeracija subgrupa izvršena je na takav način da viši sufiks subgrupe odgovara višoj frekvenciji. Bez obzira na dogovor, još uvijek postoji neslaganje u definiranju subgrupa moždanih ritmova, pogotovo beta ritma, na što treba paziti pri analizi.<sup>51</sup>

#### *1. 4. 2. 3. PROSTORNA DOMENA I OMJER KOHERENCIJE (POVEZANOSTI)*

Postoji više metoda za izravno mjerenje odnosa između signala registriranih na različitim mjestima kože glave. Sve te metode mogu se smatrati da pripadaju domeni prostora. Spram klasičnom EEG-u najbliža bi usporedba tih tehnika bila mjera i izgled šiljaka, na primjer strmi i uski šiljak ili plitki i široki šiljak. Linearna udaljenost na skalpu u odnosu na registrirane šiljke može se izmjeriti prostornom konstantom koja se različito definira, a izražava se u centimetrima. Za fenomen poput šiljka najpogodnija definicija prostorne konstante je ona udaljenost na kojoj amplituda šiljka padne na 37% ( $1/e$ ) od svoje maksimalno zabilježene vrijednosti. Takva definicija sukladna je definiciji vremenske konstante korištene u tradicionalnom EEG-u. Prostorna mjerenja pomažu u određivanju prolaznih fenomena, kao npr. površno generirani šiljak.

Koherencija se često koristi, a predstavlja prostorni omjer (skor). Njome se mjeri tendencija istodobnog (sinhroniziranog) porasta ili pada EEG signala na dva

odvojena no točno određena mjesta. Vrijednost koherencije izražava se u stupnjevima od +1 (što znači identičan oblik valova) do 0 što ukazuje na potpuno različiti oblik valova. Taj omjer međusobne podudarnosti može se prikazati za svaku točku duž kontinuiranog spektra frekvencija ili kao prosjek unutar određenih moždanih ritmova.

Gevins i sur. koristili su tehniku koherencije pri istraživanju funkcionalnih odnosa između moždanih polutki te uočili visoku podudarnost između pažnje i točnosti izvedenih radnji.<sup>53</sup> Koherencijom se ponekad mjere samo odnosi između homolognih mjesta na hemisferama što se naziva interhemisferalna koherencija. Taj jednostavan pristup već se uobičajeno nalazi kao standardna tehnika uklopljena u računski sustav za kvantitativnu analizu EEG-a.

Ukoliko je vrijednost koherencije iznad 0, sljedeća metoda može se odrediti faza signala koherencije. Faza je mjera zastoja, pauza između dva mjesta koja se uspoređuju. Ukoliko je EEG signal između dva mjerena mjesta jednak, fazna razlika između njih je 0 stupnjeva. Razlika faze od 180 stupnjeva označava identičan signal no suprotnog polariteta. Ukoliko EEG signali imaju određeni pomak, fazna razlika bit će određenog srednjeg stupnja. Svaki moždani ritam ima svoju određenu faznu razliku tj. može se izraziti kao prosjek svih moždanih ritmova.

Osim epileptičkih šiljaka i ostali grafo elementi EEG signala mogu se mjeriti u domeni prostora. Prostorni gradijent Alfa aktivnosti može biti kvantificiran u obliku prostorne, površinske konstante (space constant). Mnogo složenijim tehnikama može se odrediti koherencija prostorne konstante za svaki moždani ritam za područje cijeloga mozga. Ukoliko je vrijednost koherencije visoka za veća područja mozga mogu se unutar tih prostora određivati fazni odnosi.

#### 1. 4. 2. 4. OMJERI ZNAČAJNOSTI (*Significance scores*)

U analizi qEEG-a preporučuju se i koriste različiti omjeri. Najjednostavniji je omjer (odnos) između različitih frekvencija klasičnih moždanih ritmova, npr. theta/beta. Ponekad se koriste i omjeri između skupina moždanih ritmova kao npr.  $(\alpha + \beta) / (\delta / \theta)$ .

Najčešće korišteni omjer je između određenog moždanog ritma i zbroja svih ostalih moždanih ritmova. Pri analizi snage spektra taj se omjer naziva relativna snaga moždanog ritma tj. određene frekvencijske širine, npr. relativna theta snaga. Drugi popularni omjer je onaj između relativne snage određenog moždanog ritma i zbroja ostalih moždanih ritmova izuzimajući ritam korišten u brojniku omjera. Takav način analize qEEG-a nema određeno ime no označava se kao  $x/(1-x)$  transformacija. Spomenuta analiza povoljna je zbog toga što logaritam dobivenih rezultata ima Gausovu raspodjelu. U usporedbi s mjerom apsolutne snage, manjkavost relativna snaga i  $\log [x/(1-x)]$  je u tome što su tim analizama sve frekvencijske širine (moždani ritmovi) međusobno povezani. Ukoliko se npr. u slučaju pojave artefakta koji povisuje apsolutnu vrijednost delta ritma, snizit će se apsolutna vrijednost u alfa ritmu i njegovom  $\log [x/(1-x)]$  transformaciji, iako se u biti apsolutna vrijednost alfa sama po sebi nije promijenila. Stoga se pri analizi apsolutne snage mora o tome brinuti te je izuzetno pažljivo tumačiti.

Rezultati dobiveni proračunom relativne snage i  $\log [x/(1-x)]$  imaju višestruku prednost; pod manjim su utjecajem pomaka elektroda tijekom bipolarne montaže, manje su pod utjecajem lažnih vrijednosti zbog "grešaka" pojačavanja (amplifikacije) signala, logaritamske vrijednosti primarnih vrijednosti imaju Gausovu raspodjelu, a naročito je pogodno što je njihova međusobna varijabilnost mnogo manja nego li varijabilnost moždanih ritmova pri proračunu apsolutne snage.



#### 1. 4. 2. 5. OSTALE ANALITIČKE TEHNIKE

Postoje velike raznolikosti i mogućnosti u analiziranju primarnog EEG signala. Najčešće se koriste, kao što je rečeno, analiza relativnih frekvencija i omjeri-odnosi frekvencija, a uz njih asimetrija frekvencija, mjera vrška frekvencija i algebarske formule izvedene diskriminantnom analizom.

Ostale metode analize kao deskriptori inklinacije, analiza perioda i amplitude te autoregresivni modeli i analiza spektralnih parametara dodatno rasčlanjuju EEG signal. Svaka od tih metoda zaslužuje pozornost i mora biti poznata korisnicima qEEG-a stoga što se često spominju u literaturi, a neke od njih se preporučuju u kliničkoj praksi.

Opisi kosine, strmine, inklinacije (SLOPE DESCRIPTORS) jesu parametri EEG-a koje je postavio Hjorth-a.<sup>70</sup> Tri su parametra: a) aktivnost, b) pokretljivost (mobility) c) složenost (complexity). Njihova je prednost što se njihove vrijednosti relativno jednostavno izračunavaju. Sva tri parametra određuju se za svaku elektrodu posebice. Transformirane vrijednosti obilježavaju se kraticama A, M, i C. Problem u korištenju različitih opisa kosina jest da one gube neke od intuitivnih značenja pri složenim snagama spektra, npr. pri velikim inklinacijama ili duplim srednjim vrškom.

Razdoblje, amplitude i "zero-crossing" analiza također su tehnike u kojima jednostavno izračunavanje koristi u kvantifikaciji EEG-a. Kao kod Hjortovih deskriptora inklinacije njihova osnovna vrijednost je u lakoći računanja u usporedbi s rutinskom analizom frekvencija. EEG je shvaćen, prikazan kao jednostavan niz točaka koje se ukrižavaju, maksimalno pozitivna vrijednost s maksimalno negativnom vrijednošću. Razdoblje vala je određeno uglavnom latencijom između točaka ukrižavanja. Na taj način ova tehnika oponaša pristup korišten tradicionalnim EEG-om.

Autoregresivno prikazivanje EEG-a i analiza spektralnih parametara (spectral parameter analysis-SPA) tehnike su koje prikazuju EEG kao stokastički, slučajan



proces, tj. slučajan proces primoran da se ponaša unutar određenih statističkih pravilnosti. Takav pristup EEG-u kao slučajnom procesu relativno je prihvatljiv u jednostavnim situacijama. Najčešće opisivani model koristi 8 analiza spektralnih parametra u formiranju različitih matematičkih jednadžbi. Još uvijek se ispituje značenje rezultata dobivenih navedenom metodom i procjenjuje njihova prednost naspram analizi frekvencija.

Druga složena matematička analiza EEG-a služi za uspoređivanje određenih mjesta u mozgu.<sup>60</sup> Najčešće se računa tzv. asimetrija. Za sada se koristi više formula u proračunu lijevo-desne asimetrije. Isto se može reći za izračunavanje tzv. omjera reaktiviteta. Taj termin se koristi pri računanju razlika dobivenih određenom aktivacijom, najčešće otvaranjem i zatvaranjem očiju, hiperventilacijom ili svjetlosnim podražavanjem.

John i sur. uvode pojam neurometrije koji opisuje skup kvantitativnih EEG rezultata i njihovo zbirnu statistiku.<sup>76,146</sup> Neurometrija uključuje rezultate više načina analiza qEEG-a, prvenstveno: apsolutnu i relativnu snagu spektra, njihovu asimetriju i interhemisferalnu koherenciju. Rezultati su dobiveni mjerenjem osnovna 4 moždana ritma koristeći 8 bipolarnih odvoda. Statistički su podaci obrađeni korištenjem Z-omjera za svaki test i svako mjesto, a dodatna zbirna statistička obrada rađena je za šire područje mozga (lijevo, desno, frontalno, okcipitalno i cijeli skalp) uz dodatno međusobno testiranje svih primijenjenih tehnika analize EEG-a. Kovarijanca se obavezno koristi pri kombiniranju samostalnih rezultata u zbirni Z-omjer što metodi daje dodatnu vrijednost.

Multivarijantna diskriminantna analiza, analiza detalja te analiza osnovnih komponenta EEG-a koristi se u cilju dobivanja dodatnih podataka EEG zapisa ili krivulja EP. Navedene tehnike najkorisnije su u usporedbi skupnih podataka, npr. ispitivana skupina spram kontrolne skupine ili pak više skupina ispitanika spram jedan drugoga. Dobiveni podaci mogu najbolje poslužiti u ispitivanju da li je određeni ispitanik sličan skupini "normalnih" ili nekoj drugoj ispitivanoj skupini. Složene analitičke metode mogu se koristiti i na suprotan način. One mogu pomoći u

određivanju da li izgled EEG-a ili EP može pomoći u razlučivanju skupine s određenom bolesti od zdravih ispitanika. Takvim načinom primjene složenih analitičkih metoda omogućuje se rasvjetljavanje osnovne prirode bioelektričnih abnormalnosti u određenim bolestima.

Sve metode qEEG-a teže otkriti obilježja u EEG-u koja najbolje ističu razlike a ujedinjuju obilježja sa zajedničkim osobinama. Njihova je prednost što se mogu prikazati u jednostavnim konkretnim jedinicama i što se može analizirati mnoštvo podataka i zbirno prikazati u nekoliko važnih brojeva, zapisa ili moždanih karata. Proračunati podaci mogu pružiti rezultate koji se neobrađeni mogu činiti nebitnima.

Uvijek se mora biti na oprezu da se na temelju brojaka i matematičkih jednadžbi ne donese proizvoljni zaključci s obzirom da statistička značajnost ne mora biti od praktične kliničke važnosti.<sup>135</sup>

Različite analitičke tehnike omogućuju jednostavno prikazivanje većine podataka ili pak izvođenje složenih kratica. Svaka tehnika analize qEEG-a ima svojih prednosti i nedostataka. Većinu njih se mora poznavati zbog praćenja literature i novih načina prikazivanja podataka te zbog sve veće primjene u kliničkoj praksi.

#### **1. 4. 3. TEHNIKE PRIKAZA REZULTATA KVANTITATIVNOG EEG-a**

Znanstveni rezultati mogu se prikazati na različite načina. Mnogi načini prikazivanja podataka zajednički su većini znanstvenih disciplina. To se odnosi na tabelarne, brojčane prikaze, histiogramе ili ostale moguće grafičke načine prikazivanja. Mnogo specifičniji i određeniji su prikazi električnih moždanih potencijala tj. EEG-a ili sličnih kvantitativnih analognih podataka (tablica 3).

TABLICA 3. Moguće tehnike prikazivanja rezultata qEEG-a

Tradicionalni crtovni oblik

Obojeni oblik u stupcima / Likovna animacija

Numeričke tabele

### 1. 4. 3. 1. CRTOVNI OBLIK

Uobičajeni način prikazivanja EEG-a ili EP podatak je crtovni oblik. Visina amplitude izražena je u mikrovoltima bilo da se radi o uspravnom pomaku pisača prema gore (negativni polaritet) li dolje (pozitivan polaritet). Rezultati dobiveni kvantitativnom analizom EEGa mogu se prikazati samo kao pozitivne vrijednosti tj. kao pomak pisača prema gore od osnovne nulte linije. Crtovni prikaz rezultata je najprihvatljiviji ponajprije stoga što je najviše iskustva stečeno proučavanjem takvih zapisa, artefakti se najlakše uoče, a pojedine specifičnosti poput šiljaka jedino se tako mogu opaziti.

Sve analize EEG i EP moraju se osnivati na analizi njihovog osnovnog crtovnog oblika. Mogućnost daljnje kvantitativne analize ne smije biti uzrokom propusta u analizi prvih "sirovih" podataka u klasičnom obliku. Računarski stručnjaci često koriste pojam ("garbage in, garbage out" - smeće unutra, smeće van). Jedino vizualna analiza prvih klasičnih zapisa može dati vrijednost kvantitativnoj analizi EEG-a izuzimajući sve artefakte u cilju pravilne interpretacije kvantitativnih podataka. Crtovni prikaz EP omogućuje i preklapanje nalaza s prethodnim ispitivanjem te stoga ukazuje na usporedivost mjerenja. Uočavanje normalnih varijacija u crtovnom obliku olakšava tumačenje kvantificiranih podataka. Prilikom kvantitativne analize osnovnog ritma može se dogoditi da se izbjegne dio zapisa s prolaznim fenomenima, kao npr. šiljak, ukoliko se prethodno ne pregleda cijeli klasični zapis.

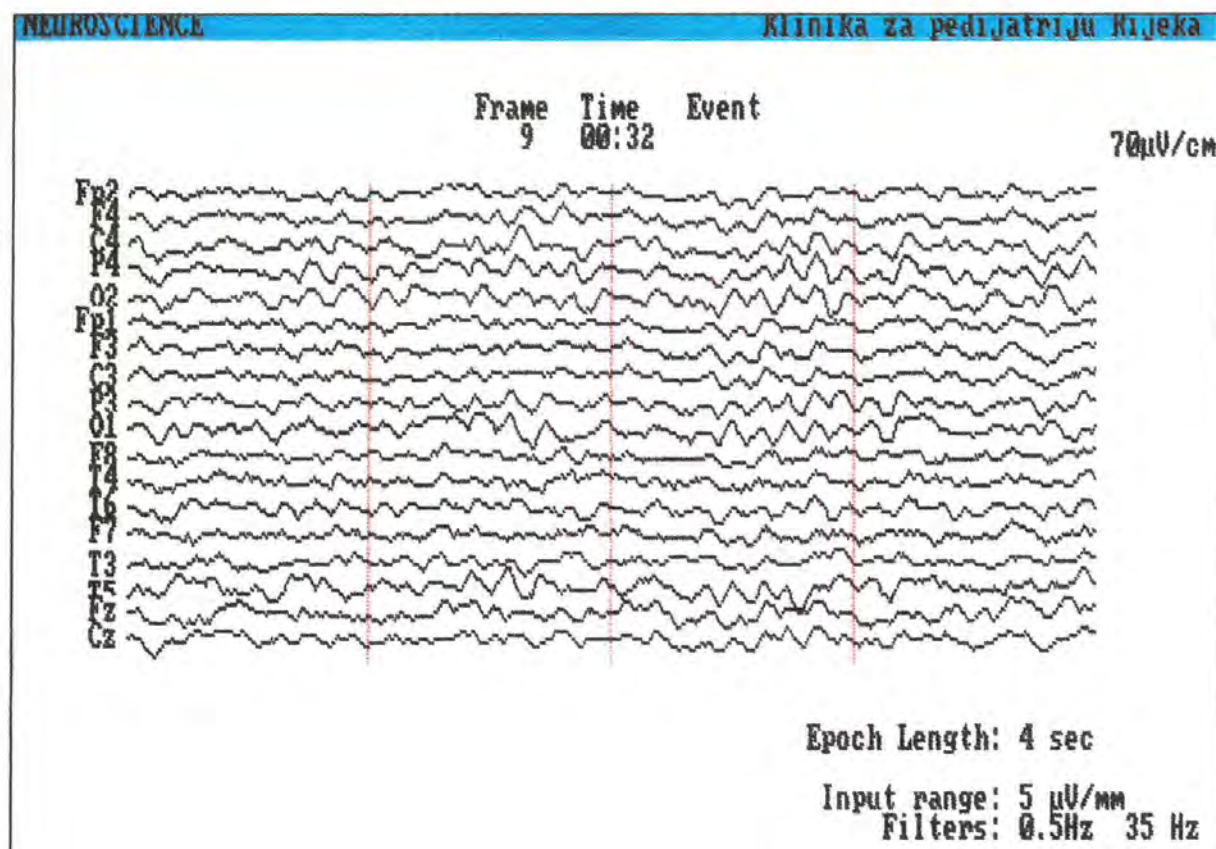
Na taj način qEEG analiza ne skraćuje vrijeme potrebno za očitavanje klasičnog EEG zapisa. Naprotiv, obično ga produžuje stoga što primarno treba analizirati "sirove" EEG i EP zapise prije nego li se krene u kvantifikaciju podataka.

Na slici 9 prikazna je tradicionalni oblika ispisa EEG-a kakvog daje Neuroscience aparat kojim se služimo u spektralnoj analizi. Slika prikazuje epohu u dužini od 4 sekunde s naznačenim odvodima postavljenim po sustavu 10/20.

Na taj način qEEG analiza ne skraćuje vrijeme potrebno za očitavanje klasičnog EEG zapisa. Naprotiv, obično ga produžuje stoga što primarno treba analizirati "sirove" EEG i EP zapise prije nego li se krene u kvantifikaciju podataka.

Na slici 9. prikazan je tradicionalni oblika ispisa EEG-a kakavog daje Neuroscience aparat kojim se služimo u spektralnoj analizi. Slika prikazuje epohu u dužini od 4 sekunde sa naznačenim odvodima postavljenim po sustavu 10/20.

SLIKA 9. Tradicionalni crtovi EEG zapis (objašnjenje slike u tekstu)





#### 1. 4. 3. 2. PRIKAZ REZULTATA U STUPCIMA

Bilo koja crta u crtovnom obliku može se prikazati i kao stupac.<sup>134</sup> Stupci mogu biti obojeni različitim bojama s različitim značenjem boje, npr. voltaža, polaritet, Z-omjer. Crtovni oblik i prikaz u stupcima mogu se prikazati usporedno. Stupci nisu pogodni u prikazu i registraciji cijelog EEG-a već nekih njegovih podređenih dijelova ili prikaza analiza frekvencije.

Prednost prikaza u stupcima je uočavanje određenih "finitih" promjena koje mogu proći pri analizi klasičnog zapisa, ponajprije zbog mnogo očitije promjene boje koja se uočava pri tim promjenama. Prikaz u stupcima pokazuje kvantitativno frekvenciju za svo vrijeme snimanja, za razliku od topografske mape koja prikazuje podatke samo u određenom vremenu ili jednom moždanom ritmu.

#### 1. 4. 3. 3. TOPOGRAFSKE KARTE

Topografske karte obično se prikazuju u obliku kružnice ili ovala koji predstavlja područje snimanja akcijskih potencijala mozga na koju se superponiraju podaci EEG-a u obliku različitih boja. EEG aktivnost prikazana u različitim bojama može predstavljati podatke frekvencija u određenim moždanim ritmovima ili frekvencijama, Z-omjer ili EEG potencijal samo u jednom određenom vremenskom trenutku. Popularniji naziv takve prezentacije naziva se kartografija električne moždane aktivnosti (BEAM - Brain Electrical Activity Mapping).

Topografske karte predstavljaju aktivnost izmjerenu nad određenim područjima glave, tj. na mjestima postavljenih elektroda. Međutim, određeni postotak kružnice ne predstavlja aktualan, stvaran rezultat dobiven s mjesta snimanja, nego računarskim putem dobiven prikaz, uzimajući u obzir (interpolaciju) podatke svih elektroda.

Stoga su topografske karte već izvorno nedostatne u prijenosu podataka. Njihova je vrijednost što mogu prikazati izravno prostorne odnose EEG podataka snimljenih s različitih odvoda. Velika je pogreška analizirati topografske karte kao sliku CT-a, što se često čini zbog njihove sličnosti u grafičkom prikazu. CT predstavlja 100% realnu

sliku snimljenih podataka, dok je kod topografskih karata 99% prikaza rezultata interpolacije podataka dobivenih od relativno malog broja izvornih podataka (smještenih elektroda). Svaka topografska karta predstavlja sliku samo određene točke, duž vremenske ili frekvencijske osovine. Ona ipak može prikazati točno određenu točku kao npr. vršak određenog EP, što drugim tehnikama prikaza nije moguće. EEG podaci su obično uzorkovani u određenom vremenskom razdoblju od nekoliko stotina do nekoliko tisuća. Svako razdoblje može se prikazati kao odvojena topografska karta.

Analizirajući sve podatke trebalo bi pregledati nekoliko stotina do tisuću različitih topografskih karata od kojih svaka predstavlja prikaz moždane aktivnosti u točno određenom trenutku (ili određenoj frekvenciji). Postoji nekoliko načina da se to izbjegne. Jedan od njih je sažimanje mnogo dobivenih podataka u jedan prosječan rezultat. U domeni frekvencija to se postiže zajedničkim grupiranjem podataka u klasične moždane ritmove. Npr. za alfa aktivnost sve se frekvencije od 8-12 Hz dovode u prosjek i prikazuju kao jedna topografska karta koja predstavlja prosjek rasprostranjenosti alfa aktivnosti mozga. Slično se može primjenjivati za EP uprosječivanjem amplitude EP između dva različita mjesta duž vremenske osi. Tako se dobiva prosječna amplituda EP tj. prosjek amplitude od 90-110 ms nakon vidnog podražaja.

Odabir samo određenih klinički ili istraživački značajnih karata način je smanjenja broja prikaza ili tiskanja karata. Odabir značajnih karata može se izvršiti na osnovi analize klasičnog EEG-a ili prikaza u stupcima. Takvi prikazi obično se primjenjuju u prijenosu informacija kolegama drugih specijalnosti. Pravilnim odabirom karte mogu pomoći u pronalaženju prirode i mjesta EEG poremećaja.

Animiranim prikazom može se prikazivati i analizirati stotine i tisuće topografskih karata u kratkom vremenskom razdoblju. Karte se mogu prikazati na ekranu, jedna nakon druge poput animiranog filma. Tehnika potrebna za takav prikaz nije rutinski dostupna te se ovaj način prikaza koristi u visoko specijaliziranim ustanovama.



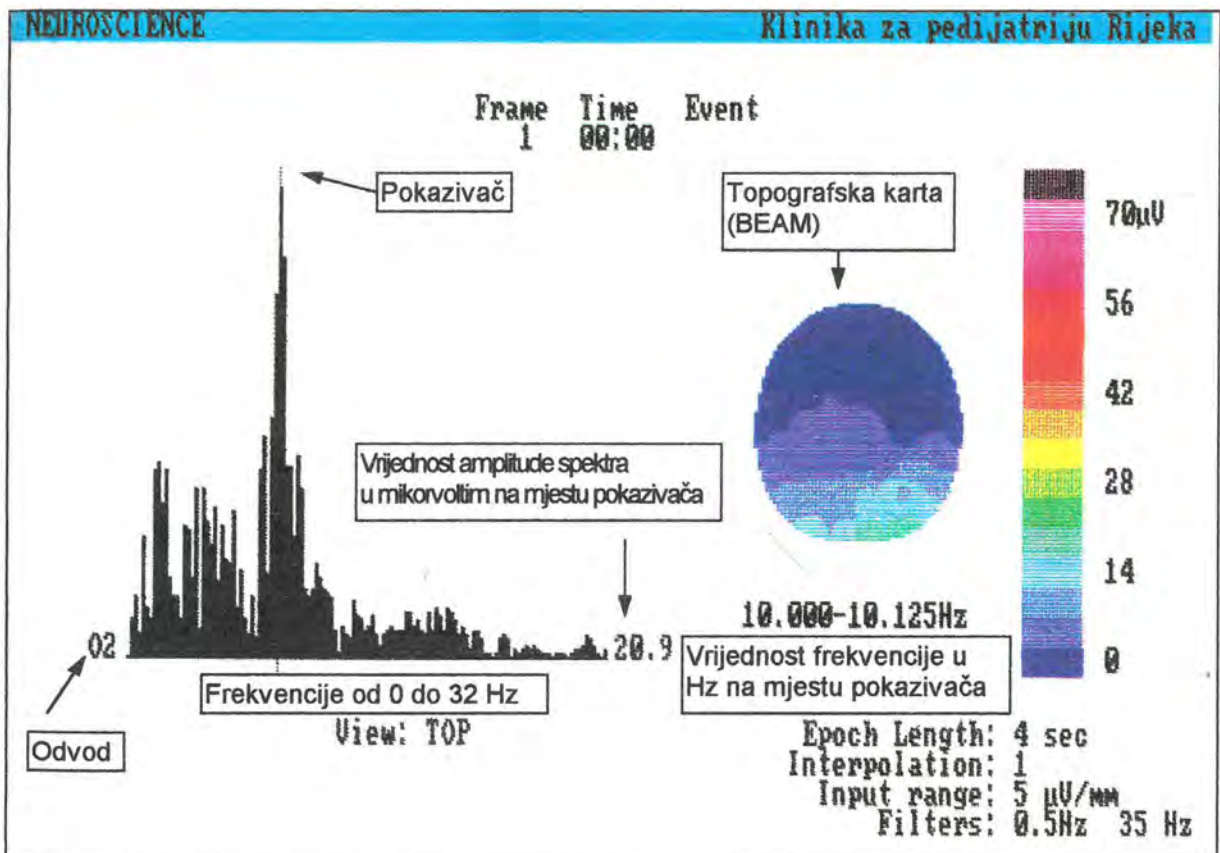
#### *1. 4. 3. 4. KOMBINIRANE METODE PRIKAZA*

Najpovoljniji pristup kvantitativnoj analizi EEG-a je kombinacija različitih načina grafičkog prikaza. Izvorni podaci mogu se vizualno analizirati na uobičajenom klasičnom crtovnom EEG zapisu. Tada se najbolje uočavaju artefakti, razlike u granici normalnih vrijednosti - uredne varijacije, prolazni grafoelementi poput šiljaka ili valova. Prikazi u stupcima mogu pomoći u dodatnoj analizi uočenih promjena i u odabiru prikaza određenih topografskih karata u vremenskoj ili frekvencijskoj domeni. Animirani prikaz može se iskoristiti kao alternativa prikazu u stupcima za odabir ciljanih topografskih karata. Brojčane tabele mogu se otiskati za daljnju analizu fenomena koji nisu vezani za mjesto određene promjene. Kombinirajući više načina prikaza, može se od izvornog EEG-a dobiti najviše podataka vodeći računa o povoljnosti pojedinog prikaza pri primjenjivanim tehnikama.

Slike 10. i 11. prikazuju kombinirane tehnike prikaza qEEG analize.

Na slici 10. prikazan je način kombiniranog prikaza podataka. U stupcima je prikazana amplituda spektra. Stupci su poredani na horizontalnoj osi koja predstavlja frekvenciju u Hz, (od 0Hz do 32Hz, slijeva nadesno) ispisanu ispod topografske karte. Visina stupca izražena u  $\mu\text{V}$ , a na slici je ispisana na kraju horizontane osi. Slika 10. prikazuje epohu od 4 sekunde četmaestogodišnjakine i uočljiva je najviša amplituda spektra u frekvencijama alfa ritma (frekvencija 10,0 Hz - 10,125 Hz ispisana ispod topografske karte).

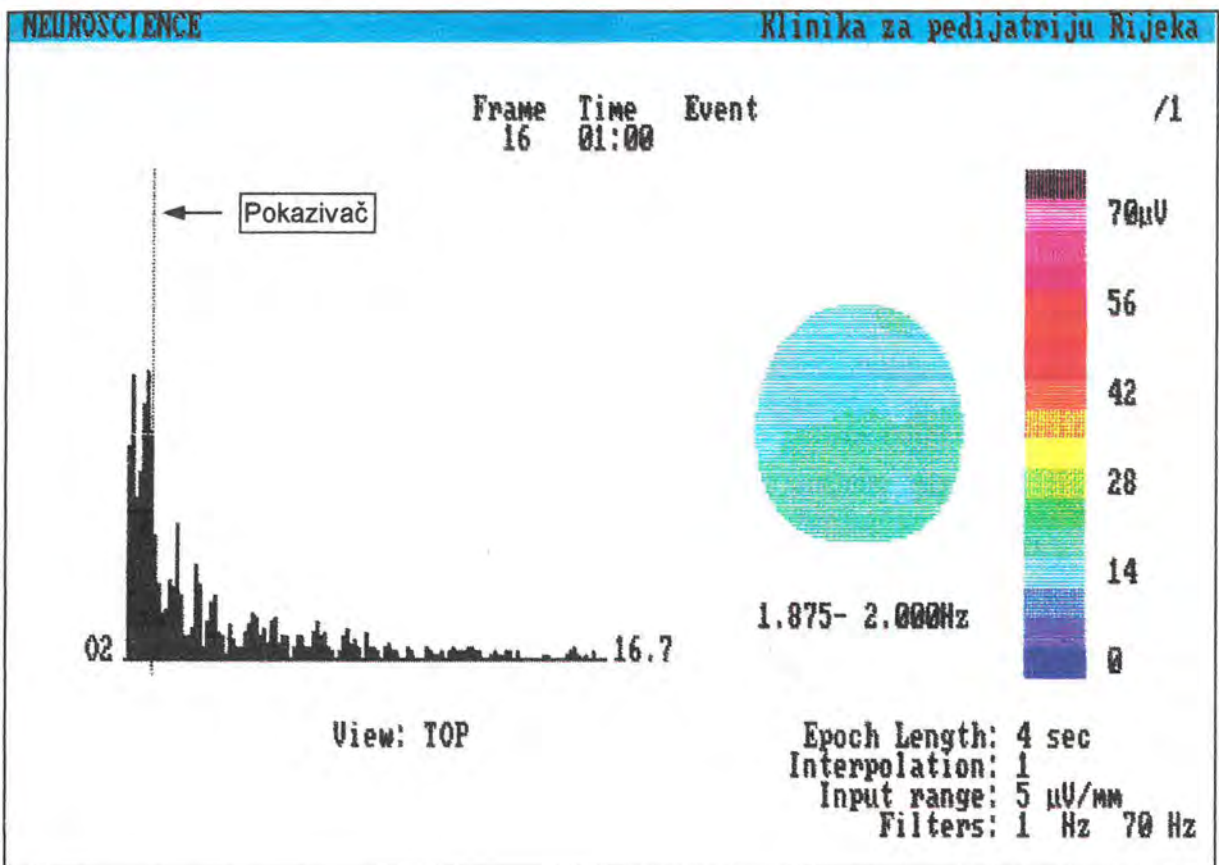
SLIKA 10. Kombinirani prikaz rezultata kvantitativne analize EEG-a





Slika 11. također prikazuje kombiniranu metodu prikaza rezultata za odvod O2, no četverogodišnjeg dječaka, uočljiva je najveća amplituda spektra u području frekvencije delta ritma (pokazivač).

SLIKA 11. Kombinirani prikaz rezultata kvantitativne analize EEG-a  
(legenda kao na slici 10., objašnjenje u tekstu)



## 1. 5. NOVE TEHNIKE U ANALIZI MOŽDANIH ELEKTRIČNIH POTENCIJALA

Razvoj računarske tehnike u smislu razvoja tehničkih preduvjeta (hardwera) ili računarskih programa (softwera) omogućio je sofisticiraniju analizu moždanih električnih potencijala. Napose se to odnosi na lokalizaciju električnih potencijala i njihov izgled (amplituda, frekvencija, faza), a sve u cilju razjašnjavanja fizioloških i patofizioloških procesa u mozgu. Za sada primijenjene tehnike poput "high resolution quantitative EEG analysis", teorija dipola, LORETA ili ne-linearna analiza EEG signala- uglavnom se primjenjuju u istraživačke svrhe.<sup>129,145,166,173</sup> Njihova klinička primjena i dobiveni rezultati još uvijek su u fazi istraživačkog rada.

### 1. 5. 1. TEORIJA KAOSA

Diskriminantna analiza ili popularnije nazvana i poznatija teorija kaosa temelji se na postavci da mozak funkcionira u obliku neuralnih mreža koje uključuju ne samo neurone mozga nego i specifične glija stanice.<sup>29,75,145,166</sup> U njihovom međusobnom djelovanju sudjeluju mehanizmi povratne sprege (feed-back), pozitivni ili negativni, koji živčanu podražljivost čine trajno promjenjivom, nestabilnom u vremenu. Može se reći da je SŽS, sustav sa složenim dinamičkim ponašanjem. Signale nastale u takvom sustavu moguće je registrirati na mekom oglavku kao promjenjivost (nestalnost, fluktuacija) razlike potencijala koji se iskazuju kao neujednačenost (neredovitosti, neuređenosti) u domeni vremena i prostora, a odraz su dinamičnosti neuralnih mreža. Analizirajući EEG zapis uočavamo da je električni signal obilježen promjenjivošću, varijabilnošću ili, točnije, nestabilnošću.

Prema zakonima fizike može se postaviti hipoteza da se nestabilnost moždanog sustava ponaša kao slučajan (stokastički) proces ili kao određen ne-slučajan, ali ne-linearani sustav - determinirani kaos.<sup>8</sup> Ne-linearani, ne-determinirani sustav podrazumijeva sustav malog broja jednostavnih elemenata od kojih niti jedan nije slučajan, neizvjestan. Drugim riječima, sustav je determiniran zato što su njegovi elementi vezani pravilima koja međusobno nemaju ništa slučajno. Otkriveno je da takvi sustavi, koji bi se trebali ponašati predektibilno mogu iskazati i eratičnost,



promjenjivost. Takvo ponašanje nazivamo determinirani kaos - ne-slučajan kaos ili ograničeni tj. omeđeni kaos. Postoji mišljenje nekih znanstvenika da je intrizičko ponašanje neurona i određenih glijia stanica moguće tj. fiziološko ako se ponaša ne-linearno.<sup>4,29,81</sup>

Kaotične, ne-linearne promjene mogu ,bez obzira na naziv, proizvesti određene "strukture" koje je, zahvaljujući suvremenim matematičkim metodama, moguće prepoznati, analizirati i interpretirati. Jedan od proizvoda kaotičnih zbivanja jesu tzv. frakcije (fraction- odlomci, komadići); razlomljivost tj. razvedivost morske obale izazvano udarima valova primjer je frakcionirane strukture. Frakcija je struktura obilježena visokim stupnjem samosličnosti. To je pak odraz geometrijskih fragmenata različite veličine i orijentacije, ali slična oblika (frakcijsku strukturu ima dendricijsko stablo neurona, ogranci mikrovila tankog crijeva, granjanje bronha i druge biološke strukture). S obzirom na osobitu konfiguraciju, nije lako izmjeriti frakcijski objekt. Sa povišenjem rezolucije promatranja otkrivaju se nove samoslične strukture što mijenja dužinu objekta.

Hausdorf je već 1919. godine postavio matematički model za mjerenje istog objekta različitim mjernim jedinicama. Ukoliko podijelimo jedan objekt dimenzije  $d$  u broj samosličnih dijelova  $N$  koristeći mjerenu jedinicu  $U$ , matematička formula  $N=U^{-d}$ . Zahvaljujući specifičnim računarskim programima moguće je izračunati taj broj i koristiti ga u raznim statističkim proračunima. Takav model poslužio je pri analizi promjenjivosti srčanog ritma, kao prvi model primjene teorije kaosa u biomedicinskim znanostima. Danas se teoriju kaosa koristi i u analizi EEG-a iako dobiveni rezultati još uvijek traže kliničku primjenu i potvrdu.<sup>5,88,124,125,168,181,197,200</sup>

## 1. 6. KLINIČKA PRIMJENA KVANTITATIVNIH EEG TEHNIKA

Analizo, klasičnog EEG zapisa uglavnom se uočavaju značajne prolazne ili kratkotrajne promjene poput šiljka te trajne ili prolazne abnormalnosti osnovnog ritma (žarišno ili difuzno povišenje spore aktivnosti ili usporenje brze osnovne aktivnosti).<sup>24</sup> Kvantitativni EEG treba analizirati na sličan način. Prisustvo šiljaka ili kratkotrajnih grafoelemenata još uvijek se najbolje uočava klasičnom metodom, iako postoje razvijeni računarski programi za automatsko otkrivanje takvih promjena.<sup>93</sup>

Osoba koja analizira EEG mora imati na umu veoma veliki broj podataka i veliko iskustvo da bi donijela konačan zaključak radi li se o patološkom ili urednom EEG zapisu. Za očitavanja EEG-a mora paziti na položaj elektroda (montažu), na opažene ritmove, stanje svijesti, brinuti o primijenjenoj aktivacijskoj metodi, referentnoj elektrodi, utjecaju, dobi, spolu, o dominantnoj hemisferi (dešnjak ili ljevak) i ostalim činiteljima. Računarskom metodom qEEG-a većina tih podataka može se unaprijed zadati kao normalne vrijednosti te pri analizi ustvrditi da li se ispitanik od tih vrijednosti razlikuje. Stoga je primjena qEEG -a naišla na veliku podršku napose u grupi znanstvenih istraživača, a sve više i u kliničkoj neurologiji (tablica 4).

TABLICA 4. Klinička primjena računarskih tehnika u analizi EEG-a

1. Primjena metoda qEEG-a uz opsežne studije omogućile su točniju dijagnozu i prognozu raznih oštećenja SŽS
2. Moguće je odrediti patološka žarišna epileptička izbijanja (šiljke) te ih s velikom točnošću locirati (metoda dipola u tri dimenzije)
3. Topografska analiza epileptičkih izbijanja omogućuje bolje razumijevanje patofiziologije epilepsija što pomaže u dijagnostici i liječenju
4. Registracijom moždanih električnih aktivnosti moguće je odrediti područja aktivnosti mozga pri određenim kognitivnim ili funkcionalnim podražajima
5. Znatno doprinos qEEG dao je u tumačenju i djelovanju određenih neuroaktivnih lijekova i uočavanju propratnih neželjenih pojava lijekova na SŽS
6. Snižanjem cijena (cost/benefit) složenih programa omogućilo je rutinsku primjenu složenih analiza qEEG -a



Istraživanja električne aktivnosti mozga pri raznim podražajima (vidni, sluši, itd) ili fiziološkim funkcijama korištenjem spektralne analize započela su 70-ih godina. Spektralnom analizom EEG-a moguće je sakupiti veoma veliki broj informacija koje mogu imati utjecaj u asocijativnim ili tzv. "nijemim" područjima mozga. Opsežna istraživanja spektralnih parametara vršena u odraslih, prvenstveno u bolesnika sa cerebrovaskularnim poremećajima uključujući moždani udar, migrenu, u bolesnika koji pate od senilne demencije kao i u svim vrstama epilepsija.<sup>54</sup> Posebnu grupu čine psihijatrijski bolesnici, poglavito oboljeli od shizofrenije. Novije metode i istraživanja obuhvaćaju bolesnike s traumom glave, alkoholizmom i određenim neurodegenerativnim bolestima ali još uvijek trebaju kliničku evaluaciju na većem broju bolesnika.<sup>171,173,185</sup>

U dječjoj populaciji također se primjenjuju razne tehnike qEEG -a te topografske analize slušnih ili vidnih evociranih potencijala. Razna bazična istraživanja i kliničke studije uglavnom se bave sazrijevanjem SŽS i to pri izvođenju različitih zadataka kao npr. pri čitanju, pisanju. Zanimljiva su prospektivna istraživanja promjena bioelektrične aktivnosti mozga pri kroničnim bolestima ili primjeni dugotrajne terapije.<sup>15,184</sup> Posebice se istražuje uloga hipoglikemije ili diabetes melitusa na razvoj SŽS.<sup>11,67</sup> Zanimljivi su i podaci dobiveni metodama qEEG-a pri ispitivanju djece s neurološko-psihološkim smetnjama.<sup>64</sup> U toj grupi valja izdvojiti zapažanja da se u većine djece s poremećajima ponašanja (Attention deficit hyperactivity disorder-ADHD) nalaze razlike u beta ritmu i N100 i P300 valu što izuzetno pomaže u dijagnostici navedenog poremećaja.<sup>14,97,98,183</sup> Do tih otkrića taj se poremećaj prvenstveno dijagnosticirao temeljem psihološke procjene te nizom (nestandardiziranih) testova. U dječjoj populaciji također su vršene sve analize pojedinih neuroloških bolesti, prvenstveno glavobolje i epilepsije a rezultati u dječjoj i odrasloj dobi se poklapaju.<sup>9,66,94,186</sup>

Zaključujemo da je primjena qEEG-a složena specijalistička tehnika koja može uključivati razne metode evaluacije zapisa bioelektrične moždane aktivnosti (topografske karte, spektralnu analizu, koherenciju, podražajem izazvane

potencijale, lokalizaciju dipolima i diskriminantne analize). Sažeto rečeno postoje tri osnovne kliničke primjene qEEG -a:

1. otkrivanje ne-specifičnih promjena koje upućuju na organsku podlogu bolesti SŽS-a /encefalopatije
2. dokazivanje specifičnih promjena, koje nadalje služe u etiološkom razvrstavanju različitih bolesti ili kliničkih stanja
3. lokalizacija žarišta pri epileptičkom izbijanju

Još uvijek postoje velike metodološke razlike između laboratorija koji primjenjuju klinički qEEG.<sup>143</sup> Veliki naponi su učinjeni, a i dalje se čine u standardizaciji metoda i njihovom prihvaćanju. Rezultati dobiveni spektralnom analizom i događajem izazvani potencijali mozga (event related evoked potencijal) mogu mnogo objektivnije klasificirati klinička stanja dokazujući tako veću senzitivnost od klasične vizualne inspekcije EEG/EP. qEEG zasigurno ima kliničku vrijednost pogotovo istovremenom analizom klasičnog zapisa i kliničke evaluacije. qEEG nije samo jednostavna zamjena za klasični EEG i nikako se ne smije shvatiti kao zamjena kliničkog pregleda i kliničkog načina razmišljanja.



## 1. 7. EVOCIRANI POTENCIJALI KORE MOZGA

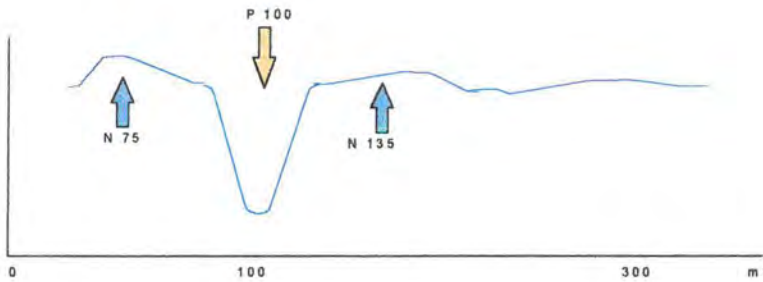
Posljednjih petnaestak godina evocirani potencijali moždane kore (EP) postali su nezaobilazna metoda u kliničkoj praksi i dijagnostici oštećenja SŽS.<sup>20,27,56,109,110,159,176</sup> Više je razloga koji su pridonijeli njihovoj važnosti. Osjetne funkcija - vid, sluh, osjet - mogu se EP prvi puta objektivno ispitati, izmjeriti. S druge strane, potencijali s izvorištem u strukturama SŽS omogućuju s velikom točnošću otkrivanje oštećenja na subkortikalnom i kortikalnom nivou. Prednosti EP jest što je ne-invanzivna pretraga, od osobite važnosti za dječju populaciju, provediva u kratkom vremenu s mogućnošću ponavljanja prema kliničkim potrebama.<sup>21,104</sup> Klinička primjena i važnost EP nije opsežno istražena samo u neurologiji, već i u drugim granama medicine - audiologiji, oftalmologiji, neurokirurgiji, psihijatriji i neuropsihijatriji.<sup>20,56</sup>

U daljnjem tekstu kratak je opis tehnike snimanja, primjene i kliničkog značenja vidnih evociranih moždanih potencijala kod djece.

### 1. 7. 1. VIDNI EVOCIRANI POTENCIJALI (VEP)

Vidni evocirani potencijali su ne-invanzivna pretraga stanja optičkih putova i vidnog područja kore mozga.<sup>175</sup> Vidni stimulus (svjetlost) prolaskom kroz prozirne optičke medije biva proslijeđen u neurone mrežnice. Nakon sinaptičkog prespajanja u corpus geniculatum laterale dalje se procesira u neuronima kore mozga. Potencijali se registriraju na određenim mjestima skalpa, a prikazani su na slici 12. Prema dogovoru svi vršci valova usmjereni prema dolje smatraju se pozitivnima, a prema gore negativnima. Nomenklatura je uobičajena prema srednjoj vrijednosti pojave vala - latenciji u određenoj populaciji. Obično su to valovi N75, P100 i N135. Val N75 često je teško prepoznati dok je val N135 promjenjiv pa se u kliničkoj praksi najviše koristi val P100. Patološkim VEP-om smatra se kada je oblik, latencija i/ili amplituda vala promijenjena. S obzirom da postoje mnogi uvjeti koji utječu na oblik i vrijednost vala, preporučuje se da svaki laboratorij ima svoje referentne vrijednosti.

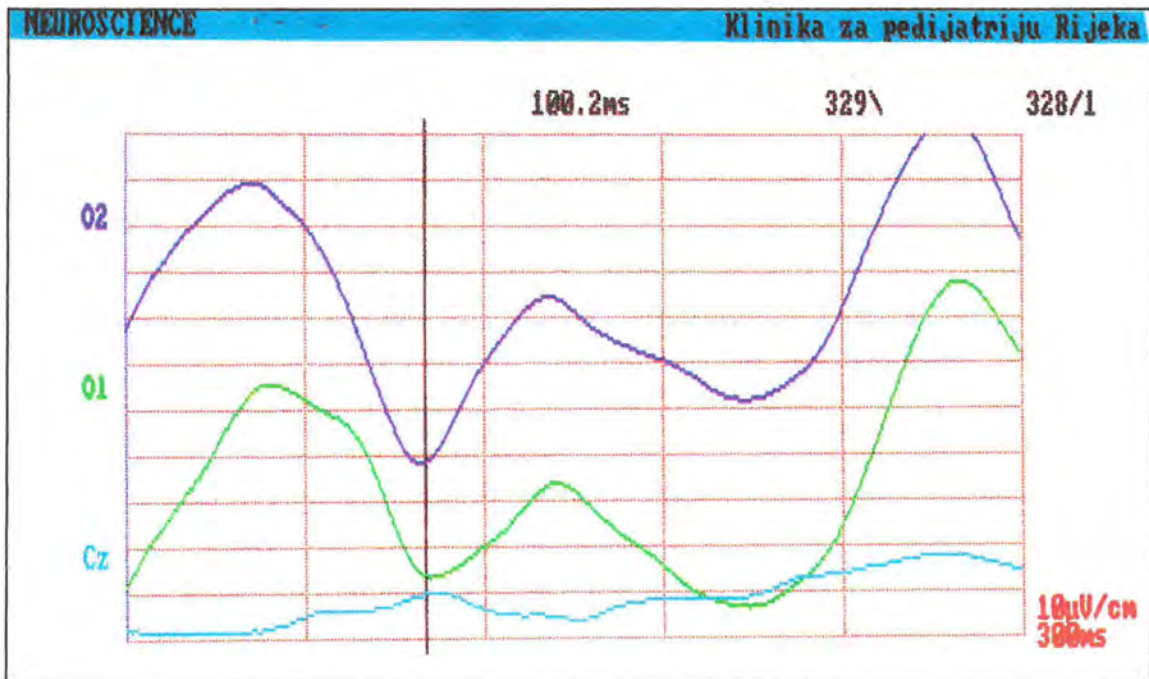
SLIKA 12. Morfologija vala izazvanog vidnim podražajem



Uz višestruku primjenu VEP-a pri raznim oboljenjima, prilog 1, oni su jedna od osnovnih metoda probira (screening) u dojenčadi s rizičnim činiteljima za oštećenje SŽS.<sup>12,148,177</sup>

Slika 13 prikazuje zapis vidnih evociranih potencijal snimljenih na Neuroscience apartu koji smo koristili u našem istraživanju. Jasno se uočavaju svi prije opisani valovi (N75, P100 i N135), a pokazivač je postavljen na val P100 koji kod dotičnog pacijenta iznosi 100,2 ms.

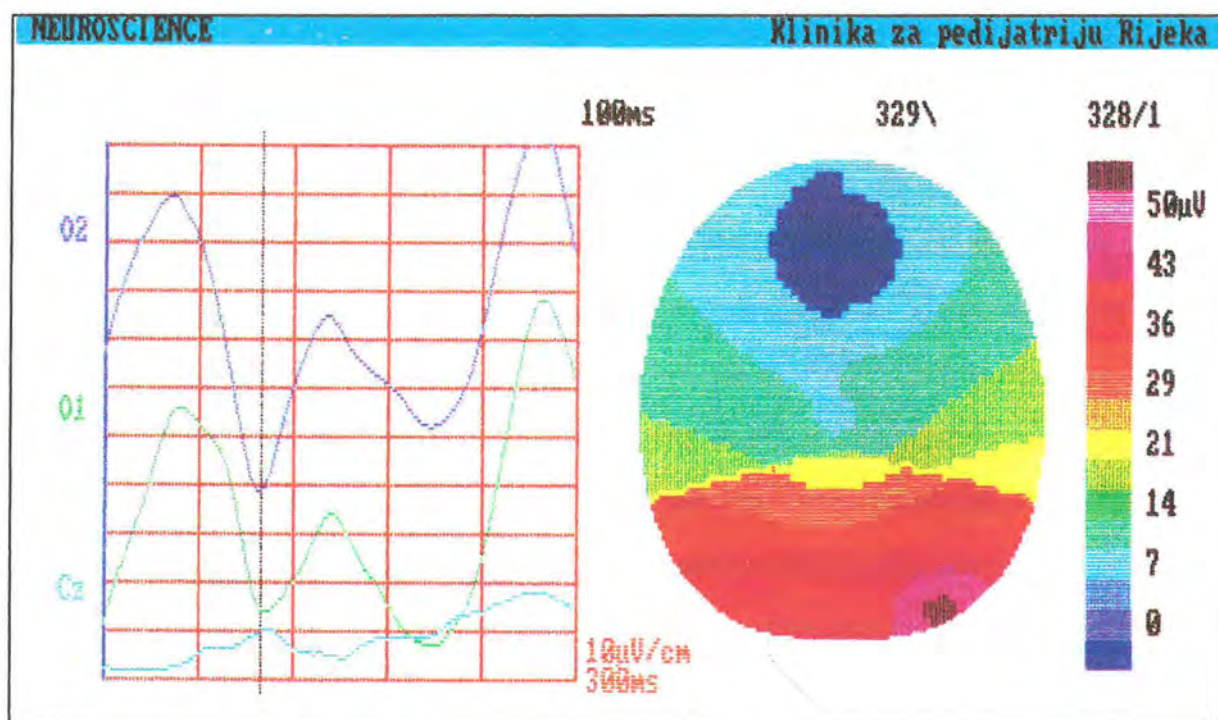
SLIKA 13. Zapis vidnog evociranog moždanog potencijala (objašnjenje u tekstu)





Na slici 14. prikazan je kombinirani crtovni zapis vidnog evociranog potencijala uz topografski prikaz raspodjele električne moždane aktivnosti. Jasno se uočava da je u položaju pokazivača (val P100) najviša mikrovoltaža u zatiljnim dijelovima mozga (crvena boja - na skali oko 36-40  $\mu\text{V}$ ), područje kortikalnog vidnog centra.

SLIKA 14. Kombinirani zapis vidnog evociranog potencijala - crtovni uz topografsku kartu (objašnjenje u tekstu)



## 1. 8. RIZIČNA DJECA I REGISTAR RIZIČNE DJECE

U medicini razvojne dobi rizično je ono dijete kod kojeg postoji mogućnost nepovoljna ishoda osobito u smislu neuromentalnih posljedica, tj. oštećenja u psihičkom i motoričkom razvoju, bez obzira na uzrok.<sup>7,87,95,96</sup> U anglosaksonskoj literaturi koristi se izraz "at-risk babys" ili "high-risk infants". Pojam rizično dijete ili rizična novorođenčad uvršten je u svakodnevnu medicinsku terminologiju, te ga je, držimo, nepotrebno objašnjavati.

Embriogeneza i unutar maternični razvoj ploda, bez dvojbe je najkritičnije razdoblje u ljudskom životu. Unutarnji i vanjski činitelji uvelike mogu utjecati na razvoj i rast pojedinih organa i tkiva, te biti odgovorni za život ili smrt ploda. Stoga je plod u svakoj trudnoći izložen riziku. Rizik se može definirati kao vjerojatnost mogućeg nepovoljnog konačnog ishoda. Promatrajući na takav način, potrebno je razmotriti dva gledišta. Ponajprije, se mora odrediti što znači nepovoljan ishod. Ovisno o razvoju društvenih sredina, krajnju granicu ishoda može predstavljati perinatalni mortalitet, što je klasičan način prikazivanja kvalitete obstetričke skrbi, ili perinatalni-neonatalni morbiditet kao složeniji i odgovorniji način prikazivanja pedijatrijske i obstetričke skrbi. Uvijek treba imati na umu da se dugoročne posljedice tj. morbiditet može mijenjati, a otkrivanje takvih posljedica vezano je za ciljano praćenje rizične djece. Potom valja točno prepoznati tj. odrediti rizične činitelje odgovorne za nepovoljan ishod. Djeca mogu biti rođena bez rizičnih činitelja i imati nepovoljan ishod no može biti i obrnuto. Veoma su brojni rizični činitelji koji mogu utjecati na ishod trudnoće i proizlaze iz različitih stanja; ovisno o majci ili o djetetu (tablica 6).<sup>7,43,87,201</sup> Svaki rizik treba rano prepoznati uz trajno dugoročno praćenje i liječničku kontrolu s ciljem prevencije razvoja mogućih komplikacija, napose oštećenja središnjeg živčanog sustava.

TABLICA 6. Rizični činitelji odgovorni za oštećenje SŽS (modificirano ref. 87)

Porođaj < 37 tjedna gestacije > 42 tjedna gestacija

Porođajna masa < 2500 ili > 4000 grama

Niska ili visoka porođajna masa s obzirom na dob

Bolest ili smrt ploda u prethodnoj trudnoći

Asfiksija čeda pri porodu (Apgar skor od 1-4)

Demografski činitelji ili društveno materijalni uvjeti te bolesti majke

Višestruke i/ili učestale trudnoće

Komplikacije pri porodu

Nakaznosti

Anemija i nepodudarnost krvnih grupa

Emocionalni problemi majke tijekom trudnoće

Napredak u obstetričkoj i neonatalnoj skrbi uzrokom su povećanog preživljavanja rizične djece. Međutim, suvremene mjere liječenja također su dovele do povećanja broja djece s neurorazvojnim oštećenjima. Prve studije, 60-ih godina, koje su dugoročno pratile razvoj nedonoščadi podvrgnute suvremenim mjerama liječenja, utvrdile su smanjenje nepovoljnih neurorazvojnih posljedica u usporedbi s prethodnim godinama. U novije pak vrijeme prisutan je stalni pad perinatalnog mortaliteta, no pojava neurorazvojnih posljedica ostala je nepromijenjena. Stoga se ukupan broj djece s neurorazvojnim oštećenjima povećava usporedo s povećanjem broja zdrave djece.<sup>7,87</sup> Djeca s visokim rizikom za neurorazvojna oštećenja jesu među onima s teškom asfiksijom pri porodu, teškim intrakranijalnim krvarenjima, abnormalnim neurološkim znacima, niskom porođajnom masom i gestacijskom dobi te multisistemskim kongenitalnim malformacijama.<sup>7,87,116,117,120.</sup>

Pojava prolaznih neuroloških abnormalnosti u rizične djece iznosi 40-80%.<sup>62,87</sup> Napose se to odnosi na promjene u mišićnom tonusu - hipertoniji ili hipotoniji. Teže

neurorazvojne posljedice moraju se dijagnosticirati što ranije, a najkasnije tijekom prve godine života djeteta. To se odnosi na dječju cerebralnu paralizu te vidne i slušne poremećaje; sljepoća i gluhoća kao najteže posljedice. Mentalni razvoj veoma je različit i ne mora biti razmjernan neurološkom manjku. Njegova procjena izuzetno je teška prije druge ili treće godine života. Tijekom prve ili do druge godine života djeteta većina neuroloških poremećaja se povuče u potpunosti, smanji, ili pak ostane trajno oštećenje.<sup>7,62,87,122</sup> Kognitivni razvoj, a time i poremećaji, dijelom su ovisni o vanjskim činiteljima kao što je edukacija roditelja i društveno-materijalna sredina djeteta te ih je teže otkriti.<sup>132,133,191</sup> Obično se prezentiraju kao promjene u ponašanja ili učenju. Za njihovo otkrivanje i liječenje izuzetno je važna suradnja s psihologom i školskom sredinom.

Iz rečenoga uočavamo da rizična djeca zahtijevaju dugoročnu ili trajnu skrb uz multidisciplinarni pristup s obzirom na višebrojnost njihovih tegoba. Temelj procjene neurološkog deficita još uvijek predstavljaju klinički pregledi, koji moraju biti česti, u kratkim vremenskim razmacima s ciljem ranog otkrivanja i liječenja neurorazvojnih oštećenja.<sup>62,121</sup> Neurološki je pregled djeteta specifičan; uvjetovan razvojnim osobitostima i prilagođen dobi djeteta, a neurološka procjena rizičnog djeteta time još zahtjevnija i odgovornija.<sup>7,33,87</sup>

Jedan od načina postizanja optimalne skrbi za djecu s mogućim smetnjama u razvoju je njihovo ciljano prepoznavanje te koordinirano interdisciplinarno dugoročno praćeni s ciljem što uspješnije rehabilitacije, edukacije i socijalizacije. Osnivanje registara za rizičnu djecu približilo se navedenim uvjetima.



Rad registara rizične djece morao bi obuhvaćati:<sup>95,96,123</sup>

1. evidentiranje djece na osnovi činitelja rizika
2. longitudinalno praćenje neurološkog razvoja rizične djece na temelju koordinirane multidisciplinarnosti
3. poticanje znanstvenih istraživanja na tom području
4. kreiranje strategije rane intervencije i programa za pomoć obitelji
5. usklađivanje interakcije između zahtjeva zajednice i objektivnih medicinskih mogućnosti sredine

Prvi registri rizične djece započeli su s radom u Velikoj Britaniji.<sup>136</sup> Po njihovom uzoru i pomoći kolega iz Ljubljane osnovan je "Registar rizičnog i oštećenog djeteta" za područje bivše zajednice općine Rijeka (u daljnjem tekstu Registar). Registar radi u okviru Klinike i Katedre za pedijatriju KBC Rijeka od 1981. godine.<sup>96,118,119,150,151</sup> Sustav je organiziran na način da neonatolog iz rodilišta (iz Rijeke, Pule, Gospića, Ogulina) prijavljuje djecu s činiteljima rizika u regionalni Registar. Činitelji rizika koji se prijavljuju jesu: obiteljska anamneza (osobito gluhoća genetski uvjetovana), ugroženost u trudnoći (rubeola, citomegalovirus), prematuritet i postmaturitet, usporen unutarmaternalni rast, asfiksija (Apgar skor 5 do 7), metabolički poremećaji, abnormalni neurološki znakovi, hemolitička bolest, hiperbilirubinemija te svaka teža bolest ili infekcija u novorođenačkoj dobi, višeploidna trudnoća i ostali rizični činitelji. Velika je odgovornost neonatologa koji prijavljuje rizičnu djecu s obzirom da oko 30% oštećene djece nema rizičnih činitelja u anamnezi<sup>7,87</sup>. Po prijavi u Registar obavještava se liječnik primarne zdravstvene zaštite koji prati razvoj djeteta, a po indikacijama upućuje djecu na kontrolu u Ambulantu za neurorazvojne smetnje Klinike za pedijatriju "Kantrida". S navršenih godinu dana života dobiva se povratna informacija o zdravstvenom stanju registrirane djece. Cjelokupni rad se provodi na standardiziranim obrascima, a statistička se obrada provodi obavezno godišnje ili prema željenom vremenskom razdoblju na za to razvijenom računarskom sustavu.

Tijekom 18 godina rada stečena su mnogobrojna iskustva u ranom otkrivanju oštećene djece, u mjerama potrebnim za njihovo liječenje i aktivno uključivanje u društvo.<sup>114,115,152,191</sup>

Rezultati regionalnih registra pružaju najtočnije podatke o ishodu rizične i oštećene djece prvenstveno stoga što obuhvaćaju cjelokupnu populaciju rođenu na određenom području. Podaci regionalnih registara pružaju realne podatke potrebne za planiranje zdravstvene i društvene skrbi te djece, a također objektivno vrednuju rad obstetričara, neonatologa i pedijatara.

### 1. 8. 1. NEDOSTAŠČAD

(SGA - small for gestational age infants)

Novorođenčad čija je porođajna masa nedostatna za pripadajuću gestacijsku dob naziva se nedostašče.<sup>16,30,86,43</sup> U istom smislu koriste se anglosaksonski izrazi kao SGA-infants (small for gestational date) ili SFD infants - (small for date). Navedeni izrazi tj. njihove kratice međunarodno su prihvaćene, a njihov prijevod na hrvatski jezik još je uvijek neujednačen. SGA može se prevesti kao djeca niske porođajne mase ("malene") za gestacijsku dob te izraz nedostašče u potpunosti zadovoljava. Ostali, manje primjenjivani izrazi su hipotrofični fetus, unutar maternični zastoj u rastu (IUGR - intrauterine growth retardation), postmaturitet, dismaturitet, unutar maternična malnutricija ili Clifford-ov sindrom. Mi ćemo se u daljnjem tekstu koristiti izrazom nedostašče, a kao kraticu upotrebljavat ćemo izvedenicu iz međunarodno prihvaćenog termina - "small for gestational age infants" - SGA-djeca.

Želimo istaći da pojmovi unutar maternični zastoj u rastu (IUGR) i nedostašče (SGA) iako povezani, nisu i ne smiju se smatrati sinonimima, što se, nažalost, često događa. IUGR je odstupanje, smanjenje u činiteljima rasta ploda zbog više mogućih uzroka. IUGR se događa zbog procesa koji priječe normalni potencijal rasta

ploda.<sup>30,69,74,86,128</sup> Odstupanja u predviđenoj porođajnoj masi ne moraju izazvati rođenje nedostašćeta. Naime, tek nakon što se definira (pravilan) normalan unutar maternični rast za određenu populaciju i odrede statističke granice, mogu se mjere pojedinog novorođenčeta usporediti s normalnim i rast definirati kao normalan ili abnormalan (pravilan ili nepravilan). Postoje razlike u definiranju statističkih granica. Kao donja granica uzima se po nekim autorima 10. centila, ili 5. centila ili dvije standardne devijacije (SD) od srednje vrijednosti. Najčešće se SGA definira porođajnom masom koja je manja od 10. centile za određenu gestacijsku dob.<sup>30,43</sup> Prema tome sva djeca s unutar materničnim zastojem u rastu ne moraju biti i nedostašćad jer je njihova masa iznad graničnih vrijednosti određene populacijske krivulje, no u usporedbi s braćom ili njihovim vlastitim potencijalom rasta, njihova masa je ispod očekivane. Drugim riječima, novorođenčad s unutar materničnim zastojem u rastu mogu, ali i ne moraju biti nedostašćad, ili obrnuto, nedostatna porođajna masa ne mora biti uzrokovana procesima koji dovode do unutar materničnog zastoja u rastu. Mišljenja smo da je izraz IUGR prihvatljiviji za uporabu u porodništvu, a SGA u području neonatologije tj. medicine razvojne dobi.

Rast ploda određen je unutarnjim i vanjskim činiteljima tj. potencijalu rasta samog ploda i potpori za rast koju plod prima od majke preko posteljice.<sup>30,69,130</sup> To je dinamičan proces koji na staničnoj razini možemo sagledati kao povećanje broja stanica (hiperplazija) nakon čega slijedi faza povećanja stanične mase (hipertrofija). Načelno i vrlo grubo ti se procesi mogu podijeliti u tri faze koji se mogu pripisati određenom tromjesečju trudnoće:

1. faza hiperplazije - prvo tromjesečje
2. faza istovremene hiperplazije i hipertrofije - drugo tromjesečje
3. faza hipertrofije - treće tromjesečje

Ne smije se previdjeti da različita tkiva i organi imaju svoj ritam razvoja i sazrijevanja koji se ne može podijeliti po tromjesečjima. Naime, razvoja SŽS započinje krajem 3. tjedna embrionalnog života, a nastavlja se u postnatalno razdoblje. Osnova razvoja su neuroepitelne stanice neuralne cijevi iz kojih proliferacijom nastaju neuroni i makroglija. Histogenetski procesi dovode do rasta neuralne cijevi, promjene njezinog

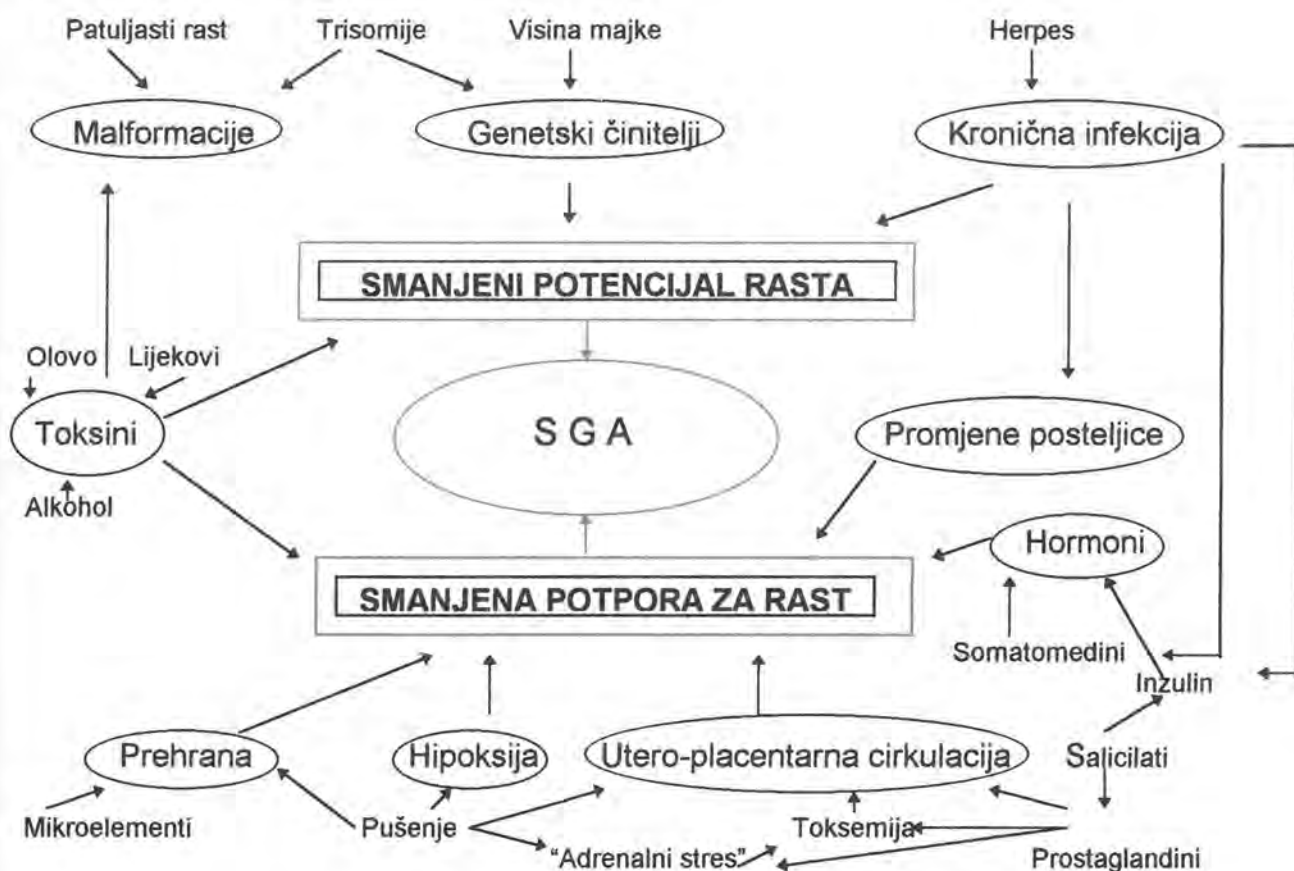
oblika i građe stijenke. Dije se u "progresivne" - proliferacija, migracija, diferencijacija morfološkog i kemijskog fenotipa, sinaptogeneza te reorganizacijske - prirodna smrt prekobrojnih neurona, smanjivanje prekobrojnih dendritičkih trnova i sinapsi te promjene neurotransmiterskog fenotipa. U novorođenčkoj i dojenačkoj dobi nastavljaju se intenzivni procesi reorganizacije moždane kore, koji završavaju nekoliko godina po rođenju (oko pete godine života).<sup>91</sup> Razlike u trajanju histogenetskih procesa omogućuju podjelu na vremenska razdoblja razvoja SŽS (embrionalno, rano i kasno fetalno, postnatalno).<sup>78</sup> Takve podjele korisne su pri utvrđivanju kritičkih razdoblja i stupnja razvojnog poremećaja nakon djelovanja različitih negativnih činitelja.

Potencijal ploda za rast određen je također i genetskim činiteljima. Postoje rasne, etičke i populacijske razlike u PM u određenoj gestacijskoj dobi. Hormon rasta, adrenalin hormoni i prolaktin također imaju određenu ulogu u rastu ploda, kao i tiroksin čije je uloga nezamijenjiva u drugoj polovici trudnoće. Od trećeg tromjesečja vodeću ulogu u opskrbi ploda hranjivim tvarima preuzima posteljica, te vanjski činitelji postaju važan činitelj u uzroku zastoja rasta.<sup>69,86</sup> Na utjecaj rasta ploda danas se velika pozornost posvećuje ulozi inzulina tj. inzulinu sličnom hormonu (IGF) i određenim citokinima.<sup>19,161,164</sup>

Uzroci smanjenja rasta ploda su složeni<sup>26,30,69,43,167,188</sup> (prilog 2). U razvijenim zemljama približno jedna trećina uzrokovana je hipertenzijom i EPH-gestozom tijekom trudnoće, jedna trećina društveno-materijalnim uvjetima, dok jedna trećina ostaje bez prepoznata uzroka.<sup>43</sup> Na slici 15. prikazani su određeni činitelji rizika koji mogu biti uzrokom smanjena rasta ploda.



SLIKA 15. Činitelji rizika smanjena rasta ploda



Prema procjeni, u svijetu se rađa oko 20 milijuna djece s niskom porođajnom masom (PM < 2500g). Između 30% i 40% te djece rođeno je u terminu i stoga oni čine veliku grupu nedostašćadi.<sup>16,30,69,86</sup> To je veoma heterogena grupa djece iz koje je, zbog posebnosti u smrtnosti i pobolu, potrebno isključiti djecu s prirođenim nakaznostima i SGA-nedonošćad. Uzimajući u obzir definiciju SGA novorođenčadi (ispod 10. centile ili 2 SD od srednje vrijednosti PM), u određenoj populaciji 2.5% do 10% novorođenčadi klasificirano je kao SGA. IUGR se javlja u oko 6% do 7% svih trudnoća.<sup>16,30,169</sup> Porođajna masa nije uvijek dovoljno osjetljiva za razlučivanje djece s IUGR i SGA djece te se tada proračunava ponderalni indeks ( $[masa / dužina^3] \times 100$ ) ili ostali odnosi skladnosti (proporcija) tijela (npr. opseg glave spram dužine i mase). Prema tim razmjerima i općem izgledu SGA novorođenčad mogu se podijeliti na one sa skladnim (simetričnim) i one sa neskladnim (asimetričnim) zastojem u rastu.

Zastoj u rastu ploda može nastupiti rano (u prvom tromjesečju) ili kasno tijekom trudnoće. Novorođenčad čiji je zastoj u rastu nastupio u ranoj gestaciji čini oko 20% svih nedostašćadi.<sup>30,86</sup> Njihova odlika je skladan smanjeni rast tj. cijelo tijelo je simetrično smanjeno, a odnosi pojedinih dijelova tijela i organskih sustava ostaju isti kao u zdrave novorođenčadi. Uz naslijeđeni smanjeni potencijal rasta, najčešći su uzroci takvog zastoja unutarmaternične infekcije, kromosomske i genske bolesti.<sup>30,86,43</sup>

Kasni zastoj u rastu obično je u svezi s neprimjerenom funkcijom posteljice, pothranjenosti majke ili s nekim štetnim činiteljem koji je djelovao za vrijeme trećeg tromjesečja trudnoće. Antropometrijska mjerenja takve djece pokazala su relativno normalne vrijednosti opsega glave dok su vrijednosti tjelesne mase i ostalih somatski organa zamjetno snižene. Naime, razvija se preraspodjela fetalnog krvotoka, tkz. vazocentralizacija (brain sparing effect) koja uzrokuje normalne opskrbe glave (mozga), srca i nadbubrežnih žlijezda na uštrb periferije (kože i mišićja) i organa trbušne šupljine. Tjelesna masa novorođenčeda nesrazmjerno je smanjena u odnosu na opseg glave i tjelesnu dužinu te dolazi do neskladnog zastoja u rastu. Takva novorođenčad su dugačka sa malo potkožnog masnog tkiva, oskudne muskulature, skafoidnog abdomena i zbog toga glava djeluje relativno velika.<sup>30</sup>

S obzirom na kliničku primjenjivost, u smislu specifičnog i različitog ranog neonatalnog morbiditeta, navedana podjela na skladnu (simetričnu) i neskladnu (asimetričnu) SGA novorođenčad opće je prihvaćena. Međutim, postoje rezultati istraživanja koja nisu dokazala povezanost početka unutarmaterničnog zastoja u rastu (prvo ili treće tromjesečje trudnoće) s jasnom razlikom rođenja skladne i neskladne SGA novorođenčadi.<sup>189</sup>

Nedostašćad predstavljaju problem zbog visoke perinatalne smrtnosti (do 20 puta više od zdrave novorođenčadi), zbog komplikacija u novorođenačkom razdoblju, češće prisutnih infekcija te suboptimalnog rasta i psihomotoričkog razvoja.<sup>16,30,86</sup> Mnoga nedostašćad rađaju se asfiktična zbog težeg podnošenja poroda. Intrakranijalna krvarenja i hipoksičko-ishemička encefalopatija također se javljaju, no rjeđe nego li u neodnošćadi. Nerijetka je komplikacija aspiracija mekonija te

perzistiranje fetalnog krvotoka. Najčešći metabolički poremećaj je hipoglikemija, uzrokovan s više činitelja, a hipotermija je trajno prisutni problem u takve djece. Hipoksija ploda dovodi do pojačanog stvaranje eritropoetina i eritrocita i, posljedično, razvoja hiperviskoznog sindroma koji je češći u SGA djece. Nedostaščad su sklonija i razvoju nekrotizirajućeg enterokolitisa što se povezuje s hipoglikemijom, hipoksijom i hiperviskoznošću krvi. Nakon dojenačke dobi povišen je rizik za razvoj infekcija (gornjeg dišnog sustava i crijeva) zbog neprimjerena sazrijevanja imunološkog sustava nedostaščadi.<sup>30,86</sup>

Možemo zaključiti da su uzroci zastoja u rastu ploda brojni, još uvijek nedostatno istraženi i nejasni. U području porodništva i perinatologije brojna su istraživanja i usporedbene studije, koristeći i animalne modele, s ciljem prevencije ranog otkrivanja i liječenja zastoja u rastu.<sup>28,65,74,80,83,128</sup> U medicini razvojne dobi, suvremene mjere liječenja u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi doprinijele su smanjenoj smrtnosti i pobolu SGA djece. Kada su svi ti elementi optimalno zadovoljeni, još uvijek ostaje mogućnost neurorazvojnih posljedica koje se u SGA djece različito prikazuju, obično u dobi od druge do pete godine ili polaskom u školu.<sup>63,111,138,139</sup> Stoga s pravom nedostaščad spadaju u skupinu rizične djece kojoj je potrebno rano otkrivanje oštećenja i dugoročno praćenje multidisciplinarnim pristupom.

## 2. VLASTITO ISTRAŽIVANJE

Rizična djeca raznolika su skupina čiji dugoročni psihomotorički razvoj ovisi o činiteljima rizika (prenatalnim, perinatalnim, postnatalnim), a dijelom o dobi njihova otkrivanja s obzirom na mogućnosti i prednosti ranog liječenja (habilitacija).<sup>7,62,87,95</sup>

Kašnjenje u neurorazvoju ne mora, a često i nije u svezi sa specifičnom dijagnozom, definitivnom terapijom ili izlječenjem. Iskustveno je poznato, a tomu je i sve više znanstvenih potvrda da rano otkrivanje psihomotoričkog zastoja, bez obzira na nepoznatu etiologiju, pomaže djeci i roditeljima.<sup>7,95,152,191</sup> Najbolji rezultati liječenja (habilitacija u većini slučajeva) postižu se u ranoj dobi kada je dječji mozak još uvijek u mogućnosti primati određene podražaje ("plastičnost mozga").<sup>25,91,92</sup> Time se omogućuje da oštećeno dijete postigne svoj biološki maksimum. Rano otkrivanje pomaže roditeljima da shvate mogućnosti djeteta, prilagode tome svoje težnje i da se aktivno uključe u sve mjere liječenja. Takvim pristupom roditelji osjećaju da čine "sve što je moguće" za svoje dijete i prihvate ga zbog onog što dijete njima jest.

Rano otkrivanje motoričkog i mentalnog poremećaja zadaća je pedijataru - neonatologa i pedijatrijskog neurologa. Ciljana anamneza i fizikalni pregled osnova su sumnji oštećenja SŽS, dok su određene dijagnostičke metode i laboratorijski testovi dodatna pomoć u potvrđivanju ili opovrgavanju kliničke sumnje.

Većina poremećaja (uglavnom motoričkih) prepoznaje se u dojenačkoj dobi, a poremećaji govora, hiperaktivnost, emocionalna nestabilnost rijetko se uočavaju prije treće ili četvrte godine. Neuspjeh u školi, retrogradno, u određenog broja djece opravdano se može pripisati prenatalnim, perinatalnim ili postnatalnim rizičnim činiteljima.<sup>7,62,114,116</sup>

Dosadašnja iskustva u radu "Registra rizičnog i oštećenog djeteta" pridonijela su prepoznavanju određenih rizičnih činitelja (prematurnost, asfiksija, konvulzije, abnormalni neurološki znaci) kao pouzdanih pokazatelja loše prognoze motoričkog i



mentalnog razvoja i ranom početku rehabilitacije prije pojave određenih simptoma.<sup>114,115,116,117,122</sup> Navedeni činitelji dobar su pokazatelj kratkoročnog i dugoročnog neuromentalnog razvoja.

Kod nedostaščadi, tj. unutar materničnog zastoja u rastu, relativno su dobro prepoznati perinatalni i rani postnatalni rizici.<sup>1,40,149,16,30,86</sup> Neurorazvoj SGA djece u kasnijoj dobi još je uvijek nepoznanica.<sup>18,59,77,111,137,138,153,157</sup>

Naime, oprečna su saznanja o funkcionalnom sazrijevanju SŽS SGA djece. Uspoređujući SGA novorođenčad i novorođenčad normalne mase - AGA (appropriate for gestational age) nije nađena razlika u njihovoj motoričkoj funkciji, primitivnim refleksima, mišićnom tonusu i aktivnosti<sup>141,155</sup>, EEG parametrima<sup>102</sup>, organizaciji sna<sup>32</sup>. Štoviše, navodi se ubrzano sazrijevanje stanica plućnog tkiva u SGA novorođenčadi s posljedicom niže pojave respiratornog distres sindroma.<sup>57</sup>

Prema drugim autorima, unutar maternični zastoj u rastu može utjecati i mijenjati sazrijevanje SŽS pa, se SGA novorođenčad razlikuju od AGA novorođenčadi po zakašnjelom sazrijevanju EEG parametra<sup>162,193</sup>, usporenom<sup>156</sup>, ali i po uznapređovalom<sup>47,158</sup> sazrijevanju slušnih evociranih potencijala moždanog debla, ubrzanom<sup>160,142,148,72</sup> no i promijenjenom<sup>84</sup> sazrijevanju vidnih putova, usporenoj provodnji motoričkim živcima<sup>10</sup> te promijenjenom sazrijevanju autonomnog živčanog sustava.<sup>31,165,182</sup>

Studije se zamjetno razlikuju u broju ispitanika i metodološkim pristupom što je sigurno pridonijelo značajnim razlikama u ishodu. Ponajprije valja razlučiti kriterije za klasifikaciju SGA djece. Naime, svaka sredina ili šira zajednica mora imati svoje "normalne" vrijednosti mase djece po gestacijskoj dobi, te na temelju njih određivati odstupanja i uspoređivati. Rezultati istraživanja 60-ih i 70-ih godina temeljena su se na niskoj porođajnoj masi (PM < 2500 g). Uspoređivane su heterogene skupine djece različite gestacijske dobi. Uspoređivana su djeca s pridruženim perinatalnim i neonatalnim komplikacijama koje same po sebi predstavljaju povećani rizik za negativan ishod. Neka ispitivanjima nisu koristila kontrolnu skupinu pri usporedbi

rezultata, ili su uključivala djecu s nakaznostima ili kromosomskim promjenama. Pri analizi neuromentalnih posljedica često je zanemarena društvena sredina i materijalno stanje, a veoma su važni činitelji u razvoju kognitivnih funkcija.<sup>30,86</sup>

Prevladava mišljenje, da SGA novorođenčad u dobi malog ili predškolskog djeteta imaju niži kvocijent inteligencije, češće fine neurološke poremećaje, smetnje govora, poremećaje ponašanja i češći neuspjeh u školi (probleme čitanja, apstraktnog mišljenja).<sup>138,139,140,147,157,172,178,179,190,192</sup> Sindrom poremećaja pažnje i hiperaktivnost (Attention Deficit Hyperactivity Disorder -ADHD) povezuje se sa SGA djecom.<sup>36</sup> Sve su to poremećaji koji se prvi puta jasno iskazuju, a time i dijagnosticiraju, u školskoj dobi ili u dobi od četiri do pet godina i to većinom primjenom psihološkim testova. Istraživanja neuropsiholoških poremećaja nedostaščadi u dobi od četiri do deset godina u našoj sredini ukazuje na njihovu češću pojavnost, no nažalost, zbog metodološkog pristupa i relativno mnogo subjektivnih ocjena, ona su neprihvatljivo za davanje opće ocjene.<sup>34,46</sup>

Ističemo da je u izuzetno malenom broju studija uključena u istraživanje homogena skupina SGA djece s obzirom na rizične činitelje, te je stoga izuzetno suženo i ograničeno donošenje općeg zaključka o utjecaju unutar materničnog zastoja u rastu na moguće dugoročne neuromentalne posljedice.

Valja istaći da je većina istraživanja sazrijevanja SŽS korištenjem elektro-neurofizioloških tehnika (EEG, VEP, BAER, EMG) rađena u SGA novorođenčadi i dojenčadi, a manjkaju rezultati dugoročna praćenja takve djece do predškolske ili školske dobi.

Prema našim saznanjima i pregledanoj literaturi (Medline 1966.-1998.), nismo naišli na istraživanja koja su koristila qEEG metode i VEP u otkrivanju kasnih posljedica unutar materničnog zastoja rasta na neuromentalni razvoj. Elektrofiziološke metode, kao qEEG i EP, korištene u novorođenačkoj dobi kod djece s teškom pothranjenošću, pokazale su se uspješne u otkrivanju poremećaja SŽS, u prognozi i

praćenju uspjeha terapije te se može pretpostaviti njihova korisnost u otkrivanju mogućih kasnih posljedica unutar materničnog zastoja u rastu.<sup>154</sup>

Mogući negativni izravni učinci unutar materničnim zastojem u rastu imaju znanstveni interes jer se mogu javiti bez obzira na optimalnu prenatalnu i postnatalnu skrb. Gotovo u jedne trećine SGA djece, tj. unutar materničnog zastoja, uzrok se ne može pripisati poznatim činiteljima rizika.<sup>30</sup> Ta se djeca redovito prate i kontroliraju prema ustaljenim normama praćenja rizične djece. Pitanje je da li je opravdano neosnovanim sumnjama "opterećivati" dijete i obitelj i time u psihološkom, društvenom i materijalnom djelokrugu učiniti veću štetu nego li dobiti.

Za razliku od rezultata istraživanja početkom 90-ih godina, pregledom literature stiče se dojam da su rezultati objavljeni zadnjih petnaestak godina uglavnom iznosili lošiju prognozu i teže posljedice kod SGA novorođenčadi. Radovi objavljeni početkom 90-ih godina iznose optimističnije rezultate kratkoročne i dugoročne prognoze neuromentalnog razvoja SGA djece. U recentnim radovima, (posljednje dvije do tri godine) prevladava mišljenje da je sazrijevanje SŽS naprednija u SGA novorođenčadi s obzirom na "brain sparing effect", no značenje tih rezultata na dugoročni neuromentalni ishod SGA djece nije poznato.

### **CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Prema izloženom ciljeve istraživanja možemo sažeti u dvije postavke:

1. utvrditi da li unutar maternični zastoj u rastu nepoznate etiologije uzrokuje i izravno utječe na pojavu neuromentalnih poremećaja u djece predškolske dobi, poštujući stroge kriterije gestacijske dobi, porođajne mase, odsustvo prenatalnih i postnatalnih činitelja rizika te utjecaj društveno-materijalne sredine
2. ispitati da li su metode qEEG i EP dovoljno osjetljive u otkrivanju (nespecifičnih ili specifičnih) promjena bioelektrične aktivnosti mozga koja se može pripisati utjecaju unutar materničnog zastoja u rastu, te nam, ukoliko se one dokažu, mogu poslužiti u objektivnoj dijagnostici određenih neuromentalnih poremećaja.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3. 1. ISPITANICI I KONTROLNA SKUPINA

**Ispitivanu skupinu** sačinjavala su djeca u dobi od četiri godine čiji je jedini rizični činitelj bio unutar maternični zastoj rasta nepoznate etiologije, tj. svi su bili rođeni kao "zdrava" terminska nedostašćad.

Terminsko nedostašće definirano je gestacijskom dobi od 38. do 42. tjedna (uključivši 42. tjedan) s porođajnom masom manjom od 10. centile za određenu gestacijsku dob, uzimajući u obzir dob i spol djeteta te paritet majke.

Gestacijska dob bila je određivana datumom zadnje menstruacije majke i/ili ultrazvučnom analizom ploda, a podaci su preuzimani iz Registra i/ili povijesti bolesti trudnice/rodilje. Djeca, čija se procjena gestacijske dobi ovim metodama razlikovala za više od dva tjedna, nisu uključena u ispitivanje. Normalne vrijednosti porođajne mase za određenu gestacijsku dob, tj. centilna vrijednost mase novorođenčeta, određivana je prema rezultatima ispitivanja Draženčić A. i sur.<sup>42</sup>

U daljnjem odabiru ispitivane skupine **iz analize su isključena djeca koja su imala bilo koji prenatalni, perinatalni i/ili rani postnatalni rizični činitelj te bilo koji poznati činitelj unutar materničnog zastoja rasta.** Posebna pozornost obraćala se podacima iz obiteljske, osobne i ciljane ginekološke anamneze, podacima o tijeku trudnoće (lijekovi, bolesti, alkohol, pušenje) i poroda, prirođenim nakaznostima ploda te rizičnim činiteljima koji se prijavljuju u Registar (str. 48)

Na tablici 7. izdvojeni su najčešći poznati uzroci zastoja u rastu ploda. U prilogu 3. koji je obrazac za uzimanje anamneze u Klinici za ginekologiju i porodništvo, osjenčana su šifre prema kojima je pretraživna banka podataka.



**Nisu uključena u ispitivanje nedostašćad koja su imala bilo koji činitelj rizika naveden u tablici 7, i/ili bilo koju od neoznačenih dijagnoza u prilogu 3 (osim "Rezimea porođaja"), i/ili su bila prijavljena u Registar (osim kao nedostašćad).**

TABLICA 7. Činitelji unutarmaterničnog zastoja rasta ploda - Restriktivni kriteriji odabira ispitanika

1. majke mlađe od 18 godina ili starije od 36 godina
2. višerotkinja ( više od 4 puta)
3. tjelesna visina majke manje od 150 cm
4. anomalije maternice
5. kronična bolest majke - prvenstveno dijabetes melitus i kronična hipertenzija
6. alkoholizam majke
7. hipertenzija/pre-eklampsija/toksemija
8. specifične infekcije u trudnoći (citomegalovirus, rubeola)
9. krvarenje u trudnoći
10. placenta previa ili abruptio placentae
11. hiperemesis
12. oligohidroamnion /polihidroamnion
13. malformacije i kromosomopatije

Točnost podataka i potpuno zadovoljavanje restriktivnih kriterija u odabiru ispitivane skupine mogli su se provesti zahvaljujući računarskom vođenju podataka. Već više godina podaci "Registra rizičnog i oštećenog djeteta", koji djeluje od 1981. godine u Klinici i Katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra u Rijeci, obrađuju se računarski. Unazad desetak godina dokumentacija i podaci (Prilog 3) Klinike za ginekologiju i porodništvo računarski se pohranjuju prema suvremenim metodama informatike na za to posebno razvijenom računarskom programu.

**Kontrolnu grupu** sačinjavala su djece rođena 1994. godine kao zdrava donešena novorođenčad. Ona su se od ispitivane skupine razlikovala po tome što **nisu bili nedostašćad**, a zadovoljavali su sve navedene restriktivne kriterije. Odabrana su na temelju pregleda kartona povijesti bolesti djece rođene 1994. godine pod zdravstvenom skrbi pedijatra u ambulanti za predškolsku djecu primarnog zdravstvenog centra "Zamet". Poštujući navedene kriterije, uz konzultacije s liječnikom pedijatrom, upućen im je pismeni poziv da se jave na pregled u Kliniku. Kontrolna skupina birana je strogo ciljano, tj. razlika s ispitivanom skupinom dozvoljavala se samo u antropološkim mjerama po porodu.

Prije upućivanja pismenog poziva odabranim skupinama djece obavljen je razgovor sa svim pedijatrima primarne zdravstvene zaštite kojima je objašnjena svrha i cilj istraživanja. Razgovor je proveden s namjerom da liječnici s kojima su roditelji češće susreću, mogu pružiti dodatna objašnjenja roditeljima i time poboljšati odaziv pozvane djece.

### 3. 2. METODE RADA

Odabrana skupina djece u dobi od četiri godine pismeno je pozvana u Kliniku, izvršen je neurološki pregled, učinjen snimak EEG-a i EP, te provedeno psihološko testiranje.

**1) Neurološki pregled** obuhvaćao je uobičajene postupke pri pregledu djeteta u dobi od četiri godine, a označen je kao uredan, graničan i patološki.<sup>33</sup>

**2) Psihološko testiranje** provedeno je s ciljem da se ustanovi da li u dobi od četiri godine postoji razlika između SGA djece i njihovih vršnjaka. Korištena je ljestvica psihičkog razvoja predškolske djece<sup>35</sup> i testovi prema P. Praperu koji ispituju razvoj djeteta od druge do šeste godine života.<sup>144</sup> Navedenim testovima dobiven je ukupni kvocijent razvoja. Ukupni kvocijent je razrađen te je posebno obrađivana svaka

njegova varijabla: konstrukcija, vizualna percepcija, grafomotorika, govor, mišljenje i pamćenje.

Psihološkim testiranjem dobivena je mentalna dob koja je uspoređena s kronološkom dobi ispitanika. Primjenjenim testovima i metodologijom rada može se ocijeniti da li je mentalni razvoj ispitanika usporen ili primjeren dobi. U cilju što vjerodostojnijih rezultata, kronološka dob ispitanika i testom dobivena mentalna dob izražavana je u mjesecima. Statistička obrada dobivenih rezultata između dječaka i djevojčica po skupinama te između ispitivane i kontrolne skupine učinjena je t-testom.

Ispitivana je pažnja djece. Na temelju opservacije djeteta u ispitnoj situaciji procjenjivala se zrelost spontane pažnje i voljne (namjerne) pažnje. Rezultati opažanja opisivani su kao primjereni ili nezreli za dob, a statistička obrada između skupina vršena je  $X^2$ -testom.

Zbog mogućeg utjecaja društveno-materijalnih prilika na mentalni razvoj<sup>131,132,133,195</sup>, provedeno je ciljano anketiranje roditelja u pratnji djeteta. Rezultati se nisu smjeli statistički razlikovati između SGA i kontrolne skupine djece. Anketni upitnik prikazan je u prilogu 4, a sastavljen je u suradnji sa specijalistom kliničke psihologije Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka, prof. Inge Vlašić - Cicvarić. Statistička obrada usporedbe dobivenih rezultata između SGA djece i kontrolne skupine za svako pitanje u anketi vršena je  $X^2$ -testom ili Fisherovim egzaktnim testom

**3) EEG za spektralnu** analizu sniman je u budnosti, bez primjene aktivacijskih metoda, uz klasično postavljen "10/20" sustav elektroda, a kvantifikacija, tj. spektralna analiza, provedena je aparatom "Neuromapper 2050", proizvođača Neuroscience limited. Rezultati su pohranjeni na magnetsku vrpcu za naknadnu obradu.

Otpor elektroda iznosio je manje od 5 kOhma, filtri su bili podešeni na vrijednosti za niske frekvencije 0.5Hz, a za visoke 70 Hz. Aktivne elektrode bile su klasični odvodi

"10/20" sustava, dok su referentnu elektrodu sačinjavale povezane uške (monopolarno snimanje).

Karakteristike Neurommaper aparata jesu: 12 bitna analogno/digitalna konverzija, uzorkovanje 256 Hz, točnost analogno/digitalne konverzije 0.1%, razlučivanje frekvencija metodom FFT 0,125 Hz, mogućnost odabira dužine epoha od 2, 4 i 8 sekundi. Drugim riječima, analogno digitalna konverzija učinjena je brzinom od 256 konverzija u sekundi za svaki odvod (kanal) i signalom konvertiranim u 10 binarnu vrijednost. S obzirom na 18 ulaznih kanala to je predstavljalo 4508 novih vrijednosti svaku sekundu. Energija frekvencija bila je prikazana u dometu od 0 Hz do 32 Hz jer pri uzorkovanju od 256 uzoraka na sekundu, tj. 521 mjernih točaka, FFT je izveo 1024 vrijednosti frekvencija prikazanih u razmacima od 0.25 Hz.

Druga radnja je sačinjavala analizu energije ulaznih signala i mjerenje raspodjele energije prema određenim pojaskim širinama, tj. klasičnim moždanim ritmovima, koristeći FFT:

Delta - od 0 Hz do < 4Hz

Theta - od 4 Hz do < 8 Hz

Alfa - od 8 Hz do 13 Hz

Beta - > 13 Hz

Dužina epohe iznosila je 4 sekunde, a FFT je provedena u najmanje tri odabrane epohe bez artefakta, te su dobivene vrijednosti:

1. amplitude(intenziteta) spektra
2. snage spektra
3. izračunata relativna snaga spektra za svaki moždani ritam

Navedene vrijednosti analizirane su u 10 odvoda (kanala) - F8, T4, T6, O2, Fz, Cz, F7, T3, T5, O1 - postavljenih prema internacionalnom "10-20" sustavu. Za svaki



odvod zabilježena je amplituda spektra u  $\mu\text{V}$  te snaga spektra u  $\mu\text{V}^2$  u frekvencijama klasičnih moždanih ritmova.

Relativna snaga spektra izračunata je kao omjer jednog specifičnog moždanog ritma i sume ostalih moždanih ritmova, izražena u postocima, tj.

*Postotak relativne snage X = (snaga X) / (snaga X1+ snaga X2 + snaga X3+ snagaX),*

gdje X predstavlja frekvencije moždanih ritmova. Takav omjer proračunat je za frekvencije svih moždanih ritmova za svaki odvod posebno.

Uspoređivane su dobivene brožčane vrijednosti svih moždanih ritmova za svaki odvod posebno u ispitivane i kontrolne skupine, a statistička obrada provedena je t-testom. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

**4) Vidni evocirani potencijali** snimani su na "Neuromapper" aparatu kojim je sniman i EEG za spektralnu analizu, a pruža i mogućnosti snimanja moždanih evociranih potencijala. Prema internacionalnom 10/20 sustavu aktivne elektrode bili su odvodi O2 i O1, a referentna je bila elektroda Cz. Filter za niske frekvencije iznosio je 1Hz, a za visoke 100Hz. Vidna stimulacija je učinjena je bljeskom s naočalama uz frekvenciju podražaja od 1 Hz. Vrijeme analize iznosilo je 300 ms. Uprosječivano je 100 uzoraka za svako oko uz odbacivanje artefakta. Snimanje je ponavljano najmanje dva puta, a ponavljanje je ovisilo o suradnji djeteta. Prilikom uspoređivanja grupa uzimana je u obzir srednja vrijednost više mjerenja. Rezultati su statistički obrađeni t-testom.

## 4. REZULTATI

### 4.1. OPĆI REZULTATI

Retrospektivnom analizom novorođenčadi rođene u terminu u Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC Rijeka 1994. godine izdvojena, je skupina SGA djece (unutarmaternalni zastoj u rastu) strogo poštujući restriktivne kriterije odabira. Izdvojeno je 68 djece koja su 1998. godine navršavala četvrtu godinu života.

Navedena skupina djece pismeno je pozvana u Kliniku za pedijatriju KBC Rijeka da bi se izvršio klinički pregled, elektroencefalografsko i snimanje vidnih evociranih potencijala te psihološko testiranje.

Od pozvane 68 djece odazvalo se 40 (59%), 17 dječaka i 23 djevojčica koja su sačinjavala ispitivanu skupinu. Gestacijska dob te antropološke mjere ispitivane skupine, SGA djece, u novorođenačkoj dobi prikazane su na tablici 8.

TABLICA 8. Gestacijska dob i antropološke mjere SGA djece po rodu

		SGA DJECA		
		DJEČACI N = 17	DJEVOJČICE N = 23	OBA SPOLA N = 40
<b>GESTACIJSKA DOB</b> (tjedan)	Prosjek	40,12	39,78	<b>39,93</b>
	Medijan	40,00	40,00	<b>40,00</b>
<b>POROĐAJNA MASA</b> (gram)	Prosjek	2550,29	2591,30	<b>2573,87</b>
	Medijan	2650,00	2670,00	<b>2660,00</b>
<b>POROĐAJNA DUŽINA</b> (centimetar)	Prosjek	48,12	47,30	<b>47,65</b>
	Medijan	48,00	47,00	<b>48,00</b>
<b>OPSEG GLAVE</b> (centimetar)	Prosjek	33,06	32,70	<b>32,85</b>
	Medijan	33,00	32,00	<b>33,00</b>

Iz tablice 8. uočava se da su sva djece rođena u terminu, s porođajnom masom u prosjeku 2573g. Nije bilo statistički značajne razlike u gestacijskoj dobi i ispitivanim mjerenjima s obzirom na spol djece ( gestacijska dob -  $t=0,91;p>0,05$ , porođajna masa -  $t=0,53;p>0,05$ , porođajna dužina -  $t=1,64;p>0,05$ , opseg glave -  $t=0,87, p>0,05$ ).

Kontrolnu skupinu sačinjavalo je 36 djece odabrano poštujući navedene kriterije, uz konzultacije s pedijatrom primarne skrbi. Od ukupnog broja pozvane djece na pregled se javilo 20 (56%), 6 dječaka, 6, a 14 djevojčica. Gestacijska dob i antropološke mjere kontrolne skupine u novorođenačkoj dobi iznesena su na tablici 9.

TABLICA 9. Gestacijska dob i antropološke mjere kontrolne skupine djece po porodu

		<b>KONTROLNA SKUPINA</b>		
		<b>DJEČACI</b>	<b>DJEVOJČICE</b>	<b>OBA SPOLA</b>
		<b>N = 6</b>	<b>N = 14</b>	<b>N = 20</b>
<b>GESTACIJSKA DOB</b> (tjedan)	Prosjek	40,17	39,79	<b>39,90</b>
	Medijan	40,00	40,00	<b>40,00</b>
<b>POROĐAJNA MASA</b> (gram)	Prosjek	3523,33	3477,14	<b>3491,00</b>
	Medijan	3425,00	3445,00	<b>3445,00</b>
<b>POROĐAJNA DUŽINA</b> (centimetar)	Prosjek	51,00	51,57	<b>51,40</b>
	Medijan	51,50	51,00	<b>51,00</b>
<b>OPSEG GLAVE</b> (centimetar)	Prosjek	35,17	34,50	<b>34,70</b>
	Medijan	35,00	34,25	<b>34,75</b>

Iz tablice 9. vidi se da nije bilo statistički značajne razlike u ispitivanim mjerenjima između dječaka i djevojčica u kontrolnoj skupini (gestacijska dob -  $t=0,62; p>0,05$ , porođajna masa -  $t=0,32; p>0,05$ , porođajna dužina -  $t=0,72; p>0,05$ , opseg glave -  $t=1,45; p>0,05$ ). Prosječna porođajna masa iznosila je 3491g, a sva su djeca bila rođena u terminu.

Na tablici 10. iznesena je usporedba gestacijske dobi, porođajne mase, dužine, te opsega glave kod poroda između SGA i kontrolne skupine djece. Uočljivo je da su djeca kontrolne skupine pri porodu bila teža, duža i imala veći opseg glave nego li djeca grupe s unutamerničnim zastojem u rastu, što je i statistički značajno (porođajna masa -  $t=13,03; p<0,05$ , porođajna dužina  $t=8,86; p<0,05$ , opseg glave -  $t=5,62; p<0,05$ ). Gestacijska dob ispitivane i kontrolne skupine nije se statistički značajno razlikovala,  $t=0,07; p>0,05$ ).



TABLICA 10. Usporedba gestacijske dobi i antropoloških mjera kod poroda SGA i djece kontrolne skupine

		<b>SGA DJECA (N = 40)</b>	<b>KONTROLNA SKUPINA (N = 20)</b>
<b>GESTACIJSKA DOB</b> (tjedan)	Prosjek	<b>39,93</b>	<b>39,90</b>
	Medijan	40,00	40,00
<b>POROĐAJNA MASA</b> (gram)	Prosjek	<b>2573,87*</b>	<b>3491,00*</b>
	Medijan	2660,00	3445,00
<b>POROĐAJNA DUŽINA</b> (centimetar)	Prosjek	<b>47,65*</b>	<b>51,40*</b>
	Medijan	48,00	51,00
<b>OPSEG GLAVE</b> (centimatar)	Prosjek	<b>32,85*</b>	<b>34,70*</b>
	Medijan	33,00	34,75

(t-test;  $p < 0,05$ )

S obzirom da su u analizu uvrštena djeca rođena tijekom cijele 1994. godine, a istraživanje je vršeno tijekom prva četiri mjeseca 1998. godine bilo je neophodno za pregleda usporediti dob ispitivane i kontrolne skupine djece. Dob djece do datuma istraživanja izražen je u mjesecima, a prikazana je također njihova visina i masa (tablica 11.).

TABLICA 11. Dob djece (u mjesecima), visina i masa za provođenja ispitivanje

		<b>SGA DJECA (N=40)</b>	<b>KONTROLNA SKUPINA (N=20)</b>
<b>DOB</b> (mjesec)	Prosjek	<b>43,29</b>	42,37
	Medijan	<b>43,00</b>	42,00
<b>VISINA</b> (cm)	Prosjek	<b>100,0875*</b>	<b>103,51*</b>
	Medijan	<b>100,00</b>	103,75
<b>MASA</b> (kg)	Prosjek	<b>16,0375*</b>	<b>18,255*</b>
	Medijan	<b>15,50</b>	18,00

(\* -  $p < 0,01$ )

Prosječna dob djece ispitivane i kontrolne skupine nije se statistički razlikovala ( $t=1,08$ ,  $p > 0,05$ ), a iznosila je u prosjeku oko 3,5 godina, tj. 42,5 mjeseci. Visina i masa između djece ispitivane i kontrolne skupine razlikovala se, što je statistički



značajno (visina -  $t=3,02;p<0,01$ , masa -  $t=3,2;p<0,01$ ). SGA djeca su u dobi od 3,5 godina i dalje bila lakša i niža nego li njihovi vršnjaci.

Dolaskom u Kliniku proveden je razgovor s roditeljem u pratnji djeteta (većinom s majkom) s posebnim osvrtom na prenatalne, perinatalne i postnatalne podatke te o prijašnjim bolestima djeteta i učinjen je neurološki pregled.

Nije bilo razlike između retrospektivno prikupljenih podataka i iskaza roditelja, tj. niti jedno dijete nije bilo isključeno iz istraživanja zbog nepoštovanja zadanih restriktivnih kriterija. Neurološki status kod sve djece bio je uredan.

Niti jedno dijete nije bolovalo od kronične i/ili bilo kakve druge progresivne bolesti koja bi mogla utjecati na njegov psihomotorički razvoj. Roditelji su od prijašnjih bolesti uglavnom navodili blaže infekcije gornjih dišnih putova. Sva su djeca bila redovito cijepljenja prema kontinuiranom kalendaru cijepljenja.

Roditelji u pratnji djeteta također su ispunjavali anketni upitnik (prilog 4.) da bi se utvrdilo da li postoje razlike u ranom psihomotoričkom razvoju, u odnosima u obitelji te društveno-materijalnim prilikama između djece ispitivane i kontrolne skupine. Odgovori na svako pitanje su analizirani, a u ponekim je pitanjima, zbog većeg broja ponuđenih odgovora na jedno pitanje, vršeno logičko pripajanje različitih odgovora.

Prema obrađenim rezultatima ankete, nije bilo statistički značajne razlike između SGA djece i kontrolne skupine u osnovnim miljkazima psihomotoričkog razvoja (Prilog 4 - pitanja 11, 12, 13), društvenom okruženju djeteta (Prilog 4 - pitanja 10, 14, 15, 16, 17, 18), materijalnom stanju i odnosima u obitelji (Prilog 4 - pitanja 4, 5, 6), mjestu prebivanja, edukaciji majke, pušenju majke za vrijeme trudnoće, dužini dojenja te paritetu (Prilog 4 - pitanja 3, 2, 7, 8, 9).

Statistički značajna razlika između ispitivane i kontrolne skupine pronađena je samo u jednom odgovoru i to u dobi majke kod poroda. Naime, majke "mlađe dobi" (dobna skupina <20 godina do 25 godina) statistički su značajnije rađale djecu niske porođajne mase,  $X^2=6,14, p=0,01$ .

#### 4.2. REZULTATI PSIHOLOŠKOG TESTIRANJA

Psihološko testiranje provela je specijalistica kliničke psihologije Klinike za pedijatriju KBC Rijeka prof. Inge Vlašić-Cicvarić, a rezultate je obradio autor. Tumačenje rezultata provedeno je u suradnji s psihologicom. Rezultati su uspoređivani po spolu (unutar skupina) te između djece SGA i kontrolne skupine.

Rezultati psihološkog testiranja za SGA djecu prikazani su u tablici 12. Nije bilo statistički značajne razlike između dječaka i djevojčica.

TABLICA 12. Rezultati psihološkog testiranja SGA djece

		<b>SGA DJECA</b>		
		DJEČACI DJEVOJČICE		<b>OBA</b>
		(N=17)	(N=23)	<b>SPOLA</b>
		<b>(N=40)</b>		
<b>KVOCIJENT RAZVOJA</b>	Prosjek	109,82	111,83	<b>110,97</b>
	Medijan	105	109,09	<b>108,33</b>
		<b>DOB U MJESECIMA</b>		
<b>KONSTRUKCIJA</b>	Prosjek	44,8	45	<b>44,91</b>
	Medijan	48	48	<b>48</b>
<b>PERCEPCIJA</b>	Prosjek	48,8	48,7	<b>48,74</b>
	Medijan	48	48	<b>48</b>
<b>GRAFO-MOTORIKA</b>	Prosjek	40,8	42,6	<b>41,83</b>
	Medijan	36	36	<b>36</b>
<b>GOVOR</b>	Prosjek	50,4	51,6	<b>51,09</b>
	Medijan	48	48	<b>48</b>
<b>MIŠLJENJE</b>	Prosjek	52	51,6	<b>51,77</b>
	Medijan	48	48	<b>48</b>
<b>PAMĆENJE</b>	Prosjek	48,4	45,6	<b>46,8</b>
	Medijan	48	48	<b>48</b>
<b>PAŽNJA</b>	PRIMJERENA SMANJENA	<b>UKUPAN BROJ DJECE</b>		<b>UKUPNO</b>
		10	15	25
		7	8	15

U djece kontrolne skupine nađene su statistički značajne razlike između dječaka i djevojčica u testu za procjenu grafomotorike ( $t=2,31; p=0,01$ ) i govora



( $t=2,04; p=0,02$ ), tj. djevojčice su bile naprednije od dječaka. Između ostalih ispitanih varijabli nije bilo statistički značajne razlike (tablica 13.).

TABLICA 13. Rezultati psihološkog testiranja djece kontrolne skupine

		<b>KONTROLNA SKUPINA</b>		
		DJEČACI (N=6)	DJEVOJČICE (N=14)	<b>OBA SPOLA (N=20)</b>
<b>KVOCIJENT RAZVOJA</b>	Prosjek	117,61	126,3	124,01
	Medijan	119	128,55	126,83
<b>DOB U MJESECIMA</b>				
<b>KONSTRUKCIJA</b>	Prosjek	52,8	52,29	52,42
	Medijan	48	48	48
<b>PERCEPCIJA</b>	Prosjek	55,2	56,57	56,21
	Medijan	60	60	60
<b>GRAFO-MOTORIKA</b>	Prosjek	<b>40,4*</b>	<b>49,58*</b>	47,16
	Medijan	36	48	48
<b>GOVOR</b>	Prosjek	<b>50,4*</b>	<b>57,43*</b>	55,58
	Medijan	48	60	60
<b>MIŠLJENJE</b>	Prosjek	52,8	60,00	58,11
	Medijan	48	60	60
<b>PAMĆENJE</b>	Prosjek	52,8	55,71	54,95
	Medijan	48	60	60
<b>PAŽNJA</b>		<b>UKUPAN BROJ DJECE</b>		<b>UKUPNO</b>
	PRIMJERENA SMANJENA	5 1	12 2	17 3

Uspoređujući SGA djecu s kontrolnom skupinom nađene su statistički značajne razlike u svim ispitivanim varijablama, osim u pažnji. Na tablici 14. navedeni su rezultati usporedbe i stupanj značajnosti dobivene dvosmjernim testiranjem t-testom.

TABLICA 14. Usporedba rezultata psihološkog testiranja djece SGA i kontrolne skupine

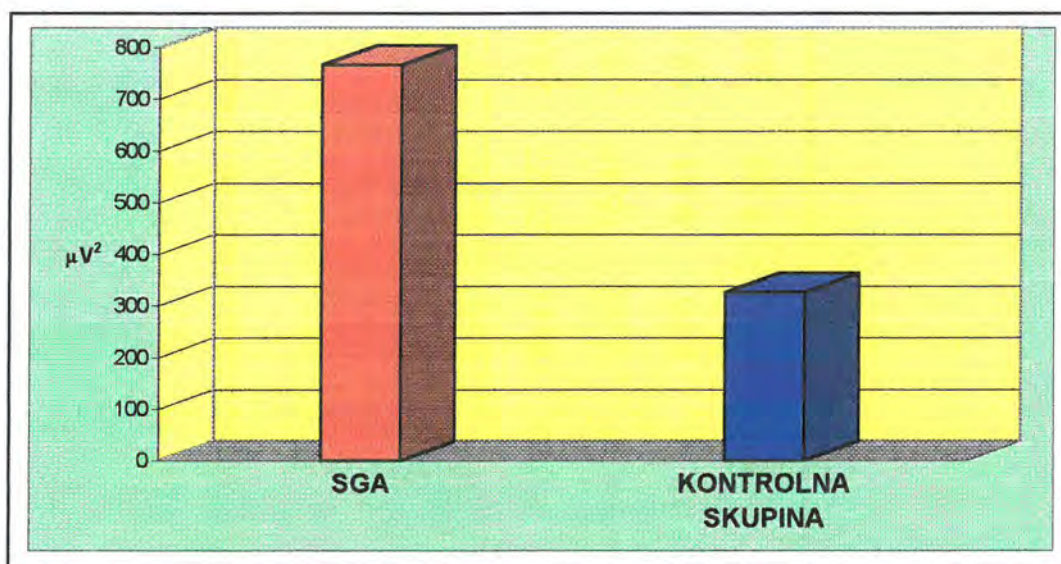
		KONTROLNA SKUPINA	SGA DJECA	T-TEST
KVOCIJENT RAZVOJA	Prosjek	124,01	110,97	P < 0,01
	Medijan	126,83	108,33	
<b>DOB U MJE SECIMA</b>				
KONSTRUKCIJA	Prosjek	52,42	44,91	P < 0,01
	Medijan	48	48	
PERCEPCIJA	Prosjek	56,21	48,74	P < 0,01
	Medijan	60	48	
GRAFO-MOTORIKA	Prosjek	47,15	41,83	P < 0,05
	Medijan	48	36	
GOVOR	Prosjek	55,58	51,10	P < 0,05
	Medijan	60	48	
MIŠLJENJE	Prosjek	58,11	51,77	P < 0,01
	Medijan	60	48	
PAMĆENJE	Prosjek	54,95	46,8	P < 0,01
	Medijan	60	48	
PAŽNJA	PRIMJERENA	17 (85%)	25 (62%)	X <sup>2</sup> =2,23 p>0,05
	SMANJENA	3 (15%)	15 (38%)	



### 4.3. REZULTATI SPEKTRALNE ANALIZE EEG-a

Ukupna snaga spektra za djecu SGA iznosila je  $766,65 \mu V^2$ , a za kontrolnu skupinu  $325,14 \mu V^2$ . Razlika je statistički značajna ( $t=4,10$ ;  $p=0,0002$ ) (slika 16.).

SLIKA 16. Ukupna snaga spektra djece SGA i kontrolne skupine



S obzirom da je dokazana razlika u snazi spektra između dvije skupine, pristupili smo daljnjoj analizi EEG spektra. U odvodima F8, T4, T6, O2, Fz, Cz, F7, T3, T5 i O1 analizirane su amplituda spektra, snaga spektra i relativna snaga spektra za sva četiri klasična moždana ritma, prema frekvencijama u Hz, kako je objašnjeno u metodama rada.

Analiza spektra, u navedenim odvodima i frekvencijama provedena je za grupu djece SGA te za kontrolnu skupinu s konačnim ciljem uspoređivanja njihovih rezultata.

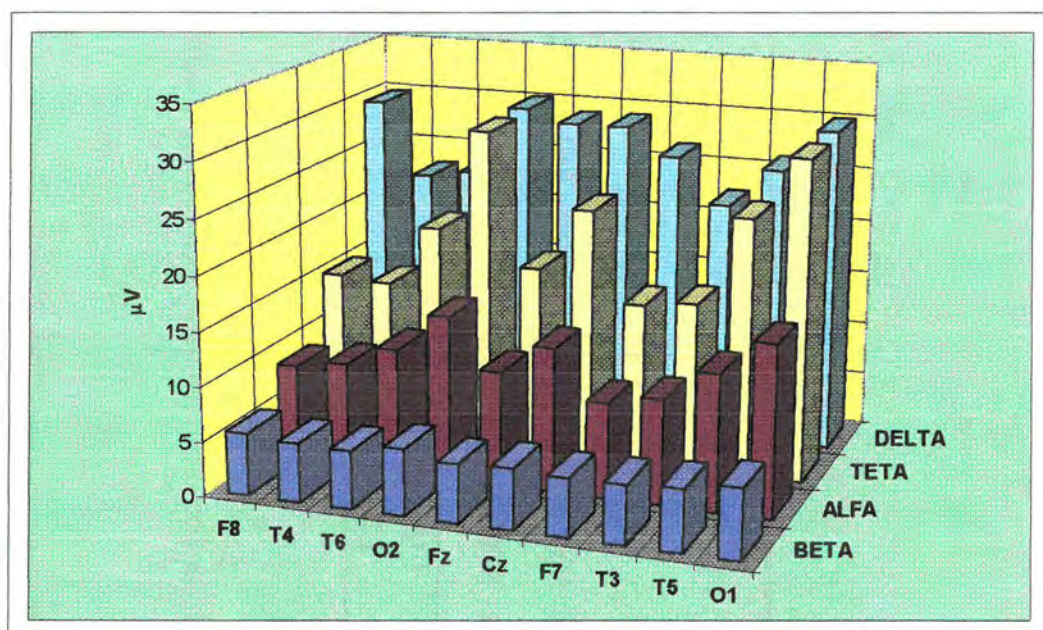
Rezultati amplitude spektra, snage spektra i relativne snage spektra u frekvencijama klasičnih moždanih ritmova dobivenih kod djece SGA navedene su u tablici 15, 16 i 17 te slikama 17., 18., 19.

TABLICA 15. Vrijednosti amplitude spektra u ispitivanim odvodima u frekvencijama klasičnih moždanih ritmova  
**SGA djece**

	<b>F8</b> ( $\mu\text{V}$ )	<b>T4</b> ( $\mu\text{V}$ )	<b>T6</b> ( $\mu\text{V}$ )	<b>O2</b> ( $\mu\text{V}$ )	<b>Fz</b> ( $\mu\text{V}$ )	<b>Cz</b> ( $\mu\text{V}$ )	<b>F7</b> ( $\mu\text{V}$ )	<b>T3</b> ( $\mu\text{V}$ )	<b>T5</b> ( $\mu\text{V}$ )	<b>O1</b> ( $\mu\text{V}$ )
<b>DELTA</b>	29,69	22,84	23,49	30,06	28,88	28,96	26,47	22,27	25,94	29,88
<b>THETA</b>	14,73	14,61	20,31	29,76	17,37	23,24	14,92	15,47	23,75	29,45
<b>ALFA</b>	8,91	9,59	11,49	15,04	10,47	13,18	8,76	9,61	12,49	15,47
<b>BETA</b>	5,67	5,35	5,30	6,06	5,33	5,59	5,31	5,39	5,63	6,35

Na slici 17 grafički je prikazana amplituda spektra SGA djece. Uočavaju se visoke amplitude, intenzitet, u području frekvencija delta i theta ritma u svim odvodima. Porast amplitude od čeonih odvoda prema zatiljnim odvodima je nepravilan u delta frekvencijama. U području frekvencija theta i alfa ritma uočljiv je porast amplitude spektra od čeono prema zatiljno. Intenzitet spektra, tj. amplituda spektra u frekvencijama beta ritma konstantno je niska u svim odvodima.

SLIKA 17. Grafički prikaz vrijednosti amplitude spektra SGA djece





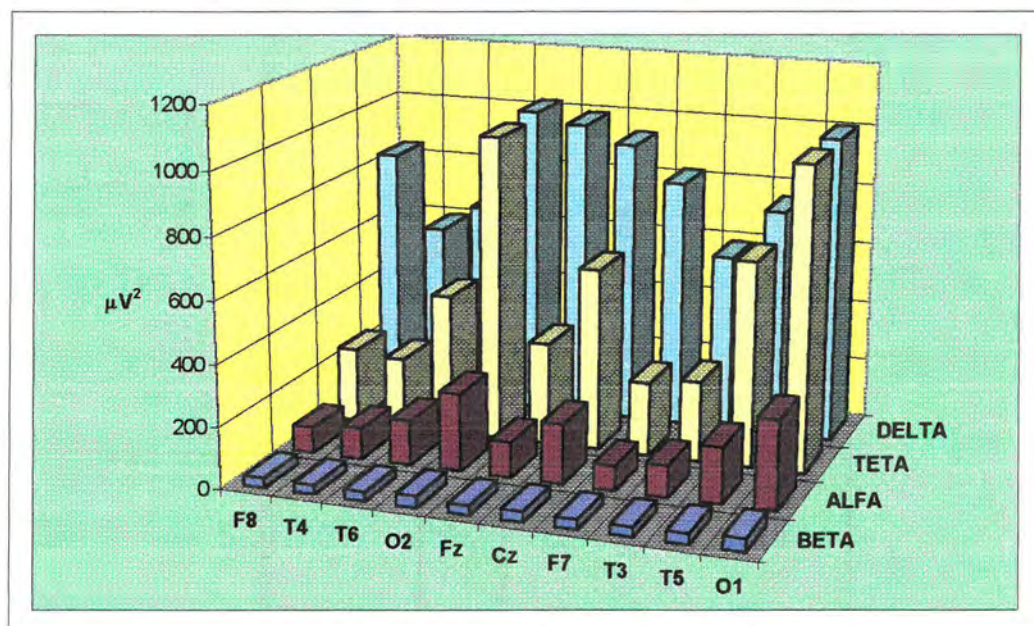
TABLICA 16. Vrijednosti snage spektra u ispitivanim odvodima u frekvencijama klasičnih moždanih ritmova  
**SGA djece**

	<b>F8</b> ( $\mu V^2$ )	<b>T4</b> ( $\mu V^2$ )	<b>T6</b> ( $\mu V^2$ )	<b>O2</b> ( $\mu V^2$ )	<b>Fz</b> ( $\mu V^2$ )	<b>Cz</b> ( $\mu V^2$ )	<b>F7</b> ( $\mu V^2$ )	<b>T3</b> ( $\mu V^2$ )	<b>T5</b> ( $\mu V^2$ )	<b>O1</b> ( $\mu V^2$ )
<b>DELTA</b>	836,45	591,78	680,31	1019,3	986,53	931,9	816,71	582,98	748,88	999,61
<b>THETA</b>	244,49	229,24	459,65	100,98	333,92	597,63	240,49	262,53	670,84	989,92
<b>ALFA</b>	84	100,1	145,49	253,08	116	193,61	80,53	102,9	181,98	289,2
<b>BETA</b>	31,27	30,02	29,32	38,4	29,85	32,63	30,11	30,77	33,04	41,62



Na slici 18. prikazana je grafički snaga spektra kod SGA djece. Uočava se izuzetno visoka snaga u delta i theta frekvencijama dok je snaga spektra u frekvencijama alfa i beta ritma mnogo niža.

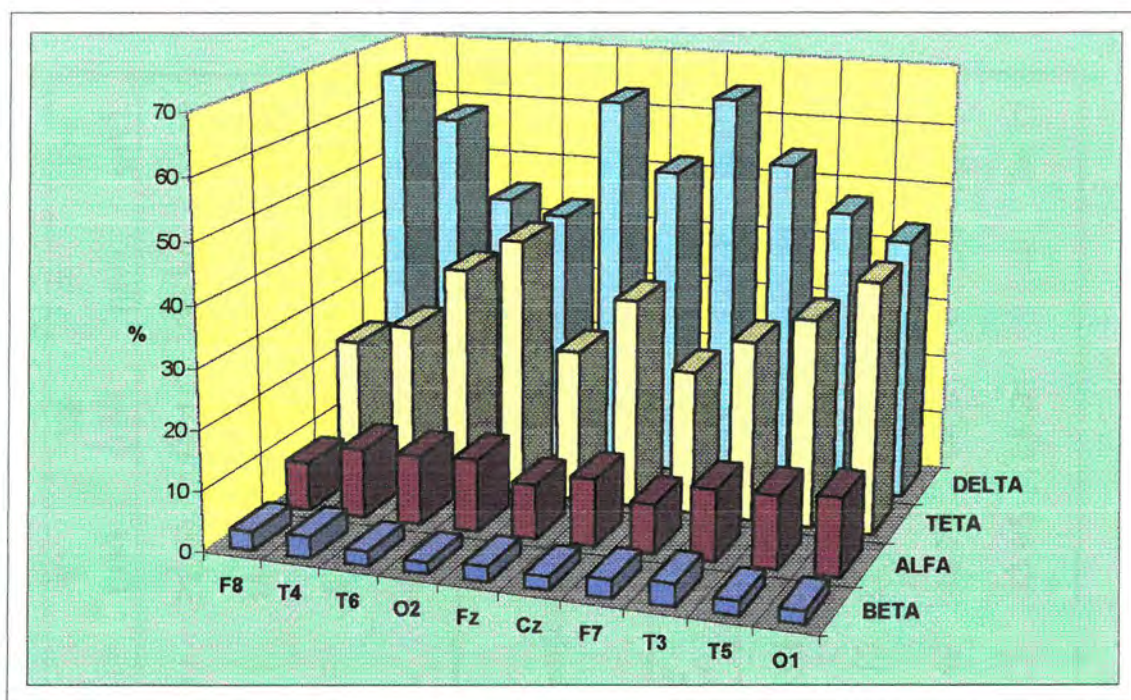
SLIKA 18. Grafički prikaz snage spektra SGA djece



TABLICA 17. Vrijednosti relativne snage spektra u ispitivanim odvodima u frekvencijama klasičnih moždanih ritomova  
**SGA djece**

	<b>F8</b> %	<b>T4</b> %	<b>T6</b> %	<b>O2</b> %	<b>Fz</b> %	<b>Cz</b> %	<b>F7</b> %	<b>T3</b> %	<b>T5</b> %	<b>O1</b> %
<b>DELTA</b>	65,67	58,33	45,17	42,97	63,24	51,96	64,95	54,61	47,31	43,38
<b>THETA</b>	23,19	26,71	37,38	43,2	25,38	34,87	23,95	29,85	34,48	41,48
<b>ALFA</b>	8,06	11,45	11,43	12,01	8,93	11,06	8,14	11,82	11,93	12,78
<b>BETA</b>	3,08	3,5	2,34	1,82	2,45	2,11	2,96	3,72	2,28	2,03

SLIKA 19. Grafički prikaz relativne snage spektra klasičnih moždanih ritmova SGA djece



Na priloženoj slici vidi se da postotak tj, relativna snaga delta frekvencija opada od čeonih prema zatiljnim regijama mozga, nasuprot relativnoj snazi theta i alfa ritma koje pravilno rastu od prednjih ka stražnjim odvodima. Relativna beta snaga ujednačeno je niska duž svih odvoda.

Na sljedeće tri tablice, tablica 18., 19., i 20. prikazani su rezultati amplitude spektra, snage spektra i relativne snage spektra kod kontrolne skupine.



TABLICA 18. Vrijednosti amplitude spektra u ispitivanim odvodima u frekvencijama klasičnih moždanih ritmova kontrolne skupine djece

	<b>F8</b> ( $\mu\text{V}$ )	<b>T4</b> ( $\mu\text{V}$ )	<b>T6</b> ( $\mu\text{V}$ )	<b>O2</b> ( $\mu\text{V}$ )	<b>Fz</b> ( $\mu\text{V}$ )	<b>Cz</b> ( $\mu\text{V}$ )	<b>F7</b> ( $\mu\text{V}$ )	<b>T3</b> ( $\mu\text{V}$ )	<b>T5</b> ( $\mu\text{V}$ )	<b>O1</b> ( $\mu\text{V}$ )
<b>DELTA</b>	23,03	18,70	20,70	23,42	22,30	24,09	21,70	19,15	20,82	24,18
<b>THETA</b>	14,73	14,12	18,21	23,21	16,33	21,21	14,00	14,64	18,21	23,73
<b>ALFA</b>	8,91	9,48	12,24	16,36	10,45	13,15	8,94	9,52	12,61	16,76
<b>BETA</b>	5,20	5,95	5,53	5,39	4,86	5,32	4,79	5,03	5,24	5,77

TABLICA 19. Vrijednosti snage spektra u ispitivanim odvodima u frekvencijama klasičnih moždanih ritmova kontrolne skupine djece

	<b>F8</b> ( $\mu\text{V}^2$ )	<b>T4</b> ( $\mu\text{V}^2$ )	<b>T6</b> ( $\mu\text{V}^2$ )	<b>O2</b> ( $\mu\text{V}^2$ )	<b>Fz</b> ( $\mu\text{V}^2$ )	<b>Cz</b> ( $\mu\text{V}^2$ )	<b>F7</b> ( $\mu\text{V}^2$ )	<b>T3</b> ( $\mu\text{V}^2$ )	<b>T5</b> ( $\mu\text{V}^2$ )	<b>O1</b> ( $\mu\text{V}^2$ )
<b>DELTA</b>	735,06	399,36	485,91	595,73	571,15	631,18	519,39	419,58	490,70	639,27
<b>THETA</b>	234,18	216,42	360,15	582,79	286,52	476,12	211,33	230,76	354,21	601,67
<b>ALFA</b>	84,85	95,48	159,82	312,24	118,33	186,48	84,76	94,91	169,58	305,79
<b>BETA</b>	28,57	36,51	31,45	30,14	24,52	29,52	23,65	26,91	28,42	34,17



TABLICA 20. Vrijednosti relativne snage spektra u ispitivanim odvodima u frekvencijama klasičnih moždanih ritmova kontrolne skupine djece

	<b>F8</b> %	<b>T4</b> %	<b>T6</b> %	<b>O2</b> %	<b>Fz</b> %	<b>Cz</b> %	<b>F7</b> %	<b>T3</b> %	<b>T5</b> %	<b>O1</b> %
<b>DELTA</b>	62,22	50,50	43,60	39,22	54,04	46,42	59,68	50,98	43,67	39,44
<b>THETA</b>	24,92	29,86	34,83	37,94	30,25	36,94	26,04	31,27	34,57	37,47
<b>ALFA</b>	9,25	13,67	18,06	20,67	12,76	14,04	10,93	13,61	18,55	20,74
<b>BETA</b>	3,60	5,98	3,51	2,17	2,95	2,60	3,35	4,13	3,20	2,35

Dobivši rezultate amplitude i snage spektra te relativne snage spektra za djecu SGA i kontrolnu skupinu djece, pristupili smo njihovoj usporedbi i statističkoj analizi.

U daljnjoj analizi nisu statistički obrađivane frekvencije koje uključuju klasičan beta moždani ritam ( $> 13$  Hz) s obzirom da je analiza spektra (spectral edge frequency) ukazala da se u obje skupine 95% frekvencija nalazi ispod 13 Hz.

Na tablici 21. prikazana je usporedba vrijednosti amplitude spektra između djece SGA i kontrolne skupine za analizirane odvode u frekvencijama klasičnih moždanih ritmova. Statistički značajna razlika nađena je u amplitudama spektra za frekvencije delta i theta ritma u dovodima O2 i O1. Statistički je značajna razlika u delta frekvencijama za odvode Fz i Cz i za delta i theta frekvenciju u odvodu T5, no statistička značajnost za naveden odvode je na razini od 5 %.

TABLICA 21. Usporedba amplitude spektra djece SGA i kontrolne skupine

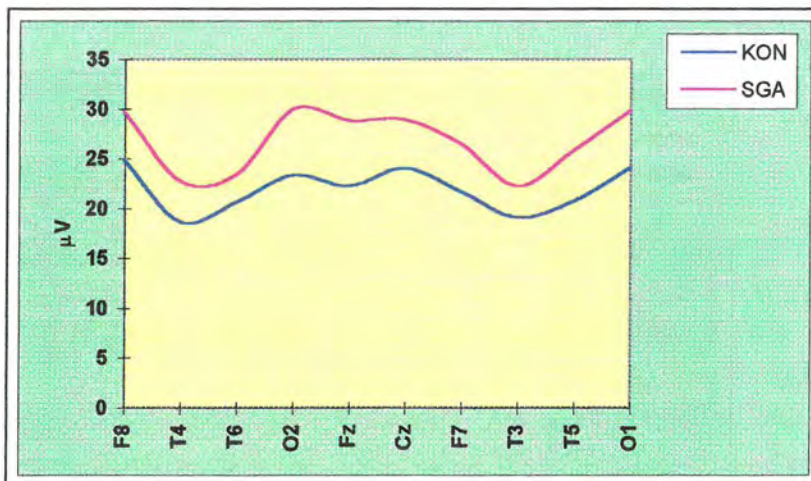
**AMPLITUDA SPEKTRA**

ODVOD	MOŽDANI RITAM	SGA DJECA	KONTROLNA SKUPINA	p
		(N = 40)	(N = 20)	
		$\mu\text{V}$	$\mu\text{V}$	
F8	DELTA	29,69	24,94	ns
	THETA	15	14,73	ns
	ALFA	8,9	8,91	ns
	BETA	5,67	5,2	-
T4	DELTA	22,84	18,7	ns
	THETA	14,61	14,12	ns
	ALFA	9,59	9,48	ns
	BETA	5,35	5,95	-
T6	DELTA	23,49	20,7	ns
	THETA	20,31	18,21	ns
	ALFA	11,49	12,24	ns
	BETA	5,3	5,53	-
O2	DELTA	<b>30,06</b>	<b>23,42</b>	<b>p&lt;0,02</b>
	THETA	<b>29,76</b>	<b>23,21</b>	<b>p&lt;0,02</b>
	ALFA	15,04	16,36	ns
	BETA	6,06	5,39	-
Fz	DELTA	<b>28,88</b>	<b>22,3</b>	<b>p&lt;0,05</b>
	THETA	17,37	16,33	ns
	ALFA	10,47	10,45	ns
	BETA	5,33	4,86	-
Cz	DELTA	<b>28,96</b>	<b>24,09</b>	<b>p&lt;0,05</b>
	THETA	23,24	21,21	ns
	ALFA	13,18	13,15	ns
	BETA	5,59	5,32	-
F7	DELTA	26,47	21,7	ns
	THETA	14,92	14	ns
	ALFA	8,76	8,94	ns
	BETA	5,31	4,79	-
T3	DELTA	22,27	19,15	ns
	THETA	15,47	14,64	ns
	ALFA	9,61	9,52	ns
	BETA	5,39	5,03	-
T5	DELTA	<b>25,94</b>	<b>20,82</b>	<b>p&lt;0,05</b>
	THETA	<b>23,75</b>	<b>18,21</b>	<b>p&lt;0,05</b>
	ALFA	12,49	12,61	ns
	BETA	5,63	5,24	ns
O1	DELTA	<b>29,88</b>	<b>24,18</b>	<b>p&lt;0,02</b>
	THETA	<b>29,45</b>	<b>23,73</b>	<b>p&lt;0,02</b>
	ALFA	15,67	16,76	ns
	BETA	6,35	5,77	-



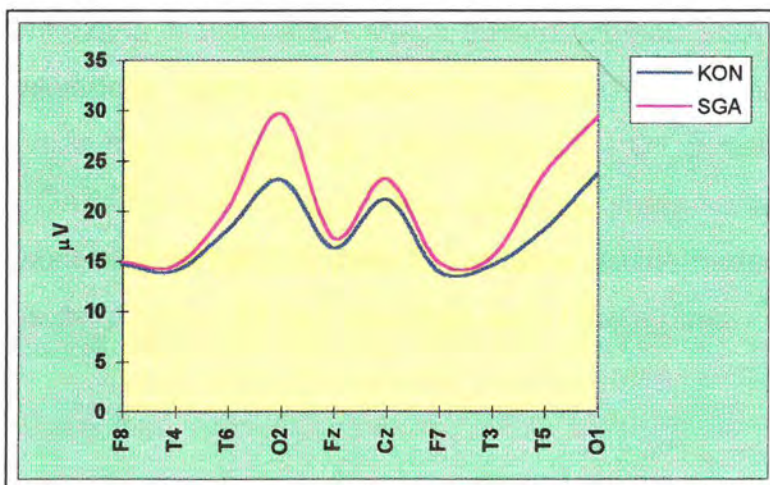
Grafički prikaz razlika amplitude spektra između SGA i kontrolne skupine prikazan je na sljedećim slikama.

SLIKA 20. Grafički prikaz usporedbe amplitude spektra za **delta frekvencije**



Uočljivo je da djeca SGA imaju višu amplitudu spektra tj. intenzitet spektra u delta frekvencijama od ispitivane skupine. Statistički značajna razlika nađena je samo u odvodima O2 i O1, te T5, Fz i Cz.

SLIKA 21. Grafički prikaz usporedbe amplitude spektra u **theta frekvencijama**

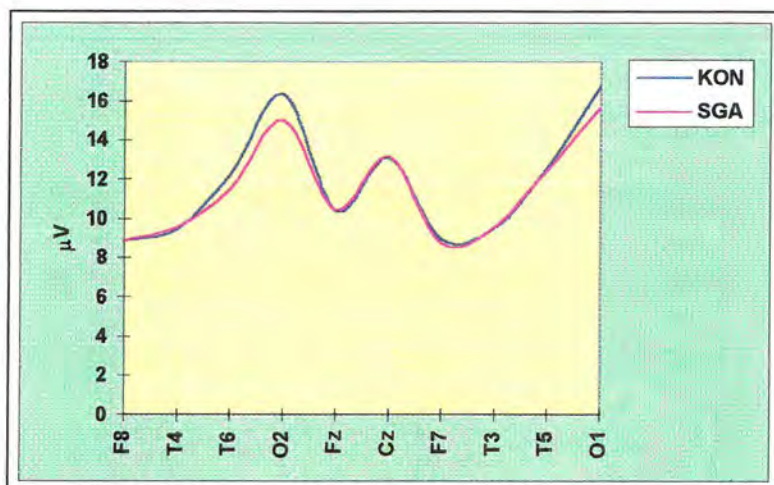


U theta frekvencijama vidi se statistički značajna razlika u odvodima O2 i O1 te T5. Ukupna amplituda spektra u theta frekvencijama je viša kod SGA djece no manje nego u delta frekvencijama.



Usporedbom amplitude spektra između djece SGA i kontrolne skupine za frekvencije alfa moždanog ritma, nije nađena razlika, što je na grafičkom prikazu uočljivo.

SLIKA 22. Grafički prikaz usporedbe amplitude spektra u **alfa frekvencijama**



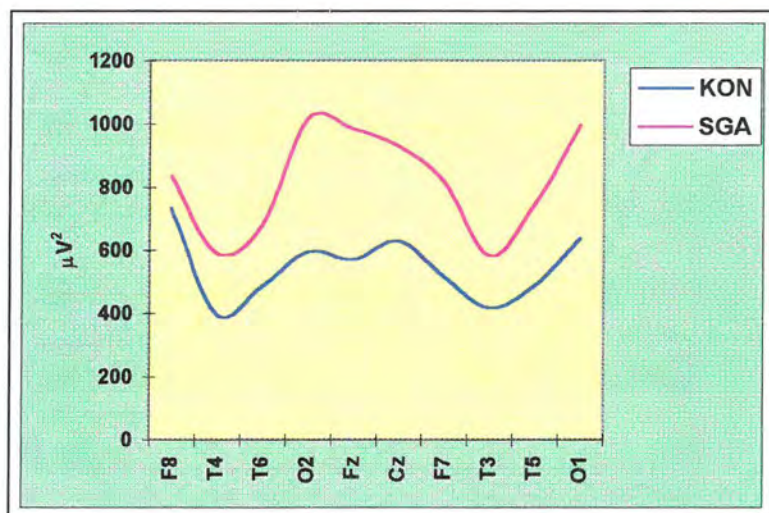
Na tablici 22. prikazana je usporedba snage spektra između SGA djece i kontrolne skupine za frekvencije klasičnih moždanih ritmova u analiziranim odvodima. Statistička značajna razlika nađena je u odvodima O2 i O1 u niskim frekvencijama (delta i theta). SGA djeca imaju mnogo veću "električnu snagu" u zatiljnim dijelovima mozga nego li kontrolna skupina. Statistički značajna razlika nađena je u odvodima Fz za frekvencije delta ritma i T5 za frekvencije delta i theta ritma.

TABLICA 22. Usporedbe snage spektra djece SGA i kontrolne skupine

**SNAGA SPEKTRA**

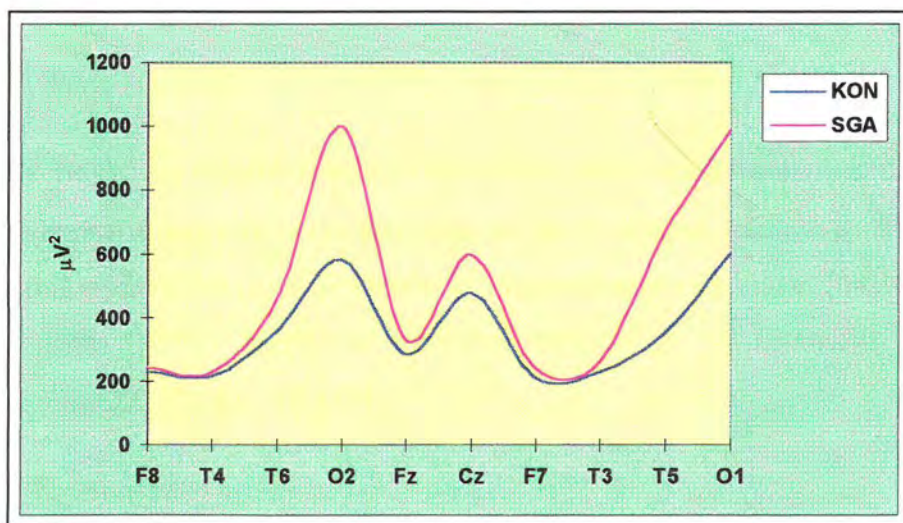
ODVOD	MOŽDANI RITAM	SGA DJECA	KONTROLNA SKUPINA	p
		(N = 40) $\mu V^2$	(N = 20) $\mu V^2$	
F8	DELTA	836,45	735,06	ns
	THETA	244,49	234,18	ns
	ALFA	84	84,85	ns
	BETA	31,27	28,57	-
T4	DELTA	591,78	399,36	ns
	THETA	229,24	216,42	ns
	ALFA	100,1	95,48	ns
	BETA	30,02	36,51	-
T6	DELTA	680,31	485,91	ns
	THETA	459,65	360,15	ns
	ALFA	145,49	159,82	ns
	BETA	29,32	31,45	-
O2	DELTA	<b>1019,27</b>	<b>595,73</b>	<b>p&lt;0,02</b>
	THETA	<b>1000,98</b>	<b>582,79</b>	<b>p&lt;0,02</b>
	ALFA	253,08	312,34	ns
	BETA	38,4	30,14	-
Fz	DELTA	<b>986,53</b>	<b>571,15</b>	<b>p&lt;0,05</b>
	THETA	333,92	286,52	ns
	ALFA	116	118,33	ns
	BETA	29,85	24,52	-
Cz	DELTA	<b>931,9</b>	<b>631,18</b>	<b>p&lt;0,05</b>
	THETA	597,63	476,12	ns
	ALFA	193,61	186,48	ns
	BETA	32,63	29,52	-
F7	DELTA	816,71	519,39	ns
	THETA	240,49	211,33	ns
	ALFA	80,53	84,76	ns
	BETA	30,11	23,65	-
T3	DELTA	582,98	419,58	ns
	THETA	262,53	230,76	ns
	ALFA	102,9	94,91	ns
	BETA	30,77	29,91	-
T5	DELTA	<b>748,88</b>	<b>490,7</b>	<b>p&lt;0,05</b>
	THETA	<b>670,84</b>	<b>354,21</b>	<b>p&lt;0,05</b>
	ALFA	181,98	169,58	ns
	BETA	33,04	28,42	-
O1	DELTA	<b>999,61</b>	<b>639,27</b>	<b>p&lt;0,02</b>
	THETA	<b>989,92</b>	<b>601,67</b>	<b>p&lt;0,02</b>
	ALFA	289,2	308,79	ns
	BETA	41,62	34,17	-

SLIKA 23. Grafički prikaz usporedbe snage spektra u **frekvencijama delta ritma**



Snaga spektra u frekvencijama delta ritma viša je u SGA djece, a statistički značajna razlika uočava se u odvodima O2, O1, Fz i T5.

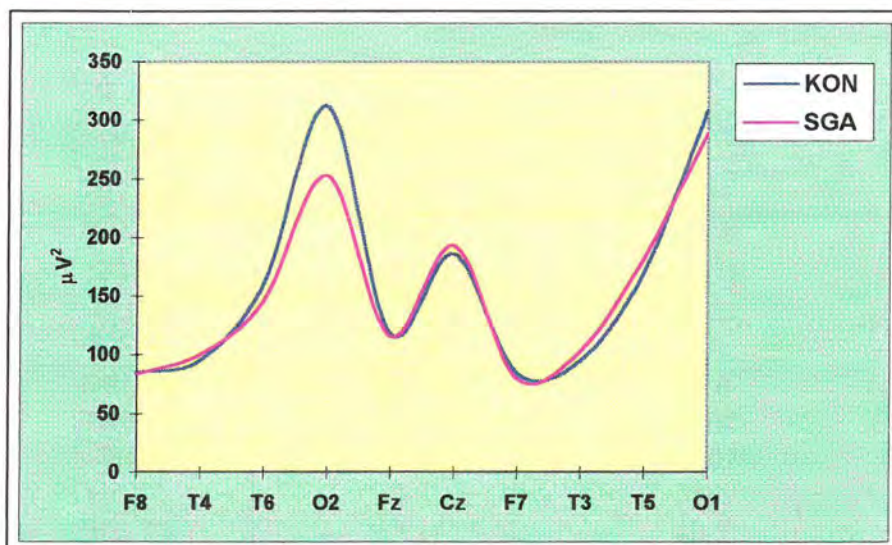
SLIKA 24. Grafički prikaz usporedbe snage spektra **frekvencijama theta ritma**



U frekvencijama theta ritma najuočljivija i statistički značajna je razlika između SGA i kontrolne skupine u odvodima O2 i O1, a manje u odvodu T5. Drugim riječima SGA djeca imaju naglašeniji theta moždani ritam u zatiljnim regijma nego li kontrolna skupina.



SLIKA 25. Grafički prikaz snage spektra **frekvencijama alfa ritma**.



U frekvencijama alfa ritma primjećuje se da djeca kontrolne skupine imaju veću snagu od SGA djece, pogotovo u zatiljnim regijama, no primjećena razlika nije statistički značajna.

Tablica 23. prikazuje relativnu snagu spektra u frekvencijama svih moždanih ritmova za sve analizirane odvođe. Nije bilo statističke značajne razlike u relativnoj delta i theta snazi u ispitivanim odvodima između uspoređivanih skupina. Statistički značajna razlika između SGA i kontrolne skupine nađena je za relativnu alfa snagu u odvodima T6, O2, Fz, Cz, T5 i O1.



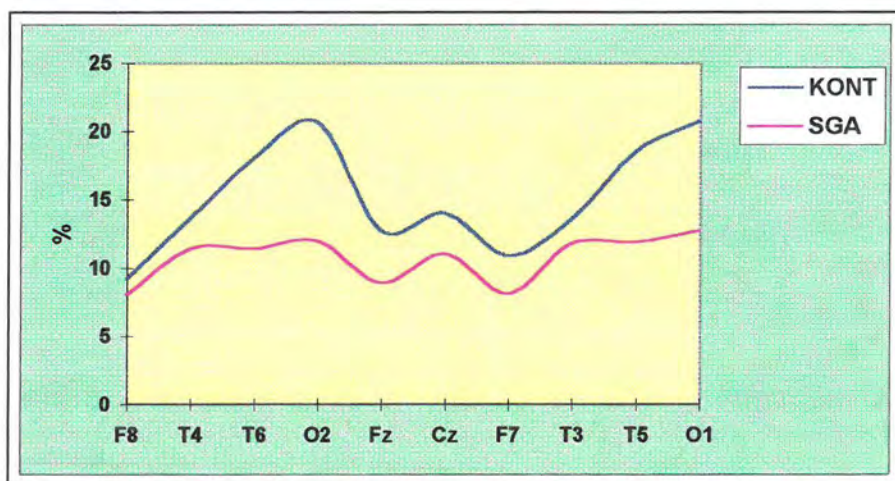
TABLICA 23. Usporedba relativne snage spektra između djece SGA i kontrolne skupine

RELATIVNA SNAGA SPEKTRA

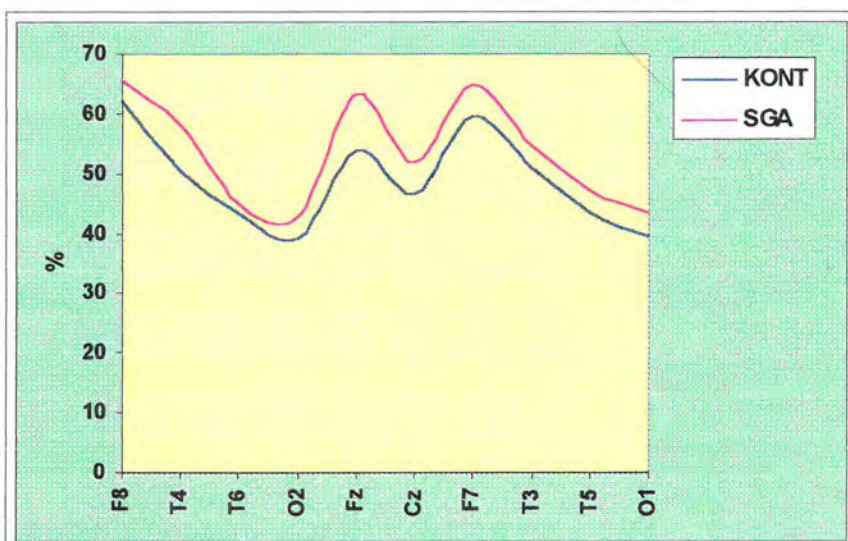
ODVOD	MOŽDANI RITAM	SGA DJECA	KONTROLNA SKUPINA	p
		(N = 40) %	(N = 20) %	
F8	DELTA	65,67	62,22	ns
	THETA	23,19	24,92	ns
	ALFA	8,06	9,25	ns
	BETA	3,08	3,6	-
T4	DELTA	58,33	50,5	ns
	THETA	26,71	29,86	ns
	ALFA	11,45	13,67	ns
	BETA	3,5	5,98	-
T6	DELTA	45,17	43,6	ns
	THETA	37,38	34,83	ns
	ALFA	<b>11,43</b>	<b>18,06</b>	<b>p&lt;0,02</b>
	BETA	2,34	3,51	-
O2	DELTA	42,97	39,22	ns
	THETA	43,2	37,94	ns
	ALFA	<b>12,01</b>	<b>20,67</b>	<b>p&lt;0,02</b>
	BETA	1,82	2,17	-
Fz	DELTA	63,24	54,04	ns
	THETA	25,38	30,25	ns
	ALFA	<b>8,93</b>	<b>12,76</b>	<b>p&lt;0,02</b>
	BETA	2,45	2,95	-
Cz	DELTA	51,96	46,42	ns
	THETA	34,87	36,94	ns
	ALFA	<b>11,06</b>	<b>14,04</b>	<b>p&lt;0,02</b>
	BETA	2,11	2,6	-
F7	DELTA	64,95	59,68	ns
	THETA	23,95	26,04	ns
	ALFA	8,14	10,93	ns
	BETA	2,96	3,35	-
T3	DELTA	54,61	50,98	ns
	THETA	29,85	31,27	ns
	ALFA	11,82	13,61	ns
	BETA	3,72	4,13	-
T5	DELTA	47,31	43,67	ns
	THETA	34,48	34,57	ns
	ALFA	<b>11,93</b>	<b>18,55</b>	<b>p&lt;0,02</b>
	BETA	2,28	3,2	-
O1	DELTA	43,38	39,44	ns
	THETA	41,48	37,47	ns
	ALFA	<b>12,78</b>	<b>20,74</b>	<b>p&lt;0,02</b>
	BETA	2,03	2,35	-

Na slici 26 vidi se da je ukupna relativna alfa snaga u kontrolnoj skupini djece viša nego li u SGA djece. Značajna statistička razlika nađena je u odvodima T6, O2, Fz, Cz, T5 i O1.

SLIKA 26. Grafički prikaz **relativne alfa snage** djece SGA i kontrolne skupine

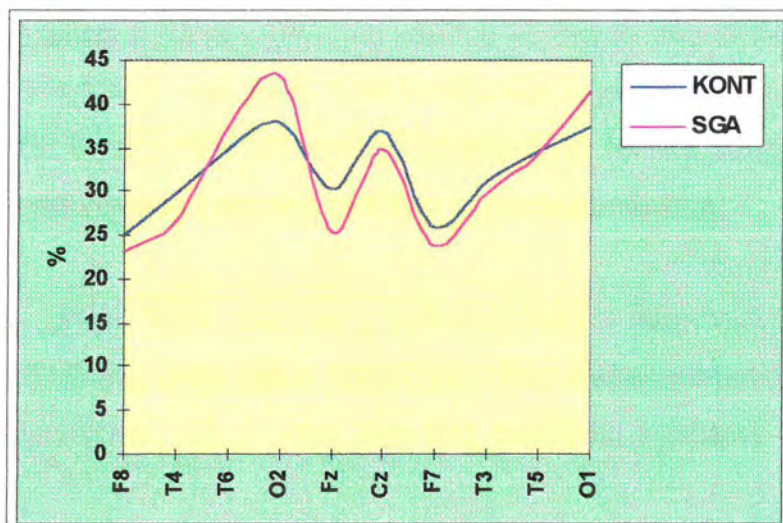


SLIKA 27. Grafički prikaz **relativne delta snage** djece SGA i kontrolne skupine



Ukupna relativna delta snaga viša je u SGA djece, no nije bilo statistički značajne razlike u ispitivanim odvodima.

SLIKA 28. Grafički prikaz **relativne theta snage** djece SGA i kontrolne skupine



Nije bilo statističke značajne razlike između djece SGA i kontrolne skupine u relativnoj theta snazi.



#### 4.4. VIDNI EVOCIRANI POTENCIJALI

U grupi SGA djece srednja vrijednosti latence VEP-a za desno oko iznosila je 104,07 ms, a za lijevo 103,3 ms. Kod dječaka srednja vrijednost bila je 104,6 ms, a kod djevojčica 103,4 ms. Nije bilo statistički značajne razlike između dužine latencija VEP-ova između lijevog i desnog oka kao ni među spolovima.

U kontrolnoj grupi djece srednja vrijednost dužine latence VEP- za desno oko iznosila je 104,0 ms, a za lijevo 103,03 ms. Kod dječaka latencija je iznosila 104,9 ms, a kod djevojčica 103, 01 ms. Nije bilo statistički značajne razlike u izvršenim mjerenjima.

S obzirom da nije bilo statistički značajne razlike u prethodnim mjerenjima, kod uspoređivanja djece SGA i kontrolne skupine uspoređivala se srednja vrijednost latencija svih mjerenja. Dakle, srednja vrijednost dužine latencije lijevog i desnog oka kod SGA dječaka i djevojčica uspoređena je sa srednjom vrijednosti za lijevo i desno oko kod dječaka i djevojčica kontrolne skupine.

Srednja vrijednost latence VEP-a djece SGA iznosila je 103,7 ms, a kod djece kontrolne skupine 103,4 ms, što nije bilo statistički značajno.



## 5. RASPRAVA

Prema podacima iz naše sredine, od 1993. do 1995. godine rođeno je 4,5% djece čija je porođajna masa bila ispod 10 centile za odgovarajuću gestacijsku dob.<sup>165</sup> Činitelji rizika kod djece bili su mlađa dob i niža edukacija majke, slabiji društveno-materijalni položaj te pušenje majke u trudnoći. Također je statistički značajno rođeno više muške nego li ženske SGA djece.<sup>165</sup> Rezultati su u skladu s rezultatima svjetskih istraživanja koji navode pojavu unutar materničnog zastoja u rastu od 4% do 7%, a od činitelja rizika pridodaju visinu i masu majke i maleni prirast mase u trudnoći.<sup>30,69,86,149</sup> U porodništvu je važno poznavanje činitelja rizika unutar materničnog zastoja u rastu zbog prevencije i dodatne skrbi za majku i plod. S gledišta pedijatrije ono je važno zbog osiguravanja neposredne neonatalne skrbi, zdravstvene skrbi i dugoročne prognoze neuromentalnog razvoja.<sup>62</sup> Višebrojni uzroci unutar materničnog zastoja u rastu (slika 15., prilog 2.) ukazuju da su nedostašćad (SGA-djeca) heterogena skupina djece s različitim kliničkim i prognostičkim obilježjima.

Svaki uzrok ne dovodi samo do cjelokupnog zastoja u rastu, tj. do rođenja SGA djeteta, nego isto tako negativno utječe na organski sustav ploda te posljedično uzrokuje njegove smanjene funkcije. Ukoliko je uzrok unutar materničnog zastoja u rastu bila pothranjenost majke, može se s velikom vjerojatnošću pretpostaviti da je nedostatak određenih hranjivih elemenata negativno utjecao na različite organske sustave ploda s različitom kliničkom manifestacijom. Radovi na pokusnim životinjama pokazali su da pothranjenost prisutna u kritičnom stadiju razvoja mozga oštećuje staničnu i biokemijsku razinu i te su promjene trajne.<sup>17</sup> Slični zaključci doneseni su istraživanjima i dugoročnim praćenjem pothranjene djece.<sup>154</sup> Sažeto rečeno, svaki uzrok unutar materničnog razvoja ploda sigurno će imati posljedice koje se mogu manifestirati odmah po porodu (npr. hipoglikemija, hipotermija, respiratorni distres sindrom) ili kao kasne neuromentalne posljedice (npr. motoričke ili kongnitivne smetnje). Zbog tih je razloga grupa SGA djece izdvojena kao rizična skupina.

Provedena su i provode se opsežna istraživanja uspoređujući SGA i AGA djecu. Rezultati istraživanja objavljeni ranijih godina uglavnom ističu teže neuromentalne posljedice kod SGA djece.<sup>10,156,162,194</sup> Takva istraživanja samo su djelomično metodološki opravdana jer se SGA djeca među sobom razlikuju s obzirom na uzroke zastoja u unutarmaterničnom rastu. Bilo koje istraživanje posljedica unutarmaterničnog zastoja rasta, tj. praćenja razvoja SGA djece zahtijeva odabir homogene skupine, tj. skupine koja se ne razlikuje prvenstveno po uzrocima nedostatnog rasta. Novija istraživanja, uzimajući u obzir navedeno, ponovo su privukla pozornost SGA djeci, ukazujući na povezanosti unutarmaterničnog zastoja u rastu s oboljevanjem od diabetesa i hipertenzije u odrasloj dobi.<sup>6</sup>

Prateći literaturu može se reći da je u tijeku proces "razvrstavanja", prepoznavanja različitih "subgrupa" unutar velike skupine SGA djece. Za sada se može sa velikom sigurnošću od SGA djece razdvojiti skupina djece koja je patila od fetalne pothranjenosti s obzirom na specifičnu kliničku sliku i rane postnatalne komplikacije.<sup>112</sup> Na isti način kako je došlo do prepoznavanja i razdvajanja nedonoščadi, nedostačadi, djece s ili bez perinatalnih komplikacija s obzirom na njihov specifičan morbiditet i mortalitet unutar velike grupe djece čiji je rizik bio prepoznat, a bio je određen arbitrarno i iskustveno postavljenom granicom - porođajnom masa nižom od 2500g.<sup>43,87,201</sup>

Unutar velike skupine SGA djece s dobro prepoznatim uzrocima unutarmaterničnog zastoja u rastu ima djece (oko 30 %) kod koje taj uzrok nije pronađen.<sup>30,86</sup> Pitanje je kakve posljedice za razvoj imaju SGA djeca kod kojih nisu pronađeni uzroci koji su doveli do unutarmaterničnog zastoja u rastu. Da li i ta djeca spadaju u rizičnu skupinu? Da li je i njihov neuromentalni razvoj poremećen? Da li se ona, ma po čemu, razlikuju od svojih vršnjaka rođenih s normalnom porođajnom masom? Da li je kod njih smanjen potencijal rasta ili postoje još neki skriveni, do sada, neuočeni činitelji? Sva ta pitanja zahtijevaju odgovor.

Malo je istraživanja provedeno uspoređujući "zdravu" idiopatsku skupinu SGA djeca i njihove vršnjake<sup>2,63,71,79,126,127,140,149,180,187,196</sup>, a dobiveni rezultati se uvelike razlikuju.

Stoga smo odlučili ispitati da li postoji razlika u neuromentalnom razvoju SGA - djece u dobi od četiri godine koja nisu imala niti jedan od poznatih činitelja rizika za unutar maternični zastoj u rastu i da li to možemo dokazati ne samo psihološkim testovima nego i elektrofiziološki. Pregledom objavljene literature (Medline 1966.-1998.) izdvojeno je oko 120 radova koji su uključivali ključne riječi terminsko nedostašće (full-term-5336 referenci, SGA-2072 reference ), dok smo naše rezultate mogli usporediti samo s rezultatima dvadesetak autora i to poglavito na području somatskog i mentalnog razvoja terminske SGA djece.

U odabiru ispitivane skupine retrospektivno smo pregledali podatke djece rođene 1994. godine u Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC Rijeka. Nakon što su izdvojena sva SGA djeca rođena u terminu, ciljano su tražena ona koja nisu imala niti jedan činitelj rizika za unutar maternični zastoj u rastu. Takav pristup bio je moguć zahvaljujući računarski obrađenim podacima obiteljske, osobne i ginekološke anamneze majke, uz podatke o prethodnoj i tijekom sadašnje trudnoće te svim antropometrijskim mjerama majke prije i u tijekom trudnoće (prilog 3.). Na isti način izdvojena je zdrava donešena novorođenčad; novorođenčad bez i jedne komplikacije tijekom poroda ili u ranom postnatalnom razdoblju (prilog 3.). Držimo da je važno napomenuti da je za svako dijete 10. centilna vrijednost porođajne mase određivana po gestacijskoj dobi djeteta s obzirom na njegov spol i paritet majke. Masa je uspoređivana prema tablicama izrađenim na populaciji koja se ne razlikuje od naše, nisu uključivana djeca s nakaznošću, dvojci i mrtvorodenčad pa je izbjegnuta mogućnost uvrštavanja djece koja zbog etničkih ili inih razloga imaju nižu porođajnu masu.<sup>42</sup> Želimo istaći da naša studija metodološki nije provedena s ciljem dobivanja epidemioloških podataka, te bi izvođenje bilo kakvih zaključaka o incidenciji ili prevalenciji SGA djece na temelju našeg izvještaja bilo pogrešno.

Takvim načinom izdvojeno je 68 djece koja su u 1998. godini navršavali četiri godine života te im je upućen pismeni poziv da se jave u Kliniku za pedijatriju KBC Rijeka. U odaslanom dopisu bio je naznačen razlog poziva uz kratko objašnjenje planiranih pretraga.

U cilju što većeg odaziva, organizirali smo sastanak sa pedijatrima primarne zdravstvene zaštite u čijoj su skrbi pozvana djeca. Svima je objašnjena svrha i cilj istraživanja tako da i oni mogu pružiti dodatna objašnjenja roditeljima pozvane djece. Od ukupnog broja pozvane djece odazvalo se 40, unatoč ponavljena poziva.

U Klinici je proveden razgovor s roditeljem u pratnji djeteta, a gotovo uvijek je to bila majka. Uz uzimanje anamneze (heteroanamneze) djetetu, također su još jednom provjereni svi prethodno prikupljeni podaci o tijeku trudnoće i poroda ispitivanog djeteta. Na taj su način primarni podaci dvostruko kontrolirani te sa sigurnošću možemo tvrditi da smo retrospektivnom i povijesno-prospektivnom analizom u ispitivanje uključili homogenu grupu "zdrave" terminske SGA djece.

Na isti način postupano je i u odabiru kontrolne skupine djece. Retrospektivni podaci prikupljeni su pregledom kartona povijesti bolesti u ambulanti primarne zdravstvene zaštite "Zamet", a djeca su ciljano birana uz konzultaciju s pedijatrom pod čijom su skrbi od rođenja. Na taj je način dobivena je također homogena skupina djece, koja se nije razlikovala po gestacijskoj dobi, spolu, prenatalnim, perinatalnim i postnatalnim činiteljima ni u ničemu od ispitivane skupine, osim što ta djeca nisu bila SGA.

Gestacijska dob, porođajna masa dužina i opseg glave djece ispitivane i kontrolne skupine prikazana je na tablicama 8. i 9., a njihova usporedba na tablici 10. Želimo istaći da bez obzira što su u ispitivanje uključivana djeca od 38. do 42. tjedna gestacije nije bilo statistički značajne razlike u gestacijskoj dobi među skupinama. Štoviše, obje skupine imale su medijan gestacijske dobi od 40 tjedana, ukazujući da je većina djece bila rođena u očekivanom terminu. Medijan je mnogo točnija mjera u izračunavanju prosjeka takvim mjerenjem.

Ista gestacijska dob djece ispitivanih skupina bila je neophodna s obzirom na ciljeve ispitivanja. Naime, razvoj moždane kore je proces koji ne završava rođenjem nego se nastavlja i u postnatalnom razdoblju.<sup>48,78,91,92</sup> Stoga razlike između SGA i AGA skupine ne bismo smjeli tumačiti posljedicama unutar materničnog zastoja u rastu,



nego ih objašnjavati u sklopu različite gestacijske dobi, tj, vremena sazrijevanja mozga. Zbog istog smo razloga i starost djece u dobi provođenja istraživanja preračunali u mjesece i tako dobili točnije usporedbe. Na tablici 11. vidljivo je da je ispitivana skupina bila mjesec dana starija od kontrolne skupine, što nije bilo statistički niti praktički značajno; razlika od jednog mjeseca u dobi od četiri godine ne utječe na primijenjene testove korištene prilikom ocjenjivanja mentalnog razvoja.<sup>35,144</sup>

Porođajna masa, dužina i opseg glave bili su statistički značajnije niži u ispitivane skupine, što je očekivano, s obzirom da su birana SGA djeca (tablica 10.). Međutim u dobi od četiri godine SGA djeca i dalje su bila statistički značajno niža i lakša nego li njihovi vršnjaci (tablica 11.). Prospektivna švedska studija rađena s 3650 SGA djece gestacijske dobi od 37. do 43. tjedna gestacije, praćena do osamnaeste godine života, dokazala je da većina SGA djece dosegne visinu svojih vršnjaka u dobi od dvije godine, a najbrži rast se događa do dobi do šestog mjeseca života.<sup>2</sup> Djeca koja su nakon druge godine života ispod 2 SD za dob imaju 7 puta veći rizik da ostanu niže visine. Multivarijantnom analizom dokazali su da je za krajnji doseg visine odgovorna porođajna dužina i srednja visina roditelja.<sup>2,3,79</sup>

Djeca naše ispitivane skupine bila su statistički značajno niža od svojih vršnjaka, no ne i ispod 2 SD za dob i spol uspoređujući je s cjelokupnom populacijom. Njihov rast nije završio te bi za konačan zaključak o njihovoj visini bilo potrebno prospektivno praćenje i poznavanje srednje visine roditelja. Ipak, na temelju dobivenih rezultata možemo zaključiti da naša grupa SGA djece sigurno ima usporen rast s obzirom na djecu normalne porođajne visine.

Već je istaknuto da su činitelji okoline odgovorni za rađanje SGA djece. Izravno ili neizravno oni su također odgovori za kasniji neurometalni razvoj.<sup>59,131,132,133,147,195</sup>

Psihički razvoj spoj je genetskih činitelja i činitelja okoline, te je stoga uspoređivanjem naše dvije skupine djece bilo neophodno istražiti postojanje razlika ili sličnosti u društveno-materijalnom okruženju djece. Ispitivanje je provedeno na način da je roditelji u pratnji djeteta odgovarao na pitanja u anketnom upitniku (prilog 4.). Ističemo da je u sastavljanju upitnika sudjelovao klinički psiholog s višegodišnjim

iskustvom u praćenju rizične djece. Roditelji su upitnik ispunjavali u prisustvu autora, uz pojašnjavanje određenih pitanja, te su dobiveni primjereni odgovori na sva pitanja. Analizom rezultata dokazali smo da se naše dvije skupine ne razlikuju po društveno-materijalnom okruženju, tj. da djeca obje skupine žive u identičnim sredinama. Poglavitno nas je zanimalo pitanje pušenja majke u trudnoći, s obzirom na rasprostranjenost pojave i jednog od najčešćih razloga unutramaterničnog zastoja u rastu<sup>13,23</sup>, no nije bilo statistički značajne razlike među majkama pušačicama ispitivanih skupina.

Jedina statistički značajna razlika odnosila se na dob roditelja. Naime, u "mlađih" majki statistički značajnije je bilo više SGA djece. Takav se rezultat ne razlikuje od već iznesenih saznanja da je mlađa dob majke jedan od vodećih činitelja rizika za rođenje SGA djeteta.<sup>169,99,100</sup> No, valja istaći da se pod "mlađom dobi" podrazumijeva dob mlađa od 18 godina, ili po nekim autorima, adolescencija. U našem ispitivanju u SGA grupi djece samo su tri majke rodile u dobi do 20 godina, 20 u dobi između 20. do 25. godine, 9 između 26. do 30., a 8 iznad 30. godine života. U kontrolnoj skupini jedna je majka rodila prije 20. godine života, 4 između 20. do 25. godine, 9 između 26. do 30., a 6 iznad 30. godine života. Da bi se mogla provesti primjerena statistička metoda, dobne skupine su udruživane, kao "mlađa dob" - < 20 do 25 godina, i "starija dob" - 26 do >30 godine. Takvom je raspodjelom došlo do statistički značajnije više rođene SGA djece u skupini "mlađih" majki, tj u dobi majki mlađih od 20 godina do 25 godina. Ističemo da s obzirom na izvorne rezultate ovu razliku, iako matematički pravilnu, ne bi trebalo smatrati praktički značajnom s obzirom na ciljeve našeg ispitivanja.

Kliničkim pregledom prilikom dolaska u Kliniku nisu nađene promjene u neurološkom statusu niti jednog djeteta, te prema do sada iznesenim rezultatima možemo sa sigurnošću tvrditi da smo u ispitivanje uključili dvije skupine ispitanika koje se razlikuju samo po tome što jednu čine djece rođena s niskom porođajnom masom s obzirom na dob, a drugu djeca rođena s uobičajenom masom. Drugim riječima bilo koje razlike ustanovljene našim ispitivanjem mogu se bez dvojbe pripisati unutarmaterničnom zastoju u rastu nepoznata uzroka.

Rezultati psihološkog testiranja pokazali su da je kvocijent razvoja (omjer mentalne dobi dobivene testom spram kronološke dobi) SGA djece niži nego li njihovih vršnjaka. Ipak treba obratiti pažnju na tablicu 12, koja prikazuje rezultate dobivene testiranje SGA djece. Analizirajući dobivene rezultate (srednje vrijednosti i medijani izražene kao dob u mjesecima) uočava se da SGA djeca ne zaostaju za svojom kronološkom dobi. U gotovo svim ispitivanim varijablama njihova kronološka dob minimalno odstupa od mentalne dobi (tablica 11. i 12.), što je klinički bez značaja. No, međutim, primjenjenim psihološkim testovima u ispitivanju grafomotorike, kao složenije radnje, oni zaostaju spram kronološke dobi 6 mjeseci, što je s obzirom na njihovu dob značajan zaostatak. Nadalje, činjenica koja ukazuje da je razvoj SGA djece drugačiji u odnosu na vršnjake jest da nije dokazana statistički značajna razlika između dječaka i djevojčica, koja postoji u kontrolnoj skupini, i navodi se kao redoviti nalaz u primijenjenim testovima.<sup>35,144</sup> Takvi rezultati (tablice 12., 13., 14.) nedvojbeno ukazuju da je neuromentalni razvoj SGA djece u usporedbi s AGA djecom usporen

Jedini autori s kojima smo mogli sa sigurnošću usporediti naše rezultate s obzirom na izbor ispitanika, jesu Westwood i sur. te Paz i sur., iako i drugi autori navode niže vrijednosti dobivene psihološkim testiranjem SGA djece.<sup>196,140,138</sup> Paz i sur. su retrospektivno analizirali rezultate psihološkog testiranja dobivene prilikom novačenja sedamnaestogodišnjih mladića i djevojaka rođenih kao "zdrava" SGA novorođenčad. Zaključili su da SGA grupa ima povišen rizik za razvoj kognitivnih smetnji uz postignutu nižu edukaciju nego li AGA grupa.<sup>140</sup> Rezultati Westwooda i sur., bez obzira što su objavljeni 1983. godine i dalje se citiraju u novoj literaturi i standardnim udžbenicima iz pedijatrije. Oni su pratili 33 "zdrave" SGA novorođenčadi od rođenja do između 13 i 19 godine. Prema njihovim rezultatima SGA djeca rođena u terminu bez perinatalnih komplikacija ("full-term nonasphyxiated SGA infants") "imaju smanjeni potencijal rasta no dobru prognozu u smislu neuromentalnog razvoja".<sup>196</sup> Oni su također, kao i mi, dokazali niže vrijednosti dobivene psihološkim testiranjem, no u granicama urednih vrijednosti.

U sklopu psihološkog testiranja provedeno je također ispitivanje pažnje, s obzirom da se sindrom poremećaja pažnje i hiperaktivnost (ADHD) gotovo uvijek povezuje sa SGA djecom.<sup>36</sup> Pažnja je ocjenjivana kao primjerena ili smanjena za dob. Nismo našli statistički značajnu razliku između SGA i AGA djece. Naime, ukoliko naše rezultate izrazimo u postocima na ukupan broj djece po skupini (tablica 14.), razlika je očigledna. Gotovo pet puta više, ili u postocima 50% više, SGA djece ima smanjenu pažnju nego li djeca kontrolne skupine. Razlozi za statistički nedokazanu razliku mogu biti višestruki. Ponajprije ocjena pažnje je subjektivan pojam ispitivača, u našem slučaju kliničkog psihologa koji svakodnevno radi s bolesnom djecom te su kriteriji ocjenjivanja pažnje nesvjesno ipak promijenjeni. U većoj skupini djece taj razlog ne bi imao utjecaja no u našem ispitivanju ne možemo ga ne spomenuti. Nadalje, dijagnoza poremećaja pažnje i hiperaktivnosti obično se postavlja u dobi školskog djeteta, uz primjenu više psiholoških testova i točno definiranih kriterija koje mi nismo smjeli niti mogli primijeniti s obzirom na dob ispitanika.<sup>37</sup>

Zaključujemo da djeca u dobi od četiri godine rođena kao "zdrava" terminska SGA novorođenčad imaju u usporedbi sa svojim vršnjacima usporen neuromentalni razvoj. Uspoređujući rezultate dobivene primjenjenim testovima, oni u dobi od četiri godine zaostaju u razvoju spram kontrolne skupine. Ostaje otvoreno pitanje njihova neuromentalna razvoja u budućnosti te posljedica usporenijeg razvoja za daljnje školovanje, kao prvi veći zahtjev "testiranja" viših intelektualnih i spoznajnih funkcija.

Psihološko testiranje jasno je ukazalo na razliku između SGA djece i njihovih vršnjaka, no jedan od naših ciljeva bio je i ustanoviti da li se ta razlika može uočiti primjenom metoda kvantitativnog EEG-a (qEEG). U našem ispitivanju služili smo se spektralnom analizom kao jednom od metoda qEEG-a. Njome ispitujemo amplitudu i snagu spektra u određenim frekvencijama, u našem ispitivanju u frekvencijama klasičnih moždanih ritmova - delta, theta, alfa i beta. Svi naši ispitanici imali su uredan neurološki status, a u anamnezi nisu imali elementa koji bi upućivali na moguću konvulzivnu bolest te je primijenjena metoda qEEG-a koja se osniva na analizi osnovnog ritma, a ne pronalaženju specifičnih grafoelementa poput šiljaka ili šiljak-val kompleksa. U uvodnom dijelu detaljno je objašnjena analogno digitalna



konverzija kao preduvjet analize spektra i njezina klinička primjena, dok je u metodama istraživanja razjašnjena tehnika i način prikaza rezultata.

Prvi korak koji smo učinili bilo je ispitivanje da li postoji razlika u ukupnoj snazi spektra između dviju skupina djece. Ukupna snaga je zbroj apsolutne snage u svim frekvencijama spektra u svim snimanim odvodima. Na tablici 16. jasno je vidljivo da SGA djeca imaju dvostruko veću ukupnu snagu spektra, što je bilo i statistički značajno. Snagu spektra najlakše je shvatati ako je poistovjetimo sa snagom električne struje u području fizike, dakle ona snaga koja omogućava predavanje energije i time izazivanje određenih učinaka. Drugim riječima, dokazano je da SGA djeca, za razliku od AGA djece, posjeduju mnogo veću energetska snagu u neuronima moždane kore registriranu kao EEG zapis. Klinički gledano, neuroni moždane kore SGA djece mnogu su ekscitabilniji nego li neuroni AGA djece.

Da bismo istražili raspodjelu ukupne snage spektra, analizirali smo amplitudu i snagu spektra u frekvencijama klasičnih moždanih ritmova. U našem istraživanju ispitivali smo vrijednosti u 10 odvoda - F8, T4, T6, O2, Fz, Cz, F7, T3, T5 i O1 - dakle 4 desna i lijeva te 2 središnja odvoda (kanala), prema međunarodnom 10/20 sustavu postavljanja elektroda. Za svaki odvod analizirana je snaga i amplituda spektra u svim frekvencijama klasičnih moždanih ritmova.

U tablicama je prikazana vrijednost za frekvencije beta ritma, no statistička obrada i uspoređivanje između skupina za taj ritam nisu izvršeni. Naime, spektralna analiza naših skupina ukazala je da se frekvencije beta ritma (>13 Hz) u naših ispitanika nalazi samo u 5% od ukupnog ispitivanih frekvencija (spectral edge frequency). To se moglo i očekivati s obzirom na dob djece, tj. sazrijevanje električne aktivnosti mozga.<sup>24,50, 174,194</sup>

Vrijednosti amplitude spektra u frekvencijama delta i theta ritma prevladavale su kod SGA djece u svim ispitivanim odvodima. Najviše su bile u čeonim, središnjim i zatiljnim odvodima (tablica 15., slika 17.), što je normalna pojava u djece do 5 godine života<sup>24</sup>. Amplitude spektra u frekvencijama alfa ritma bile su relativno niske, no

pravilno se pratio njihov porast od čeonno prema zatiljno (tablica 15., slika 17.). Slični su rezultati dobiveni analizom snage spektra po frekvencijama klasičnih moždanih ritmova. Kontrolna skupina djece imala je istu raspodjelu amplitude i snage spektra kao i ispitivana skupina, no puno nižih apsolutnih vrijednosti (tablice 18., 19., 20.).

Usporedbom snage i amplitude spektra između SGA i AGA skupine djece statistički značajna razlika nađena je u delta i theta frekvencijama u zatiljnim odvodima (O2 i O1), i temporalnom lijevom odvodu (T5), a u središnjim odvodima (Fz i Cz) samo u delta frekvencijama (tablice 21. i 22.). Grafičkim prikazom snage i amplitude spektra u delta i theta frekvencijama (slike 20., 21., 23. i 24.) po odvodima jasno se vidi da se krivulje međusobno podudaraju i prate, osim što SGA djeca imaju u svim odvodima veću snagu i amplitudu spektra.

Analizom spektra u frekvencijama alfa ritma nije nađena statistički značajna razlika niti u jednom odvodu. Međutim, na slikama 22 i 25 uočava se da u zatiljnim odvodima (O2 i djelomično O1) kontrolna skupina ima veću snagu i amplitudu, dok se u ostalim odvodima krivulje gotovo u potpunosti preklapaju, što je u skladu s podacima iz literature<sup>24</sup>.

Proračunom relativne frekvencije dokazano je da SGA skupina djece ima statistički značajno slabiju relativnu alfa snagu u odvodima T6, O2, Fz, Cz, T5 i O1. U frekvencijama delta i theta moždanih ritmova statistički nije dokazana razlika. Na grafičkim prikazima uočava se da je relativna alfa snaga viša u kontrolne skupine djece nego li kod SGA djece u svim odvodima. Rezultati dobiveni uspoređivanjem relativne snage spektra smatraju se "snažnijim" i vjerodostojnijim nego li usporedbom amplitude i snage spektra. Naime, relativna snaga spektra manje je podložna promjenama uvjetovanim interindividualnom varijabilnošću, a s obzirom da je to omjer između svih frekvencija, naglašava one razlike koje se ne bi uočile analizom apsolutnih brojeva snage i amplitude spektra.

Rezultati dobiveni spektralnom analizom EEG-a jasno ukazuju na usporeno sazrijevanje SŽS u SGA djece s obzirom na prevladavanje theta i delta ritma.

Prilikom analize i tumačenja rezultata dobivenih spektralnom analizom treba biti izuzetno pažljiv. Uvijek treba imati na umu da su dobiveni brojevi (rezultati) odraz ciljanih i odabranih djelića, epoha, EEG-a izabranih na temelju iskustva i poznavanja "svih tajni" klasičnog EEG zapisa. Uvodno je također rečeno da se EEG zapis digitalno konvertira u određenim, brojnim djelićima sekunde, no dio ponovo rekonstruiranog zapisa je ipak matematički izračunat, a ne stvarni odraz u vremenu snimanja. No držimo da je u određenim kliničkim situacijama, a pogotovo prilikom znanstvenih istraživanja qEEG za sada jedina metoda koja omogućuje brojčani a time i relativno objektivni prikaz bioelektrične aktivnosti mozga.

Analize klasičnog EEG-a u SGA novorođenčadi kao patološki nalaz uglavnom navode usporenje osnovnog ritma.<sup>38,73</sup> U jednom od rijetkih radova (ako ne i jedinom) s rezultatima dugoročna praćenja SGA djece koje je uključivalo i snimanje EEG-a nalazi su opisani kao patološki ili granični ili uredni, te nije bilo moguće odrediti o kakvim se promjena radi.<sup>34</sup> U pregledanoj literaturi (Medline 1966.-1998.) nismo pronašli niti jedan rad koji iznosi rezultate kvantitativne analize EEG-a u djece mlađe dobi rođene kao SGA. Rezultati izneseni primjenom qEEG-a uglavnom se odnose na novorođenčad, te djecu školske dobi i adolescente.<sup>52,67,199,106,107,108,86</sup>

EEG predstavlja zbir postsinaptičkih potencijala moždane kore. S obzirom da se akodendritske sinapse uvelike stvaraju tijekom prvih godina života, promjene u EEG odraz su tih zbivanja.<sup>78</sup> U dobi od tri do četiri godine osnovnu aktivnost čini theta i delta ritam, uz mogućnost uočavanja i alfa ritma, što je i nađeno kod naših ispitanika. Statistički značajna razlika u prevladavanju delta ritma u SGA djece može se objasniti kašnjenjem u sazrijevanju SŽS. Štoviše, dokaz je povišena relativna alfa snaga u kontrolnoj skupini, ukazujući na sazrijevanje mozga primjereno dobi koja je izostala u SGA djece. Držimo da klasičnom analizom EEG ne bismo uspjeli zamijeti te razlike, što dokazuje da je spektralna analiza prikladna metoda pri analizi "finih" poremećaja osnovne aktivnosti EEG-a.

Statističke razlike između skupina djece u amplitudi i snazi spektra simetrične su u zatiljnim odvodima, nadalje uobičajeno se više amplitude javljaju desno, no u našem

istraživanju, što je zanimljivo, statistički značajna razlika izračunata je samo u lijevom postraničnom režnju (T5). Razlog tome može biti smještaj elektrode u blizini zatiljnog režnja mozga uz prijenos električnih potencijala postranično. U svim standardnim udžbenicima qEEG-a uvijek se navodi da je promjena uočena samo na jednom mjestu u velikom broju slučajeva posljedica artefakta (ukoliko ne analiziramo prolazne fenomene poput šiljka). Ipak, želimo napomenuti rezultate Fernandez-Bouzas i sur. koji su snimali CT mozga odabrane skupine djece s promjenama u EEG-u (klasičnom i kvantitativnom) zbog poremećaja učenja.<sup>49</sup> Najčešće promjenu viđene CT-om bile su u lijevom postraničnom režnju mozga, koji je inače odgovoran za procese čitanja i pisanja. Također su iznijeli podatak da je postojala potpuna podudarnost u otkrivanju lezija između nalaza CT-a i promjena uočenih qEEG-om. Naime, to naglašavamo u sklopu rezultate psihološkog testiranja prema kojima grupa SGA djece zaostaje u razvoju grafomotorike, a također 62% njih ima smanjenu pažnju.

Postoji zamjetan broj izvješća o poremećaj pažnje, čitanja i pisanja primjenom metoda qEEG-a u djece školske dobi.<sup>14,64,105,107</sup> Svima je zajedničko da izvještavaju o povećanoj relativnoj snazi delta i theta spektra u čeonj i postraničnoj regiji mozga. Ucle i sur. su ispitivali 15 djece mlađe dobi (od 3 do 7 godina) te su spektralnom analizom EEG-a našli statistički značajnu razliku u područjima O1 i O2.<sup>183</sup>

Tijekom rasta relativna se delta i theta snaga snizuju, a relativna alfa povisuje te se može zaključiti da u te djece postoji zaostatak ili usporeno sazrijevanje SŽS. U naših ispitanika također je uočena visoka relativna delta i theta snaga u čeonim odvodima, no nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, osim, kako je već navedno, u postraničnoj regiji (T5). Mi smo iz analize isključili odvode Fp2 i Fp1 zbog obilja artefakata izazvanih treptanjem, tako da su naši rezultati odraza aktivnosti samo dijela čeonog režnja. Štoviše, dob ispitanika bila je u prosjeku tri i pol godine, kada se theta i delta ritam još uvijek normalno registriraju, te u skladu sa rezultatima Uclesa i sur. statistički značajnu razliku pronašli smo u odvodima O1 i O2.<sup>183</sup> Mi smo dokazali da kontrolna skupina djece ima statistički značajnije višu relativnu alfa snagu, što govori o zaostatku sazrijevanja SŽS SGA skupine i najvjerojatnije o



povišenom riziku za razvoj poremećaja pažnje, čitanja i pisanja. Naime, naši rezultati također upućuju na zakašnjelu/usporenu mijelinizaciju u području retikularne formacije moždanog debla, od kuda se generira alfa ritam, te kortikospinalnih putova kao dio općenito usporene mijelinizacije<sup>183</sup>.

Ne smijemo zaboraviti da su naši rezultati odraz prosijeka grupe. Prospektivna studija na istoj skupini djece sigurno bi dala pouzdanije rezultate da li se radi o usporenoj ili zakašnjeloj mijelinizaciji.

Zaključno možemo reći da spektralna analiza kao jedna od metoda qEEG-a može poslužiti u otkrivanju promjena bioelektrične aktivnosti mozga uzrokovane unutarmaterničnim zastojem u rastu. Naši rezultati (povišena snaga i relativna snaga delta i theta ritma, te snižena relativna alfa snaga u SGA djece) dokazali su primjenom spektralne analize da postoji usporeno sazrijevanje SŽS SGA djece u dobi od četiri godine. Prema podacima iz literature, metoda je korisna u utkrivanju poremećaja pažnje, što je uočeno i našim istraživanjem, no s obzirom na dob ispitanika vjerujemo da bi prospektivna studija pružila potpunije rezultate.

Uvodno je istaknuta važnost evociranih potencijala moždane kore u prognozi i praćenju rizične djece, a naše istraživanje uključivalo je mjerenje vidnih evociranih potencijala (VEP). VEP nam daju informaciju o stupnju mijelinizacije, sinaptogeneze i neuronskog sazrijevanja vidnog puta. Izvorno mjesto nastajanja VEP-a nije u potpunosti razjašnjeno, no pretpostavlja se da oni nastaju u primarnoj vidnoj kori, area striata. Brža provodnja duž živčanih vlakana rezultat je povećane mijelinizacije što dovodi do smanjenja latencija mjerenih VEP-om, dokazano mjerenjima u različitoj dobi djece.<sup>12,175</sup>

Naši rezultati nisu ukazali na statistički značajnu razliku u dužini izmjerenih latencija vidnih odgovora između SGA i AGA djece u dobi od četiri godine.

Kjellmer i sur. su mjernjem VEP-ova kod terminske SGA novorođenčadi ustanovili da su njihove latencije duže i različite morfologije u usporedbi sa zdravom AGA

skupinom novorođenčadi.<sup>84</sup> Međutim, drugi autori koji opisuju djecu s unutar materničnim zastojem u rastu i urednom trudnoćom ne pronalaze razlike u mjerenim latencijama ili pak navode njihovo skraćenje u odnosu na AGA djecu.<sup>72,142,148,170</sup> Scherjon i sur. su prospektivno uspoređivali prematurnu SGA i AGA novorođenčadi s unaprijed postavljenom hipotezom da razlike u VEP-ovima moraju biti minimalne između SGA i AGA djece.<sup>160</sup> Oni su prenatalnim ultrazvučnim Dopplerom dokazivali "centralizaciju" krvotoka (brain sparing effect) u plodova zaostalih u rastu te ih kasnije pratili neurosonografski i mjerenjem VEP u dobi od 6 i 12 mjeseci. Obradom rezultata takvih mjerenja dokazali su povezanost skraćanja latencija VEP u SGA nedonoščadi kod kojih je došlo do razvoja fenomena centralizacije krvotoka (brain sparing effect) u usporedbi s AGA nedonoščadi. Takav nalaz tumače ubrzanom mijelinizacijom vidnih putova uvjetovanom povoljnim adaptivnim procesom očuvanosti funkcije mozga<sup>160</sup>.

Bez obzira na dugotrajno korištenje VEP-a u različitim granama medicine, prilog 1, nema nažalost opće prihvaćene standardizirane tehnike snimanja, što dovodi do kvantitativnih razlika u rezultatima VEP-a između različitih laboratorija. U obimnoj literaturi iz područja evociranih potencijala rijetko se mogu naći izvješća autora iz različitih centara u kojim je opisana tehnika snimanja podudarna u svim pojedinostima. Rezultat ovih metodoloških varijacija jest varijabilnost srednje vrijednosti latencija karakterističnih valova VEP-a (slika 12. i slika 13.). Stoga je neophodno da svaki laboratorij utvrdi vlastite normalne parametre VEP-a jer inače jedan dio nalaza ne bi bilo moguće ispravno tumačiti. Primjena VEP-a u pedijatriji još je složenija s obzirom na promjene srednjih vrijednosti latencija s obzirom na dob ispitanika. Naš cilj bio je utvrditi da li postoje razlike u VEP- između SGA i AGA grupe djece u dobi od četiri godine, bez obzira na normalne vrijednosti prema našem laboratoriju. Štoviše, uspoređujući rezultate s normalnim vrijednostima prema našem laboratoriju nismo dokazali statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina.

Saznanja o funkcionalnom sazrijevanju SŽS SGA djece su oprečna, što nas je i ponukalo da istražujemo. Rezultati oprečnih mišljenja uvodno su navedeni (2. poglavlje). Radovi koji uspoređuju SGA i AGA novorođenčad objavljeni posljednjih

godina iznose da je sazrijevanje SŽS naprednije u SGA djece s obzirom na "brain sparing effect"<sup>142,165</sup> ili činitelje koji su uzrokovali unutar maternični zastoje u rastu.<sup>158</sup> Međutim, u zaključivanju moramo uzeti u obzir i sljedeće činjenice: postoje autori koji negiraju podjelu djece na skladne i neskladne, tj. negiraju postojanje centralizacije krvotoka ploda "brain sparing effect"<sup>189</sup>; primjena Doppler ultrazvučnih kriterija za razlučivanje o postojanju centralizacije krvotoka je različita,<sup>82,22</sup> i, na kraju, činitelji rizika unutar materničnog zastoja u rastu, koji mogu izravno i neizravno utjecati na razvoj SŽS, ne uzimaju se u obzir pri takvim analizama.

Većina objavljenih rezultata procijenjuje sazrijevanje na temelju mjerenja vidnih ili slušnih evociranih potencijala koji predstavljaju samo jedan minimalni odsječak u ukupnom broju neurona SŽS. Skraćenje latencija vidnih ili slušnih evociranih potencijala ne mora značiti cjelokupno ubrzano sazrijevanje SŽS. Naime, valja razlikovati dvije skupine obilježja strukturnog i funkcionalnog ustrojstva moždane kore<sup>78</sup>:

a) pojedinačna područja moždane kore koja imaju specifična obilježja građe i funkcije i specifične neuronske veze, pa stoga i specifičnu ulogu u cjelokupnom ponašanju

b) neka strukturno-funkcionalna obilježja zajednička su svim dijelovima moždane kore, pa stoga omogućuju pojavu tzv. skupnih svojstava velikih populacija neurona, a ta su skupna svojstva također karakteristično obilježje moždane kore kao cjeline. EEG valovi temelje se upravo na tim skupnim električkim svojstvima, oni odražavaju aktivnost velikih populacija neurona i omogućuju donošenje zaključaka o cjelokupnoj funkciji SŽS. Mi smo dokazali da postoji usporeno sazrijevanje SŽS SGA djece primjenom qEEG tehnika, dakle mjerenjem aktivnosti ogromne populacije neurona.

Stoga, značenje rezultata o skraćanju latencija VEP-a ili BAER-a, njihovu kliničku važnost i konačan zaključak može odrediti samo prospektivna studija na homogenoj grupi SGA djece, praćene od fetalne do predškolske ili školske dobi, korištenjem suvremenih prenatalnih i postnatalnih metoda procjene sazrijevanja SŽS, uzimanjem u obzir činitelja koji su uzrokom unutar materničnog zastoja u rastu. Pregledom

literature (Medline 1966.-1998.) nismo našli rad koji prospektivno prati VEP-ove SGA novorođenčadi do dobi malog ili starijeg djeteta, da bismo ga mogli usporediti sa našim rezultatima. Bilo kakav zaključak o sazrijevanju SŽS SGA djece u dobi od četiri godine, na temelju naših mjerenja VEP-ova, s obzirom na metodologiju istraživanja, bilo bi nagađanje.

Mi smo dokazali da unutarmaternični zastoje u rastu ima izravan utjecaj na neuromentalni razvoj djece do četvrte godine života. Iako nije izravan cilj našeg rada, samo po sebi nameće se pitanje patofizioloških mehanizama usporenog sazrijevanja SŽS. U radovima Hay-a i sur, Crouse i Cassady-a, te Kliegman-a posebno su razložena dosadašnja saznanja o mogućim uzrocima i posljedicama unutarmaterničnog zastoja u rastu na prenatalni i postnatalni razvoj.<sup>30,69,86</sup> Hawdon i Platt su na grupi terminske SGA novorođenčadi, no različitih uzroka unutarmaterničnog zastoja u rastu, dokazali nedostatnost u korištenju glukoneogenih prekursora i nedostatnost u ketogenezi te posljedično nemogućnost fizioloških reakcija na sniženu razinu glukoze u krvi. Štoviše, takav poremećaj u metabolizmu perzistirao je cijeli prvi postnatalni tjedan.<sup>68</sup> Lucas i sur. su na velikom broju nedonoščadi još 1988. godine dokazali da umjerena asimptomatska hipoglikemija (razina šećera u krvi < 2,6 mmol/l) može imati ozbiljne posljedice na dugoročni neuromentalni razvoj.<sup>103</sup> Kolaček i Grgurić su u preglednom radu o dugoročnom utjecaju rane dojenačke prehrane istaknuli ulogu pothranjenosti na razvoj i sazrijevanje SŽS.<sup>90</sup> Sve to upućuju da je nedostatak hranjivih tvari u fetalno doba i/ili nedostatan metabolizam glukoze u ranom postnatalnom razdoblju, jedan od uzroka neuromentalnih posljedica kod SGA djece, no izravnog dokaza za takvu tvrdnju još nema.

Pitanje je koja je uloga raznih činitelja unutarmaterničnog zastoja u rastu na dugoročni neuromentalni razvoj. Štoviše, koji je uzrok unutarmaterničnog zastoja u rastu ukoliko su isključeni svi mogući poznati činitelji. Odgovori su različiti; najjednostavniji bi bio genska predispozicija, što je moguće s obzirom da majke koje su rođene kao SGA češće rađaju SGA djecu.<sup>85</sup> Međutim, u svijetlu novih saznanja određena grupa autora priklanja se hipotezi o nedostatnoj funkciji posteljice točnije



nedostatnoj opskrbi ploda hranjivim tvarima putem krvi zbog manjkava međusobna djelovanja stanica trofoblasta placente i stanica decidue, po imunološkim patofiziološkim mehanizmima.<sup>83,58</sup> Stoga su u tijeku intenzivna istraživanja o ulozi određenih citokina i imunoloških modulatora na rođenje SGA novorođenčadi.<sup>19,161,164,198</sup>

S obzirom na rečeno, ono što sada možemo učiniti jest prevencija rađanja SGA djece na osnovu, za sada, poznatih i prepoznatih činitelja unutarmaterničnog zastoja u rastu. Dosadašnja saznanja iz područja neurobiologije pozornosti, bioloških ritmova i motivacijskih stanja te psihologije učenja i pamćenja moraju nam služiti pri dugoročnom praćenju i savjetovanju SGA djece. Daljnja istraživanja na području morfogeneze i histogeneze SŽS uz procese razvojnog preustroja, sinaptičke plastičnosti te staničnih mehanizama približavat će nas uzročnom liječenju. Ostvarenje tih ciljeva nije jednostavno, a moj odgovor za njihovo ostvarenje jest izreka:

***“SVAKOGA DANA LAV SE BUDI,  
ZNAJUĆI DA MORA TRČATI BRŽE OD GAZELE.***

***SAVAKOGA DANA GAZELA SE BUDI,  
ZNAJUĆI DA MORA TRČATI BRŽE OD LAVA***

***NIJE VAŽNO DA LI SI LAV ILI GAZELA,  
POČNI TRČATI !!!.”***

***(nepoznati autor)***

## 6. ZAKLJUČNI PREGLED

1. Psihološkim testiranjem dokazali smo da SGA djeca u dobi od četiri godine imaju u usporedbi sa svojim vršnjacima usporen neuromentalni razvoj, što dokazuje da unutar maternični zastoj u rastu nepoznata uzroka izravno utječe na promjene u djelovanju SŽS.
2. Spektralnom analizom ispitivanih odvoda - povišena snaga i relativna snaga delta i theta ritma, te snižena relativna alfa snaga u SGA djece - dokazano je da postoji usporeno sazrijevanje SŽS SGA djece u dobi od četiri godine.
3. Spektralna analiza kao jedna od metoda qEEG-a može poslužiti u otkrivanju promjena bioelektrične aktivnosti mozga uzrokovane unutar materničnim zastojem u rastu.
4. Nije dokazana statistički značajna razlika u dužini izmjerenih vidnih odgovora (VEP) između SGA i AGA djece u dobi od četiri godine. Rezultati mjerenja VEP- a kod SGA i AGA novorođenčadi i dojenčadi su proturječni, a u pregledanoj literaturi nismo naišli na rezultate dugoročnog praćenja VEP-a SGA djece. Konačan zaključak o značenju VEP-a i njihovoj ulozi u otkrivanju bioelektričkih promjena mozga u SGA djece može pružiti prospektivna studija na homogenoj grupi djece praćene od fetalne do predškolske ili školske dobi, korištenjem suvremenih prenatalnim i postnatalim metodama za procjene sazrijevanja SŽS, uzimanjem u obzir činitelje koji su uzrokovali unutar maternični zastoj u rastu.
5. Primjenjenim psihološkim testiranjem 62% SGA djece u dobi od četiri godine pokazivalo je znakove poremećaja pažnje što u usporedbi s kontrolnom skupinom nije bilo statistički značajno. Razlog takavih rezultata može se tumačiti relativno malim brojem ispitanika, mlađom dobi djece kod kojih poremećaji pažnje još nisu dovoljno naznačeni te primjenjenim psihološkim testovima.

6. Rezultati spektralne analize EEG-a - statistički značajno povišena snaga i amplituda spektra u frekvencijama delta i theta ritma u odvodima O1 i O2 i T5, smanjena relativna alfa snaga u odvodima O1 i O2 , T5 i T6 - SGA djece u usporedbi s AGA djecom - ukazali su na promjene koje se, prema navodima iz literature, pojavljuju kod školske djece s poremećajem pažnje. Ovi rezultati upućuju da bi spektralna analiza EEG-a djece u dobi od četiri godine mogla, kao objektivna dijagnostička metoda, poslužiti u otkrivanju poremećaja pažnje, no to je potrebno potvrditi prospektivnim ispitivanjem.
  
7. Prema našim rezultatima djeca rođena kao nedostašćad zahtijevaju dugoročno neuropsihološko praćenje i savjetovanje.
  
8. Analizom literature koja iznosi rezultate dugoročnog neuromentalnog praćenje SGA djece zamijećeno je da se premalo pozornosti posvećuje uzrocima unutramaternalnog zastoja u rastu koji, svaki za sebe, različitim patofiziološkim mehanizmima, može uzročiti određene promjene u somatskom i neuromentalnom razvoju. Posljedica toga je proturječnost izvješća dugoročnog ishoda SGA djece te nemogućnost usporedbe rezultata različitih istraživanja.

## 7. LITERATURA

1. Abrol P, Kapoor R, Gathwala G, Tiwari S, Tiwari AD. Neonatal behavior in full term small for date infants. *Indian Pediatr* 1994;31(7):785- 9.
2. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch up growth. *Acta Paediatr* 1994; Suppl. 399:64-70.
3. Albertsson Wikland K, Wennergren G, Wennergren M, Vilbergsson G, Rosberg S. Longitudinal follow up of growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1993;82(5):438-43.
4. Arieli A, Sterkin A, Grinvald A, Aertsen A. Dynamics of ongoing activity: explanation of the large variability in evoked cortical responses. *Science* 1996;273:1868-71.
5. Baxt WG. Application of arteficial neural networks to clinical medicine. *Lancet* 1995; 346(8983):1135-8.
6. Barker DJB, Osmond C, Goldning J, Kuh D, Wadsworth MEJ. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993;306:422-6.
7. Behram ER, Shiono HP. Neonatal risk factors. U: Fanaroff AA, Martin JR. ur. *Neonatal-perinatal medicine*, 5.ed.; Mosby Year Book, St. Louis 1992: 3-11.
8. Belardinelli E, Cerutti S. ur. *Biosistemi e complessita*. Patron editore, Bologna 1993.
9. Bell AH, McClure BG, Hicks EM. Power spectral analysis of the EEG of term infants following birth asphyxia. *Develop Med Child Neurol* 1990;32:990-8.
10. Bhatia BD, Prakash U. Electrophysiological studies in preterm and growth retarded low birth weight babies. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1993;33:507-509.
11. Bjorgaas M, Sand T, Gimse R. Quantitative EEG in type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycemia: a controlled, blind study. *Acta Neurol Scand* 1996;93(6):398-402.
12. Blom JL, Barth PG, Visser SL. The visual evoked potential in the first six years of life. *Electroencephalo Clin Neurophysiol* 1980;48:395-405.



13. Castro LC, Azen C, Hobel CJ, Platt LD. Maternal tobacco use and substance abuse: reported prevalence rates and associations with the delivery of small for gestational age neonates. *Obstet Gynecol* 1993;81(3):396-401.
14. Chabot RJ, Serfontein G. Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biol Psych* 1996;40(10):951-63.
15. Chabot RJ, Sigal LH. qEEG and evoked potentials in central nervous system Lyme disease. *Clin Electroencephalogr* 1995;26(3):137-45.
16. Chamberlain G. Small for gestational age. *BMJ* 1991; 302:1593-6.
17. Chanez C, Rabin O, Heroux M, Giguere JF. Cerebral amino acid changes in an animal model of intrauterine growth retardation. *Metab Brain Dis* 1993;8(1):61-72.
18. Chard T, Yoong A, Macintosh M. The myth of fetal growth retardation at term. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:1076-81.
19. Chernausk SD. The growth hormone insulin like growth factor axis in intrauterine growth retardation- pathophysiological and therapeutic implications. *Endocrinologist* 1996;6(4):294-300.
20. Chiappa KH. Evoked potential in clinical medicine. Raven press, New York 1993.
21. Chiozza ML, Suppiej A, Zacchello F. Evoked potentials in pediatrics - economic audit. *Child Nerv Syst* 1997;13(3):166-70.
22. Clerici G, Luzi G, Di Renzo GC. Cerebral circulation from healthy to IUGR and distressed fetus: what happens and how we can explain it. U: *Moderen methods of the assessment of fetal and neonatal brain.* ur. Kurjak A, Di Renzo GC. CIC Edizioni Internazionali, Rome 1997:36-50.
23. Cnattingius S, Forman RM, Berendes WH, Graubard IB, Isotalo L. Effect of Age, Parity, and Smoking on Pregnancy Outcome: A Population Based Study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(1):16-21.
24. Cobb WA. EEG interpretation in clinical medicine. U: *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology.* vol. 11B, ur. Remond A. Elsevier, Amsterdam 1976
25. Cockeburn F. Brain development - neonatal aspects. U: *Moderen methods of the assessment of fetal and neonatal brain.* ur. Kurjak A, Di Renzo GC. CIC Edizioni Internazionali, Rome 1997:1-13.

26. Cogswell ME, Yip R. The influence of fetal and maternal factors on the distribution of birthweight. *Semin Perinatol* 1995; 19(3):220-40.
27. Cooke RWI. Somatosensory evoked potentials. U: The neurophysiological examination of the newborn infant. Ur. Eyre JA. *Clin Develop Med* 1992;120:66-78.
28. Craigo SD. The role of ultrasound in the diagnosis and management of intrauterine growth retardation. *Semin Perinatol* 1994; 18(4):292-304.
29. Cross SS, Harrison RF, Kennedy RL. Introduction to neural networks. *Lancet* 1995; 346(8982):1075-9.
30. Crouse DT, Cassady G. The small-for-gestational-age infant. U: Neonatology, Ur.: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. J.B. Lippincott Comp, Philadelphia, 1994.
31. Curzi-Descalova L, Peirano P. Sleep organization in small for gestational age human neonates. *Brain Dysfunct* 1989;2:45-54.
32. Curzi-Descalova L, Peirano P, Christova E. Respiratory Characteristics During Sleep in Healthy Small for Gestational Age Newborns. *Pediatrics* 1996;97(4):554-9.
33. Čupić V, Mikloušić AM. Neurološki pregled djeteta. Tehnička knjiga, Zagreb 1981.
34. Čupić V, Čuturić N, Dražančić A, Della Marina BM, Kalogjera T, Tkalčević T, Latin V. Neuropsihološki razvoj nedostašćadi. *Liječ Vjes* 1983;105(9):346-51.
35. Čuturić N. Ljestvice psihičkog razvoja predškolske dječje dobi. Naklada Slap, Jastrebarsko 1996.
36. Dalton R, Forman MA. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). U: Behram RE, Kliegman MR, Arvin AM.: ur: Nelson Textbook of pediatrics, 15 ed;W.B. Saunders, Philadelphia 1996: 91-3.
37. DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4. edition, Washington, DC, APA.
38. Di Palma L, Stella L, Fasanaro AM, D'AnnaF. Electroencephalographic and clinical findings in the small for date newborn infant and their evolution in time. *Minerva Pediatr* 1977;29(11):811-5.
39. Dietsch G. Fourier Analyse von Elektroenkephalogrammen des menchen. *Pflugers Arch* 1932;230:106-12.

40. Dijkhoorn MJ, Visser GH, Touwen BC, Huisjes HJ. Apgar score, meconium and acidaemia at birth in small for gestational age infants born at term, and their relation to neonatal neurological morbidity. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94(9):873-9.
41. Dolce G, Kunkel H, ur. CEAN: Computerized EEG analysis, Stuttgart, Gustav Fischer Verlag 1975.
42. Dražančić A, Pevec-Stupar R, Kern J. Rast fetusa u Zagrebu. *Jugosl ginekol perinatol* 1988;28(1-2):13-20.
43. Dražančić A. Briga za majku i dijete prije poroda. U: Zergollern Lj. i sur. ur. *Pedijatrija 1, Naprijed, Zagreb* 1994;359-69.
44. Duffy FH, Hughes JR, Miranda F, Bernad P, Cook P. Status of quantitative EEG (QEEG) in clinical practice. *Clin electroencephalogr* 1994;25(4):VI-XXII.
45. Duffy FH. Topographic mapping of brain electrical activity. Boston: Butterworths 1986
46. Durrigl V, Težak-Benčić M, Polak J, Marusic B, Čuturić N, Vuletić S, Latin V. Prospective study of early and late effects in premature and small for date infants. *A Med Jugosl* 1982; 36(4):237-49.
47. Eldredge L, Salamy A. Functional auditory development in preterm and full term infants. *Early Hum Develop* 1996;45(3):215-28.
48. Eyre JA. The development of the nervous system. U: The neurophysiological examination of the newborn infant. Ur. Eyre JA. *Clin Develop Med* 1992;120:1-11.
49. Fernandez-Bouzas A, Malacara F, Ramirez H, Harmony T, Becker J, Marosi E, Rodriguez M, Reyes A. Computer tomography in children with electrophysiological abnormalities. *Int J Neurosci* 1991;56(1-4):247-53.
50. Franceschi M, Ferini-strambi L, Minicucci F, Smirne S. *Atlante de elettroencefalografica clinica*. Raffaello Cortina editore, Italia, Milano;1984.
51. Gasser T, Bacher P, Mocks J. Transformations towards the normal distribution of broad band spectral parameters of the EEG. *Electroencephalogr Clin neurophysiol* 1982;53:119-24.
52. Gasser T, Bacher P, Steinberg H. Test-retest reliability of spectral parameters of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;60(4):312-9.

53. Gevins AS, Remond A. eds Methods of analysis of brain electrical and magnetic signals. Amsterdam: Elsevier, 1987. (Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology, vol I.)
54. Giannitrapani D. Analisi spettrale del EEG e funzioni mentali. Monduzzi editore, Bologna 1992.
55. Gibbs FA, Grass AM. A Fourier transform of the electroencephalogram. *J Neurophysiol* 1938;1:521-6.
56. Gilmore R. Somatosensory evoked potentials testing in infants and children. *J Clin Neurophysiol* 1992;9(3):324-41.
57. Gluck L, Kulovich MV. Lecitin/sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:539-546.
58. Gluckman PD, Cutfield W, Harding JE i sur. Metabolic consequences of intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr* 1996;85(Suppl. 417):3-7.
59. Goldenberg LR, DuBard BM, Cliver PS, Nelson GK, Blankson RK, Ramey LS, Herman A. Pregnancy outcome and intelligence at age five years. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(6):1511-5.
60. Gotman J. Interhemispheric relations during bilateral spike wave activity. *Epilepsia* 1981; 22:453-66.
61. Guazzo GM, Rampone S, Tagliaferri R. Apprendimento stato-dipendente in reti neurali. *Riv Neurobiologia* 1993;39(3):281-7.
62. Hack M. Follow-up for high-risk neonates U: Fanaroff AA, Martin JR. ur. *Neonatal-perinatal medicine*, 5.ed.; Mosby Year Book, St. Louis 1992: 753-8.
63. Hadders-Algra M, Touwen BC. Body measurements, neurological and behavioural development in six year old children born preterm and/or small for gestational age. *Early Hum Dev* 1990;22(1):1-13.
64. Harmony T, Marosi E, Becker J, Rodriguez M, Reyes A, Fernandez T, Silva J, Bernal J. Longitudinal quantitative EEG study of children with different performances on a reading writing test. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;95(6):426-33.
65. Han VK. Patophysiology, cellular and molecular mechanisms of foetal growth retardation. *Equin Vet J* 1993; Suppl. 14:12-6.
66. Hauser E, Seidl R, Rohrbach D, Hartl I, Marx M, Wimmer M. Quantitative EEG before and after open heart surgery in children. A significant decrease in the beta



and alpha 2 bands postoperatively. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;87(5):284-90.

67. Hauser E, Strohmayer C, Seidl R, Birnbacher R, Lischka A, Schober E. Quantitative EEG in young diabetics. *J Child Neurol* 1995;10(4):330-4.

68. Hawdon JM, Ward Platt MP. Metabolic adaptation in small for gestational age infants. *Arch Dis Child* 1993;68(3): 262-8.

69. Hay WW Jr, Catz CS, Grave GD, Yaffe SJ. Workshop Summary: Fetal Growth: Its Regulation and Disorders. *Pediatrics* 1997;99(4):585-91.

70. Hjorth B. An on line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal derivation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975;39:526-30.

71. Holtrop PC. The frequency of hypoglycemia in full-term large and small for gestational age newborns. *Am J Perinatol* 1993;10(2):150-4.

72. Hrbek A, Iversen K, Olsson T. Evaluation of cerebral function in newborn infants with fetal growth retardation. *Adv Neurol* 1982;32:89-95.

73. Itakura A, Kurauchi O, Morikawa S, Matsuzawa K, Mizutani S, Tomoda Y. Neonatal EEG findings soon after birth in the intrauterine growth retarded infant. *Acta Obstet Gynaecol Jap* 1995;47(2):109-14.

74. James D. Diagnosis and management of fetal growth retardation. *Arch Dis Child* 1990; 65:390-4.

75. Jansen BH. Nonlinear dynamics and quantitative EEG analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;45:39-56.

76. John ER, Prichep LS, Fridman J, Easton P. Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunction. *Science* 1988;239:162-9.

77. Jones RA, Roberton NR. Small for dates babies: are they really a problem? *Arch Dis Child* 1986;61(9):877-80.

78. Judaš M, Kostović I. *Temelji neuroznanosti*. 1 izdanje, MD, Zagreb 1997.

79. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatric Research* 1995;38(5):733-9.

80. Kalousek DK, Vekemans M. Confined placental mosaicism. *J Med Gen* 1996; 33(7):529-33.

81. Katz LC, Shatz CJ. Synaptic activity and construction of cortical circuits. *Science* 1996; 274:1133-8.

82. Kempley ST, Gamsu HR. Arterial blood pressure and blood flow velocity in major cerebral and visceral arteries. I. Interindividual differences. *Early Hum devel* 1993;34:227-32.
83. King A, Loke YW. Unexplained fetal growth retardation: what is the cause? *Arch Dis Child* 1994;70(3):F225-7.
84. Kjellmer I, Thordstein M, Wennergren M. Cerebral function in the growth-retarded fetus and neonate. *Biology of the Neonate* 1992;62(4):265-70.
85. Klebanoff MA, Schulsinger C, Mednick BR, Secher NJ. Preterm and small for gestational age birth across generations. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(3):521-6.
86. Kliegman MR. Intrauterine growth retardation: determinants of aberrant fetal growth. U: Fanaroff AA, Martin JR. ur. *Neonatal-perinatal medicine*, 5.ed.; Mosby Year Book, St. Louis 1992: 149-85.
87. Kliegman MR. The fetus and the neonatal medicine. U: Behram RE, Kliegman MR, Arvin AM.: ur: *Nelson Textbook of pediatrics*, 15 ed;W.B. Saunders, Philadelphia 1996: 451-63.
88. Kloppel B. Application of neural networks for EEG analysis. Considerations and first results. *Neuropsychobiol* 1994;29(1):39-46.
89. Koffler DJ, Gotman J. Automatic detection of spike and wave bursts in ambulatory EEG recordings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;61(2):165-80.
90. Kolaček S, Grgurić J. Dugoročni utjecaji rane dojenačke prehrane. *Liječ Vjesn* 1996;118:80-3.
91. Kostović I. Razvitak moždane kore. JUMENA, Zagreb 1979.
92. Kostović I, Judas M, Petanjek Z, Simić G. Ontogenesis of goal-directed behavior: anatomo-functional considerations. *Int J Psychophysiol* 1995;19(2):85-102.
93. Koszer S, Moshe SL, LegattAD, Shinnar S, Goldensohn ES. Surface mapping of spike potential fields: experienced EEGers vs. computerized snalysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;98(3):199-205.
94. Koyama A, Matsui T, Sugisawa T. Febrile convulsions in northern Japan: a quantitative and qualitative analysis of EEG and clinical findings. *Acta Neurolog Scand* 1991;83(6):411-7.

95. Križ M, Mikloušić A, Gazdik M. ur. Rano oštećenje mozga - cerebralna paraliza. August Cesarec, Zagreb 1988.
96. Križ M, Modrušan-Mozetič Z, Paučić-Kirinčić E. Registracija i dugoročno praćenje rizične djece. Knjiga sažetaka; 11 Perinatalni dani, Zagreb 1984:239- 43.
97. Kuperman S, Johnson B, Arndt S, Lindgren S, Wolraich M. Quantitative EEG differences in a nonclinical sample of children with ADHD and undifferentiated ADD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(8):1009-17.
98. Lahat E, Avital E, Barr J, Berkovitch M, Arlazoroff A, Aladjem M. BAEP studies in children with attention deficit disorder. *Develop Med Child Neurol* 1995;37(2):119-23.
99. Lang JM, Cohen A, Lieberman E. Risk factors for small for gestational age birth in a preterm population. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(5):1374-8.
100. Lang JM, Lieberman E, Cohen A. A comparison of risk factors for preterm labor and term small-for-gestational-age birth. *Epidemiology* 1996;7(4):369-76.
101. Lee S, Buchsbaum MS. Topographic mapping of EEG artifacts. *Clin electroencephalogr* 1987;18:61-7.
102. Leitz R, Graustein I, Wasser St. EEG evaluation of former hypotrophic newborns compared with other developmental features. *Electroencephalo Clin Neurophysiol* 1985;60:37P.
103. Lucas A, Morley R, Cole T. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate hypoglycaemia. *BMJ* 1988; 297:1304-8.
104. Majnemer A, Rosenblatt B, Riley PS. Prognostic significance of multimodality evoked response testing in high risk newborns. *Pediatr Neurol* 1990;6(6):367-74.
105. Mann CA, Lubar JF, Zimmerman AW, Miller CA, Muenchen RA. Quantitative analysis of EEG in boys with attention deficit hyperactivity disorder: controlled study with clinical implications. *Pediatr Neurol* 1992;8(1):30-6.
106. Mataušek M, Petersen I. Frequency analysis of the EEG in normal children and Adolescent. In Kellaway P, Petersen I. ed. *Automation of clinical electroencephalography*. New York: Raven Press 1973:75-120.
107. Matsuura M, Okubo Y, Toru M, Kojima T, He Y, Hou Y, Shen Y, Lee CK. A cross national EEG study of children with emotional and behavioral problems: a WHO collaborative study in the Western Pacific Region. *Biolog Psychiatr* 1993;34(1-2):59-65.

108. Matsuura M, Yamamoto K, Fukuzawa H, Okubo Y, Uesugi H, Moriwa M, Kojima T, Shimazono Y. Age development and sex differences of various EEG elements in healthy children and adults quantification by a computerized wave form recognition method. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;60(5):394-406.
109. Maurer K, Lowitzsch K, Stor M. *Evozierte Potentiale (AEP-VEP-SEP)*. Springer-Verlag, Stuttgart 1989.
110. Maurer K. *Topographic brain mapping of EEG and evoked potentials*. Springer-Verlag, Berlin 1989.
111. McCarton MC, Wallace FI, Divon M, Vaughan GH Jr. Cognitive and Neurologic Development of the Premature, Small for Gestational Age Infant Through Age 6: Comparison by Birth Weight and Gestational Age. *Pediatrics* 1996;98(6):1167-78.
112. Metcalf J. Clinical assessment of nutritional status at birth-Fetal Malnutrition and SGA Are Not Synonymous. *Pediatr Clin North Am* 1994;875-93.
113. Mocks J, Gasser T. How to select epochs of the EEG at rest for quantitative analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984;58(1):89-92.
114. Modrušan-Mozetič Z, Križ M, Prpić I, Paučić-Kirinčić E, Sasso A. Neurorazvojni status djece vrlo niske rodne mase u dobi od dvije godine. *Gyneacol perinatol* 1997; 6(Suppl.1):113.
115. Modrušan-Mozetič Z, Dujmović T, Prpić I, Križ M, Paučić-Kirinčić E, Sasso A. Cerebral palsy in infants with birth weight of 1000g or less. Book of abstracts, The Mediterranean Meeting of child neurology, October 1995, Portorož, Slovenia.
116. Modrušan-Mozetič Z, Križ M, Paučić Kirinčić E, Dujmović T, Kavurić Hafner C, Pavelić Miljanović M, Sasso A. Principi sistematskog praćenja neuromotornog razvoja u prvoj godini života. *Knjiga sažetaka; III jugoslavenski kongres neurologije i psihijatrije razvojne dobi*, Ljubljana 1987:242.
117. Modrušan-Mozetič Z, Križ M, Paučić-Kirinčić E, Sasso A, Vlašić I. Patološka neurološka simptomatologija novorođenčeta kao rizičan faktor psihomotornog razvoja djeteta. *Knjiga sažetaka; XIV stručno znanstveni sastanak pedijatar SR Hrvatska, Pula* 1988:60.
118. Modrušan-Mozetič Z, Križ M, Rede T, Paučić-Kirinčić E. Organizaciona shema i obrada podataka u regionalnom registru rizične djece zajednice općina Rijeka. *Knjiga*



sažetaka; III jugoslavenski kongres neurologije i psihijatrije razvojne dobi, Ljubljana 1987:220.

119. Modrušan-Mozetič Z, Paučić-Kirinčić E. Prva iskustva u radu regionalnog registra rizičnog djeteta za područje zajednice općine Rijeka. Knjiga sažetaka; XII kongres pedijatar Jugoslavije, Novi sad 1983;IV:14.

120. Modrušan-Mozetič Z, Prpić I, Križ M, Dujmović T, Paučić-Kirinčić E, Sasso A. Fourteen years follow up of extremely low birthweight infants - incidence of cerebral palsy. U: Modern methods of the assessment of fetal and neonatal brain. ur. Kurjak A, Di Renzo GC. CIC Edizioni Internazionali, Rome 1997:152-5.

121. Modrušan-Mozetič Z, Turato T, Juretić M. Uloga pedijatra u dječjem dispanzeru u praćenju rizičnog novorođenčeta. Knjiga sažetaka, XI kongres pedijatar Jugoslavije, Sarajevo 1979:501-4.

122. Modrušan-Mozetič Z, Turato T, Križ M. Višegodišnje praćenje djece s udruženim faktorima rizika. Medicina 1983;19(1-2):7-8.

123. Modrušan-Mozetič Z. Registar rizične novorođenčadi. Knjiga sažetaka; II jugoslavenski kongres za neurologiju i psihijatriju razvojne dobi. Opatija 1983:26.

124. Moreno L, Pineiro JD, Sanchez JL, Manas S, Merino J, Acosta L, Hamilton A. Brain maturation estimation using neural classifier. IEEE Transac Biomed Engin 1995;42(4):428-32.

125. Munk MHJ, Roelfsema PR, Konig P, Engel AK, Singer W. Role of reticular activation in the modulation of intracortical synchronization. Science 1996;22:271-4.

126. Mullen MK. Coll CG. Vohr BR. Muriel AC. Oh W. Mother-infant feeding interaction in full-term small-for-gestational-age infants. J Pediatr 1988;112(1):143-8.

127. Mussi-Pinhata MM. Goncalves AL. Foss NT. BCG vaccination of full-term infants with chronic intrauterine malnutrition: influence of immunization age on development of post-vaccination, delayed tuberculin hypersensitivity. Bull WHO 1993;71(1):41-8.

128. Neerhof MG. Causes of intrauterine growth restriction. Clin Perinatol 1995; 22(2):375-85.

129. Niedermeyer E. Dipole theory and electroencephalography. Clin Electroencephalogr 1996;27(3):121-31.

130. Nikolić Lj. Gestacijska starost novorođenčeta. Jumena, Zagreb 1982.

131. Nordberg L, Rydelius PA, Nylander I, Aurelius G, Zetterstrom R. Psychomotor and mental development during infancy. Relation to Psychosocial Conditions and Health. *Acta Paediatr* 1989;Suppl. 353:1-35
132. Nordberg L, Rydelius PA, Zetterstrom R. Psychomotor and mental development from birth to age of four years; sex differences and their relation to home environment. *Acta Paediatr Scand* 1991; Suppl 378.
133. Nordberg L. Psychomotor and mental development at four years of age: relation to psychosocial condition and health. Results from a prospective longitudinal study. *Acta Paediatr* 1995;84(Suppl 409):1-46.
134. Nuwer MR. A comparison of the analyses of EEG and evoked potential using colored bars in place of colored heads. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;4:121-33.
135. Oken BS, Chiappa KH. Statistical issues concerning computerized analysis of brainwave topographa. *Ann Neurol* 1986;19:493-4.
136. Oppe T. Risk registers for babies. *Develop Med Child Neurol* 1967;9:13-21.
137. Ounsted M, Moar VA, Scott A. Head circumference and developmental ability at the age of seven years. *Acta Paediatr Scand* 1988;77(3):374-9.
138. Ounsted MK, Moar VA, Scott A. Small for dates babies at the age of four years: health, handicap and developmental status. *Early Hum Dev* 1983;8(3-4):243-58.
139. Parkinson CE, Scrivener R, Graves L, Bunton J, Harvey D. Behavioural differences of school age children who were small for dates babies. *Develop Med Child Neurol* 1986;28(4): 498-505.
140. Paz I, Gale R, Laor A, Danon YL, Stevenson DK, Seidman DS. The cognitive outcome of full term small for gestational age infants at late adolescence. *Obstet Gynecol* 1995;85(3):452-6.
141. Peirano P, Curz-Descalova L, Morel-Kahn F, Lebrun F. Motor activity in sleeping small for gestational age full term neonates. *Brain Dysfunct* 1988;1:32-42.
142. Petersen S, Pryds O, Trojaborg W. Visual evoked potentials in term light for gestational age infants and infants of diabetic mothers. *Early Hum Dev* 1990;23(2):85-91.

143. Pivik RT, Broughton RJ, Coppola R, Davidson RJ, Fox N, Nuwer MR. Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology* 1993;30(6):547-58.
144. Praper P. Sistemski psihološki pregled trogodišnjeg djeteta. Center za psihodiagnostička sredstva, Ljubljana 1981.
145. Prichard WS, Duke DW. Measuring "chaos" in the brain: a tutorial review of EEG dimension estimation. *Brain Cognit* 1995;27(3):353-97.
146. Prichep LS, John ER. Nurometrics: clinical applications. In Lopes da Silva FH, van Leeuwen WS, Remond A, eds *Clinical applications of computer analysis of EEG and other neurophysiological signals*. Amsterdam: Elsevier, 1986:153-70.
147. Pryor JE. Physical and developmental status of preschool small for gestational age children: a comparative study. *J Paediatr Child Health* 1992;28(2):162-7.
148. Pryds O, Trojaborg W, Carlsen J, Jensen J. Determinants of visual evoked potentials in preterm infants. *Early Hum Dev* 1998;19:117-25.
149. Read AW, Stanley FJ. Small for gestational age term birth: the contribution of socio economic, behavioural and biological factors to recurrence. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1993;7(2):177-94.
150. Rede T, Križ M, Modrušan-Mozetič Z. Organizacijski aspekti osnivanja registra za rizičnu djecu. *Knjiga sažetaka; XII kongres pedijatar Jugoslavije*, Novi Sad 1983:17.
151. Rede T, Križ M, Modrušan-Mozetič Z. Stručno organizacijski aspekti osnivanja regionalnih registara za rizičnu i oštećenu djecu. *Zdravstvo* 1988;46(11-12):774-8.
152. Rede T, Modrušan-Mozetič Z. Dijete sa smetnjama u razvoju - problematika integracije u predškolsku ustanovu. *Medicina* 1989;25:81-3.
153. Robertson CM, Etches PC, Kyle JM. Eight year school performance and growth of preterm, small for gestational age infants: a comparative study with subjects matched for birth weight or for gestational age. *J Pediatr* 1990;116(1):19-26.
154. Robinson S, Young RE, Golden MHN. Electrophysiological assessment of brain function in severe malnutrition. *Acta Paediatr* 1995;84:1245-51.
155. Saint-Anne Dargassis. *Neurological development in the full term and premature infant*. Amsterdam:Elsevier;1977

156. Saintoge J, Lavoie A, Lachapelle J, Cote R. Brain maturity in regard to the auditory brainstem responses in small for dates neonates. *Early Hum Dev* 1986;8:1-5.
157. Sann L, Darre E, Lasne Y, Bourgeois J, Bethenod M. Effects of prematurity and dysmaturity on growth at age 5 years. *J Pediatr* 1986;109(4):681-6.
158. Sarda P, Dupuy RP, Boulot P, Rieu D. Brainstem conduction time abnormalities in small for gestational age infants. *J Perinat Med* 1992;20(1):57-63.
159. Sasso A. Značaj somatosenzornih evociranih potencijala u ranoj detekciji neuromotornih oštećenja u rizične novorođenčadi. Rijeka: Medicinski fakultet 1997, Disertacija.
160. Scherjon SA, Oosting H, Ongerboer de Visser WB, de Wilde T, Zondervan HA, Kok JH. Fetal brain sparing is associated with accelerated shortening of visual evoked potential latencies during early infancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;75(6):1569-75.
161. Schiff E, Friedman AS, Baumann P, Sibai MB, Romero R. Tumor Necrosis Factor Alpha in Pregnancies Associated With Preeclampsia or Small for Gestational Age Newborns. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(5):1224-9.
162. Schulte FJ, Hinze G, Schrempf G. Maternal toxemia, foetal malnutrition and bioelectric brain activity of the newborn. *Neuropediatric* 1971;2:439-460.
163. Shewmon DA, Krentler KA. Off line montage reformatting. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984;57:591-5.
164. Silver MR, Schwitzer B, McGregor AJ. Interleukin 6 Levels in Amniotic Fluid in Normal and Abnormal Pregnancies: Preeclampsia, Small for Gestational Age Fetus, and Premature Labor. *Am J Obstet Gynecology* 1993;169(5):1101-5.
165. Spassov L, Cruci-Descalova L, Clairambault J i sur. Heart rate and heart rate variability in small for gestational age newborns. *Pediatric res* 1994;35:500-5.
166. Speckmann EJ. Generation of field potentials in the brain. *J Clin Pharmacol* 1997;37(1 Suppl):8S-10S.
167. Spinillo A, Capuzzo E, Piazzini G, Nicola S, Colonna L, Iasci A. Maternal high risk factors and severity of growth deficit in small for gestational age infants. *Early Hum Dev* 1994;38(1):35-43.



168. Stam CJ, Jelles B, Achtereekte HAM, Birglen van J, Slaets JPJ. Non-linear dynamics of the alpha rhythm in Alzheimer's disease. Abstract Book, Clinical applications of advanced EEG data processing, Italy, Rom 1995.
169. Stamatović M, Frković A, Mamula O, Rukavina D, Vlašić H. Rizični čimbenici kod intrauterinog zastoja rasta ploda. *Gynaecol Perinatol* 1997;6(Suppl. 1):112.
170. Stanly OH, Flemming PJ, Morgan MH. Development of visual evoked potentials following intrauterine growth retardation. *Early Hum Dev* 1001;27:79-91.
171. Stauder JE, Molenaar PC, van der Molen MW. Scalp topography of event related brain potentials and cognitive transition during childhood. *Child Develop* 1993;64(3):769-88.
172. Sung IK, Vohr B, Oh W. Growth and neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants with intrauterine growth retardation: Comparison with control subjects matched by birth weight and gestational age. *J Pediatr* 1993;123:618-24.
173. Szava S, Valdes P, Biscay R, Galan L, Bosch J, Clark I, Jimenez JC. High resolution quantitative EEG analysis. *Brain Topography* 1994;6(3):211-9.
174. Takeuchi T, Watanabe K. The EEG evolution and neurological prognosis of perinatal hypoxia in neonates. *Brain Develop* 1989;11:115-20.
175. Taylor MJ, McCulloch DL. Visual evoked potentials in infants and children. *J Clin Neurophysiol* 1992;9(3):357-72.
176. Taylor MR. Visual evoked potentials. U: The neurophysiological examination of the newborn infant. Ur. Eyre JA. *Clin Develop Med* 1992;120:93-111.
177. Taylor MJ, Saliba E, Laugier J. Use of evoked potentials in preterm neonates. *Arch Dis Child* 1996;74(1):F70-F76.
178. Tenovuo A, Kero P, Korvenranta H, Piekkala P, Sillanpaa M, Erkkola R. Developmental outcome of 519 small for gestational age children at the age of two years. *Neuropediatrics* 1988;19(1):41-5.
179. Tenovuo A, Kero P, Piekkala P, Korvenranta H, Sillanpaa M, Erkkola R. Growth of 519 small for gestational age infants during the first two years of life. *Acta Paediatr Scand* 1987;76(4):636-46.
180. Trindade CE, de Nobrega FJ, Sartor ME, Suguihara CY, Tonete SS, Curi PR. Alkaline ribonuclease activity in maternal serum and in serum of newborns from birth up to thirty days of age. A study made with full-term appropriate-, full-term

small- and preterm appropriate-for-gestational-age infants. *Biolo Neonat* 1985;47(4):211-6.

181. Turbes CC. Neurons and glia role in electroencephalogram-evoked potential dynamics. *Biomed Sci Instrument* 1996;32:107-12.

182. Tyson EJ, Kennedy K, Broyles S, Rosenfeld RC. The Small for Gestational Age Infant: Accelerated or Delayed Pulmonary Maturation? Increased or Decreased Survival? *Pediatrics* 1995;95(4):534-8.

183. Ucles P, Lorente S, Rosa F. Neurophysiological methods testing the psychoneural basis of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Nerv Syst* 1996;12(4):215-7.

184. Ueberall MA, Haupt K, Hertzberg H i sur. Quantitative EEG in long term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Neurol* 1996;15(4):293-8.

185. Valdes P, Valdes M, Carballo JA i sur. QEEG in a public health system. *Brain Topograph* 1992; 4(4):259-66.

186. Valdizan JR, Andreu C, Almarcegui C, Olivito A. Quantitative EEG in children with headache. *Headache* 1994;34(1):53-5.

187. van Kranen-Mastenbroek VH, Folmer KB, Caberg HB, Kingma H, Blanco CE. The influence of head position and head position change on spontaneous body posture and motility in full-term AGA and SGA newborn infants. *Brain Develop* 1997;19(2):104-10.

188. Verkerk PH, Zaadstra BM, Reerink JD, Hengreen WP, Verloove Vanhorick SP. Social class, ethnicity and other risk factors for small for gestational age and preterm delivery in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;53(2):129-34.

189. Vik T, Vatten L, Jacobsen G, Bakketeig LS. Prenatal growth in symmetric and asymmetric small-for-gestational-age infants. *Early Hum Develop* 1997;48(1-2):167-76.

190. Vik T, Vatten L, Markestad T, Ahlsten G, Jacobsen G, Bakketeig LS. Morbidity during the first year of life in small for gestational age infants. *Arch Dis Child* 1996; 75:F33-7.

191. Vlašić I, Paučić-Kirinčić E, Modrušan-Mozetič Z. Mjesto i uloga neuropsihologijskog ispitivanja u detekciji ranog oštećenja mozga. Knjiga sažetaka; XIV stručno znanstveni sastanak pedijatar SR Hrvatska, Pula 1988: 63.

192. Walther FJ. Growth and development of term disproportionate small for gestational age infants at the age of 7 years. *Early Hum Dev* 1988;18(1):1-11.
193. Watanabe K, Iwase K, Hara K. Development of slow-wave sleep in low birthweights infants. *Dev Med Child Neurol* 1974;16:23-31.
194. Watanabe K, Miyazaki S, Hara K, Hakamad S. Behavioral state cycle, background EEGs and prognosis of newborn with perinatal hypoxia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980;49:618-625.
195. Werne EE. Psychomotor and mental development at four years of age: relation to psychosocial conditions and health. *Acta Paediatr* 1996;85:129-30.
196. Westwood M, Kramer MS, Munz D, Lovett JM, Watters GV. Growth and development of full term nonasphyxiated small for gestational age newborns: follow up through adolescence. *Pediatrics* 1983;71(3):376-82.
197. Woerkom van TCAM, Tavy-van Heeswijk LH, Voorkamp LM, roos RAC, Stam CJ. Nonlinear dynamics of the electroencephalogram in Gilles de la Tourette syndrome. *Abstrac Book. Clinical applications of advanced EEG data processing, Italy, Rom* 1995.
198. Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH, Kim IO. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin 6, interleukin 1 beta, and tumor necrosis factor alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1):19-26.
199. Yordanova JY, Kolev VN. Developmental changes in the alpha response system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;99(6):527-38.
200. Ziller M, Frick K, Herrmann WM, Kubicki S, Spieweg I, Winterer G. Bivariate global frequency analysis versus chaos theory. A comparison for sleep EEG data. *Neuropsychobiol* 1995;32(1):45-51.
201. Zergollern Lj. Ugroženo novorođenče. U: Zergollern Lj. i sur. ur. *Pedijatrija* 1, Naprijed, Zagreb 1994;399-407.

# PRILOG 1.

## KLINIČKA PRIMJENA VIDNIH EVOCIRANIH POTENCIJAL U BOLESTIMA SŽS

### Bolesti moždanog tkiva

- demijelinizacijske bolesti
- bolesti nakupljanja
- sarkoidoza, neuroleues
- metaboličke bolesti
- infektivne i krvno-žilne bolesti

### Bolesti leđne moždine

- hereditarna ataksija
- funikularna mijeloza
- spastična spinalna paraliza
- mijelopatije - kronične  
(spinalna mišićna atrofija)

### Neuropatije vidnog živca

- nasljedne neuropatije vidnog živca
- nasljedne polineuropatije

### Poremećaji svijesti

- koma
- epilepsija

### Psihijatrijski poremećaji

- kortikalna sljepća
- demencija



## PRILOG 2.

### ČINITELJI RASTA PLODA I UZROCI SMANJENOG RASTA

(modificirano prema ref. 43)

#### ČINITELJ RASTA

##### **OKOLINA**

pO<sub>2</sub> zraka  
prehrana majke  
teratogene nokse

##### **MAJKA**

paritet  
visina i težina  
volumen i sastav krvi  
oksigenacija krvi

##### **MATERNICA-POSTELJICA**

krvotok i površina  
anomalije placente  
kronične infekcije

##### **PLOD**

spol  
naslijeđe  
prolifercija stanica

#### SMANJENI RAST PLODA

velika visina  
gladovanje  
nasljedne, infekcije, radijacija

prvorotkinja  
niske i mršave žene  
hipo-volemija/tenzija/glikemija  
pušenje, anemija, plućne i srčane bolesti

EPH gestoze, hipertenzija, bol. bubrega  
placenta previja  
virusi, malarija

ženski  
prirođene anomalije  
virusne infekcije zametka ili ploda

## **PRILOG 3.**

**PRESLIKE (djelomične) OBRAZACA POVIJESTI BOLESTI**  
**KLINIKE ZA GINEKOLOGIJU I PORODNIŠTVO**  
**KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA**

Svi navedeni podaci se prema pridruženoj šifri računarski arhiviraju u za to specifično priređenu banku podataka.

Prilikom odabira ispitivane skupine (SGA djece) neosjenčana područja služila su kao restriktivni kriteriji u odabiru skupine SGA djece.

Priloženo i preslikano uz dozvolu Predstojnika klinike i Predstojnika Katedre za ginekologiju i porodništvo KBC - Rijeka

### PRILOG 3. - nastavak

<b>TIJEK BORAVKA I OTPUSNE DIJAGNOZE NOVOROĐENČETA:</b>				
<b>INKUBATOR:</b>	DA - NE Dana:	<b>EKSSANGVINO-TRANSFUZIJA:</b>	DA - NE	
<b>TRANSFUZIJA KRVI:</b>	DA - NE	<b>ANTIBIOTSKA TERAPIJA:</b>	DA - NE Dana:	
<b>Datum otpusta:</b>	1 Kući 2 Premještaj	<b>Umro: DA - NE</b> Datum: Sat:	<b>Dob umrlog novorođenčeta:</b>	<b>Obdukcija: DA - NE</b>
<b>Masa kod otpusta:</b> g	<b>BCG:</b>	<b>DOJENJE:</b> 1 DA 2 NE 3 Djelomično 4 Ablaktacija 9 Drugo	<b>NAPOMENA:</b>	
<b>Duljina kod otpusta:</b> cm	<b>PKU:</b>			
<b>Opseg glave kod otpusta:</b> cm	<b>TSH:</b>			
	<b>HBsAg:</b>			
<b>OTPUSNE DIJAGNOZE</b>				
<b>UREDAN NALAZ</b>	<input type="checkbox"/>	<b>Morbus haemorrh. neonat.</b>	776.0	<b>Vitium cordis cong. (neozn.)</b> 746.9
Small for dates	764.0	<b>Policitaemia (hiperv. sindrom)</b>	776.4	<b>Palatoschisis</b> 749.0
Small for date (hypotrophicus)	764.1	<b>Anaemia (prematurosa)</b>	776.6	<b>Cheiloschisis</b> 749.1
Immaturus	765.0	<b>Hematemeza i melena (progutana krv)</b>	777.3	<b>Cheilognathopalatoschisis</b> 749.2
Neon. praetemp. eutroph.	765.1	<b>Haemangioma cavernosum</b>	228.0	<b>Frenulum linguae brevis</b> 750.0
Neonatus hypertrophicus	766.1			<b>Fistula tracheo-oesophagalis</b> 750.3
Neonatus posttemporaius	766.2	<b>ŽUTICE</b>		<b>Atresio intestinali tenui</b> 751.1
Kephalhamatoma	767.1	<b>Rh - isoimmunisatio</b>	773.0	<b>Atresio ani (+ int. crassi)</b> 751.2
Fractura claviculae	767.2	<b>ABO isoimmunisatio</b>	773.1	<b>Hepatomegalia</b> 751.6
Paresis n. brachialis	767.6	<b>Icterus (zbog hematoma, inf.)</b>	774.1	<b>Hernia diaphragmalis</b> 756.6
Asph. subpartu (API 0-3)	768.5	<b>Icterus praemat.</b>	774.2	<b>Eventeratio-gastroshisis</b> 756.7
Asph. subpartu (API 4-7)	768.6	<b>Sindrom zgusnute žuči</b>	774.4	<b>Hernia inguinalis</b> 550.0
Asph. subpartu (neoznačena)	768.9	<b>Icterus fisiologicus</b>	774.6	<b>Hernia umbilicalis</b> 553.1
Membranae hyalinae	769.0			<b>Retentio testis</b> 752.5
Aspiratio liq. amnii	770.1	<b>METABOLIZAM</b>		<b>Hypospadija-epispadija</b> 752.6
Resp. distress sy.	770.8	<b>Novorođ. diabetične majke</b>	775.0	<b>Ren polycisticus</b> 753.1
Prolazni RDS	770.6	<b>Hypocalcemia-hypomagnesem</b>	775.4	<b>Hidronephrosis</b> 753.2
		<b>Hypoglicemia</b>	775.6	<b>Dysplasia coxae cong.</b> 754.3
		<b>Ileus meconialis</b>	777.0	<b>Pes equinovarus</b> 754.5
<b>INFEKCIJE</b>		<b>Hydrops idiopathicum</b>	778.0	<b>Pes equinovalgus</b> 754.6
Omphalitis (granulom umbil.)	771.4	<b>Sclerema</b>	778.1	<b>Polydactilia</b> 755.0
Soor	771.7	<b>Pothladena novorođenče</b>	778.2	<b>Syndactilia</b> 755.1
Susp. infekt.	771.8	<b>Oedema (neoznačeni)</b>	778.5	<b>Kožni privjesci</b> 757.3
Fetopathia	772.3	<b>Hydrocoela</b>	778.6	<b>Sy Down</b> 758.0
Pneumonia conatalis	770.0	<b>Urticaria neonatorum</b>	778.8	<b>Multiple anomalije</b> 759.7
Pneumonia e aspirationem	770.1			<b>Sindrom iznenadne smrti</b> 798.0
Bronchopneumonia	485.0	<b>KONVULZIJE</b>		<b>Majka TPH reaktivna</b> 647.0
Sepsis-infectio urinaria	771.8	<b>Cerebralna iritabilnost</b>	779.1	<b>Nev. pigmentosus</b> M 8720/0
Rhinitis	460.0	<b>Convulsiones</b>	779.0	<b>Malpositio stopala</b>
Bronchitis	466.0	<b>Oedema cerebri</b>	348.5	<b>OSTALO:</b>
Conjunctivitis	372.0			
Impetigo neonatorum	684.0	<b>ANOMALIJE</b>		
Sepsa	638.9	<b>Spina bifida-Myelomeningoc.</b>	741.9	
		<b>Hydrocephalus cong.</b>	742.3	
<b>KRVARENJA</b>		<b>Preaurikularni privjesak</b>	744.1	
HIC - intraventricularis	772.1	<b>Defectus septi ventriculi</b>	745.4	
HIC - subarachnoidalis	772.2	<b>Def. sep. atrii + For. ov. ap.</b>	745.8	
Haemorrh. gastroint. (melena)	772.4	<b>Ductus Botalli persistens</b>	747.0	
Petehijalna krvarenja	772.6			
<b>OBDUKCIJSKE</b>	11 Membranae hyalinae pulm.	14 HIC subarachnoidalis	17 Ruptura tenorii	99 Drugo
<b>DIJAGNOZE:</b>	12 Pneumonia conatalis	15 HIC intraventricularis	18 Ruptura falcis	
00 Nema	13 Pneumonia e aspirat.	16 Haematocephalus int. et ext.	19 Malformaciones	



**PRILOG 3. - nastavak**

Klinika za ginekologiju i porodništvo - KBC Rijeka <b>PERINATOLOŠKI ODJEL - POROĐAJNI LIST</b>				<b>JMBG:</b> <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> Dan      Mjesec      Godina											
MATIČNI BROJ:		Dokument zaključen: <input type="checkbox"/>													
Ime:		Prezime:		Djevojačko prezime:											
Datum rođenja:		Mjesto rođenja:		Ime (i prezime) supruge:											
Ulica i mjesto stanovanja:				Životna dob (godine):		Godine školovanja:									
Bračno stanje: 1. Neudata 2. Udata 3. Rastavljena 4. Udovica		Godine školovanja:		Zanimanje:		Zaposlena: DA - NE									
		Krvna grupa:		Rh faktor:		Krvna grupa:									
				Rh faktor:		Rh faktor:									
<b>PODACI VAŽNI ZA TRUDNOĆU.</b> Kontracepcija prije trudnoće: 1 Ne 2 Hormonska (OHKC) 3 IUK 4 Kondom / dijafragma 5 Kemijska (pjena / vag.) 6 Sigurni dani 7 Prekinuti snošaj 8 Sterilizacija 9 Drugo Datum posljednje upotrebe:				ANAMNEZA: Obiteljska:  Osobna:  Ginekološka:  Tijek trudnoće:											
Broj cigareta/dan tijekom trudnoće:				Liječnik:											
Broj pregleda u trudnoći: _____ Tjedan 1. pregleda: _____ Broj UTZ pregleda: _____ Tjedan 1. UTZ pregleda: _____ Broj hospitalizacija: _____ Tečaj za trudnice      DA - NE Gdje se kontrolirala:															
<b>PODACI O MENSTRUACIJI</b>		Menarha: Koitarha:		Menstruacijski ciklus: 1. redovit 2. neredovit:		Trajanje: /									
				Datum zadnje menstruacije:		Tp (prema ZM):									
						TP (prema UTZ):									
<b>ISHOD I KOMPLIKACIJE DOSADAŠNJIH POROĐAJA</b>				<b>POROĐAJ:</b> 1 - Spontan 2 - Op. vag. 3 - Op. abd.		Trajanje porođaja (sati)									
				Komplikacije tijekom trudnoće, u porođaju i u puerperiju (opisno, a po mogućnosti treba se koristiti šiframa iz tablice)		ISHOD DJETETA (vidi tablicu)									
Datum    Tjedan    Težina    Spol															
<b>Ukupni broj:</b>				Tablica komplikacija dosadašnjih trudnoća											
ektopičnih trudnoća: _____				00 Bez osobitosti											
spontanah pobačaja: _____				11 Aberacije kromosoma											
namjernih pobačaja: _____				12 Abrupcija placente											
<b>porođaja:</b>				13 Cerclage											
spontanah porođaja: _____				14 Dijastaza simfize											
vakuum ekstrakcija: _____				15 Dugotrajna tokoliza											
carskih rezova: _____				16 EPH - gestoza											
				17 Eklampsija											
				18 Fetalni distres											
				19 Gestacijski dijabetes											
				20 Hipertenzija											
				21 Kefalopelvina disproporcija											
				22 Inercija uterusa											
				23 Intrauterini zastoj rasta											
				24 Ispalki-spuštena pupovina											
				25 Kiretiža nakon porođaja											
				26 Kolestaza											
				27 Kosi/poprečni položaj											
				28 Krvaranje u prvom trimestru											
				29 Krvaranje u porođaju											
				30 Krvaranje nakon porođaja											
				31 Ljuštenje posteljice											
				32 Malformacije ploda											
				33 Rh izoimunizacija											
				34 Ostala imunizacije											
				35 Placenta previja											
				36 Prezencija zatkom											
				99 Drugi											
				<b>Tablica za ishod djeteta:</b>											
				ŽIVO      Ukupno											
				1 Zdravo											
				2 Mentalno retardirano											
				3 Malformirano											
				UMRLO											
				4 Prije porođaja											
				5 U porođaju											
				6 Unutar 1 dana											
				7 Do 7 dana											
				8 Do 28. dana											



# PRILOG 3. - nastavak

## OBITELJSKA ANAMNEZA:

- 00 Bez osobitosti
- 11 Dvojke u obitelji
- 12 Diabetes ovisan o inzulinu
- 13 Prirodne anomalije
- 14 Genetske bolesti
- 15 Bolesti mišića i živaca
- 16 Sklonost krvarenju
- 17 Sterilitet supruge
- 18 Hipertenzija u obitelji
- 19 Malignomi genitala
- 99 Drugo:

## OSOBNJA ANAMNEZA:

- 00 Bez osobitosti
- 11 AIDS
- 12 Adipoznost
- 13 Autoimune bolesti
- 14 Alergija na lijekove
- 15 Druge alergije
- 16 Alkohizam
- 17 Apendektomija
- 18 Dalekovidnost
- 19 Druge ne-gin. laparotomije
- 20 Diabetes neovisan o inzulinu
- 21 Diabetes ovisan o inzulinu
- 22 Disfunkcija štitne žlijezde
- 23 Druge endokrinološke bolesti
- 24 Embolija pluća
- 25 Epilepsija
- 26 Gluhoca
- 27 Hemoglobinopatije
- 28 Druge bolesti krvi
- 29 Hepatitis
- 30 Hipertenzija (> 140/90 mmHg)
- 31 Ikterus
- 32 Intrakranijalna hemoragija
- 33 Kardiolopatije
- 34 Kratkovidnost
- 35 Kožne bolesti
- 36 Kronične bolesti bubrega
- 37 Kronične bolesti pluća
- 38 Kronični kolitis
- 39 Druge bol. prob. sustava
- 40 Lues
- 41 Maligne bolesti (osim gin.)
- 42 Mentalna retardacija
- 43 Miasmenija gravisa
- 44 Narkomanija
- 45 Ozljede i/ili bolesti kostiju
- 46 Ozljede i deformacije zdjelice
- 47 Prirodna srčana greška
- 48 Psihoza/neuroza
- 49 Druge živčano mišićne bolesti
- 50 Recidivirajuće urin. infekc.
- 51 Reumatska groznica
- 52 Stečena srčana greška
- 53 TBC
- 54 Tromboza vena
- 55 Varikoziteta
- 99 Drugo:

## GINEKOLOŠKA ANAMNEZA

- 00 Bez osobitosti
- 11 Sterilitet (> 12 mj)
- 12 HSG i/ili laparoskopija
- 13 Operacije na uterusu (malformacije, miomektomija suture poslije perforacije)
- 14 Druge laparotomije
- 15 Mikro operacija na adneksima
- 16 Druge operacije na adneksima
- 17 Anomalije uterusu
- 18 Anomalije vagine
- 19 Suspektan cervikalni bris
- 20 Konizacija
- 21 Drugi zahvati na cerviksu
- 22 Benigni tumor dojke (nip)
- 23 Maligno oboljenje dojke
- 24 Miom uterusu
- 99 Drugo:

## LIJEKOVI U TRUDNOCI:

- 00 Ne
- 11 Analgetici
- 12 Antibiotici
- 13 Antiepileptici
- 14 Antihipertenzivi
- 15 Antihistaminici
- 16 Antikoagulantici
- 17 Antikonvulzivi
- 18 Antituberkotici
- 19 Bronhodilatatori (per os)
- 20 Diuretici
- 21 Estrogeni
- 22 Fe
- 23 Imunomodulatori
- 24 Inzulin
- 25 Kontraceptivi
- 26 Kortikosteroidi
- 27 Narkotici
- 28 Posebne dijetete
- 29 Progestageni
- 30 Sedativi
- 31 Spazmolitici
- 32 Tokolitici
- 33 Tokolitici (iv)
- 34 Tiroidici
- 35 Vitamini
- 99 Drugo:

## TIJEK SADAŠNJE TRUDNOĆE:

- 00 Bez osobitosti
- 11 Amniocenteza
- 12 Anenija (Hb < 100 g/l)
- 13 Appendektomija
- 14 Asimpt. bakterurija
- 15 Biopsija koriona
- 16 Cerclage/cervikoistm. insul.
- 17 Čista jajnika (> 5 cm)
- 18 Dijabetes, gestacijski
- 19 Dijabetes ovisan o inzulinu
- 20 Edem/proteinurija > 0,5 g/l
- 21 EPH gestoza
- 22 Fetalni distres (kronični)
- 23 Flebotromboza
- 24 Hepatopatija u trudnici
- 25 Hiperemeza
- 26 Hipertenzija u trudnici
- 27 Hipertenzija kronična s gestozom
- 28 Hipertireoza
- 29 Hipotireoza
- 30 Intolerancija glukoze
- 31 Intrauterini zastoj rasta
- 32 IVF + ET
- 33 Konvulzivna eklampsija
- 34 Kontakt s rubeolom
- 35 Kolelitijaza
- 36 Kolestaza
- 37 Kordocenteza
- 38 Krvarenja u I tromjesečju
- 39 Krvarenja u II tromjesečju
- 40 Krvarenja u III tromjesečju
- 41 Malformacija fetusa/ploda
- 42 Miom uterusu (> 5 cm)
- 43 Nejasan termin

- 44 Ozljede trbuha i zdjelice
- 45 Oligohidramnion
- 46 Polihidramnion
- 47 Placenta previja nakon 24 tj
- 48 Preklampsija
- 49 Prijeteći prijevremeni porodaj
- 50 Prolongirana trudnoća > 42 tj
- 51 Proljevi
- 52 Respiratorna infekcija
- 53 Smrt ploda u maternici
- 54 Spolne bolesti
- 55 Tjel. masa prirast > 12 kg
- 56 Tjel. masa prije trud. < 50 kg
- 57 Trombocitopenija
- 58 Uroinfekcija (pijelonefritis)
- 59 Urolitijaza
- 60 Visina < 155 cm
- 61 Višeplodna trudnoća
- 99 Drugo:

## REZIME PORODAJA

### POČETAK PORODAJA

- 1 Spontan trudovima
- 2 Prsnućem pl. ovoja
- 3 Indukcija s PGE<sub>2</sub>
- 4 Indukcija proknućem plodovih ovojica
- 5 Indukcija oksitocinom
- 6 Elektnivni carski rez
- 9 Drugo:

### PRSRNUĆE OVONJICA

- 1 Spontano
- 2 Umjetno
- 3 Porodaj u košuljici
- 4 Za vrijeme C.R.

### POLOŽAJ

- A A Uzdužni
- B B Kosi
- C C Poprečni

### STAV

- A A Zatiljni dorzoanteriorni
  - B B Zatiljni dorzoposteriorni
  - C C Čeonni
  - L L Lični
  - T T Tjemeni
  - J J Jednostavni zadak
  - Z Z Potpuni zadak
  - Y Y Nepotpuni zadak
  - N N Nožice
  - V V Visoki uspravni
  - D D Duboki poprečni
- PLODOVA VODA NA KRAJU PORODAJA**
- 1 1 Bistra
  - 2 2 Mekonijalna
  - 3 3 Crvenkasta/krvava
  - 4 4 Zaudarajuća
  - 5 5 Nepoznata
  - 9 9 Drugo:

### KOLIČINA PLODOVE VODE

- 1 Normalna
- 2 Oligohidramnion
- 3 Polihidramnion
- 4 Nepoznata

Vrijeme od prsnuća plodovih ovoja

do porodaja: \_\_\_\_\_

Vrijeme od početka kontrakcija

do porodaja: \_\_\_\_\_

### LIJEKOVI U PORODAJU

- 00 Ne
- 11 Oksitocin
- 12 PGF<sub>2</sub>
- 13 Analgetik
- 14 Antibiotik
- 15 Spazmolitik
- 16 Antihipertenziv
- 17 Sedativ
- 18 MgSO<sub>4</sub>
- 19 Akutna
- 20 Tokoliz
- 99 Drugo:

### NADZOR STANJA PLODA

- 0 Ne
- 1 Auskultacija
- 2 CTG bez zapisa
- 3 Intrauterini CTG
- 4 kontinuirani CTG
- 5 pH metrija
- 9 Drugo:

### NEPRAVILNOSTI PORODAJA (Rodilja)

- 0 Ne
- 1 Disproporcija
- 2 Staja trudovi
- 3 Intrauterini zastoj rasta
- 4 Opijacija

- 5 Zastoj porodaja
  - 6 Nepravilnosti zdjelice
  - 7 Temp. u por. (> 38°C)
  - 8 Distocija
  - 9 Drugo
- NEPRAVILNOSTI PORODAJA (Fetus)**
- 00 Ne
  - 11 DIP I
  - 12 DIP II
  - 13 Varijabilne deceleracije
  - 14 Silentni tip CTG-a
  - 15 Tahikardija
  - 16 Bradikardija
  - 17 Precidoza
  - 18 Acidoza
  - 19 Zastoj ramena
  - 99 Drugo:

pH FETALNE KRVI \_\_\_\_\_

### NEPRAVILNOSTI POSTELJICE

- 1 PUPKOVINE U 1. i 2. PORODAJNOM DOBU
- 0 Nema

- 1 Abruacija posteljice
- 2 Placenta previja
- 3 Vaza previja
- 4 Ruptura marg. sinusu
- 5 Spuštena pupkovina
- 6 Ispalpa pupkovina
- 9 Drugo:

### DODATNA PATOLOŠKA STANJA U PORODAJU

- 00 Nema
- 11 Hipo-fibrinogenemija
- 12 Amnionitis
- 13 Eklampsija
- 14 Embolija plod. vodom
- 15 Hipertenzija
- 16 Konvulzije
- 17 Krvarenje
- 18 Pre-eklampsija
- 19 Šok
- 20 Tumor previjus
- 99 Drugo:

### EPIZIJOTIJA

- 0 Ne
- 1 Medijalna
- 2 Mediolateralna

Opskrbio: \_\_\_\_\_

### PORODAJ:

- A A Spontan
- B B Carski rez - istmicni
- C C Korporalni CF
- D D Vakuurn ekstrakcija

(Trajanje V. E. min. \_\_\_\_\_)

(Broj traktacija \_\_\_\_\_)

- E E Vođenje zatka po Brachtlu
- F F Vođenje zatka po Thiessenu
- G G Oslobođanje ručica
- H H Veit-Smellijev rival
- I I Ekstrakcija ploda kod stava zatkom
- K K Unutrašnji oksit. ekstrakcija ploda
- L L Porodaj u spekulima
- M M Diskocija ploda
- O O Perforacija glave
- X X Drugo:

Porod. ispunio: \_\_\_\_\_  
Opisao: \_\_\_\_\_

### NEPRAVILNOSTI PORODAJNE POSTELJICE

- 0 Ne
- 1 Defektna
- 2 Infarkti
- 3 Hidropična
- 4 Anomalije
- 5 Ruptura marg. sinusu
- 9 Drugo:

### OZLJEDE PORODAJNIH PUTEVA

- 0 Ne
- 1 Rupt. medice I i II st.
- 2 Ruptura medice III st.
- 3 Razdor cerviksa
- 4 Ruptura uterusu
- 5 Ozljeda mjehura
- 9 Drugo:

Opskrbio: \_\_\_\_\_

### PUPKOVINA

- 0 Bez osobitosti
- 1 Omotana 1X
- 2 Omotana 2X i više
- 3 Velamentozna insercija
- 4 Kratka (< 35 cm)
- 5 Duga (> 100 cm)
- 6 Nepravilnosti žila
- 7 Pravi čvor
- 9 Drugo:

### KOMPLIKACIJE 3. i 4. PORODAJNOG DOBA

- 0 Ne
- 1 Retencija posteljice
- 2 Krvarenje (> 500 ccm)
- 3 Atonija
- 4 Eklampsija
- 5 Šok
- 6 Placenta accreta
- 9 Drugo:

### DRUGI ZAHVATI

- 0 Ne
- 1 Ljuštenje posteljice
- 2 Ručna ekspl. kavuma
- 3 Ručna ekspl. ožiljka nakon SC
- 4 Eksplorativna kirurģija
- 5 Histerektomija
- 6 Sterilizacija
- 9 Drugo:

Zahvat izvršio: \_\_\_\_\_

### ANESTEZIJA U PORODAJU (3. i 4. PORODAJNOM DOBU)

- 00 Ne
- 11 Lokalna infiltracijska
- 22 Pudendalna
- 33 Opća inhalacijska
- 44 Opće endotrahealna
- 55 Epiduralna
- 99 Drugo:

### STANJE DJETE U PORODAJU

- 11 Zivorodeno
- 22 Umro prije porodaja
- 33 Umro u porodaju

Podatke ispunio \_\_\_\_\_

# PRILOG 4.

## ANKETNI UPITNIK

INICIJALI IMENA I PREZIMENA DJETETA: \_\_\_\_\_ DATUM RODJENJA DJETETA: \_\_\_\_\_

SPOL DJETETA: a) muški b) ženski

1. KOLIKO VAM JE GODINA

- BILO KOD PORODA: a) manje od 20  
b) 20 - 25  
c) 26 - 30  
d) više od 30

2. VAŠE OBRAZOVANJE: a) bez škole

- ZAVRŠENA: b) osnovna škola  
c) srednja škola  
d) viša škola  
f) fakultet

3. MJESTO PREBIVANJA: a) selo

- b) manje mjesto  
c) prigrad  
d) grad

4. ŽIVITE U : a) u vlastitom stanu

- b) podstanari

5. UKUPNI MJESEČNI PRIHODI U OBITELJI: a) do 3000 kuna

- b) od 3000 do 4000 kuna  
c) od 4000 - 5000 kuna  
d) više od 5000 kuna

6. KAKO PROCIJENJUJETE VAŠE ODNOS SA SUPRUŽNIKOM: a) izvrsni

- b) prosječni  
c) povremene svađe  
d) česte svađe  
e) alkoholizam u obitelji

7. DA LI STE PUŠILI ZA VRIJEME TRUDNOĆE: a) DA - KOLIKO NA DAN: a) do 5 cigareta

- b) NE b) do 10 cigareta  
c) oko 15 cigareta  
d) oko 1 kutije  
e) više od 1 kutije

8. DA LI STE DOJILI VAŠE DIJETE: a) DA - KOLIKO - a) manje od 1 mjesec

- b) NE b) oko 1 mjesec  
c) do 3 mjeseca  
d) do 6 mjeseci  
e) duže od 6 mjeseci

9. DA LI JE VAŠE DIJETE : a) prvorođeno

- b) drugorođeno

10. DIJETE ŽIVI S : a) ocem i majkom

- b) roditelji rastavljeni  
c) uz počima/pomajku  
d) otac i majka u zajednici sa  
djedom i bakom

#### PRILOG 4. Anketni upitnik - nastavak

11. KADA JE PROHODAO/LA: a) prije 10 mjeseca    b) između 10 i 15 mjeseci    c) kasnije od 15 mjeseci
12. KADA JE PROGOVORIO S RAZUMIJEVANJEM (daj, mama, tata, piti, itd): a) prije 15 mjeseci  
b) između 15. i 18 mjeseca  
c) kasnije od 18 mjeseca
13. KADA JE STEKAO HIGIJENSKE NAVIKE: a) prije 2. godine života  
b) između 2. i 3. godine života  
c) poslije 3. godine života
14. DA LI DIJETE SPAVA: a) samo u svojoj sobi  
b) dijeli sobu sa bratom/sestrom  
c) dijeli sobu s roditeljima
15. DA LI POHADJA DJEČJI VRTIĆ: a) DA    b) NE
16. DA LI GA ČUVA: a) majka/otac  
b) baka/djed  
c) netko od rodbine  
d) plaćena osoba
17. KOLIKO DNEVNO AKTIVNO PROVODITE S VAŠIM DJETETOM U IGRI:  
(čitanje, pričanje priča, šetnja, društvene igre)    a) 1 do 2 sata  
b) 3 do 4 sata  
c) više od 4 sata
18. DA LI SE VAŠE DIJETE BAVI DODATNIM AKTIVNOSTIMA: a) sportski vrtić  
b) strani jezik  
c) glazba- pjevanje  
d) likovna radionica

## POPIS KRATICA

ADHD - sindrom poremećaja pažnje i hiperaktivnosti (Attention Deficit Hyperactivity Disorders)

AGA - djece normalne težine za dob (appropriate-for-gestational-age infants)

BAEP/BAER - slušni evocirani potencijali moždanog debla (Brainstem Auditory Evoked Potentials/Responses)

BEAM - kartografija električke moždane aktivnosti (Brain Electrical Activity Mapping)

CT - kompjuterizirana tomografija

EEG - elektroencefalografija

EP - evocirani potencijali

FFT - brza Fourierova transformacija (Fast Fourier Transformation)

IUGR - unutarmaternični zastoj u rastu (Intrauterine Growth Retardation)

PET - pozitronska emisijska tomografija

PM - porođajna masa

qEEG - kvantitativna elektroencefalografija

SEP - slušni evocirani potencijali

SGA - nedostaščad (small-for-gestational-age infants)

SsEP - somatosenzorički evocirani potencijali

SŽS - središnji živčani sustav

VEP - vidni evocirani potencijali



## ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Rijeci, 20. listopada 1962. godine gdje sam završio osnovno i srednje obrazovanje. Medicinski fakultet u Rijeci upisao sam 1982. godine, a diplomirao u srpnju 1987. godine.

Za vrijeme studija bavio sam se znanstveno istraživačkim radom, sudjelovao u obrazovnom procesu na Fakultetu (demonstrator u Zavodu za histologiju i embriologiju i Zavodu za patologiju), aktivno prisustvovao kongresima studenata medicine i stručno se usavršavo u zemlji i inozemstvu. Za svoj rad bio sam nagrađivan i pohvaljivan (nagrada Sveučilišta i Medicinskog fakulteta u Rijeci).

Nakon diplomiranja i položenog stručnog ispita (srpanj 1988.godine) nisam se mogao zaposliti u domovini i radim kao liječnik u inozemstvu. U tom razdoblju upisao sam poslijediplomski studij iz Opće kliničke patofiziologije i obranio magistarski rad "Prediktori ranog ishoda traume glave kod djece" (voditelj rada doc.dr.sc. Miljen Gazdik).

Nakon društvenih promjena zaposlio sam se 1992. godine u KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju "Kantrida". Rješenje Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske o specijalizaciji iz pedijatrije dobio sam u travnju 1993. godine, a specijalistički ispit iz pedijatrije položio u travnju 1997 godine.

Istovremeno odslušao sam i položio sve ispite iz drugog poslijediplomskog studija, "Medicina razvojne dobi", na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Objavio sam više stručno-znanstvenih radova u citiranoj literaturi i aktivno sudjelovao na više međunarodnih i domaćih kongresa. Dodatno stručno usavršavanje, vremenski različitog trajanja, proveo sam u više institucija u Hrvatskoj i Europi.

Uz redovan rad u Klinici, Odjel za dječju neurologiju, sudjelujem u predavanjima studentima dodiplomskog i poslijediplomskog studija medicine.