

# ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΑ II

Αλεξάνδρα Οικονόμου

Αναπτυξιακές διαταραχές

**Πρωρότητα, περιγεννητικές επιπλοκές**

# Εγκεφαλική βλάβη & προωρότητα -1

- Κάθε χρόνο 1 στα 10 βρέφη, 10,6% γεννιούνται πρόωρα (πριν τις 37 εβδομάδες κύησης)
- Ένα στα 7 βρέφη παγκοσμίως γεννιούνται με **χαμηλό βάρος γέννησης** (< 2500 γρ.), 8,3% των γεννήσεων
- Το 1,5% των βρεφών έχει **πολύ χαμηλό βάρος γέννησης** ( $\leq 1500$  γρ.) (ΗΠΑ)

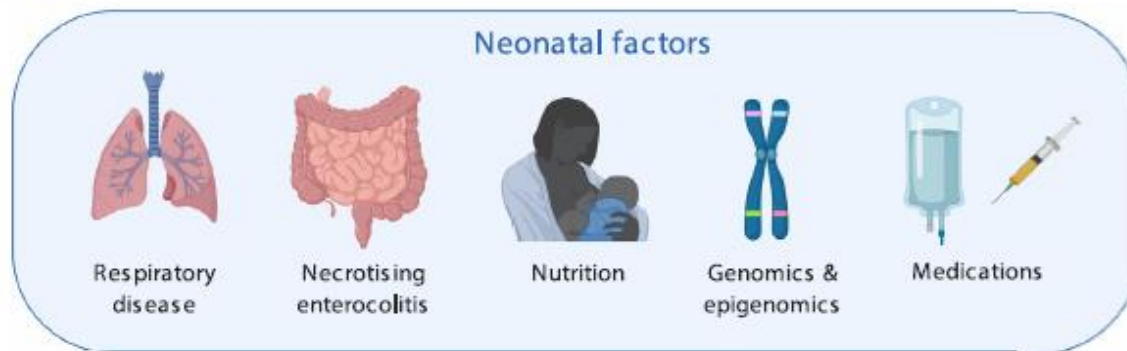
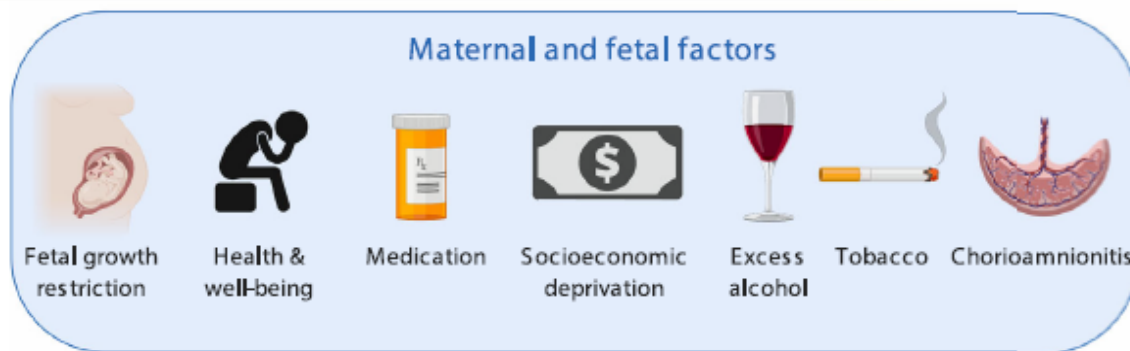
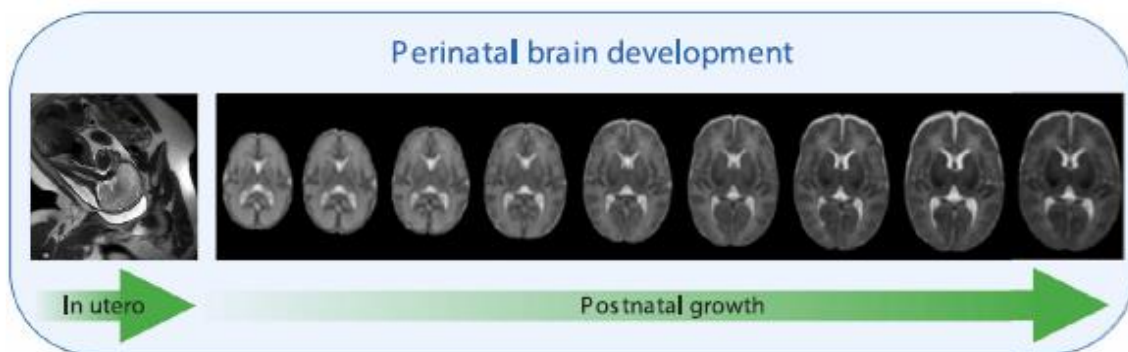
# Εγκεφαλική βλάβη & προωρότητα -2

- Σταδιακή αύξηση του ποσοστού προωρότητας, κίνδυνος εγκεφαλοπάθειας
- Το 80% των βρεφών που γεννιούνται στις 26 εβδομάδες κύησης επιβιώνουν
- Ωστόσο, μπορεί να υπάρχουν μακροχρόνιες επιπτώσεις στην ανάπτυξη του εγκεφάλου
- Διαταραχές νόησης, συμπεριφοράς, προσοχής, κοινωνικοποίησης στο 25-50% των παιδιών
- Σύνδεση με αυτισμό, νοητική υστέρηση, υπερκινητικότητα, γλωσσικές δυσκολίες, ψυχιατρικές διαταραχές
- Σοβαρές κινητικές διαταραχές (π.χ., εγκεφαλική παράλυση) στο 5-10% των παιδιών

# Εγκεφαλική βλάβη & προωρότητα -3

- Εξαιρετική προωρότητα: ένα σημαντικό υποσύνολο των βρεφών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης
- Υψηλό ποσοστό επιβίωσης (50-70%) τα τελευταία χρόνια
- Διαταραχές άνω του 50% σε αυτήν την υπο-ομάδα

# Περιγεννητικοί παράγοντες αλλαγών



# Περιγεννητικοί παράγοντες αλλαγών: **Μητρικοί & εμβρυϊκοί παράγοντες**

**Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (fetal growth restriction)**

- Λόγω γενετικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων
- Μειωμένη φαιά ουσία, μειωμένη εμμύελωση και πολυπλοκότητα του φλοιού, αλλαγές στην ανάπτυξη της παρεγκεφαλίδας και του ιπποκάμπου

# Περιγεννητικοί παράγοντες αλλαγών: **Μητρικοί & εμβρυϊκοί παράγοντες**

## Κατάχρηση ουσιών

- Άτυπη ανάπτυξη λευκής ουσίας, εμφανής στην παιδική, εφηβική, ενήλικη ζωή

## Κάπνισμα

- Μικρότερη εγκεφαλική ανάπτυξη (μετά από προσαρμογή για τη σωματική ανάπτυξη)

## Μητρικό στρες

- Η αναπτυσσόμενη λευκή ουσία είναι ευάλωτη στις μητρικές αντιξοότητες, όπως και η αμυγδαλή, το προσαγωγείο, η αγκιστροειδής δεσμίδα, ο πλάγιος-ραχιαίος ΠΜΦ, η παρεγκεφαλίδα, η κάτω μετωποϊνιακή δεσμίδα



# Περιγεννητικοί παράγοντες αλλαγών: **νεογνικοί παράγοντες**

## Συν-νοσηρότητα

- Νεκρωτική εντεροκολίτιδα, αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας

## Γονιδιωματική, επιγονιδιωματική

- Η πρόωρη γέννηση μπορεί να συνδέεται με γενετικές παραλλαγές και επιγενετικές τροποποιήσεις, οι οποίες συνεισφέρουν σε νευροανατομικές παραλλαγές στην ανάπτυξη του εγκεφάλου. Οι αλλαγές αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε ευαλωτότητα σε ψυχιατρικές διαταραχές.

# Η εξέλιξη των πρόωρων παιδιών -1

- Διαχρονική μελέτη παρακολούθησης 26 πρόωρων βρεφών χαμηλού κινδύνου και 23 μη πρόωρων βρεφών (συνταιριασμένων ως προς ηλικία, φύλο, μόρφωση & επάγγελμα γονέων)
- Πρόωρα βρέφη: 30-34 + 6 μέρες κύησης, χωρίς εκ γενετής διαταραχές, νευρολογικά προβλήματα, με φυσιολογική ακοή, όραση, ανάπτυξη
- Αξιολόγηση στα 3 & 5 έτη

# Η εξέλιξη των πρόωρων παιδιών -2

## Μη λεκτικές ικανότητες

- Χαμηλότερη επίδοση στο Visual Motor Integration (VMI, αντιγραφή σχημάτων), στο Visual Perceptual Test (επιλογή ίδιου ή παρόμοιου γεωμετρικού σχήματος με ένα μοντέλο από άλλα σχήματα)

## Λεκτικές ικανότητες

- Χαμηλότερη επίδοση στο PPVT-R (προσληπτικό λεξιλόγιο)

## Από τα 3 στα 5 έτη

- Χειρότερη επίδοση στο VMI, δυσκολίες στη γραμματική κατανόηση

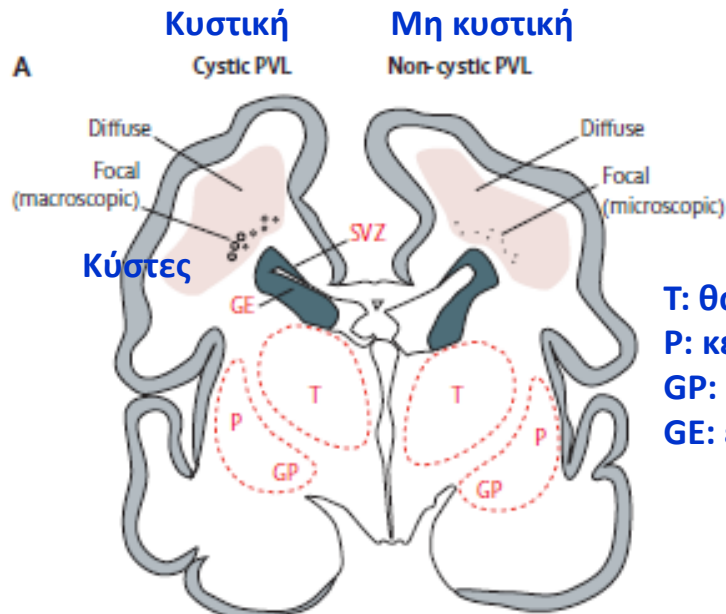
## Συμπέρασμα

- Ακόμα και τα πρόωρα βρέφη χαμηλού κινδύνου πρέπει να παρακολουθούνται στις νευροψυχολογικές τους λειτουργίες

# Η εγκεφαλοπάθεια της προωρότητας

- Περικοιλιακή εγκεφαλομαλάκυνση (periventricular encephalomalacia):
- Διαταραχές νευρώνων / νευραξόνων σε: λευκή ουσία, θάλαμο, βασικά γάγγλια, φλοιό, στέλεχος, παρεγκεφαλίδα
- Σοβαρή αιμορραγία, περί και εντός των κοιλιών
- Νευροαπεικόνιση: τουλάχιστον το 50% των βρεφών με πολύ χαμηλό βάρος εμφανίζει περικοιλιακές βλάβες, νευρωνικές/αξονικές βλάβες

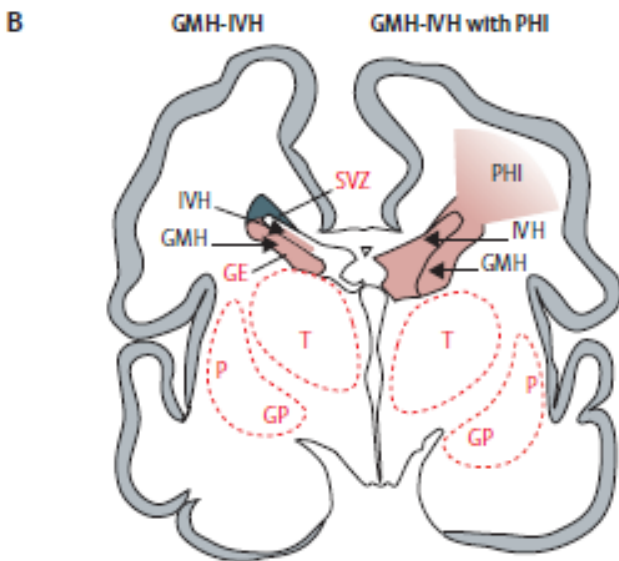
# Περικοιλιακή εγκεφαλομαλάκυνση (PVL)



A. Οι εστιακές νεκρωτικές βλάβες στην κυστική PVL εξελίσσονται σε κύστες. Οι εστιακές νεκρωτικές βλάβες στην μη κυστική PVL εξελίσσονται σε νευρογλοιακές ουλές.

**T:** θάλαμος  
**P:** κέλυφος  
**GP:** ωχρά σφαίρα  
**GE:** επιθήλιο της γαγγλιακής υπεροχής

**Figure 1:** Cystic and non-cystic periventricular leukomalacia (PVL) and germinal matrix haemorrhage-intraventricular haemorrhage (GMH-IVH) and GMH-IVH with periventricular haemorrhagic infarction (PHI). Coronal sections from the brain of a 28-week-old premature infant. The dorsal cerebral subventricular zone (SVZ), the ventral germinative epithelium of the ganglionic eminence (GE), thalamus (T), and putamen (P)/globus pallidus (GP) are shown. (A) The focal necrotic lesions in cystic PVL (small circles) are macroscopic in size and evolve to cysts. The focal necrotic lesions in non-cystic PVL (black dots) are microscopic in size and evolve to glial scars. The diffuse component of both cystic and non-cystic PVL (pink) is characterised by the cellular changes, as described in the text. (B) Haemorrhage (red) into the GE results in GMH, which could burst through the ependyma to cause an IVH (left). When the GMH-IVH is large, PHI might result (right).



B. Αιμορραγία (κόκκινο) στην GE με αποτέλεσμα αιμάτωμα στη βλαστική σιβάδα (GME) που μπορεί να οδηγήσει σε ενδοκοιλιακή αιμορραγία (IVH).

# Νευροπαθολογία: μηχανισμοί -1

## Προ-ολιγοδενδροκύτταρα (Pre-oligodendrocytes, pre-OL)

- Επικρατούν στις 24-40 εβδομάδες κύησης
- Τα ολιγοδενδροκύτταρα αφθονούν στη λευκή ουσία μετά τις 40 εβδομάδες
- Ευάλωτα στην ισχαιμία και τη φλεγμονή στα πρόωρα βρέφη
- Βλάβη σε αυτά επιδρά στην ανάπτυξη των νευραξόνων

# Νευροπαθολογία: μηχανισμοί -2

## Μικρογλοία

- Επικρατούν στις 16-22 εβδομάδες κύησης, κορυφώνονται στο 3ο τρίμηνο
- Κρίσιμα για την ανάπτυξη του εγκεφάλου, την απόπτωση, την ανάπτυξη των νευραξόνων
- Ευάλωτα στην ισχαιμία και τη φλεγμονή στα πρόωρα βρέφη

# Νευροπαθολογία: μηχανισμοί -3

## Νευράξονες

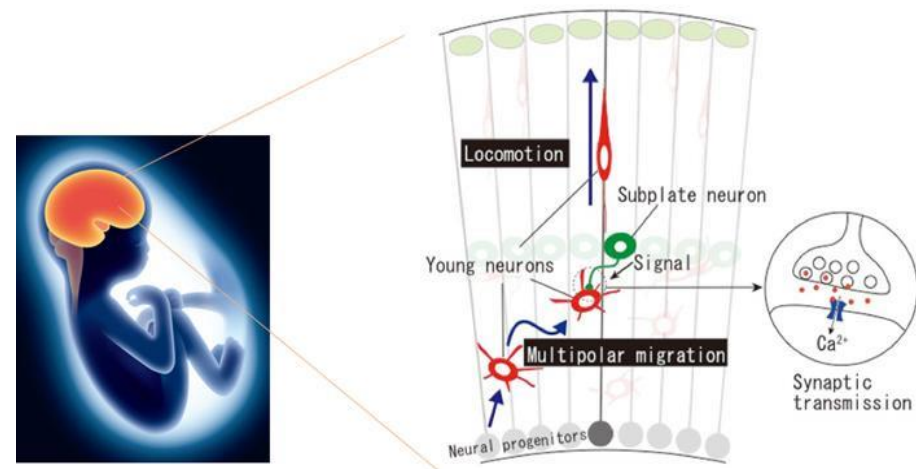
- Προβλητικοί, συνδετικοί, συνδεσμικοί
- Δημιουργούν συνάψεις με τους νευρώνες της υποφλοιικής πλάκας (subplate neurons) περιμένοντας τους φλοιικούς νευρώνες να αναπτυχθούν
- Ευάλωτα στην ισχαιμία και τη φλεγμονή στα πρόωρα βρέφη



# Νευροπαθολογία: μηχανισμοί -4

## Νευρώνες υποφλοιικής πλάκας

- Παροδικοί νευρώνες κάτω από τον φλοιό, κορυφώνονται στις 24-32 εβδομάδες και η ανάπτυξη τους συνδέεται με την ανάπτυξη του φλοιού, του θαλάμου, των νευραξόνων
- Η προωρότητα επιδρά στους προσαγωγούς νευράξονες και στους νευράξονες που ξεκινούν από τον θάλαμο και από μακρινές φλοιικές περιοχές



# Νευροπαθολογία: μηχανισμοί -5

## Υπο-κοιλιακή ζώνη, GABA-εργικοί νευρώνες

- Νευρώνες αργότερης μετανάστευσης (3ου τριμήνου)
- Κρίσιμοι φλοιικοί νευρώνες (το 20-30% των φλοιικών νευρώνων) για την ολοκλήρωση των φλοιικών λειτουργιών και τη ρύθμιση της διέγερσης

# Περικοιλιακή βλάβη

Βλάβη στην περικοιλιακή λευκή ουσία:

**Εστιακή:** βλάβη βαθιά στη λευκή ουσία, απώλεια νευρώνων

- Σοβαρή, <5% των βρεφών
- Μικροσκοπικές κύστες (κυστική περικοιλιακή βλάβη)

**Διάχυτη:** αστρογλοΐωση, μικρογλοΐωση, υπομυελίνωση (τα πρόδρομα ολιγοδενδροκύτταρα δεν μπορούν να παράξουν μυελίνη)

- Διάχυτες διαταραχές

# Νευρωνική/αξονική βλάβη -1

- Λευκή ουσία:
  - Προβολικές, συνδετικές, συνδεσμικές ίνες
- Θάλαμος
  - Συχνές βλάβες
  - Νευρωνική απώλεια, γλοίωση, βλάβες νευραξόνων, μειωμένος όγκος
  - Νοητικές διαταραχές
- Βασικά γάγγλια
  - Συχνές βλάβες
  - Μειωμένος όγκος

# Νευρωνική/αξονική βλάβη -2

- Εγκεφαλικός φλοιός
  - Επηρεάζεται συγκριτικά λιγότερο
  - Μειωμένος όγκος
- Παρεγκεφαλίδα, πυρήνες στελέχους
  - Χαρακτηριστικές βλάβες
  - Γλοίωση
  - Αμφοτερόπλευρες συμμετρικές μειώσεις όγκου παρεγκεφαλίδας

# Κλινικο-παθολογικοί συσχετισμοί

- Κυστική περικοιλιακή βλάβη
  - Σύνδεση με σπαστική παραπληγία
- Μη κυστική περικοιλιακή βλάβη
  - Σύνδεση με νοητικά ελλείμματα αργότερα, χωρίς κινητικές διαταραχές
- Νευρωνική/αξονική βλάβη
  - Σύνδεση (εν μέρει) με το ευρύτερο φάσμα ελλειμμάτων στη νόηση, προσοχή, συμπεριφορά, κοινωνικοποίηση, έλεγχο αναστολών, με αυτιστικά στοιχεία

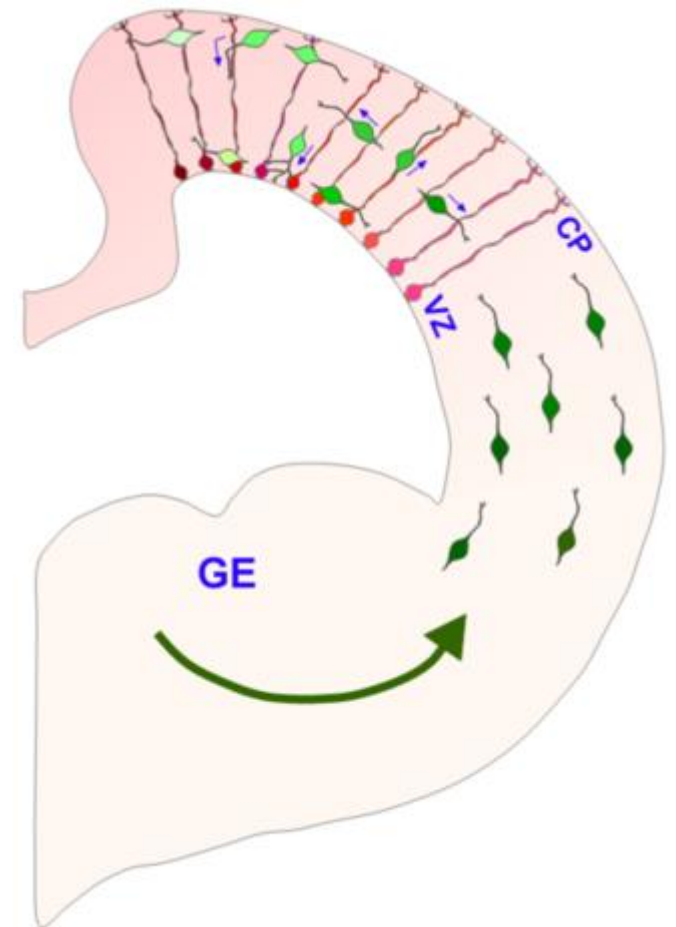
# Ανάπτυξη εγκεφάλου στην πρόωρη περίοδο

- 24-40 εβδομάδες κύηση
  - Ανάπτυξη υπο-κοιλιακής ραχιαίας ζώνης του εγκεφάλου
  - Ανάπτυξη κοιλιακού **επιθηλίου της γαγγλιακής υπεροχής**
  - Ανάπτυξη θαλάμου, φλοιού, παρεγκεφαλίδας
- Περιοχές ευάλωτες σε ενδογενείς και εξωγενείς βλάβες
  - Ισχαιμία, φλεγμονή, διεγερσιμοτοξικότητα (θανάτωση νευρώνων από γλουταμινικό, λόγω υπερενεργοποίησης γλουταμινικών υποδοχέων)
  - Αυξημένη ευαλωτότητα περιοχών με ταχεία ανάπτυξη

# Επιθήλιο της γαγγλιακής υπεροχής (GE)

Παροδική εγκεφαλική δομή που καθοδηγεί τη μετανάστευση των νευρώνων, μεταξύ θαλάμου και κερκοφόρου πυρήνα

GE: ganglionic eminence



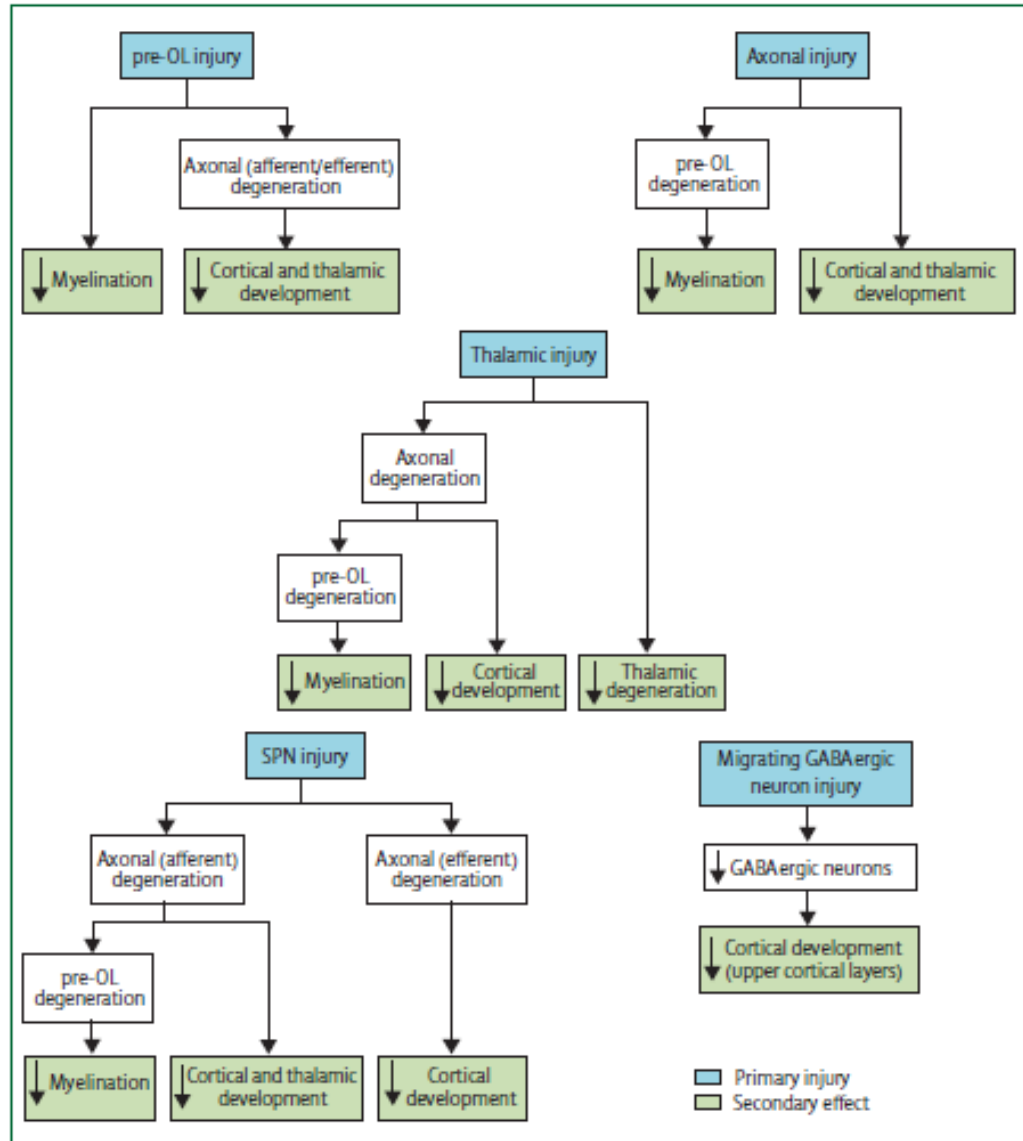


# Εγκεφαλοπάθεια της προωρότητας

Pre-oligodendrocytes (pre-OL)

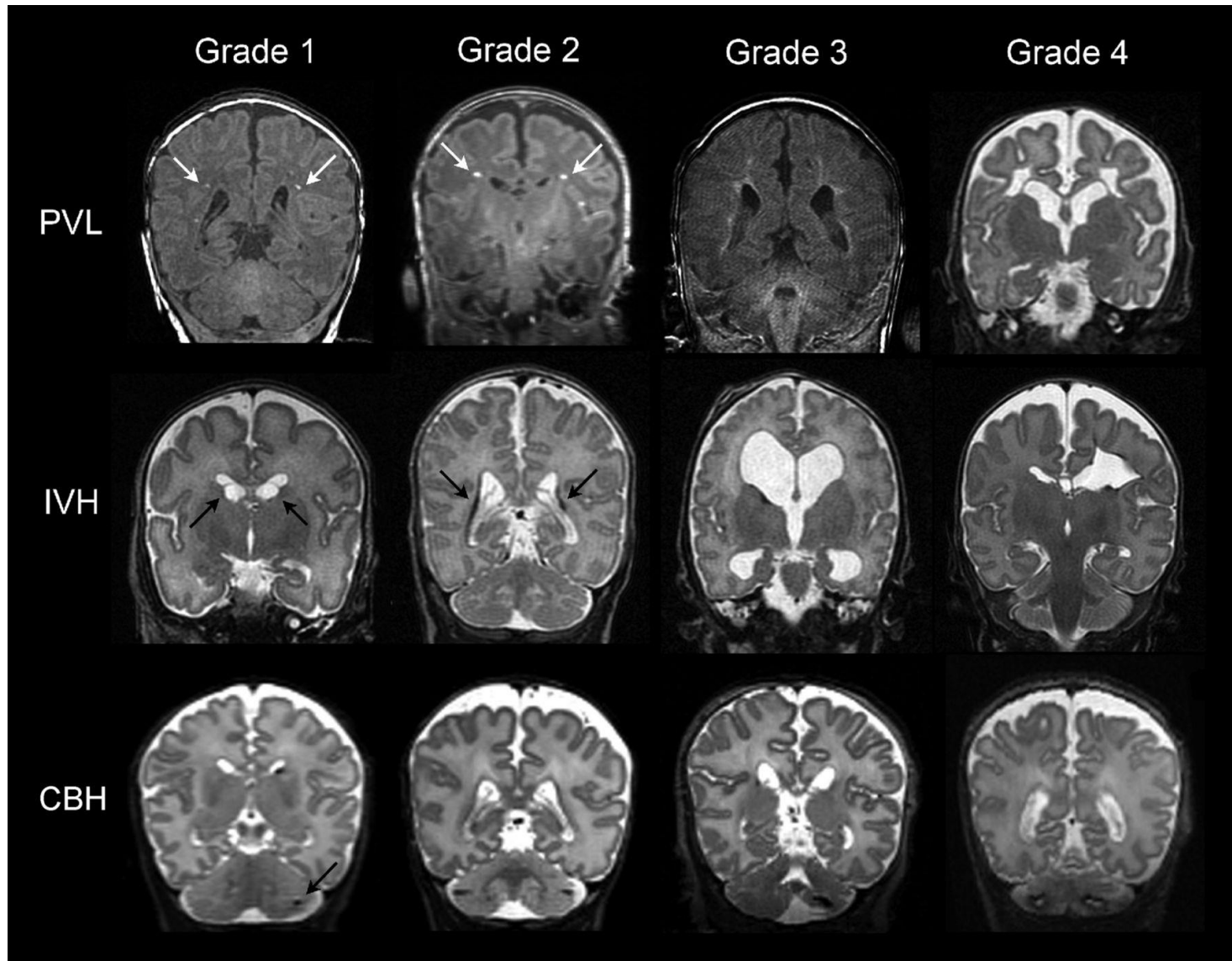
Subplate neurons (SPN):  
πρώιμοι νευρώνες,  
παροδικοί, κρίσιμοι για τη  
σύνδεση του φλοιού και  
τη λειτουργική του  
ωρίμανση. Ευάλωτοι στην  
υποξία.

Δέχονται συνάψεις από  
θαλαμικούς νευράξονες,  
παροδική σύνδεση  
θαλάμου-φλοιού



# Απεικόνιση

IVH: Intraventricular hemorrhage  
PVL: Periventricular leukomalacia  
CBH: Cerebellar hemorrhage



# Συμπεράσματα

Οι εγκεφαλικές ανωμαλίες της προωρότητας είναι σύνθετες

- Μη αιμορραγικές και αιμορραγικές βλάβες
- Συνδυασμός καταστροφικών και αναπτυξιακών μηχανισμών