



lek. Marcin Kalisiak

**Zależność między badaniami obrazowymi mózgu  
a krótkofalową oceną rozwoju psychoruchowego  
i zaburzeń ze spektrum autyzmu  
u noworodków skrajnie niedojrzałych ( $\leq 28$  tc)  
- prospektywne badanie kohortowe**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych  
Promotor: dr hab. n med. Prof. IMiD Magdalena Rutkowska

Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka  
Warszawa, 2022

Noworodki skrajnie niedojrzałe (urodzone  $\leq 28$  tc, masa ciała  $< 1000$ g) są grupą wysokiego ryzyka nieprawidłowego rozwoju fizycznego, jak i psychoruchowego. Mimo ogromnych postępów, jakie dokonały się w ostatnim 20-leciu, zarówno biorąc pod uwagę leczenie zaburzeń oddychania, krążenia, żywienia czy retinopatii wcześniaczej oraz zapobieganie infekcjom, wiele z tych dzieci w okresie wczesnego dzieciństwa, a także w wieku szkolnym prezentuje zaburzenia psychoruchowe, emocjonalne, poznawcze. Wskazują na to zarówno badania światowe, jak i nieliczne prowadzone na terenie Polski.

W zaburzeniach neurologicznych na pierwsze miejsce wysuwa się mózgowe porażenie dziecięce (MPDz), którego częstość występowania waha się od 12-18% tej populacji. W 80% przypadków stwierdzenie MPDz dobrze koreluje z nieprawidłowościami stwierdzanymi w badaniach ultrasonograficznych (krwawienia dokomorowe III stopnia, zawał krwotoczny, jamiste leukomalacje okołokomorowe), w pozostałych badanie USG jest prawidłowe lub występują zaburzenia mające mniejszy wpływ na rozwój MPDz (np. IVH I lub II stopnia).

W ostatnich latach zwraca się także uwagę, na 10-krotne zwiększenie ryzyka rozwoju chorób ze spektrum autyzmu (ASD) (6-7% tej populacji), w porównaniu z grupą noworodków urodzonych o czasie. W poszukiwaniu jego przyczyn obok infekcji pierwotnych i wtórnych zwraca się uwagę na nieprawidłowości w obrębie mózdzku i wzgórza. Innymi patologiami stwierdzanymi w tej grupie noworodków są zaburzenia emocjonalne i poznawcze, w których etiopatogenezie bierze się pod uwagę także występowanie braków połączeń neuronalnych niewidocznych w badaniu USG przeciemniączkowym. W związku ze zwiększonym ryzykiem ASD w tej grupie dzieci, ważnym wydaje się wykonywanie odpowiednich badań psychologicznych i psychiatrycznych, które umożliwią wczesną diagnostykę w tym zakresie i ewentualne rozpoczęcie terapii.

Nie ma wątpliwości co do tego, że przeciemniączkowe badanie ultrasonograficzne (USG) jest i pozostanie podstawową metodą diagnostyczną, jako badanie nieinwazyjne, łatwo dostępne i tanie. Ma jednak swoje ograniczenia, a w obecnych czasach rezonans magnetyczny (RM) jest najdokładniejszym sposobem obrazowania mózgu i niezbędnym narzędziem oceny zmian w jego obrębie oraz rokowania dotyczącego rozwoju noworodka. Pierwsze badania światowe poszukujące korelacji między badaniami USG wykonywanymi w trakcie hospitalizacji skrajnie niedojrzałych noworodków, RM mózgu wykonanym w 40 tygodniu wieku postkonceptyjnego oraz badaniem neurologicznym oceniającym długofalowy rozwój tej populacji dzieci wskazują na ważne miejsce

RM. Ciągłe jednak pozostaje otwartym pytanie, którym z nich wykonanie RM jest wskazane i ułatwiłoby przewidywanie ich dalszego rozwoju.

Głównym celem badania była analiza zależności pomiędzy wynikami badań neuroobrazowych (USG przeziemiączkowe i RM mózgu) a badaniem neurologicznym oraz psychologiczną i psychiatryczną oceną rozwoju w wieku 2 lat w grupie noworodków skrajnie niedojrzałych. Populację objętą badaniem stanowiły noworodki urodzone  $\leq 28$  tygodnia ciąży i hospitalizowane w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Instytutu Matki i Dziecka (IMiDz) w Warszawie w okresie od 01.06.2013 do 31.12.2015. Ogółem włączono do badania 52. pacjentów. Większość noworodków urodziło się w IMiDz, pozostała część pacjentów przekazana była z powodu konieczności wykonania interwencji chirurgicznych. Zabiegów operacyjnych wymagało 40.4% populacji co sprawia, że noworodki biorące udział w badaniu były dość wyselekcjonowaną grupą, ale jednocześnie łączącą wiele patologii i wymagającą różnorodnego leczenia.

Jednym z celów pracy była ocena dokładności i porównanie wyników badań neuroobrazowych USG przeziemiączkowego i RM mózgu. Potwierdzono, że największa zgodność dotyczyła rozpoznań: krwawień dokomorowych II i III stopnia, zawału krwotocznego, poszerzenia komór i leukomalacji jamistych. W przypadku obrazowania tylnego dołu czaszki RM prowadzi do wykrycia zdecydowanie większej częstości patologii.

Wykazano, że krwawienie do- i okołomózdkowe i hipoplazja mózdzku wiązały się zarówno z nieprawidłowym rozwojem neurologicznym jak i obniżoną oceną psychologiczną i nieprawidłowym wynikiem przesiewowym w kierunku ASD. Stwierdzono także znaczną, statystycznie znamienne różnicę w objętości mózdzku w badaniu RM wykonanym około terminu porodu u noworodków urodzonych przedwcześnie w stosunku do grupy kontrolnej (noworodków urodzonych o czasie).

W pracy poddano ocenie czynniki prenatalne i postnatalne mogące mieć wpływ na wystąpienie nieprawidłowego rozwoju neurologicznego, psychologicznego i/lub ryzyko wystąpienia ASD stwierdzając, że najsilniejszymi czynnikami są: zawał krwotoczny dla rozwoju MPDz i nieprawidłowości w obrębie tylnego dołu czaszki dla niskiej oceny psychologicznej.

Próbując odpowiedzieć na pytania, u których noworodków można by odstąpić od wykonania RM około 40 tygodnia wieku postkonceptyjnego, a u których jest ono wskazane i ułatwiłoby przewidywanie ich dalszego rozwoju, wyłoniono 3 grupy pacjentów.

(1) W przypadku stwierdzenia w badaniu USG przeziemiączkowym krwawień dokomorowych II lub III stopnia i/lub zawału krwotocznego przy jednoczesnym prawidłowym obrazie mózdzku istnieją wskazania do wykonania RM mózgu w celu weryfikacji oceny tylnego dołu czaszki. (2) Biorąc pod uwagę, że nieprawidłowości w obrębie tylnego dołu czaszki

zwiększają ryzyko zarówno zaburzeń w rozwoju neurologicznym, psychologicznym jak i ocenie psychiatrycznej, w przypadku trudności w obrazowaniu lub przy podejrzeniu zmian tej okolicy w USG rekomenduje się wykonanie badania RM. (3) Natomiast w przypadku prawidłowego obrazu mózgu w badaniach USG przeciemniaczkowym wykonanych w trakcie hospitalizacji, należy rozważyć rezygnację z wykonania badania RM, o ile nie stwierdza się dodatkowych czynników ryzyka. Podkreślić należy, że względu na niewielką liczebność grupy badanej wniosek ten wymaga weryfikacji w oparciu o większą populację.

Przedstawione w tej pracy wyniki analiz wskazują na złożone zależności pomiędzy wynikami neuroobrazowania a wynikami badania neurologicznego, oceny psychologicznej i psychiatrycznej. Zwrócić trzeba szczególną uwagę na konieczność objęcia skrajnych wcześniaków dobrze zaplanowaną, wielospecjalistyczną i długofalową opieką poszpitalną, obejmującą również ocenę rozwoju i funkcjonowania psychicznego. Wskazane są dalsze poszukiwania odpowiednich markerów wskazujących na ryzyko nieprawidłowego rozwoju, które mogłyby przyspieszyć objęcie dziecka odpowiednią interwencją i wpłynąć na jego rozwój oraz funkcjonowanie rodziny i społeczeństwa.

**Słowa klucz:** wcześniactwo; obrazowanie układu nerwowego; RM; USG przeciemniaczkowe, mózdzek, obserwacja krótkoterminowa, zaburzenia ze spektrum autyzmu,

## Summary

---

Extremely premature infants ( $\leq 28$  weeks of gestation with a birth weight  $< 1,000$  g) make a group of children at high risk for impaired physical and psychomotor development. Despite the enormous progress that has been made in the last 20 years in terms of treatment of respiratory, circulatory, nutritional disorders, retinopathy of prematurity and prevention of infections, many of these children present with psychomotor, emotional and cognitive disorders in early childhood and also in school age. It is reflected both in global and a few Polish studies.

The most common neurological disorder is cerebral palsy which is observed in 12–18% in this population. In 80% of cases, the diagnosis of cerebral palsy correlates well with ultrasound (US) abnormalities, such as grade III intraventricular haemorrhages (IVH), haemorrhagic infarction, cystic periventricular leukomalacia (PVL). In the remaining cases, the US image is normal or presents abnormalities of less impact on the development of cerebral palsy (e.g. grade I or II IVH).

In addition, observations from recent years also draw attention to a 10-fold increase in the risk of autism spectrum disorders (ASD) (6–7% in this population) compared to the term infants group. Potential causes, apart from primary and secondary infections, include cerebellar and thalamic abnormalities. Other pathologies observed in this group of infants include emotional and cognitive disorders, whose pathogenesis considers the presence of missing neuronal connections not visible on cranial ultrasound. Regarding an increased risk for ASD in this group of children, it seems essential to carry on appropriate psychological and psychiatric tests enabling early diagnostics and eventual therapy initiation.

There is no doubt that cranial ultrasound (US), due to its non-invasive and easily accessible character and low cost, is and will remain a primary diagnostic method. However, it has its limitations, and nowadays, magnetic resonance imaging (MRI) is the most accurate way of imaging the brain and an indispensable tool for assessing brain lesions and estimating the prognosis of an infant's development. First global studies assessing the correlation between US examinations performed during hospitalisation of extremely premature infants, brain MRI performed at 40 weeks post-conceptual age and neurological examination evaluating a long-term development in this population indicate an important role of MRI. However, it is still an open question to which of them performing MRI is advisable and would facilitate the prediction of their further development.

The study's main objective was to analyse the relationship between neuroimaging findings (cranial US and brain MRI) and neurological examination and psychological and psychiatric evaluation of development performed at 2 years of age in a group of extremely premature infants.

The studied population included infants born  $\leq 28$  gestation weeks hospitalised in the Department of Neonatology and Neonatal Intensive Care of the Institute of Mother and Child (IMiDz) in Warsaw from 01.06.2013 to 31.12.2015. Overall, 52 patients were enrolled in the study. The majority of infants were born in the IMiDz. However, others were transferred to the IMiDz due to a need for surgical interventions. The study population needed surgeries (40.4%) which makes these infants involved in the study selected group, but at the same time combining many pathologies and requiring a variety of treatments.

One of the objectives of this study was to evaluate the accuracy and compare the neuroimaging findings of cranial US and brain MRI. The study confirmed that the highest concordance includes diagnoses of grade II and III intraventricular haemorrhages, haemorrhagic infarction, ventricular enlargement and cystic periventricular leukomalacia. Furthermore, MRI enables considerably frequent detection of pathologies when imaging the posterior cranial fossa.

Intra- and pericerebellar haemorrhage and cerebellar hypoplasia were shown to be associated with both abnormal neurological development, reduced psychological scores, and abnormal screening results for ASD. There was also a statistically significant difference in cerebellar volume on MRI imaging performed around the time of delivery in premature infants compared to the control group (term infants).

The study assessed pre- and postnatal factors potentially affecting abnormal neurological, psychological development and/or the risk of ASD, showing that the strongest factors include haemorrhagic infarction for cerebral palsy and posterior cranial fossa abnormalities of a low psychological score.

Three groups of patients were identified when attempting to answer the questions about infants not requiring MRI examination at approximately 40 weeks post-conceptual age and children in which this examination is indicated and would potentially predict further development.

(1) If cranial US demonstrates grade II and III intraventricular haemorrhages and/or haemorrhagic infarction with a normal cerebellum, MRI is indicated to verify posterior cranial fossa assessment. (2) Given that abnormalities within the posterior cranial fossa increase the risk for neurological and psychological development disorders and psychiatric evaluation, MRI is recommended if imaging difficulties are encountered or if lesions in this area are suspected on ultrasound. (3) If the brain image on the cranial US performed during hospitalisation is normal, consideration should be given to abandoning MRI unless additional risk factors are observed. Of note, due to the small sample size, this conclusion requires further verification in a larger population of patients.

The analysis results presented in this paper indicate complex relationships between neuroimaging findings and the neurological examination results and psychological and psychiatric assessment. Therefore, particular attention should be paid to the need for well-planned, multi-specialist and long-term outpatient care for extremely premature infants, including evaluation of development and mental functioning. Furthermore, it is advisable to continue the search for appropriate markers indicating the risk of abnormal development that could accelerate the implementation of an adequate intervention and impact a child's development and the functioning of a family and society.

**Keywords:** prematurity, neuroimaging studies; MRI; CUS; cerebellar; follow-up; autism spectrum disorder;