

KÜSIMUS

Kas kasutada kõikidel enneaegsetel vastsündinutel rutiinseltaju ultraheliuuringu tegemist või mitte prognoosi hindamiseks ja ravitulemi parandamiseks?

SIHTRÜHM: prognoosi hindamiseks ja ravitulemi parandamiseks

SEKKUMINE: kõikidel enneaegsetel vastsündinutel rutiinseltaju ultraheliuuringu tegemist

VÕRDLUS: mitte

PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD: Loote kasvupeetusega (>32 rasedusnädalat) enneaegsete kraniaalse ultraheli kõrvalekallete risk võrreldes sobiva kasvu ja gestatsiooniga enneaegsetega; Intraventriculaarse hemorraagia (IVH) risk loote kasvupeetusega (FGR) enneaegsetel võrreldes sobiva kasvuga (AGA) enneaegsetega (>32 rasedusnädalat); Intraventriculaarse hemorraagia (IVH) esinemissagedus loote kasvupeetusega (FGR/SGA) imikutel võrreldes ilma kasvupeetuseta (AGA) imikutega >32. rasedusnädalal sündinute seas; Mõõduka või raske arenguhäire risk varajaste kraniaalse ultraheli leidude alusel äärmiselt väikese sünnikaaluga imikutel 18–22 kuu vanuses; Arenguhäire või surma risk (NDI or death) varajaste kraniaalse ultraheli leidude alusel äärmiselt väikese sünnikaaluga imikutel 18–22 kuu vanuses; Neonataalne haigestumine – raske intraventriculaarse hemorraagia (III–IV aste) esinemissagedus väga enneaegsete vs hilisemate enneaegsete vastsündinute seas; Aju valgeaine kahjustuse tuvastamine aju ultraheliga võrreldes MRT-ga; Raskekujulise intraventriculaarse hemorraagia (IVH, aste III–IV) mõju tserebraalparalüüsi (CP) tekkeriskile väga väikese sünnikaaluga enneaegsetel imikutel; IVH avastamise sagedus ≤24 h vs hiljem; Valgeaine kahjustuste esinemissagedus MRT uuringu alusel väga ja äärmiselt enneaegsetel vastsündinutel; Aju valgeaine kahjustuse esinemissagedus MRT alusel väga enneaegsetel vastsündinutel;

KONTEKST:

VAATENURK:

TAUST:

HUVIDE KONFLIKT:

HINNANG

Probleem

Kas probleem on prioriteetne?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Ravijuhendi “Enneaegse sünnituse ja enneaegse vastsündinu perinataalperioodi käsitus” töörühm esitas kliinilise küsimuse: Kas kõikidele enneaegsetele vastsündinutele on vajalik prognoosi hindamiseks ja ravitulemuste parandamiseks teha rutiinseltaju ultraheliuuring või mitte? Eestis momendil ametlik ravijuhend enneaegselt sündinud laste aju ultraheli tegemise kohta puudub, mistõttu soovib töörühm teada, kas kõigile enneaegselt sündinud lastele oleks vajalik teostada aju ultraheli uuring prognoosi hindamiseks ja ravitulemuse parandamiseks.	Töörühm arutab, et esimese 24 elutunni jooksul ei peaks lapsele lisauuringuid tegema. Osades allikates on välja toodud uuringu tegemise ajaks 0–3. elupäeva.

	Soomes koostatud ravijuhendis „<i>Ultrasound examination of the neonatal brain</i>“ soovitatakse teha aju ultraheliuuring rutiinselt enneaegsetele vastsündinutele (<32 GN, sünnikaaluga <1500g) järgmiselt: 1. –3. elupäeval, 7. elupäeval ja 28. elupäeval, samuti siis, kui see on näidustatud kliinilise seisundi tõttu ja enne lapse haiglast välja kirjutamist. Ei ole selge, millistel allikatel soovitus põhineb. Kliinilise küsimuse vastamiseks tehti esmalt pubmedi otsing, milles kasutati märksõnadena “Preterm newborn”, “brain ultrasound”, “intraventricular hemorrhage”, “periventricular leukomalacia”.	
--	---	--

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Tühine ○ Väike ● Mõõdukas ○ Suur ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Süstemaatilise kirjanduse otsiguga leiti üks teemakohane süstemaatiline ülevaade, üks süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs, süstemaatiline kirjanduse ülevaade, kliiniline raport. Hand 2020. a Ameerika pediaatriaakadeemia juhendamterjalis (4) on viidatud California Perinatal Quality Care Collaborative mahukale uuringule (5), kus selgus, et intraventrikulaarne hemorraagia (IVH) diagnoositi 24,2% imikutest. Raske IVH (III–IV aste) esinemissagedus oli kõrgeim 22–23+6 rasedusnädalal sündinute seas – 36,1% –, ning vähenes lineaarselt gestatsioonivanuse kasvades: 24–25+6 nädalal 20,8%, 26–27+6 nädalal 9,5%, 28–29+6 nädalal 3,3%, ja 30–31+6 nädalal 1,2%. IVH tekkis valdavalt esimese 72 elutunni jooksul. Tulemused viitavad sellele, et väga enneaegsetel vastsündinutel on kõrge IVH risk ning seega potentsiaalne vajadus regulaarseks UH jälgimiseks. Enamus IVH tekib esimese kolme päeva jooksul. 50% hemorraagiatest esimese 5h jooksul ja 95% IVH 7-10 elupäevaks. Periventrikulaarset hemorraagilist infarkti esineb lastel, kes sünnivad <30 rasedusnädalal. Enneaegsed vastsündinud kes sünnivad 26-30 rasedusnädalal, neil esineb rohkem tsüstilist PVL. Guillot (2020) (6): Rutiine aju ultraheli uuring on näidustatud kõigile lastele, kes on sündinud enne 31+6 rasedusnädalat 4-7 elupäeval IVH või ventrikulaarse dilatatsiooni avastamiseks. Kordus uuring on soovitatav 4-6 postnataal nädalal aju valgeaine kahjustuse avastamiseks (Grade A recommendation). McLean et al (2021) IVH esineb peamiselt <32 rasedusnädalal või <1500g sünnikaaluga sündinud enneaegsetel lastel. Valgeainekahjustust esineb 50% lastel, kes on sündinud väga väikese sünnikaaluga. (7) Roufaeil et al. leidsid oma 2022. aasta süstemaatilises ja metaanalüüsis, et loote	Aju ultraheliskriiningul olulise kõrvalekalde leidmisel näidustatud aju ultraheliuuringu kordamine kord nädalas. Enneaegse vastsündinu seisundi halvenemisel on näidustatud aju ultraheliskriiningu uuesti alustamine.

	kasvupeetusega (FGR/SGA) imikutel, kes olid sündinud pärast 32. rasedusnädalat, esineb märkimisväärselt sagedamini kraniaalse ultraheliuuringu kõrvalekaldeid (CUA), võrreldes sobiva kasvuga (AGA) imikutega. Metaanalüüs, mis hõlmas seitset vaatlusuuringut kokku 168 136 osalejaga, näitas, et FGR imikutel oli 1,96 korda suurem risk CUA tekkeks (95% usaldusvahemik 1,26–3,04; $I^2 = 68\%$). Intraventriculaarse hemorraagia (IVH) eraldi analüüsimisel, kus IVH oli ainus esinenud kõrvalekalle, leiti veelgi suurem seos: nelja uuringu metaanalüüs 167 060 osalejaga näitas IVH riski suurenemist FGR imikutel võrreldes AGA eakaaslastega (suhtarv 2,40; 95% CI 2,03–2,84; $I^2 = 0\%$). (8) Alarühmaanalüüsid gestatsioonivanuse põhjal näitasid, et IVH risk oli statistiliselt oluliselt suurenenud just hiliselt enneaegsete kuni ajaliste FGR imikute seas (RR 4,34; 95% CI 1,18–15,95), kuid mitte mõõdukalt kuni hiliselt enneaegsete rühmas (RR 1,99; 95% CI 0,96–4,13). Alarühmade erinevus ei olnud statistiliselt oluline ($p = 0,31$). Individuaaluuringutes oli IVH esinemissagedus FGR rühmades kohati väga kõrge – näiteks 33% 32–33+6 nädalal ja 12,5% 34–35+6 nädalal sündinutel – samas kui AGA rühmades oli see oluliselt madalam või puudus. Autorid järeldasid, et loote kasvupeetus on oluline riskitegur aju struktuursete kahjustuste, sealhulgas IVH, tekkeks ka mõõdukalt kuni hiliselt enneaegsetel ja isegi ajalistel imikutel. Seetõttu tuleks kaaluda rutiinset või selektiivset aju ultraheliuuringut ka nendes alarühmades, eriti kui esinevad FGR riskitegurid. (8) Ibrahim et al. (2018) ülevaateartiklis tuuakse välja, et võrreldes MRI-ga on kraniaalsel ultrahelil piiratud tundlikkus valgeaine kahjustuste tuvastamisel: tundlikkus valgeaine kahjustuste tuvastamisel UH abil oli ainult 26%, positiivne ennustatav väärtus (PPV) oli 36%. (9) Hintz et al. (2015) prospektiivne uuring näitas, et varajased kraniaalse ultraheli kõrvalekalded äärmiselt väikese sünnikaaluga imikutel olid tugevalt seotud suurenenud arenguhäire ja surma riskiga 18–22 kuu vanuses. Näiteks oli arenguhäire või surma risk 31% tõsiste UH kõrvalekallete rühmas võrreldes 8% normaalse UH leidudega. Sama tulemust kinnitab Ibrahim et al. (2018) ülevaateartikkel, mille kohaselt on CUS-l piiratud tundlikkus valgeaine kahjustuste tuvastamisel (26%), kuid hea tundlikkus tsüstiliste muutuste avastamisel (75%). Seetõttu jääb UH oluliseks esmaseks sõelumisvahendiks, kuid MRT võib olla vajalik lisadiagnostikaks kõrge riski korral. (10) Handley et al. (2018) leidsid oma uuringus, et raske intraventriculaarne hemorraagia (III–IV aste) esines kõige sagedamini väga enneaegsetel vastsündinutel – 22–23+6 rasedusnädalal sündinutest 36,1% –, ning esinemissagedus vähenes lineaarselt gestatsioonivanuse kasvades, viidates vajadusele regulaarseks ultrahelijälgimiseks varasel eluperioodil.(5) Inder jt (2003) uuring näitas, et aju ultraheli tuvastas mitte-tsüstilist valgeaine kahjustust väga madala tundlikkusega (26%) ja madala positiivse ennustava väärtusega (36%) võrreldes MRT-ga tähtajalisel eas. UH uuring oli märksa täpsem tsüstiliste muutuste avastamisel, saavutades	
--	--	--

	tundlikkuse 75% ja spetsiifilisuse 100%. Kuigi UH sobib tsüstiliste kahjustuste tuvastamiseks, ei ole see piisavalt tundlik sagedasemate mitte-tsüstiliste kahjustuste diagnoosimiseks.(11) Ment et al (2000) uuringus hinnati väga väikese sünnikaaluga (600–1250 g) enneaegsete laste neuroloogilist arengut 72 kuu vanuses. Tulemused näitasid, et raskekujuline intraventrikulaarne hemorraagia (IVH aste 3–4) oli oluliselt seotud suurenenud tserebraalparalüüsi (CP) tekkeriskiga. CP esines 44% lastest, kellel oli vastsündinuperioodil olnud IVH aste 3–4, võrreldes 3%-ga neil, kellel IVH puudus. Absoluutne riskivahe oli 41% ning ligikaudne riskisuhe IVH 3–4 ja IVH puudumise vahel oli 14,7. Samas esines CP-d ka osadel lastel ilma IVH-ta ning mitte kõik IVH 3–4 juhtumid viisid CP-ni. Uuring toetab IVH kui tugeva riskiteguri rolli CP kujunemisel väga väikese sünnikaaluga enneaegsetel lastel. (12) Paneth et al (1993) uuringus hinnati intraventrikulaarse hemorraagia (IVH) esinemise ajastust väga väikese sünnikaaluga enneaegsetel imikutel, kasutades aju ultraheli kolme ajaakna jooksul: esimesel skaneerimisel keskmiselt 5 tunni vanuses, teisel skaneerimisel umbes 25 tunni vanuses ning kolmandal skaneerimisel 7. elupäeva paiku. Tulemused näitasid, et IVH tuvastati 45,7% juhtudest juba esimesel skaneerimisel, ligikaudu 69% juhtudest 24 tunni jooksul ning 95% juhtudest 7. elupäevaks. Väike osa, umbes 12%, diagnoositi alles pärast 7,5 elupäeva. Need leiud näitavad, et enamik IVH juhtudest tekib elu esimestel päevadel, toetades varajase ja korduva aju ultraheliuuringu vajadust, kui eesmärgiks on hemorraagia varajane avastamine ja selle alusel prognoosi hindamine või edasise ravi planeerimine. (1) Kahe prospektiivse uuringu põhjal (Gano et al., 2015; Woodward et al., 2006) on valgeaine kahjustused väga ja äärmiselt enneaegsetel vastsündinutel MRT-uuringul sagedased. Gano et al. hinnangul esines vähemalt minimaalseid kahjustusi 83% imikutest, sh 17% mõõdukaid või raskeid kahjustusi esimese nelja elunädala jooksul tehtud MRI alusel. Woodward et al. leidsid, et 72% väga enneaegsetest imikutest esines valgeaine kõrvalekaldeid, sh 21% mõõdukaid või raskeid. Lisaks oli kahjustuse raskus Woodwardi uuringus selgelt seotud kognitiivse ja motoorse arenguga 2-aastaselt. Mõlemad uuringud toetavad aju kuvamise (nt MRT) kasutamist enneaegsetel lastel varajase neuroloogilise prognoosi hindamiseks.(2)(3)	
Soovimatu mõju Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?		
HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED

○ Suur ○ Mõõdukas ● Väike ○ Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Soovimatu mõju kohta uuringuid eraldi ei otsinud. Kuid kuna aju ultraheli uuringuga ei kaasne kiirgusega kaasnevat ohtu, narkoosi ja last ei eradlata perest. Võib järeldada, et soovimatu mõju on väike.	
---	--	--

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
● Väga madal ○ madal ○ Mõõdukas ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad	Leitud metaanalüüside ja süstemaatiliste ülevaadete põhjal on uuringute tõendusaste: Guillot (2020) Rutiine aju ultraheli uuring on näidustatud kõigile lastele, kes on sündinud enne 31+6 rasedusnädalat 4-7 elupäeval IVH või ventrikulaarse dilatatsiooni avastamiseks. Kordus uuring on soovitatav 4-6 postnataal nädalal aju valgeaine kahjustuse avastamiseks (Grade A recommendation). (6) Roufaeil et al. (2022) metaanalüüsi kohaselt, SGA vastsündinutel võrreldes AGA vastsündinutega esineb suurem risk IVH tekkeks (RR 2.40, [95% CI 2.03–2.84], I² = 0%). Kuid tõendus oli väga madal, kuna uuringud olid mitte randomiseeritud. (8)	Vaatamata vähesele tõendusmaterjalile on töörühma liikmed nõus, et aju ultraheliuuring on vajalik kõikidele enneaegsetele vastsündinutele, kes on sündinud <32 GN.

Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
○ oluline ebakindlus või varieeruvus ○ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ● oluline ebakindlus või varieeruvus - tõenäoliselt puudub ○ oluline ebakindlus või varieeruvus - puudub	Väärtushinnangute kohta eraldi uuringuid ei otsitud.	

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahekord viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?		
HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ soosib võrdlust ☒ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ pigem soosib sekkumist ☐ soosib sekkumist ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda		
Vastuvõetavus Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?		
HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☒ Pigem jah ☐ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	N/A	Sekkumine on tõenäoliselt vastuvõetav.
Teostatavus Kas sekkumine on teostatav?		
HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	N/A	

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	HINNANG						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

	HINNANG						
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	Mõõdukas	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIMATU MÕJU	Suur	Mõõdukas	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	Mõõdukas	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha ○	Nõrk soovitus sekkumise vastu ○	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt ○	Nõrk soovitus sekkumise poolt ○	Tugev soovitus teha ●
---	---	--	---	-------------------------------------

JÄRELDUSED

Soovitus

Põhjendus

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Paneth N, Pinto-Martin J, Gardiner J, Wallenstein S, Katsikiotis V, Hegyi T, Hiatt IM, Susser M.. Incidence and timing of germinal matrix/intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. .Am J Epidemiol. ; 1993.
2. Gano D, Andersen SK, Partridge JC, Bonifacio SL, Xu D, Glidden DV, Ferriero DM, Barkovich AJ, Glass HC.. Diminished white matter injury over time in a cohort of premature newborns. .J Pediatr. ; 2015.
3. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE.. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants.N Engl J Med. ; 2006 .
4. Hand , IL, Shellhaas , RA, Milla , SS. COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, SECTION ON NEUROLOGY, SECTION ON RADIOLOGY. Routine Neuroimaging of the Preterm Brain.Pediatrics; 2020.
5. Handley SC, Passarella M, Lee HC, Lorch SA.. Incidence Trends and Risk Factor Variation in Severe Intraventricular Hemorrhage across a Population Based Cohort. J Pediatr.; 2018.
6. Guillot , M, Chau , V, Lemyre , B. Routine imaging of the preterm neonatal brain.Paediatr Child Health; 2020.
7. McLean , G, Malhotra , A, Lombardo , P, et al, . Cranial Ultrasound Screening Protocols for Very Preterm Infants.Ultrasound Med Biol; 2021.
8. Roufaeil , C, Razak , A, Malhotra , A. Cranial Ultrasound Abnormalities in Small for Gestational Age or Growth-Restricted Infants Born over 32 Weeks Gestation: A Systematic Review and Meta-Analysis.Brain Sci; 2022.
9. Ibrahim, John, Mir, Imran, Chalak, Lina. Brain imaging in preterm infants <32 weeks gestation: a clinical review and algorithm for the use of cranial ultrasound and qualitative brain MRI..Pediatr Res.; 2018.
10. Hintz SR, Barnes PD, Bulas D, Slovis TL, Finer NN, Wraga LA, Das A, Tyson JE, Stevenson DK, Carlo WA, Walsh MC, Laptook AR, Yoder BA, Van Meurs KP, Faix RG, Rich W, Newman NS, Cheng H, Heyne RJ, Vohr BR, Acarregui MJ, Vaucher YE, Pappas A, Peralta-Carcelen M, Wilson-Costello DE, Evans PW, Goldstein RF, Myers GJ, Poindexter BB, McGowan EC, Adams-Chapman I, Fuller J, Higgins RD. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants.. Pediatrics; 2015 .
11. Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, Wells S, Volpe JJ.. White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. .AJNR Am J Neuroradiol. ; 2003.
12. Ment LR, Schneider KC, Ainley MA, Allan WC.. Adaptive mechanisms of developing brain. The neuroradiologic assessment of the preterm infant. .Clin Perinatol. ; 2000.