

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Διαδικαστικός πόνος και ανάπτυξη εγκεφάλου σε πρόωρα νεογνά

Η βελτίωση της τεχνολογίας στη Μαιευτική και στη Νεογνολογία αύξησε το ποσοστό των πρόωρων γεννήσεων και μείωσε το ποσοστό θνησιμότητας των πρόωρων νεογνών. Ωστόσο, για τη διατήρηση των πρόωρων νεογνών στη ζωή, αυτά νοσηλεύονται από εβδομάδες έως μήνες σε ειδικές μονάδες εντατικής θεραπείας. Ως μέρος της ιατρονοσηλευτικής φροντίδας, συχνά υποβάλλονται σε επαναλαμβανόμενες επώδυνες διαδικασίες σε μια περίοδο που παρατηρείται πολύ ταχεία ανάπτυξη του εγκεφάλου, με πιθανή ευπάθειά του στον πόνο. Οι εν λόγω εξελίξεις οδήγησαν το ερευνητικό ενδιαφέρον στη διερεύνηση της πιθανής επίδρασης του διαδικαστικού πόνου στον εγκέφαλο και στο νευρικό σύστημα των πρόωρων νεογνών με την ανάπτυξη μεταγενέστερων νευρολογικών και άλλων νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Φαίνεται ότι ο διαδικαστικός πόνος επιδρά αρνητικά στις δομικές και στις μεταβολικές διαφοροποιήσεις του εγκεφάλου στα πρόωρα νεογνά, οι οποίες σχετίζονται με την ψυχοκοινωνική και τη γνωστική ανάπτυξη του παιδιού, όπως μειωμένες γνωστικές και κινητικές ικανότητες και μακροχρόνια προβλήματα αντίληψης λογικού συλλογισμού, οπτικής και λεκτικής αντίληψης στη μετέπειτα ζωή του. Η εφαρμογή στρατηγικών που θα έχουν ως επίκεντρο την ελάττωση του διαδικαστικού πόνου από τις ζωτικής σημασίας παρεμβάσεις στα πρόωρα νεογνά είναι αναγκαία.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η τυπική διάρκεια της κύησης κυμαίνεται μεταξύ 39 και 41 εβδομάδων. Ωστόσο, ετησίως 15 εκατομμύρια παιδιά γεννώνται πρόωρα, πριν από τις 37 εβδομάδες κύησης.^{1,2} Από αυτά, περισσότερα από ένα εκατομμύριο πεθαίνουν ως άμεση συνέπεια της προωρότητας.³ Τις τελευταίες δεκαετίες, η εξέλιξη της επιστήμης και της τεχνολογίας στον τομέα της περιγεννητικής και της νεογνικής φροντίδας είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση του ποσοστού επιβίωσης των πρόωρων νεογνών.⁴ Όσο πιο εξειδικευμένη είναι η μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) που θα νοσηλευτούν τα πρόωρα νεογνά, τόσο περισσότερο μειωμένο είναι το ποσοστό της θνητότητας συγκριτικά με τις ΜΕΘ χωρίς εξειδίκευση.⁵ Τα πρόωρα νεογνά 25–42 εβδομάδων που θα νοσηλευτούν τις πρώτες 14 ημέρες της ζωής τους στις ΜΕΘ νεογνών υποβάλλονται ημερησίως σε περίπου 14 επώδυνες ιατρονοσηλευτικές διαδικασίες.^{6–8} Στην περίπτωση που το πρόωρο νεογνό βρίσκεται υπό μηχανική υποστήριξη, οι ημερήσιες διαδικασίες αυξάνονται και μπορεί να φθάσουν τις 23.⁹ Ανάμεσα στις πλέον συχνές ιατρονοσηλευτικές παρεμβάσεις στα πρόωρα νεογνά είναι η

πτεροκέντηση^{8,10,11} και η ενδοτραχειακή και ρινοφαρυγγική αναρρόφηση,⁷ ενώ η περισσότερο επίπονη παρέμβαση είναι η τοποθέτηση σωλήνα θωρακικής παρακέντησης.¹² Η συχνότητα των επίπονων διεργασιών σχετίζεται με διάφορους παράγοντες, όπως η σοβαρότητα της νόσου και οι εβδομάδες κύησης (<32 εβδομάδες).^{6,11,13} Το ενδιαφέρον των ερευνητών τα τελευταία έτη εστιάζεται στην επίδραση του διαδικαστικού πόνου, που προκύπτει μετά από μια συγκεκριμένη, περιορισμένη, επεμβατική διαδικασία στον εγκέφαλο και στο νευρικό σύστημα των πρόωρων νεογνών, με την ανάπτυξη μεταγενέστερων γνωστικών και κινητικών διαταραχών. Η παρούσα ανασκόπηση διερευνά τη σχέση μεταξύ του διαδικαστικού πόνου και της ανάπτυξης του εγκεφάλου στα πρόωρα νεογνά.

2. ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΑΣΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ

Ο πόνος είναι ένα αίσθημα που λειτουργεί ως σήμα έκθεσης του οργανικού συστήματος σε κίνδυνο και διατάραξης της ισορροπίας του, ενώ γίνεται αντιληπτός από τη διέγερση αισθητικών υποδοχέων, όταν αυτοί δεχθούν κάποιο έντονο ή επώδυνο ερέθισμα.¹⁴ Υπάρχουν τρεις

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2021, 38(1):7–11
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2021, 38(1):7–11

Χ. Πίττας,
Κ. Γιαννακού

Τμήμα Επιστημών Υγείας,
Σχολή Θετικών Επιστημών,
Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο Κύπρου,
Λευκωσία, Κύπρος

Procedural pain and brain
development in preterm neonates

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ανάπτυξη εγκεφάλου
Διαδικαστικός πόνος
Πρόωρα νεογνά
Πρόωρος τοκετός

Υποβλήθηκε 15.7.2020
Εγκρίθηκε 21.7.2020

κύριες κατηγορίες πόνου στο ανθρώπινο σώμα: ο οξύς, ο παρατεταμένος και ο χρόνιος πόνος. Η κάθε κατηγορία έχει ξεχωριστή παθοφυσιολογία, γεγονός που επιτρέπει τη διαφορετική αξιολόγηση και θεραπεία του. Εξ ορισμού ο διαδικαστικός πόνος εμπίπτει στον οξύ πόνο και η αξιολόγησή του βασίζεται σε διάφορες κλίμακες.¹⁵⁻¹⁸ Αξίζει να αναφερθεί ότι οι περισσότερες κλίμακες δεν μετρούν την πραγματική ένταση, αλλά την αντίδραση του ατόμου στον πόνο, καθιστώντας το αποτέλεσμά τους υποκειμενικό λόγω της επίδρασης που δέχονται οι ευαίσθητοι δείκτες της κλίμακας από τα άτομα που πραγματοποιούν τη μέτρηση.^{15,19,20} Ο διαδικαστικός πόνος προκαλείται κατά τη διάρκεια της εκτέλεσης οποιασδήποτε παρέμβασης στο ανθρώπινο σώμα στο πλαίσιο μιας διαδικασίας, η οποία μπορεί να γίνεται για θεραπευτικούς, διαγνωστικούς ή ερευνητικούς σκοπούς (π.χ. αγγειακή προσπέλαση, φλεβοκέντηση, αιμοληψία, ρινοφαρυγγική και ενδοτραχειακή αναρρόφηση, οσφυϊκή παρακέντηση, τοποθέτηση σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης κ.ά.).^{7,12,21-23} Η μετάδοση του επώδυνου ερεθίσματος στα πρόωρα νεογνά δεν λειτουργεί ακριβώς όπως στους ενήλικες.²⁴ Υπάρχουν συγκεκριμένοι νευροβιολογικοί μηχανισμοί για το βίωμα του πόνου, που μερικοί από αυτούς δεν παρατηρούνται κατά την ενηλικίωση.²⁴⁻²⁶ Η μετάδοση του επώδυνου ερεθίσματος γίνεται από το περιφερικό νευρικό σύστημα προς το κεντρικό. Ωστόσο, η ταχύτητα μετάδοσης του ερεθίσματος στα νεογνά φαίνεται ότι είναι μειωμένη, εξαρτώμενη από τη μυελινοποίηση. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η έκταση των ινών σε μήκος είναι μειωμένη, με αποτέλεσμα η διαδρομή που διανύει το ερέθισμα να είναι μικρή.^{27,28} Επιστημονικές έρευνες απέδειξαν ότι τα νεογνά βιώνουν πόνο μέσα από τη μετάδοση του επώδυνου ερεθίσματος,^{24,25,27} καταρρίπτοντας την αντίληψη ότι τα νεογνά δεν αισθάνονται πόνο, είτε γιατί το κεντρικό νευρικό τους σύστημα δεν είναι αρκετά ώριμο, είτε γιατί δεν έχουν τη μνήμη να θυμούνται και να ανακαλούν το συγκεκριμένο ερέθισμα.²⁹

3. ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Τα πρόωρα νεογνά είναι επιρρεπή στην εμφάνιση νευροαναπτυξιακών διαταραχών στην πρώιμη παιδική ηλικία, καθώς και στη σχολική ηλικία και στην ενηλικίωσή τους. Το γεγονός αυτό συμβαίνει γιατί διάφοροι παράγοντες λειτουργούν ως αιτίες στην εμφάνιση δομικής βλάβης του ανώριμου εγκεφάλου, επηρεάζοντας τόσο την ανάπτυξη όσο και την ωρίμανσή του. Συγκεκριμένα, κατά το 3ο τρίμηνο της κύησης ολοκληρώνεται η δημιουργία των νευρικών κυττάρων. Δεν ολοκληρώνεται όμως πλήρως η διαδικασία της μετανάστευσης και η διαδικασία της διαφοροποίησης

των νευρώνων. Στη φάση αυτή έχει παρατηρηθεί ότι δεν ολοκληρώνεται η διαδικασία της ανάπτυξης των νευροξόνων και των δενδριτών, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η δημιουργία των νευρικών συνάψεων.^{30,31} Γενικότερα, η επίδραση που έχει ο πρόωρος τοκετός στην ανάπτυξη του εγκεφάλου των νεογνών δεν έχει διευκρινιστεί. Η επιφάνεια του φλοιού του εγκεφάλου των πρόωρων νεογνών είναι μικρή, όπως και οι όγκοι τόσο της φαιάς όσο και της λευκής ουσίας, που είναι επίσης μικροί.³²⁻³⁴ Το συγκεκριμένο γεγονός οφείλεται τόσο στη μικρή περιφέρεια της κεφαλής όσο και στο μικρό σωματικό βάρος των πρόωρων νεογνών.²⁴ Επίσης, οι περιοχές του εγκεφάλου των πρόωρων νεογνών που επηρεάζονται είναι διαφορετικές σε κάθε φύλο, με μεγαλύτερη πιθανότητα να παρατηρηθούν ανωμαλίες στη λευκή ουσία στα πρόωρα νεογνά ανδρικού φύλου συγκριτικά με το γυναικείο φύλο.³⁵⁻³⁷ Όλα τα πρόωρα νεογνά πρέπει να νοσηλεύονται στη ΜΕΘ νεογνών, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα να εκτίθενται σε διάφορες επώδυνες και αγχωτικές διαδικασίες. Κατά τη συγκεκριμένη περίοδο παρατηρείται πολύ ταχεία ανάπτυξη του εγκεφάλου, καθώς και πιθανή ευπάθειά του στον νεογνικό πόνο.³⁸ Επομένως, ο κίνδυνος εμφάνισης νευροαναπτυξιακών διαταραχών συνδέεται άμεσα με την προωρότητα των νεογνών.³⁹

4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ

Οι έρευνες που έχουν εκπονηθεί μέχρι σήμερα για τη σχέση μεταξύ του διαδικαστικού πόνου και της ανάπτυξης του εγκεφάλου στα πρόωρα νεογνά είναι περιορισμένες. Στις περισσότερες περιπτώσεις η έκθεση των πρόωρων νεογνών σε επώδυνες διαδικασίες επηρεάζει την ανάπτυξη του εγκεφάλου.⁴⁰⁻⁴⁵ Συγκεκριμένα, η έκθεση στον πόνο έχει ως αποτέλεσμα την υπερδιεγερσιμότητα των ανώριμων νευρώνων. Η υπερδιεγερσιμότητα αυτή οδηγεί σε νευρικές καταστροφές και σε μείωση των αξονικών συνδέσεων μεταξύ των κυττάρων, γεγονός το οποίο συμφωνεί με τα ευρήματα άλλων ερευνών που έδειξαν μεταβολές στις φλοιϊκές συνδέσεις.^{40,42,44} Επιπρόσθετα, ο διαδικαστικός πόνος φαίνεται να σχετίζεται με την ύπαρξη μειωμένου όγκου σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, μειωμένη διάμετρο της κεφαλής και χαμηλό σωματικό βάρος.^{41,45} Επί πλέον, παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση με έναν συγκεκριμένο γονότυπο (*catechol-O-methyltransferase, COMT*), που αντιστοιχούσε σε μειωμένο όγκο του ιππόκαμπου. Όσο πιο πολλές ήταν οι χειρουργικές παρεμβάσεις, η διάρκεια στον αναπνευστήρα και η μειωμένη ηλικία γέννησης, τόσο πιο ελαττωμένος ήταν ο όγκος διαφόρων μεταιχμιακών περιοχών. Ταυτόχρονα, βρέθηκε θετική συσχέτιση του γονότυπου *COMT* και των επίπονων διαδικασιών στη ΜΕΘ νεογνών με τη μείωση του όγκου του δεξιού τμήματος του ιππόκαμπου.⁴¹

Ο μεγάλος αριθμός διαδερμικών προσπελάσεων σχετίζεται επίσης σημαντικά με τη μείωση της λευκής ύλης και της υποφλοιώδους φαιάς ύλης. Ο χρόνος των εν λόγω προσπελάσεων είναι εξ ίσου σημαντικός. Οι πρώιμες διαδερμικές προσπελάσεις είχαν μεγαλύτερες επιπτώσεις στην ωρίμανση της λευκής ουσίας σε σχέση με την ανάπτυξη που παρατηρείται μετά από έκθεση στον πόνο σε μεταγενέστερα αναπτυξιακά στάδια. Από την άλλη, οι υποφλοιώδεις περιοχές επηρεάζονταν εξ ίσου, είτε η έκθεση στον πόνο συνέβαινε στα πρώιμα στάδια είτε στα μεταγενέστερα στάδια.^{42,44} Επί πλέον, παρατηρήθηκε ελαττωμένη μυελίνωση εξ αιτίας της μειωμένης διαφοροποίησης των πρόδρομων ολιγοδενδροκυττάρων σε νεογνά με τραυματισμό της λευκής ουσίας.^{40,44} Η κλασματική ανισοτροπία (fractional anisotropy) της λευκής ύλης συσχετίστηκε με εγκεφαλικές βλάβες που συνδέονται με τον πόνο και όχι την ακτινική ανάπτυξη, όπως υποστήριζαν παλαιότερες έρευνες.⁴⁴ Η μείωση της αναλογίας της N-ακετυλοασπαρτάμης προς τη χολίνη είναι ενδεικτική των επιπτώσεων στη νευρωνική ανάπτυξη που προκύπτουν από το stress το οποίο σχετίζεται με τον πόνο.^{40,42,44} Επίσης, ο όγκος του εγκεφάλου, της φαιάς και της λευκής ύλης έχει συσχετιστεί θετικά με τον δείκτη νοημοσύνης (IQ).⁴⁶⁻⁴⁹

Συμπερασματικά, ο διαδικαστικός πόνος συσχετίζεται με τη δημιουργία εμφανών αλλαγών στην ανάπτυξη του θαλάμου και των θαλαμοφλοιικών δικτύων του εγκεφάλου.^{40,42} Οι εν λόγω δομικές και μεταβολικές διαφοροποιήσεις σχετίζονται με προβλήματα στο νευροαναπτυξιακό φάσμα, όπως μειωμένες γνωστικές ικανότητες και μακροχρόνια προβλήματα της αντίληψης του λογικού συλλογισμού, της οπτικής και της λεκτικής αντίληψης.⁴⁰⁻⁴³ Στο σημείο αυτό

αξίζει να αναφερθεί ότι προηγούμενες μελέτες έχουν συσχετίσει διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, όπως η αμυγδαλή και ο ιππόκαμπος, με τις συναισθηματικές διεργασίες στον ανθρώπινο οργανισμό.⁵⁰

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο διαδικαστικός πόνος μπορεί να προκαλέσει δομικές και λειτουργικές βλάβες στην ανάπτυξη του εγκεφάλου με δυσμενείς επιπτώσεις στη μετέπειτα ζωή. Φαίνεται ότι ο διαδικαστικός πόνος στα πρόωρα νεογνά επιδρά αρνητικά στην ψυχοκοινωνική και στη γνωστική ανάπτυξη του παιδιού στη μετέπειτα ζωή του. Καθώς ο εγκεφαλος αποτελεί το λειτουργικό κέντρο της ανθρώπινης ύπαρξης, η φυσιολογική εξέλιξη του είναι σημαντική για τις γνωστικές, τις πνευματικές, τις κοινωνικές και τις κινητικές λειτουργίες. Η σημαντικότητά του αυτή υπογραμμίζει τη σημασία που έχει η εφαρμογή στρατηγικών οι οποίες θα έχουν ως επίκεντρο την ελάττωση του πόνου από τις ζωτικής σημασίας παρεμβάσεις στα πρόωρα νεογνά, καθώς και η εφαρμογή αναίμακτων πρακτικών για την ανακούφιση του άγχους που οφείλεται στον πόνο. Δεδομένου ότι η διερεύνηση του συγκεκριμένου θέματος είναι σχετικά πρόσφατη, θα πρέπει να διεξαχθούν περισσότερες έρευνες που να εξετάζουν πώς η κάθε περιοχή του εγκεφάλου ξεχωριστά επηρεάζει τη μετέπειτα ζωή του παιδιού, το οποίο γεννάται πρόωρα. Μελλοντικές προοπτικές μελέτες είναι αναγκαίες για την εκτίμηση της βαρύτητας των εγκεφαλικών αλλοιώσεων που οφείλονται στον νεογνικό πόνο σχετικά με το φάσμα των γνωστικών, των συμπεριφορικών και των κινητικών αποτελεσμάτων των συγκεκριμένων παιδιών.⁵¹⁻⁵³

ABSTRACT

Procedural pain and brain development in preterm neonates

C. PITTAS, K. GIANNAKOU

Department of Health Sciences, School of Sciences, European University Cyprus, Nicosia, Cyprus

Archives of Hellenic Medicine 2021, 38(1):7-11

The improvement of technology in obstetrics and neonatology has resulted in an increase in the rate of preterm births and a decreased preterm mortality rate. In order to keep preterm infants alive, however, they are hospitalized for periods that can range from weeks to months, in special neonatal intensive care units (NICUs). As part of their medical care, they often undergo repetitive painful procedures at a time when their brain is developing very rapidly, with possible brain vulnerability to pain. Breakthrough research developments have generated research interest in investigating the effects of procedural pain on the brain and nervous system of preterm infants, including the possible development of neurological and neurodevelopmental disorders. Procedural pain appears to exert an adverse effect on the structural and metabolic differentiation of the brain in preterm infants, which is associated with their psychosocial and cognitive development, resulting in reduced cognitive and motor skills, and long-term problems

of perception of logical reasoning, both visual and verbal, in their later life. It is necessary to implement strategies focused on reducing procedural pain from vital interventions in preterm infants.

Key words: Brain development, Neurodevelopmental disorder, Preterm birth, Preterm infants, Procedural pain

Βιβλιογραφία

1. HOWSON CP, KINNEY MV, McDOUGALL L, LAWN JE; BORN TOO SOON PRETERM BIRTH ACTION GROUP. Born too soon: Preterm birth matters. *Reprod Health* 2013, 10 Suppl 1 (Suppl 1):S1
2. BLENCOWE H, COUSENS S, OESTERGAARD MZ, CHOU D, MOLLER AB, NARWAL R ET AL. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *Lancet* 2012, 379:2162–2172
3. LIU L, JOHNSON HL, COUSENS S, PERIN J, SCOTT S, LAWN JE ET AL. Global, regional, and national causes of child mortality: An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012, 379:2151–2161
4. LEA CL, SMITH-COLLINS A, LUYT K. Protecting the premature brain: Current evidence-based strategies for minimising perinatal brain injury in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017, 102:F176–F182
5. MARLOW N, BENNETT C, DRAPER ES, HENNESSY EM, MORGAN AS, COSTELOE KL. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: The EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014, 99:F181–F188
6. JOHNSTON C, BARRINGTON KJ, TADDIO A, CARBAJAL R, FILION F. Pain in Canadian NICUs: Have we improved over the past 12 years? *Clin J Pain* 2011, 27:225–232
7. SIMONS SHP, VAN DIJK M, ANAND KS, ROOFTHOOF D, VAN LINGEN RA, TIBBOEL D. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003, 157:1058–1064
8. CARBAJAL R, ROUSSET A, DANAN C, COQUERY S, NOLENT P, DUCROCQ S ET AL. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA* 2008, 300:60–70
9. CIGNACCO E, HAMERS J, VAN LINGEN RA, STOFFEL L, BÜCHI S, MÜLLER R ET AL. Neonatal procedural pain exposure and pain management in ventilated preterm infants during the first 14 days of life. *Swiss Med Wkly* 2009, 139:226–232
10. JOHNSTON CC, COLLINGE JM, HENDERSON SJ, ANAND KJ. A cross-sectional survey of pain and pharmacological analgesia in Canadian neonatal intensive care units. *Clin J Pain* 1997, 13:308–312
11. BARKER DP, RUTTER N. Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995, 72:F47–F48
12. CIGNACCO E, HAMERS JP, STOFFEL L, VAN LINGEN RA, SCHÜTZ N, MÜLLER R ET AL. Routine procedures in NICUs: Factors influencing pain assessment and ranking by pain intensity. *Swiss Med Wkly* 2008, 138:484–491
13. STEVENS B, McGRATH P, GIBBINS S, BEYENE J, BREAU L, CAMFIELD C ET AL. Procedural pain in newborns at risk for neurologic impairment. *Pain* 2003, 105:27–35
14. FRANCK LS, GREENBERG CS, STEVENS B. Pain assessment in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 2000, 47:487–512
15. MAXWELL LG, MALAVOLTA CP, FRAGA MV. Assessment of pain in the neonate. *Clin Perinatol* 2013, 40:457–469
16. DA SILVA TP, DA SILVA LJ. Pain scales used in the newborn infant: A systematic review. *Acta Med Port* 2010, 23:437–454
17. ANAND KJ, STEVENS BJ, McGRATH PJ. *Pain in neonates and infants: Pain research and clinical management series*. 3rd ed. Elsevier Health Sciences, New York, NY, 2007
18. DUHN LJ, MEDVES JM. A systematic integrative review of infant pain assessment tools. *Adv Neonatal Care* 2004, 4:126–140
19. PASERO C, McCAFFERY M. No self-report means no pain-intensity rating. *Am J Nurs* 2005, 105:50–53
20. ABU-SAAD HH, BOURS GJ, STEVENS B, HAMERS JP. Assessment of pain in the neonate. *Semin Perinatol* 1998, 22:402–416
21. WILSON-SMITH EM. Procedural pain management in neonates, infants and children. *Rev Pain* 2011, 5:4–12
22. ANDERSEN RD, GREVE-ISDAHL M, JYLLI L. The opinions of clinical staff regarding neonatal procedural pain in two Norwegian neonatal intensive care units. *Acta Paediatr* 2007, 96:1000–1003
23. PORTER FL, WOLF CM, GOLD J, LOTSOFF D, MILLER JP. Pain and pain management in newborn infants: A survey of physicians and nurses. *Pediatrics* 1997, 100:626–632
24. FITZGERALD M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci* 2005, 6:507–520
25. BEGGS S, FITZGERALD M. *Development of peripheral and spinal nociceptive systems*. Elsevier Health Sciences, Edinburgh, 2007
26. MATHEW PJ, MATHEW JL. Assessment and management of pain in infants. *Postgrad Med J* 2003, 79:438–443
27. ANAND KJ, CARR DB. The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns and children. *Pediatr Clin North Am* 1989, 36:795–822
28. ANAND KJ, HICKEY PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 1987, 317:1321–1329
29. STEVENS BJ, JOHNSTON CC, GRUNAU RV. Issues of assessment of pain and discomfort in neonates. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1995, 24:849–855
30. ARPINO C, COMPAGNONE E, MONTANARO ML, CACCIATORE D, DE LUCA A, CERULLI A ET AL. Preterm birth and neurodevelopmental outcome: A review. *Childs Nerv Syst* 2010, 26:1139–1149
31. VOLPE JJ. The encephalopathy of prematurity – brain injury and impaired brain development inextricably intertwined. *Semin Pediatr Neurol* 2009, 16:167–178
32. BOARDMAN JP, COUNSELL SJ, RUECKERT D, HAJNAL JV, BHATIA KK, SRINIVASAN L ET AL. Early growth in brain volume is preserved in the majority of preterm infants. *Ann Neurol* 2007, 62:185–192

33. KAPELLOU O, COUNSELL SJ, KENNEA N, DYET L, SAEED N, STARK J ET AL. Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS Med* 2006, 3:e265
34. COUNSELL SJ, RUTHERFORD MA, COWAN FM, EDWARDS AD. Magnetic resonance imaging of preterm brain injury. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003, 88:F269–F274
35. GIMÉNEZ M, JUNQUÉ C, VENDRELL P, NARBERHAUS A, BARGALLÓ N, BOTET F ET AL. Abnormal orbitofrontal development due to prematurity. *Neurology* 2006, 67:1818–1822
36. PETERSON BS, VOHR B, STAIB LH, CANNISTRACI CJ, DOLBERG A, SCHNEIDER KC ET AL. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA* 2000, 284:1939–1947
37. REISS AL, KESLER SR, VOHR B, DUNCAN CC, KATZ KH, PAJOT S ET AL. Sex differences in cerebral volumes of 8-year-olds born preterm. *J Pediatr* 2004, 145:242–249
38. KOSTOVIC I, JUDAS M. The development of the subplate and thalamocortical connections in the human foetal brain. *Acta Paediatr* 2010, 99:1119–1127
39. FANAROFF AA, HACK M, WALSH MC. The NICHD neonatal research network: Changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol* 2003, 27:281–287
40. TORTORA D, SEVERINO M, DI BIASE C, MALOVA M, PARODI A, MINGHETTI D ET AL. Early pain exposure influences functional brain connectivity in very preterm neonates. *Front Neurosci* 2019, 13:899
41. CHAU CMY, RANGER M, BICHIN M, PARK MTM, AMARAL RSC, CHAKRAVARTY M ET AL. Hippocampus, amygdala, and thalamus volumes in very preterm children at 8 years: Neonatal pain and genetic variation. *Front Behav Neurosci* 2019, 13:51
42. DUERDEN EG, GRUNAU RE, GUOT, FOONG J, PEARSON A, AU-YOUNG S ET AL. Early procedural pain is associated with regionally-specific alterations in thalamic development in preterm neonates. *J Neurosci* 2018, 38:878–886
43. SCHNEIDER J, DUERDEN EG, GUOT, NG K, HAGMANN P, GRAZ MB ET AL. Procedural pain and oral glucose in preterm neonates: Brain development and sex-specific effects. *Pain* 2018, 159:515–525
44. BRUMMELTE S, GRUNAU RE, CHAU V, POSKITT KJ, BRANT R, VINALL J ET AL. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol* 2012, 71:385–396
45. VINALL J, MILLER SP, CHAU V, BRUMMELTE S, SYNNESE AR, GRUNAU RE. Neonatal pain in relation to postnatal growth in infants born very preterm. *Pain* 2012, 153:1374–1381
46. AMAT JA, BANSAL R, WHITEMAN R, HAGGERTY R, ROYAL J, PETERSON BS. Correlates of intellectual ability with morphology of the hippocampus and amygdala in healthy adults. *Brain Cogn* 2008, 66:105–114
47. McDANIEL MA. Big-brained people are smarter: A meta-analysis of the relationship between *in vivo* brain volume and intelligence. *Intelligence* 2005, 33:337–346
48. POSTHUMA D, DE GEUS EJC, BAARÉ WFC, HULSHOFF POL HE, KAHN RS, BOOMSMA DI. The association between brain volume and intelligence is of genetic origin. *Nat Neurosci* 2002, 5:83–84
49. PENNINGTON BF, FILIPEK PA, LEFLY D, CHHABILDAS N, KENNEDY DN, SIMON JH ET AL. A twin MRI study of size variations in the human brain. *J Cogn Neurosci* 2000, 12:223–232
50. DAVIDSON RJ. Darwin and the neural bases of emotion and affective style. *Ann N Y Acad Sci* 2003, 1000:316–336
51. RANGER M, GRUNAU RE. Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain. *Pain Manag* 2014, 4:57–67
52. ZMYJ N, WITT S, WEITKÄMPER A, NEUMANN H, LÜCKE T. Social cognition in children born preterm: A perspective on future research directions. *Front Psychol* 2017, 8:455
53. LØHAUGEN GCC, GRAMSTAD A, EVENSEN KAI, MARTINUSSEN M, LINDQVIST S, INDREDAVIK M ET AL. Cognitive profile in young adults born preterm at very low birthweight. *Dev Med Child Neurol* 2010, 52:1133–1138

Corresponding author:

K. Giannakou, European University Cyprus, 6 Diogenes street, 2404 Engomi, PO Box 22006, 1516 Nicosia, Cyprus
e-mail: K.Giannakou@euc.ac.cy