



## Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΟΥΣΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΠΡΩΩΡΟΥ ΒΡΕΦΟΥΣ

Αρετούλη Ε.<sup>1</sup>, Μπατσής Δ.<sup>2</sup>, Ζιώγα Ε.<sup>3</sup>, Μάντζιου Σ.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Γνωστικής Νευροεπιστήμης, Τμήμα Ψυχολογίας, Α.Π.Θ

<sup>2</sup>Τμήμα Αγωγής και Φροντίδας στην Πρώιμη Παιδική Ηλικία, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

<sup>3</sup>Εργαστήριο Έρευνας και Εφαρμογής Βρεφικής Αφής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι πρόωρες γεννήσεις αποτελούν σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας με σοβαρές επιπτώσεις στην ανάπτυξη των βρεφών αυτών, οι οποίες υφίστανται καθόλη τη διάρκεια της ζωής τους. Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της επίδρασης της μουσικής παρέμβασης στην εγκεφαλική λειτουργία του πρόωρου νεογνού στη διάρκεια παραμονής τους σε Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN). Σε μια περίοδο έντονης νευρωνικής ανάπτυξης, η παραμονή στην MENN συνεπάγεται παράγοντες που δύνανται να εκλύσουν αντιδράσεις στρες στον οργανισμό του νοσηλευόμενου πρόωρου βρέφους, όπως θόρυβοι, επίπονες ιατρικές διαδικασίες, και περιορισμός γονεϊκής επαφής/παρουσίας. Η παρέμβαση μέσω της μουσικής, αποτελεί μια περιβαλλοντική παρέμβαση που συμβάλλει στη νευρωνική ανάπτυξη του βρέφους, καθώς εμπλουτίζει το περιβάλλον έκθεσης του νεογνού, συνδέεται με μείωση του στρες και αποτελεί ένδειξη κοινωνικής παρουσίας, όπως διαφαίνεται από μια σειρά μελετών που καταγράφουν τον ενισχυτικό ρόλο και τη συμβολή της μουσικής στην εγκεφαλική λειτουργία των πρόωρων νεογνών, κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στις MENN.

**Λέξεις Κλειδιά:** Μουσική, Νευρογνωστική Ανάπτυξη, Πρόωρο Νεογνό, Εγκεφαλική Ανάπτυξη



## EFFECTS OF MUSIC ON THE BRAIN DEVELOPMENT OF PRETERM INFANTS

Aretouli E.<sup>1</sup>, Batsis D.<sup>2</sup>, Zioga E.<sup>3</sup>, Mantziou S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lab of Cognitive Neuroscience, School of Psychology, Aristotle University of Thessaloniki

<sup>2</sup>Department of Early Childhood Education and Care, University of Ioannina

<sup>3</sup>Laboratory of Research and Application in Infant Massage, University of Ioannina

### ABSTRACT

Preterm births are a major public health issue with serious consequences on the development of premature infants that persist across their lifespan. In the present critical review, we evaluate the effect of music intervention on preterm infants' brain function during their stay in the neonatal intensive care unit (NICU). In a critical period of intense neural development, the NICU stay may trigger stress responses to the premature infant, through exposure to noise, painful medical procedures and restriction of parental presence. Music interventions constitute non-invasive interventions that enhance neural development, by providing environmental enrichment, stress reduction, and social presence. A line of research documents the beneficial role and impact of music on preterm infants' brain functioning during their stay in the NICUs.

**Keywords:** Music, Neurocognitive Development, Preterm Infants, Brain Development

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι πρόωρες γεννήσεις, οριζόμενες ως γεννήσεις πριν το έμβρυο συμπληρώσει 37 εβδομάδες κύησης, εκτιμούνται στα 15.000.000 εκατομμύρια διεθνώς και αποτελούν 1 στις 10 γεννήσεις (WHO, 2016). Η επίπτωση των πρόωρων γεννήσεων σημειώνει συνεχή αύξηση. Ενώ στα τέλη του περασμένου αιώνα η συχνότητα πρόωρων γεννήσεων επί του συνόλου των γεννήσεων ήταν περίπου 6-7%, σήμερα καταγράφεται 12-13% στην Ευρώπη και 18-20% στις Η.Π.Α. Ειδικότερα στην Ελλάδα, οι πρόωρες γεννήσεις παρουσίασαν γεωμετρική άνοδο. Στο σύνολο των 3.218.463 γεννήσεων από το 1980-2008, οι 151.594 ήταν πρόωρες. Οι πρόωρες γεννήσεις το τελευταίο έτος καταγραφής, το 2008, σε σύγκριση με το πρώτο έτος καταγραφής των στοιχείων, το 1980 υπερδιπλασιάστηκαν (από το 4,66% στο 9,62%) (Baroutis, Mousiolis, Mesogitis, Costalos, & Antsaklis, 2013). Τέλος, σύμφωνα με καταγραφές της Ελληνικής Στατιστικής Υπηρεσίας για το έτος 2010, το ποσοστό αυτό αυξήθηκε ακόμα περισσότερο φτάνοντας τις 12,831 πρόωρες γεννήσεις (11.18%) (Vlachadis, Kornarou, & Ktenas, 2013).

Οι πρόωρες γεννήσεις αποτελούν σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας με σοβαρές επιπτώσεις στην ανάπτυξη των βρεφών αυτών, οι οποίες υφίστανται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους (Aylward, 2014, Duerden et al., 2013, Wehrle et al., 2016). Τα πρόωρα βρέφη είναι ευάλωτα σε εγκεφαλικές βλάβες (Volpe, 2009), οι οποίες οδηγούν σε εύρος νευρο αναπτυξιακών διαταραχών, όπως εγκεφαλική παράλυση, κινητικές δυσλειτουργίες, συμπεριφορικά και γνωστικά προβλήματα, μαθησιακές δυσκολίες και χαμηλές ακαδημαϊκές επιδόσεις (Allotey et al., 2018, Turpin, et al., 2019). Η προωρότητα, μάλιστα, θεωρείται ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ελλειμμάτων κατά τη νευρογνωστική ανάπτυξη, όπως διαταραχές προσοχής, εκτελεστικών λειτουργιών, γλωσσικής ανάπτυξης και χαμηλότερο γενικό δείκτη νοημοσύνης (Johnson & Marlow, 2017, Turpin et al., 2019, Anderson, 2014, van Noort-van der Spek, Franken & Weisglas-Kuperus, 2012). Το γεγονός αυτό καθιστά έκδηλη την αναγκαιότητα μέτρων αντιμετώπισης και υποστήριξης της ανάπτυξης της ομάδας αυτής.

Πολλές από τις αιτίες πρόωρων γεννήσεων αφορούν βιολογικούς παράγοντες στους οποίους συχνά δεν είναι εφικτές παρεμβάσεις. Ωστόσο, μελέτες καταγράφουν τη χρήση επιστημονικά τεκμηριωμένων πρακτικών στην υποστήριξη της

σωματικής, και της ψυχικής υγείας αμέσως μετά την πρόωρη γέννηση (Vittner et al., 2018, Aita et al., 2017). Καθώς τα πρόωρα βρέφη διαβιούν τις πρώτες μέρες ή και εβδομάδες της ζωής τους στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) μεγάλη έμφαση δίνεται σε παρεμβάσεις σε αυτές τις ιατρικές μονάδες. Ανάμεσα στις παρεμβάσεις αυτές διακρίνεται η χρήση της μουσικής ως μεθόδου μείωσης του στρες στο νεογνό και ενίσχυσης της εγκεφαλικής ανάπτυξης (VanderHeijden et al., 2016, Anderson & Patel, 2018).

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της επίδρασης της μουσικής παρέμβασης στην εγκεφαλική λειτουργία του πρόωρου νεογνού στη διάρκεια παραμονής τους σε MENN. Τα δεδομένα της παρούσας εργασίας, κρίνονται ουσιώδη καθώς θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στη διαμόρφωση και εδραίωση της στρατηγικής πολιτικής στις MENN.

### Εγκεφαλική ανάπτυξη πρόωρου νεογνού

Τους τελευταίους μήνες της κύησης και τους πρώτους μετά τη γέννηση συντελείται ραγδαία ανάπτυξη στον εγκέφαλο του βρέφους. Διακρίνονται χαρακτηριστικά έντονης νευρωνικής ανάπτυξης, όπως ανάπτυξη δένδριτών, συναπτογένεση, εμμυελίνωση και της κρίσιμης φλοιώδους αναδίπλωσης του νεοφλοιού. Οι διεργασίες αυτές, αν και είναι σε μεγάλο βαθμό γενετικά καθορισμένες, ωστόσο διαμορφώνονται και με βάση τις περιβαλλοντικές επιδράσεις, π.χ. ενώ ο ρυθμός της μυελίνωσης είναι κατά μεγάλο ποσοστό γενετικά καθορισμένος, η ανάπτυξη των δένδριτών, η διατήρηση ή περικλοπή των συνάψεων επηρεάζεται από τις περιβαλλοντικές επιδράσεις (Dubois et al., 2014. Dubois et al., 2008). Την τελευταία δεκαετία η ραγδαία εξέλιξη στα εργαλεία έγκυρων και αξιόπιστων μετρήσεων της νευρωνικής ανάπτυξης και «ωριμότητας» του πρόωρου εγκεφάλου (Stevenson et al., 2017) επιτρέπουν την καταγραφή της ελλιπούς εγκεφαλικής ανάπτυξης του πρόωρου νεογνού και τονίζουν την επικινδυνότητα της πρόωρης γέννησης, η οποία επηρεάζει αρνητικά τα λειτουργικά δίκτυα του εγκεφάλου, αλλά και καθιστά τα βρέφη ιδιαίτερα ευάλωτα σε εγκεφαλικές βλάβες (Batalle et al., 2017).

Η πιο συχνή εγκεφαλική ανατομική διαφοροποίηση που παρατηρείται αν συγκρίνει κανείς τον εγκέφαλο βρεφών που έχουν ολοκληρώσει τουλάχιστον 37 εβδομάδες κύησης με αυτόν των πρόωρων νεογνών (σε διορθωμένη, με βάση την προωρότητα, ηλικία) είναι μια διάχυτη ανωμαλία

λευκής ουσίας ευδιάκριτη σε μαγνητική απεικόνιση (Batalle et al., 2017, Volpe, 2009). Οι βλάβες στη λευκή ουσία ενδέχεται να είναι αποτέλεσμα έκθεσης σε υποξία και φλεγμονές. Αυτές οι προσβολές του ΚΝΣ είναι συνήθως περιγεννητικές και έχουν επίδραση στην ωρίμανση των ολιγοδενδροκυττάρων (κυττάρων που δημιουργούν μονωτική μυελίνη γύρω από τους νευράξονες), με αποτέλεσμα να προκαλούν βλάβες στη διαδικασία μυελίνωσης. Η μυελίνωση, ωστόσο, είναι μια δυναμική διεργασία που βασίζεται στην ευπλαστικότητα του εγκεφάλου. Για παράδειγμα, τα ολιγοδενδροκύτταρα συνήθως δημιουργούνται σε πλεόνασμα και αν δεν αξιοποιηθούν από τα νευρωνικά κυκλώματα, νεκρώνονται. Επιπλέον, μεταβολές στον όγκο της φαιάς ουσίας σε εγκεφαλικές δομές των πρόωρων νεογνών έχει παρατηρηθεί, όπως μειωμένος όγκος φαιάς ουσίας στο θάλαμο και το φακοειδή πυρήνα, που συσχετίζεται με την παρουσία των ανωμαλιών στη λευκή ουσία (Boardman et al., 2006). Η συσχέτιση αυτή παρέχει ενδείξεις ότι οι αλλοιώσεις λευκής ουσίας δεν είναι μεμονωμένο φαινόμενο, αλλά υποδεικνύουν διαταραγμένη ανάπτυξη φλοιικών δομών σε απομακρυσμένες περιοχές. Ενδεικτικά, διαταραχή στη σύνδεση φλοιικών περιοχών και του θαλάμου σε αυτή την κρίσιμη περίοδο, έχει εξαιρετικά δυσμενείς συνέπειες στη φλοιική ανάπτυξη (Boardman et al., 2006).

Πρόσφατες νευροαπεικονιστικές μελέτες, ωστόσο, εστιάζουν στη λειτουργία νευρωνικών κυκλωμάτων και στη συνδεσιμότητα των εγκεφαλικών δικτύων. Τα κυκλώματα που πλήττονται πιο συχνά αφορούν σε συνδέσεις με μετωπιαίες περιοχές (Tokariev et al., 2018) αλλά και κοντινές συνδέσεις εντός των μετωπιαίων, βρεγματικών και ινιακών λοβών, καθώς επίσης και συνδέσεις μεταξύ μετωπιαίων και βρεγματικών περιοχών με περιοχές της κεντρικής αύλακας, κροταφο-βρεγματικές συνδέσεις, συνδέσεις του μετωπιαίου φλοιού με το φλοιό του προσαγωγίου, καθώς και μεταξύ της νήσου με τη μετα-κεντρική έλικα (Batalle et al., 2017). Σε ενήλικες, αυτές οι συνδέσεις είναι κρίσιμης σημασίας για τη γνωστική αποτελεσματικότητα (Gao et al., 2014), την ανάπτυξη των λεκτικών λειτουργιών (Vigneau et al., 2006), την κοινωνική νόηση (π.χ. αντίληψης σκέψεων σε άλλους) (Mars et al., 2013), το δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργικότητας που συνεισφέρει στη συνείδηση και τη γνώση εαυτού και άλλες (vanden Heuvel et al., 2008).

Η πρώιμη εγκεφαλική λειτουργία, ωστόσο, είναι κρίσιμη για τη νευρωνική επιβίωση και την ανάπτυξη των νευρωνικών δικτύων. Μια κατάλληλη αυξημένη ενεργοποίηση του

εγκεφάλου τις πρώτες μέρες μετά τη γέννηση συσχετίζεται με ταχύτερη ανάπτυξη εγκεφαλικών δομών κατά τους ακόλουθους μήνες (Benders et al., 2015). Η εγκεφαλική ανάπτυξη και «ωρίμανση», δεν είναι, λοιπόν, μόνο αποτέλεσμα γενετικών αλλά και περιβαλλοντικών παραγόντων, π.χ., ο ρυθμός μυελίνωσης μπορεί να είναι σε μεγάλο βαθμό υπό γενετικό έλεγχο, οι ιδιαίτερες όμως συνδέσεις και ο τελικός βαθμός μυελίνωσης, επηρεάζεται μέσω περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η απτική επικοινωνία (Moore et al., 2017). Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι υψηλά επίπεδα στρες σε νεογνά αντιστοιχούσαν σε μειωμένους δείκτες επιγενετικής ηλικίας συγκριτικά με τη χρονολογική, αλλά μόνο σε συνθήκες που συνυπήρχε ταυτόχρονα και περιορισμένη απτική επαφή.

### Στρεσογόνοι παράγοντες στη MENN

Την περίοδο αυτή της έντονης νευρωνικής ανάπτυξης, η παραμονή στην MENN συνεπάγεται αρκετούς παράγοντες που δύνανται να εκλύσουν αντιδράσεις στρες στον οργανισμό του νοσηλεύόμενου πρόωρου βρέφους. Ανάμεσα σε αυτούς διακρίνονται οι θόρυβοι στις MENN, οι επεμβατικές ιατρικές διαδικασίες, οι οποίες προκαλούν σωματικό πόνο και ο περιορισμός γονεϊκής επαφής/παρουσίας.

#### A) Θόρυβοι στη MENN.

Στις MENN, παρέχεται ειδικός εξοπλισμός ο οποίος έχει σχεδιαστεί για να προσφέρει υποστήριξη ζωικών λειτουργιών. Ο εξοπλισμός αυτός συνεπάγεται θορύβους προερχόμενους από συστήματα αερισμού, μηχανήματα ελέγχου της καρδιακής λειτουργίας, αντλίες έγχυσης, συστήματα τηλεϊεδοποίησης, οι οποίοι είναι διαρκείς και ιδιαίτερα υψηλής έντασης, ανά τακτά χρονικά διαστήματα, συχνά υπερβαίνοντας το αποδεκτό όριο των 45 dB (Almadhoob & Ohlsson, 2015). Υπάρχει αυξανόμενη ανησυχία ότι ο θόρυβος στον οποίο εκτίθενται τα νεογνά διαταράσσει την ανάπτυξη τους και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για μετέπειτα ελλείμματα στην ακοή, τις λεκτικές και γνωστικές ικανότητες. Τα πρόωρα νεογνά είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στο θόρυβο, καθώς δε διαθέτουν πλέον την προστασία από το μητρικό σώμα, ενώ βρίσκονται σε ιδιαίτερα κρίσιμο νευροαναπτυξιακό στάδιο.

Οι θόρυβοι αυτοί πυροδοτούν μια σειρά φυσιολογικών αντιδράσεων στον οργανισμό του νεογνούμε αρνητική επίδραση στη σταθερότητα του (π.χ. απότομες μεταβολές του καρδιααναπνευστικού συστήματος). Ειδικότερα, ενεργοποιούν το συμπαθητικό αυτόνομο νευρικό σύστημα και παράγουν μέσω του μηχανισμού του υποθαλάμου-υπόφυσης και

επινεφριδίων(hypothalamic-pituitary-adrenalaxis) έντονη ενεργοποίηση του ενδοκρινολογικού συστήματος (γνωστή ως πάλη ή αποφυγή) (Cannon, 1929) με αποτέλεσμα να απελευθερώνονται κύματα αδρεναλίνης, που προετοιμάζουν το σώμα για ξεσπάσματα δραστηριότητας. Ωστόσο, το νεογνό δεν είναι σε θέση ούτε «να παλέψει ούτε να τραπέει σε φυγή». Κατά αυτό τον τρόπο, η αντίδραση αυτή χρησιμοποιεί άσκοπα αυξημένα επίπεδα ενέργειας και κατανέμει την ενέργεια αυτή σε συστήματα όπως το μυικό, στερώντας την από άλλα συστήματα, όπως το κεντρικό νευρικό σύστημα, και παρεμποδίζοντας την ιδιαίτερα αυξημένη απαιτούμενη ενέργεια για την εγκεφαλική ανάπτυξη του πρόωρου νεογνού. Ειδικά ο εγκέφαλος είναι όργανο που απαιτεί υψηλά ποσοστά ενέργειας (περίπου 20% της κατανάλωσης της ενέργειας του οργανισμού). Η συνεχής έκθεση σε θορύβους δύναται να οδηγήσουν στον περιορισμό διεγερτικών συνάψεων κυρίως στον προμετωπιαίο φλοιό και στον ιππόκαμπο με μακροπρόθεσμες συνέπειες στην νευροαναπτυξιακή πορεία του νεογνού.

## B) Πόνος

Εκτός από τους θορύβους, το πρόωρο νεογνό, αντιμετωπίζει και τακτικές επεμβατικές ιατρικές επεμβάσεις (π.χ. αιματοληψία), οι οποίες προκαλούν σωματικό πόνο. Οι επώδυνες αυτές επεμβάσεις σε πρόωρα αλλά και σε τελειόμηνα νοσηλευόμενα βρέφη, προκαλούν επίσης υψηλά επίπεδα άγχους-στρες, τα οποία επηρεάζουν μακροπρόθεσμες μεταβολές στα βασικά επίπεδα κορτιζόλης και στους υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών σε διάφορες νευρικές δομές ως απόκριση στο στρεσογόνο ερέθισμα (Essex et al., 2013).

Η αίσθηση του πόνου στην εμβρυική και νεογνική ηλικία έχει καταγραφεί από τη δεκαετία του '80, με μακροπρόθεσμες επιδράσεις στη μετέπειτα ζωή (Valeri, Holsti & Linhares, 2015). Το στρες σε νεογνά, ειδικά σε πρόωρα, έχει αρνητική επίδραση στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και δύναται να προκαλέσει μόνιμες μεταβολές στις αντιδράσεις του ενδοκρινικού συστήματος (Doesburg et al., 2013, Provenzi et al., 2016)

Πρόσφατα, μελέτες στο χώρο της επιγενετικής, αποκάλυψαν συσχετίσεις ανάμεσα στην εμπειρία του πόνου σε πρόωρα βρέφη και συμπεριφορικές διαταραχές στη μετέπειτα ζωή. Η επίδραση των επιγενετικών μεταβολών, οι οποίες συνάγονται από αλλαγές στη μεθυλίωση και στην έκφραση των γονιδίων, δύναται να έχουν ένα μεγάλο εύρος συνεπειών π.χ. διαφοροποιούν τη μεταγραφική λειτουργικότητα

του γονιδίου του μεταφορέα της σεροτονίνης, που βρέθηκε να συνδέεται με χαρακτηριστικές αποκλίνουσες συμπεριφορικές τάσεις του βρέφους στους 3 μήνες (Montirosso et al., 2016).

## Γ) Έλλειψη κοινωνικών ερεθισμάτων - γονεϊκής επαφής

Ένας άλλος παράγοντας, ο οποίος μπορεί να επηρεάσει την εγκεφαλική ανάπτυξη του πρόωρου βρέφους, είναι ο περιορισμός της γονικής πρόσβασης που συχνά απαιτείται λόγω της ευαίσθητης κατάστασης του βρέφους και/ή του εξοπλισμού υποστήριξης της ζωής. Στο πλαίσιο της θεωρίας της Προσκόλλησης (Bowlby, 1973) και ερευνητικών δεδομένων των νευροεπιστημών, τονίζεται η σημασία της φυσικής εγγύτητας στη δόμηση και οργάνωση του βρεφικού εγκεφάλου (Schore, 2000). Στις MENN τα πρόωρα βιώνουν την απουσία της απτικής επικοινωνίας, της μητρικής φωνής και των καρδιακών μητρικών κτύπων.

Από την εμβρυική περίοδο, το έμβρυο εκτίθεται σε ποικίλους ήχους, όπως μητρική φωνή και καρδιακούς παλμούς (Moon, 2017), μέσα από το προστατευτικό πλαίσιο του αμνιωτικού υγρού, διαδικασία η οποία εκλείπει από το πρόωρο νεογνό (Lahav&Skoe, 2014). Η σημαντικότητα της μητρικής φωνής κατέχει εξέχουσα θέση ιδιαίτερα στην ανάπτυξη των πρόωρων νεογνών (Trevarthen, 2017). Πρόωρα τα οποία εκτέθηκαν στην μαγνητοσκοπημένη φωνή της μητέρας τους παρουσίασαν φυσιολογικές μεταβολές (π.χ. καρδιακό παλμό) και βελτιωμένους δείκτες ανάπτυξης συγκριτικά με βρέφη της ίδιας ηλικίας που δέχθηκαν τη συνηθισμένη φροντίδα (Filippaetal., 2017. Krueger, 2010). Οι ελλείψεις αυτές, φαίνεται να πυροδοτούν προβλήματα στην μετέπειτα ανάπτυξη του βρέφους, δεδομένης της σημαντικότητάς της κοινωνικής παρουσίας που μέσω βιοχημικών μηχανισμών υποστηρίζουν την ανάπτυξη του εγκεφάλου (Vittner et al., 2018). Τέλος ακόμα και τα έντονα συναισθήματα άγχους που βιώνουν οι γονείς κατά την παραμονή των νεογνών στις MENN (Αγγελοσοπούλου, και συν, 2018, Roque et al., 2017), δεν προάγουν την νευρολογική ανάπτυξη των νεογνών (Chan, Nugent & Bale, 2018) και κατ' επέκταση τη μετέπειτα νευρογνωστική τους τους εξέλιξη (Turpin et al., 2019).

Συμπερασματικά, οι επικρατούσες συνθήκες στις MENN πυροδοτούν αντιδράσεις στρες στο πρόωρο βρέφος, οι οποίες με τη σειρά τους έχουν έντονες και μακροπρόθεσμες βιολογικές επιπτώσεις. Το στρες ενεργοποιεί τον συμπαθητικό βραχίονα του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μαζί με τον άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-

επινεφριδίωντου ενδοκρινικού συστήματος, προετοιμάζοντας τον οργανισμό για την περίφημη «πάλη ή φυγή» του Walter Cannon (1929). Αν και οι πλήρεις φυσιολογικές συνέπειες αυτών των διεργασιών είναι ακόμη υπό μελέτη, έχουν καταγραφεί οξείες αυξήσεις στον καρδιακό ρυθμό, στην αναπνοή, στην κινητοποίηση ενέργειας για βραχυπρόθεσμη μυϊκή δράση (π.χ. μέσω αυξήσεων στην κυκλοφορία γλυκόζης) και μειωμένη διοχέτευση πόρων σε μακροπρόθεσμες διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης της πέψης και της ανάπτυξης. Οι διεργασίες αυτές έχουν μεγαλύτερο βαθμό επικινδυνότητας στο πρόωρο νεογνό, καθώς συνεπάγονται την εκτροπή της ενέργειας από την κρίσιμη ανάπτυξη του νεογνικού εγκεφάλου. Επιπλέον, σε πρόωρα νεογνά αυτά η επίμονα αυξημένη κορτιζόλη μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή ορισμένων αυξητικών ορμονών, και επιγενετικές μεταβολές και κατ' επέκταση μεταβολές στην ανάπτυξη του εγκεφάλου (Aarnoudse et al., 2009).

### **Η επίδραση της μουσικής στην εγκεφαλική ανάπτυξη πρόωρου βρέφους**

Ο εγκέφαλος χαρακτηρίζεται από ευπλαστικότητα, δηλαδή τη δυνατότητα να μεταβάλλεται σε επίπεδο φυσιολογίας και χημείας, ενισχύοντας την προσαρμοστικότητα του σε μεταβολές του περιβάλλοντος, όσο και την ικανότητά του να αντισταθμίζει τις μεταβολές που προκαλούνται από βλάβες. Ο εγκέφαλος που εκτίθεται σε περιβαλλοντικές εμπειρίες -συμβάντα που λαμβάνουν χώρα στο εξωτερικό περιβάλλον, αλλά και στο εσωτερικό του σώματος- αποκτά μια διαφορετική διάπλαση (Benders et al, 2015). Για το λόγο αυτό είναι πολύ σημαντικές οποιεσδήποτε παρεμβάσεις δύνανται να περιορίσουν τις στρεσογόνους εμπειρίες στα πρόωρα νεογνά και να προάγουν τη νευρογνωστική ανάπτυξη. Η παρέμβαση μέσω της μουσικής, αποτελεί μια περιβαλλοντική παρέμβαση που δύναται να συμβάλλει στη νευρωνική ανάπτυξη του νεογνού, καθώς εμπλουτίζει το περιβάλλον έκθεσης του νεογνού, συνδέεται με μείωση του στρες και αποτελεί ένδειξη κοινωνικής παρουσίας.

Το έμβρυο διαθέτει την ικανότητα να αντιλαμβάνεται και να επεξεργάζεται ήχους ήδη από τις 25-27 βδομάδες κύησης και ακόμα και τα πρόωρα νεογνά γεννιούνται με υπάρχουσες ικανότητες επεξεργασίας μουσικών ερεθισμάτων. Παρόλο που δεν είναι σαφές κατά πόσο αυτή η ικανότητα των νεογνών ως προς την επεξεργασία της μουσικής, είναι «έμφυτη», ή έχει κατακτηθεί στη διάρκεια της κύησης μέσω των καρδιακών μητρικών κτύπων και της μητρικής φωνής (Teie, 2016), αυτές οι ικανότητες μπορούν να ενισχυθούν με τον εμπλουτισμό του

περιβάλλοντος των MENN μέσω επαναλαμβανόμενης μουσικής ακρόασης (Lordier et al., 2018). Επιπλέον, η νευρωνική ανάπτυξη των συστημάτων που επεξεργάζονται τις ιδιότητες του ήχου εκτείνεται τουλάχιστον μέχρι την ενήλικη ζωή και συνεπώς η ακουστική ανάπτυξη των πρόωρων νεογνών, η οποία συνδέεται άμεσα με την εγκεφαλική λειτουργία, κινδυνεύει να πληγεί εξαιτίας της μακρόχρονης, πολλές φορές, παραμονής τους στην MENN.

Τα πρόωρα βρέφη, ωστόσο, δεν παρουσιάζουν την ακουστική ικανότητα των τελειόμηνων. Αυτό ενδέχεται να οφείλεται στη μη ωρίμανση δομών που συμμετέχουν στην επεξεργασία ηχητικών ερεθισμάτων, π.χ. έχει καταγραφεί μειωμένος όγκος στο θάλαμο, σε κροταφικές δομές και στο μετωποκροταφικό φλοιό καθώς και περιορισμένη λειτουργική συνδεσιμότητα σε μετωπο-ραβδωτά κυκλώματα (Aylward, 2014, Ball, Boardman, & Rueckert, 2012). Κάποιες μελέτες έχουν υποδείξει αυξημένη ενεργοποίηση φλοιικών περιοχών σε πρόωρα νεογνά ως απόκριση σε λεκτικά (μη μουσικά) ερεθίσματα σε σύγκριση με τελειόμηνα βρέφη ίδιας ηλικίας. Ωστόσο, η μεγαλύτερη ενεργοποίηση δε μπορεί να θεωρηθεί πιο αποτελεσματική απόκριση, λόγω π.χ. επιταχυνόμενης ωρίμανσης του εγκεφάλου των πρόωρων βρεφών μέσω έκθεσης σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα νωρίτερα. Διαχρονικές μελέτες έχουν υποδείξει ελλειμματική ακουστική και λεκτική επεξεργασία σε παιδιά που είχαν γεννηθεί πρόωρα (Foster-Cohen, et al., 2007) υποδεικνύοντας ότι η επίδραση της αισθητηριακής εμπειρίας περιορίζεται από την έμφυτη νευροαναπτυξιακή βιολογική δυνατότητα (Sanes & Bao, 2009).

Οι ακουστικές εμπειρίες επηρεάζουν αναμφίβολα την εγκεφαλική και νευρογνωστική ανάπτυξη στα πρόωρα βρέφη (Webb et al., 2015). Στο πλαίσιο της πρώιμης αισθητηριακής ενεργοποίησης, μέσω μουσικής παρέμβασης, έχει διενεργηθεί πληθώρα συστηματικών βιβλιογραφικών ανασκοπήσεων, οι οποίες υποστηρίζουν τις σταθεροποιητικές επιδράσεις στις φυσιολογικές λειτουργίες, όπως την καρδιακή και αναπνευστική συχνότητα, τη μείωση της άπνοιας ή της βραδυκαρδίας, βελτιωμένη κατανάλωση ενέργειας ανάπαυσης, βελτιωμένη σίτιση, ισορροπημένη αύξηση βάρους και πιο φυσιολογικά πρότυπα ύπνου των πρόωρων νεογνών (Bieleninik, Ghetti, Gold, 2016, vanderHeijden et al., 2016, Liwang et al., 2018, Pallazzi et al., 2018). Ιδιαίτερη επίδραση στις φυσιολογικές διεργασίες του βρέφους φαίνεται να κατέχει η πρώιμη επικοινωνιακή μουσικότητα μεταξύ μητέρας και βρέφους (Mazokoraki & Kugioumutzakis, 2009). Τα μελωδικά χαρακτηριστικά της αλληλεπίδρασης μητέρας βρέφους θεωρούνται, περαιτέρω, κρίσιμης

σημασίας για τη μετέπειτα απόκτηση ικανοτήτων κοινωνικής αυτορρύθμισης, συναισθηματικής σύνδεσης και αποτελεσματικής κοινωνικής αλληλεπίδρασης γενικότερα (Cross, 2001, DeCasper & Fifer, 1980).

Μελέτες σε πειραματόζωα, έδειξαν ότι η έκθεση σε μουσική σε ποντίκια ενεργοποίησε την νευρωνική ανάπτυξη και αύξησε τα επίπεδα ανάπτυξης των νευρώνων στον ιππόκαμπο, υποθάλαμο και σε φλοιικές περιοχές (Angelucci et al., 2007, Rickard, Toukhsati, & Field, 2005). Σε πρόωρα νεογνά καταγράφηκαν τροποποίηση της συναπτικής ευπλαστότητας, νευρωνική μάθηση και νευρωνική επαναπροσαρμογή (McMahon, Wintermark, & Lahav, 2012, Shoemark, et al., 2015).

Η μουσική παρέμβαση φαίνεται όμως ότι μεταβάλλει, τουλάχιστον προσωρινά, και τη συνδεσιμότητα σε δίκτυα του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου του πρόωρου βρέφους. H Lordier και οι συνεργάτες της (2018) διαπίστωσαν ότι η μουσική παρέμβαση μπορεί να μεταβάλλει την αποτελεσματική συνδεσιμότητα μεταξύ του πρωτεύοντα ακουστικού φλοιού και των περιοχών του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην επεξεργασία του ρυθμού της μουσικής (π.χ. βασικά γάγγλια). Ειδικότερα, εξέτασαν την ενεργοποίηση σε εγκεφαλικά δίκτυα σε πρόωρα νεογνίδια που είχαν δεχθεί μουσική παρέμβαση, σε πρόωρα νεογνίδια χωρίς παρέμβαση και σε τελειόμηνα βρέφη που επίσης δεν είχαν δεχθεί μουσική παρέμβαση, με δύο είδη μουσικής -αυθεντική εκτέλεση μιας μελωδίας και τροποποιημένη ως προς τη ρυθμική ταχύτητα εκτέλεση της ίδιας μελωδίας. Στη δεύτερη συνθήκη, χρησιμοποίησαν μουσική που έπαιξε 40% γρηγορότερα από την αυθεντική εκτέλεση, τροποποιώντας την αρχική ρυθμική της ταχύτητα, αλλά όχι τη μελωδία. Στις δύο ομάδες ελέγχου, των πρόωρων νεογνίτων και των τελειόμηνων βρεφών δεν τροποποιήθηκε η συνδεσιμότητα των ακουστικών φλοιών τους, ούτε στο αρχικό, ούτε στο τροποποιημένο μουσικό πρόγραμμα. Αντιθέτως, η πειραματική ομάδα των πρόωρων νεογνών, σημείωσε ισχυρότερη σύνδεση μεταξύ του αριστερού πρωτοταγούς ακουστικού φλοιού και του δεξιού κοιλιακού ραβδωτού σώματος (κερκοφόρο πυρήνα και κέλυφος) κατά τη διάρκεια της έκθεσης στην αυθεντική μουσική (σε σύγκριση με την τροποποιημένη ως προς τη ρυθμική ταχύτητα). Επιπλέον, μεταξύ των ομάδων παρατηρήθηκε υψηλότερη συνδεσιμότητα στα πρόωρα βρέφη της ομάδας παρέμβασης, μεταξύ του δεξιού πρωτεύοντα ακουστικού φλοιού και του αριστερού κερκοφόρου πυρήνα και της άνω κροταφικής έλικας, όταν άκουγαν την αυθεντική μουσική. Τα αποτελέσματά αυτά δείχνουν ότι τα πρόωρα

νεογνά τα οποία εκτέθηκαν σε μουσική παρέμβαση επεξεργάστηκαν την αρχική μουσική διαφορετικά από την τροποποιημένη μουσική και στη διαδικασία αυτή συμμετείχαν συγκεκριμένα φλοιικά και υποφλοιικά δίκτυα ως προς την ανίχνευση της μεταβολής του ρυθμού. Ωστόσο, καθώς η αυξημένη λειτουργική συνδεσιμότητα παρατηρήθηκε μόνο στην αρχική (σε σύγκριση με την τροποποιημένη) μουσική, ενδέχεται αυτή η μεταβολή να αντικατοπτρίζει και μία αντίδραση-αναγνώριση συγκεκριμένου μουσικού ρυθμού.

Αυτά τα ευρήματα μπορούν να ερμηνευθούν στο πλαίσιο της ικανότητας των νεογνών να σημειώνουν – αντιλαμβάνονται–την κανονικότητα κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων δυναμικών μουσικών μοτίβων, εκφράζοντας έτσι ένα είδος «πρώιμης αντιληπτικής συνήθειας» (Graybiel, 2008). Επιπλέον, στηρίζουν την άποψη ότι τα πρόωρα βρέφη μαθαίνουν από το ακουστικό τους περιβάλλον και ότι διατηρούν αντίστοιχες μνήμες.

Παρόλο που οι ενδείξεις για ευεργετικές επιδράσεις της μουσικής παρέμβασης σε πρόωρα νεογνά είναι πολύ ισχυρές, απέχουμε πολύ από το να κατανοήσουμε τους ακριβείς μηχανισμούς αυτών των επιδράσεων. Επίσης, δεν είναι γνωστό κατά πόσο μεταβολές αυτές στην εγκεφαλική λειτουργία (π.χ., αυξημένη συνδεσιμότητα) κατά την αντίληψη του ρυθμού, έχει επίδραση σε άλλες γνωστικές διεργασίες, όπως την αντίληψη του λόγου. Τέλος, λόγω έλλειψης διαχρονικών μελετών, δεν είναι γνωστό τι συνεπάγονται μελλοντικά αυτές οι διαφοροποιήσεις στην εγκεφαλική ενεργοποίηση ως προς την νευροαναπτυξιακή πορεία του πρώιμου βρέφους και με ποιους ακριβώς μηχανισμούς.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε μια περίοδο έντονης νευρωνικής ανάπτυξης, η παραμονή στην MENN συνεπάγεται παράγοντες που δύνανται να εκλύσουν αντιδράσεις στρες στον οργανισμό του νοσηλευόμενου πρόωρου βρέφους, όπως θόρυβοι, επίπονες ιατρικές διαδικασίες, και περιορισμός γονεϊκής επαφής/παρουσίας. Η παρέμβαση μέσω της μουσικής, αποτελεί μια περιβαλλοντική παρέμβαση που συμβάλλει στη νευρωνική ανάπτυξη του βρέφους, καθώς εμπλουτίζει το περιβάλλον έκθεσης του νεογνού, συνδέεται με μείωση του στρες και αποτελεί ένδειξη κοινωνικής παρουσίας, όπως διαφαίνεται από μια σειρά μελετών που καταγράφουν τον ενισχυτικό ρόλο και τη συμβολή της μουσικής στην εγκεφαλική λειτουργία των πρόωρων νεογνών, κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στις MENN. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται ώστε να διευκρινιστούν κατά πόσο μεταβολές στην εγκεφαλική λειτουργία (π.χ., αυξημένη συνδεσιμότητα) ως αποτέλεσμα της μουσικής

παρέμβασης έχουν επίδραση σε άλλες γνωστικές διεργασίες, και τι συνεπάγονται μελλοντικά για την νευροαναπτυξιακή πορεία του πρώιμου βρέφους και με ποιους ακριβώς μηχανισμούς.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aarnoudse-Moens, C.S., Weiglas-Kuperus, N., van Goudoever, J.B., & Oosterlaan, J. (2009). Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or low birth weight children. *Pediatrics*, 124, 717-728.
- Αγγελοσοπούλου, Θ., Λαχανά, Ε., Σαράφης Π., Μαλλιάρου, Μ., Κοτρώτσιου Σ., & Παραλίκας Θ. (2018). Αξιολόγηση του άγχους και της ποιότητας ζωής των γονέων νεογνών που νοσηλεύονται στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του ΕΣΥ. *Διεπιστημονική Φροντίδα Υγείας*, 10(3), 1-14.
- Aita, M., Stremler, R., Feeley, N., Lavallée A., & DeClifford-Faugère, G. (2017). Effectiveness of interventions during NICU hospitalization on the neurodevelopment of preterm infants: a systematic review protocol. *Systematic Reviews*, 6, 225-230.
- Almadhoob, A., Ohlsson, A. (2015). Sound reduction management in the Neonatal Intensive Care Unit: a systematic review protocol. *Cochrane Database Systematic Review*, 1:CD010333.
- Angelucci, F., Fiore, M., Ricci, E., Padua, L., Sabino, A., Tonali, P.A. (2007). Investigating the neurobiology of music: Brain-derived neurotrophic factor modulation in the hippocampus of young adult mice. *Behavioural pharmacology*, 18, 491-6.
- Allotey, J., Zamora, J., Cheong-See, F., Kalidindi, M., Arroyo-Manzano, D., Asztalos, E., ... & Thangaratinam, S. (2018). Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64,061 children. *BJOG*, 125(1), 16-25.
- Anderson, P.J. (2014). Neuropsychological outcomes of children born very preterm. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 19, 90-96.
- Anderson, D.E., Patel, A.D. (2018). Infants born preterm, stress, and neurodevelopment in the neonatal intensive care unit: might music have an impact? *Dev Child Neurology*, 60(3), 256-266.
- Aylward, G.P. (2014). Update on neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. *Journal of Developmental Behavioral Pediatrics*, 35, 392-393.
- Ball, G., Boardman, J.P., & Rueckert, D. (2012). The effect of preterm birth on thalamic and cortical development. *Cerebral Cortex*, 22, 1016-1024.
- Baroutis, G., Mousiolis, A., Mesogitis, S., Costalos, C., Antsaklis, A. (2013). Preterm birth trends in Greece, 1980-2008: a rising concern. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 92, 575-582.
- Batalle, D., Hughes, E. J., Zhang, H., Tournier, J. D., Tusor, N., Aljabar, P., ... Counsell, S. J. (2017). Early development of structural networks and the impact of prematurity on brain connectivity. *NeuroImage*, 149, 379-392.
- Benders, M.J., Palm, K., Manache, C., Borradori-Tolsa, C., Lazeyras, F., Sizonenko, S., ... & Hüppi, P. S. (2015). Early Brain Activity Relates to Subsequent Brain Growth in Premature Infants. *Cerebral Cortex*, Volume 25(9), 3014-3024.
- Bieleninik, Ł., Ghetti, C., Gold, C. (2016). Music Therapy for Preterm Infants and Their Parents: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 138(3):e20160971.
- Boardman, J.P., Counsell, S.J., Rueckert, D., Kapellou, O., Bhatia, K.K., Aljabar, P. (2006). Abnormal deep grey matter development following preterm birth detected using deformation-based morphometry. *NeuroImage*, 32:70-78
- Bowlby J. (1973). Attachment and Loss. Volume II. *Separation: Anxiety and Anger*. London: Hogarth Press; New York: Basic Books (also in Penguin edition, 1975).
- Cannon, W. B. (1929). Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Chan, J.C., Nugent, B.M., Bale, T.L. (2018). Parental Advisory: Maternal and Paternal Stress Can Impact Offspring Neurodevelopment. *Biol Psychiatry*. 83(10), 886-894.
- Cross, I. (2001). Music, Cognition, Culture, and Evolution. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 930, 28-42.
- DeCasper, A.J., & Fifer, W.P. (1980). Of human bonding: newborns prefer their mothers' voices. *Science*, 208 (4448):1174-6.
- Doesburg, S.M., Chau, C.M., Cheung, T.P.L., Moiseev, A., Ribary U., Herdman A.T., ..., Grunau R.E. (2013). Neonatal pain-related stress, functional cortical activity and visual-perceptual abilities in school-age children born at extremely low gestational age. *Pain*, 154(10), 1946-1952.
- Dubois, J., Benders, M.J., Cachia, A., Lazeyras, F., Leuchter, R.H., Sizonenko, S.V., Borradori-Tolsa, C., Mangin, J., & Hüppi, P.S. (2008). Mapping the early cortical folding process in the preterm newborn brain. *Cerebral cortex*, 18 6, 1444-54.
- Dubois, J., Dehaene-Lambertz, G., Kulikova, S., Poupon, C., Hüppi, P.S., Hertz-Pannier, L. (2014). The early development of brain white matter: A review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *Neuroscience* 276, 48-71.
- Duerden, E. G., Card, D., Lax, I. D., Donner, E. J. and Taylor, M. J. (2013). Alterations in frontostriatal pathways in children born very preterm. *Dev Med Child Neurol*, 55, 952-958.



- Essex, M.J., Hertzman, C., Lam, L.L., Armstrong, J.M., Neumann, S.M., Kobor, M.S. (2013). Epigenetic vestiges of early developmental adversity: childhood stress exposure and DNA methylation in adolescence. *Child Development*, 84(1), 58-75.
- Filippa, M., Panza, C., Ferrari, F., Frassoldati, R., Kuhn, P., Balduzzi, S., D'Amico, R. (2017). Systemic review of maternal voice interventions demonstrate increased stability in preterm infants. *Acta Paediatrica*, 106, 1220-1229.
- Foster-Cohen, S., Edgin, J.O., Champion, P.R., Woodward, L.J. (2007). Early delayed language development in very preterm infants: evidence from the MacArthur-Bates CDI. *J Child Lang*, 34(3), 655-75.
- Gao J., Cheung R.T., Chan Y.S., Chu L.W., Mak H.K., & Lee T.M. (2014). The relevance of short-range fibers to cognitive efficiency and brain activation in aging and dementia. *PLoS ONE*. 9: e90307.
- Graybiel, A.M. (2008). Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annu Rev Neurosci.*;31:359–387.
- Haslbeck, F.B., & Bassler, D. (2017). Music from the very Beginning – A Neuroscience-based Framework for Music as Therapy for Preterms Infants and their Parents. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, article 112.
- Johnson, S., Marlow, N. (2017). Early and long-term outcome of infants born extremely preterm. *Arch Dis Child*. 102,97–102.
- Krueger, C. (2010). Exposure to maternal voice in preterm infants: a review. *Advanced Neonatal Care*, 10, 13-18.
- Lahav, A., & Skoe, E. (2014). An acoustic gap between the NICU and womb: a potential risk of compromised neuroplasticity of the auditory system in preterm infants. *Frontiers in Neuroscience*, 8, 381.
- Liwang, F., Nadobudskaya, D., Lestari, I., & Hendarto, T. (2018). Preterm infant physiological responses to music therapy: a systematic review. *Paediatrica Indonesiana*, 58(5), 242-51.
- Lordier, L., Loukas, S., Grouiller, F., Vollenweider, A., Vasung, L., Meskaldij, D. -E., Lejeune, F., et al. (2018). Music processing in preterm and full-term newborns: A psychophysiological interaction (PPI) approach in neonatal fMRI. *NeuroImage*, 185, 857-864.
- Mars, R.B., Sallet, J., Neubert, F.X., Rushworth, M.F. (2013). Connectivity profiles reveal the relationship between brain areas for social cognition in human and monkey temporoparietal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 110, 10806–10811.
- Mazokopaki, K. & Kugiumutzakis, G. (2009). Infant rhythms: Expressions of musical companionship. In S. Malloch & C. Trevarthen (Eds.). *Communicative Musicality: Exploring the Basis of Human Companionship* (pp. 185-208). Oxford: Oxford University Press
- McMahon, E. Wintermarkk, P., & Lahav, A. (2012). Auditory brain development in premature infants: the importance of early experience. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1252, 17-24.
- Montirosso, R., Provenzi, L., Fumagalli, M., Sirgiovanni, I., Giorda, R., Pozzoli, U., ..., & Borgatti, R. (2016). Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) Methylation Associates With Neonatal Intensive Care Unit Stay and 3-Month-Old Temperament in Preterm Infants. *Child Development*, 87(1), 38-48.
- Moore, S., McEwen, L., Quirt, J., Morin, A., Mah, S., Barr, R., . . . Kobor, M. (2017). Epigenetic correlates of neonatal contact in humans. *Development and Psychopathology*, 29(5), 1517-1538.
- Moon, C.M. (2017). Prenatal experience with the maternal voice. Στο M. Filippa, P. Kuhn, & B. Westrup. *Vocal Contact and Preterm Infant Brain Development*, pp. 25-37. Cham, Switzerland, Springer Nature.
- World Health Organization, (2016). Preterm birth: Fact sheet 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>.
- Provenzi, L., Fumagalli, M., Sirgiovanni, I., & Montirosso, R. (2016). Pain-related stress during the Neonatal Intensive Care Unit stay and SLC6A4 methylation in very preterm infants. *Child Development*, 87(1), 38-48.
- Rickard, N. S., Toukhsati, S. R., & Field, S. E. (2005). The Effect of Music on Cognitive Performance: Insight From Neurobiological and Animal Studies. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 4(4), 235–261.
- Roque, A.F.T., Lasiuk, G.C., Radunz, V., & Hegadoren, K. (2017). Scoping review of the mental health of parents in the NICU. *Journal of Obstetric Gynecology Neonatal Nursing*, 46, 576-587.
- Sanes, D. H., & Bao, S. (2009). Tuning up the developing auditory CNS. *Current opinion in neurobiology*, 19(2), 188-99.
- Schore A. N. (2000) Attachment and the regulation of the right brain. *Attachment & Human Development*, 2(1), 23-47. DOI: 10.1080/146167300361309.
- Stevenson, N. J., Oberdorfer, L., Koolen, N., O'Toole, J. M., Werther, T., Klebermass-Schrehof, K., & Vanhatalo, S. (2017). Functional maturation in preterm infants measured by serial recording of cortical activity. *Scientific Reports*, 7, 12969.
- Shoemark, H., Hanson-Abromeit, D., Stewart, L. (2015). Constructing optimal experiences for the hospitalized newborn through neuro-based music therapy. *Frontiers in Human Neurosciences*, 9, 487.
- Tokariev, A., Stjerna, S., Lano, A., Metsaranta, M., Palva, J.M., & Vanhatalo, S. (2018). Preterm birth changes networks of newborn cortical activity. *Cerebral Cortex*, 29(2), 814-826.

- Teie, D., (2016). A comparative analysis of the universal elements of music and the fetal environment. *Front. Psychol.* 7, 1158.
- Trevarthen, C. (2017). Maternal Voice and Communicative Musicality: Sharing the Meaning of Life from Before Birth. Στο M. Filippa, P. Kuhn, B. Westrup, (Eds.). *Early Vocal Contact and Preterm Infant Brain Development: Bridging the Gaps Between Research and Practice*, σελ.3-23. Springer International Publishing AG.
- Turpin, H., Urben, S., Ansermet, F., Borghini, A., Murray, M. M., & Müller-Nix, C. (2019). The interplay between prematurity, maternal stress and children's intelligence quotient at age 11: A longitudinal study. *Scientific reports*, 9(1), 450. doi:10.1038/s41598-018-36465-2.
- Valeri, B.O., Holsti, L., & Linhares, M.B.M. (2015). Neonatal pain and developmental outcomes in children born preterm: a systematic review. *Clinical Journal of Pain*, 31(4), 355–362.
- Van der Heijden, M. J. E., Araghi, S. O., Jeekel, J., Reiss, I. K. M., Hunink, M. G. M., van Dijk M. (2016). Do Hospitalized Premature Infants Benefit from Music Interventions? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE* 11(9), e0161848.
- Van den Heuvel, M., Mandl, R., Luigjes, J., Hulshoff Pol H. (2008). Microstructural organization of the cingulum tract and the level of default mode functional connectivity. *J. Neurosci.*, 28, 10844–10851.
- Van Noort-van der Spek, I. L., Franken, M.- C. J. P., & Weisglas-Kuperus, N. (2012). Language functions in preterm-born children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 129(4), 745-754. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-1728>.
- Vigneau, M., Beaucousin V., Herve P.Y., Duffau H., Crivello F., Houde O., Mazoyer B., Tzourio-Mazoyer N. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage*, 30, 1414–1432.
- Vittner, D., Butler, S., Smith, K., Makris, N., Brownell, E., Samra, H., McGrath, J. (2018). Parent Engagement Correlates With Parent and Preterm Infant Oxytocin Release During Skin-to-Skin Contact. *Advances in Neonatal Care*, 19(1), 73-70.
- Vlachadis, N., Kornarou, E. and Ktenas, E. (2013). The preterm births epidemic in Greece. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 92: 1231-1231.
- Volpe, J.J. (2009). Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurology*, 8, 110-124.
- Webb, A.R., Heller, H.T., Benson, C.B., Lahav, A. (2015). Mother's voice and heart beat sounds elicit auditory plasticity in the human brain before full gestation. *Proc Natl Acad Sci*, 112(10):3152-7.
- Wehrle, F.M., Kaufman, L., Benz, L.D., Huber, R., O'Gorman, R.L., Latal, B. (2016). Very preterm adolescents show impaired performance with increasing demands in executive function tasks. *Early Human Development*, 92, 37-43.