

HIPOKSIČNO-ISHEMIJSKA ENCEFALOPATIJA NOVOROĐENČETA

METKA DERGANČ*

U članku opisujemo patofiziologiju i učestalost cerebralne hipoksično-ishemične encefalopatije (HIE) novorođenčeta, dijagnostičke metode (kliničke, biokemijske, slikovne, magnetsko rezonantne spektroskopske i elektrofiziološke) i novije metode liječenja. Među novijim dijagnostičkim metodama kontinuirani EEG integriranom amplitudom omogućuje određivanje stepena HIE već nakon 3-6 sati. U liječenju objećavajući preliminarni rezultati rane umjerene hipotermije glave i cijelog tijela, mada se konačni rezultati velikih studija očekuju tek u ovoj godini.

Deskriptori: CEREBRALNA HIPOKSIJA, ISHEMIJA, NOVOROĐENČE, PATOFIZIOLOGIJA, DIJAGNOZA, LIJEČENJE

UVOD

Hipoksično-ishemijska encefalopatija (HIE) je lezija mozga, koja se razvija zbog manjka kisika i poremećaja cirkulacije (grčki ischo - zadržavam i haima - krv). Najčešće upotrebljavani sinonim je postasfiktivna encefalopatija (PAE) (asfyxis - bez pulsa). Na razini stanice pomanjkanje kisika prouzrokuje iscrpljenje energetske rezerve i gomilanje laktata i iona vodika (H^+). O peripartalnoj hipoksiji obično govorimo kada je ocjena prema Apgarovi nakon 5 minuta manja od 6-7, a o teškoj asfiksiji kod ocjene ispod 3.

PATOFIZIOLOGIJA HIE

Kod hipoksije i ishemije u mozgu dolazi do niza događaja, među kojima su najdulje poznati stvaranje slobodnih radikala kisika u toku reperfuzije i reoksigenacije, stvaranje ekscitatornih neurotransmitera u selektivno ranjivim područjima, koncentracija leukocita u oštećenom području, pomanjkanje ATP-a, povećanje intracelularnog kalcija,

dušični monoksid (NO) i, u posljednje vrijeme istraživano, stvaranje citokina, naročito TNF- α , IL-6 i IL-8 (1).

Slobodni radikali kisika (superoksidni- O_2^- i hidroksilni-OH) su veoma reaktivne molekule koje zbog slobodnog elektrona na vanjskoj orbiti brzo ulaze u lančane reakcije. Izvora slobodnih radikala kisika ima više, ali su vjerojatno kod novorođenčeta najvažniji hipoksantin-ksantin oksidaza, arahidonska kiselina, slobodno željezo, metaboliti kateholamina i aktivirani fagociti (Slika 1.) (2). Slobodni radikali kisika induciraju apoptozu stanica direktno ili indirektno depolarizacijom mitohondrijskih membrana (Slika 2.) (3). Slobodni radikali nadalje stimuliraju signalni sistem kalcija i služe djelovanju liganada TNF- α , IL1- β , PAF (platelet activating factor).

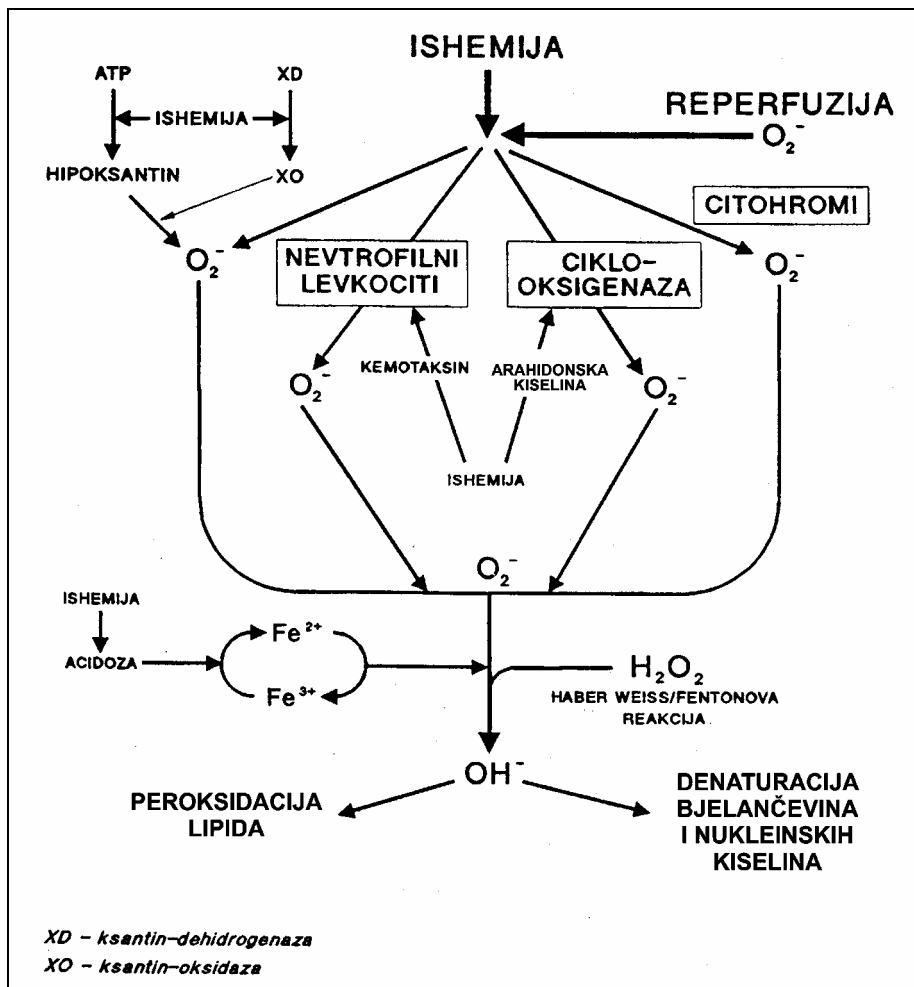
Povećana koncentracija sinaptičkog glutamata i drugih neuroekscitatornih neurotransmitera (glicin) zajedno sa depolarizacijom membrana vodi do stimulacije NMDA (N-metil-D-aspartat)-tipa receptora i otvaranja od receptora ovisnih kalcijevih ionofora i preplavlivanja stanica kalcijem. Pored NMDA stimuliraju se AMPA receptori (α -amino-3 hidroksi-5-metilizoazol-4-propionic acid) i otvaraju se od voltaže ovisni kalcijevi kanali i metabotropni receptori koji oslobađaju intracelularne zalihe kalcija preko sekundarnih mensengera inositol trifosfata i

diacilglicerola. Povećana intracelularna koncentracija kalcija aktivira proteaze, lipaze, endonukleaze i zajedno sa neuronalnom sintetazom NO (nNOS), stimulaciju i stvaranje slobodnih radikala kisika. Kao posljedica dolazi do stvaranja peroksinitrita, oštećenja mitohondrija i DNA i posljedičnog oštećenja i smrti stanice (apoptoze i/ili nekroze) (Slika 3.) (4).

Neke od tih proteaza sudjeluju i u proinflamatornoj citokinskoj kaskadi (5). Mitohondrijska lezija igra centralnu ulogu u hipoksično-ishemičnom događanju. Magnetsko rezonantne spektroskopske (MRS) studije kod životinja i novorođenčadi pokazuju da dolazi do kasnog energetskog otkazivanja i persistentnog povećanja koncentracije laktata koji odgovaraju postepenoj neuronskoj degeneraciji nakon asfiksije. Klinički poremećena funkcija mitohondrija vodi u protrahirane konvulzije i burst-suppression uzorak u EEG-u (6). Kod novorođenčeta je kod HIE neuroekscitatorni mehanizam lezije u osjetljivim područjima bazalnih ganglija naročito jak i apoptoza više izražena nego kod odraslih.

* Klinični odjel za dječju kirurgiju i intenzivnu terapiju
Klinički centar Ljubljana, Slovenija

Adresa za dopisivanje:
Metka Dreganc
Klinični odjel za dječju kirurgiju
intenzivnu terapiju
Klinički centar Ljubljana
Adresa Slovenija



Slika 1. Svaranje slobodnih radikala kisika u toku reperfuzije i reoksigenacije (2).

Figure 1 Production of free oxygen radicals during reperfusion and reoxygenation.

našli su mortalitet 50% u prvoj godini života, i CP 7%, dok je bio mortalitet kod na vrijeme rođene djece 8% i CP 7%. Kod niske ocjene nakon 20 minuta mortalitet nedonoščadi je bio 96%, na vrijeme rođene djece 58%. U našoj studiji HIE (10) našli smo da je od djece rođene ocjenom po Apgarovoj ispod 3 nakon 5 minuta, 61% imalo intermedijarnu ili tešku CP ili su umrli, 5,6% je imalo blagi oblik CP a 33,3% je bilo krajem prve godine normalno.

Vrijeme do početka regularnog spontanog disanja nakon rođenja upotrebljavano je kao prognostički indikator: ako se prvi spontani udisaji pojavljuju tek nakon 20 minuta, veća je vjerojatnost neurološke ozlijede kasnije (11). Nizak pH iz pupčane arterije ili vene (<7,15 kod blage i <7,00 kod teške asfiksije) nije imao velike prognostičke vrijednosti (12).

UČESTALOST ASFIKSIJE KOD POROĐAJA I HIPOKSIČNO-ISHEMIČNE ENCEFALOPATIJE

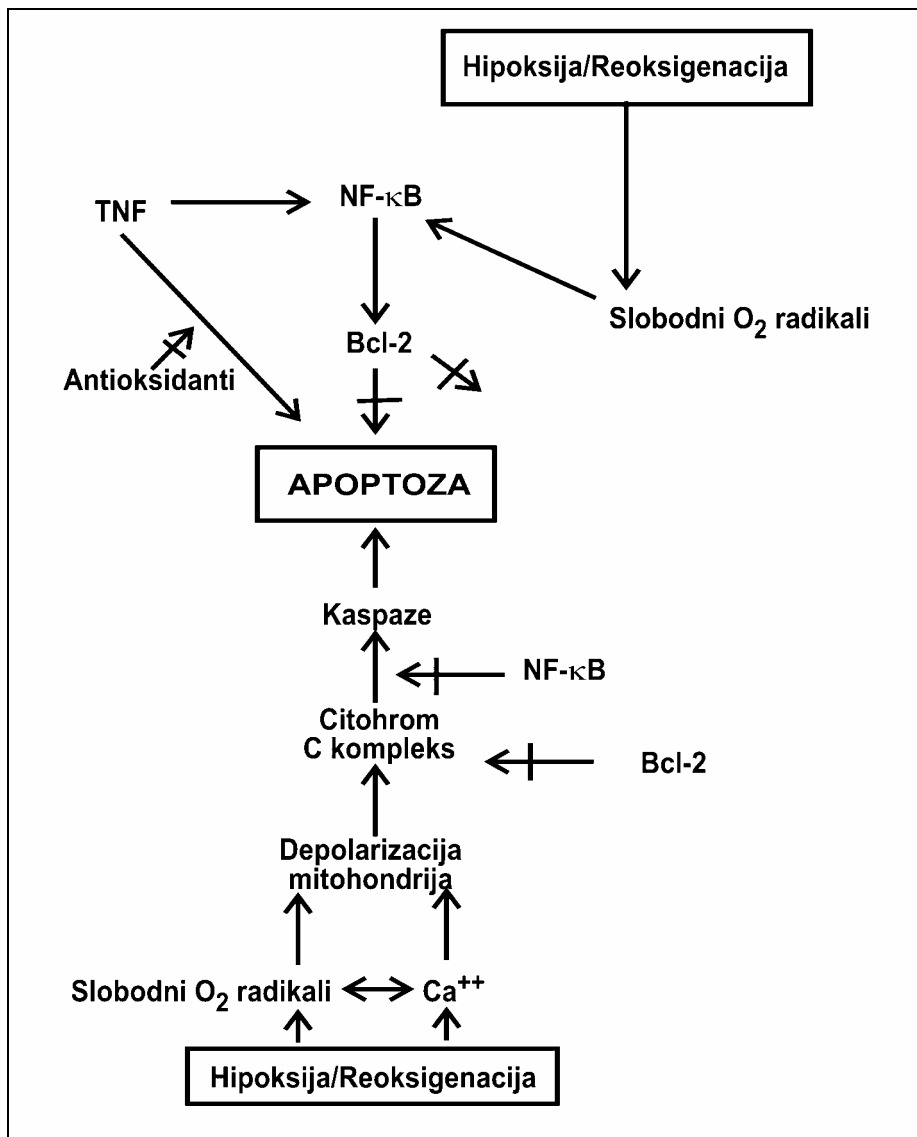
Zbog različitih definicija asfiksije kod porođaja i HIE učestalost u različitim izvještajima dosta varira. U razvijenim zemljama navode da se teška asfiksija kod porođaja (Apgar <3 nakon 5 minuta) javlja u 2-6 na 1000 živorođene djece i HIE 1,8-6 na 1000 živorođene djece (7). U Sloveniji učestalost teške asfiksije (Apgar <4 nakon 5 minuta) u posljednjim godinama opada, tako je bila u 1995 2,1 na 1000 (8).

Prognostičku vrijednost ocjene prema Apgarovoj prvi su istakli već Nelson i Ellenberg (9). Ustanovili su lošiju prognozu za nedonoščad i nedostaščad. Kod nedonoščadi ocjenom po Apgarovoj ispod 3 nakon 5 minuta

Tablica 1. Stupnjevi hipoksično-ishemične encefalopatije (HIE) po Sarnatu i Sarnatu

Table 1 Stages of hypoxic ischaemic encephalopathy (HIE) by Sarnat and Sarnat

	I. stupanj	II. stupanj	III. stupanj
svijest	hiperaktivnost	letargija	stupor
mišićni tonus	normalan	blaga hipotonija	teška hipotonija
položaj	blaga distalna fleksija	izrazita distalna fleksija	intermitentna decerebracija
propr. refleksi	življi	veoma živi	odsutni
neonatalni refleksi			
-sisanje	slabo	veoma slabo ili odsutno	odsutno
-Moro refleks	veoma pojačan	lošije izazivan	odsutan
-tonični vratni	nakazan	izrazit	odsutan
autonomno živčevlje	hiperaktivnost simpatikusa	hiperaktivnost parasimpatikusa	oboje neaktivna
konvulzije	bez	česte	decerebracijski položaj
trajanje	<24 sata	2 do 14 dana	više tjedana



kompleksnih refleksa, autonomnog živčanog sustava i prisutnost konvulzija (13). Važno je i trajanje promjena, kod blage HIE manje od 24 sati, kod teških oblika više tjedana pa čak i mjeseca. Uz kliničku sliku opisane su i karakteristične promjene u EEG-u.

Jednostavnija je ocjena postasfiktivne encefalopatije (PEA) prema Levinu (14) deset godina kasnije (Tablica 2.). Sva djeca sa blagom PEA imala su normalan psihofizički razvoj, kod srednje PEA 70% je imalo normalan razvoj, 25% oštećenje i 4% ih je umrlo. Kod teške PEA 25% je imalo normalan razvoj, 15% je imalo teške ozljede a 60% ih je umrlo.

U posljednje vrijeme sve više se upotrebljava i ocjena Thompson i suradnika, koja uzima u obzir tonus, stanje svijesti, konvulzije, položaj, Moro refleks, grasp refleks, sisanje, disanje i napetost fontanele, a određuje se prva četiri dana (15). Hipoksija i ishemija pored mozga oštećuju i druge vitalne organe novorođenčeta. Pod utjecajem stresnih hormona tok krvi se povećava u vitalno najvažnijim organima: mozgu, srcu, nadbubrežnoj žlijezdi, dok se smanjuje u plućima, bubrezima, gastrointestinalnom traktu, koži i potkožju. Sistemske komplikacije asfiksije kod porođaja prikazuje Tablica 3. (16).

DRUGE DIJAGNOSTIČKE METODE ZA HIE

Druge metode u dijagnostici HIE novorođenčeta su: slikovne metode, mjerenje protoka krvi u mozgu, magnetsko rezonantna spektroskopija (³¹P i ¹H), elektrofiziološke metode, biokemijske metode, NIROS i termodinamička metoda. Među slikovnim metodama najviše se upotrebljava *ultrazvuk*. Za hipoksiju

Slika 2. Mehanizmi uključeni u proces ekscitotoksičnosti. Povećana koncentracija sinaptičnog glutamata i drugih neuroekscitatornih neurotransmitera (glicin) stimulira NMDA (N-metil-D-aspartat)-tip receptora i otvara od receptora ovisne kalcijeve jonofores i preplavlja stanice kalcijem. Pored NMDA stimuliraju se AMPA receptori (α-amino-3 hidroksi-5-metilizoazol-4-propionic acid) i otvaraju se od voltaže ovisni kalcijevi kanali i metabotropni receptori koji spržavaju intracelularne zalihe kalcija preko sekundarnih mesendera inositol trifosfata i diacilglicerola. Povećana intracelularna koncentracija kalcija aktivira proteaze, lipaze, endomukleaze i zajedno sa neuronalnom sintetazom NO (nNOS), stimulira i stvaranje slobodnih radikala kisika. Kao posljedica dolazi do stvaranja peroksinitrita, oštećenja mitohondrija i DNA i posljedičnog oštećenja i smrti stanice (apoptoze i / ili nekroze) (4). GLI, glicinski koagonist; METAB, glutamatni metabotropni receptor; PIP₂, fosfoinositid; IP₃, inositol trifosfat; DG, diacilglicerol.

Figure 2. Mechanisms involved in process of excitotoxicity.

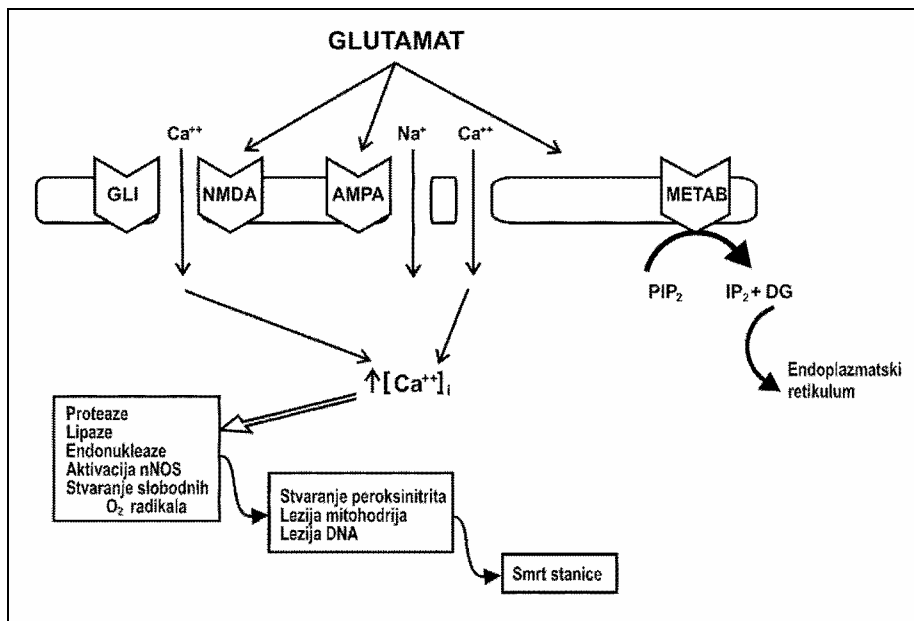
Tablica 2. Stupnjevi postasfiktivne encefalopatije (PAE) po Levene MI.

Table 2. Stages of post asphyxiated encephalopathy (PAE) by Levene MI.

KLINIČNI ZNAKOVI HIE

U kliničkoj praksi se za ocjenu težine HIE još uvijek najviše upotrebljava ocjena po Sarnatu i Sarnatu (Tabela 1.), koja uzima u obzir smetnje svijesti, mišićnog tonusa i položaja,

Blaga	Umjerena	Teška
iritabilnost	letargija	koma
blaga hipotonija	gora hipotonija	teška hipotonija
sisanje loše	hranjen po sondi	ne diše sam
bez konvulzija	konvulzije	prolongirane konvulzije



Slika 3
Slobodni radikali kisika prouzrokuju apoptozu direktnim i indirektnim putem preko depolarizacije membrane mitohondrija (3). NF- κ B, nuklearni faktor κ B; Bcl-2, antiapoptotična familija proteina.

Figure 3
Free oxygen radicals cause apoptosis by direct and indirect pathway through depolarization of mitochondrium membrane (3). NF- κ B, nuclear factor κ B; Bcl-2, antiapoptotic family of proteins.

tipična je povećana ehogenost u različitim područjima: kod novorođenčadi rođene na vrijeme difuzno u bijeloj supstanciji ispod moždane kore, a kod nedonoščadi uzduž moždanih ventrikla. Prognostički su važni intenzitet ehogenosti i trajanje više od 14 dana (17). Pored slikovnog prikaza Dopplerom mjerimo brzinu protoka krvi kroz veće arterije mozga. Prognostički loš je vrlo nizak rezistentni indeks (sistolička-dijastolička brzina / sistoličkoj ispod 0,55) a isto tako i visok rezistentni indeks ($>0,85$), koji znači paralizu moždanih žila (18, 19).

Komputerska tomografija (CT) počela se upotrebljavati kod HIE novorođenčeta u početku osamdesetih godina prošlog stoljeća (20). Ustanovljeno je, da opsežna hipodenzna područja u sivoj i bijeloj supstanciji mozga predstavljaju lošu prognozu. CT služi i za bolje prikazivanje okcipitalnog područja nego ultrazvuk. Njime se služimo kod sumnje na okcipitalno krvarenje hipoksičnog novorođenčeta, koje ima vrlo dramatičnu kliničku sliku, koja zahtjeva dužu umjetnu ventilaciju ali je kasniji psihosomatski razvoj normalan.

Slikanje mozga magnetskom rezonancijom pokazuje edem mozga, ojačane signale moždanog korteksa, difuzno gubljenje diferencijacije između sive i bijele supstancije i gubljenje signala u stražnjem dijelu kapsule interne (21). Nedavno uspoređivanje ultrazvuka, CT-a i MR slikanja pokazalo je da su osjetljivost i skladnost između radiologa bolji kod MR I CT nego kod ultrazvuka (22).

Magnetskorezonantna spektroskopija (MRS) omogućuje ocjenu intracelularnog pH, gomilanje laktata, kreatina i glutamata (^1H) i praćenje koncentracije visokoenergetskih fosfata (^3P) (23). Novije sofisticirane tehnike MR kao na primjer kvantitativna morfometrijska MR i diffusion-weighted MR, omogućuju praćenje patofizioloških mehanizama HIE i njezinog učinka na kasniji razvoj mozga (24). Metoda MRS upotrebljava se u glavnom u svrhe istraživanja, rjeđe u kliničkom radu. Isto tako metoda NIROS (near infrared oxygen spectroscopy - spektroskopija svijetlom blizu infracrvenom) kojom dobivamo podatke o protoku krvi kroz mozak i procesu oksidacionog lanca ostaje više u eksperimentalnoj upotrebi (25).

Između elektrofizioloških metoda najdulje je poznat klasični EEG (26). Već Sarnat i Sarnat su u 1976. godini uspoređivali kliničke znakove HIE s promjenama u EEG. Klasični EEG zahtjeva kompliciranu aparaturu sa više kanala i specijalističku neurološku interpretaciju. U posljednjih deset godina kod HIE sve se više upotrebljava kontinuirani EEG sa integriranom amplitudom, koja se radi jednostavnim aparatom cerebral function monitor (CFM- firme Lectromed) u jedinici intenzivne terapije. Više autora je ustanovilo da se može pomoću CFM ustanoviti stupanj HIE već između 3-6 sati nakon porođaja što je veoma važno za početak novijih terapija, na primjer hipotermije (27-30). Uspoređivanje klasičnog EEG kod teške HIE pokazalo je dobre rezultate tako u stranoj literaturi kako i po našim iskustvima (31, 32). Bolju prognostičku vrijednost od klasičnog EEG imaju slušni, vidni i somatosenzorni evocirani potencijali ali obično zahtijevaju transport novorođenčeta u EEG laboratorij (33, 34).

U istraživanju metabolizma mozga kod HIE upotrebljava se i termodinamička metoda, kojom se ustanovilo da je razlika između temperature mozga i periferne temperature kod HIE manja nego normalno (35). Upotrebljiva je i kod različitih načina hipotermije.

Između biokemijskih markera hipoksije najviše je studija pravljenih laktatom, koji se gomila u stanicama zbog glikolize kod hipoksije i hipoksantinom, koji nastaje raspadanjem ATP-a (36, 37). Mada su pronađene korelacije između stepena hipoksije i koncentracija oba markera, prognostička vrijednost za daljnji psihomotorni razvoj je bila loša. Pored jednokratnog mjerenja u novije vrijeme moguće je praćenje koncentracija markera hipoksije metodom mikrodijalize, koja omogućava praćenje promjena kroz duže vrijeme (38). Isto tako već spomenutom MRS može se pratiti koncentracije laktata kroz duže vrijeme.

Među enzimima, koji se oslobađaju u toku hipoksije u mozgu i mogu se mjeriti u likvoru, najviše su studirali LDH sa izoenzimima, kreatin kinazu (naročito za mozak specifični izoenzim

Tablica 3.
Sistemske komplikacije asfiksije kod porođaja.

Table 3
Delivery asphyxia complications.

Organ / Komplikacija
Pluća apnoea šokovna pluća plućno krvarenje
Cirkulacija smetnje ritma otkazivanje srca insuficijencija trikuspidnog zaliska perzistentna plućna hipertenzija
Urotrakt otkazivanje bubrega sindrom asfiktične mokraćnog mjehura
Gastrointestinalni trakt nekrotizantni enterokolitis otkazivanje jetre
Endokrini sastav krvarenje u nadbubrežnu žlijezdu otkazivanje pankreasa hipoparatiroidizam sindrom inappropriate sekrecije ADH
Krv diseminirana intravaskularna koagulacija
Potkožje nekroza potkožnog masnog tkiva

CK-BB), i adenilat kinazu (AK) (39). Koncentracije tih enzima isto su bile u korelaciji sa kliničkom slikom, ali je prognostičku vrijednost za daljnji neurološki razvoj nađena samo kod CK-BB u likvoru: kod praćenja u starosti jedne godine sva su novorođenčad sa prisutnom CK-BB u likvoru imala srednju ili tešku leziju mozga, isto tako je polovina umrlih od HIE imalo prisutno CK-BB u likvoru (10). Neke kasnije studije CK-BB u likvoru nisu potvrdile prognostičke vrijednosti CK-BB u likvoru, ali su rađene manje specifičnom radioizotopnom metodom (40). Pored enzima u likvoru kod HIE pronađena je i povećana koncentracija monoaminskih neurotransmitera noradrenalina i dopamina, glutamata i neuron specifične enolaze (NSE), sastavine oštećenih živčanih stanica, kao na primjer glijalna fibrilarna kiselina bjelančevina i bjelančevina S-100 koja se nalazi u stanicama glije i Schwannovim stanicama (41-44). U kliničkim studijama HIE najviše se mjeri

NSE i S100 protein u likvoru i serumu, S100 protein pa i u urinu (45, 46).

LJEČENJE HIE

Sve više ima dokaza, da već u toku primarne reanimacije ventilacija zrakom umjesto 100% kisikom prouzrokuje manji oksidativni stres i klinički vodi do ranije pojave spontanog disanja (47, 48). Pretpostavlja se da bi manja koncentracija slobodnih radikala prouzrokovala i manje oštećenje drugih vitalnih organa. Mjerenje koncentracija hipoksantina u mozgu reanimiranih životinja isto su pokazala veću koncentraciju hipoksantina kod upotrebe 100% kisika, što znači veću smetnju energetskog metabolizma, dok je u isto vrijeme bila mikrocirkulacija pošteđena više nego 21% kisikom (49).

U liječenju HIE najvažnija je potpora vitalnih funkcija u jedinici za intenzivnu terapiju koja sprječava sekundarnu leziju mozga zbog otkazivanja vitalnih funkcija. Većinu novorođenčadi sa umjerenom teškom i teškom HIE potrebno je umjetno ventilirati, ali je potrebno uzdržavanje parcijalnog tlaka CO₂ u arterijskoj krvi oko normalne razine (50). Izbjegavati je potrebno hipokapniju, zbog opasnosti dodatne ishemije mozga zbog vazokonstrukcije. Arterijski tlak uzdržava se u normalnom području a hidracija isto u niskom normalnom opsegu. Novorođenčad sa HIE njegujemo u položaju koji omogućava dobru vensku drenažu (elevacija glave do 30°, srednji položaj), aspiracija dišnih putova mora biti kratka. Održavamo normoglikemiju, ravnotežu elektrolita i osmolarnost. Pratimo testove koagulacije. Naročito važno je održavanje normoglikemije, jer kod HIE kako hipo- tako i hiperglikemija pogoršavaju leziju mozga. Hiperglikemija je učestala naročito kod teške lezije mozga i korelira koncentracijom laktata u likvoru i vjerojatno povećava edem mozga (51).

Između lijekova upotrebljavanih kod HIE u kliničkim studijama među prvima su bili antagonisti kalcija (nikardipin). Pošto je dolazilo do arterijske hipertenzije šira klinička upotreba nije bila moguća (52). Studije barbiturata kod HIE davale su

kontroverzne rezultate: dok liječenje tiopentalom nije imalo utjecaja na kasniji neurološki morbiditet, u jednoj kasnijoj studiji velike doze fenobarbitala (40 mg/kg) odmah nakon rođenja veoma su popravile neurološko stanje i kasniji razvoj djece nakon asfiksije. U drugoj studiji pak rano davanje fenobarbitona nakon asfiksije povećalo je i morbiditet i mortalitet liječene djece (53, 54). Kod HIE upotreba lazaroida (21-aminosteroid-tirilazad, Freedox) nije bila od velike koristi (55). Unatoč dobrim preliminarnim rezultatima liječenje magnezijevim sulfatom (koji djeluje kao antagonist glutamatnih receptora), nije dalo povoljnih rezultata u većim studijama (56, 57). Isto tako nisu zabilježili kod asfiktične novorođenčadi promjena u električkoj aktivnosti na CFM-u nakon davanja magnezijevog sulfata (58). Tek nedavna klinička studija blokatora ksantin oksidaze alopurinola dala je relativno povoljne rezultate (59), mada su brojne eksperimentalne studije prije toga pokazivale povoljni učinak kako alopurinola tako i drugih blokatora slobodnih radikala indocida i deferoksamina na smanjenje postasfiktične lezije mozga (60).

Pored spomenutih lijekova u eksperimentalnoj fazi nalazi se upotreba eritropoetina kod HIE, koji snižava toksičnost glutamata, inducira stvaranje antiapoptotičkih faktora, smanjuje upalu, smanjuje ozlijede zbog NO i djeluje kao antioksidans (61).

Novo područje je i upotreba selektivnog inhibitora NO sintaze 2-iminobiotina 24 sata nakon perinatalne hipoksije (62). Njegovom upotrebom našli su poboljšanje energijskog statusa, smanjenje vazogenog edema mozga, smanjenje aktivnosti kaspaze-3 i postotka apoptotičnih stanica i održanje faktora rasta IGF-1.

Najviše se očekuje od rane upotrebe blage ili umjerene hipotermije cijelog tijela sa istovremenim hlađenjem glave ili bez njega. Nakon dijagnoze HIE upotrebom cerebralnog funkcijskog monitora, unutar 6 sati nakon rođenja snizi se tjelesna temperatura do 33,5-35°C upotrebom omotača za hlađenje i održava tako 48-72 sata. Kod hipotermije nadzire se glikemija, koagulacija, tlak, EKG i arterijski

plinovi. Nekoliko studija je pokazalo da umjerena hipotermija nema opasnih nuspojava, ali je tek jedna preliminarna studija pokazala mogući pozitivni rezultat liječenja hipotermijom (63, 66, 67). Zbog toga kod HIE zasad još se ne preporučuje rutinska upotreba rane hipotermije, ali se skoro očekuju rezultati multicentričkih studija o neurološkom razvoju djece liječene hipotermijom koji će možda promijeniti taj stav (68). Sigurno je za sada veoma važno sprječavanje hipertermije kod novorođenčadi sa HIE.

ZAKLJUČAK

Unatoč boljim dijagnostičkim metodama za HIE i boljem poznavanju patofiziologije rezultati liječenja nisu dobri. Zasad preostaje održavanje vitalnih funkcija u normalnom stanju, uključujući normotermiju. Zbog toga sva novorođenčad sa umjereno teškom i teškom HIE mora se liječiti u jedinici za intenzivnu terapiju. Mnogo se očekuje od rezultata studija rane hipotermije i nekih novijih lijekova.

LITERATURA

- Fellman V, Raivio KO. Reperfusion injury as the mechanism of brain damage after perinatal asphyxia. *Pediatr Res* 1997; 41: 599-606.
- Derganc M, Primožič J. Hipoksično-ishemijska encefalopatija pri otoku: patofiziologija in zdravljenje. In: Kržišnik C. ed. *Izbrana poglavja iz pediatrije*. Medicinska fakulteta univerze v Ljubljani. Ljubljana: Klinični center, 1993: 41-55.
- Saugstad OD. Resuscitation of the asphyctic newborn infant: new insight into new therapeutic possibilities. *Biol Neonate* 2001; 79: 258-60.
- Kochanek PM, Clark RSB et al. Biochemical, cellular, and molecular mechanisms in the evolution of secondary damage after severe traumatic brain injury in infants and children: lessons learned from the bedside. *Pediatr Crit Care Med* 2000; 1: 4-19.
- Savman K, Blennow M, Gustafson K, Tarkowski E, Hagberg H. Cytokine response in cerebrospinal fluid after birth asphyxia. *Pediatr Res* 1998; 43: 746-51.
- Johnson MV, trescher WH, Ishida A, Nakajima W. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatr Res* 2001; 49: 735-41.
- Thornberg E, Thiringer K, Odeback A, Milsom I. Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population. *Acta Paediatr* 1995; 84: 927-32.
- Verdenik I, Pajntar M. *Perinatologia Slovenica* 1995. Služba za raziskovalno delo, ginekološka klinika, Ljubljana: 32.
- Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics* 1981; 68: 36-44.
- Derganc M. Zbirno poročilo o opravljenem raziskovalnem delu na programskem sklopu URP za obdobje 1988-92. Ljubljana 1993.
- Kjellmer I. Prenatal and intrapartum asphyxia. In: Levene MI, Bennett MJ, Punt J eds. *Fetal and neonatal neurology and neurosurgery*. New York: Churchill Livingstone 1988: 357-69.
- Ruth VJ, Raivio KO. Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. *BMJ* 1988; 297: 24-7.
- Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33: 396-706.
- Levene MI, Sands C, Grindulis H Moore J. Comparison of two methods for prediction of outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1986; I: 67-8.
- Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD, Malan AF. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* 1997; 86: 757-61.
- Martin Amiel A, Garcia Alix A, Cabanas FGF, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr* 1995; 127: 786-93.
- Babcock DS, Ball W. Postasphyxial encephalopathy in full term infants. *Radiology* 1983; 148: 417-23.
- Babnik J. Hipoksično ishemijska poškodba možganov-neonatalni ultrazvočni pregled. *Zdrav Vestn* 1992; 61: 603-9.
- Eken P, Toet MC, Groenendaal F, De Vries LJ. Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Dis Child* 1995; 7: 75-80.
- Fitzhardinge PM, Flodmark O, Fitz CR, Ashby S. The prognostic value of computed tomography as an adjunct to assessment of the term infant with postasphyxial encephalopathy. *J Pediatr* 1981; 99: 777-81.
- Rutherford MA, Pennock JM, Schwieso JE, Cowan FM, Dubowitz LMS. Hypoxic ischaemic encephalopathy: early magnetic resonance imaging findings and their evolution. *Neuropediatrics* 1995; 26: 183-91.
- Blankenberg FG, Norbash AM, Lane B, Stevenson DK, Bracci PM, Enzmann DR. Neonatal intracranial ischemia and hemorrhage: diagnosis with US, CT, and MR imaging. *Radiology* 1996; 199: 253-9.
- Martin E, Buchli R, Ritter S et al. Diagnostic and prognostic value of cerebral 31P magnetic resonance spectroscopy in neonates with perinatal asphyxia. *Pediatr Res* 1996; 40: 749-58.
- Huppi PS. Advances in postnatal imaging: relevance to pathogenesis and treatment of brain injury. *Clin Perinatol* 2002; 29: 827-56.
- Wyatt JS, Edwards AD, Azzopardi D, Reynolds EOR. Magnetic resonance and near infrared spectroscopy for investigation of perinatal hypoxic-ischemic injury. *Arch Dis Child* 1989; 64: 953-63.
- D'Allest AM, Andre M, Radvanyi-Bouvet MF. The contribution of encephalogram in the diagnosis and prognosis of perinatal asphyxia in the term newborn. *Arch Pediatr* 1996; 3: 254-6.
- Hellström-Westas L. Comparison between tape-recorded and amplitude-integrated EEG monitoring in sick newborn infants. *Acta Paediatr Scand* 1992; 81:812-9.
- Hellström-Westas L, Rosen I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recording on outcome after birth asphyxia in full term infants. *Arch Dis Child* 1995; 72: 34-38.
- Toet MC, Hellström-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS. Amplitude integrated EEG at 3 and 6 hours after birth in fullterm neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Arch Dis Child* 1999; 81: 19-23.
- Al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics* 1999; 103: 1263-71.
- Toet MC, Meij W, de Vries LS, Cuno SPM, van Huffelen KC. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (Cerebral Function Monitor) and standard electroencephalogram in neonates. *Pediatrics* 2002; 109: 772-9.
- Osredkar D, Paro Panjan D, Derganc M, Neubauer D. Primerjava med amplitudno povprečenim elektroencefalogramom in standardnim encefalogramom pri novorojenčkih. *Slov Pediatr* 2002; 2-3: 56-8.
- Scalais E, Francois A, Nuttin C. The diagnostic and prognostic significance of evoked potentials in brain hypoxia of the newborn. *Arch Pediatr* 1996; 251-3.
- Ekert PG, Keenan NK, Whyte HE, Boulton J, Taylor MJ. Visual evoked potentials for prediction of neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Biol Neonate* 1997; 148-55.
- Simbruner G, Nanz S, Fleischaker E, Derganc M. Brain temperature discriminates neonates with damaged, hypoperfused and normal brains. *Am J Perinat* 1994; 11: 137-43.
- Derganc M, Neubauer D, Vreča I, Zupančič Ž, Grosek Š. Biochemical markers of neonatal brain injury. In: Gennser G, Maršal K, Svenningsen N, Lindstrom K. eds. *Fetal and*

- neonatal physiologic measurements III. Malmö: Flenhags, 1989: 523-6.
37. Derganc M, Prezelj M, Vreča I, Grosek Š, Neubauer D, Frelj J, Zupančič Ž. Hipoksantin u likvoru novorođenčadi kod hipoksije mozga i hidrocefalusa. In: Lavrič et al. Eds. 3. Jugoslovenski kongres perinatalne medicine: Zbornik radova. Ljubljana: Udruženje za perinatalnu medicinu Jugoslavije, 1990; 180-83.
 38. Nakajima W, Ishida A, Takada G. Anoxic and hypoxic immature rat model for measurement of monoamine using in vivo microdialysis. Brain Res Brain Res Protoc 1999; 3: 252-6.
 39. Vreča I, Derganc M, Grosek Š. Adenylate kinase activity in the cerebrospinal fluid of hypoxic newborns. Clin Biochem 1989; 22: 135-9.
 40. Talvik T, Haldre S, Soot A, Hamarik M, Piirso A, Mikelsaar AV. Creatine kinase isoenzyme BB concentrations in cerebrospinal fluid in asphyxiated preterm neonates. Acta Paediatr 1995; 84: 1183-7.
 41. Blennow M, Zeman J, Dahlin I, Lagercrantz H. Monoamine neurotransmitters and metabolites in the cerebrospinal fluid following perinatal asphyxia. Biol Neonate 1995; 67: 407-13.
 42. Thornberg E, Thiringer K, Hagberg H, Kjellmer I. Neuron specific enolase in asphyxiated newborns. Association with encephalopathy and cerebral function monitor trace. Arch Dis Child 1995; 72: 39-42.
 43. Blennow M, Hagberg H, Rosengren L. Glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid: a possible indicator of prognosis in full-term asphyxiated newborn infants? Pediatr Res 1995; 37: 260-4.
 44. Nagydmán N, Koemen W, Ko HK, Mueller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. Pediatr Res 2001; 49: 502-6.
 45. Thorngren-Jerneck K, Alling C, Herbst A, Amer-Wahlin I, Marsal K. S100 protein in serum as a prognostic marker for cerebral injury in term newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy. Pediatr Res 2003; E-pub ahead of print.
 46. Gazzolo D, Marinoni E et al. Urinary S100 B protein measurements: a tool for the early identification of hypoxic ischemic encephalopathy in asphyxiated full-term infants. Crit Care Med 2004; 32: 131-6.
 47. Vento M, Asensi M, Sastre J, Garcia-Sala F, Pallardo FV, Vina J. Resuscitation with room air instead of oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term newborns. Pediatrics 2001; 107: 642-7.
 48. Saugstad OD, Rootwelt A, Aalen O and the RESAIR 2 Group. Resuscitation of asphyxiated newborns with room air or oxygen an international controlled study. Pediatrics 1998; 102: 1.
 49. Solas AB, Kalous P, Saugstad OD. Reoxygenation with 100% or 21% oxygen after cerebral hypoxemia-ischemia-hypercapnia in newborn piglets. Biol Neonate 2004; 5: 105-11.
 50. Vanucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 1997; 100: 1004-14.
 51. Derganc M, Frelj J, Vreča I, Grosek Š, Neubauer D, Košmelj K. Is high cerebrospinal fluid glucose harmful in hypoxic newborns. 1st World Congress of Pediatric Intensive Care. Abstract Book. Baltimore, USA 1992; 25.
 52. Levene MI, Gibson NA, Fenton AC, Papathoma E, Barnett D. The use of calcium-channel blocker, nicardipine, for severely asphyxiated newborn infants. Dev Med Child Neurol 1990; 32: 567-74.
 53. Hall RT, Hall FK, Daily DK. High dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with three year follow up. J Pediatr 1998; 132:345-8.
 54. Ajayi OA, Oyaniyi OT, Chike-Obi UD. Adverse effects of early phenobarbital administration in term newborns with perinatal asphyxia. Trop Med Int Health 1998; 3: 592-5.
 55. Fleishaker JC, Pter GR, Cathcart KS, Steenwyk RC. Evaluation of the pharmacokinetic and tolerability of tirilazad mesylate, a 21-aminosteroid free radical scavenger:multidose administration. J Clin Pharmacol 1993; 33: 182-90.
 56. Levene MI, Blennow M, Whitelaw A, Hanko E, Fellman V, Hartley R. Acute effects of magnesium sulphate in infants with birth asphyxia. Arch Dis Child 1995; 73: 174-7.
 57. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulphate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants. Pediatrics 1995; 95: 263-9.
 58. Groenendaal F, Rademaker CM, Toet MC, de Vries LS. Effects of magnesium sulphate on amplitude integrated continuous EEG in asphyxiated neonates. Acta Paediatr 2002; 91: 1073-7.
 59. Van Bel F, Shadid M, Dorrepaal CA, Fontyn J, Monteiro L, VandenBor M, Berger HM. Effects of allopurinol on postasphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics and electrical brain activity. Pediatrics 1998; 100: 185-95.
 60. Shadid M, Moison R, Steendijk P, Hiltermann L, Berger HM, Van Bel F. The effect of antioxidative combination therapy on post-hypoxic-ischemic perfusion, metabolism and electrical activity of the newborn brain. Pediatr Res 1998; 44: 119-24.
 61. Juul S. Erythropoietin in the central nervous system and its use to prevent hypoxic ischemic brain damage. Acta Paediatr Suppl 2002; 91: 36-42.
 62. Peeters Scholte C, Koster J et al. Neuroprotection by selective nitric oxide synthase inhibition at 24h after perinatal hypoxia-ischemia. Stroke 2002; 33: 2304-10.
 63. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia. A safety study. Pediatrics 1998; 102: 885-92.
 64. Azzopardi D, Robertson NJ, Cowan FM, Rutherford MA, Rampling M, Edwards AD. Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. Pediatrics 2000; 106: 684-94.
 65. Simbruner G, Haberl C, Harrison V, Linley L, Willeitner AE. Induced brain hypothermia in asphyxiated human newborn infants: a retrospective chart analysis of physiological and adverse effects. Intensive Care Med 1999; 25: 1111-7.
 66. Battin MR, Penrice J, Gunn TR, Gunn JA. Treatment of term infants with head cooling and mild systemic hypothermia (35.0°C and 34.5°C) after perinatal asphyxia. Pediatrics 2003; 111: 244-51.
 67. Battin MR, Dezoete JA, Gluckman PD, Gunn TR, Gunn AJ. Neurodevelopmental outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia. Pediatrics 2001; 107: 480-4.
 68. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD003311.

Summary

HYPOXIC-ISCHAEMIC ENCEPHALOPATHY OF THE NEONATE

M. Derganc

In the paper we describe the pathophysiology, incidence, diagnostic methods (clinical, biochemical, imaging, electrophysiological methods and MRSpectroscopy) and new methods of treatment. Among new diagnostic methods the

continuous amplitude integrated EEG makes possible the determination of the severity of HIE in the first 3-6h after birth. In the treatment of HIE promising preliminary results have been published with mild to moderate early head and whole body hypothermia. The final results of several multicentric studies are pending in 2004.

Descriptors: CEREBRAL HYPOXIA, ISCHAEMIA, NEWBORN, PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS, THERAPY