

## PERINATALNI MOŽDANI UDAR - NAJČEŠĆI UZROK UNILATERALNE CEREBRALNE PARALIZE

VLASTA ĐURANOVIĆ<sup>1</sup>, VLATKA MEJAŠKI BOŠNJAK<sup>1</sup>, JASNA LENIČEK KRLEŽA<sup>2</sup>, GORAN ROIĆ<sup>3</sup>, LUCIJA LUJIĆ<sup>1</sup>, IVANA ĐAKOVIĆ<sup>1</sup>

*Perinatalni ishemijski moždani udar jedan je od vodećih uzroka unilateralne spastične cerebralne paralize i drugi najčešći uzrok novorođenačkih konvulzija. Češći je kod terminske djece. Prevalencija moždanog udara je oko 1:4000 živorođene terminske novorođenčadi, a incidencija 0,02-0,03%. Tijekom ishemijskog moždanog udara u 88% slučajeva dolazi do fokalne infarkcije tkiva. Najčešće mjesto infarkta je srednja moždana arterija. U novorođenačkom razdoblju često se klinički očituje nespecifičnim simptomima, a tijekom dojenačkog razdoblja i djetinjstva, većina te djece razvije tvrdokornu epilepsiju, poremećaj u razvoju govora, različit stupanj mentalne retardacije i unilateralnu cerebralnu paralizu, iako su opisani i rijetki slučajevi s dobrim ishodom. Neuromotorni ishod ovisi o lokalizaciji, veličini i vaskularnoj distribuciji oštećenja, odnosno zahvaćenosti kapsule interne, te vremenu pojave neuromotorne asimetrije. Ukoliko je ishemijom zahvaćen stražnji krak kapsule interne oštećenje će biti teže u odnosu na oštećenje prednjeg kraka. Ako je oštećenje uz to zahvatilo i moždanu hemisferu, te bazalne ganglije, dakle, primarne motorne i senzorne putove, ishod će zasigurno rezultirati hemiparezom, tj. unilateralnom cerebralnom paralizom. Stoga je oštećenje kapsule interne, registrirano magnetskom rezonancijom mozga u novorođenačkom razdoblju, dobar prediktor neuromotornog ishoda djece s moždanim infarktom. Ishod je nepovoljniji što se simptomi hemipareze ranije jave, a kod mnoge djece dodatno je kompliciran pridruženim problemima kao što su mentalna retardacija, epilepsija i poremećaj u razvoju govora.*

Deskriptori: PERINATALNI ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR, NEUROMOTORNI ISHOD, UNILATERALNA CEREBRALNA PARALIZA

### Skrćenice:

MCA - srednja moždana arterija; EEG - elektroencefalogram; TNF - tumor nekrotizirajući faktor; NMDA - N-metil-D-aspartat; UZV - ultrazvuk; TCCD - transkranijalni obojeni dopler; MR - magnetska rezonancija; CP - cerebralna paraliza; G-MCA - glavna grana srednje moždane arterije; K-MCA - kortikalna grana srednje moždane arterije; LS-MCA - lentikulostrijatalne grane srednje moždane arterije; PCA - stražnja moždana arterija; R-MCA/PCA - rubna zona između srednje i stražnje moždane arterije

### Uvod

Perinatalni ishemijski moždani udar jedan je od vodećih uzroka unilateralne spastične cerebralne paralize i drugi naj-

češći uzrok novorođenačkih konvulzija (1-8). Prevalencija moždanog udara je oko 1:4000 živorođene terminske novorođenčadi, a incidencija 0,02-0,03% (1-4, 9). Češći je kod terminske djece (8, 10-12). Tijekom ishemijskog moždanog udara u 88% slučajeva dolazi do fokalne infarkcije tkiva. Najčešće mjesto infarkta je srednja moždana arterija (MCA) - češće lijeva (u 63%-75% slučajeva), desna je zahvaćena u oko 20% slučajeva, obje u 12% slučajeva, rjeđe su zahvaćene stražnja ili prednja moždana arterija, najrjeđe arterije vertebrobasilarnog sliva (1-4, 7, 12-14).

Infarktom mogu biti zahvaćene različite grane srednje moždane arterije: cijela glavna grana MCA, kortikalne grane, jedna ili više lentikulostrijatalnih grana ili rubna područja opskrbe između srednje i prednje, te srednje i stražnje moždane arterije (1, 2, 8, 9, 14). Fokalna ishemijska oštećenja u novorođenačkom razdoblju često se klinički očituju nespecifičnim simptomima kao

što su pospanost, stenanje ili promjena tonusa, apnea, bradikardija i konvulzije sa žarišnim promjenama u elektroencefalogramu (EEG) (1, 12-14). Tijekom dojenačkog razdoblja i djetinjstva, većina te djece razvije tvrdokornu epilepsiju, poremećaj u razvoju govora, različit stupanj mentalne retardacije i unilateralnu cerebralnu paralizu (1, 2, 4, 5, 9-14). Međutim, opisani su i rijetki slučajevi s dobrim ishodom (15).

### Etiologija perinatalnog ishemijskog moždanog udara

Moždani infarkt uzrokovan je okluzijom glavnih moždanih arterija. Okluzija je najčešće posljedica tromboze, embolije ili intrauterinog poremećaja u razvoju krvne žile (hipoplazija) (1, 2, 12, 13). Čimbenici koji povećavaju predispoziciju za okluziju u perinatalnom razdoblju su: prirodene srčane greške, policitemija, trauma, perinatalna infekcija i asfiksija, majčina hipotenzija, hipertenzija,

eklampsijska, infekcije, chorioamnionitis, te intrauterini zastoj rasta i "in vitro fertilizacija" (18-21). Oko 60% djece s kongenitalnom hemiplegijom nema nikakve perinatalne rizične faktore, što znači da je inzult kod njih nastupio prenatalno (11). Arterijska okluzija može biti izazvana embolusom ili trombom. Izvori embolusa su: dijelovi placente, trombi iz involuiranih fetalnih krvnih žila, umbilikalne vene ili ductus arteriosus, te trombi ili kapljice zraka nakon kateterizacije krvnih žila (7, 22). Embolusi iz venske cirkulacije dolaze preko otvorenog foramena ovale. U novorođenačkoj dobi moždani embolusi češće zahvaćaju lijevu hemisferu vjerojatno zbog izravnog puta iz arterije subklavije u lijevu zajedničku karotidnu, pa u lijevu srednju moždanu arteriju. Dodatno tome pogoduje i desno-lijevi shunt kroz otvoreni ductus arteriosus Botalli (7, 23, 24).

Tromboza nastaje tijekom bakterijskog meningitisa, pri čemu dolazi do sinteze i sekrecije citokina, posebno tumor nekrotizirajućeg faktora (TNF) i interleukina IL1 iz astrocita. Citokini adheriraju leukocite uz endotelne stanice s posljedičnim vaskulitisom, ventrikulitisom i arahnoiditisom. Uz to se aktiviraju fosfolipaze A2 i arahidonska kiselina, koja stimulira stvaranje slobodnih kisikovih radikala, trombocitni aktivirajući faktor, prostaglandine, tromboksan i leukotrijene. Interakcija svih čimbenika uz edem stjenke dovodi do ishemije. Učestalost infarkta tijekom bakterijskog meningitisa je oko 30-50%. Diseminirana intravaskularna koagulacija udružena je sa sepsom ili smrću "in utero" jednog od blizanaca. Diseminirana intravaskularna koagulacija uz sepsu registrirana je u 2/3 novorođenčadi s moždanim ishemijskim infarktom (2, 5, 25). Hipernatremijska dehidracija i policitemija udružene su s moždanom ishemijom. Doplerska istraživanja kod novorođenčadi s hiperviskoznim sindromom pokazala su usporen moždani protok s nižim brzinama i visokim indeksom otpora (25, 26). Hiperkoagulabilna stanja uzrokuju i arterijsku i vensku trombozu kombinacijom vaskularnih i hipovolemijskih čimbenika. To su: nedostatak proteina C i S, deficit antitrombina III, zatim antifosfolipidni sindrom. Oko 25% umrlih fetusa majki

s antifosfolipidnim sindromom imalo je ishemijski infarkt. To je četvrti po učestalosti uzrok ishemijskog moždanog udara kao posljedice hiperkoagulabilnih stanja. Peti uzrok je mutacija Faktora V Leiden, koji se još zove "rezistencija na aktivirani protein C". Kod te bolesti defektan je Faktor V, prokoagulantna molekula, koja se ne može inaktivirati aktiviranim proteinom C. Rezultat toga je ekscesna koagulacija, koja zahvaća i placentne krvne žile, te i na taj način može dovesti do moždane ishemije (7, 18, 25, 27, 28).

Vaskulopatija, vazospazam i vaskularna distorzija, potencijalni su uzroci intrauterine ishemije mozga. Ekstremna rotacija vrata pri porodu može uzrokovati poremećaj moždanog protoka u vertebrobasilarnom ili karotidnom slivu. Vertebrobasilarni sliv je naročito osjetljiv kod novorođenčadi zbog nedovoljno razvijenih ligamenata u gornjem dijelu kralježnice, poglavito u području atlanto-aksijalnih i atlanto-okcipitalnih zglobova. Hiperekstenzija glave uzrokuje inverziju atlasa kroz foramen magnum i oštećenje vertebranih arterija (25). Homocistinurija je autosomno recesivna bolest metabolizma kod koje bolesnici urinom luče homocitein/ disulfid uz povišene vrijednosti homocisteina u krvi. Homocistein uzrokuje deskvamaciju endotela krvnih žila koja aktivira trombocite, dolazi do njihove pojačane agregacije i okluzije krvne žile (2, 7, 18, 29). Prema Volpeu, kod oko 35% novorođenčadi s fokalnim ishemijskim oštećenjem mozga uzrok je bila intrapartalna asfiksija. Pretpostavlja se da asfiksija, koja stimulira simpatikus, uzrokuje vazokonstrikciju u prednjoj moždanoj cirkulaciji i fokalnu ishemijsku moždanu leziju u irigacijskom području srednje moždane arterije. Ta inervacija može biti asimetrična tijekom razvoja, što objašnjava unilateralne lezije nakon generaliziranog inzulta (25). Kod 15% fokalno - multifokalnih ishemijskih lezija mozga uzrok je trauma, meningitis, hipotenzija, kongenitalne srčane greške, te hiperkoagulabilna stanja, mitohondrijske i metaboličke bolesti (homocistinurija). Ostalih 55% perinatalnih moždanih infarkta nepoznate je etiologije, zbog čega se ti infarkti nazivaju "idiopatskim" (1, 2, 4, 25).

### Patofiziologija perinatalnog ishemijskog moždanog udara

Tijekom hipoksije - ishemije mozga, dolazi do hiperkapnije i acidoze koja uzrokuje porast arterijskog tlaka i vazodilataciju, koja je zaštitni mehanizam naročito u vitalnim regijama mozga kao što je moždano deblo. Paralelno s tim dolazi i do fetalne bradikardije, niskog srčanog "outputa" i hipoperfuzije mozga. O ravnoteži između protektivne vazodilatacije i ishemije mozga uzrokovane hipoperfuzijom ovisit će aktivnost moždane autoregulacije. Na porodu, postupcima reanimacije nastoje se normalizirati biološki i hemodinamski parametri i smanjiti poremećaji koji uzrokuju oštećenje moždane autoregulacije.

U slučaju da nakon reanimacije perzistira vazodilatacija tijekom prvih dana života, znači da je zbog jake acidoze došlo do nekroze moždanih stanica. Vazodilatacija odgovara moždanoj hiperemiji. Taj fenomen zove se "luksuzna perfuzija" i znak je vjerojatno ireverzibilnog oštećenja mozga (4, 12, 25, 30, 31). Pri ishemiji i reperfuziji dolazi do oslobađanja slobodnih kisikovih radikala i drugih kisikovih metabolita koji uzrokuju peroksidaciju bioloških makromolekula, oštećenje DNA i aktivaciju proapoptotskih gena. Ishemijska reperfuzija inducira lokalne upalne procese i citotoksični odgovor, aktivirajući leukocite i stimulirajući endotel krvnih žila na veću produkciju citokina - interleukina IL-1 i IL-6 i TNF (31). Citokini aktiviraju mikrogliju u prvim satima nakon inzulta i oslobađaju mnoge neurotoksične proizvode: agoniste ekscitacijskih aminokiselina, proteaze, dušikov oksid i slobodne radikale i povećavaju koncentraciju glutamata, jednog od najvažnijih ekscitatornih neurotransmitera koji se nakuplja u ekstracelularnom prostoru (25, 31).

Glutamat otvara kanale NMDA-receptora (N-metil-D-aspartat) uzrokujući ulazak kalcija (Ca<sup>++</sup>) u stanice neurona. Kalcij aktivira proteaze, endonukleaze i fosfolipaze koji hidroliziraju membranu fosfolipida i staničnih proteina i oštećuju jezgru stanica. Smanjuju stvaranje ATP-a, oslobađaju slobodne kisikove radikale i dušikov oksid koji djeluje toksično na neurone. Ulazak kalcija u hipoksične

neurone jedan je od najvažnijih mehanizama ireverzibilnog oštećenja mozga koji dovodi do stanične dezintegracije i smrti (25, 31). Uz nekrozu stanica kod hipoksično-ishemičnog oštećenja mozga dolazi i do smrti oligodendroglije, jer glutamat i citokini citotoksično djeluju na diferencirane oligodendrocite.

#### Dijagnostika perinatalnog ishemijskog moždanog udara

Ultrazvukom se može pratiti evolucija fokalno-multifokalnih oštećenja. U prvom tjednu nakon moždanog udara - u akutnoj fazi infarkta, registrira se pojačana ehogenost u vaskularnoj distribuciji odgovarajuće moždane arterije (slika 1), koja se tijekom slijedećih 6-12 tjedana postupno "razrjeđuje". Infarcirani parenhim mozga postaje "rahlji" i dolazi do formiranja cističnih šupljina koje najčešće ne komuniciraju s lateralnom komorom a ispunjene su septama (slika 2) (1, 2, 4, 12, 16, 25, 32). Ultrazvučni (UZV) nalaz hiperehogenosti i formiranja cisti, što predstavlja oštećenje parenhima mozga te dilatacija komora koja predstavlja moždanu atrofiju, u odličnoj su korelaciji s ishodom spastičnom cerebralnom paralizom i drugim neurološkim oštećenjima. Oko 60-90% djece s takvim UZV nalazom ima neurološke sekvele.

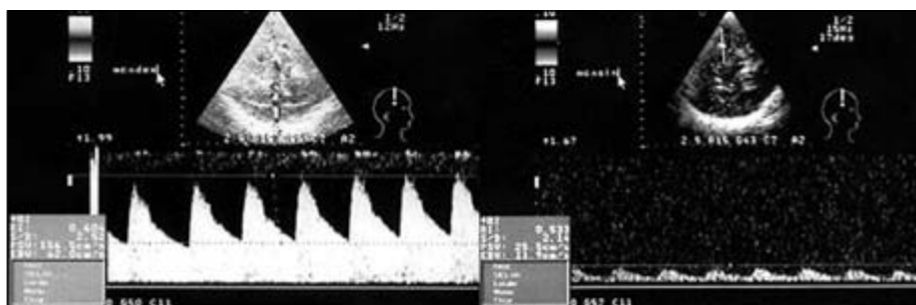
Prema literaturnim podacima i našem iskustvu, Transkranijски Color Duplex Doppler (TCCD) koristi u otkrivanju lezije (slika 3) i u određivanju vremena njenog nastanka i pravodobnom liječenju, ukoliko je "timing" pretrage dobar. Kod perinatalno nastalog moždanog udara, protok se pri rođenju ne bilježi na strani lezije, što znači da je udar nastupio akutno i da proces rekanalizacije još nije započeo. Ako je nastao prenatalno, doplerska će mjerenja pokazati niske brzine protoka na strani lezije, što znači da je proces rekanalizacije završio već "in utero" (4, 32, 33). Ultrazvučni i doplerski nalazi potvrđuju se magnetskom rezonancijom mozga (MR) (slika 4) u više tehnika ("perffusion", "diffusion" te u FLAIR tehnici), kao i magnetskom angiografijom, kojima se točno može odrediti mjesto, veličina lezije, vrijeme nastanka (prenatalno/perinatalno), kao i sposob-



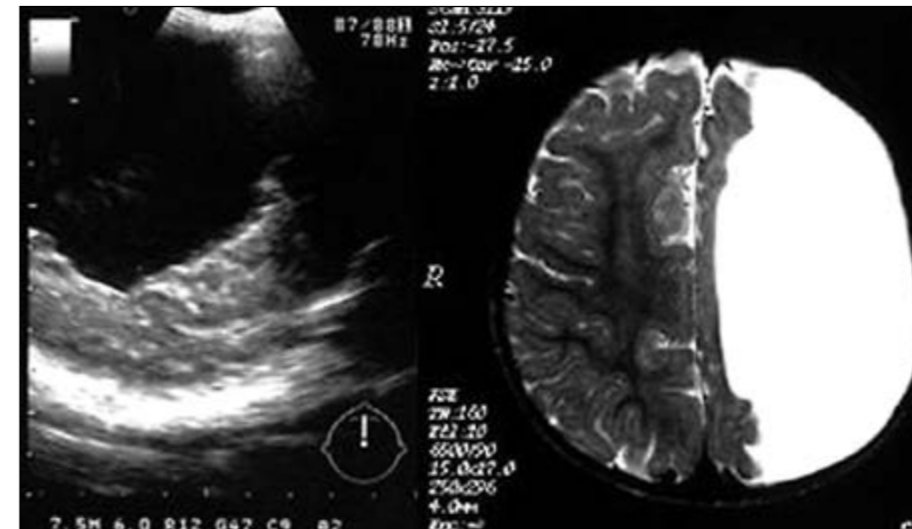
Slika 1.  
UZV nalaz (parasagitalni prikazi: a, b, c): I. stadij ishemijskog moždanog infarkta glavne grane srednje moždane arterije: hiperehogenost u irigacijskom području cijele glavne grane lijeve srednje moždane arterije (strelica); d) peti koronarni presjek, e. II. stadij ishemijskog moždanog infarkta glavne grane srednje moždane arterije: formiranje cisti unutar hiperehogenosti u irigacijskom području lijeve srednje moždane arterije (strelica)



Slika 2.  
UZV nalaz (a i b: II. parasagitalni presjek, c. I. parasagitalni presjek): II. stadij ishemijskog moždanog infarkta glavne grane srednje moždane arterije: velika porencefalična šupljina u irigacijskom području lijeve srednje moždane arterije (strelica)



Slika 3.  
TCCD nalaz (a: uredne sistoličke i dijastoličke brzine u desnoj srednjoj moždanoj arteriji; b: niže sistoličke i dijastoličke brzine u lijevoj srednjoj moždanoj arteriji - izrazito reducirani protok - hipoperfuzija u ishemijskom infarktu glavne grane lijeve srednje moždane arterije)



Slika 4.  
UZV nalazi: a: II. parasagitalni presjek na kojem se prikazuje velika porencefalična šupljina u irigacijskom području lijeve srednje moždane arterije; b: MR pregled (aksijalni presjek u T2 vremenu): velika porencefalična šupljina u irigacijskom području lijeve srednje moždane ishemijski infarkt lijeve srednje moždane arterije

nost obnavljanja, tj. oporavka ishemijske lezije (14, 34, 35).

#### Klinička slika perinatalnog ishemijskog moždanog udara

Fokalne ishemijske lezije mozga u novorođenačkom razdoblju klinički se očituju nekarakterističnim i jedva uočljivim simptomima, kao što su pospanost, stenanje, promjena tonusa, češće u smislu hipotonije, mljackanjem, promjenom tjelesne temperature, apneama i bradikardijom (1, 12, 13, 17, 33). Neki autori navode i konvulzije sa žarišnim promjenama u EEG-u (1, 5, 12, 13, 17, 23). Prema Volpe-u, konvulzije se javljaju u oko 10% djece s unilateralnim infarktom, a prema drugim autorima u oko 80-85% novorođenačadi (12, 13, 17, 25). Javljaju se najčešće već prvog dana, obično su fokalne s prelaskom i na suprotnu stranu kontralateralno od oštećenja (25). Motorički korelat unilateralnih fokalnih lezija je kontralateralna hemipareza. U novorođenačadi s perinatalnim moždanim infarktom hemipareza nije prisutna u ranoj fazi nakon ishemijske, osim kod masivnih hemisferalnih ishemijskih lezija. Kad je prisutna, hemipareza je obično diskretna i manifestira se najčešće kao blaga asimetrija spontanosti pokreta prstiju ili dubokih tetivnih refleksa (7, 8, 17).

Gornji ekstremiteti češće su zahvaćeni od donjih, a zahvaćenost lica podjednaka je težini zahvaćenosti ruke i ramena. To odgovara irigacijskom području srednje moždane arterije koja opskrbljuje dio mozga za usta, lice, rame, trup, pa tek onda područje za noge (3, 12, 13, 33). Prepoznavanje diskretne hemipareze u novorođenačadi vrlo je teško i zahtijeva pažljivu i dugotrajnu opservaciju, jer ona ne mora biti prisutna u svim fazama ciklusa budnost-spavanje. Većina autora se slaže s tim da su promjene tonusa, ponašanja i neurološka odstupanja u novorođenačkom razdoblju tranzitorna, a konvulzije ponekad diskretne, zbog čega često velike ishemijske lezije mozga ostaju neprepoznate u novorođenačkom razdoblju (4, 25). Možda je razlog tome prolazna obostrana projekcija kortikospinalnog puta koji kasnije iščezava i ostaje samo kontralateralna projekcija (36-39). Jednostrano oštećenje mozga nastalo u ranom perinatalnom razdoblju, u novorođenačkom i ranom dojenačkom razdoblju neće dati izrazite znakove neuromotorne asimetrije, vjerojatno zbog još uvijek siromašne arealne diferencijacije koja se javlja postnatalno (36, 37, 40).

Između 3. i 6. mjeseca života simptomi su još vrlo diskretni i mogu lako promaknuti. To su najčešće nespecifični znakovi kao: hipotonija, otvorena usta,

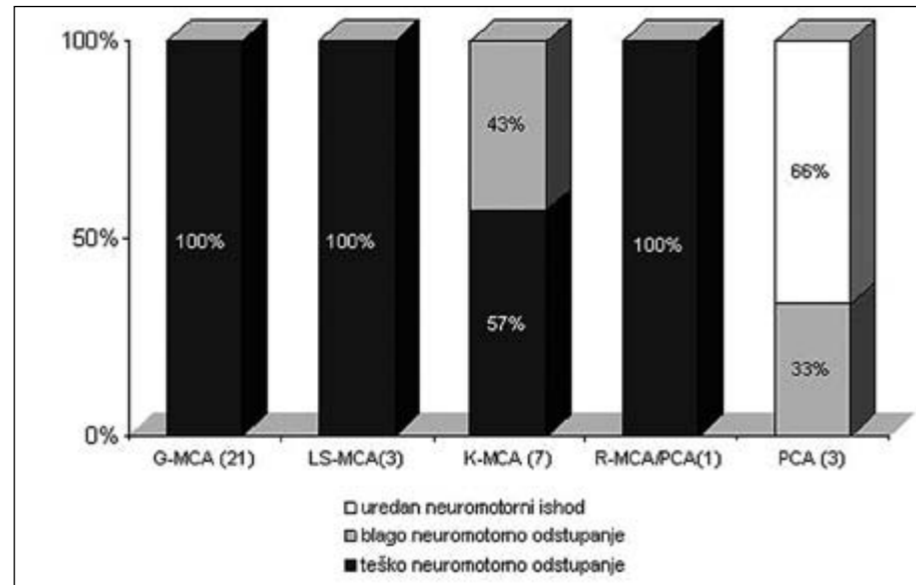
opistotonus, manja spontana aktivnost, zatvorene šake i nakon 3 mjeseci života, kasna pojava smješka ili dugotrajno prisutan asimetrični tonički vratni refleks (41). Prvi konzistentan patološki znak je asimetrija poplitealnih kutova i asimetričan položaj u vertikalnoj suspenziji. Između 6. i 9. mjeseca života registrira se asimetrija ruku i to u smislu rane lateralizacije funkcije šake. To se najprije manifestira asimetričnim "graspom" šake i oskudnijim pokretima prstiju, što je prema nekim autorima prediktor kasnije hemipareze, dok je dob pojave lateralizacije prediktivna za težinu hemipareze: što se ranije javi, prognoza je teža. Bode je registrirao promjene tonusa kod 62,5% novorođenačadi s perinatalnim moždanim infarktom, Hill kod 33%, a Couture - Veyrac kod 28% novorođenačadi (42-44). Prema našem istraživanju, 20% novorođenačadi imalo je poremećaj tonusa, a tijekom dojenačkog razdoblja kod svih je registrirano neuromotorno odstupanje. Većina djece (65,7%) imala je neuromotornu asimetriju - hemisindrom, koja je češće bila prisutna kod djece sa spastičnim sindromom (90%) nego u grupi s distonim sindromom (29%) (45).

S 12. mjeseci života, sva djeca s fokalnim ishemijskim infarktom, razviju jasnu asimetriju (6, 45, 46). Uzrok kasne pojave kliničkih znakova asimetrije, teško je objasniti. Većina oštećenja nastaje u korteksu i kortikospinalnom putu na porodu. Asimetrija motorike uočava se tek kad prethodno sinkroni pokreti postaju asinkroni i kad dijete sve više počne hvatati jednom rukom. To se može protumačiti time da postoje kortiko - subkortikalni mehanizmi koji kontroliraju funkciju šake i ruke u prvih 6 mjeseci života. Prolazni oblici motorne funkcije i ponašanja, vjerojatno su vezani za prolazne akumulacije velikih aferentnih putova, prisutnost "subplate zone" i prijelaznih oblika neurotransmitske organizacije s odgovarajućim kortikalnim električnim potencijalima. Ciljni, usmjereni, segmentni pokreti, vjerojatno su rezultat početnih neuronskih veza na kortiko - subkortikalnoj razini. U novorođenačkom razdoblju perzistiraju prolazni fetalni elementi koji odgovaraju prolaznim oblicima ponašanja. Strukturnom i neurokemijskom or-

ganizacijom u prvih 6-8 mjeseci života, ti prolazni oblici ponašanja i motorike se gube. Gubi se "subplate zona", urastaju aferentni putovi, mijenja se distribucija neurotransmitera i uređivanje neuronskih jedinica. Dijelovi pojedinih pokreta nestaju paralelno sa sazrijevanjem asocijativnog motornog i senzornog kortikalnog područja (36-38).

Djeca s hemiparezom, odnosno unilateralnom cerebralnom paralizom (CP) nakon fokalnog ishemijskog oštećenja mozga tipično imaju poremećenu spretnost šake zbog spasticiteta i sekundarnih mišićno - koštanih poremećaja koji su posljedica oštećene kortikospinalne kontrole pokreta prstiju. Kod svih je prisutan proksimalno - distalni gradijent funkcionalnog deficita koji se najizrazitije manifestira poremećenom spretnošću pokreta šake i prstiju, a manje lakta i ramena. Prisutan je i hemiparetski hod s asimetričnom duljinom koraka, abnormalnim mišićnim tonusom i ekvinusom stopala, što smo i mi registrirali i kod naših bolesnika (14, 45-47). Postojanje hemipareze ovisi o veličini i lokalizaciji irigacijskog područja zahvaćene arterije, odnosno o veličini oštećenja bijele tvari mozga, bazalnih ganglija i stražnjeg kraka kapsule interne. Ako je oštećenje zahvatilo samo kortikalne ili lentikulostrijatalne grane srednje moždane arterije, hemipareza se javlja u samo 10% djece (25). Ako je uz to zahvaćena i druga moždana hemisfera, čak samo dijelom, kontralateralna hemipareza će biti prisutna 100% (25). To je posljedica nesposobnosti oštećene suprotne moždane hemisfere da reaktivira inervaciju ipsilateralnog kortikospinalnog puta (48).

Djeca s obostranim oštećenjem mozga od kojih je manje na kontralateralnoj strani imaju puno teži oblik hemipareze. Pretpostavlja se da su neke od funkcija oštećenog korteksa preuzete iz drugih područja kontralateralne hemisfere, a bilateralno oštećenje inhibira takve kompenzatorne "take-over" funkcije. U istraživanju Mercuri i Barnett, sva oštećenja glavne grane srednje moždane arterije rezultirala su hemiparezom, dok su oštećenja kortikalnih grana uzrokovala hemiparezu i neuromotornu asimetriju kod 30% djece, motoričku nesprenost kod 15% djece, a uredan status kod 54%



Legenda: G-MCA: glavna grana srednje moždane arterije (MCA), LS-MCA: lentikulostrijatalne arterije MCA, K-MCA: kortikalne grane MCA; R-MCA/PCA: rubna zona između srednje i stražnje moždane arterije; PCA- stražnja moždana arterija

Slika 5.

Neuromotorni ishod djece u dobi 2 g. u odnosu na vaskularnu distribuciju oštećenja

djece (49). Neuromotorni ishod dakle, ovisi o zahvaćenosti kapsule interne. Ukoliko je zahvaćen njen stražnji krak oštećenje će biti teže u odnosu na oštećenje prednjeg kraka. Ako je oštećenje uz to zahvatilo i moždanu hemisferu, te bazalne ganglije, dakle, primarne motorne i senzorne putove, ishod će zasigurno rezultirati hemiparezom, tj. unilateralnom cerebralnom paralizom (11, 49). Stoga je, oštećenje kapsule interne, registrirano magnetskom rezonancijom mozga u novorođenačkom razdoblju, dobar prediktor neuromotornog ishoda djece s moždanim infarktom. I prema našem iskustvu, kod sve djece s oštećenjem glavne grane srednje moždane arterije bili su zahvaćeni: hemisfera, bazalni gangliji i stražnji krak kapsule interne, što je uzrokovalo razvoj unilateralne CP, dok su obostrana oštećenja uzrokovala razvoj bilateralne spastične cerebralne paralize (45).

Djeca s oštećenjem stražnje moždane arterije imala su ili uredan neuromotorni ishod ili blago neuromotorno odstupanje vjerojatno zato što su im i bazalni gangliji i kapsula interna bili intaktni (slika 5).

#### Ishod perinatalnog ishemijskog moždanog udara

Vaskularni poremećaji koji nastaju "in utero" ili u postnatalnom razdoblju imaju za posljedicu razvoj unilateralne ili bilateralne spastične cerebralne paralize (1, 2-6, 25). U zadnjih 30 godina kod nešto manje od 600 opisane djece s perinatalnim moždanim infarktom, 40% ih je imalo uredan neurorazvojni ishod, 57% je imalo kognitivne i neuromotorne poremećaje, a 3% ih je umrlo (11). Prema de Vries, više od 50% djece u dobi 12-18 mjeseci života imalo je uredan neurorazvojni ishod (12). Neki navode uredan neurorazvojni ishod kod čak 80% djece (14). Prema kanadskom pedijatrijskom "Stroke Register"-u uredan ishod registriran je kod 33% djece, a prema švicarskom kod 42% djece (11, 46). Prema našem istraživanju, 6% djece s PMU u dobi 2 godine imalo je uredan neurorazvojni ishod, 11% je imalo blaže neuromotorno odstupanje u smislu minimalne neuromotorne disfunkcije (I ili II), a 83% djece je razvilo cerebralnu paralizu, najčešće unilateralnu, spastičnu (45, 47). Sva djeca sa spastičnim sindromom u dojenačkoj dobi, već u dobi 2 godine, imala su znakove unilateralne spastične cerebralne paralize (45, 47). To odgovara podacima iz literature o urednom ishodu

du djece koja su u dojenačkoj dobi imala prolaznu distoniju, te o težem ishodu djece s ranijim neuromotornim odstupanjem, poglavito ranijom asimetrijom funkcije šake (1, 2, 17, 33, 45).

Iza druge godine života, oštećenje srednje moždane arterije u lijevoj hemisferi mozga, koja je u 90% djece dominantna za govor i motoriku, dovodi do afazije. Oštećenje stražnje frontalne regije, Broca-inog polja, uzrokuje motornu afaziju, a oštećenje stražnje temporalne regije, senzornu afaziju. Oštećenje srednje moždane arterije desne hemisfere, rezultirat će aprozodijom, tj. normalnom artikulacijom i razumijevanjem govora, ali je govor monoton, "bezbojan", bez emocija (4, 5, 6, 8, 25). Oštećenje lentikulostrijatalnih arterija najčešće uzrokuje kontralateralnu hemiparezu, iritabilnost, somnolenciju, tremor, choreatsku pokretu, dok oštećenje stražnje moždane arterije najčešće uzrokuje poremećaje vida, najčešće homonimnu hemianopsiju (4, 5, 6, 8, 25). Odgovor na vizualnu i somestetsku stimulaciju ovisit će o stupnju zahvaćenosti okcipitalnog i parijetalnog korteksa (25). Dakle, težina poremećaja je varijabilna. Ovisi o veličini, lokalizaciji i vremenu nastanka ishemijskog moždanog oštećenja (50). Neurorazvojni ishod je nepovoljniji što se simptomima hemipareze ranije jave, a kod mnoge djece dodatno je kompliciran pridruženim problemima kao što su mentalna retardacija, epilepsija i poremećaj u razvoju govora (50).

U literaturi su opisani pojedinačni primjeri djece s perinatalnim moždanim infarktom i odličnim neurorazvojnim ishodom (15). Zašto se neka djeca nakon jednake lezije mozga bolje oporave od druge, ne zna se točno. Poznato je da se nezrel mozak nakon moždanog infarkta može funkcionalno reorganizirati i kompenzirati oštećene neurone, bolje nego odrasli mozak. Kod kongenitalne hemipareze intaktna moždana hemisfera može doprinijeti motornoj kontroli aficirane ruke preko ipsilateralnih senzomotornih putova i bilateralnih grana kortikospinalnih putova. Dakle, preostala kortikospinalna vlakna prolazeći kroz hipotrofičnu kapsulu internu dovoljna su da proizvedu zadovoljavajuću funkciju šake, što je posljedica Kenardova

principa (40). Možda postoje mehanizmi neuronalnog oporavka koji uključuju postojanje različitih faktora kao što su: aktivirani postojeći putovi, razvoj novih veza (konekcija), uraštanje aksona, a ishod možda ovisi i o vremenu nastanka lezije (15).

#### Zaključak

Neuromotorni ishod djece s perinatalnim unilateralnim fokalnim ishemijskim oštećenjem mozga ovisi o lokalizaciji, veličini i vaskularnoj distribuciji oštećenja, te vremenu pojave neuromotorne asimetrije. Ukoliko se neuromotorna asimetrija javi između 6. i 12. mjeseca života, ishod će zasigurno odgovarati hemiparezi, odnosno unilateralnoj CP, a ukoliko asimetrije nema do kraja prve godine života, neuromotorni ishod će vjerojatno biti uredan. Sva dojenčad s oštećenjem glavne grane srednje moždane arterije pri čemu su zahvaćeni stražnji krak kapsule interne i bazalni gangliji, razvit će cerebralnu paralizu, kao i sva djeca s obostranim oštećenjem mozga. Sva djeca koja u dojenačkoj dobi imaju spastični sindrom - poglavito hemisindrom, kasnije će razviti unilateralnu spastičnu cerebralnu paralizu.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa. Authors declare no conflict of interest.

#### LITERATURA

- Ganesan V, Kirkham F. Stroke and cerebrovascular disease in Childhood. Mc Keith Press, International child neurology association, 2011.
- Barišić N. Pedijatrijska neurologija, Cerebrovaskularne bolesti u djece, Moždani udar. Medicinska naklada, Zagreb, 2009; 535-56.
- Mata AP, Galvao KR, Oliveira RS. Cerebrovascular disorders in childhood etiology, clinical presentation and neuroimaging findings in case serious study. Arq. Neuropsychiatric 2006; 62: (2): 181-5.
- Đuranović V. Upotreba Transkranijalnog obojnog doplera u ispitivanju moždane cirkulacije u djece, u Demarin V, Lovrenčić Huzjan A i sur. Neurosonologija, Školska knjiga, Zagreb, 2009; 263-305.
- Johnston M. Acute stroke syndromes. U: Behrman RE, Kligman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of pediatrics XVII Philadelphia, WB Saunders Company. 2004; 2035-8.
- Lynch JK, Hirtz DG, De Veber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and stroke workshop on perinatal and childhood stroke. Pediatrics 2002; 109 (1): 1116-23.
- Hunt RW, Inder TE. Perinatal and neonatal ischaemic stroke: a review. Thrombosis Research, 2006; 118: 39-48.
- Nelson KB, Linch JK. Stroke in newborn infants. Lancet Neurol 2004; 3: 150-8.
- Wu JW, March VM, Croen LA, Gredher JK, Escobar GJ, Newman TB. Perinatal stroke in children with motor impairment: a population based study. Pediatrics 2004; 114: 612-9.
- M. Schneider AT, Kissela B, Wu D et al. Ischaemic stroke subtypes: a population-based study of incidence, rates among blacks and whites. Stroke 2004; 35: 1552-6.
- Kylan Lynch J, Nelson KB. Epidemiology of Perinatal Stroke. Neurology. Current Opinion in Pediatric 2001; 13: 499-505.
- de Vries LS, Groenendaal F, Eken P, van Haaster IC, Rademaker KJ, Meiners LC. Infarcts in the Vascular Distribution of the Middle cerebral Artery in Preterm and Fullterm Infants. Neuropediatrics 1997; 28: 88-96.
- Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, Pennock J, Counsell S, Papadimitriou M, Azzopardi D, Bydder G, Dubowitz L. Early prognostic indicators of outcome in infants with neonatal cerebral infarction: a clinical, EEG and MRI study. Pediatrics 1999; 103 (1): 39-46.
- Sreenan C, Bhargava R, Robertson CM. Cerebral infarction in the term newborn: clinical presentation and long term outcome. J of Pediatr 2000; 137 (83): 351-5.
- Kuhtz-Buschbeck JP, Dreesman M, Golge M, Stephan U. Prenatal infarction of the left middle cerebral artery: a case report of excellent functional outcome. Neurorehabilitation 2000; 15: 167-73.
- Mejaški-Bošnjak V, Rešić B, Đuranović V, Babić-Polak J, Huzjan R, Gojmerac T. Uloga UZV u dijagnostici i prognozi perinatalnog oštećenja mozga. Paediatr Croat 2000; 44: 23-31.
- Towficht J, Housman C, Vannucci RC, Heitjan DF. Effect of unilateral perinatal hypoxic brain damage on the gross development of opposite cerebral hemisphere. Biol Neonate 1994; 65: 108-18.
- Lee JMS, Croen LA, Backstrand KH, Henning LH, Lindan C, Ferriero DM, Fullerton MD, Barkovich MD, W. Wu. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. JAMA 2005; 293 (6): 723-9.
- Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnstrom O, Koster M, Stiernquist K. Neurological sequelae in children born after IVF: a population based study. Lancet 2002; 359: 461-5.

20. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357: 53-6.
21. Wu JW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a metaanalysis. *JAMA* 2000; 284: 1417-24.
22. Kurnik K, Kosch A, Strater R, Schobess R, Heller C, Nowak Gottl U for the Childhood stroke study group. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke. A prospective follow up study. *Stroke* 2003; 34: 2887-93.
23. Brown JW, Farrel AG et al. Incidence, outcome and risk factors for stroke after the Fontan procedure. *Am J Cardiol* 2004; 93: 117-9.
24. Miller SP, McQuillen PS, Vigneron DB, Barkovich AJ, Karl T, Gregory G et al. AI. Brain injury occurs preoperatively in newborns with transposition of the great arteries. *Pediatr Res* 2003; 53: 539.
25. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. WB. Saunders Company, Fourth edition, 2001.
26. Coen Herak D, Radić Antolić M, Leniček Krleža J, Pavić M, Dodig S, Đuranović V, Zadro R. Inherited protrombotic risk factors in children with perinatal arterial stroke. 2nd Symp. On Womens Health Issues in Thrombosis and Haemostasis. *Thrombosis Research* 2007; 119 (1): 91-118.
27. Zadro R, Coen Herak D, Radić Antolić M, Basnec Brkić A, Leniček Krleža J, Đuranović V, Pavić M, Dodig S. Inherited protrombotic risk factors in children with cerebrovascular disorders. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (2): 584.
28. Halliday JL, Redidhough D, Biron K, Ekert H, Dichfield M. Hemiplegic cerebral palsy and the Factor V Leiden mutation. *J Med Genet* 2000; 37: 787-9.
29. Hogeveen N, Blom HJ, Van Amerongen M, Bogmans B, Van Beinum I, Van der Bor M. Hyperhomocystinaemia as risk factor for ischaemic and haemorrhagic stroke in newborn infants. *J Pediatr* 2002; 141: 429-31.
30. Bode H. *Pediatric Applications of Transcranial Doppler Sonography*. Springer-Verlag, Wien, New York, August, 1988.
31. Amato M, Donati F. Update on perinatal hypoxic insult: mechanism, diagnosis and interventions. *Eur Journ Paediatr Neurol* 2000; 4: 203-9.
32. Đuranović V, Mejaški-Bošnjak V, Marušić-Della Marina B, Duplančić R, Lujčić L, Huzjan R. Perinatal cerebral infarction in infants - evaluation by Transcranial pulsed color doppler and neurodevelopmental outcome. *Eur J Ped Neurol* 2000; 4 (5): 10.
33. Perlman JM, Rollins NK, Evans D. Neonatal Stroke: clinical characteristics and cerebral blood flow velocity measurements. *Pediatr Neurol* 1994; 11 (4): 281-4.
34. Cowan F, Mercuri E, Groenendaal F, Bassi L, Ricci D, Rutherford M, de Vries L. Does Cranial Ultrasound Imaging Identify arterial cerebral infarction in term neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: 252-6.
35. Boardman JP, Ganesan V, Rutherford MA, Saunders DE, Mercuri E, Cowan F. Magnetic resonance Image Correlates of Hemiparesis After Neonatal and Childhood Middle Cerebral Artery Stroke. *Pediatrics* 2005; 115 (2): 321-6.
36. Kostović I, Judaš M. Prenatal and perinatal development of the human cerebral cortex. U: Kurjak A, Chervenak FA (ur.) *Fetus as a patient*. Casterton, U: The Parthenon Publishing Group 1994; 35-55.
37. Kostović I, Rakić P. Developmental history of the transient subplate zone in the visual and somatosensory cortex of the Macaque monkey and human brain. *J Comp Neurol* 1990; 297: 441-70.
38. Kostović I, Judaš M, Petanjek Z, Šimić G. Ontogenesis of goal-directed behaviour: anatomofunctional considerations. *Internation K Psychophysiol* 1995; 19: 85-102.
39. Prechtl HFR. State of the art of a new functional assesment of the young nervous system. An early predictor of cerebral palsy. *Early Hum Dev* 1997; 50: 1-11.
40. Kenard MA. Reorganisation of motor function on the cerebral cortex of monkeys deprived of motor and premotor areas in infancy. *J Neuropsychol* 1938; 1: 447.
41. Einspieler C, Cioni G, Paulecelli, Boss AF, Dreissler A, Ferrari F, Roversi MF, Prechtl HFR. The early markers for later dyskinetic CP are different for those for spastic CP. *Neuropediatr* 2002; 33: 73-8.
42. Couture A, Veyrac C. *Transfontanellar Doppler Imaging in Neonates*. Medical Radiology, Diagnostic Imaging, Springer - Verlag Berlin Heidelberg, 2001.
43. Bode H, Strasburg HM, Pringsheim W, Kunzer W. Cerebral Infarction in term neonates. Diagnosis by cerebral ultrasound. *Childs Nerv Syst* 1986; 2: 195-9.
44. Hill A, Martin DJ, Daneman A, Fitz CR. Focal ischaemic cerebral injury in the newborn: diagnosis by ultrasound and correlation with computed tomographic scan. *Pediatrics* 1983; 71: 790-3.
45. Đuranović V. *Etiopatogeneza i neurorazvojni ishod u djece s perinatalnim ishemijskim moždanim udarom*, Disertacija, Sveučilište u Zagrebu, 2007.
46. Pavlovic J, Kaufmann F, Boltshauser E, Capone Mori A, Gubser Mercati D, Haenggell CA, Keller E, Lutschg J, Maroz JP, Ramelli GP, Roulet Perez E, Schmitt Machelke T, Weissert M, Steinlin M. *Neuropsychological Problems*

after Paediatric Stroke: Two Year Follow up of Swiss Children. *Neuropaediatrics* 2006; 37: 13-9.

47. Bošnjak Mejaški V. Neurološki sindromi dojenačke dobi i cerebralna paraliza. *Paediatrica Croatica*. 2007; 51 (1):120-9.

48. Maegaki J, Maeoka Y, Ishi S et al. Mechanisms of central motor reorganisation in pediatric hemiplegic patients. *Neuropediatrics* 1997; 28: 168-74.

49. Mercuri E, Barnett A, Rutherford M, Guzzetta A, Haataja L, Cioni G, Cowan F, Dubowitz L. Neonatal cerebral infarction and Neuromotor Outcome at School Age. *Pediatrics* 2004, 113 (1): 95-100.

50. Bouza H, Rutherford M, Acolet D, Pennock J.M, Dubowitz LMS. Evolution of Early Hemiplegic Signs in Full Term Infants with Unilateral Brain Lesions in the Neonatal period: A Prospective Study. *Neuropediatrics* 1994; 25: 201-7.

## Summary

### PERINATAL CEREBRAL STROKE - THE COMMON CAUSE OF UNILATERAL CEREBRAL PALSY

V. Đuranović, V. Mejaški Bošnjak, J. Leniček Krleža, G. Roić, L. Lujčić, I. Đaković

*Perinatal ischemic stroke is one of the leading causes of unilateral spastic cerebral palsy and the second most common cause of neonatal seizures. It is more common among term born children. The prevalence of stroke is around 1:4000 live-born term infants, while the incidence is 0.02 to 0.03%. During ischemic stroke a focal infarction of tissue occurs in 88% of cases. Most commonly it affects the middle cerebral artery. In the neonatal period, stroke often clinically presents with unspecific symptoms. During the period of infancy and childhood in most of the children stroke causes intractable epilepsy, disorders of speech development, varying degrees of mental retardation and unilateral cerebral palsy, although a few described cases had good outcome. Neuromotor outcome depends on the location, size and distribution of vascular damage and involvement of the internal capsule, as well as the age of onset of neuromotor asymmetry. If the ischemia affects the posterior limb of internal capsule, impairment will be harder than the one caused by damage of anterior limb. If additionally stroke affects hemispheres, basal ganglia, or in other words, the primary motor and sensory pathways, the outcome will most certainly result in hemiparesis, ie unilateral cerebral palsy. Therefore, the damage to the internal capsule, registered by magnetic resonance imaging of the brain in the newborn period is a good predictor of neuromotor outcome in children with cerebral infarction. The outcome is less favorable when the symptoms of hemiparesis occur earlier, and in many children is further complicated by associated problems such as mental retardation, epilepsy and disorders of speech development.*

Descriptors: PERINATAL ISCHEMIC STROKE, NEUROMOTOR OUTCOME, UNILATERAL CEREBRAL PALSY

*Primljeno/Received: 12. 3. 2013.*

*Prihvaćeno/Accepted: 3. 4. 2013.*