

PRENATALNI UZROCI NEURORAZVOJNIH ODSUPANJA

IGOR PRPIĆ, BRANIMIR PETER, ROBERT KRAJINA*

*Tijekom perinatalnog perioda može doći do oštećenja u razvoju mozga, koja imaju za posljedicu trajna oštećenja u psihomotor-
nom razvoju. Mnogi su čimbenici koji mogu dovesti do trajnog oštećenja, uključujući genetsku osnovu i fetalno okruženje. U ovom
tekstu fokusirali smo se na hipoksično-ishemijska oštećenja, perinatalnu infekciju, te prematuritet, koji čine najčešće uzroke trajnog
oštećenja mozga i vrlo su često isprepleteni.*

Deskriptori: RAZVOJ MOZGA, HIPOKSIČNO-ISHEMIČKE OZLJEDE, GENETIKA, INFEKCIJE, NEDONOŠČE

UVOD

Perinatalno razdoblje (od začeća do 27. dana života) je od presudne važnosti za uredan rast i razvoj svakog novorođenčeta, posebice za uredan neurološki ishod. Niz događanja u tom razdoblju imaju direktne i indirektne implikacije za kasniji neurološki ishod pojedinca. Rast i razvoj u potpuno urednom intrauterinom okruženju, adekvatna opskrbljenost kisikom, energijom i nutrientima, te odsutnost svih štetnih faktora poput metaboličkih poremećaja, patogenih mikroorganizama i mehaničkih ozljeda, plodu urednog genetskog potencijala u visokom postotku osigurava potencijal za uredan psihomotorni razvoj.

Intenzivnim razvojem fetomaterialne medicine, neonatologije, neurofiziologije, te usavršavanjem dijagnostičkih postupaka, posebice radioloških (3-dimenzionalnog / 4-dimenzionalnog ultrazvuka fetusa, kompjutorizirane tomografije, magnetske rezonancije), zadnjih

nekoliko desetljeća, došlo se do jasnih dokaza da je kasniji psihomotorni rast i razvoj jasno determiniran genetskim potencijalom, te događanjima u perinatalnom razdoblju. Danas postoje jasni dokazi da su niz neuroloških oštećenja i bolesti posljedica događanja u fetalnom i ranom neonatalnom razdoblju (1). Tako niz prospektivnih i retrospektivnih epidemioloških studija jasno dokazuje da je cerebralna paraliza u najvećem postotku posljedica niza patoloških događanja u perinatalnom razdoblju (2-5). Neurokognitivna odstupanja, poput problema čitanja, pisanja, računanja, poremećaj pažnje sa ili bez hiperaktivnosti djeteta kao i niz ostalih problema ponašanja u kasnijem životu u visokom su postotku povezani s prematuritetom i/ili intrauterinim zastojem rasta (IUGR), što upućuje da neurološki problem u kasnijem životu imaju jasan uzrok u perinatalnom razdoblju (1, 6, 7).

ČIMBENICI OŠTEĆENJA NORMALNOG RAZVOJA MOZGA

Vrijeme nastanka, vrsta i učestalost nokse su važni čimbenici koji determiniraju težinu oštećenja mozga, a time i sam psihomotorni ishod djeteta.

Hipoksičko-ishemičko oštećenje mozga

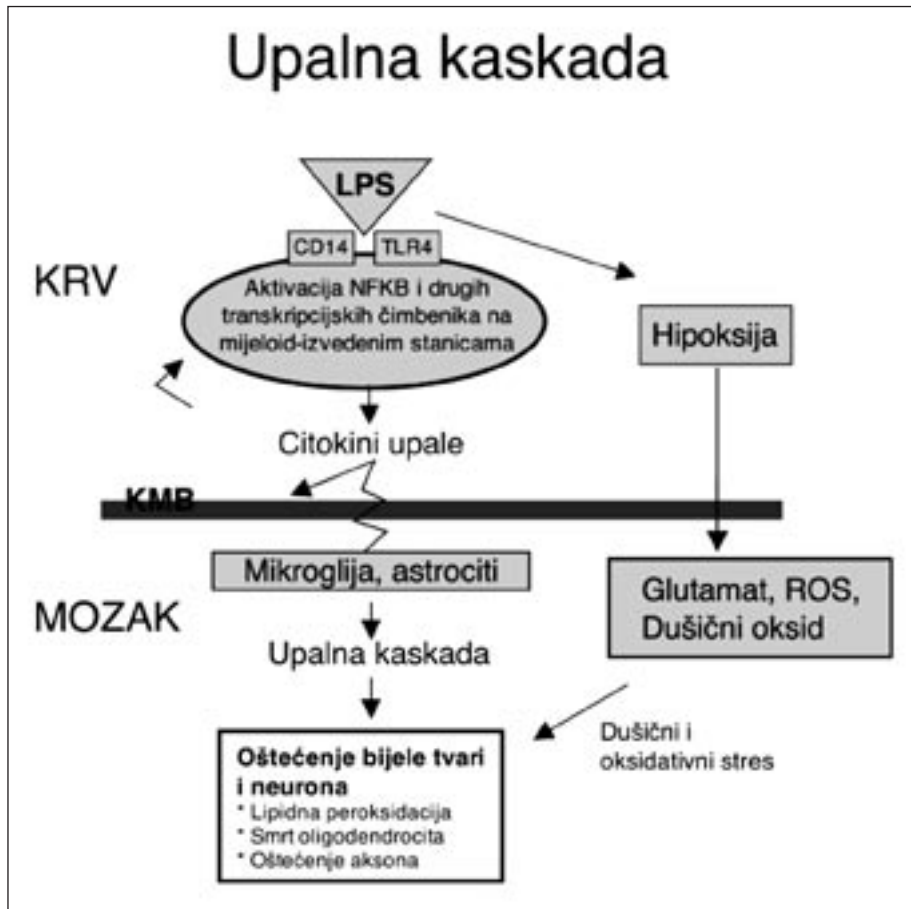
Cerebralna hipoksija-ishemija je vodeći uzrok perinatalnog oštećenja mozga. Mehanizam i mjesto nastanka, ovisna

su od gestacijskoj dobi. Tako su za novorođenčad rođenu u terminu (37-40 tj.) karakteristične lezije CA1 u području hipokampusa, odnosno u dubini cerebralnog korteksa i cerebeluma. Za razliku od nedonoščadi (<37 tj.) klasično sijelo lezija je bijela supstanca korteksa, vidljivo kao periventrikularna leukomalacija (PVL). PVL uključuje fokalnu cističnu nekrozu periventrikularnih prostora i difuznu gliozu proširenu kroz cerebralnu bijelu supstancu. Niz studija magnetske rezonance (MR), su pokazala da je difuzna gliozna češća kod nedonoščadi, od fokalne cistične nekroze koja je prisutna kod 5% nedonoščadi (7). Kod nedonoščadi također su prepoznati dokazi o primarnoj i sekundarnoj leziji sive supstance, uključujući cerebralni korteks, hipocampus i cerebellum (8). Promjene u strukturi sive supstance su uzrokovane lezijama bijele supstance s aksonalnom diferencijacijom. PVL je povezan s vrlo visokim rizikom za cerebralnu paralizu kod nedonoščadi.

Osnovni mehanizam hipoksično-ishemičnih lezija je smrt stanice koja nastupa nakon hipoksično-ishemičkog incidenta a započinje energetskim urušavanjem koje dovodi do aktivacije glutamatskih receptora, akumulacije intrastaničnog kalcija, aktivacije kalcijem posredovanim reaktivnim oksidansima (ROS), kao što su superoksid anion, hidroksil radikali i derivati dušičnog oksida

*Klinički bolnički centar Rijeka
Klinika za ginekologiju i porodništvo
Odjel za neonatologiju
Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet
Katedra za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Igor Prpić
Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet
51000 Rijeka, Braće Branchetta 20
E-mail: igorp@medri.hr



Slika 1. Pretpostavljeni model upalne kaskade posredovane endotoksinom (lipopolisaharidom-LPS) - modificirano prema ref. 1

Figure 1 Possible activation of the inflammatory cascade by endotoxin (lipopolysaccharide, LPS) - modified by ref. 1

(9). ROS u interakciji s lipidnom komponentom stanične membrane izazivaju peroksidaciju, dovodeći do sloma lipidnog sloja stvarajući visoki nivo nusprodukata kao što su lipidni aldehidi (Hydroxynonenal i malondialdehyd). Ti reaktivni aldehidi vežu se na proteine, te ih modificiraju. Istovremeno mikroglia reagira otpuštajući dušični oksid (NO) koji reagira s superoksid anionima, pretvarajući se u peroxynitrit. Peroxynitrit se veže za tirozin u proteinima stvarajući nitro-tirozin. Ova dva opisana procesa izuzetno su štetna za staničnu membranu. Opisana događanja rezultiraju raspadom mitohondrija te trenutnom i/ili odgođenom smrću stanice, pokrećući kaskadu oštećivanja satima i danima nakon primarnog inzulta (10). Kod nedonoščadi vunerbilnost bijele tvari mozga je izuzetno velika uslijed velike senzitivnosti nezrelih oligodendrocita na ROS (11). Uz opisa-

na događanja postoji još niz nedovoljno istraženih reakcija koje nisu u potpunosti dokazane, kao što je povezanost visokih razina produkata lipidne peroksidacije, kao što je 8-isoprostan u cerebrospinalnom likvoru i oštećenja bijele moždane supstance kod nedonoščadi.

Infekcija

Velik broj recentnih kliničkih studija jasno ukazuje na povezanost intrauterine infekcije i perinatalnog oštećenja mozga, koja dovode do niza trajnih oštećenja u psihomotornom razvoju uključujući i cerebralnu paralizu (12, 13). Kod oštećenja bijele tvari mozga, utvrđene su povišene vrijednosti citokinskih medijatora infekcije kao što su interleukin (IL-6) u plodnoj vodi i krvi iz pupkovine. Štoviše visoke razine tumor nekrotizirajućeg fa-

ktora (TNF) alfa, IL-6 i gama intrefersona nalaze se u makrofagima i/ili astrocitima u područjima sa oštećenom bijelom supstancom. Rezultat povišene vrijednosti cirkulirajućih citokina je intraamnijska infekcija, odnosno intrauterina vertikalna ili horizontalna infekcija. Kolonizacija intrauterinog prostora dovodi do imunog odgovora chorioamioske membrane i produkcije medijatora upale, kao što su cirkulirajući citokinini. Citokinini i drugi medijatori upale bivaju progutani zajedno s plodnom vodom od strane fetusa, ili bivaju apsorbirani putem fetalnih pluća, preko očiju i nosa. Tako apsorbirani u fetalni krvotok povećavaju preobilnost krvno-moždane barijere, što dovodi do povećane infiltracije leukocitima fetalnog mozga, što stimulira mikrogliju i astrocite na povećanu sekreciju citokina, koji dovode do oštećenja mozga. Samom oštećenju mozga uz opisani mehanizam pridonosi i poremećaj hemodinamike samog fetusa, te pokreće već opisane mehanizme kod hipoksično-ishemijskih oštećenja. Kod djece s konatalnom infekcijom i asfiksijom, izrazito je visoka incidencija trajnog neurološkog oštećenja, uključujući i cerebralnu paralizu, rizik 10-20 × veći (13, 14).

Nedonošenost

Izrazitim napretkom perinatalne medicine, posebice neonatologije, dramatično je snižen perinatalni mortalitet, posebice rani i kasni neonatalni mortalitet. U skupini vrlo niske i ekstremno niske gestacijske dobi (<30 tj.) danas je preživljenje preko 80%, s druge strane kod takve djece imamo značajno viši rizik od trajnih psihomotornih oštećenja. Unutar te skupine incidencija cerebralne paralize prelazi 10%, dok poremećaje u ponašanju ima čak njih 20% (2). Najčešće uočene neuropatološke promjene kod nedonoščadi su lezije bijele moždane supstance. Današnje moderne dijagnostičke metode, na prvom mjestu MR i funkcionalni MR, dokazali su da lezije bijele supstance korteksa, direktno oštećuju razvoj dubljih struktura sive supstance (7, 15).

KAKO SPRIJEČITI OŠTEĆENJE MOZGA?

Promatranjem oštećenja mozga kao uzrok opisuju se mnogi čimbenici, prije svega snižena oksigenizacija u akutnim inzultima, dok je fetalna malnutricija i endokrini poremećaj karakterističan za kronični insult (9, 16). Složenosti prevencije oštećenja i/ili terapijskoj intervenciji, doprinose mnogi drugi čimbenici i mehanizmi koji direktno ili indirektno sudjeluju u štetnom djelovanju. Tako sudjeluju razina faktora rasta, razina citokina. Za primjer, možemo navesti značajno sniženu razinu moždanog derivata nerotrofičnog faktora (BDNF) kod kronične placentarne insuficijencije u fetalnom hipokampusu. Također dokazana redukcija glutamatskih sinapsa, i posljedičnog oslobađanja glutamata od strane glia stanica, kod hipoksičnih stanja (17). Kod intrauterinih infekcija mnogostruki su čimbenici koji dovode do oštećenja kao npr. citokini (IL-1 beta, IL-6, TNF alfa) (9).

Istraživanje pogodnog terapijskog sredstva kojim bi prevenirali ili umanjili moždano oštećenje, prvenstveno otežava činjenica da niz agensa imaju vrlo nisku prolaznost kroz krvno-moždanu barijeru. Također kako bi prevenirali odumiranje neurona lijek bi morao biti neposredno po nastanku inzulta, maksimalno 3-5 dana. Istovremeno u mnogim slučajevima samo oštećenje prolazi neprimijećeno, bez posebnih kliničkih i/ili laboratorijskih znakova. Dosada najbolje mjere su provedene pravilne perinatalne zaštite, kojom prije svega uočavamo zastoj rasta, prijeteeće prijevremene porode, te posebice preveniramo intrauterinu infekciju, te zaustavljamo upalnu kaskadu koja dovodi do trajnih oštećenja.

Danas se na bazi životinjskih modela pokušavaju razviti sistemski neurotropni lijekovi, koji bi se davali odmah po porodu, a osnovni mehanizam je podizanje razine BDNF-a, a time povećanje neurosinapsi i sprječavanje smrti stanice. Također je bitno što ranije započeti s ranom rehabilitacijom, i maksimalno iskoristiti plastičnost mozga, i na taj način prevenirati moždana oštećenja.

LITERATURA

1. S. Rees, R. Harding. Brain development during fetal life: influences of intra-uterine environment. *Neuroscience Letters* 2004; 361: 111-4.
2. S. Rees, T. Inder. Fetal and neonatal origins of altered brain development. *Early Human Development* 2005; 81: 753-61.
3. R. Berger, Y. Garnier, A. Jensen. Perinatal Brain Damage. *J Soc Gynecol Investig*, 2002; 6: 319-28.
4. M. Križ, I. Prpić. Cerebralna paraliza. *Medicina* 2005; 42 (41): 64-8.
5. B. Peter. Neurological outcome of infants born after IVF et ET. VII World Congress of Perinatal Medicine. Zagreb, Croatia. 21.-24. rujna 2005.
6. P. Evrard. Pathophysiology of Perinatal Brain Damage. *Dev Neurosci*, 2001; 23: 171-4.
7. TE. Inder, SJ. Wells, NB. Mogridge, C. Spencer. Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative MR imaging study. *The Journal of Pediatrics*, Aug, 2003; 171-9.
8. TE Inder, NJ Anderson, C Spencer, S Wells, JJ Volpe. White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 805-9.
9. JJ Volpe. *Neurology of the newborn*. 5th edn. WB Saunders 2003.
10. RL Haynes, RD Folkerth, R Keef, I Sung, L Swezda. Nitrosative and oxidative injury to premyelinating oligodendrocytes in PVL. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003; 62: 441-50.
11. SV Sizonenko, JZ Kiss, T Inder, PD Gluckman, CE Williams. Distinctive neuropathologic alterations in deep layers of the parietal cortex after moderate ischemic-hypoxic injury in the p3 immature rat brain. *Pediatr Res* 2005; 57: 865-72.
12. O. Dammann, A. Leviton. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997; 11: 487-91.
13. V. Elvedji-Gašparović, B. Peter, T. Klepac-Pulanić. Perinatal risk factors for early onset neonatal infection. *Critical Care*, March 2005; 9: 5.
14. KB Nelson, JK Grether. Causes of cerebral palsy. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 487-91.
15. M Marin-Padilla. Developmental neuropathology and impact of perinatal brain damage: III. Grey matter lesions of the neocortex. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 407-29.
16. TE Inder, JJ Volpe. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol* 2000; 5: 3-16.
17. M Loeliger, CS Watson, JD Reynolds, DH Penning, R Harding, AD Bocking, SM Rees. Extracellular glutamate levels and neuropathology in cerebral white matter following repeated umbilical cord occlusion in the near term fetal sheep. *Neuroscience* 2003; 116: 705-14.

Summary

PRENATAL CAUSES OF ALTERED NEURODEVELOPMENT

I. Prpić, B. Peter, R. Krajina

Abnormal development of the brain during fetal life is now thought to contribute to the etiology of many neurological disorders that manifest throughout life. Many factors are likely to underline such abnormal development including genetic makeup and an adverse intrauterine environment. This review will focus on prenatal hypoxic-ischemic injury, inflammatory/infective insults and preterm birth.

Descriptors: NEURODEVELOPMENT, HYPOKSIC-ISCHEMIC INJURY, GENETICS, INFECTIONS, PREMATURE INFANT