

Perinatalna asfiksija

Emilja Juretić, Damir Lončarević

Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a i Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Perinatalna asfiksija i njezine teške posljedice u obliku trajnoga cerebralnog oštećenja novorođenčeta nisu samo medicinski, nego i znatan društveno-gospodarski problem. Kako izbjeći asfiksiju ili kako je pravodobno dijagnosticirati ostaje jedan od najtežih zadataka opstetričara, unatoč dostignućima koja su bitno unaprijedila nadzor ploda u trudnoći i porođaju. Razumijevanje etiopatogeneze hipoksijsko-ishemijskih oštećenja na staničnoj i molekularnoj razini, omogućilo je nove pristupe u njihovoj prevenciji i liječenju. Neposredna reakcija na hipoksiju jest centralizacija krvotoka, anaerobni metabolizam i štednja energije. Uz teži hipoksijski inzult nastaje primarno oštećenje neurona zbog gubitka membranskoga potencijala i unutarstaničnoga nakupljanja kalcija. U fazi reperfuzije nastaje sekundarno oštećenje neurona zbog djelovanja slobodnih radikala kisika, dušikova oksida, ekscitatornih neurotransmitora, upalnih reakcija, kao i zbog apoptoze. Između primarnoga i sekundarnoga oštećenja je terapijski „prozor“, kad se neuroprotektivnim liječenjem može ograničiti cerebralno oštećenje. Od svih terapijskih pokušaja umjerena terapijska hipotermija pokazala je najbolje rezultate u eksperimentalnoj fazi i postala je klinički standard.

KLJUČNE RIJEČI cerebralno oštećenje; perinatalna asfiksija, liječenje, patofiziologija

Cerebralno oštećenje uzrokovano perinatalnom asfiksijom veliki je medicinski, ali i znatan društveno-gospodarski problem. Pravodobna dijagnostika asfiksije i prevencija postasfiktiskog oštećenja jedan su od najtežih zadataka perinatologa. Teškoće u procjeni težine hipoksije ploda u porođaju stvaraju nesigurnost u procjeni rizika oštećenja ili uzročne veze s kasnije dijagnosticiranim oštećenjem mozga. Prema opsegu i lokalizaciji hipoksijsko-ishemijskog inzulta i stadiju razvoja mozga, trajno se neurološko oštećenje može u djece očitovati kao klinička slika spastične pareze, koreoatetozе, ataksije, senzomotoričkih poremećaja, zatim oštećenjem vida i sluha, epilepsijom i mentalnom retardacijom.¹ Još je 1862. godine engleski ortoped William John Little uočio povezanost hipoksije u porođaju i trajnoga neprogresivnoga neurološkog oštećenja u obliku ukočenih udova. Spastična diplegija, jedan od najčešćih oblika cerebralne paralize, nazvana je i Littleovom bolešću. Poslije je utvrđeno da intrapartalna asfiksija i trauma nisu glavni uzrok cerebralne paralize, kako je Little mislio, nego nokse najčešće djeluju ranije, u embrionalnome i fetalnome razdoblju. Na to je prvi upozorio 1897. godine poznati psihoanalitičar, ali i pedijatrijski neurolog Sigmund Freud.²

Danas se smatra da se u svega 3%, do najviše 15%, u terminu rođene djece s razvojnim psihomotoričkim poremećajima, abnormalnosti u porođaju mogu prihvatiti kao uzrok tih poremećaja. Mnogo su češći uzrok prirođene malformacije i intrauterine infekcije. Zbog toga je važno uočiti kliničke simptome hipoksijsko-ishe-

mijske encefalopatije (HIE) u prvim satima i danima po rođenju, jer se na osnovi tih opažanja, kao i laboratorijskih nalaza i morfoloških i funkcijskih pretraga mozga, može prosuđivati o vjerojatnosti trajnoga neurološkog oštećenja. Posebno su hipoksijskom oštećenju podložni vrlo nezreli i hipotrofični plodovi, a kako su mogućnosti njihova liječenja i preživljenja povećane, veći je udio takve djece među cerebralno oštećenom djecom.^{1,3,4} Asfiksija se navodi kao uzrok perinatalne smrti u više od 30% slučajeva. Oko 90% asfiksijskih inzulta događa se intrauterino i/ili intrapartalno kao rezultat placentalne insuficijencije. I za vrijeme normalnoga porođaja kontrakcije uterusa smanjuju protok krvi kroz posteljicu, a time i dotok kisika fetusu. Potrošnja je, pak, kisika povećana i u majke i u ploda. Uz to često postoji kompresija pupkovine u nekoj mjeri. Dodatno oksigenaciju ploda mogu poremetiti neka patološka stanja majke (vaskularne bolesti, hipertenzija, hipotenzija, dijabetes, plućne i srčane bolesti, infekcija) ili komplikacije u porođaju (abrupcija posteljice, prolaps pupkovine, čvor pupkovine), kao i bolesti ploda (anemija, hidrops, infekcija, zastoj rasta). Refleksni odgovor fetusa na početnu ishemiju i hipoksiju jest preraspodjela krvi kojom mozak, srce i nadbubrežne žlijezde budu bolje prokrvljeni na račun pluća, crijeva, bubrega, mišića, kože i drugih „neprioritetnih“ organa. Fiziološka je adaptacija tijekom porođaja kompromitirana u plodova koji zbog patoloških stanja prije porođaja nemaju dovoljnu metaboličku rezervu.³ Diferencijalna dijagnoza akutne asfiksije novorođenčeta odmah po rođenju uključuje anesteziju i lijekove majke,

akutni gubitak krvi, intrakranijalno krvarenje, neuromišićne bolesti, kardiopulmonalne bolesti, malformacije, kao i infekcije. Ta stanja mogu uzrokovati asfiksiju ili koincidirati s njom.

Kliničku i patoanatomsku sliku i prognozu određuje jakost asfisijskog inzulta i njegovo trajanje. Najintenzivniji inzulti, kao srčani zastoj, prolaps pupkovine ili masivna abrupcija posteljice, brzo dovode do ireparabilnih promjena mozga. One su tada najčešće lokalizirane u talamusu i moždanome deblu. Epizode parcijalne asfiksije duljega trajanja dovode do cerebralnog oštećenja u kortikalnim i subkortikalnim područjima, ako se radi o terminskoj novorođenčadi, dok su u manjih prematurusa te promjene lokalizirane u periventrikularnoj bijeloj supstanciji. Razlog takvoj distribuciji lezija jest različita regionalna preraspodjela krvi u mozgu i stupanj maturacije neurona.^{1,5,6} Zbog trajnih posljedica asfiksije, kao i zbog sve češćih sudskih procesa u kojima se utvrđeno neurološko oštećenje djeteta pokušava uzročno povezati s „teškim porođajem“, važno je što točnije dijagnosticirati asfiksiju novorođenčeta u porođaju.^{1,7}

DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

Asfiksiju se može definirati kao prekid izmjene plinova do čega dolazi zbog disfunkcije posteljice (intrauterina i intrapartalna asfiksija) ili pluća (postpartalna neonatalna asfiksija). Hipoksija je osnovni poremećaj i označuje manjak kisika u tkivu, uzrokovan hipoksemijom (manjkom kisika u krvi) i/ili ishemijom (smanjenim protokom krvi kroz tkivo ili organ). Uz to dolazi do nagomilavanja ugljikova dioksida (hiperkapnije) i laktata (posljedica anaerobnog metabolizma), uz pad pH-vrijednosti (acidoza). Hipoksiju novorođenčad tolerira bolje od odraslih, ali ako je hipoksija udružena s ishemijom, oštećenja su vjerojatnija.

Hipoksemija po rođenju relativno je česta i može odražavati prolaznu depresiju vitalnih centara ili usporenu adaptaciju novorođenčeta. Hipoksiju je teško kvantificirati pa je potrebno uporabiti nekoliko parametara da bi se procijenilo stanje novorođenčeta i odredila prognoza. Najuočljiviji su: određivanje acido-baznoga statusa arterijske i venske krvi pupkovine, ocjena vitalnosti djeteta po rođenju bodovanjem prema Apgar-ocjeni, kliničko praćenje i evidentiranje neuroloških simptoma u prvim danima, slikovne i funkcijske pretrage mozga.^{1,3} O intrapartalnoj se asfiksiji kao mogućem uzroku neurološkog oštećenja djeteta može, prema preporukama američkih strukovnih udruženja, *American College of Obstetricians and Gynecologists* i *American Academy of Pediatrics*, govoriti samo ako je ispunjeno više kriterija:

- teška metabolička ili miješana acidoza (pH umbilikalne arterije <7,00),
- Apgar-zbroj 0–3 u trajanju duljem od 5 minuta,
- neurološki simptomi u neonatalnome razdoblju (konvulzije, koma, hipotonus),
- znakovi multiorganskog oštećenja (bubrega, pluća, kardiovaskularnog, gastrointestinalnog i/ili hematološkog sustava).

Acidoza. Postojanje acidoze upozorava na manjak kisika, ali se acidoza sama ne može uzeti kao pokazatelj hipoksijskog oštećenja. Tako svega oko 10% novorođenčadi s pH-vrijednošću <7,00 u krvi umbilikalne arterije ima cerebralno oštećenje. Isto je tako moguće da pH-vrijednost bude normalna ako je reverzibilno hipoksično stanje nastupilo nekoliko sati prije rođenja pa su se preko posteljice stigle izlučiti organske kiseline. Zato je osjetljivost i specifičnost toga parametra niska.³ Respiracijska je acidoza znak blažeg akutnog poremećaja izmjene plinova preko posteljice, dok metabolička označuje anaerobnu glikolizu. Za korekciju respiracijske acidoze po rođenju potrebno je nekoliko minuta, a do normaliziranja metaboličke acidoze dođe za nekoliko sati. Vrijednosti iz krvi umbilikalne vene pokazatelj su stanja posteljice, dok one iz umbilikalne arterije odražavaju stanje ploda. Tako će nakon ispale pupkovine promjene biti vidljive u umbilikalnoj arteriji, a nakon abrupcije posteljice i u umbilikalnoj arteriji i veni. Određivanje pH-vrijednosti i manjka baza u fetalnoj krvi za vrijeme porođaja (nakon dijagnosticiranoga fetalnog distresa zbog prisutnosti mekonija u plodovoj vodi i/ili patološkoga kardiotokografskog nalaza) rabi se u procjeni o potrebi skorog dovršenja porođaja.

Apgar. U praksi se asfiksija još uvijek najčešće dijagnosticira prema Apgar-ocjeni nakon 1. i 5. minute po rođenju. To je bodovanje 1953. godine uvela Virginia Apgar, anesteziologinja u *Columbia Presbyterian Medical Center* u New Yorku, za ocjenu vitalnosti novorođenčeta u odnosu na primjenu opstetričke analgezije i anestezije, ali se prihvatilo kao pokazatelj porođajne asfiksije. To je jedno od najšire prihvaćenih bodovanja i najveća mu je prednost da se ocjenjuje brzo. Iskusnoj je osobi dovoljan jedan pogled na novorođenče da uoči disanje, srčanu akciju ili pulsacije pupkovine, boju, tonus i podražljivost pa da svakoj od tih karakteristika pripiše 0 ili 1 ili 2 boda i zatim zbroji bodove. Ovim se bodovanjem, međutim, novorođenčad deprimiranih autonomnih funkcija pogrešno može dijagnosticirati kao asfiktična, a stvarno asfiktična, ali koja su u ekscitatornoj fazi zbog izlučivanja velike količine katekolamina, mogu dobiti visoku Apgar-ocjenu. Razne studije različito definiraju asfiksiju prema Apgar-ocjenjivanju pa se i podatci o incidenciji tako definirane asfiksije bitno razlikuju (od 0,2% ako se kao kriterij uzme Apgar-ocjena ≤3 nakon 5. minute, do 4,5% uz kriterij niskog Apgar-zbroja nakon 1. minute).⁴ Također je važno koliko nedonoščadi ima u ispitivanoj populaciji, jer su ona češće asfiktična, a i bez asfiksije pokazuju karakteristike za nižu Apgar-ocjenu. Ocjenjivanje novorođenčadi s niskim Apgar-zbrojem treba nastaviti u sljedećim minutama (10., 15., 20. ...), sve dok zbroj nije >6.

Nizak Apgar-zbroj u prvim minutama slabo korelira s jakošću asfiksije i posljedicama koje se mogu očekivati. On je više odraz kardiorespiracijskih poremećaja i, ako se brzo popravi na reanimacijske postupke, može se očekivati normalni ishod. Apgar-zbroj od 0–3 nakon 10. ili 15. minute po rođenju kod terminske novorođenčadi upućuje na lošu prognozu (neurološke sekvele i mortalitet u visokom postotku).⁸ Apgar-ocjena svakako pomaže

u procjeni o potrebi primjene reanimacijskih postupaka. Novorođenče ocijenjeno s 0–3 boda zahtijeva intubaciju, umjetnu ventilaciju i kardiovaskularnu potporu. Kako bi daljnje ocjenjivanje takve novorođenčadi bilo komparabilno i imalo bolju prognostičku vrijednost, potrebno je bodovanje kliničkoga stanja proširiti dodatnim parametrima iz kojih je vidljivo kakvo je liječenje poduzeto.⁹

Novorođenče s Apgar-zbrojem 4–7 najčešće treba aspirirati i kratko prodisavati preko maske ili se ono oporavi već uz aspiraciju i kutanu stimulaciju. Ako je Apgar-zbroj 8–10, dovoljno je samo promatranje (uz utopljanje). Kod akutne hipoksije promjene nastaju ovim redoslijedom: boja kože, disanje, tonus, podražljivost, srčana frekvencija. Pri reanimaciji se najprije normalizira srčana akcija, pa podražljivost, boja kože, disanje i tonus. Ako se spontano disanje ne uspostavi unutar 30 minuta, a tonus ne popravi za 2 sata, mogu se očekivati oštećenja.

Neonatalni neurološki sindrom. Neurološki se postasfiksijski simptomi pojavljuju u prvih nekoliko dana po rođenju u pravilnome slijedu, ovisno o jakosti, mjestu i evoluciji asfiksijskog infarkta, i kod terminske novorođenčadi čine kliničku sliku hipoksijsko-ishemijske encefalopatije (HIE). Prema Sarnat i Sarnat, kao i većini drugih autora, HIE se dijeli na blagi, umjereni i teški oblik (tablica 1).^{10,11} Djeca sa slikom blage encefalopatije hiperalertna su po rođenju, urednoga tonusa, snažnoga Moro-refleksa, tahikardna, s izraženom midrijazom, bez konvulzija. Takve je djece prema nekim studijama 3,8 na tisuću i ona se sasvim oporave u prvih 48 sati po rođenju, bez posljedica. Novorođenčad sa slikom umjerene hipoksijsko-ishemijske encefalopatije su letargična, umjereno hipotonična, sa slabim Moro-re-

fleksom, slabim ili nikakvim sisanjem, bradikardna, miotičnih zjenica, pojačane bronhalne sekrecije i motiliteta crijeva (zbog prevladavanja parasimpatikusa). U njih se u prvom tjednu života često pojavljuju konvulzije (fokalne i multifokalne, a ne generalizirane zbog nedostatne mijelinizacije i sinaptogeneze), koje je ponekad klinički teško uočiti. U 20–25% te djece, a incidencija je 1,1 na tisuću živorođenih, mogu se očekivati neurološke sekvele ili rjeđe smrt. To su uglavnom novorođenčad u koje simptomi perzistiraju i nakon tjedan dana. Incidencija teške hipoksijsko-ishemijske encefalopatije, također je oko 1 na tisuću, a više od 90% te djece ostane hendikepirano ili umire ako se ne primijeni neuroprotektivno liječenje. Ona su po rođenju u stuporu ili komi, jako hipotonična, bez refleksa, deprimiranoga disanja, zbog čega je potrebna intubacija i umjetna ventilacija. Zbog depresije simpatičkih i parasimpatičkih funkcija, zjenice mogu biti različito široke, nejednake, sa slabom reakcijom na svjetlo, a srčana je akcija različite frekvencije. Konvulzije mogu izostati ili biti učestale i refraktarne na terapiju (kod decerebriranih).

Postasfiksijsko multiorgansko oštećenje. Procesi koji oštećuju mozak i uzrokuju sliku encefalopatije, također pogađaju i druge vitalne organe novorođenčeta, što se može očekivati s obzirom na centralizaciju krvotoka u asfiksiji.^{3,4} Najčešće su promjene na bubrezima (62%), zatim srcu (29%), crijevima (29%) i plućima (26%). Oligurija je gotovo neizostavno prisutna. Njezino trajanje ovisi o težini asfiksije i zato ima prognostičko značenje. Može nastati zbog akutne tubularne ili akutne kortikalne nekroze bubrega (kad je prognoza loša), kao i zbog neadekvatne (pojačane) sekrecije antidiuretičkoga hormona ili samo zbog asfikičnoga distendiranog

TABLICA 1. Klinička slika hipoksijsko-ishemijske encefalopatije (HIE)

Modificirana ljestvica prema Sarnat & Sarnat				
Stupanj HIE		I	II	III
Razina svijesti		hiperalertan	letargičan	stupor, koma
Spontana aktivnost		normalna	smanjena	odsutna
Neuromuskularna kontrola	tonus	normalan	blaga hipotonija	flakcidan
	postura	blaga distalna fleksija	izrazita distalna fleksija	intermitentna decerebracija (ekstenzija)
	tetivni refleksi	hiperaktivni	hiperaktivni	oslabljeni ili odsutni
Primitivni refleksi	sisanje	slabo	slabo ili odsutno	odsutno
	Moro	naglašen, nizak prag za izazivanje	slab, nepotpun, visok prag za izazivanje	odsutan
	tonični, vratni	slab	izrazit	odsutan
Autonomne funkcije	zjenice	midrijaza	mioza	varijabilno, anizokorija, slaba fotoreaktivnost, široke i fiksirane
	frekvencija srca	tahikardija	bradikardija	varijabilno
Konvulzije		odsutne	česte, fokalne ili multikokalne	rijetke (osim decerebracije)

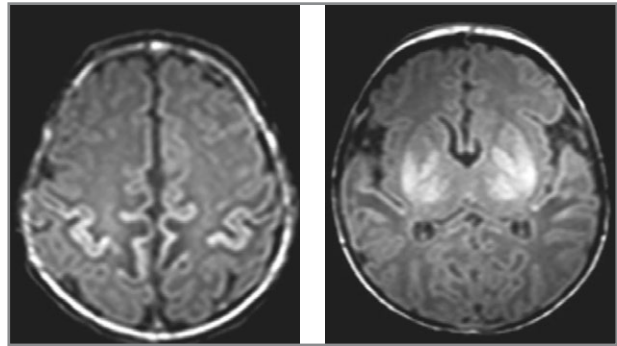
mjehura. Liječenje je multiorganskog oštećenja komplicirano, a život novorođenčeta može biti ugrožen zbog zatajivanja bubrega, zatim kardiovaskularnih i plućnih komplikacija, kao i razvoja nekrotizirajućeg enterokolitisa. Međutim, za razliku od mozga, oštećenja tih organa najčešće nisu trajna i, ako novorođenče preživi, može se očekivati potpuni oporavak funkcije.

Slikovne pretrage mozga (UZV, CT, MR) i neurofiziološke pretrage (EEG, evocirani potencijali, magnetska spektroskopija). Najvažnija je ultrazvučna pretraga koja se u neonatološkim odjelima jednostavno i često primjenjuje. Više informacija može dati pretraga magnetskom rezonancijom u različitim tehnikama (slika 1). Morfološke se postasfiksijske promjene mozga odvijaju predvidivim slijedom pa je moguće, prema nalazu, donekle odrediti i vrijeme nastanka oštećenja. Primjerice, ako se cistične promjene mozga nađu u prvim danima života, može se tvrditi da je do hipoksijsko-ishemijskog oštećenja došlo 1–2 tjedna prije porođaja. Ako se u prvome danu života UZV-pretragom nađe edem, a tek u drugom ili trećem tjednu prve cistične lezije, oštećenje se može smatrati intrapartalnim. Standardne sekvencije magnetske rezonancije prikazuju težinu oštećenja nekoliko dana nakon inzulta, a mogu vrlo pouzdano predvidjeti dugoročni neurorazvojni ishod (HIE-zbroj).¹² Novije tehnike magnetske rezonancije omogućuju uvid u metaboličke i biokemijske promjene mozga u vrijeme asfiksije ili postasfiksijski i, također, koreliraju s dugoročnim razvojnim ishodom.¹³

Neurofiziološke pretrage, također pomažu u procjeni težine oštećenja i imaju dobru prognostičku vrijednost.^{14,15} Normalni EEG i evocirani potencijali upućuju na povoljan ishod. Kod abnormalnoga nalaza EEG-a, prognoza ovisi o težini početnog odstupanja i dinamici oporavka električne aktivnosti mozga, zbog čega je EEG-nadzor korisno započeti što prije. Posebno je informativno dugotrajno EEG-praćenje te poligrafija. Za potrebe jedinica intenzivnoga liječenja konstruiran je pojednostavnjeni EEG-uređaj koji ima manji (1 ili 2) broj kanala i omogućuje dugotrajno snimanje bez potrebe prisutnosti tehničara. To je amplitudno-integrirani EEG (aEEG; pripadajući uređaj je CFM – *cerebral function monitor*). Pojedini uzorci električne aktivnosti mozga u aEEG-u djeteta s HIE-om i dinamika njihovih promjena imaju prilično visoku osjetljivost, specifičnost i pozitivnu prognostičku vrijednost za rani i kasni neurorazvojni ishod. Ova se metoda rabi i kao jedan od kriterija uključivanja za liječenje hipotermijom. Također, od velike je koristi u prepoznavanju subkliničkih (elektrografskih) konvulzija koje se nalaze i do 50% u HIE-u.

PATOFIZIOLOGIJA HIPOKSIJSKO-ISHEMIJSKOG OŠTEĆENJA MOZGA

Zbog stimulacije adrenergičnoga sustava fetusa hipoksijom i hiperkapnijom dolazi do tahikardije i povišenja perifernoga vaskularnog otpora i krvnoga tlaka, sve s ciljem „centralizacije“ krvotoka. Hiperkapnija u SZS-u uzrokuje vazodilataciju, čime se dodatno poboljšava



SLIKA 1. MR-prikaz oštećenja mozga u HIE-i u T1-mjerenoj tehnici. Lijeva slika pokazuje kortikalne lezije u obliku abnormalno povišenog intenziteta signala u kori središnjega sulkusa i interhemisferične fisure te abnormalno nizak intenzitet podležće bijele tvari. Desna slika pokazuje abnormalni signal u bazalnim ganglijima i talamusu, također odraz hipoksijsko-ishemijske lezije

cerebralna perfuzija. Metabolička aktivnost mozga opada, a posljedično se reduciraju i pokreti fetusa, čime se dodatno štede metabolički supstrati. Ukoliko hipoksija perzistira, ovi se mehanizmi iscrpljuju i nastupa cerebralna vazokonstrikcija. Kontraktilnost miokarda dodatno slabi pod utjecajem laktacidoze, što dovodi do hipotenzije i cerebralne hipoperfuzije. Ovo je sekundarni kardiovaskularni odgovor na hipoksiju. Autoregulacija tonusa krvnih žila mozga u hipoksiji nestaje, tako da perfuzija počinje ovisiti isključivo o srednjemu arterijskom tlaku, a budući da on pada, dolazi do ishemije pojedinih („naplavnih“) zona mozga.

Mozak može biti zahvaćen u cijelosti, primjerice, kod globalno smanjene cerebralne perfuzije zbog niskoga srednjeg arterijskog tlaka i/ili visokoga cerebralnog venskoga tlaka, što čini cerebralni perfuzijski tlak nedovoljnim za održavanje metabolizma. Oštećenja koja tada nastaju ipak su regionalna ili multifokalna i ovise o složenom međudjelovanju različitih čimbenika: vaskularnih, metaboličkih i staničnih. U nekim regijama dolazi prije do smrti neurona (nekrozom ili apoptozom), nego u drugima. Također, mozak koji se razvija ima mnoge posebnosti pa se slike oštećenja mogu povezati s mjestom i vremenom odvijanja kritičnih razvojnih faza organiziranja krvnožilnih i staničnih struktura.^{5,6} Ishemija s hipoksijom u mozgu može nastati fokalno, zbog okluzije pojedine arterije ili vene. Opseg oštećenja ovisi o veličini žile i kolateralnoj cirkulaciji. Ishemično područje u kojem je perfuzija manje od 20% normalne, brzo postaje ireverzibilno infarktno, s nekrozom svih staničnih tipova. U širem koncentričnom području u kojemu je perfuzija na razini 20–50% normalne, stanice se održavaju dulje na životu, ali nema funkcionalne aktivnosti. Trajanjem ishemije infarktno se područje povećava.⁶

Glukoza i kisik glavni su supstrati potrebni za odvijanje moždanoga metabolizma. Kako mozak nema unutarnjih zaliha, ovisan je o stalnoj perfuziji i dovoljnom dotoku supstrata, koji mora odgovarati metaboličkoj aktivnosti mozga. Uz manjak kisika energija se neekonomično stvara anaerobnom glikolizom, pri čemu nastaje mliječna kiselina. Ona se u normalnim prilikama,

također može iskoristiti kao metabolički supstrat, ali proizvedena u suvišku, ometa moždane funkcije i pridonosi pojavi moždanog edema. Zbog toga je mliječna kiselina u visokim koncentracijama neurotoksična. Čini se da je glija vulnerabilnija od neurona. Postoje podatci koji pokazuju da uz visoku razinu šećera u krvi odraslih ljudi asfiksija dovodi do težega cerebralnog oštećenja zbog velike proizvodnje mliječne kiseline anaerobnim metabolizmom. Drugačije su rezultate dali eksperimenti na nezrelim životinjama. Kod njih, naime, visoka razina glukoze u krvi prije asfiksije djeluje protektivno na mozak pa su oštećenja manja, a preživljenje veće. Te se fundamentalne razlike u metabolizmu glukoze mozga u razvoju i u odrasloga mogu objasniti sastavom izoenzima laktat-dehidrogenaze.

Hipoksija se prvo očituje inaktivacijom sinapsa i smanjenjem električne aktivnosti mozga, koju prati smanjenje fosfata bogatih energijom, najprije fosfokreatinina, a zatim ATP-a.¹⁶ Pri pomanjkanju kisika maksimalno se mobilizira glukoza, čemu služi vazodilatacija u hipoksičnom području, koja može povećati protok dvostruko i trostruko. Unatoč pojačanom anaerobnom korištenju glukoze, ne može se konačno proizvesti dovoljno ATP-a. Rezerve se glukoze iscrpljuju, a nagomilana mliječna kiselina uzrokuje pad pH-vrijednosti i gubitak cerebrovaskularne autoregulacije. Hipotenzija stoga pogoršava ishemiju mozga, a hipertenzija može lako dovesti do krvarenja u područjima vazodilatacije ili oštećenja endotela. U acidozi, također slabi rad srčanoga mišića, nastupa bradikardija, pad udarnoga volumena i time smanjenje cerebralnoga protoka.

Pomanjkanje energije i u uvjetima maksimalno smanjene potrošnje uzrokuje gubitak membranskoga potencijala neurona, jer je onemogućen rad ionskih crpki. Zato se unutarstanično nagomilava voda i ioni natrija, klora i kalcija, a izvanstanično se povećava kalij i ekscitatorne aminokiseline glutamat i aspartat.¹⁷ Glutamat je najrašireniji neurotransmiter u središnjemu živčanom sustavu i ima važnu ulogu u razvoju mozga. Nakon hipoksijsko-ishemijskog infarkta, depolarizacije presinaptičkih neurona i otpuštanja glutamata, dolazi do prevelike stimulacije receptora na postsinaptičkim neuronima. To su ionotropni receptori: NMDA (N-metil-D-aspartat), AMPA (amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolska propionska kiselina) i kainat, koji uključuju ionske kanale, i metabotropni receptori koji preko proteina G upravljaju prijenosom signala u stanicu. Glutatom aktivirani NMDA-receptori propuštaju ione kalcija u stanicu što, uz oslobođeni unutarstanični kalij, znatno povećava koncentraciju tih iona u stanici. To uzrokuje postupnu razgradnju stanice, jer se aktiviraju fosfolipaze, endonukleaze i proteaze ovisne o kalciju, poremeti se mitohondrijski respiracijski lanac, oslobađaju se slobodni radikali kisika i leukotrieni. Prvu fazu oštećenja mozga, zbog toga, karakterizira nekrotična smrt neurona. U stanicama u kojima ponestaje energije, ATP se razgrađuje na adenozin koji je vazodilator i inhibitor otpuštanja glutamata. Adenozin se dalje katabolizira u hipoksantin, a djelovanjem ksantinske

oksidaze u reperfuzijskoj se fazi oslobađaju slobodni radikali kisika.

Poslije ishemije (i nakon uspješne reanimacije), u dijelovima mozga koji se mogu regenerirati, obnavlja se sinteza proteina i energijskih spojeva. Ova faza, nazvana latentnom, traje svega nekoliko sati. Karakterizira ju oporavak cerebralne perfuzije, točnije relativna hiperperfuzija (reperfuzija), i staničnoga energijskoga metabolizma uz i dalje deprimiranu električnu aktivnost mozga. Zatim slijedi nekoliko sati sekundarne hipoperfuzije koju reflektira depresija cerebralnoga metabolizma. Međutim, 6–8 sati od početka reperfuzije dolazi do sekundarnog oštećenja i odumiranja neurona kaskadom programirane stanične smrti, iniciranom tijekom primarnoga hipoksijsko-ishemijskog infarkta. Riječ je o apoptotičnom odumiranju neurona, čija magnituda usko korelira s neurorazvojnim ishodom. Na staničnoj razini radi se najvjerojatnije o mitohondrijskoj disfunkciji te je proizvodnja energije reducirana usprkos adekvatnoj dopremi supstrata. Morfološki se tada zapaža edem, novorođenčeto se stanje klinički ponovno pogoršava, a na elektroencefalogramu je vidljiva epileptogena aktivnost. Dok citotoksični edem mozga nastaje kao posljedica nefunkcioniranja membranskih crpki, vazogeni edem mozga nastaje zbog endotelnog oštećenja i propusnosti kapilara. Bez obzira na to koja je komponenta izraženija, sam edem dalje nepovoljno djeluje, jer smanjuje cerebralnu perfuziju.

Konvulzije su česta pojava nakon asfiksije. Obično počnu 8–24 sata nakon hipoksijskog infarkta. U zahvaćenom području neki neuroni odumiru, a drugi se oporavljaju i pri tomu nenormalno funkcioniraju. Oni često djeluju kao epileptogena zona izazivajući električno pražnjenje. Propagaciji pridonose ekscitatorni neurotransmitori. Dugotrajni grčevi dodatno pogoršavaju energijsko stanje zbog velike metaboličke potrošnje. Uz to, konvulzije često ometaju disanje djeteta pa se hipoksija pogoršava.¹⁸ Pojava konvulzija unutar 12 sati nakon porođaja znači veću vjerojatnost smrtnog ishoda ili teškog oštećenja (cerebralna paraliza i epilepsija).

Sekundarnom oštećenju pridonosi djelovanje slobodnih radikala kisika, dušikova oksida, upalne reakcije, neravnoteža između ekscitatornih i inhibitornih neurotransmitora, kao i ekspresija gena koji pokreću apoptozu. Sekundarna faza oštećenja mozga traje i do 36 sati nakon primarnog infarkta. Spomenuta latentna faza označuje „terapijski prozor“, idealno vrijeme za započinjanje neuroprotektivne terapijske prevencije daljnjih oštećenja u sekundarnoj fazi. Ponovnom perfuzijom ishemičnoga tkiva dolazi do oksigenacije, ali i do znatnoga stvaranja slobodnih radikala kisika, koji nekontroliranom oksidacijom i peroksidacijom oštećuju stanične lipide, proteine i nukleinske kiseline.¹⁹ Iz arahidonske kiseline nastaju tromboksani, prostaglandini i leukotrieni, koji utječu na stanične metaboličke puteve. Njihovo vazoaktivno djelovanje pridonosi slabijoj perfuziji – hipoperfuziji, nakon postishemijske hiperperfuzije. Neki metali imaju ulogu u oštećenju stanica slobodnim radikalima kisika. Primjerice željezo, koje

se nalazi u bezopasnom feri-stanju vezano uz protein (ferritin unutarstanično i transferin intravaskularno), u hipoksiji se oslobađa proteina i u reakciji s peroksidom reducira u fero-oblik stvarajući vrlo aktivni hidroksilni radikal koji može reagirati s molekulama DNK, proteinima, a najčešće s lipidima, stvarajući dalje nove radikale. Jednom započeta lipidna peroksidacija samostalno se nastavlja sve do reakcije s antioksidansom. Mozak koji obiluje visoko nezasićenim masnim kiselinama vrlo je osjetljiv na reakcije slobodnih radikala.

U asfiksiji se stimulacijom NMDA-receptora, također aktivira sintaza dušikova oksida koja iz L-arginina stvara dušikov oksid (NO), koji kao vazodilatator može imati povoljan učinak, ali kao slobodni radikal sudjeluje u reakcijama koje povećavaju oštećenje. Nakon asfiksije u mozgu se aktiviraju makrofagi (mikroglia), koji izlučuju citokine od kojih neki imaju štetne učinke. Zatim dolazi do upalne reakcije s nakupljanjem granulocita koji, također, stvaraju slobodne radikale kisika.

Uz ekscitatorne aminokiseline s neurotoksičnim učinkom, u asfiksiji se oslobađaju i drugi neurotransmitori i modulatori koji imaju zaštitno djelovanje. Takvi su noradrenalin, dopamin, pa γ -aminomaslačna kiselina i adenozin. Ekspresija pojedinih gena nakon ishemijskog oštećenja stanice dovodi do apoptoze ili programirane smrti stanice, dok ekspresija nekih drugih gena pokreće reparacijske procese u stanici preko neurotropina i čimbenika rasta.^{16,17}

LIJEČENJE

Liječenje asfiktalnoga novorođenčeta obuhvaća reanimaciju, zatim opće sistemne mjere i neuroprotektivne postupke usmjerene liječenju i prevenciji daljnjih oštećenja mozga.

Kod najtežeg oblika hipoksijsko-ishemijskog inzulta, uz simptome cerebralne disfunkcije koji se pogoršavaju sljedećih 24 do 72 sata, postoje i simptomi zatajivanja drugih organa. Oštećenje bubrega rezultira oligurijom (diureza manje od 1 mL/kg na sat). Ako oligurija perzistira prvih 36 sati života, radi se o iznimno teškoj inzultu s lošom prognozom u 90% novorođenčadi. Uz akutnu tubularnu nekrozu, uzrok oligurije često je i sindrom neodgovarajuće sekrecije antidiuretičkog hormona, ali najprije treba isključiti prerenalne uzroke kao što su hipovolemija i vazodilatacija, na koje je lako terapijski djelovati. Funkciju bubrega treba nadzirati, a perfuziju je bubrega moguće poboljšati infuzijom dopamina (2,5 μ g/kg/min). Diuretici imaju slab učinak pri zatajivanju bubrega.

Praćenje tlakova pomaže i u ocjeni srčane funkcije i izboru lijekova kojima se nastoji stabilizirati cirkulacija. Respiracijska patnja, i cijanoza po rođenju, upozoravaju na oštećenje miokarda, ako se isključe srčane greške i plućne bolesti. Zatajivanje desne klijetke češće je od zatajivanja lijeve. Uz tahipneju, tahikardiju i povećanu jetru, može se čuti galopni ritam i sistolički šum zbog regurgitacije kroz trikuspidalnu (rjeđe mitralnu) valvulu. Na rtg-snimci vide se kardiomegalija i zastoje u plućima.

U liječenju treba smanjiti opterećenje tekućinom (20% manje u prvih 48 sati), regulirati srednji arterijski tlak na vrijednosti više od 40 mm Hg kako bi se osigurala cerebralna perfuzija, održavati oksigenaciju (odgovarajućom umjetnom ventilacijom), korigirati acidozu i hipoglikemiju. Od inotropnih lijekova prednost imaju dopamin i dobutamin. Prognoza srčanog oštećenja dobra je, ako dijete preživi. Svi se patološki nalazi uglavnom normaliziraju unutar 3 tjedna.

Asfiksija oštećuje i funkciju pluća povećanjem plućnoga vaskularnog otpora, mogućim krvarenjem u plućima i edemom zbog srčanoga zatajivanja. Smanjuje se proizvodnja surfaktanta i razvija sekundarna bolest hijalinih membrana. Može biti prisutna i aspiracija mekonija. Umjetnu ventilaciju treba modificirati ovisno o tome koji je primarni plućni poremećaj.

Asfiktalno novorođenče ima, također, ishemična crijeva pa postoji opasnost nekrotizirajućeg enterokolitisa. Stoga treba odgoditi hranjenje, čak i nekoliko dana. Zbog oštećenja krvnih žila može doći do diseminirane intravaskularne koagulacije. Proizvodnja se trombocita može smanjiti u koštanoj srži zbog veće eritropoeze, a oštećenje jetre uzrok je sniženim koagulacijskim čimbenicima. I druge funkcije jetre mogu biti oštećene i treba ih kontrolirati.⁴

Treba zaustaviti dugotrajne konvulzije (dulje od 3 minute), jer one mogu pojačati metaboličku potražnju iznad mogućnosti dopreme supstrata pa tada djeluju štetno.²⁰ Isto se tako preporučuje zaustaviti učestale konvulzije (3 ili više napadaja po satu). Treba isključiti metaboličke uzroke konvulzija (hipoglikemija, hipokalcijemija), kao i konvulzije ovisne o piridoksinu. Antikonvulziv prvog izbora je fenobarbiton. Ako je njime nemoguće kontrolirati konvulzije, primjenjuje se fenitoin i kao treći izbor benzodiazepini (midazolam, lorazepam). Rizik za kasniju epilepsiju je 20 do 30% nakon asfiksijskih konvulzija. On je još veći uz abnormalni EEG između napadaja i/ili uz trajni neurološki deficit.

Neuroprotektivno liječenje. Neuroprotekcija podrazumijeva mjere liječenja kojima se nastoji očuvati strukturni i funkcionalni integritet SŽS-a i spriječiti napredovanje već započetog procesa njegova oštećenja. Od brojnih istraživanih terapija, trenutno jedina, klinički široko usvojena, komercijalno dostupna i rezultatima najkonzistentnija metoda jest kontrolirana umjerena hipotermija. Riječ je o indukciji pothlađivanja novorođenčeta nakon asfiksije. Započinje se u latentnoj fazi, dakle prije početka sekundarne faze oštećenja mozga, što u praksi znači prije 6. sata po porođaju. Rezultati govore u prilog što ranijem započinjanju terapije, odmah nakon što se upotpune svi kriteriji. Nakon doka za asfiksije, potrebno je klinički dokazati umjerenu ili tešku hipoksijsko-ishemijsku encefalopatiju, a zatim i elektroencefalografski (aEEG) korelat (tablica 2). Postoje dvije metode: selektivno pothlađivanje glave (uz sistemnu hipotermiju od 34–34,5°C) i pothlađivanje cijeloga tijela na temperaturu od 33–33,5°C. Za svaku su konstruirani posebni servokontrolirani uređaji (kapa ili omotač s cirkulirajućom rashladnom tekućinom) koji

prilagođuju temperaturu rashladne tekućine prema odčitanoj središnjoj temperaturi. Terapija, prema većini protokola, traje 72 sata, nakon čega se provodi polaganog u grijavanje organizma na fiziološku temperaturu. Tijekom trajanja terapije (a i nakon nje) potreban je intenzivan nadzor vitalnih parametara, biokemijskih pokazatelja i električne aktivnosti mozga, a obvezatna je i primjerena sedacije i analgezije. Ova metoda nije bez nuspojava, no nije zabilježeno smrtnih ishoda koji bi bili izravna posljedica liječenja.

Neuroprotektivni mehanizam hipotermije prije svega uključuje depresiju metaboličke aktivnosti neurona, jer je sveukupna enzimski kinetika pri nižim temperaturama sporija, a time se smanjuju i zahtjevi za supstratima. Tako se održava adekvatna razina ATP-a i inhibira sekundarna energijska „kriza“. Osim toga, reduciraju se i brojni drugi štetni procesi poput upalnog odgovora mikroglije, pojačanog otpuštanja glutamata i dostupnosti glutamatnih receptora, broj i trajanje konvulzija, stvaranje slobodnih radikala. Ipak, točan i jednoznačan neuroprotektivni mehanizam hipotermije još uvijek nije definiran.

Nakon istraživanja na životinjama (Thoresen 1995., Gunn 1997.), krenule su brojne kliničke multicentrične studije.²¹⁻²³ U 13 najvećih, randomizirano je ukupno 1.440 ispitanika i dokazana je statistički značajna redukcija mortaliteta i umjerenoga i teškoga neurorazvojnog odstupanja (RR: 0,74; 95% CI: 0,65, 0,83).²⁴ Rezultati su bili najbolji u skupini djece s umjerenom HIE-om, no jedna je studija zabilježila i puno bolje rezultate u skupini s teškom HIE-om. S obzirom na to da je povećana stopa preživljenja teško asfiktichne novorođenčadi, postavljalo se pitanje rasta incidencije teško hendikepirane preživjele djece. Rezultati metaanaliza pokazali su, pak, suprotno, što je bitno za kliničku praksu. Odluka o uskraćivanju intenzivnoga liječenja donosi se i dalje uvažavajući sve relevantne kliničke i parakliničke podatke te najpouzdanije prognostičke parametre.

Nakon dokaza učinkovitosti, ovaj je oblik liječenja ušao i u preporuke ILCOR-smjernica za reanimaciju novorođenčadi.²⁵ Važno je imati na umu da kod niskog Apgar-zbroja (<5 u 10. min) već tijekom reanimacije treba predvidjeti liječenje hipotermijom i isključiti izvor grijanja na reanimacijskom stoliću. Asfiktichno se novorođenče i prirodnim mehanizmom počinje pasivno pothlađivati, a tijekom evaluacije treba održavati nižu tjelesnu temperaturu sve do odluke o daljnjem liječenju.²³⁻²⁵ Hipertermiju svakako treba izbjeći u postupku s djetetom, jer ona dokazano pogoršava stupanj oštećenja. Čak se i febrilnost majke u porođaju povezuje s neurološkim oštećenjem djeteta, neovisno o infekciji.

Istražuju se i drugi oblici liječenja kojima se pokušava zaustaviti kaskada unutarstaničnih zbivanja koja od primarnog asfiksijskog inzulta vode do sekundarnih ireparabilnih promjena. Kako je već navedeno, taj „terapijski prozor“ traje 1–2 dana i to je vrijeme kad bi se specifičnim terapijskim intervencijama moglo ograničiti sekundarno cerebralno oštećenje. Poznavanje postasfiksijskih patofizioloških zbivanja u mozgu upućuje na

TABLICA 2. Važeći kriteriji za terapijsku hipotermiju asfiktichnog novorođenčeta. Evaluacija se radi sukcesivno (nakon što je zadovoljen prethodni kriterij).

KRITERIJ A

Terminsko novorođenče (≥ 36 tjedana gestacije) i barem jedno od sljedećega:

- Apgar-zbroj ≤ 5 u 10. (desetoj) minuti nakon rođenja
- potreba za reanimacijom, uključujući ventilaciju preko endotrahealnoga tubusa ili maske u 10. minuti nakon rođenja
- acidoza definirana kao pH pupkovine ili bilo kojeg uzorka arterijske, venske ili kapilarne krvi unutar prvih 60 minuta nakon porođaja manje od 7,0
- deficit baza veći ili jednak od 16 u uzorku krvi pupkovine ili u bilo kojem uzorku unutar prvih 60 minuta nakon porođaja

KRITERIJ B

Poremećaj stanja svijesti (letargija, stupor ili koma) i barem jedno od sljedećega:

- hipotonija koja se ne popravlja nakon uspješne reanimacije
- abnormalni refleksi uključujući okulomotoričke i pupilarne abnormalnosti
- odsutan ili slab refleks sisanja
- kliničke konvulzije koje registrira iskusno osoblje

KRITERIJ C

Minimalno 30 minuta zapisa EEG-a koji pokazuje abnormalnu voltažu i/ili konvulzije:

- normalna voltaža pozadinske aktivnosti s električnim konvulzijama
- umjereno abnormalna voltaža (gornji rub zapisa > 10 μV, donji rub < 5 μV)
- teško abnormalna voltaža (gornji rub zapisa < 10 μV, donji rub < 5 μV)
- kontinuirane (ponavljajuće) konvulzije

puteve djelovanja potencijalnih lijekova.

I dalje su aktualni terapijski pokušaji usmjereni na sprječavanje nastanka i učinka slobodnih radikala kisika. Prije svega, u reanimaciji i liječenju bolesnoga i hipoksičnoga novorođenčeta potrebno je misliti na toksične efekte hiperoksije i spriječiti njezin nastanak primjerenom ventilacijom i nadziranjem.²⁵ Nade su se polagale u alopurinol koji inhibira ksantinsku oksidazu, u spojeve koji neutraliziraju slobodne radikale (egzogeni superoksidna dismutaza i katalaza) ili inhibiraju lanac reakcija lipidne peroksidacije (α-tokoferol primijenjen preventivno i lazeroidi), zatim u deferoksamini koji veže slobodno željezo i smanjuje stvaranje posebno reaktivnih spojeva sa slobodnim elektronom u vanjskoj ljusci, u ganglioizid GM1 koji se ugrađuje u staničnu membranu i stabilizira je, u različite čimbenike rasta (čimbenik rasta-1 sličan inzulinu i osnovni čimbenik rasta fibroblasta) koji pozitivno djeluju na preživljenje i reparaciju neurona nakon asfiksije.^{26,27} Neki se blokatori kalcijevih kanala ne mogu klinički primjenjivati zbog toksičnosti, a drugi pokazuju efekt samo ako se primijene prije inzulta. Minociklin, antibiotik iz tetraciklinske skupine, istraživao je u odraslih bolesnika s cerebralnim inzultom, a pokazuje protuupalna, antiapoptotična i antioksidativna svojstva, ako se primijeni u akutnoj fazi. Rezultati za novorođene životinjske modele

su kontroverzni i nekonzistentni. U antagoniste receptora NMDA može se ubrojiti i magnezij u visokim dozama. Iskustva s magnezijem u liječenju preeklampsije i prijetućega prijevremenog porođaja upućivala su na njegovo moguće neuroprotektivno djelovanje za plod, jer je u djece vrlo niske porođajne mase iz tih trudnoća u manjem postotku dijagnosticirana cerebralna paraliza. Stoga se činilo opravdanim davanje magnezija u prvim satima nakon asfisijskog inzulata. Prvi ograničeni klinički rezultati potvrđivali su vjerojatni povoljni efekt primjene magnezija.²⁸ U kasnijim istraživanjima nije utvrđeno cerebroprotektivno djelovanje ni profilaktički, ni terapijski primijenjenog magnezija, a zabilježene su komplikacije zbog visokih doza. Eritropoetin (EPO) je još jedan mogući izbor za neuroprotektivno liječenje. Učinci mu se pripisuju u smanjenju unutarstaničnoga kalcija i glutamatne toksičnosti, apoptoze i upale, a pokazuje i antioksidativna svojstva. Osim toga, EPO ima i neurogenetski potencijal: potiče neuronalnu regeneraciju nakon hipoksijsko-ishemijskog oštećenja.

S obzirom na dobre, ali ipak nedovoljne rezultate hipotermije, idealni će oblik neuroprotektivnoga liječenja vjerojatno biti svojevrsan „koktel“. Trenutno najizgledniji „aditiv“ koji se intenzivno istražuje jest inhalirani ksenon.^{29,30} To je plemeniti plin s anestetičkim svojstvima i u tu je svrhu već odobren u nekim europskim zemljama. Međutim, otkrivena su i njegova neuroprotektivna svojstva. Osim blokade NMDA, čini se da inhibira AMPA i kainatne receptore, općenito reducira otpuštanje neurotransmitora te zaustavlja apoptozu. Prednosti su mu što je kemijski inertan, nema nuspojava, brzo prodire u mozak i isto se tako izlučuje te ima po-

znat farmakokinetički profil. Negativna je strana visoka cijena ksenona i trenutno nepostojanje komercijalno dostupnog uređaja za kliničku primjenu, koji mora podržavati „recikliranje“ izdahnutoga plina. Istraživanja su rađena na životinjama i rezultati pokazuju dodatni protektivni efekt od 50% uz hipotermiju. Dakle, kombinacijom ovih dviju metoda više od 70% ispitanika s HIE-om imalo je potpuno normalan funkcionalni ishod uz izrazito poboljšanu regionalnu histopatologiju. Trenutno su u tijeku klinička istraživanja s asfisičnom novorođenčadi, a terapija se provodi i izvan istraživanja, s rezultatima koji dosta obećavaju.

ZAKLJUČAK

U razvijenim je zemljama incidencija teške perinatalne asfiksije relativno niska (1–3 na tisuću živorođene djece), ali su njezine posljedice katastrofalne zbog visokoga mortaliteta i očekivanoga teškog hendikepa. Prognoza se neurorazvojnog ishoda temelji na kliničkoj slici srednje teške ili teške hipoksijsko-ishemijske encefalopatije u neposrednom neonatalnom razdoblju, zatim na brojnim biokemijskim biljezima, morfološkim promjenama mozga i rezultatima neurofizioloških pretraga. Razumijevanje patofiziologije cerebralnog oštećenja, koje se odvija kaskadno u tri faze, odredilo je i prognostičko značenje biobiljega. Oni se rabe i u selekciji i u praćenju bolesnika koji se podvrgavaju neuroprotektivnom liječenju da bi se u latentnoj fazi, nakon uspješne primarne reanimacije, zaustavio proces sekundarne neuronalne degradacije. Za sada je umjerena kontrolirana hipotermija pokazala najbolje rezultate u kliničkoj praksi.

Perinatal asphyxia

SUMMARY *Perinatal asphyxia and its permanent damaging effect on the cerebral tissue in newborns lead not only to medical, but also to socioeconomic problems. Despite major advances in obstetric and neonatal care, the incidence of neurodevelopmental deficits caused by perinatal asphyxia remains high. Recent investigations explain numerous pathophysiologic mechanisms of hypoxic-ischemic brain injury. The centralization of blood flow, anaerobic metabolism and energy economizing are immediate protective responses to hypoxia. During a severe and lasting asphyxial insult, neuronal depolarization and calcium influx result in the primary brain damage. In the reperfusion phase, the secondary neuronal injury occurs because of the action of oxygen free radicals, nitric oxide, excitatory neurotransmitters, inflammatory reactions and apoptosis. The latent period between the primary and secondary phases creates a therapeutic window for neuroprotective management that can prevent further damage. Mild induced hypothermia has been shown to reduce the risk of death or disability in infants with moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy and is considered standard of care.*

KEY WORDS *asphyxia neonatorum; brain injuries; asphyxia, therapy; asphyxia, pathophysiology*

LITERATURA

1. Rennie JM, Hagmann CF, Robertson NJ. Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(5):398–407.
2. Raju TN. Historical perspectives on the etiology of cerebral palsy. *Clin Perinatol.* 2006;33(2):233–50.
3. Perlman JM. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy: is there a link? *Clin Perinatol.* 2006;33(2):335–53.
4. Blennow M, Lagercrantz H. Management of the asphyxiated infant. In: Hansen TN, McIntosh N, eds. *Current Topics in Neonatology.* London: WB Saunders Company Ltd; 1997:39–64.
5. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant: neuropathology, clinical aspects, pathogenesis, and prevention. *Clin Perinatol.* 1997;24(3):567–87.
6. Rivkin MJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the term newborn: neuropathology, clinical aspects, and neuroimaging. *Clin Perinatol.* 1997;24(3):607–25.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task force on neonatal encephalopathy and cerebral palsy. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2003.
8. Jain L, Ferre C, Vidyasagar D, Nath S, Sheftel D. Cardiopulmonary resuscitation of apparently stillborn infants: survival and long-term outcome. *J Pediatr.* 1991;118(5):778–82.
9. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn; American College of Obstetricians and Gynecologists and Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. *Pediatrics.* 2006;117(4):1444–7.
10. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976;33(10):696–705.
11. Amiel-Tison C, Ellison P. Birth asphyxia in the fullterm newborn: early assessment and outcome. *Dev Med Child Neurol.* 1986;28(5):671–82.
12. Rutherford M, Penock J, Schwieso J, Cowan F, Dubowitz L. Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;75(3):F145–51.

13. Hüppi PS, Dubois J. Diffusion tensor imaging of brain development. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(6):489–97.
14. Hellström-Westas L, Rosén I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(6):503–11.
15. Shany E, Khvatskin S, Golan A, Karplus M. Amplitude-integrated electroencephalography: a tool for monitoring silent seizures in neonates. *Pediatr Neurol.* 2006;34(3):194–9.
16. du Plessis AJ, Johnston MV. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn: cellular mechanisms and potential strategies for neuroprotection. *Clin Perinatol.* 1997;24(3):627–54.
17. Berger R, Garnier Y. Pathophysiologie perinataler Hirnschäden. *Gynäkologe.* 1998;31(8):661–79.
18. Scher MS. Seizures in the newborn infant: diagnosis, treatment and outcome. *Clin Perinatol.* 1997;24(4):735–72.
19. Graham EM, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Anti-oxidants and oxidative stress injuries to the brain in the perinatal period. *Semin Neonatol.* 1998;3(2):75–85.
20. Miller SP, Weiss J, Barnwell A, et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology.* 2002;58(4):542–8.
21. Thoresen M, Penrice J, Lorek A, et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res.* 1995;37(5):667–70.
22. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest.* 1997;99(2):248–56.
23. Shankaran S, Laptook AR. Hypothermia as a treatment for birth asphyxia. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(3):624–35.
24. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(5):238–46.
25. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al.; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation.* 2010;122(16 Suppl 2):S516–38.
26. Benders MJ, Bos AF, Rademaker CM, et al. Early postnatal allopurinol does not improve short term outcome after severe birth asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(3):F163–5.
27. Sizonenko SV, Bednarek N, Gressens P. Growth factors and plasticity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(4):241–9.
28. Levene M, Blennow M, Whitelaw A, Hankø E, Fellman V, Hartley R. Acute effects of two different doses of magnesium sulphate in infants with birth asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995;73(3):F174–7.
29. Hobbs C, Thoresen M, Tucker A, Aquilina K, Chakkarapani E, Dingley J. Xenon and hypothermia combine additively, offering long-term functional and histopathologic neuroprotection after neonatal hypoxia/ischemia. *Stroke.* 2008;39(4):1307–13.
30. Chakkarapani E, Dingley J, Liu X, et al. Xenon enhances hypothermic neuroprotection in asphyxiated newborn pigs. *Ann Neurol.* 2010;68(3):330–41.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Doc. dr. sc. Emilija Juretić, prim. dr. med.

Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Petrova 13, 10000 Zagreb

E-mail: ejuretic@vip.hr

Telefon: +385 1 4604 621