

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2012

Marie Žilinská

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Marie Žilinská

Asfyxie novorozence a následná léčba

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Soňa Šuláková

Olomouc 2012

ANOTACE BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Název práce: Asfyxie novorozence a následná léčba

Název práce v AJ: Neonatal asphyxia and follow-up treatment

Datum zadání: 2012-01-30

Datum odevzdání: 2012-06-28

Vysoká škola, fakulta ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

Autor práce: Marie Žilinská

Vedoucí práce: MUDr. Soňa Šuláková

Abstrakt v ČJ: Tato bakalářská práce představuje přehledovou studii zaměřenou na asfyxii novorozence. Jsou zde rozebrány příčiny vzniku asfyxie a hypoxicko-ischemické encefalopatie, jejich incidence, příznaky a diagnostika. Poslední část popisuje možnosti léčby těchto onemocnění, podmínky a metody provedení a nežádoucí účinky.

Abstrakt v AJ: This bachelor thesis is a overview study focused on neonatal asphyxia. There are discussed causes of asphyxia and hypoxic-ischemic encephalopathy, incidence of this diseases, symptoms and a diagnosis. The last section describes treatment options of this diseases, conditions and design methods and side effects.

Klíčová slova v ČJ: novorozenec, asfyxie, etiologie asfyxie, hypoxicko-ischemická encefalopatie, terapeutická hypotermie, Apgar skóre, neuroprotektce

Klíčová slova v AJ: newborn, asphyxia, etiology of asphyxia, hypoxic-ischemic encephalopathy, therapeutic hypothermia, Apgar score, neuroprotection

Rozsah: 45 stran

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a uvedla v ní veškerou použitou literaturu a zdroje.

V Olomouci dne

.....

Marie Žilinská

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat paní MUDr. Soni Šulákové za odborné vedení mé bakalářské práce, trpělivost a odborné rady, které mi poskytla. Také bych chtěla poděkovat za čas, který mi věnovala a podporu při zpracovávání práce. Dále bych ráda poděkovala celé své rodině a přáteli, kteří byli mou oporou po celou dobu studia.

„Život je plamen, který stále dohořívá, ale pokaždé vzplane, když se narodí dítě.“

(George Bernard Shaw)

OBSAH

ÚVOD.....	8
1 ASFYXIE NOVOROZENCE.....	10
1.1 Hodnocení průběhu porodu.....	11
1.2. Mekonium v plodové vodě.....	12
1.3 Acidóza.....	12
1.4 Apgar skóre.....	13
1.4.1 Nízké Apgar skóre v 1. minutě.....	14
1.4.2 Nízké Apgar skóre v 5. minutě.....	15
1.4.3 Nízké Apgar skóre v 10. minutě.....	15
1.4.4 Nízké Apgar skóre v 15. – 20. minutě.....	15
1.5 Resuscitace.....	16
1.6 Časné novorozenecké období.....	17
1.7 Novorozenecké křeče.....	17
1.8 Biochemické indikátory.....	18
1.8.1 Protein S100B.....	18
1.8.2 Neuron specifická enoláza.....	19
1.8.3 Interleukin-6.....	20
1.8.4 Hladina kyseliny močové.....	21
1.8.5 Kreatinkináza.....	21
1.8.6 Gliový fibrilární kyselý protein	22
2 HYPOXICKO-ISCHEMICKÁ ENCEFALOPATIE.....	23
2.1 Patofyziologie HIE.....	23
2.2 Příznaky hypoxicko-ischemické encefalopatie.....	24
2.2.1 Mírná HIE.....	24
2.2.2 Středně těžká HIE.....	24
2.2.3 Těžká HIE.....	24
2.3 Indikátory HIE.....	25
2.4 Neuronální smrt.....	26
3 LÉČBA.....	27
3.1 Terapeutická hypotermie.....	27

3.1.1	Podmínky pro terapeutickou hypotermii.....	28
3.1.2	Postup hypotermie.....	29
3.1.3	Metody hypotermie.....	29
3.1.4	Prognóza dětí po hypotermii.....	31
3.1.5	Nežádoucí účinky hypotermie.....	32
3.2	Erytropoetin.....	32
3.2.1	Erytropoetin u předčasně narozených dětí.....	33
3.2.2	Erytropoetin u dětí narozených v termínu.....	34
3.2.3	Rizika léčby erytropoetinem.....	35
3.3	Hypotermie s erytropoetinem.....	36
	ZÁVĚR.....	37
	BIBLIOGRAFICKÉ A ELEKTRONICKÉ ZDROJE.....	39
	SEZNAM ZKRATEK.....	42
	SEZNAM PŘÍLOH.....	43

ÚVOD

Tématem této bakalářské práce je problematika asfyxie novorozence, hypoxicko-ischemická encefalopatie, která je následkem asfyxie, a léčba hypotermií a erythropoetinem. Je to shrnutí dohledaných informací o tom, jak asfyxie působí na dítě ihned po porodu, co je její příčinou a jaké jsou následky. Práce se soustřeďuje hlavně na problematiku asfyxie a její indikátory. Také zahrnuje poznatky o příznacích hypoxicko-ischemické encefalopatie, o jejích léčebných metodách a nežádoucích účincích.

Zkoumaný problém: informace o asfyxii novorozence, poznatky o hypoxicko-ischemické encefalopatii a její incidenci, léčba hypotermií a erythropoetinem.

Cíle bakalářské práce:

1. Předložit poznatky o asfyxii novorozence.
2. Vytvořit přehled příznaků hypoxicko-ischemické encefalopatie a předložit informace o její incidenci.
3. Předložit poznatky o způsobech léčby asfyxie a hypoxicko-ischemické encefalopatie

Pro vyhledávání byla zvolena tato **klíčová slova:** novorozenec, asfyxie, etiologie asfyxie, hypoxicko-ischemická encefalopatie, terapeutická hypotermie, Apgar skóre, neuroprotektce.

Vstupní literatura k problematice:

- FENDRYCHOVÁ, J., BOREK, I. Intenzivní péče o novorozence. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2007. ISBN 978-80-7013-447-4

- ZIBOLEN, M., ZBOJAN, J., DLUHOLUCKÝ, S. Praktická neonatológia. Martin: Neografia, 2001. ISBN 8088892422
- ŠAŠINKA, M., ŠAGÁT, T., KOVÁCS, L. Pediatria. Bratislava: Herba, 2007. ISBN-13: 978-80-89171-49-1
- MARTIN, R. Fanaroff and Martin's Neonatal-perinatal Medicine. London: Elsevier Mosby, 2010. ISBN 9780323065450

Vyhledávací strategie:

Odborné články do této práce jsem vyhledávala za časové období 1988 – 2012. Materiály byly vyhledávány pomocí databází Ebsco, Google scholar a PubMed a internetové stránky www.solen.cz. Celkem bylo pomocí internetových databází vyhledáno 41 článků za použití výše zmíněných klíčových slov. Všechny v anglickém jazyce. K vypracování této práce bylo použito 19 cizojazyčných recenzovaných zdrojů a jeden český zdroj. Zbylé články nemohly být použity, protože přesně neodpovídaly stanoveným cílům.

1 ASFYXIE NOVOROZENCE

Asfyxie je definována jako dušení s nedostatkem kyslíku ve tkáních a růstem CO₂. Hypoxie značí nízký obsah kyslíku v organismu. Ischemie je místní nedokrevnost určité tkáně. (Freeman, Nelson, 1988, str. 240 – 249)

Asfyxie zůstává hlavním globálním zdravotnickým problémem. Je tomu tak zejména v zemích třetího světa, kde ročně dochází k 99 % novorozeneckých úmrtí z celkového celosvětového počtu 4 milionů. K 75 % úmrtí dochází v prvním týdnu života, k 23 % (téměř 1 milion úmrtí novorozenců ročně) jsou přímo přiřaditelné komplikace asfyxie. Ve vysoko technicky vyspělých zemích asfyxie postihuje 3 – 5 na 1000 živě narozených dětí, s následnou mírnou nebo těžkou HIE v rozmezí 0,5 – 1 na 1000 živě narozených dětí. (Jacobs, Tarnow-Mordi, 2010, str. 568 – 576) Spencer (1998, str. 640) ve své studii poukazuje na to, že úmrtí plodu při porodu je extrémně vzácné. Celková úmrtnost plodů (+ narození mrtvého plodu) je nyní zhruba 5,5 na 1000 všech narozených dětí. Intrapartálních fetálních úmrtí u dětí nad 1500 g je pouze 0,3 na 1000 celkem narozených.

Asfyxie má řadu perinatálních příčin z důvodu hypoxie nebo přerušení průtoku krve z dělohy, jako jsou ruptura dělohy, odloučení placenty a prolaps pupečníku. Nicméně, příčina bývá často neznámá. I přes velké pokroky v technologiích monitorování a znalosti patofyziologie plodu a novorozence, porodní asfyxie zůstává vážnou chorobou, která výrazně přispívá k novorozenecké úmrtnosti a nemocnosti. Závažnost je variabilní. Dlouhodobé následky na psychomotorický vývoj u jedinců se zvyšují na 25 % - 60 %. (Schulzke, Rao a kol. 2007) 20 % - 50 % novorozenců postižených perinatálním poškozením mozku zemře během novorozeneckého období, 25 % - 60 % z přeživších trpí trvalým neurologickým postižením, zahrnující mozkovou obrnu, křeče, mentální retardaci a poruchy učení. Diagnóza perinatálního poškození v současné době spoléhá na příslušnou dokumentaci všeobecného lékařství a porodnických faktorů, a na radiologické a laboratorní vyšetření. (Naithani, Simalti, 2011, str. 151 - 156)

Známky předpokládané asfyxie nejsou neobvyklé a měly by být zjištěny během přípravy na porod, na porodním sále a během raného novorozeneckého období. Prakticky žádný samostatný znak nebo symptom nemá dostatečnou korelaci

k tomu, aby s dostatečnou lékařskou jistotou předpověděl pozdější dětskou mozkovou obrnu. (Příloha č. 1)

U popisu situace u lidí se užívá termín asfyxie, protože se neví, zda příčinou byla hypoxie, ischemie, nebo pravděpodobněji kombinace obojího.

Méně závažné stupně asfyxie u plodu jsou běžné a mohou vyvolat příznaky jako alterace ozev plodu a následně nízké Apgar skóre. Tyto stupně asfyxie by neměly přinášet trvalé neurologické postižení u jinak normálních, termínových novorozenců. Dokonce u výskytu prodloužené nebo těžké asfyxie, která se projeví v novorozeneckém období jako encefalopatie, se většina dětí zotaví s malým nebo žádným neurologickým postižením. (Freeman, Nelson, 1988, str. 240 – 249)

1.1 Hodnocení průběhu porodu

Známky plodové tísně jako je abnormní srdeční frekvence zahrnující prodlouženou bradykardii, mekonium v plodové vodě a acidóza mohou souviset s intrauterinní asfyxií, i když ne nutně s asfyxií významného stupně. Monitorování srdeční frekvence plodu bylo navrženo proto, aby odkrylo časné změny v srdeční frekvenci a reakci, které by mohly svědčit o nitroděložní asfyxii. Toto zjištění by snad umožnilo zásah ještě před tím, než by se hypoxie projevila nezvratnou encefalopatií nebo smrtí. Nepřetržité elektronické monitorování srdeční frekvence plodu ve státě Maryland, USA, je nyní používáno v těhotenství jako hlavní. Užitečnost monitorování je přehodnocená. Je zde stále více důkazů, že jeho použití v těhotenství s nízkým rizikem má za následek vyšší výskyt císařských řezů a použití porodnických kleští, ale málo důkazů o zlepšení výsledků.

Freeman a Nelson poukazují na to, že monitorování plodu může být použito k odhalení bradykardie, která se považuje za známku závažnější nebo prodloužené hypoxie. K bradykardii plodu 100 úderů/min nebo méně měřené poslechem došlo u 6 % dětí v Collaborative Perrinatal Project, ale nebylo u těchto dětí zvýšené riziko mozkové obrny, pokud neměly v 5. minutě Apgar skóre <3. K bradykardii 60 úderů/min nebo méně (podle poslechu) došlo u 1,3 % dětí v projektu a byla spojena s vyšším rizikem mozkové obrny. U 98 % přeživších dětí s tímto stupněm bradykardie se později mozková obrna nevyvinula.

Dalo by se usoudit, že ačkoli sledování abnormalit plodu může skutečně poskytovat časné známky některé intrauterinní asfyxie, takový důkaz sám o sobě nedokazuje, že hypoxie je dostatečně dlouhá nebo tak závažná, aby způsobovala nezvratné poškození mozku. (Freeman, Nelson, 1988, str. 240 – 249)

1.2 Mekonium v plodové vodě (zkalená plodová voda)

Vypuzení mekonium během porodu je běžné, vyskytuje se u 18 % dětí. Zkalení plodové vody značí, že se zde objevil stres plodu. Silné zkalení plodové vody může být známkou závažnějšího nebo opakovaného stresu plodu, a v kombinaci s poruchami srdečního rytmu plodu mohou být použity jako indikace pro odebrání vzorku pH. Zkalení kůže nebo pupečnicku naznačuje, že k příčině došlo alespoň 4 – 6 hodin před tím, než praskla plodová voda. Zkalení plodové vody samo o sobě nepředpovídá pozdější výsledek; 99,6 % dětí s porodní váhou větší než 2500 g se zkalenou plodovou vodou neměly později mozkovou obrnu. Při použití mekonium samotného, jako ukazatele mozkové obrny, by nám dával falešně-pozitivní výsledek 99,6 %. Historie samotného mekonium nedokazuje, že u dětí narozených v termínu došlo ke stupni asfyxie takové, aby mohla později způsobit neurologické potíže. (Freeman, Nelson, 1988, str. 240 – 249)

1.3 Acidóza

Freeman a Nelson (1988) ve svém článku uvádí, že hypoxicko-ischemické poškození vede k anaerobní glykolýze a laktátové acidóze. Zdá se, že vzrůst kyseliny mléčné hraje podstatnou roli v hypoxicko-ischemické encefalopatii. Proto by se dalo předpokládat, že acidóza měřená pomocí pH z kůže nebo pupečnicku, se může ukázat jako nejlepší míra závažnosti nebo trvání intrauterinní asfyxie. Je zde však malá souvislost těžké acidózy s Apgar skóre, nebo s kojeneckým neurologickým stavem v novorozenecké období.

U srdeční akce plodu, pH, základních nedostatků a dalších opatření fetální oxygenace není možné předvídat dlouhodobé neurologické výsledky. Ačkoli by pH z pupeční arterie $< 7,1$ se základním deficitem >13 mmol/l bylo považováno za důkaz těžké acidózy a porodní asfyxie, není zde v současnosti stanovená korelace takové acidózy s dlouhodobými výsledky. Teoreticky by měly být asociace s trváním nitroděložní asfyxie, acidózou a výsledky. Doposud nejsou žádné přesvědčivé údaje, které naznačují riziko, nebo ho předpovídají. Nicméně, normální pH, > 7.2 , anebo dokonce nižší, může být bráno jako důkaz, že k asfyxii v nedávné minulosti nedošlo.

1.4 Apgar skóre (AS)

Apgar skóre bylo představeno v roce 1958 jako klasifikace celkového stavu novorozence. Když anestezioložka Virginia Apgar představila svůj bodovací systém, její záměr byl jednoduše klasifikovat stav novorozence pro porodnickou praxi, tišení bolesti matky a účinky resuscitací. Později se nízké Apgar skóre stalo obecně užívané jako ukazatel asfyxie, i když jeho hodnota v tomto ohledu byla zpochybněna. (Hogan, Ingemarsson, kol., 2006)

Apgar skóre bylo vyvinuté proto, aby se rychle poznalo, že novorozenec potřebuje resuscitaci. Je třeba poznamenat, že Apgar skóre je částečně závislé na věku a zralosti novorozence. U nezralých dětí je větší pravděpodobnost, že budou hypotonické, cyanotické a budou mít sníženou reakci. A proto skóre 7 může být „maximum“ pro zdravé, předčasně narozené děti. (Freeman, Nelson, 1988, str. 240–249)

Podle Freemana a Nelsona (1988) může nízké Apgar skóre způsobovat:

- děložní hypotonie kvůli hypoperfuzi
- fibrózní placenta
- předčasné odloučení placenty
- problémy s pupečníkem

Je třeba mít na paměti další faktory, kromě děložní hypoxie, které mohou mít vliv na Apgar skóre:

- předčasné narození
- svalové onemocnění
- postižení CNS
- srdeční a dýchací problémy
- medikace matky

Dřívější infekce a abnormality ve vývoji CNS plodu mohou být také příčinou perinatální asfyxie, poporodních problémů a následných nedostatků.

1.4.1 Nízké Apgar skóre v 1. minutě

Nízké AS v první minutě svědčí o tom, že dítě potřebuje resuscitaci. I když v *International Classification of Diseases* (kódy asfyxie) je uvedené skóre <6, nízké skóre v 1. minutě nenaznačuje, že by hypoxie nebo ischemie nastala a měla by určitý prognostický význam. V projektu perinatální spolupráce (*Collaborative Perinatal Project*) 4,8 % přeživších dětí mělo v 1. minutě AS 3 nebo méně. Riziko pozdější mozkové obrny v této skupině bylo 1,7 %. Bylo to 8x větší riziko mozkové obrny než u těch, jejichž skóre bylo >6. U 26 % dětí, kterým byla později diagnostikována mozková obrna, bylo skóre v 1. minutě 3 nebo méně, a u 56 % dětí bylo skóre 7 a více. Z dětí, které ve svých 7 letech mozkovou obrnu neměli, 5 % mělo v 1. minutě skóre <3 a dalších 14 % mělo skóre od 4 do 6. Všechny děti, které měly v 1. minutě nízké AS a rozvinula se u nich mozková obrna, měly nízké AS i později. Téměř všechny děti, kterým AS v 5. minutě vzrostlo, mozkovou obrnu neměly. Skóre v 1. minutě by samo o sobě nemělo být indikací předchozí asfyxie nebo předpověď budoucího deficitu. (Freeman, Nelson, 1988, str. 240 – 249)

1.4.2 Nízké Apgar skóre v 5. minutě

Apgar skóre v 5. minutě označuje děti, které potřebují pokračování v resuscitační snaze. Skóre je ovlivněno všemi okolnostmi 1. minuty. V projektu perinatální spolupráce (*Collaborative Perinatal Project*) 15 % dětí s pozdější mozkovou obrnou mělo v 5. minutě skóre 3 nebo méně, ale 73 % dětí s pozdější mozkovou obrnou mělo skóre 7 a víc. Ze všech novorozenců, kteří následně neměli neurologické postižení, 1 % mělo v 5. minutě skóre <3. Většina novorozenců s asfyxií, kteří měli nízké AS v 1. a 5. minutě, a měly skóre <3, neměly později mozkovou obrnu. Tyto znaky nelze použít samostatně jako důkaz toho, že u dětí trpících prodlouženou a těžkou asfyxií, se rozvine stálé neurologické postižení. (Freeman, Nelson, 1988, str. 240 – 249)

1.4.3 Nízké Apgar skóre v 10. minutě

Apgar skóre, které je i v 10. minutě stále 3 nebo méně, značí, že dítě i přes veškeré resuscitační úsilí zůstalo v hypoxii nebo v hypoperfuzi. V projektu perinatální spolupráce (*Collaborative Perinatal Project*) pouze malá část, asi 1 % z donošených dětí, mělo takové skóre. 34 % z těchto dětí zemřelo během prvního roku. Nicméně, většina z dětí, které přežily, byly po zdravotní stránce v pořádku. Riziko mozkové obrny u donošených dětí, jejichž poslední zaznamenané AS v 10. minutě bylo 3 nebo méně, bylo 16,7 %. Pokud toto skóre během 15. až 20. minuty vzrostlo, riziko mozkové obrny bylo pouze 4,7 %. (Freeman, Nelson, 1988, str. 240 – 249)

1.4.4 Nízké Apgar skóre v 15. – 20. minutě

Skóre 3 nebo méně v 15. – 20. minutě po porodu značí, že donošené dítě, i přes veškerou resuscitační snahu, utrpělo vážné dřívější zranění, které může mít vliv na pozdější vývoj. Často, ale ne vždy, to může být výsledek nitroděložní hypoxie. Úmrtnost těchto dětí je 53 % a 59 % a riziko pozdější mozkové obrny je 36 % a 57 %.

Podle Freemana a Nelsona (1988) přítomnost nízkého AS samo o sobě neznačí, že nastala nitroděložní asfyxie. Nízké skóre, které v 5., 10. nebo 20. minutě nevzroste, naznačuje přetrvávající příčinu, která by mohla mít nadále vliv na výsledek. Přetrvávající nízké skóre v těchto minutách je spojené s narůstající úmrtností a dlouhodobou nemocností. Pouze malá část z 1 % dětí má AS ve 20. minutě <3 a přežije. Většina z dětí, které přežijí, má neurologické postižení. Rychlé zvýšení AS mezi 5. a 10. minutou značí, že je nepravděpodobné, aby příčina byla natolik závažná, aby zanechala trvalé následky.

1.5 Resuscitace

Potřeba resuscitace, zejména potřeba intubace a potřeba dýchat pro dítě, je statisticky silný ukazatel pozdějších výsledků u dětí, které měly novorozenecké potíže. Ve studii Holdena a kol. z dětí, které měly novorozenecké problémy, více než polovina vyžadovala resuscitaci a po 5 minutách života zemřela. A téměř polovina z přeživších měla mozkovou obrnu. Potřeba resuscitace se jasně prolíná s Apgar skóre.

Asfyxie není jediný důvod pro intubaci a resuscitaci. Dalšími důvody mohou být:

- medikace matky
- obstrukce dýchacích cest z důvodu aspirace mekoniumu, hlenu nebo plodové vody
- spinální muskulární atrofie
- svalové onemocnění

Všechny tyto důvody mohou vyvolat potřebu intubace, ale ne resuscitace. Nemusí to ovšem znamenat, že došlo k hypoxii. (Freeman, Nelson, 1988, str. 240–249)

1.6 Časné novorozenecké období

Vážná nebo prodloužená porodní asfyxie u donošených dětí je schopná způsobit trvalé neurologické postižení. V podstatě během prvních dní života vždy přináší projev neurologické dysfunkce. Děti, u kterých se tyto dysfunkce neprokáží, pravděpodobně porodní asfyxii neměly. Ale výskyt neobvyklých známek a symptomů v těchto dnech nemusí nutně znamenat, že nitroděložní asfyxie proběhla.

Těžká asfyxie může způsobit hypoxicko-ischemické poškození mnoha orgánových systémů:

- nepravidelnosti renálních funkcí s oligurií nebo zvýšenou hladinou kreatininové koncentrace
- jaterní dysfunkce
- dysfunkce myokardu (Freeman, Nelson, 1988, str. 240 – 249)

1.7 Novorozenecké křeče

Křeče u dětí narozených v termínu mají mnoho příčin:

- infekce
- metabolické poruchy - hypoglykemie, hypokalcemie a hypomagnezie
- trauma
- deformace nebo poškození mozkové kůry

Křeče způsobené porodní asfyxií začínají nejčastěji během prvních 48 – 72 hodin života. Novorozenecké křeče patří mezi ukazatele následného neurologického deficitu. U dítěte, které trpí na novorozenecké křeče, je 50x – 70x větší pravděpodobnost vývinu mozkové obrny, než u dítěte, které křeče nemělo. (Freeman, Nelson, 1988, str. 240 – 249)

1.8 Biochemické indikátory

Ve studii Nainhani a Simalti (2011) se pojednává o diagnostické a prognostické hodnotě řady biochemických parametrů. V současné době je mnoho specifických biochemických ukazatelů mozkového poškození vyšetřováno k posouzení regionálního poškození mozku způsobeného poporodní asfyxií.

- sérum proteinu S100B
- neuron specifická enoláza (NSE)
- interleukin-6 (IL6)
- hladina kyseliny močové
- specifická mozková kreatinkináza
- gliový fibrilární kyselý protein (GFAP)

Pokud se tyto indikátory u dítěte objeví, může nastat riziko rozvoje HIE. Zda se detekce zvýšené sérové koncentrace těchto proteinů odrazí v dlouhodobé poruše psychomotorického vývoje, se nadále zkoumá.

Někteří autoři se domnívají, že biochemické indikátory mohou být účinnější než výsledky klinického hodnocení, Apgar skóre, pH pupečnickové krve, EEG a neurozobrazovací údaje. Mezi nejčasnější biochemické indikátory mozkové hypoxie, zjištěné ze studie mozkomíšního moku a plazmy, patří kyselina mléčná, která se hromadí díky glykolýze v buňkách postižených hypoxií. Mezi enzymy uvolněné z buněk během mozkové hypoxie patří laktátdehydrogenáza (LDH) s izoenzymy, kreatinkináza (zejména specifický mozkový izoenzym CK-BB) a adenylátkináza. (Naithani, Simalti, 2011, str. 151-156)

1.8.1 Protein S100B

S100B se řadí do skupiny vápník-vážící proteinů (S100 proteinů), většinou o nízké molekulové hmotnosti. V současné době bylo nejméně 20 proteinů označených jako patřící do skupiny S100 proteinů. Zajímavé je, že proteiny S100 jsou vysoce konzervované ve stavbě aminokyselin u různých druhů obratlovců. S100 jako proteiny byly také imunologicky zjištěny v listovém špenátu.

V nervovém systému je proteinu nejhojněji v gliových buňkách, ačkoliv byl jeho výskyt zjištěn i v neuronální podjednotce. Biologická úloha tohoto proteinu v buněčné populaci, která ho obsahuje, nebyla kompletně objasněna. Nicméně bylo vypracováno mnoho hypotéz:

- inhibice proteinu fosforylace
- inhibice shluku cytoskeletálních složek
- stimulace enzymových aktivit
- spolupráce s transkripčními faktory

Mimobuněčná biologická úloha proteinu S100B byla také pouze odhadována. Podélný S100B protein naměřený v moči brzo po narození je užitečná pomůcka k identifikaci toho, které děti s asfyxií jsou ohroženy dlouhodobými neurologickými následky. Ve studii Diega Gazzola a kol. hladina proteinu S100B byla v odebraných vzorcích od novorozenců s následnými abnormálními neurologickými nálezy ve všech monitorovaných časech výrazně vyšší. Rozhodující limit, tzv. cut-off hodnota, je koncentrace proteinu S100B 0,28 µg/l při prvním močení. Senzitivita byla 100 % a specificita 87,3 % pro předpovídání rozvoje následných abnormálních neurologických nálezů. Senzitivita a specificita měření získaného mezi 12 a 72 hodinami vzrostla na 100 % a 98,2 %. (Naithani, Simalti, 2011, str. 151-156) Multivariabilní analýza prokázala, že u řady perinatálních, klinických a laboratorních parametrů, S100B souvisí pouze s výskytem perinatální asfyxie. Nebyly ale prokázány žádné souvislosti mezi proteinem S100B a ledvinnými parametry, jako krevní koncentrace urey a kreatininu a hmotností moči. (Risso, Serpero, 2011)

1.8.2 Neuron specifická enoláza

NSE je gama-izoenzym enolázy umístěný v cytoplazmě neuronů a buňkách neuronálního původu. Je to enzym katalyzující při glykolýze přeměnu 2-fosfoglycerátu na fosfoenolpyruvát a také opačnou reakci při glukoneogenezi. Neurony vyžadují velké množství energie. Ta se ve velkém množství nachází právě ve glykolytických enzymech jako je NSE a GAPDH (glyceraldehyd-3-fosfát-dehydrogenáza). Přítomnost NSE v mozkomíšním moku a krvi se přisuzuje

buněčné destrukci. Množství NSE v séru je ukazatelem nervového poškození po traumatickém poranění mozku, nádoru a neurodegenerativním onemocnění. Ve studii Giuseppeho, Distefana a kol. množství proteinu S100 a NSE v séru bylo sériově studováno během porodního období u předčasně narozených dětí s porodní asfyxií jako známka gliového a nervového poškození. Výsledek této studie ukazuje, že novorozenci s vážnou asfyxií měli významně zvýšené průměrné sérové hladiny obou markerů, ve srovnání se skupinou s mírnou asfyxií a s kontrolní skupinou. Hodnoty kontrolní skupiny byly také výrazně nižší ve srovnání se skupinou s mírnou asfyxií. U novorozenců s vážnou asfyxií hodnoty NSE od narození do 7. dne života stále klesají, zatímco protein S100 se mezi 3 hodinami až 7 dny života postupně zvyšuje. U novorozenců s mírnou asfyxií sérové hodnoty obou markerů po dobu studie postupně klesaly. (Naithani, Simalti, 2011, str. 151-156)

Tekgul a kol. ve své studii také říká, že hodnoty NSE v mozkomíšním moku byly výrazně vyšší v případech středně těžké a těžké HIE na rozdíl od mírně postižených dětí. Nicméně zjistili, že ačkoliv hladina NSE v mozkomíšním moku poměrně silně souvisí s HIE, sérové hladiny NSE výraznou shodu neprokázaly. Také Verdú Peréz A. a kol. potvrdil to, že přítomnost zvýšených hodnot NSE v krvi po porodní asfyxii může být citlivý ukazatel viditelného mozkového poškození. (Naithani, Simalti, 2011, str. 151-156)

1.8.3 Interleukin-6

Experimentální studie naznačují, že cytokiny zprostředkované zánětlivé reakce jsou důležité v kaskádě vedoucí k hypoxicko-ischemickému mozkovému poškození. Ve své studii poukazuje Tekgul a kol. na to, že hladina IL-6 v séru a mozkomíšním moku byla výrazně vyšší u dětí se střední až těžkou HIE, než u mírně postižených dětí. Rozhodující hodnota 25,9 pg/ml měla 100% sensitivitu a 79% specifitu za nepříznivého výsledku a pozitivní a negativní předvídané výsledky 100 % a 86 %. Koncentrace IL-6 byla u dětí s asfyxií vyšší než u kontrolní skupiny. Byl zde také významný vztah mezi IL-6, stupněm HIE a konečnými výsledky. Martín Ancel a kol. ve své studii usuzuje, že rozsah IL-6 reakce v mozkomíšním moku po porodní asfyxii souvisí se závažností novorozenecké HIE, mozkovým poškozením a neurologickými výsledky. Další střediska hlásí také

srovnatelné výsledky naznačující, že IL-6 může hrát roli při novorozeneckém hypoxicko-ischemickém poškození mozku. (Naithani, Simalti, 2011, str. 151 - 156)

1.8.4 Hladina kyseliny močové

Tkáňová hypoxie je příčinou vyčerpání nukleotidů adeninu, které je doprovázeno výskytem přechodných katabolitů. Tyto meziprodukty jsou užívány jako metabolické ukazatele vyčerpání ATP ve tkáních. Oxopuriny (hypoxanthin a xanthin) jsou konečným produktem rozkladu ATP. Poté následuje tvorba kyseliny močové. Během hypoxie klesá koncentrace buněčného ATP a dochází ke zrychlenému rozpadu AMP na hypoxanthin. Několik experimentálních studií dokázalo trochu aktivity xanthin oxidázy v mozkových kapilárách a nárůst hladiny kyseliny močové po období hypoxie. (Naithani, Simalti, 2011, str. 151-156)

Perlman a Risser stanovili hladinu kyseliny močové v séru v prvních dvou dnech po porodu u předčasně narozených dětí. Zjistili, že hladina byla výrazně vyšší u novorozenců, u kterých se následně rozvinulo intraventrikulární krvácení nebo periventrikulární leukomalacie. Po hypoxii během reoxygenace se hypoxantin oxiduje působením xanthin oxidázy a tvoří xantin. Tato reakce uvolňuje volné radikály (např. peroxid vodíku, superoxid anion nebo hydroxylové radikály), které mohou následně způsobit poškození tkání. Xantin oxidáza potlačuje allopurinol, který snižuje tvorbu volných radikálů a tím omezuje rozsah hypoxicko-reperfuzního poškození. Studie naznačují, že podání allopurinolu bezprostředně před porodem (v případě podezření na asfyxii plodu), by mohlo snížit hypoxicko-ischemickou encefalopatii. (Naithani, Simalti, 2011, str. 151-156) Kromě toho má allopurinol funkci „uklízet“ neproteinové vázané železo, chelatační a přímé volné radikály. (Kaandorp, Benders, 2010)

1.8.5 Kreatinkináza

Mozková kreatinkináza je klíčový enzym v energetickém metabolismu buněk s vysokou nebo kolísající spotřebou energie (kosterní a srdeční svalovina, nervová tkáň jako mozek a sítnice). Kreatinkináza katalyzuje vratný přenos

fosforylové skupiny z kreatinfosfátu na adenosin difosfát (ADP). V. J. Ruth studoval činnost sérové mozkové kreatinkinázy první den života u asfyktických novorozenců, u dětí narozených po vysoce rizikovém těhotenství (pre-eklampsie, intrauterinní růstová retardace, nebo obojí) a u dětí s velmi nízkou porodní hmotností. Neurologické hodnocení prováděli ve 2,2 – 2,5 letech. To ukázalo, že děti, které zemřeli na poranění mozku, měli výrazně vyšší aktivitu mozkové kreatinkinázy, než děti s normálními výsledky. U dětí s dětskou mozkovou obrnou nebo lehčí formou motorického postižení byly výsledky podobné jako při kontrole. (Naithani, Simalti, 2011, str. 151-156)

1.8.6 Gliový fibrilární kyselý protein (GFAP)

GFAP je strukturální protein průběžných vláken v astroglích. V mozkomíšním moku je typicky přítomen ve velmi nízké koncentraci. Avšak náhlé poškození CNS může vést k vysoké koncentraci GFAP, pravděpodobně z důvodu rozpadu astrogliových buněk. Mírný vzestup koncentrace se může vyskytovat u Alzheimerovy choroby, infantilního autismu a demence po vícenásobném infarktu. GFAP se používá v neuropatologii jako ukazatel gliózy (nahromadění glie). HIE je stav po perinatální asfyxii, ve kterém by mohly být zvýšené hladiny GFAP, pokud došlo k poškození mozkových buněk. Ve studii dvaceti dvou asfyktických dětí Blennow a kol. konstatoval, že extrémně vysoké koncentrace proteinů GFAP a další mozkové proteiny v mozkomíšním moku se vyskytují převážně u dětí, které zemřely. Došli k závěru, že úroveň GFAP v mozkomíšním moku může být důležitým doplňkem novorozeneckého hodnocení u dětí podléhajících perinatální asfyxii. Spolu s dalšími neuronálními nebo gliovými proteiny můžou také pomoci při stanovování časových vztahů v asfyxii. (Naithani, Simalti, 2011, str. 151-156)

2 HYPOXICKO-ISCHEMICKÁ ENCEFALOPATIE (HIE)

Schulzke a kol. ve své práci popisuje hypoxicko-ischemickou encefalopatii jako závažné poškození mozku v důsledku porodní asfyxie. (Schulzke a kol.) Freeman a Nelson ve své studii také poukazují na to, že poškození mozku akutní hypoxií může u novorozenců způsobit mozkovou hypoxicko-ischemickou encefalopatii. Projev této encefalopatie se liší v závažnosti a trvání, ve stupni vývoje mozku dítěte a v tom jestli jsou nebo nejsou přítomny základní nedostatky v mozkové kůře. HIE je klinicky pozorovatelná u dětí narozených v termínu, ale může být obtížně stanovená u malých nedonošených dětí. (Freeman, Nelson, 1988, str. 240–249)

K HIE dochází u 1-4/1000 novorozenců. (Naithani, Shimalti, 2011) HIE po perinatální asfyxii výrazně přispívá k novorozenecké úmrtnosti a nemocnosti, včetně dlouhodobých následků na psychomotorický vývoj u 25 % až 60 % přeživších. (Schulzke a kol., 2007) Jacobs a Tarnow-Mordi ve své práci uvádí, že 10 % - 60 % dětí se středně těžkou a těžkou HIE zemře během novorozeneckého období, a alespoň 25 % přeživších má významné dlouhodobé následky na psychomotorický vývoj. (Jacobs, Tarnow-Mordi, 2010, str. 568 – 576)

Poškození centrální šedé hmoty mozku je znakem akutní HIE u donošených novorozenců a je závažnou příčinou smrti a mozkové obrny u novorozenců. Mozková obrna je celoživotní onemocnění, které postihuje nejen motoriku ale i celkový rozvoj dítěte. Je spojena s poruchami učení, obtížemi při komunikaci a krmení a epilepsií. (Martinez-Biarge, Diez-Sebastian a kol., 2011, str. 2055 – 2061)

Děti se středně těžkou nebo těžkou HIE jsou rozpoznatelné podle peripartálního ohrožení, nízkého Apgar skóre, potřeby resuscitace, podpory dýchání při porodu a podle jejich neurologického stavu charakterizovaného letargií, stuporem, komatem, abnormálním tonem a křečemi. (Příloha č. 3)

2.1 Patofyziologie HIE

Novorozenecká HIE je vyvíjející se proces zahájený hypoxicko-ischemickým postižením, vedoucí ke snížení průtoku krve do mozku (primární léze). Následuje obnovení průtoku krve v mozku a zahájení kaskády (sekundární léze), která zahrnuje hromadění extracelulárního glutamátu s nadměrnou aktivací glutamátových receptorů, zvýšenou koncentrací vápníku a vznik reaktivního kyslíku a dusíku. To vede k buněčné smrti a k jistému poranění mozku. Tato kaskáda je prvořadým cílem při neuroprotektivní léčbě. (Haque, 2011)

2.2 Příznaky hypoxicko-ischemické encefalopatie

2.2.1 Mírná HIE:

- změny v úrovni vědomí
- hyperreflexe
- tachykardie
- nervozita
- rozšířené zornice

2.2.2 Středně těžká HIE:

- letargie (otupělost, chorobná spavost)
- mióza (zúžené zornice)
- bradykardie
- hypotonie (snížený tonus)
- slabý sací reflex
- špatný Moorův reflex
- křeče

2.2.3 Těžká HIE:

- strnulost

- ochablost
- malé zorničky ve střední poloze se špatnou reakcí na světlo
- hypotonie
- hyperreflexie
- nepřítomnost sacího a Moorova reflexu

Výsledky u dětí souvisí se závažností příznaků. Ve studii Robertsona a Finera všechny děti s příznaky mírné HIE měly normální neurologické výsledky, stejně tak i 80 % dětí se středně těžkou HIE. Všechny děti s vážnou HIE zemřely nebo měly trvalé neurologické postižení.

Existují ještě další okolnosti kromě asfyxie, které mohou způsobit hypoxicko-ischemickou encefalopatii. Jsou to:

- porodní trauma
- vývojové vady
- infekce
- metabolické onemocnění (Freeman, Nelson, 1988, str. 240 – 249)

2.3 Indikátory HIE

Pro klinické intervence je důležité identifikovat děti s vysokým rizikem poškození mozku brzy po narození a s terapeutickým oknem. V posledním desetiletí bylo zkoumáno několik ukazatelů poškození mozku. Včasné rozpoznání HIE je důležité pro management těchto novorozenců a pro oprávněnost podat některé léky, zejména neuroprotektory. (Soliman, Al-Gendy a kol., 2011, str. 82 – 87)

Hladina okysličení mozku, glukózy a oxidu uhličitého není u člověka běžně přímo měřitelná. Při klinické indikaci u porodu je možné odebrat vzorek z vlasové pokožky plodu. To vede k použití nepřímých klinických ukazatelů pro diagnostiku HIE – nízké AS, pH periferní krve a acidobazické parametry. (Kurinczuk, White-Koning a kol., 2010, str. 329 – 338)

Během a po působení hypoxie a ischemie jsou v tělních tekutinách zvýšené biochemické markery. Ty jsou poměrně snadno dostupné a měřitelné. Vzhledem

k tomu, že mnohé jsou aktivovány v mozku hypoxií, bylo navrženo, aby byly používány jako ověřovací biomarkery HIE. Po hypoxii je nejčastěji zvýšen S100B, neuron specifická enoláza, Aktivin A, adrenomedullin a IL-6. (Bennet, Booth, 2010, str. 253 – 260)

2.4 Neuronální smrt

Klinické a experimentální studie ukazují, že k poranění mozku a smrti neuronů dochází ve dvou fázích po reversibilním hypoxicko-ischemickém komplexním postižení. Pokud je postižení vážné, buněčná hypoxie během aktuálního postižení vede k vyčerpání vysoce energetického metabolismu (primární energetické selhání) a bezprostřední *primární neuronální smrti*. Reperfuze ischemického mozku pomocí resuscitace je následována latentním obdobím nejméně 6 hodin, kdy se energetické úrovně pseudo-normalizují před druhotným energetickým selháním, a začíná *zpožděná neuronální smrt*. K mechanismům opožděné neuronální smrti patří hyperémie, cytotoxický edém, mitochondriální selhání, hromadění excitotoxinů, apoptóza, syntéza oxidu dusného, poškození volnými radikály a cytotoxické účinky aktivované mikrogliie. Tato pozdní fáze je spojena s encefalopatií a křečemi, což představuje významnou část konečné ztráty buněk i po velmi těžkém postižení. U novorozenců narozených v termínu se středně těžkou až těžkou HIE byl na magnetické rezonanci krátce po porodu prokázán normální mozkový oxidativní metabolismus, po kterém následoval důkaz sekundárního energetického selhání v rozsahu, který předpovídá úmrtnost a výsledek psychomotorického vývoje v 1 roce a ve 4 letech. (Jacobs, Tarnow-Mordí, 2010, str. 568 – 576)

3 LÉČBA

3.1 Terapeutická hypotermie

Hálek a kol. ve své práci uvádí, že dosud nebyla dosažitelná taková léčebná metoda, aby dokázala zlepšit prognózu dětí s HIE. Doposud péče o novorozence obsahovala pouze podpůrnou a symptomatickou léčbu. Léčebná hypotermie je nyní jedinou šancí na zlepšení možností u dětí s HIE a nepochybně se stane zvyklostí u terapie u donošených novorozenců. (Hálek, Dubrava a kol., 2011, str. 390 - 393)

Terapeutická hypotermie zvyšuje šanci na přežití a zlepšuje výsledky psychomotorického vývoje u přeživších. (Hagmann, Brotschi) Je to jediná metoda dokazující snižování nemocnosti a úmrtnosti na novorozeneckou HIE u donošených dětí. Tato léčba se uplatňuje v nemocnicích po celém světě.

Terapeutická hypotermie je první neuroprotektivní strategie, která prokázala účinnost u novorozenecké HIE v mnoha randomizovaných kontrolovaných studiích. (Bonifacio, Glass, 2011, str. 485 – 494) Tyto studie zahrnovaly více než 1300 novorozenců s HIE. Meta-analýzou, která zahrnovala 767 těchto novorozenců, došli k závěru, že terapeutická hypotermie výrazně snižuje riziko úmrtí nebo postižení. Jen 9 novorozenců bylo potřeba léčit tak, aby se předešlo smrti a postižení. V současné době se hypotermie nezapočítává do standardní péče ve všech institucích. International Liaison Committee roku 2010 v Resuscitation guidelines state (protokol o resuscitaci) rozhodl, že dětem narozeným v (nebo blízko) období se středně těžkou až těžkou HIE, by měla být nabídnuta terapeutická hypotermie. Ta by měla být zahájena a prováděna dle jasně definovaných protokolů na novorozenecké JIP, která poskytuje multidisciplinární a navazující péči. (Bonifacio, Glass, 2011, str. 485 – 494) I když je to jednoduché v pojetí, poskytování takové terapie vyžaduje klinické zkušenosti při hodnocení neurologického stavu novorozence, odborné ošetrovatelské znalosti při aplikování terapie, monitorování komplikací, dostupnost monitoringu při křečích, zobrazovací studie po dokončení léčby a dlouhodobé sledování vývoje dítěte. Pečlivá pozornost

musí být věnována klinické léčbě novorozenců s HIE, bez ohledu na to, že se hypoxie jeví jako hypoxicko-ischemické poškození, které nemusí být lokalizované pouze na mozku. Takové postižení by mohlo vést k systémovým komplikacím např. hypoglykémie. Může mít také vliv na další životně důležité orgány (srdce, plíce, ledviny, játra, kostní dřeň) a jejich dysfunkci, která by přispěla k dalšímu poranění mozku. Bohužel žádná forma léčby u novorozenců dostatečně nezlepšuje všechny formy poranění mozku. Důkazy ze studií naznačují, že hypotermie není 100% účinná, a proto musí pokračovat hledání potenciálních nových adjuvantních terapií. (Bonifacio, Glass, 2011, str. 485 – 494)

McPherson a Juul ve své klinické studii prokázali, že hypotermie je přínosem pro novorozence s mírným až středním poraněním mozku, nikdy však, pokud je hypoxicko-ischemické poškození závažné nebo dlouhotrvající. Hypotermie je kontraindikována u předčasně narozených dětí. (McPherson, Juul, 2010, str. 139 – 145)

I když neuroprotektivní mechanismy hypotermie nejsou přesně definovány, může to pozměnit buňky naprogramované pro apoptózu, což vede k jejich přežití. Hypotermie může také chránit neurony mozku snížením metabolismu, zmírnit uvolňování excitačních aminokyselin (glutamát, dopamin), zmírnit ischemií zhoršené vychytávání glutamátu a snížit produkci toxického oxidu dusnatého a volných radikálů. (Jacobs, Tarnow-Mordi, 2010, str. 568 – 576)

3.1.1 Podmínky pro terapeutickou hypotermii

1. Důkazy peripartální asfyxie (alespoň dva)
 - Apgar skóre v 10. minutě 5 nebo méně
 - trvající resuscitace a ventilace v 10. minutě
 - pH pupečnickové krve < 7,1, nebo pokud pH není k dispozici
 - pH arteriální krve < 7,1, nebo základní deficit 12 a více do 60 minut po narození
2. Středně těžká nebo těžká encefalopatie
3. Nerozpoznatelná závažná vývojová vada
4. Méně než 6 hodin věku (Jacobs, Tarnow-Mordi, 2010, str. 568 – 576)

3.1.2 Postup hypotermie

Při splnění kritérii u novorozence je jeho teplota rychle snížena na 33,5°C. Pak se po dobu 72 hodin udržuje v rozmezí 33 – 34°C. Po této době se teplota postupně zvyšuje zhruba o +0,5°C za hodinu, ne víc. Náročná je i samotná péče o novorozence po dobu hypotermie. Je důležitá pečlivá monitorace, udržování tělesné teploty, udržování ideálního stavu dítěte, důsledná analgosedace, umělá plicní ventilace, oběhová podpora, parenterální výživa a zajištění homeostázy. Podle potřeby se poskytuje symptomatická léčba komplikací asfyxie a HIE – křečí nebo multiorgánového selhání. (Hálek, Dubrava a kol., 2011, str. 390 - 393)

3.1.3 Metody hypotermie

Identifikace dětí s hypoxicko-ischemickým postižením mozku s rizikem postižení, které mohou mít prospěch z hypotermie, je náročná.

Terapeutická hypotermie si klade za cíl snížit teplotu citlivých hlubokých mozkových struktur, bazálních ganglií, na 32 – 34°C. U novorozenců s HIE byly hodnoceny dvě metody hypotermie:

- hypotermie celého těla (WBC)
- selektivní chlazení hlavy s mírnou systémovou hypotermií (SHC)

Při chlazení celého těla se spoléhá na to, že teplota v jádru a uvnitř mozku je podobná. Zatímco rozdílné teplotní stupně uvnitř mozku během selektivního chlazení hlavy způsobené některým systémovým chlazením mohou mít za následek nežádoucí účinky. Ty mohou být minimalizovány selektivním chlazením mozku více než těla.

Techniky, jak aktivně dosáhnout chlazení celého těla, zahrnovaly vzduch (Polar Air, Augustine Medical, Inc., Eden Prairie, MN, USA, model 600), vodu (Blanketrol II Hyper-Hypothermia System, Cincinnati Sub-Zero, Cincinnati, OH, USA; Tecotherm TecCom, Munich, Germany), matrace, ventilátory servořízení, lahve na vodu a chladicí gelové balíčky. V kombinaci s pasivním chlazením – pokojová teplota, ukončení aktivního oteplování, vypnutí teplotního záříče.

Techniky selektivního chlazení hlavy zahrnují komerční produkty (Olympic Medical Cool Care System, Olympic Medical, Seattle, WA, USA), gumové rukavice plněné vodou a ledem nebo balíčky přikládáné na hlavu. (Jacobs, Tarnow-Mordi, 2010, str. 568 – 576)

Sarkar, Barks a kol. (2009, str. 558 – 563) provedli pozorovací studii, aby charakterizovali multiorgánové dysfunkce u dětí postižených asfyxií a léčených terapeutickou hypotermií. Cílem bylo posoudit, zda se složky systému multiorgánové dysfunkce v období hypotermie liší u WBC a SHC. Na University of Michigan používají pro výraznou HIE u novorozenců narozených > 36 týdnů těhotenství obě metody, WBC i SHC. Multiorgánovou dysfunkci dosaženou během 72 hodin terapeutické hypotermie za pomoci WBC i SHC zaznamenávali a hodnotili pomocí klinické monitorace, fyziologických a laboratorních testů v určitých časových bodech. Před začátkem hypotermie a v časových intervalech 24 h., 48 h. a 72 h. po hypotermii se zaznamenávala a hodnotila závažnost plicní, jaterní a ledvinné dysfunkce, koagulopatie a poruchy elektrolytů; séra aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT); kreatinin v séru a moči; protrombinový čas (PT) a parciální tromboplastinový čas (PTT); počet krevních destiček; sérový sodík, draslík a vápník. Při monitorování možných nežádoucích nebo prospěšných účinků u specifických metod hypotermie, údaje shromážděné během 72 hodin zahrnovaly také potřebu vasopresorických látek na dobu delší než 24 h, čerstvě mraženou plazmu, krevní transfuze, peritoneální dialýzu, inhalaci oxidu dusnatého nebo mimotělní membránovou oxygenaci pro přetrvávající plicní hypertenzi. Tato studie byla prováděna mezi lety 2003 – 2007. Výsledky multiorgánové dysfunkce byly hodnocené u 59 z 63 dětí (WBC – 28; SHC – 31), kterým byla poskytnuta léčebná hypotermie z důvodu středně těžké a těžké HIE. Obě metody vyvolávají jen mírnou až střední hypotermii. Teplota 34,5°C byla naměřena v konečníku u SHC a teplota 33,5°C byla naměřena v jícnu u WBC. Mezi WBC a SHC není v konečném důsledku veliký rozdíl. Multiorgánové dysfunkce u asfyktických novorozenců během hypotermie zůstávají podobné.

3.1.4 Prognóza dětí po hypotermii

Není možné jednoznačně určit prognózu u konkrétních novorozenců, ale je možné použít 3 kritéria: klinické vyšetření, zobrazení CNS a elektrofyziologické vyšetření.

- Cenným prognostickým znakem je klinický stav novorozence po porodu. Klasifikace HIE dělí novorozence do 3 skupin. (Příloha č. 4) Lehká HIE má výbornou prognózu. Děti s těžkými projevy HIE mají prognózu málo příznivou (72 % dětí léčených hypotermií a 85 % dětí bez hypotermie má závažné dlouhodobé následky nebo umírá). U středně těžké HIE se prognóza špatně předvídá (špatný osud má 32 % dětí léčených hypotermií a 48 % neléčených dětí). Důležité je klinické neurologické vyšetření při propuštění dítěte do domácí péče. Při abnormním nálezu je prognóza nepříznivá.
- U zobrazení CNS je nejcitlivější na změny MRI vyšetření mozku, ale většinou tuto možnost nelze využít vzhledem k technickým problémům, transportu nestabilního novorozence a časové prodlevě zahájení terapie. Na konci 1. nebo ve 2. týdnu života po ukončení léčby hypotermií je dítě stabilizované a vyšetření je nejvhodnější. Významné jsou změny zejména v oblasti hlubokých mozkových struktur (bazální ganglia, thalamy), dále se mohou objevit léze v oblasti bílé hmoty a mozkové kůry. Při kombinaci závažných změn v hlubokých strukturách a změnami v kůře a bílé hmotě, je prognóza nejzávažnější.
- U elektrofyziologických vyšetření má velký význam vyšetření evokovaných potenciálů, konvenční elektroencefalografický záznam (EEG) nebo aEEG. Nejhodnotnější je časné hodnocení EEG pozadí při konvenčním EEG záznamu nebo hodnocení aEEG. V běžné neonatologické praxi je praktické a dobře použitelné hodnocení aEEG záznamu. Dobrou prognózu mají děti s normálním nebo středně abnormálním záznamem v časném stadiu, u dětí s výrazným abnormálním záznamem zůstává prognóza nejistá. Prognosticky příznivá se jeví normalizace záznamu do 24 hodin od postižení při použití

léčebné hypotermie a kontinuální aEEG monitorací. (Hálek, Dubrava a kol., 2011, str. 390 - 393)

3.1.5 Nežádoucí účinky hypotermie

Kardiovaskulární účinky hypotermie zahrnují opožděné intrakraniální vedení se sinusovou bradykardií, také spojenou s komorovou arytmií a prodlouženým QT intervalem, snížení srdečního výdeje a hypotenzi. Hypotermie snižuje produkci surfaktantů (povrchově aktivních látek) a tím zvyšuje cévní odpor v plicích, spotřebu kyslíku a kyslíkový požadavek. Má vliv na koagulační kaskádu a viskozitu; výsledky koagulopatie, které mohou být komplikované trombózou nebo krvácením; může způsobit anémii, trombocytopenii, leukopenii a zvýšit riziko sepse. Bylo zjištěno také poškození ledvin, porucha funkce jater, metabolická a laktátová acidóza, hypokalémie a hypoglykémie. Závažné nežádoucí účinky jsou nejpravděpodobnější s důkladnou hlubokou hypotermií (<28°C) a neobjevily se u novorozenců s HIE léčenou mírnou až středně těžkou hypotermií. Nicméně, zhoršený jaterní metabolismus léků společně s hypotermií vede ke zvýšené koncentraci fenobarbitalu a morfinu, i pokud jsou u novorozenců podávány v běžných dávkách. (Jacobs, Tarnow-Mordi, 2010, str. 568 – 576) Sarkar, Barks a kol. (2009) ve své studii uvádějí navíc hyponatrémii, potlačení funkce kostní dřene a stoupající hladinu kreatininu v séru.

Hypotermie má vedlejší účinky na koagulační poruchy, nebo krvácení. Z tohoto důvodu se celotělové chlazení nepoužívá u novorozenců s těžkými poruchami koagulace a s krvácením. (Debillon, Daoud, 2003, str. 17 – 23)

3.2 Erythropoetin

Neuroprotektivní farmakologická léčba je velmi důležitá, aby se minimalizovalo poranění mozku novorozence. Optimální léčba bude bezpečná pro použití u termínových i předčasně narozených novorozenců. Bude funkční a efektivní, pokud se podá po poranění. (McPherson, Juul, 2010, str. 139 – 145)

Erythropoetin zaručuje bezpečnou a účinnou léčbu anemie u předčasně narozených dětí. U novorozenců s velmi nízkou porodní hmotností jsou tolerovány dávky 500 – 2500 U/kg. Po dobu neuroprotektce je erythropoetin dáván v mnohem větších dávkách (1000 – 5000 U/kg) než u anemie v naději, že účinná dávka erythropoetinu bude přecházet přes hematoencefalickou bariéru. První studie prokázaly účinnost a bezpečnost léčby erythropoetinem; u léčených novorozenců jsou v 18ti měsících lepší neurologické výsledky. (Bonifacio, Glass, 2011, str. 485 – 494)

Pokroky v neuroprotektce vyžadují zlepšení schopností pro přesnou diagnostiku a staging asfyxie co nejdříve po narození. Jsou nutné spolehlivé diagnostické a prognostické ukazatele. Tyto ukazatele by měly splňovat tři následující podmínky: vysokou citlivost, zvýšenou pozitivní prediktivní hodnotu pro dlouhodobou neurologickou prognózu a dostupnost během první hodiny života. Velmi užitečný je bodovací systém, monitorování mozkových funkcí a index laktát/kreatinin v moči, ale byly potvrzeny až po 4 – 6 hodinách života. (Wayenberg, 2010, str. 448 – 454)

3.2.1 Erythropoetin u předčasně narozených dětí

McPherson a Jull prováděli v roce 1991 – 2006 30 randomizovaných kontrolovaných studií, do kterých bylo přihlášeno 2400 dětí, aby vyhodnotili bezpečnost a účinnost erythropoetinu pro prevenci a léčbu anémie u předčasně narozených dětí. Léčebné režimy byly v rozmezí od 70 do 5000 U/kg/týden (35 – 750 U/kg/dávku) a délka léčby se pohybovala od dvou týdnů do několika měsíců. U žádné z těchto studií nebylo zvýšené riziko mrtvice, krvácení, srážení krve nebo smrti. Na počátku bylo dávkování erythropoetinu pro novorozence extrapolováno z dospělých. Zjistili, že toto dávkování bylo příliš nízké pro novorozence, kteří mají vyšší distribuční objem a rychlejší clearance než dospělí. Následující studie u předčasně narozených dětí stanovila bezpečnost, farmakokinetiku a účinnost vyšších dávek. Ve studii Fauchère a kol. ve Švédsku novorozencům narozeným ve 24. – 32. gestačním týdnu s váhou <1500 g byl dáván erythropoetin (3000 U/kg x 3 i.v. dávky) nebo placebo (n=15). Primárním výstupem byla doba přežití bez intraventrikulárního krvácení (IVH), periventrikulární leukomalácie (PVL) a retinopatie nedonošených (ROP). Péče byla zrušena u 5 ze 30 dětí léčených

erythropoetinem z důvodu těžkého IVH (n=3, v jednom případě zjištěná při zapsání), nebo z důvodu závažného respiračního selhání (n=2). Ke všem těmto úmrtím došlo u dětí <26 týdnů těhotenství. Rizika komplikací nejsou odlišné pro IVH, sepsi, nekrotizující enterokolitidu (NEC) a plicní onemocnění.

Ve studii Juul a kol. byla hodnocena bezpečnost a farmakokinetika erythropoetinu, který byl podáván novorozencům narozeným ve 23. – 28. týdnu těhotenství s váhou <1000 g. Testovali tři dávky erythropoetinu (500, 1000 a 2500 U/kg x 3 dávky i.v., n=10/dávku). Zde byly menší tendence k IVH (p=0,07), méně závažné IVH nebo PVL (p=0,06) a méně dětem byla diagnostikovaná III. fáze NEC (p=0,018). Nebyly zjištěné žádné komplikace spojené s erythropoetinem.

I když mezi těmito dvěma studii jsou značné konstrukční rozdíly, je zde značná shoda, pokud jde o krátkodobou bezpečnost vysoce dávkovaného erythropoetinu. Při těchto dvou studiích 60 předčasně narozených dětí obdrželo vysoké dávky erythropoetinu. Tyto děti neměly žádné komplikace a nepotvrdily se žádné škodlivé účinky na krevní tlak nebo hematologické indexy. Navíc funkce jater a ledvin byly nezměněné. (McPherson, Juul, 2010, str. 139 – 145)

3.2.2 Erythropoetin u dětí narozených v termínu

V nedávné době byla dokončena první zkušební léčba erythropoetinem pro neuroprotektu dětí narozených v termínu (> 37 týdnů) se středně těžkou až těžkou HIE. Zhu a kol. náhodně vybral děti pro obě léčby; erythropoetinem (n=83) nebo konvenčně (n=84). Děti léčené erythropoetinem dostávali dávku buď 300 U/kg (n=52) nebo 500 U/kg (n=31) každý druhý den po dobu dvou týdnů. První dávka byla podaná do 48 hodin života. Léčba erythropoetinem zlepšila neurologické příznaky v 7, 14 a 28 dnech podle Thompsonova neurologického posouzení, snížila zdravotní postižení u střední HIE, snížila celkový počet MDI skóre (index mentálního vývoje) pod 70 % a snížila výskyt mozkové obrny v 18 měsících. V kontrolní skupině (konvenční léčba) se smrt nebo postižení v 18 měsících vyskytovalo u 43,8 %, ve srovnání s 24,6 % pacientů léčených erythropoetinem. Na základě dávek erythropoetinu se ve výsledcích nenašly žádné rozpoznatelné rozdíly, ani nebyly poznat žádné nežádoucí účinky.

V souladu se studiemi hypotermie pro HIE léčba erythropoetinem byla účinná pouze pro děti se středně těžkým zraněním, ale u těžce postižených dětí se výsledek nezlepšil. Vzhledem k tomu, že jak hypotermie, tak i léčba erythropoetinem jsou účinnější, pokud jsou podávány proximálně ke zranění, je možné, že závažnější případy HIE svědčí o brzkém postižení s delším prenatálním zraněním a to upozorňuje na nevýhodu záchranné terapie. Měřili se koncentrace erythropoetinu v podskupině pacientů, kteří dostávali dávku erythropoetinu 500 U/kg. Koncentrace erythropoetinu v mozkomíšním moku vzrostla během 3 hodin souběžně s koncentrací cirkulujícího erythropoetinu. Hodnoty byly pouze 14 – 44 mU/ml. Zvýšená koncentrace v mozkomíšním moku naznačuje, že erythropoetin snadno pronikl hematoencefalickou bariérou. Zhu a kol. se domnívají, že HIE vyvolá porušení hematoencefalické bariéry, což umožňuje větší proniknutí erythropoetinu do mozkové tkáně, mozkomíšního moku a dalších nervových struktur. Za těchto podmínek neuroprotektce erythropoetinem zahrnuje systémové účinky, jako je posílení erythropoézy, která zvyšuje využití železa, čímž se sníží koncentrace volného železa a sníží se riziko oxidativního poškození mozku.

V této souvislosti Zhu a kol. podotkl, že léčbou erythropoetinem došlo k redukci systémové zánětlivé odpovědi u termínových i předčasně narozených dětí. Systémové účinky erythropoetinu, jako stabilizace dostupnosti kyslíku, snížení koncentrace volného železa a snižování zánětu, doplňují přímé neuroprotektivní účinky erythropoetinu a mohou vysvětlovat, proč nižší dávkování zlepšuje výsledky. Jeden z výsledků intenzivní léčby erythropoetinem je snižování apoptózy. Erythropoetin také zlepšuje dlouhodobé hojení mozku po postižení tím, že poskytne zvýšenou přepravní kapacitu kyslíku přes erythropoézu a angiogenezi, a také tím, že zvýší neurogenezi (Příloha č. 2). (McPherson, Juul, 2010, str. 139 – 145)

3.2.3 Rizika léčby erythropoetinem

U dětí nebyly zjištěny komplikace při léčbě erythropoetinem tak jako u dospělých (hypertenze, srážlivost krve, křeče, polycytémie, smrt). Předčasně narozené děti mají dlouhou historii léčby erythropoetinem a je zde hlášeno pár nežádoucích účinků. Jako komplikace léčby erythropoetinem byla zpočátku brána neutropenie, zvláště pro předčasně narozené děti. Ale další zkušenosti ukázaly, že

to není v případě, kdy se užívají erythropoetické dávky. Pokud by se pro neuroprotektci používaly vyšší dávky, musí být dítě sledováno. Ve dvou pilotních studiích do dnešního dne to nebylo uvedeno jako komplikace. Jedinou starostí u předčasně narozených dětí je to, zda erythropoetin může zvýšit riziko nebo vážnost ROP. (McPherson, Juul, 2010, str. 139 – 145)

3.3 Hypotermie s erythropoetinem

McPherson a Juul zveřejnili více klinických studií, kde posuzují bezpečnost a účinnost mírné hypotermie (32 – 34°C). Přes rozdíly v přístupu (chlazení hlavy x celkové chlazení těla) panuje všeobecná shoda v tom, že hypotermie zlepšuje výsledky u mírně (ale ne vážně) asfyktických novorozenců, snižuje kombinovaný výsledek smrti a neurologické postižení v 18 – 24 měsících z přibližně 60 % na 45 %. U kombinované terapie (erythropoetin + hypotermie) se navíc uvažuje o dalším zlepšení výsledků. Zde je důležité, aby se důkladně vyhodnotila bezpečnost kombinované terapie, protože mohou nastat neočekávané komplikace.

Je také důležité vzít v úvahu vliv hypoxicko-ischemického postižení, hypotermie a erythropoetinu na srážecí faktory. Hypoxicko-ischemickým postižením se zvyšuje riziko diseminované intravaskulární koagulace (DIC). Hypotermie, i pokud je mírná, narušuje hemostázu a způsobuje poruchu srážlivosti. Možná kvůli snížené dostupnosti fibrinogenu a opožděné produkci trombinu. Léčba erythropoetinem může také ovlivnit funkci srážlivosti, protože dospělí mají kardiovaskulární onemocnění, trombózy cév a sraženiny shodné s erythropoetinovou léčbou. I když nebyly u novorozenců hlášeny žádné sraženiny způsobené erythropoetinem, je důležité být i nadále ostražití, protože tyto studie pokračují. (McPherson, Juul, 2010, str. 139 – 145)

ZÁVĚR

Tato přehledová bakalářská práce je zaměřena na problematiku asfyxie novorozence, hypoxicko-ischemickou encefalopatii a její léčbu. Použité výzkumy se prováděly v různých státech světa. Věnovala jsem se hlavně informacím o příčinách a následcích asfyxie a o příznacích HIE. Pomocí dohledaných článků jsem se snažila splnit 3 cíle, které jsem si stanovila na začátku mé práce.

Prvním cílem bylo **předložit poznatky o asfyxii novorozence**. Z dohledaných článků vyplývá, že se asfyxie řadí mezi hlavní globální zdravotnické problémy. Ve vyspělých zemích asfyxie postihuje 3 – 5 / 1000 živě narozených dětí. Autoři se shodují na tom, že dlouhodobé následky na psychomotorický vývoj má 25% - 60% novorozenců (Schulzke a kol., 2007; Naithani a kol., 2011). Asfyxie může mít různé příčiny, které primárně způsobí hypoxii – ruptura dělohy, odloučení placenty, prolaps pupečníku. Nejčastěji ale příčina zůstává neznámá. V příloze č. 1 jsou definované známky asfyxie i příčiny, které ji mohou napodobovat.

Jako příznaky asfyxie novorozence můžeme považovat prodlouženou bradykardii, mekonium v plodové vodě a acidózu. Hojně užívaným ukazatelem asfyxie je Apgar skóre, i když je částečně závislé na věku a zralosti novorozence. Někteří autoři se domnívají, že biochemické indikátory mohou být účinnější než výsledky klinického hodnocení, Apgar skóre, pH pupečnickové krve, EEG a neurozobrazovací údaje. Jako nejčasnější indikátor mozkové hypoxie je považována kyselina mléčná, která se hromadí díky glykolýze v buňkách postižených hypoxií. **Cíl 1 byl splněn.**

Druhým cílem bylo **vytvořit přehled příznaků hypoxicko-ischemické encefalopatie a předložit informace o její incidenci**. Autoři se shodují na to, že k hypoxicko-ischemické encefalopatii dochází u 1 – 4 / 1000 novorozenců. HIE po perinatální asfyxii přispívá k novorozenecké úmrtnosti a nemocnosti včetně následků na psychomotorický vývoj u 25 % - 60 % přeživších novorozenců.

(Schulzke a kol., 2007; Jacobs, 2010). 10 % - 60 % dětí s těžkou HIE zemře během novorozeneckého období.

V příloze č. 3 a 4 můžeme vidět rozdělení HIE na mírnou a vážnou encefalopatii (Jacobs, 2010) a rozdělení HIE na mírnou, středně těžkou a těžkou (Hálek, 2011). Autoři (Freeman, 1988; Jacobs, 2010; Hálek, 2011) se v rozdělení HIE shodují. Mírná HIE se projevuje hypotonií, slabým sáním, hyperreflexí, a rozšířenými zorničkami. Freeman (1988) navíc udává tachykardii a nervozitu. Středně těžká HIE se projevuje letargií, hypotonií, slabým sacím a Moorovým reflexem, bradykardií a sníženou aktivitou. Hálek (2011) ve své práci udává navíc křeče a nutné sondování, Jacobs (2010) periodické dýchání. Těžká HIE se projevuje somnolencí, soporem, kómatem, ochablostí, těžkou hypotonií, vymizením sacího a Moorova reflexu a apnoí (neschopnost udržet spontánní ventilaci). **Cíl 2 byl splněn.**

Třetím cílem bylo **předložit poznatky o způsobech léčby asfyxie a hypoxicko-ischemické encefalopatie**. Nejčastější dva způsoby léčby asfyxie a HIE je terapeutická hypotermie a farmakologická léčba erythropoetinem. Autoři (Hálek, 2011; Hagmann; Bonifacio, 2011) se shodují v tom, že léčba terapeutickou hypotermií zvyšuje šanci na přežití a zlepšuje výsledky psychomotorického vývoje u novorozenců. Terapeutická hypotermie má za cíl snížit teplotu hlubokých mozkových struktur na 32 – 34°C. Dostupné jsou dvě metody hypotermie – hypotermie celého těla, nebo selektivní chlazení hlavy s mírnou systémovou hypotermií. Pro prognózu u dětí je vhodné použít 3 kritéria hodnocení – klinické vyšetření, zobrazení CNS a elektrofyziologické vyšetření. Při abnormálním nálezu je prognóza nepříznivá až závažná. Hypotermie má nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém, koagulační systém a produkci surfaktantu v plicích.

U novorozenců léčených erythropoetinem byly v 18ti měsících lepší neurologické výsledky. Tato léčba může být použita i u nedonošených novorozenců. **Cíl 3 byl splněn.**

BIBLIOGRAFICKÉ A ELEKTRONICKÉ ZDROJE

BENNET, L., L. BOOTH a A. J. GUNN. Potential biomarkers for hypoxic–ischemic encephalopathy. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2010, roč. 15, č. 5, s. 253 - 260. Dostupné z: [http://www.sfnmjournal.com/article/S1744-165X\(10\)00043-0/fulltext](http://www.sfnmjournal.com/article/S1744-165X(10)00043-0/fulltext)

BONIFACIO, Sonia L. a Hannah C. GLASS a kol. A new neurological focus in neonatal intensive care. *Nature Reviews Neurology*. 2011, č. 7, s. 485-494.

DEBILLON, Thierry a Patrick DAOUD a kol. Whole-body cooling after perinatal asphyxia: A Pilot study in term neonates. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2003, roč. 45, č. 1, s. 17-23.

FREEMAN, John M. a Karin B. NELSON. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics*. 1988, roč. 82, č. 2, s. 240-249. ISSN 0031 4005.

HAGMANN, Kornelia F., B. BROTSCHI a kol. Hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy. *Swiss medical weekly*. 2011, č. 141.

HÁLEK, Jan a Lubomír DUBRAVA. Léčebná hypotermie v léčbě hypoxicko-ischémické encefaloparie u novorozenců. *Pediatric pro praxi*. 2011, roč. 12, č. 6, s. 390-393.

Dostupné z: http://www.pediatricpropraxi.cz/artkey/ped-201106-0004_Lecebna_hypotermie_v_lecbe_hypoxickoischemicke_encefalopatie_u_novorozencu.php

HAQUE, Khalid N. Current Controversies in Newer Therapies to Treat Birth Asphyxia. *International Journal of Pediatrics*. 2011.

HOGAN, Linda, I. INGEMARSSON a kol. How often is a low 5-min Apgar score in term newborns due to asphyxia?. *European Journal of Obstetrics & Gynecology*

and Reproductive Biology. 2006, roč. 130, č. 2, s. 169-175. Dostupné z: [http://www.ejog.org/article/S0301-2115\(06\)00140-0/abstract](http://www.ejog.org/article/S0301-2115(06)00140-0/abstract)

JACOBS, Susan E. a William O. TARNOW-MORDI a kol. Therapeutic hypothermia for newborn infants with hypoxic–ischaemic encephalopathyjpc_1880. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2010, č. 46, s. 568-576.

KAANDORP, Joepe J. a Manon BENDERS. Antenatal allopurinol for reduction of birth asphyxia induced brain damage (ALLO-Trial); a randomized double blind placebo controlled multicenter study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2010, roč. 10, č. 8.

KURINCZUK, Jennifer J., Melanie WHITE-KONING a Nadia BADAVI. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic–ischaemic encephalopathy. *Early Human Development*. 2010, roč. 86, č. 6, 329 - 338. Dostupné z: [http://www.earlyhumandev.com/article/S0378-3782\(10\)00108-8/fulltext](http://www.earlyhumandev.com/article/S0378-3782(10)00108-8/fulltext)

MARTINEZ-BIARGE, M., J. DIEZ-SEBASTIAN a kol. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology*. 2011, roč. 76, č. 24, s. 2055 - 2061. Dostupné z: <http://www.neurology.org/content/76/24/2055>

MCPHERSON, Ronald, J. a Sandra E. JUUL. Erythropoietin for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Current Opinion in Pediatrics*. 2010, roč. 22, č. 2, s. 139-145. Dostupné z: <http://journals.lww.com/co-pediatrics/pages/articleviewer.aspx?year=2010&issue=04000&article=00005&type=abstract>

NAITHANI, M. a A.K. SHIMALTI. Biochemical Markers in Perinatal Asphyxia Naithani M1,. *J Nepal Paediatr. Soc*. 2011, roč. 31, č. 2, s. 151-156.

RISSO, Francesco M. a Laura D. SERPERO a kol. Perinatal asphyxia: Kidney failure does not affect S100B urine concentrations. *Clinica Chemica Acta*. 2012, roč. 413, 1-2, s. 150-153.

Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898111004979>

SARKAR, S. a J. D. BARKS. Effects of therapeutic hypothermia on multiorgan dysfunction in asphyxiated newborns: whole-body cooling versus selective head cooling. *Journal of Perinatology*. 2009, č. 29, s. 558-563.

SCHULZKE, Sven M. a Shripada RAO. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy – are we there yet?. *BMC Pediatrics*. 2007, roč. 7, č. 30. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2031882/>

SOLIMAN, Ali M. a Reyadh A. AL-GENDY. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Term Neonates: Early Biochemical Indicators. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*. 2011, roč. 5, č. 5, s. 82-87. ISSN 1991-8178.

SPENCER, John. Deaths related to intrapartum asphyxia. *British Medical Journal*. 1988, č. 316, s. 640.

WAYENBERG, Jean Louis. The logistic score: A criterion for hypothermia after perinatal asphyxia?. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2010, roč. 23, č. 5, s. 448-454. ISSN 1476-4954.

SEZNAM ZKRATEK

ADP	adenosin difosfát
AMP	adenosin monofosfát
AS	Apgar skóre
ATP	adenosin trifosfát
CK-BB	specifický mozkový izoenzym kreatinkinázy
CNS	centrální nervový systém
CO ₂	oxid uhličitý
Cut-off	hraniční hodnota
EEG (aEEG)	elektroencefalografie
GAPDH	glyceraldehyd-3-fosfát dehydrogenáza
GFAP	gliový fibrilární kyselý protein
HIE	hypoxicko-ischemická encefalopatie
IL6	interleukin-6
i.v.	intravenózní
IVH	intraventrikulární krvácení
JIP	jednotka intenzivní péče
Kol.	kolektiv
LDH	laktát dehydrogenáza
MDI	index mentálního vývoje
Min.	minuta
MRI	magnetická rezonance
µg/l	mikrogram na litr
NEC	nekrotizující enterokolitida
NSE	neuron specifická enoláza
PVL	periventrikulární leukomalácie
QT	interval na EKG
ROP	retinopatie nedonošených
S100B	kalcium-vážíci protein
SHC	select head cooling (selektivní chlazení hlavy)
Str.	strana
WBC	whole body cooling (celotělové chlazení)

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha č. 1 Znamky asfyxie a příčiny, které ji mohou napodobovat

Příloha č. 2 Mechanismy erythropoetinové neuroprotektce

Příloha č. 3 Znamky středně těžké a těžké HIE

Příloha č. 4 Modifikované Sarnat skóre – rozdělení HIE

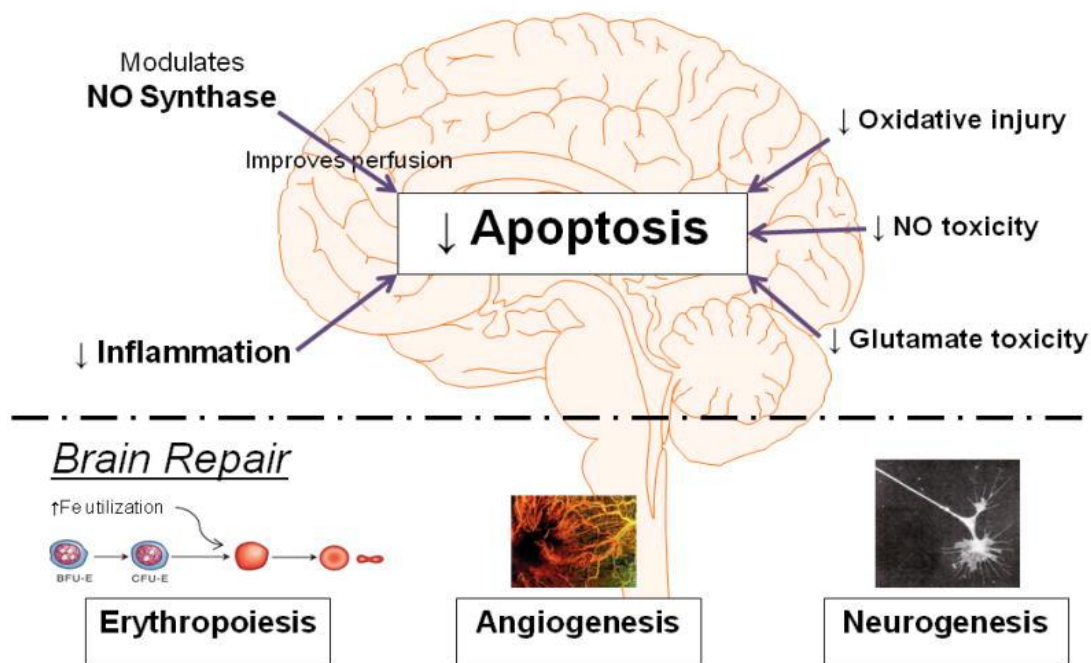
Příloha č. 1 Znamky asfyxie a příčiny, které ji mohou napodobovat

Čas	Porodní bolesti a porod	Porodní sál	Po porodu	Rané dětství
Příznaky	nepravidelnosti při monitorování plodu bradykardie pozdní decelerace ztráta variability zkalená plodová voda acidóza plodu	nízké Apgar skóre v 5., 10. a 15. minutě acidóza	encefalopatie deprese CNS hypotonie nepřibírání na váze chybění reflexů záchvaty křeče	mozková obrna
Příčiny	asfyxie způsobená snížením průtoku krve ve fetomaternální jednotce stres plodu	vrozené malformace medikace matky svalové onemocnění vrozené srdeční vady obstrukce průdušnice onemocnění plic předešlá asfyxie aktuální asfyxie	metabolické vady genetické vady infekce systémové onemocnění předešlá asfyxie	metabolické onemocnění genetické onemocnění trauma infekce předešlá asfyxie

(Freeman, Nelson, 1988, str. 240–249)

Příloha č. 2 Mechanismy erythropoetinové neuroprotektce

Acute Epo Effects



(McPherson, Juul, 2010, str. 139 – 145)

Příloha č. 3 Znamky středně těžké a těžké HIE

Table 1 Moderate or severe hypoxic-ischaemic encephalopathy

Category	Moderate encephalopathy	Severe encephalopathy
Level of consciousness	Lethargy	Stupor/coma/obtunded
Spontaneous activity	Decreased activity	No activity
Posture	Arms flexed, legs extended (decorticate)	Arms and legs extended (decerebrate)
Tone	Hypotonia	Flaccid
Primitive reflexes	Weak suck, gag and Moro	Absent suck, gag and Moro
Autonomic system		
Pupils	Constricted	Dilated/deviated/non-reactive
Heart rate	Bradycardia	Variable heart rate
Respirations	Periodic breathing	Apnoea

Definition (according to Sarnat staging^{5,6}): seizures or the presence of signs in at least three of the six categories.

(Jacobs, Tarnow-Mordi, 2010, str. 568 – 576)

Příloha č. 4 Modifikované Sarnat skóre – rozdělení HIE

I. mírná HIE	II. středně těžká HIE	III. těžká HIE
zvýšená iritabilita	letargie	kóma
zvýšená "bdělost"	křeče	protrahované křeče
mírná hypotonie	abnormality svalového napětí	těžká hypotonie
slabé sání	nutné sondování	neschopnost spontánní ventilace

(Hálek, Dubrava a kol., 2011, str. 390 - 393)