

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD
Ústav fyzioterapie

Jana Kalabusová

Využití hypotermie k ovlivnění perinatální asfyxie

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Anita Můčková

Olomouc 2012

Anotace

Název práce:

Využití hypotermie k ovlivnění perinatální asfyxie

Název práce v AJ:

The use of hypothermia for influencing perinatal asphyxia

Datum zadání: 2011-10-27

Datum odevzdání: 2012-04-30

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav fyzioterapie

Autor práce: Kalabusová Jana

Vedoucí práce: Mgr. Anita Můčková

Oponent práce: Mgr. Jana Tomsová

Abstrakt v ČJ:

Cílem bakalářské práce je sumarizovat základní dostupné informace o řízené hypotermii u dětí po perinatální asfyxii. Práce obsahuje krátký náhled do historie, patofyziologický podklad i samotný průběh této léčby. Současně jsou nastíněna i rizika korespondující s léčbou. Hlavní část je zaměřena na bezpečnost a efektivnost terapeutické hypotermie.

Abstrakt v AJ:

The aim of the bachelor's thesis is to summarize the basic available information about controlled newborns' hypothermia after perinatal asphyxia. The thesis includes a brief preview of the history, pathophysiological data and also the progress of this therapy as such itself. The risks corresponding to the therapy are outlined simultaneously. The main theme is focused on the safety and efficacy of therapeutic hypothermia.

Klíčová slova v ČJ:

Hypotermie, hypotermie řízená, hypotermie terapeutická, asfyxie perinatální, encefalopatie hypoxicko – ischemická

Klíčová slova v AJ:

Hypothermia, hypothermia controlled, hypothermia therapeutic, asphyxia perinatal, encephalopathy hypoxic – ischemic

Rozsah: 67s.

Prohlašuji, že jsem závěrečnou bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené informační zdroje.

V Olomouci 1. 5. 2012

podpis

Ráda bych poděkovala Mgr. Anitě Můčkové za vstřícnost, příjemnou spolupráci a odborné vedení při zpracování mé bakalářské práce. Také děkuji MUDr. Barbaře Tesařové za cenné rady, své rodině a blízkým za trpělivost a podporu po celou dobu mého studia.

OBSAH

ÚVOD	7
1 Perinatální asfyxie	9
1.1 Definice a prevalence.....	9
1.2 Příčiny a klinické projevy asfyxie	9
1.3 Patofyziologie	13
1.3.1 Ischemie a excitotoxicita	15
1.3.2 Reperfuze	18
2 Terapeutická hypotermie	20
2.1 Pohled do historie	20
2.2 Obecné principy a technické parametry.....	23
2.3 Mechanizmy neuroprotektce.....	29
2.4 Fyziologické změny nejen v kardiovaskulárním systému	30
2.5 Kritéria pro indikaci nebo pro vyloučení z terapie	31
3 Diskuze	34
ZÁVĚR	43
REFERENČNÍ SEZNAM	45
SEZNAM ZKRATEK	64
SEZNAM OBRÁZKŮ	66
SEZNAM TABULEK	67

ÚVOD

Perinatální hypoxicko – ischemické poškození manifestované jako encefalopatie je hlavní příčinou novorozenecké smrti či pozdějšího neurologického deficitu (Gunn, Gluckman et Gunn, 1998, s. 885; Cotten et Shankaran, 2010, s. 227). Až doposud byla terapie pouze podpůrná, symptomatická. Zakládala se především na stabilizaci fyziologických parametrů a podávání antikonvulzních léků (Rutherford et al., 2005, s. 1001). Tyto léčebné postupy neumožňovaly přímé ovlivnění psychomotorického vývoje dítěte. Řízená hypotermie představuje zcela odlišný přístup v dosavadní akutní neonatologii. Dle klinických studií by mohla být významným převratem v léčbě asfyktických novorozenců. Nicméně teprve praxe ukáže, jak velký její profit bude.

Nová terapie s sebou nese spoustu nezodpovězených otázek. Aby mohla být lépe pochopena, je nezbytné porozumět mechanismu účinku hypotermie. Ještě dříve je nutné zaměřit se na samotnou asfyxii. Vystává tedy nejprve otázka: „Jaké patofyziologické děje se odehrávají v organismu novorozence během perinatální asfyxie?“. Na ni jsem se snažila odpovědět v první části bakalářské práce.

Druhá část je věnovaná již samotné léčebné hypotermii, stěžejní byla odpověď na dvě otázky, a to: „Jak se vyvinula řízená hypotermie jako terapeutická metoda pro asfyktické novorozence?, „Jakým způsobem může hypotermie ovlivnit patologické postasfyktické změny?“.

Třetí část, diskuze, porovnává a shrnuje poznatky různých autorů týkající se efektivnosti terapie, možných rizik a jednotlivých způsobů hypotermní léčby.

Cíle bakalářské práce jsou shrnuty v následujícím přehledu:

- Cíl 1. Předložit poznatky o patofyziologii perinatální asfyxie.
- Cíl 2. Stanovit základní historické milníky léčebné hypotermie.
- Cíl 3. Předložit poznatky o principech, technických parametrech a indikačních kritériích řízené hypotermie.
- Cíl 4. Předložit aktuální poznatky o mechanismu neuroprotektivního účinku.
- Cíl 5. Předložit nejnovější poznatky vědeckých studií o bezpečnosti a efektivnosti řízené hypotermie.

Rešeršní strategie byla provedena v několika databázích odborných časopisů, jako je PubMed, Web of Science, Cochrane Database of Systematic Reviews, Sage

či vyhledávači Google a Google Scholar. Využila jsem i elektronické knihovny časopisů Univerzity Palackého v Olomouci.

Použila jsem tato klíčová slova: hypotermie, léčebná a terapeutická hypotermie, řízená hypotermie, encefalopatie, hypoxicko – ischemická encefalopatie, asfyxie, perinatální asfyxie. Většinou byla nutná přesnější specifikace klíčových slov pro vyloučení článků, které nekorespondovaly s tématem této bakalářské práce. Např. slovo „hypothermia“ na Pubmedu představovalo 4338 fulltextových článků, zatímco „controlled hypothermia“ zúžila výběr na 491 (údaj z 23. 4. 2012). Práce obsáhla více než 100 odborných literárních zdrojů. Nejpoužívanějším jazykem literatury byla angličtina. V této práci jsem převážně čerpala z anglických zdrojů, a to jak britských, tak i amerických. Použila jsem i několik francouzsky psaných odborných prací. Čerpala jsem pouze z devíti česky psaných publikací. V souvislosti s léčebnou hypotermií se v české literatuře vyskytovala jména jako Hálek, Kantor, Novák, Fuchs, Zoban a další.

Problematika asfyktického novorozence je úzce spjata s fyzioterapií. Děti, které asfyxií prodělají, jsou mimo jiné ohroženy rozvojem centrální koordinační poruchy a dětské mozkové obrny. V takovém případě se fyzioterapeut stává součástí jejich života. Bohužel tato problematika byla v literatuře opomíjena.

Vzhledem k tomu, že je terapeutická hypotermie u novorozenců po perinatální asfyxií teprve v počátcích klinického zkoumání a praktického používání v cetrech terciární péče, je nutný ještě další výzkum v oblasti akutní medicíny. S ním je spojena nutnost zveřejnění nových vědecko – odborných publikací i náhledů na tuto mladou léčbu cerebrálního poškození.

1 PERINATÁLNÍ ASFYXIE

1.1 Definice a prevalence

Asfyxie je klinickým stavem, během kterého dochází k ischemii mozku, hypoxii a současně hyperkapnii organismu (Nečas, 2006, s. 203; Menkes, Sarnat, Maria 2011, s. 532; Low, 1997, s. 957). Podle některých autorů není možné stanovit všeobecně platnou definici, která by byla akceptována předními odborníky. Kořen slova asfyxie pochází z řeckého „sphyxis“ nebo „sphygmos“, což znamená pulz. V překladu je asfyxie vyjádřením ztráty či vymizení pulzu (Fuchs, Zoban, Tomášová, Černý, 2001, s. 278; Vokurka et al., 2007, s. 83). Představuje závažný, život ohrožující stav, kdy u 60 % případů dochází k selhání orgánů (Vannucci et al., 1999, s. 158), ve 40 % případů se vyskytuje encefalopatie nebo dochází k trvalému neurologickému deficitu. Polovina z celkového počtu novorozeneckých encefalopatií je zapříčiněna asfyxií. U 15 až 25 % případů je diagnostikována dětská mozková obrna (DMO), (Simunek, 2010, s. 579; Vannucci et al., 1999, s. 158). Prevalence perinatální¹ asfyxie, která se demonstruje neonatální encefalopatií nebo hypoxicko – ischemickou encefalopatií (HIE) je 2 – 5 dětí na 1000 živě narozených, zatímco výskyt cévní mozkové příhody je znatelně nižší, na 1 postižené dítě připadá 4000 zdravých (Gonzales, Ferriero, 2009, s. 859). V důsledku HIE 15 až 20 % novorozenců zemře (Lai, Yang, 2011, s. 1). Z tohoto výčtu je zřejmé, že HIE je nejzávažnějším projevem perinatální asfyxie. A právě její důsledky jsou nejlépe ovlivnitelné hypotermií.

1.2 Příčiny a klinické projevy asfyxie

Perinatální asfyxie může být dvojího typu, akutní nebo chronická. Akutní představuje náhle přerušenu výměnu krevních plynů a poruchu perfuze mozku fetu nebo novorozence. Chronická asfyxie vzniká postupně, a to jako důsledek několika faktorů (které uvádí Tab. 1, s. 11). Tyto faktory mohou být antepartální (předporodní),

¹ „Perinatální = vztahující se k perinatálnímu období. Jeho délka se udává různě, obvykle od konce 28. týdne fetálního vývoje do konce 4. týdne po porodu“ (Vokurka et al., 2007, s. 732).

intrapartální (během porodu) i postpartální (poporodní). Mezi antepartální faktory řadíme především onemocnění matky (hypertenze, renální a respirační onemocnění, endokrinopatie atd.) a závažná infekční onemocnění během těhotenství. Velký význam mají také gynekologické komplikace, preeklampsie a eklampsie, antepartální hemoragie a také různé fetální komplikace (Low, Lindsay, Derrick, 1997, s. 1392; Mach et al., 2009, s. 29). Asfyxie může nastat během porodu z několika důvodů. Přenášením velkého plodu (Low, Lindsay, Derrick, 1997, s. 1392), kompresí pupečníku, předčasným odlučováním placenty, abnormálními kontrakcemi dělohy, prolongovaným porodem nebo selháním respiračních funkcí u novorozence (De Haan et al., 2006, s. 350; Fatemi, Wilson et Johnston, 2009, s. 835; Ashdown, Joita, Luheshi et Boksa, 2008, s. 3401; Shankaran, 2009, s. 438; Xanthou et al., 2002, s. 93). Někteří autoři (Low, Lindsay, Derrick, 1997, s. 1392) tvrdí, že aspirace mekonie je intrapartální příčinou asfyxie, ale Menkes, Sarnat, Maria (2011, s. 535) i Berkow et al. (1996, s. 1786) se tomu brání. Zastávají názor, že se jedná až o sekundární fenomén při urychlení střevní peristaltiky aktivitou parasympatiku během distresu plodu nebo hypoxicko – ischemickým inzultem in utero. Reakcí na inzult vylučuje fetus mekonium a lapavě dýchá. Tím může aspirace stolice plodu způsobit úplnou obstrukci bronchů, která může vést až k atelektáze. Aspirace mekoniové stolice se častěji vyskytuje u přenášených novorozenců, z důvodů nižšího objemu plodové vody. Vdechovaná konzistence je hustší a může tedy prohloubit samotnou asfyxii obstrukcí dýchacích cest (Berkow et al., 1996, s. 1786).

Fatemi, Wilson et Johnston (2009, s. 835) jako častou příčinu asfyxie uvádějí cirkulační selhání, embolizaci placentárních arterií a zánětlivé procesy. To vyvrcholí v hypoxémii, nahromadění oxidu uhličitého a těžkou laktacidémií (Fatemi, Wilson et Johnston, 2009, s. 835). Postasfyktické změny se klinicky manifestují zejména alteracemi svalového tonu, abnormálními pohyby, přetrvávajícím nízkým Apgar skóre (viz Tab. 2, s. 12) či diagnózou neonatální encefalopatie (De Haan et al., 2006, s. 350).

Hrodek et al. (2002, s. 84) uvádějí, že kritéria pro vážnou perinatální asfyxii jsou:

- skóre podle Apgarové 0 – 3 déle než 5 min.,
- pH pupečnickové krve pod 7,0,
- vyjádřený neurologický deficit v časném novorozeneckém věku,

- MODS, „multiple organ dysfunction syndrome“ (multiorgánové systémové postižení ledvin, srdce, jater), (Hrodek et al., 2002, s. 84).

Závažnost mozkového poškození je závislá na délce trvání hypoxicko – ischemické expozice. Prognóza je tím horší, čím je vystavení době působení hypoxicko – ischemickému infarktu delší (Vannucci, Vannucci, 1997a, s. 69; De Haan et al., 2006, s. 351; Taylor, Edwards, Mehmet, 1999, s. 93). Mimo to je cerebrální poranění významně ovlivněno zralostí mozkové tkáně. U předčasně narozených dětí jsou obvykle popisovány charakteristické typy lézí, jedná se o fokální parenchymatózní hemoragické infarkty, v důsledku žilních infarktů; periventrikulární leukomalacie (časté u dětí, které zmírají v novorozeneckém období); a telencefalické leukoencefalopatie, někteří autoři předpokládají jejich zvýšený výskyt u dětí s přetrvávajícím neurologickým deficitem. Charakteristická lokalizace léze u donošených novorozenců se může lišit. Převládá neuronální poškození, nekróza a apoptóza buněk. Fokální infarkty a periventrikulární leukomalacie nejsou výjimkou (Volpe, 2001, s. 56; Taylor, Edwards, Mehmet, 1999, s. 93).

Tab. 1 Faktory, ohrožující plod asfyxií (Fuchs, Zaban, Tomášová, Černý, 2001, s. 279)

Mateřské	Infekce Kardiovaskulární problémy Vaskulopatie Diabetes mellitus Hypertenze/hypotenze Jiné (genetické vlivy, léky, drogy)
Placentární	Přenášení (dysfunkce placenty) Placenta praevia, abrupce placenty Infarkty
Fetální	Abnormální poloha (konec pánevní, příčná) Abnormity pupečníku a jeho cév Hematologické poruchy (anémie) Metabolické (vrozené poruchy, aneuploidie) Nitroděložní retardace růstu Ostatní (infekce, hydrops, malformace)

Tab. 2 Skóre podle Apgarové (Lebl, Provazník, Hejmanová, 2007, s. 73)

Kritéria	Počet bodů		
	0	1	2
akce srdeční	žádná	<100/min.	>100/min.
dýchání	nedýchá	nepravidelné, pomalé, event. lapání po dechu	pravidelné, event. s křikem
svalový tonus	těžká hypotonie, extenze končetin	snížený tonus, ale určitý stupeň flexe končetin přítomen	normální tonus, flexe končetin a aktivní pohyb
barva kůže	celková cyanóza nebo bledost	akrocyanóza	růžová
odpověď na podráždění	žádná	chabá, grimasa	ochranný pohyb, event. křik

V roce 1976 Sarnat a Sarnat navrhli klasifikační systém (staging system) pro HIE, který ji rozděluje do 3 stupňů (stages 1, 2, 3), a to podle aktuálního klinického hodnocení a EEG (viz Obr. 1, s. 13). V roce 1983 Fenichel klasifikoval HIE na základě klinických znaků a symptomů na mírnou, střední a těžkou. Tyto dva klasifikační systémy jsou velmi podobné a často jsou nesprávně zaměňovány (Chirinian, Mann, 2011, s. e2).

Vyhledky dětí s mírnou encefalopatií jsou pozitivní. Nejsou vystaveny zvýšenému riziku motorického ani kognitivního poškození. Středně těžký stupeň může být spojen s různým spektrem dlouhotrvajících postižení. Zahrnují normální, fyziologický nálezn, ale i významný motorický a kognitivní deficit, poruchy paměti, dysfunkci vizuálního vnímání, zvýšenou hyperaktivitu a poruchy učení. (Wachtel et Hendricks-Muñoz, 2011, s. 133 – 134). Nicméně více než 40 % dětí se středně těžkou a 100 % dětí s těžkou encefalopatií po perinatální asfyxii zemře, nebo se u nich rozvine neurosenzorické poškození, jako dětská mozková obrna (DMO), mentální retardace, ztráta nebo poškození sluchu (Simunek, 2010, s. 580).

Obr. 1 Klasifikace hypoxicko – ischemické encefalopatie (Chirian et Mann, 2011, s. e3)

Table 2 Classification of hypoxic-ischemic encephalopathy^a

	Classification of encephalopathy		
	Stage 1 Mild	Stage 2 Moderate	Stage 3 Severe
Level of consciousness	Hyperalert	Lethargic or obtunded	Stuporous
Muscle tone	Normal	Mildly hypotonic	Flaccid
Myoclonus	Present	Present	Absent
Sucking reflex	Weak	Weak or absent	Absent
Moro embrace reflex	Strong	Weak or incomplete	Absent
Pupils	Dilated	Constricted	Variable/unequal
Heart rate	Tachycardic	Bradycardic	Variable
Salivary secretions	Sparse	Profuse	Variable
Seizures	None	Common: focal or multifocal	Uncommon
Duration	<24 h	2-14 d	Hours to weeks

^a Based on data from Sarant and Sarnat¹³ and Fenichel¹⁴ staging system.

1.3 Patofyziologie

Porozumění patofyziologii perinatálního hypoxicko – ischemického mozkového poškození je esenciálním předpokladem ke stanovení nejefektivnější terapeutické intervence (Vannucci, Hagberg, 2004, s. 3149). Z tohoto důvodu probíhají již od 40. let minulého století četné studie, zkoumající působící mechanismy na rozmanitých zvířecích modelech – myších, primátech, jehňatech, selatech atd. Prvním důkazem významnosti fetální asfyxie byla studie hypoxie mozku morčete, která byla provedena dvěma vědci Windlem a Beckerem již v r. 1942 (Mach et al. 2009, s. 28). Nejvýznamnější objevy přinesl model nezralého mláděte krysy (Vannucci, Vannucci, 1997b, s. 234). V dnešní době jsou ale tendence upouštět od pokusů na zvířatech a spíše se snažit o získání co nejpřesnějších informací ze zkoumání přímo na novorozencích. Metody, jež významně pomáhají diagnostikovat cerebrální postasfyktické postižení, zobrazit průběh a případně pomoci určit prognózu, jsou magnetická rezonance (MRI), amplitudová elektroencefalografie (aEEG), „diffusion weighted imaging“ (DWI), (Distefano, Praticò, 2010, s. 63; Azzopardi, Edwards, 2010, s. 262 – 267; De Vries, Jongmans, 2010, s. F220 – F221), „diffusion tensor imaging“ (DTI), nukleární magnetická rezonance (NMR), tractography (Fibre – Tracking

Techniques) a magnetická rezonanční spektroskopie (MRS), (Distefano, Praticò, 2010, s. 63; Azzopardi, Edwards, 2010, s. 262 – 267)².

Na počátku asfyxie dochází ke zvýšení respiračního úsilí, které je střídáno primární apnoí, trvající asi 1 min. Nástup lapavého dýchání, gaspingu, o frekvenci 8 – 10 gaspů/min. znamená konec primární apnoe a trvá několik minut. Asfyxie se prohlubuje a nastává druhé bezdeší, sekundární apnoe. Zde je nutno zahájit resuscitaci. Během hypoxicko – ischemického inzultu dochází k uplatnění obranných regulačních mechanismů (Fuchs, Zoban, Tomášová, Černý, 2001, s. 279 – 280).

Primární mechanismus ochrany proti asfyktizujícímu inzultu představuje centralizace krevního oběhu, periferní vazokonstrikce a redistribuce krve do mozku, srdce a nadledvin, na úkor ostatních viscerálních orgánů a kosterní svaloviny, uvolnění katecholaminů s aktivací sympatiku a utilizací rezerv jaterního glykogenu (Low, 2004, s. 279 – 280; Longo, Packianathan, 1997, s. 653; Wachtel, Hendricks-Muñoz, 2011, s. 134). Krev do mozku je redistribuována tak, že se zvýší její průtok mozkem o 30 – 175 %. Zvýšení průtoku je umožněno místním snížením mozkové cévní rezistence a systémovým zvýšením krevního tlaku. Pokud je asfyxie závažná a má rychlý průběh, dojde spíše k poklesu průtoku krve mozkem (CBF, cerebral blood flow), (Menkes, Sarnat, Maria, 2011, s. 534). Nicméně při prolongované asfyxii dojde k selhání zmíněného ochranného mechanismu. Laboratorní studie na jehněti prokázaly snížený CBF, snížení cerebrálního aerobního metabolismu a poškození jeho mozku, jako důsledek kardiovaskulární dekompenzace (Low, 1997, s. 958). Přírozeným důsledkem centralizace krevního oběhu je multiorganová systémová dysfunkce (MODS). Z poškozených buněk orgánů prosakují některé intracelulární enzymy, které jsou snadno měřitelné v krevní plazmě. Těmito enzymy jsou např. laktát dehydrogenáza (LDH), alanin aminotransferáza (ALT) a asparát aminotransferáza (AST). Plazmatické hladiny enzymů bývají často po asfyxii prokazatelně zvýšené (Karlsson et al., 2010, s. 1139 – 1140).

Hypoxicko – ischemické poškození mozku se odehrává ve dvou fázích. Primární je samotná hypoxie – ischemie a druhou fází je reoxygenace – reperfuze (Longo, Packianathan, 1997, s. 653; Jacobs et al., 2008, s. 2; Distefano, Praticò, 2010, s. 64). Hlavním patogenetickým mechanismem podněcujícím vznik neurologického poškození je glukózová a kyslíková deprivace. Energetickým substrátem pro centrální

² Podrobnější charakteristika zobrazovacích metod je nad rámec bakalářské práce.

nervový systém je především glukóza (James, Cherian, 2010, s. 351; Vannucci, Vannucci, 1997a, s. 69). V aerobních podmínkách je jedna molekula glukózy metabolizována glykolýzou, citrátovým cyklem a oxidativní fosforylací tak, že vyprodukuje 38 molekul adenosintrifosfátu (ATP). Nicméně anaerobní prostředí spouští pouze glykolýzu, která z glukózy získá pouze dvě molekuly ATP (James, Cherian, 2010, s. 351). Tímto se anaerobní podmínky stávají pro mozek nevýhodnými. (James, Cherian, 2010, s. 351; Vannucci, Vannucci, 1997a, s. 69). Kyslíková i glukózová deprivace způsobují vyčerpání energetických zásob a spouští kaskádu biochemických dějů (Lai, Yang, 2011, s. 2; Fatemi, Wilson, Johnston, 2009, s. 841; Volpe, 2001, s. 56 – 57), aktivaci kaspázy 3 a 9 a proapoptotických proteinů. (Lai, Yang, 2011, s. 2; Fatemi, Wilson, Johnston, 2009, s. 841). Děje jsou následovány aktivací glutamátových receptorů a dalšími pochody, které komplexně vedou k programované buněčné smrti, apoptóze. Dojde k otevírání napěťově řízených kalciových kanálů, tím k hromadění intracelulárního kalcia a tvorbě volných kyslíkových radikálů (superoxidového anionu, hydroxylového radikálu atd.), které se významně podílejí na buněčné smrti nezralých periventrikulárních oligodendroglíí (Volpe, 2001, s. 57). O tom, zda dojde k apoptóze nebo nekróze, rozhoduje závažnost asfyxie. V případě, že se jedná o těžkou asfyxii a dochází k akutní buněčné smrti, můžeme očekávat nekrotickou lézi, je-li asfyxie pouze mírná, převládá apoptóza (Distefano, Praticò, 2010, s. 64; Fatemi, Wilson, Johnston, 2009, s. 836; Lai, Yang, 2011, s. 2).

1.3.1 Ischemie a excitotoxicita

Bifázický model perinatální asfyxie zapříčiňuje vyčerpání zdrojů energie během dvou etap. Primární energetické selhání se děje během hypoxie – ischemie. Poté, dvě až šest hodin po asfyktickém inzultu nastává významná latentní fáze, která je nazývána „terapeutickým oknem“. Doba trvání tohoto mezidobí se liší názory různých autorů. Většina uvádí, že se v průměru jedná o 6 hodin (Jacobs et al. 2008, s. 3, Distefano, Praticò, 2010, s. 64; Shankaran, 2009, s. 438), Wintermark (2011, s. 2) se přiklání k 5,5 až 8 hodinám (Wintermark, 2011, s. 2). Během latence je umožněno redukovat či úplně zastavit progresi mozkového poškození, a to co nejvhodnějším terapeutickým zákrokem – hypotermií. Cowan a Azzopardi (2007, s. 53) uvádějí, že

jako neuroprotektci je možno také použít blokátory kalciových kanálů, „požírače“ volných radikálů, blokátory glutamátových receptorů, protizánětlivé a anti-apoptotické prostředky a růstové faktory pro podporu reparativních procesů. Ovšem, jak Cowan a Azzopardi upozorňují, výsledky klinických studií založených na farmakologické terapii byly spíše zklamáním (Cowan, Azzopardi, 2007, s. 53). Po latenci nastává reperfuze spojená se sekundárním vyčerpáním zásob energie. Sekundární fáze je závislá na rozsahu primárního selhání energetického metabolismu (Jacobs et al. 2008, s. 3; Distefano et Praticò, 2010, s. 64; Shankaran, 2009, s. 438).

Ischemie mozku vyvolá jeho hypoxii, nebo na mozek působí samotná hypoxie bez ischemie. Energie je získávána pouze anaerobní glykolýzou a začne se hromadit laktát. V důsledku toho se rozvine systémová metabolická acidóza (Johnston, Trescher, Ishida et Nakajima, 2001, s. 736). Acidóza snižuje kontraktibilitu myokardu a aktivitu katecholaminů. Důsledkem je hypotenze. Kyselé prostředí zmenšuje perfuzi glomerulu, což způsobuje oligurii, a zhoršuje průtok kapilárním řečištěm. Tyto alterace krevního oběhu vrcholí podchlazením novorozence. V některých případech pomalý průtok kapilárami vede k adhezi trombocytů ve stěně vlásečnic a aktivaci koagulační kaskády. Výsledkem je deplece koagulačních faktorů, která predisponuje novorozence ke koagulopatiím, hemoragiím a dalším ztrátám krve (Seri, Evans, 2001, s. 116 – 117).

Ischemie je stěžejním patofyziologickým bodem spouštějícím řetězovou reakci, která je reprezentována sníženou dostupností makroergních fosfátových sloučenin, jako jsou adenosintrifosfát (ATP) a kreatinfosfát (CP). Primární selhání energetického metabolismu je spojeno s akutní intracelulární iontovou nerovnováhou, uvolněním nebo zablokováním zpětného vychytávání excitačních neurotransmiterů, poruchou osmoregulace a inhibicí proteosyntézy (Johnston, Trescher, Ishida et Nakajima, 2001, s. 739; Robertson, Cowan, Cox, Edwards, 2002, s. 732 – 742).

Redukovaná dostupnost ATP vyřazuje z funkce aktivní membránové přenašeče závislé na jeho štěpení, ATPázové systémy, především sodíko-draslíkovou pumpu. ATPázová dysfunkce podmiňuje vznik nervové depolarizace a ztrátu iontové homeostázy. Aby došlo k nervovému poškození, musí hladina ATP klesnout pod 25 % a pokud klesne pod 10 %, postižení bude ireverzibilní (Wachtel, Hendricks-Muñoz, 2011, s. 134 – 135). Deplece ATP způsobí intracelulární influx sodných iontů (Na^+), chloridů (Cl^-) a akumulaci vody s cytotoxickým edémem a/nebo cytolýzou následovanou zánětlivou reakcí s uvolněním cytokinů (Fatemi, Wilson, Johnston,

2009, s. 837 – 838; Wachtel, Hendricks-Muñoz, 2011, s. 135). Mozkový edém je tím větší, čím je delší doba ischemie. Např. hodinové působení hypoxicko – ischemického infarktu u Vannucciho modelu krysy s unilaterálně podvázanou karotidou (1997) se projevilo mírným mozkovým otokem s maximem po 4 hodinách během reperfuční fáze, která trvala 72 hodin (Vannucci, Vannucci, 1997b, s. 235).

Vyvolaná zánětlivá odpověď je spojena s vyplavením inflamatorních cytokinů – tumor nekrotizujícího faktoru- α (TNF- α), interleukinu-1 β (IL-1 β), a interleukinu-6 (IL-6). TNF- α ničí oligodendrocyty a způsobuje apoptózu. IL-1 β stimuluje gliózu a indukuje NO-syntázu³ a IL-6 odvádí prekuzory buněk od diferenciace k myelinizujícím oligodendrocytům a astrocytům. Studie na hypoxicko – ischemickém modelu krysy s ligaturou karotidy ukázaly, že cytokiny modulují rozšiřování mozkového poškození u nezralé mozkové tkáně (Ashdown, Joita, Luheshi, Boksa, 2008, s. 3401; Schmitz, Chew, 2008, s. 1119 – 1120; Xanthou, al., 2002, s. 92 – 94).

Nervová depolarizace, vyvolaná dysfunkcí gliové ATPázy, způsobuje vyplavení glutamátu (excitační neurotransmitter), který má tendenci se akumulovat v intersynaptickém a intercelulárním prostoru. Za normálních podmínek se během depolarizace uvolní glutamát z presynaptických nervových zakončení a vzruch je veden dál na postsynaptický dendrit aktivací glutamátových receptorů. Těmito receptory jsou především N-methyl-D-asparát (NMDA) a „ α -amino-3-hydroxy-5-methylisoazole-4-propionic acid“ (AMPA). Akce je fyziologicky ukončena zpětným vychytáváním („reuptake“) glutamátu na presynaptické membráně i astrocytech. „Reuptake“ glutamátu je energeticky závislý (James et Cherian, 2010, s. 351).

V roce 1957 Lucas a Newhouse pozorovali perinatálně vzniklé mozkové patologie a zjistili, že glutamát může poškodit retinu (Johnston, 2005, s. 234). S nadměrným množstvím glutamátu v mezibuněčném prostoru souvisí pojem excitotoxicita. Tento termín se dostal do popředí díky Johnu Olneymu v 70. letech minulého století. Týká se buněčné smrti, která je způsobená nadměrnou stimulací extracelulárních receptorů excitačních aminokyselin (AMK), (Johnston, Trescher, Ishida et Nakajima, 2001, s. 736). V případě, že dojde k excesivnímu dráždění těchto receptorů, a to kombinací zvýšené hladiny glutamátu a membránové depolarizace v důsledku ischemie, kanály napojené na tyto receptory umožní letální intracelulární influx kalciových a sodných iontů (Johnston, 2005, s. 234 – 235; Johnston, Trescher,

³ NO-syntáza = syntáza oxidu dusnatého

Ishida, Nakajima, 2001, s. 736; Roldán, Figueras-Aloy, Deulofeu, Jiménez, 1999, s. 1137). Nasávání vápenatých a sodných iontů podmiňuje vznik cytotoxického otoku. Edematózní neuron může přežít v případě, že má dostatek ATP pro sodíko-draslíkovou ATPázovou pumpu a dokáže tak vyrovnat osmotické hladiny buněk (Menon, Wheeler, 2005, s. 184).

Zvýšený průnik vápenatých iontů (Ca^{2+}) do buňky aktivuje některé endocelulární enzymy jako proteázy a fosfolipázy, proteinkinázu C, syntázu oxidu dusnatého (NOS) a další endonukleázy. Všechny tyto enzymy v konečné fázi ničí buňku i její obsah (Menon, Wheeler, 2005, s. 184 – 185). Proteinkináza C narušuje fosforylaci bílkovin (Fuchs, Zaban, Tomášová, Černý, 2001, s. 290). Proteázy degradují neurofilamenta, to může podnítit rupturu cytoskeletu nebo rozpad buněčného těla. Fosfolipázy mohou hydrolyzací fosfolipidů zničit buněčnou membránu a současně vyvolávají uvolnění kyseliny arachidonové s následnou produkcí vazodilatačních prostaglandinů, které vedou k reperfuzi po ischemii (Distefano, Praticò, 2010, s. 64).

1.3.2 Reperfuze

Po úspěšné resuscitaci, reoxygenaci, obnovení průtoku krve mozkem a dodání glukózy jako zdroje energie do mozku, se koncentrace ATP a intracelulární pH normalizuje. Přechodně dojde i ke zlepšení cytotoxického edému. Tyto události odpovídají nástupu latentní fáze, která koresponduje s tzv. terapeutickým oknem (viz 1.3.1 ischemie a excitotoxicita) pro léčebné intervence. Aby došlo k upravení metabolismu hypoxického mozku, musí se obnovit jeho perfuze. Samotná reperfuze může sekundárně způsobit další cerebrální poranění tím, že přitahuje monocyty, a proto následně vzniká zánětlivá reakce v místě zranění (Wachtel, Hendricks-Muñoz, 2011, s. 135). Sekundární postasfyktické poškození mozku nemusí nastat u všech dětí s perinatální asfyxií. Jak již bylo zmíněno výše, asfyxie je primárně determinována několika faktory, jako je doba působení a závažnost hypoxicko – ischemického inzultu, gestační maturace, celkový zdravotní stav dítěte před asfyxií i tělesná teplota. Obvykle se vyskytuje u předčasně narozených dětí, u kterých je typický zánětlivý nálezh (Higgins et al., 2006, s. 171; Taylor, Edwards, Mehmet, 1999, s. 93 – 94).

Postupná inaktivace enzymů, jejichž činnost byla vyvolána nadměrným nasáváním kalcia do buňky, vede k tvorbě reaktivních forem kyslíku (reactive oxygen

species, ROS) a peroxidaci lipidů⁴ celulárních i subcelulárních membrán (Vannucci, Brucklacher, Vannucci, 2001, s. 119). James a Cherian (2010, s. 353) uvádějí, že k tvorbě kyslíkových radikálů vede především aktivita jiných enzymů, jako je xantin-oxidáza a NO-syntetáza, které jsou vyplaveny v důsledku nadměry vápenatých iontů v buňce. Některé volné radikály jsou vysoce reaktivní, např. hydroxylový radikál a oxid dusnatý (NO), (James a Cherian, 2010, s. 353). „NO reaguje se superoxidovým radikálem za vzniku peroxinitritového radikálu (Dawson, 1992 in Fuchs et al. 2001, s. 290), který je pro buňky toxický“ (Saugstad, 1996 in Fuchs et al., 2001, s. 290). Právě oxidativní stres hraje klíčovou roli v hypoxicko – ischemickém poškození (Perrone et al., 2010, s. 236).

Kyslík se v krvi za normálních podmínek váže na hemovou skupinu, ale v důsledku acidózy navozené hypoxií, dojde k vyvázání železa i kyslíku z řetězce oxyhemoglobinu. Vznikne tak volné železo i volný kyslíkový radikál. Vznikající volné radikály jsou za fyziologických podmínek ničeny a deaktivovány některými enzymy (superoxid dismutáza, kataláza, glutathion peroxidáza) a chelátory⁵ (ferritin, transferin, vitamin E, kyselina močová). Tyto procesy jsou energeticky závislé. Spotřeba ATP při narůstajícím počtu volných radikálů roste (Distefano, Praticò, 2010, s. 64). Snižují se zásoby fosfátů a dochází k sekundárnímu energetickému selhání (Wachtel, Hendricks-Muñoz, 2011, s. 135 – 136). Vannucci, Towfighi a Vannucci (2004, s. 1090) na krysím modelu potvrdili, že vyčerpání zásob fosfátů není v důsledku nekrózy mozkové tkáně, ale je příčinou jejího vzniku. Dále se přiklánějí k názoru, že nenastává samotné sekundární energetické selhání mozku, ale vyčerpání CP a ATP spíše odráží jejich celkové ztráty v organismu (Vannucci, Towfighi, Vannucci, 2004, s. 1090).

V případě, že je v těle nedostatek kyslíku i ATP, volné radikály se hromadí. (Distefano, Praticò, 2010, s. 64). Přebytečné množství ROS poškozuje vlákna a modifikuje báze DNA, pozměňuje strukturu a funkci proteinů a destruuje dvojitou vrstvu membránových fosfolipidů (Menon, Wheeler, 2005, s. 186; Vannucci, 1990, s. 318 – 319). A co víc, pronikají za hematoencefalickou bariéru, kde podmiňují vznik vazogenního edému. Otok mozku může mít velmi vážné následky na neuronovou a gliovou aktivitu (Vannucci, 1990, s. 319).

⁴ „Peroxidace lipidů při oxidačním stresu vede k poškození buněčných membrán“ (Vokurka et al., 2007, s. 736)

⁵ „Chelátory jsou látky, užívané k vázání, neboli chelataci (a následnému vylučování) některých kovů z organismu“ (Vokurka et al., 2007, s. 736).

2 TERAPEUTICKÁ HYPOTERMIE

2.1 Pohled do historie

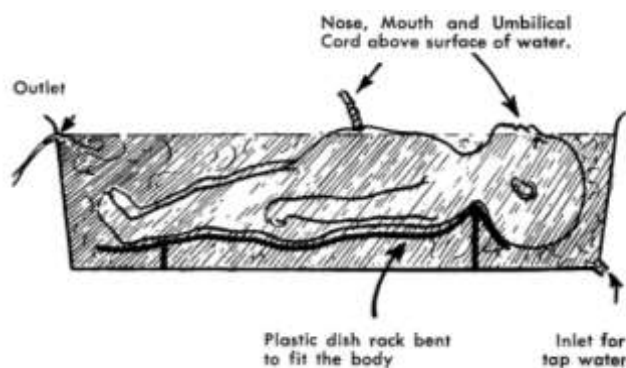
Historie ochlazování těla nebo jeho částí sahá až do dob před naším letopočtem. Hippokrates, „otec medicíny“, využíval analgetické účinky sněhu a ledu u vojáků s poraněním hlavy již v 5. stol. př. n. l. (Iwata, Iwata, 2011, s. 222). Léčba chladem se používala a dodnes používá k různým účelům (Alzaga, Cerdan, Varon, 2006, s. 370). V 17. stol. lékař a spisovatel Sir John Floyer ve své novele popisoval ponoření novorozence do studené vody s cílem obnovit jeho životní funkce (Iwata, Iwata, 2011, s. 222). Snahou bylo stimulovat dítě k životu, resuscitovat ho (Edwards, 2009, s. 200; Iwata, Iwata, 2011, s. 222). V roce 1803 byla popsána ruská metoda resuscitace. Spočívala v tom, že pacient byl zasypán sněhem s nadějí znovuobnovení spontánní cirkulace („return of spontaneous circulation“, ROSC). Dnešní tendence léčebné hypotermie jsou jiné. Chlad se v klinické terapii používá asi pouhých 200 let (Alzaga, Cerdan, Varon, 2006, s. 370).

Napoleon Bonaparte v r. 1812 zamířil se svými vojsky do Ruska. Během této ruské válečné kampaně se Napoleonův lékař, baron Dominique – Jean de Larrey, snažil zachránit poraněné končetiny vojáků, a to hypotermií. Anestetického efektu ochlazování s výhodou využíval i během amputace (Alzaga, Cerdan, Varon, 2006, s. 370; Guly, 2011, s. 123; Varon, Acosta, 2008, s. 1268; Kochanek, Drabek, Tisherman, 2009, s. 417). Podobně používal léčbu chladem doktor Charles Phelps, což uvádí ve své publikaci z r. 1897. Pacientům, kterým bylo diagnostikováno traumatické poškození mozku, doporučoval přiložení tzv. „ice cap“ (Kochanek, Drabek, Tisherman, 2009, s. 417). Velký mezník představuje až rok 1937. Dr. Temple Fay záměrně snížil teplotu pacienta s karcinomem na 32°C po dobu 24 h. Cílem bylo zabránit dalšímu dělení rakovinových buněk. O několik let později Fay a Smith zjistili, že indukovaná terapeutická hypotermie zlepšuje zotavování po návratu z bezvědomí po mozkových traumatech (Varon, Acosta, 2008, s. 1268; Alzaga, Cerdan, Varon, 2006, s. 370).

Ovoce při léčbě asfyxie přinesl objev Jamese Millera a jeho spolupracovníka Björna Westina. Miller v r. 1949 publikoval v časopise Science vědecký článek

o použití terapeutické hypotermie na morčatech. Anoxická novorozená morčata byla vystavena působení 10°C chladu ještě před vystavením afyktizujícímu inzultu. Morčata, exponovaná nízké teplotě, přežila ve větším počtu než morčata z kontrolní skupiny. Je pravdou, že i tento poznatek je spíše o postasfyktické resuscitaci, záchraně života, než o neuroprotekcí (Westin, 2006, s. 1172; Edwards, 2009, s. 200). Během dalších let aplikovali tento poznatek v praxi u 10 dětí s mírnou až střední HIE, s Apgar skóre 1 v průměrném čase 6,4 min. Používali celotělovou hypotermii o teplotě 23 – 28°C. Jejich systém chlazení spočíval v jednoduché metodě, ponoření dítěte do chladné tekoucí vody (viz Obr. 2, s. 21). U 9 přeživších dětí byl zaznamenán normální vývoj a žádné známky trvalých následků (Westin, 2006, s. 1172). Laptook (2009, s. 603) uvádí, že děti během pozdějších let (1961 – 1971) byly chlazeny v chladnější vodě o teplotě 10 – 15°C. Výsledky byly výborné, 94 % dětí přežilo a pouhé 3 % z nich měly neurologické poškození. Uvedená studie ale neměla kontrolní skupinu a získané poznatky byly srovnávány s dřívějšími (Laptook, 2009, s. 603).

Obr. 2 Hypotermie během resuscitace novorozence (upraveno podle Westin, 2006, s. 1173)



Bigelow a Mc Birnie si všimli, že hluboká hypotermie (teplota nižší než 25°C), během operace srdce u psa, měla příznivý vliv na jeho mozek. Oblast poškozené mozkové tkáně vykazovala snížení krvácení, redukci cerebrálního edému a snížení zánětlivé odpovědi. O několik let později Dr. Hugh Rosomoff a spolupracovníci demonstrovali přímou souvislost mezi tělesnou teplotou a intrakraniálním tlakem.

Dokázali, že hypotermie snižuje CBF, edém mozku a rychlost látkové výměny u mozku zdravého psa (Alzaga, Cerdan, Varon, 2006, s. 370; Kochanek, Drabek, Tisherman, 2009, s. 418; Varon, Acosta, 2008, s. 1268). V 60. letech 19. století se terapeutická hypotermie široce rozšířila v neuro- i kardiochirurgii (Alzaga, Cerdan, Varon, 2006, s. 370; Varon, Acosta, 2008, s. 1268).

S novými objevy jdou ruku v ruce nežádoucí projevy hypotermní terapie. Pool a Kessler zaznamenali, že hluboká hypotermie (méně než 30°C) vyvolává srdeční dráždění až fibrilaci komor. DeGuzman se spolupracovníky registrovali změny v respiračním systému. Patologie vznikaly především v dolních dýchacích cestách a manifestovaly se jako pneumonie (Alzaga, Cerdan, Varon, 2006, s. 370). Souběžně probíhající Silvermanova kontrolovaná studie ukázala, že je třeba zahřívat předčasně narozené děti v inkubátorech. Tato studie spolu s komplikacemi, které terapeutická hypotermie vyvolává, přispěly k tomu, že začalo ubývat vědeckého zkoumání a pokusů hypotermii dále klinicky používat a rozvíjet (Edwards, 2009, s. 200).

Během 20 let úpadku byly publikovány klinické a experimentální aplikace terapeutické hypotermie jen vzácně. Leč významné výsledky představili Dr. Peter Safar a Dr. Yuval Leonov v sérii experimentů na zvířecích modelech se zástavou srdce. U těchto zvířat nebyl po léčbě hypotermií objektivně prokázán žádný neurologický deficit. Neuroprotektivní účinky začaly zajímat i další vědce, což podpořilo další výzkum v této oblasti (Alzaga, Cerdan, Varon, 2006, s. 371). Dr. Safar, přezdíváný „otec moderní resuscitace“ (Kochanek, Drabek, Tisherman, 2009, s. 417 – 418), doporučil v jeho „první ABC resuscitace“ („first ABCs of resuscitation“, 1964), aby byla hypotermie použita u komatózních pacientů s obnovenou cirkulací po resuscitaci (Kochanek, Drabek, Tisherman, 2009, s. 418). Zájem také vzbudily příběhy Marianne Thoresen z Osla, která zkoumala perfuzi mozku u topících se dětí v ledové vodě. Dlouhodobé vystavení chladné vodě a nedostatku kyslíku nijak nepoškodilo mozkové funkce dětí. Regrese hypotermie trvala asi až do r. 1990 (Varon, Acosta, 2008, s. 1268).

V 90. letech měli velký podíl na rozvoji zkoumání hypotermní neuroprotektce Peter Gluckman a Tania Gunn. V počátku se pouze zabývali studiem účinku chladu na funkci štítné žlázy. Nakonec během rozsáhlých operativních výkonů na štítnici fetu ovce dospěli k tomu, že hypotermie má příznivý vliv na CNS (centrální nervový systém). Denis Azzopardi, John Wyatt a David Edwards byli mladí vědci pracující

u Osmunda Reynoldse v University College v Londýně a zasáhli do výzkumu mechanismu perinatální asfyxie. Jak již bylo řečeno, je nutno znát mechanismus vzniku patologie, aby patologie samotná mohla být účinně terapeuticky ovlivněna. Nové vědomosti „otevřely dveře“ dalším objevům (Edwards, 2009, s. 201).

Rok 2002 se stal milníkem léčebné hypotermie. Byly provedeny dvě prospektivní randomizované studie, jedna v Evropě a druhá v Austrálii. Obě studie se týkaly pouze dospělých pacientů. Prokázaly snížení úmrtnosti pacientů po mimonemocniční oběhové zástavě (Iwata, Iwata, 2011, s. 222; Alzaga, Cerdan, Varon, 2006, s. 371; Solař, 2004, s. 193). U žádné studie nebyl během léčby zaznamenán významně vyšší výskyt přidružených komplikací. Aby byl výzkum co nejvíce relevantní, byla stanovena velká míra selekce pacientů. Kvůli přísným kritériím bylo do zkoumání zařazeno asi 8 % vytipovaných nemocných z původní populace. I přes poměrně malý počet nemocných byl prokázán příznivý efekt terapeutické hypotermie na rozsah neurologického poškození (Solař, 2004, s. 193). Konečně v r. 2005 byla realizována studie založená na nedávných klinických studiích, ale tentokrát již u dětské populace. Probandy byli novorozenci s neonatální encefalopatií. Byli vystaveni působení mírné až střední hypotermii po dobu 72 hod. Výsledkem bylo snížení úmrtnosti postižených novorozenců a intaktní funkce CNS (Iwata, Iwata, 2011, s. 222).

Na závěr je nutno říci, že se hypotermie pro léčbu perinatální asfyxie začala uznávat až poslední desetiletí. Ale stále ještě chybí podrobnější studie mechanismů neuroprotektivního účinku a chladících pomůcek, které by mohly být v léčbě využity. Aby mohla být terapie zdokonalena a optimalizována, je třeba ve výzkumu a klinických studiích pokračovat (Kochanek et al., 2009, s. 424).

2.2 Obecné principy a technické parametry

Hypotermie představuje pokles tělesné teploty. Je definována jako teplota nižší než 36°C (Vigué et al., 2006, s. 838). Řízená hypotermie je cíleným snížením teploty těla (Vokurka et al., 2007, s. 400). Podle dosažené teploty je možné ji rozdělit na mírnou („mild/légère“), která je určena rozmezím 33 – 36°C, střední („moderate/modérée“) pro teploty 28 – 33°C a teploty nižší než 28°C spadají

do hluboké („deep/profonde“) hypotermie (Vigué et al., 2006, s. 838). Někteří vědci se přiklánějí k jiným termickým hladinám. Např. Delhaye, Mahmoudi a Waksman (2012, s. 197) definují mírnou hypotermii teplotním rozmezím od 32°C do 35°C. Na straně druhé Strohm et Azzopardi (2010, s. F373) i Huh et Raghupathi (2009, s. 226) tvrdí, že teplota 33,5°C spadá do hladin střední hypotermie. Nicméně četné experimentální studie prokázaly, že jako nejúčinnější terapie akutních mozkových poranění u novorozenců se jeví dosažení teplot mezi 33 až 36°C (Gluckman et al., 2005, s. 663; Laptok, 2009, s. 605). Sukstanskii a Yablonskiy (2007, s. 41) dokonce rozmezí teplot ještě zužují na 34 – 35°C. Teplota se nejčastěji měří rektálním čidlem, ale je možné ji objektivizovat i jiným způsobem z jiných částí těla (Roka, Azzopardi, 2010, s. 364; Kendall et al., 2010, s. F410). Např. z centrální žíly nebo z jícnu (Delhaye, Mahmoudi, Waksman, 2012, s. 206). Precizní kontrola teploty je velice důležitá pro další průběh terapie a její výsledný efekt (Shintani, Terao, Ohta, 2011, s. 2).

Průběh řízené hypotermie lze rozdělit do tří fází:

1. zahájení chlazení,
2. udržení teploty,
3. zpětné ohřívání neboli „rewarming“ (Delhaye, Mahmoudi, Waksman, 2012, s. 206).

„Timing“ neboli načasování je pro zahájení hypotermie kritickým okamžikem. Rozhoduje o míře její úspěšnosti (Fairchild, Sokora, Scott, Zanelli, 2010, s. 324). Klíčem je latentní fáze, která nastupuje několik hodin po resuscitaci. Během ní jsou neurony stále životaschopné, ale „bojují“ o přežití. Začíná po resuscitaci, tzn. po primárním energetickém selhání, ale před terminální, ireverzibilní fází. Tato fáze by se projevila křečemi, cytotoxickým edémem a sekundárním energetickým selháním, které končí apoptózou nervových buněk (Gun, Bennet; 2010, s. 279). Jak již bylo zmíněno, latentní fáze je nazývána „terapeutickým oknem“ a ne všichni vědci se shodují na přesné době jejího trvání. Pia Wintermark (2011, s. 2) tvrdí, že je třeba provést další klinická zkoumání týkající se iniciace a průběhu této latentní fáze (Wintermark, 2011, s. 2).

Díky pokusům na zvířatech se zjistilo, že ideální je zahájit terapii chladem co nejdříve to bude možné (Higgins et al., 2011, s. 851). Většina autorů uvádí iniciaci hypotermie do 6 hod. života (Wintermark, 2011, s. 2; Bucher, 2010, s. 17; Fairchild,

Sokora, Scott, Zanelli, 2010, s. 324; Cotten, Shankaran, 2011, s. 231). Higgins et al. (2011, s. 851) prohlašují, že je nutno začít ochlazovat dítě již do 5,5 hod. po hypoxicko – ischemickém infarktu (Higgins et al. 2011, s. 851). Může se stát, že se nestihne zasáhnout hypotermií včas. Důvodů může být spousta. Neadekvátní porodnická péče, obstrukční protražený porod, domácí porod nebo dlouhé vzdálenosti mezi nemocnicemi (Thayyil et al., 2010, s. 80). Při opoždění léčby se rychle zhoršuje její účinnost. Pokud se chlazení aplikuje až po nástupu křečí, hypotermie ztrácí svou neuroprotektivní vlastnost (Gluckman et al., 2005, s. 663).

Spousta dětí splňující kritéria pro zahájení řízené hypotermie se narodí v geograficky izolovaných nemocnicích, kde potřebná vysoce specializovaná zařízení ani péče nejsou k dispozici. Zařízení poskytující tuto péči mohou být velmi vzdálená a snadno může dojít k překročení latentní fáze. Aby k tomu nedošlo, některá centra zavedla princip chlazení již během neonatálního transportu na pracoviště (Fairchild, Sokora, Scott, Zanelli, 2010, s. 324; Laptok, 2009, s. 611). O'Reilly, Tooley, Winterbottom (2011, s. 1084) uvádějí, že je opravdu nutné pro maximální efekt hypotermii zahájit co nejdříve po asfyktizujícím infarktu (O'Reilly, Tooley, Winterbottom, 2011, s. 1084). V počátku se asfyktičtí novorozenci chladili pouhými pytlíky s ledem. Dnes se používají techniky aktivního nebo pasivního chlazení (Kendall et al., 2010, s. F412; Fairchild, Sokora, Scott, Zanelli, 2010, s. 324 – 325). Pasivní ochlazování spočívá v pouhém snížení okolní teploty, např. snížení teploty topení. Pokud je to nutné, přechází se i k aktivnímu ochlazování aplikací chladících gelových sáčků, a to na hlavu nebo i části těla (Fairchild, Sokora, Scott, Zanelli, 2010, s. 325).

Řízená hypotermie by měla být aplikována minimálně 12 hod. Optimálně se udržuje snížení teploty 72 hod. (Higgins et al., 2011, s. 851; Bucher, 2010, s. 17 – 18; Wintermark, 2011, s. 2; Laptok, 2009, s. 604; Sukstanskii et Yablonskiy, 2007, s. 42). Cílové teploty je nutno dosáhnout v průběhu 1 – 2 hod. (Bucher, 2010, s. 17). Zkrácení doby působení výrazně snižuje míru ochrany mozku. Hloubka určuje charakter neuroprotektce. U zvířat s normotermií byla pozorována nejnižší viabilita neuronů. Zatímco během ochlazení zkoumaných oblastí mozku zvířat na 35°C bylo prokázáno nejvíce životaschopných neuronů v šedé hmotě hlubokých struktur mozku (putamen, globus pallidus, thalamus). Ochlazení na 33°C ukázalo největší množství žijících neuronů v šedé kůře a hippokampu (Laptok, 2009, s. 605).

K chlazení se používají především dva typy metod. První, v praxi méně častou, je metoda selektivního chlazení hlavy („selective head cooling“). Vynalezl ji Kopchev v 70. letech 20. století v Rusku, ale poprvé ji v praxi použili Gunn a spolupracovníci (Thoresen, Witelaw, 2000, s. 92). Na hlavu dítěte je připevněna gumová čepice, kterou protéká chladící tekutina (Thoresen, Witelaw, 2000, s. 92; Rutherford et al., 2005, s. 1001). Druhá metoda spočívá v aplikaci chladící podložky pod celé tělo novorozence a jedná se tedy o celotělovou hypotermii („whole body hypothermia“, viz Obr. 3, s. 26), (Hoque, Chakkarapani, Liu, Thoresen, 2010, s. e125; Takenouchi, Iwata, Nabetani, Tamura, 2012, s. 168; Rutherford et al., 2005, s. 1001). Místo chladící podložky je možno použít chladící zábal „body wrap“. Teplota všech zařízení může být ovládána manuálně nastavitelným (Tecotherm) nebo servomotorem řízeným systémem (Criticool system, Blanketrol), (Strohm et Azzopardi, 2010, s. F373; Hoque, Chakkarapani, Liu, Thoresen, 2010, s. e125). Alternativní využitelnou metodou jsou chladící rukavice. Jejich principem je celotělová hypotermie. Gumové rukavice plněné studenou vodou (asi 10°C) se přikládají po bocích těla dítěte, axil, krku a hlavy (Hoque, Chakkarapani, Liu, Thoresen, 2010, s. e125).

Obr. 3 Celotělová hypotermie, chladící přístroj FN Olomouc, novorozenecké odd. (foto z vlastních zdrojů)

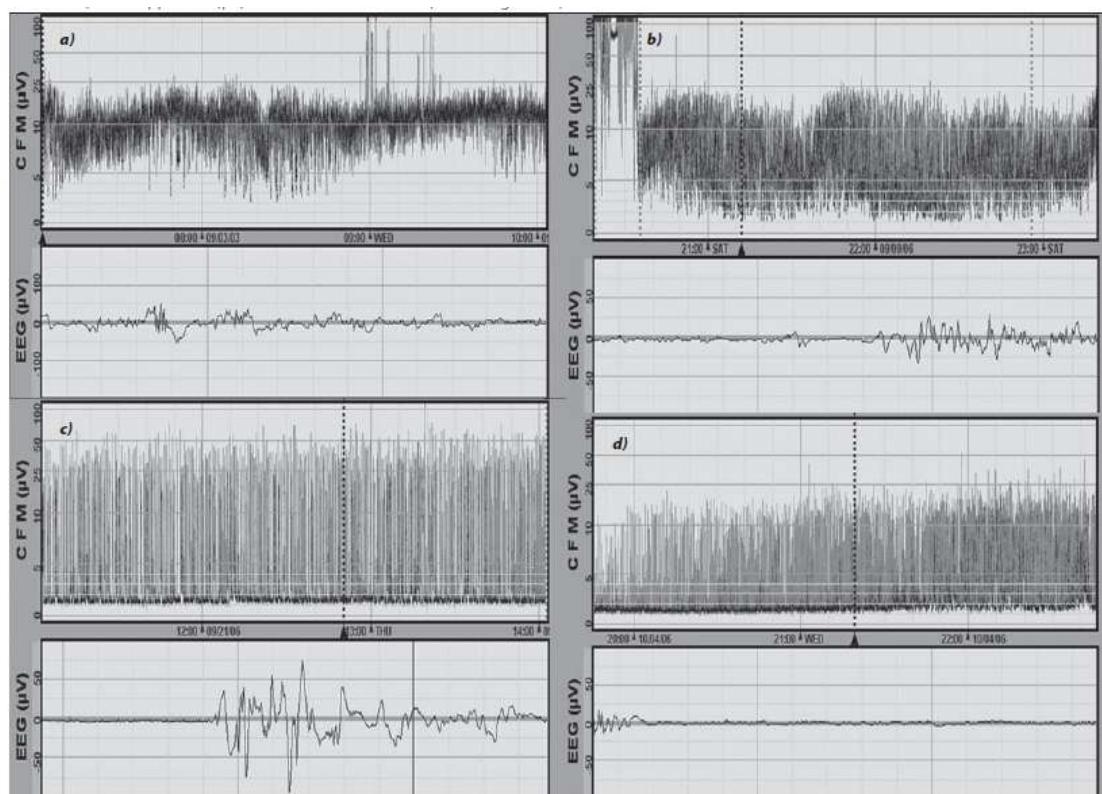


Údaje z monitorace vitálních funkcí by měly být zaznamenávány do dosažení cílové teploty každých 30 min. (Anderson, 2007, s. 62). Po celou dobu léčby i 48 hod. po ní je nutno sledovat centrální i periferní teplotu novorozence a mozkové funkce na amplitudovém elektroencefalogramu (aEEG, viz Obr. 4, s. 28). Dále také kardiovaskulární parametry – krevní tlak, srdeční výdej, koagulaci a respirační funkce. A v neposlední řadě kontrolovat charakter vnitřního prostředí, poměr elektrolytů, glykémii i laktát (Bucher, 2010, s. 18). Při snížení teploty pod 35°C dochází k inzulínové rezistenci, což pro organismus znamená zvýšenou nabídku glukózy pro tkáň a dochází k hyperglykémii. Je tedy nutno dodávat novorozenci inzulín, aby se hladina glukózy snížila a pohybovala se mezi 6,6 – 8,8 mmol/l. Během hypotermie se preventivně předchází infekci, která by mohla pro dítě představovat závažný stav. Obranné mechanismy, které jsou v těle novorozence spuštěny za cílem zabránit podchlazení, generovat teplo, jsou v tomto případě nežádoucí. Dítěti jsou podávána mírná sedativa, barbituráty (Delhaye, Mahmoudi, Waksman, 2012, s. 205; Thoresen, Whitelaw, 2000, s. 96). Indikace rutinní analgosedace může způsobit akumulaci farmak v organismu, neboť jaterní metabolismus je chlazením zpomalen (Roka, Azzopardi, 2010, s. 365).

Ohřívání, neboli „rewarming“ („réchauffement“), musí probíhat velmi pomalu (na rozdíl od ochlazování) a pod přísnou kontrolou (Bucher, 2010, s. 18; Takenouchi, Iwata, Nabetani, Tamura, 2012, s. 167; Vigué et al., 2006, s. 842). Tato fáze je spojena s hemodynamickou nestabilitou a dalšími komplikacemi jako jsou např. křeče. Zvyšování teploty mozku může mít vliv na hematoencefalickou bariéru. Zvýšená permeabilita podmíní vznik edému a dovolí průchod neurotoxickým substancím do mozku (Hoque, Chakkarapani, Liu, Thoresen, 2010, s. e128). Teplota tělesného jádra by se neměla zvyšovat o více než 0,5°C za 1hod., a to až do dosažení normotermie novorozence (Takenouchi, Iwata, Nabetani, Tamura, 2012, s. 167; Delhaye, Mahmoudi, Waksman, 2012, s. 206). Optimální rozmezí teplot je 0,2 – 0,5°C/hod. (Delhaye, Mahmoudi, Waksman, 2012, s. 206). Toto nepotvrzuje Rhonda Anderson (2007, s. 62), která uvádí, že podle literatury by se měla teplota zvyšovat o 0,5 – 1°C/hod. Dosažení normotermie novorozence trvá asi 8 hod. (Anderson, 2007, s. 62). I během „rewarmingu“ by měla pokračovat farmakologická léčba sedativy, paralytiky a opioidy (Anderson, 2007, s. 62; Delhaye, Mahmoudi, Waksman, 2007, s. 205 – 206). Je nutné sledovat měnící se hladinu elektrolytů a také glykémie. Může

dojít k hypoglykémii v souvislosti s předešlým dávkováním inzulínu (Delhaye, Mahmoudi, Waksman, 2012, s. 206). Jakmile je dosaženo finální teploty, ukončuje se aplikace neuromuskulárních blokátorů a dávka sedativ se snižuje na polovinu a poté postupně až na nulu. Neonatologové se snaží o odpojení dětí z umělé plicní ventilace a pomocných dechových zařízení (Anderson, 2007, s. 62).

Obr. 4 Ukázky hodnocení aEEG záznamu a jeho vztah k EEG pozadí (horní část záznamů je tvořena aEEG křivkou, dolní část neupravenou EEG křivkou), (převzato z Hálek, Dubrava et Kantor, 2011, s. 310)



Popis obr. č. 4:

- a) normální záznam (continuous normal voltage – CNV)
- b) středně abnormní záznam (discontinuous normal voltage – DNV)
- c) těžce abnormní záznam – BS vzorec (burst suppression)
- d) těžce abnormní záznam (low voltage – LW)

2.3 Mechanizmy neuroprotektce

Je známo, že mozkové poškození se vyvíjí v čase. Hovoří se o týdnech i měsících po spouštěcím inzultu. Patofyziologickou podstatou tohoto odkladného efektu je z největší části aktivace zánětlivých systémů a zahájení reparačních procesů (Higgins et al., 2011, s. 851).

Většinou je pro neonatology velmi obtížné ovlivnit primární energetické selhání. I když lékaři během porodu okamžitě zaznamenají akutní událost, jako je prolaps pupečníku nebo akutní abrupce placenty, dokončení porodu trvá několik dalších minut. Zahájení resuscitace se proto může protáhnout a zůstává otázkou, zda resuscitace proběhla adekvátně a včas, nebo ne (Cotten, Shankaran, 2010, s. 230).

Přesný mechanismus ochrany neuronů před sekundárním energetickým selháním buňky není zcela objasněn (Roka, Azzopardi, 2010, s. 363; Shintani, Terao, Ohta, 2011, s. 1; Cantagrel et al., 2002, s. 165). Je jisté, že kritickou úlohu hraje snížení intenzity metabolismu. Každý snížený 1°C tělesného jádra znamená snížení intenzity látkové přeměny asi o 7 % (Roka, Azzopardi, 2010, s. 363). Saliba, Norbert a Cantagrel (2010, s. 657) udávají rozmezí mezi 5 – 8 % na 1°C. Jiní autoři uvádějí snížení právě o 5 % na 1°C (Laptook et al., 2009; Cotten, Shankaran, 2010, s. 230). Dříve se věřilo, že příčinou zpomalení metabolismu je pokles průběhu teplotně závislých enzymatických reakcí (Akbari-Asbagh, Navabi, 2008, s. 301). Mechanismus působení hypotermie je multifaktoriální (Saliba, Norbert, Cantagrel, 2010, s. 657; Delhaye, Mahmoudi, Waksman, 2012, s. 197) a nespočívá pouze v redukci aerobního metabolismu. Snižuje se požadavek na glukózu a současně na množství kyslíku (Roka, Azzopardi, 2010, s. 363). Jedním ze základních mechanismů je inhibice peroxidace lipidů a produkce ROS, jejichž nadměrné množství se významně podílí na opožděné smrti buněk. Zvyšuje se suprese abnormální aktivity excitačních aminokyselin jako je glutamát a intracelulárního kalciového fluxu, který aktivuje mitochondriální cestou programovanou buněčnou smrt, apoptózu (Gunn, Bennet, 2010, s. 279; Huh, Raghupathi, 2009, s. 226). Redukce produkce volných radikálů a uvolnění excitačních AMK chrání buňky a samotné buněčné organely před oxidačním stresem, ke kterému dochází během reperfuze (Cowan, Azzopardi, 2007, s. 53).

Dochází také k inhibici neutrofilní infiltrace a inhibici produkce proinflamatorních cytokinů. Tím se potlačuje vznik zánětlivé reakce. Její inhibice

chrání mitochondrie snížením množství NO a TNF- α (Shintani, Terao, Ohta, 2011, s. 2 – 3; Saliba, Norbert, Cantagrel, 2010, s. 657). Snížení teploty potlačuje aktivitu kaspázy 3. Což má opět protektivní efekt zamezující apoptóze (Saliba, Norbert, Cantagrel, 2010, s. 657; Cotten, Shankaran, 2010, s. 230). Snížení teploty asi o 3°C může zmírnit vzniklé poškození za hematoencefalickou bariérou. Ochlazení chrání organismus před vyčerpáním makroergních fosfátů, zamezuje vzniku cytotoxickému edému a ztrátě cerebrální kortikální aktivity (Cowan, Azzopardi, 2007, s. 53).

2.4 Fyziologické změny nejen v kardiovaskulárním systému

Chlad spouští řadu vegetativních, somatických i endokrinních odpovědí. Reflexní mechanismy spouštěné snížením teplot jsou řízeny zadním hypothalamem. Jednou z nejvýznamnějších endokrinních reakcí je aktivace sympatoadrenální osy s produkcí katecholaminů (Trojan et al., 1996, s. 254 – 255). Aktivitou adrenalinu dochází k centralizaci kardiovaskulárního systému (Trojan et al., 2003, s. 254). U novorozenců se teplo generuje netřesovou termogenezí. Vyskytuje se u nich větší množství hnědé tukové tkáně, která je vysoce energeticky aktivní. Hnědý tuk se v malé míře vyskytuje i u dospělých, ale není prakticky využit. Neslouží totiž jako zdroj energie, pouze tepla (Trojan et al., 2003, s. 254; Ganong, 2001, s. 286). Ganong (2001, s. 286) jeho funkci přirovnává k elektrické přikrývce (Ganong, 2001, s. 286). Lipidové buňky i cévy jsou bohatě sympaticky inervovány, na rozdíl od bílého tuku. Při ochlazení dochází k aktivaci sympatiku a vyplavení katecholaminů, čímž je hnědá tuková tkáň přímo oxidována (Buchanec, 2001, s. 56; Ganong, 2001, s. 286). Dochází k hydrolyzaci triacylglycerolů na volné mastné kyseliny a glycerol (Buchanec, 2001, s. 56). Exotermicky uvolněná energie je využita pro generaci tepla a zabránění jeho rychlým ztrátám (Ganong, 2001, s. 286).

Třesová termoregulace je fyziologickou odpovědí na snížení teplot především u dospělých jedinců, starších dětí či při poklesu teplot okolí pod 15°C (Buchanec, 2001, s. 56). Jejím cílem je získání homeostázy vytvářením tepla. Třes může bránit zahájení nebo udržení nižších teplot organismu. Kromě generace tepla zvyšuje také spotřebu kyslíku a metabolické nároky tkání (Anderson, 2007, s. 62; Delhaye, Mahmoudi, Waksman, 2012, s. 205). Podle Delhaye, Mahmoudi a Waksman (2012,

s. 205) je primárním mechanismem ochrany proti chladu nejprve periferní vazokonstrikce v důsledku sympatické aktivace a poté třesová termogeneze. Třes musí být během hypotermie řízen farmakologicky, především během fáze udržování teploty (Delhaye, Mahmoudi, Waksman, 2012, s. 205 – 206). Není vhodné používat myorelaxancia. Mohla by zkreslit nástup svalových křečí (Takenouchi, Iwata, Nabetani, Tamura, 2012, s. 168). Naopak indikována jsou mírná sedativa (fenobarbital, midazolam, morfin, fentanyl) spolu s analgetiky a neuromuskulární blokátory (Anderson, 2007, s. 62). Takenouchi, Iwata, Nabetani a Tamura (2012, s. 168) doporučují použít antiepileptika (fenobarbital), která by mohla zabránit rozvoji záchvatů.

Hypotermie významně ovlivňuje akci srdeční (Edwards, Azzopardi, 2006, F128; Delhaye, Mahmoudi, Waksman, 2012, s. 197). Díky principu centralizace krevního oběhu se zvyšuje krevní tlak a zlepšuje se mikrovaskulární cirkulace srdeční svaloviny (Delhaye, Mahmoudi, Waksman, 2012, s. 197). Změny, ke kterým dochází, můžeme částečně přirovnat k těm během zvířecí hibernace. Snižuje se tepová frekvence a redukuje se již zmíněné metabolické požadavky organismu (Edwards, Azzopardi, 2006, s. F127 – F128). Průměrná fyziologická tepová frekvence novorozence je asi 140 tepů/min. (Novák et al., 2008, s. 78; Poláček et al., 1981, s. 25). A to vše se u zvířat děje bez poškození organismu po probuzení. Proto se stala hibernace inspirací pro zkoumání vlivu nízkých teplot na organismus člověka. (Ganong, 2001, s. 286). Chlad snižuje energetické nároky myokardu. Zvyšuje celulární membránovou soudržnost, protože i v rámci neuroprotektce zamezuje ochlazení peroxidaci lipidů, a tak se zvyšuje množství uchovaného ATP (Delhaye, Mahmoudi, Waksman, 2012, s. 197). Může dojít k prodloužení Q – T intervalu na elektrokardiogramu (EKG) a arytmiím (Edwards, Azzopardi, 2006, s. F128).

2.5 Kritéria pro indikaci nebo pro vyloučení z terapie

Před zahájením terapie je důležité znát anamnestické a potřebné klinické údaje matky i plodu. Prvním předpokladem pro možný začátek léčby hypotermií je vznik perinatální události, která spustí kaskádu patologických pochodů v organismu novorozence (Saliba, Norbert, Cantagrel, 2010, s. 656). V roce 2005 byly vytvořeny

tzv. „guidelines“ určující veškeré striktní parametry pro možnost terapie řízenou hypotermií. Kritéria jsou seřazena do tří úrovní („levels“) označených písmeny A, B, C. Pokud novorozenec splní alespoň jednu podmínku ze sekce A, bude dále hodnocen podle úrovně B atd.

První „A level“ hodnotí novorozence, který ukončil 36. týden gestace, s porodní hmotností min. 1800g. Takový může být přijat k řízené hypotermii v případě, že splňuje alespoň jednu z následujících podmínek:

- Apgar skóre rovno nebo menší než 5 v 10. min. života,
- resuscitace dítěte i po 10 min. včetně umělé plicní ventilace (UPV),
- acidóza, která je definovaná $\text{pH} < 7$ z pupečnickové krve nebo jiných cév po 1 hod. života,
- „base deficit“⁶ roven nebo větší než 16 mmol/l (Wyatt et al., 2007, s. 913; Saliba, Norbert, Cantagrel, 2010, s. 660; Takenouchi, Iwata, Nabetani, Tamura, 2012, s. 167).

Pokud bylo u dítěte zaznamenáno alespoň jedno z výše uvedených, musí být dále vyšetřeno zkušeným lékařem či neurologem dle kritérií skupiny B. Novorozenci je diagnostikována středně těžká nebo těžká encefalopatie dle klasifikace Sarnat a Sarnat, s alterací stavu vědomí (letargie, sopor, koma). Pro aplikaci chladu je nutná min. jedna pozitivní podmínka (Saliba, Norbert, Cantagrel, 2010, s. 661; Takenouchi, Iwata, Nabetani, Tamura, 2012, s. 167):

- globální hypotonie (Takenouchi, Iwata, Nabetani, Tamura, 2012, s. 167; Saliba, Norbert, Cantagrel, 2010, s. 661) nebo hypotonie lokalizovaná na horní části těla (Saliba, Norbert, Cantagrel, 2010, s. 661),
- abnormální reflexy – okulomotorický a pupilární (Takenouchi, Iwata, Nabetani, Tamura, 2012, s. 167; Saliba, Norbert, Cantagrel, 2010, s. 661; Wyatt et al., 2007, s. 913), Saliba, Norbert a Cantagrel (2010, s. 661) navíc uvádějí sníženou výbavnost až nevýbavnost Moro reakce,
- poruchu sání mateřského mléka (nesaje, nebo velmi málo),
- křeče (Saliba, Norbert, Cantagrel, 2010, s. 661; Takenouchi, Iwata, Nabetani, Tamura, 2012, s. 167; Wyatt et al., 2007, s. 913).

⁶ Base deficit (excess) nazýváno též vyšetřením podle Astrupa. Zachycuje změny v acidobazické rovnováze. „Vyšetřuje se z tepenné nebo kapilární krve (ušního lalůčku). Konkrétně se získává pH krve, množství hydrogenuhličitanů, CO_2 , O_2 “ (Vokurka et al., 2007, s. 86).

Děti, které se narodí v nemocnici bez chladících zařízení a splní kritéria skupin A i B, se začínají pasivně ochlazovat. Ale pouze tak, aby bylo dosaženo rozmezí teplot 33 – 35°C. Poté jsou převezeny do specializovaných center a tam se dokončí třetí krok C, zhodnotí se mozková aktivita (Saliba, Norbert, Cantagrel, 2010, s. 661).

Během alespoň 30 min. aEEG se odečte záznam, který ukáže:

- zvýšené (vyšší okraj $> 10\mu\text{V}$ a nižší $< 5\mu\text{V}$) nebo vysoké hodnoty (horní hranice $< 10\mu\text{V}$),
- abnormální pozadí aEEG aktivity nebo záchvaty (Rutherford et al., 2005, s. 1001; Takenouchi, Iwata, Nabetani a Tamura, 2012, s. 167; Wyatt et al., 2007, s. 913).

U některých novorozenců nemůže být řízená hypotermie zahájena nebo musí být předčasně ukončena. Jak již bylo zmíněno, „terapeutické okno“ trvá pouze omezený časový úsek. Proto je hypotermie kontraindikována u dětí starších 6 hod. (Takenouchi, Iwata, Nabetani, Tamura, 2012, s. 167). Kontraindikací iniciace je porodní hmotnost novorozence nižší než 1800 g a vrozené vývojové vady (Takenouchi, Iwata, Nabetani, Tamura, 2012, s. 167; Saliba, Norbert, Cantagrel, 2010, s. 661). Děti, které jsou zhodnoceny jako vážně nemocné, nejsou indikovány k léčbě hypotermií (Takenouchi, Iwata, Nabetani, Tamura, 2012, s. 167). K předčasnému ukončení mohou vést především život ohrožující stavy, vážné arytmie, multiorgánová selhání či hypotenze (Nolan et al., 2003, s. 119).

3 DISKUZE

Preklinické studie terapeutické hypotermie na zvířecích modelech s hypoxicko – ischemickým poškozením mozku prokázaly, že úspěšnost její léčbou by mohla mít pozitivní efekt i u lidské populace (Higgins, Shankaran, 2009, s. S49). Výzkum tak mohl být posunut na úroveň klinických studií (Higgins, Shankaran, 2009, s. S49; Hálek, Dubrava, Kantor, 2011, s. 309). Výzkumné studie se především soustředily na bezpečnost terapeutické intervence. Jedním z hlavních cílů bylo většinou stanovení parametrů a okolností, za kterých je léčebná hypotermie bezpečná, protektivní. Koncentrovali se na efektivnost terapie (Gluckman et al., 2005, s. 663; Hálek, Dubrava et Kantor, 2011, s. 309; Shah, 2010, s. 238; Higgins et al., 2011, s. 852 – 853 a další).

První multicentrická randomizovaná kontrolovaná studie byla publikována v roce 2005 časopisem Lancet. Do studie se zapojilo 25 perinatologických center v USA. Tento tzv. **Cool Cap trial**, používal technologii selektivního chlazení hlavy s mírnou systémovou hypotermií. Do výzkumu bylo zahrnuto 234 dětí se středně těžkým až těžkým stupněm neonatální encefalopatie a abnormálním aEEG. Hypotermní skupina sestávala ze 116 a kontrolní skupina ze 118 dětí. Terapie byla zahájena do 6 hod. po narození a trvala 72 hod. Teplota hypotermní skupiny během chladicí fáze dosahovala 34°C (Gluckman et al., 2005, s. 663).

Wyat et al. (2007, s. 918 – 919) považují Cool Cap trial za první prospektivní studii s detailními záznamy měření teploty tělesného jádra u novorozenců. Křeče se vyskytly u více než poloviny z celkového počtu zúčastněných (Gluckman et al., 2005, s. 667), což je nepříznivým jevem pro HIE a další vývoj CNS (Gluckman et al., 2005, s. 667; Akisu et al., 2003, s. 48; Wyatt et al., 2007, s. 912). Při vyhodnocování výsledků studie nebylo prokázáno neurologické zlepšení u těžké encefalopatie, diagnostikované závažnou abnormalitou na aEEG. Prospěšnost řízené hypotermie u těžké encefalopatie se podařila dokázat v jiné studii selektivního chlazení hlavy s mírnou systémovou hypotermií a to v poměru 14% k 28% ve prospěch chlazených dětí (Zhou et al., 2010, s. 367). Autoři Cool Cap, ale i jiných studií jsou přesvědčeni, že aEEG je velmi výhodným prediktivním pomocníkem v neurologické examinaci (Gluckman et al., 2005, s. 667 – 668; Wyatt et al., 2007, s. 919; Higgins et al., 2011, s. 852). Je zajímavé, že nebylo zaznamenáno výrazné zlepšení stavu (jak slibují někteří

autoři, např. O'Reilly, Tooley, Winterbottom, 2011, s. 1084; Higgins et al., 2011, s. 851) při zahájení terapie ihned po narození ve srovnání se započatím léčby v pozdějších hodinách života (max. do 6 hod. po narození). Závěrem bylo, že metoda řízené hypotermie je prospěšná u dětí s méně závažnými změnami na aEEG a je bezpečná při běžném použití v případě, že budou respektována stejná kritéria, jež byla následována během studie (Gluckman et al., 2005, s. 663).

Vědci zkoumali v Cool Cap studii vliv některých faktorů na léčbu (Wyatt et al., 2007, s. 918 – 919). Zjistili, že děti s větší hmotností reagují lépe na léčbu chladem, než děti lehčí. Je známo, že incidence HIE je vyšší u malých chlapců než děvčat. Konečný léčebný efekt nebyl ovlivněn pohlavím, rasou ani typem mateřských nebo porodních komplikací (Thorngren – Jernech et al. in Wyatt et al., 2007, s. 919).

Ve stejném roce, tzn. r. 2005, byla zveřejněna druhá rozsáhlá multicentrická randomizovaná kontrolovaná studie. Výzkumu se účastnilo 15 center z „National Institute of Child Health and Human Development“ (**NICHD**). Z celkového počtu 798 pozorovaných dětí bylo 208 zahrnuto do studie. Hypotermii podstoupilo 102 novorozenců a kontrolní skupinu tvořilo 106 novorozených dětí. Charakteristika probandů byla velmi podobná jako v Cool Cap trial (Shankaran et al., 2005, s. 1574). Monitorace tělesné teploty se neuskutečňovala rektálně, jak tomu bylo u předešlé studie (Gluckman et al., 2005, s. 665), ale ezofageálně (Shankaran et al., 2005, s. 1578). Teplota 33,5°C se u chlazené skupiny udržovala po dobu 72 hod. (Shankaran et al., 2005, s. 1578). Nebylo použito aEEG, stav hodnotili pouze trénovaní a certifikovaní neurologové (Shankaran et al., 2005, s. 1582). Sledovaným výstupem vědců byla především úmrtnost, míra a typ disability po 18. – 22. měsíci života. Výsledkem byla 44% úmrtnost u hypotermní skupiny a 62% úmrtnost u skupiny kontrolní. Sledovaným typem disability byla DMO, jejíž výskyt byl snížen v hypotermní skupině o 11%, slepota, redukována ze 14% u kontrolní na 7% u léčené skupiny a sluchové postižení, se snížením o 2%. Z těchto údajů se dá usuzovat o prospěšnosti léčby hypotermií u dětí s encefalopatií (Shankaran et al., 2005, s. 1579).

Bylo provedeno několik podrobnějších analýz této studie, z nichž jedna se snažila zhodnotit bezpečnost a efektivnost řízené hypotermie u dětí do 18 až 22 měsíců (Shankaran et al., 2008, s. e792, e796). Již původní analýza ukázala hypotermii jako prospěšnou, se snižující se tendencí vzniku disabilit a úmrtí kojenců (Shankaran et al., 2005, s. 1579). Nebyly popsány žádné závažné nežádoucí účinky, které by byly

v přímé korelaci s terapií. V hypotermní skupině se snížil výskyt křečí u dětí po 24 hod. zahájení léčby, ale nebylo pro tento jev nalezeno náležité opodstatnění (Shankaran et al., 2008, s. e793). Nejpozitivnějších výsledků dosáhla studie vědců Akisu et al. (2003, s. 45), u žádného chlazeného dítěte křeče nebyly zaznamenány. Oproti tomu Eicher et al. (2005, s. 21) uvádějí zvýšení počtu chlazených dětí s křečemi, též bez udání možné příčiny. Rozdílně na tom byly děti podstupující řízenou hypotermii z pilotní studie z r. 2000, křeče se objevily u celé skupiny probandů (Azzopardi et al., 2000, s. 686).

Během NICHD i Cool Cap bylo na konci řízené hypotermie provedeno neurologické vyšetření, které dobře ukazovalo míru postižení dítěte. Jako rizikové faktory vzniku postižení nebo smrti se ukázaly příznaky nebo stavy jako je hypertonie, ruce v pěst, abnormální pohyby, asymetrické tonické šíjové reflexy nebo absence dávivého reflexu, také aplikace nasogastrické sondy nebo krmení pomocí gastrostomie (Shankaran et al., 2011, s. 5). I když žádné z uvedených rizik není zaznamenáno při propuštění, neznamená to, že je nebezpečí vzniku disability zažehnáno (Shankaran et al., 2011, s. 6).

Dalšími multicentrickými studiemi jsou tzv. **TOBY** („total body cooling“) (Azzopardi et al., 2008, s. 17), neo.nEURO.network (Simbruner et al., 2010, s. e771) či ICE („infat cooling evaluation“) studie (Edwards, Azzopardi, 2006, s. F128). TOBY představovala randomizovanou kontrolovanou studii, ve které bylo chlazeno 163 a kontrolní skupinu tvořilo 162 dětí. Hodnocení IQ bylo použito jako nástroj stanovení míry neurologického poškození (Azzopardi et al., 2008, s. 26). Azzopardi et al. (2008, s. 24) definovali v hypotermním protokolu i typy primárních a sekundárních výsledků. Primárními je mortalita či těžké neurologické postižení u přeživších v 18. měsíci věku. Sekundární se dělí na krátkodobý, po dobu hospitalizace, (např. intrakraniální hemoragie, přetrvávající hypotenze, krvácení do plic, pulmonální hypertenze, nekrotizující enterokolitida atd.) a dlouhodobý výsledek (např. mortalita, těžká neurologická disabilita, mnohonásobný handicap, sensorineurální ztráta sluchu, mikrocefalie atd.). Těžká disabilita byla popsána jako přítomnost alespoň jednoho z následujících: Bayley mental development scale (MDI) score < 70, Gross motor function (GMF) neuromotor impairment level 3 – 5, bilaterální kortikální vizuální impairment (Azzopardi et al., 2008, s. 24). Srovnáním přeživších a kombinovaných postižení dětí obou skupin nebylo dosaženo žádného zlepšení po snížení teploty

(Azzopardi et al., 2009b, s. 1354). Nicméně prokazatelně se zvětšil počet žijících dětí bez neurologického poškození, a to v poměru 44% k 28% (Azzopardi et al., 2009b, s. 1353).

U některých dětí, které podstoupily pouze konvenční terapii a byly součástí kontrolní skupiny, se např. ve studiích TOBY a Cool Cap vyskytla horečka (rektální teplota > 38°C). Zřejmě v důsledku poruchy termoregulace (Azzopardi et al., 2009b, s. 1356; Wyatt et al., 2007, s. 918 – 919). Azzopardi et al. (2009, s. 1356) upozorňují, že výskyt horečky je prognosticky nepříznivý pro další neurologický vývoj.

Mnozí vědci se pokoušeli alespoň v menších skupinách dětí prokázat bezpečnost léčby či její pozitivní vliv na neurologický stav dítěte. Např. Battin et al. (2001, s. 482) sledovali skupinu 40 dětí, Glass et al. (2010, s. 425) chladili 44 dětí, Artzi et al. (2011, s. 1231) zkoumali vliv řízené hypotermie pouze na 10 dětech. Ačkoliv nebyly studie příliš početné, potvrdily tendenci ke zlepšení neurologického stavu dětí i bezpečnost terapie (Battin et al., 2001, s. 482 – 484; Glass et al., 2010, s. 427; Artzi et al., 2011, s. 1235).

Naprostá většina zkoumání byla prováděna v industrializovaných zemích. Ojedinelou, a proto i významnou, je studie z Mankere University a Mulago Hospital v **Ugandě**. Hlavním cílem bylo zjistit, zdali je možné realizovat řízenou hypotermii v rozvojových podmínkách. K chlazení bylo použito lahví s vlažnou kohoutkovou vodou o teplotě 25°C. Namísto aEEG či MRI (které jsou finančně nákladné) byly děti vyšetřovány kraniálním ultrazvukem. Hypotermní skupina dětí vykazovala vyšší mortalitu. Možným důvodem byl větší počet novorozenců s těžkou HIE v chlazené skupině, ale zřejmě hrála významnou roli i infekce. Rozvojové země mají svá specifika a je proto nutná další observace rizikových faktorů spojených s možnou aplikací této terapie (Robertson et al., 2011, s. 9).

Výsledky, které vzešly z mnoha studií, byly mezi sebou srovnávány, analyzovány a vyhodnocovány, a tak vznikla množství systematických „review“ (shrnutí). Problémem je různorodost. Např. McGuire (2007, s. 4 – 5) ve své práci srovnává tři randomizované kontrolované studie, přičemž v jedné bylo použito selektivní chlazení hlavy, ve zbývajících celotělová hypotermie. Lišila se i doba vystavení působení chladu v rozmezí od 48 do 72 hod. Otázkou je, zda jsou tyto typy analýz dostatečně spolehlivé, poté co byla použita jiná kritéria týkající se léčebného postupu i examinace (McGuire, 2007, s. 4 – 5). Edwards a Azzopardi (2006, s. F128)

zveřejnili srovnání Cool Cap, NICHD a „Eicher study“. Není jisté, zda jsou tyto studie porovnatelné. Klinické výzkumy se lišily v principu selekce dětí, trvání i technice chlazení a v posouzení konečných výsledků (Edwards a Azzopardi, 2006, s. F128). Neurologické šetření bylo uskutečňováno v 18. měsíci u NICHD (Shankaran et al., 2005, s. 1574) a Cool Cap studie (Gluckman et al., 2005, s. 663), ale Eicher et al. vyšetřovali děti již v 1. roce života (Edwards, Azzopardi, 2006, s. F128). Roka a Azzopardi (2010, s. 363) považovali neurologické vyhodnocení stavu jedinců v 18. měsíci života za nevhodné. Je známo, že v 18 měsících věku nejsou zcela zformovány všechny kognitivní funkce (Roka, Azzopardi, 2010, s. 363). Z tohoto důvodu není možné v případě fyziologického nálezu úplně vyloučit riziko rozvoje DMO (Edwards, Azzopardi, 2006, s. F129).

Kromě menších shrnutí byly zveřejněny v r. 2010 dvě **metaanalýzy**. Jedna z nich, původem z Londýna, sumarizovala finální poznatky 10 studií (Edwards et al., 2010, s. c363), zatímco druhá kanadská metaanalýza popisovala charakteristiky 13 srovnávaných studií, užitá kritéria a v konečném důsledku též zhodnocovala veškeré poznatky (Shah, 2010, s. 238 – 246). Jinou metaanalýzou, bylo australské systematické shrnutí 5 randomizovaných studií, publikované v r. 2007. Podobně jako v kanadské metaanalýze (Shah, 2010, s. 238 – 246) se v ní shrnoval a komparoval podrobný průběh všech dílčích zkoumání (Schulzke, Rao, Patole, 2007, s. 30 – 40).

Metody hypotermie jsou různé. Dle Gunn, Gluckman a Gunn (1998, s. 886) by **selektivní přístup ochlazování** mozku mohl být více prospěšný díky přímé aplikaci na lokalitu poškození, tedy na hlavu. Minimalizoval by se tak nepříznivý systémový efekt celotělové hypotermie. U žádného dítěte nebyly během randomizované studie pozorovány negativní změny orgánových soustav, jako jsou arytmie, bradykardie či hypotenze (Gunn, Gluckman et Gunn, 1998, s. 887). V návaznosti na minimalizaci negativ, které s sebou nese chlazení celého těla, bylo klinicky i experimentálně prokázáno, že chlazení hlavy může umožnit dosažení cílového snížení teplot s menším systémovým efektem. Jediným pozorovaným nežádoucím účinkem byl přechodně se vyskytující otok pod chladicí čepicí (Gluckman et al., 2005, s. 668). Gunn, Gluckman a Gunn (1998, s. 888) navíc popisují dočasný erytém na hlavě dítěte po sundání „cool cap“ (Gunn, Gluckman, Gunn, 1998, s. 888).

Někteří autoři (Shankaran et al., 2005, s. 1580 – 1581; Iwata et al., 2005, s. 85; Hálek et al., 2011, s. 309) se domnívají, že selektivní chlazení hlavy může způsobit

výskyt teplotních gradientů v různě hlubokých strukturách mozku. Dle Hálek et al. (2011, s. 309) jsou právě hluboko uložené cerebrální systémy nejvíce ohroženy hypoxicko – ischemickým poškozením (Hálek et al., 2011, s. 309). Celotělová hypotermie poskytuje homogenní snížení teploty těla, oproti tomu samostatně použitá selektivní metoda ochlazuje více periferní než centrální oblasti hlavy (Shankaran et al., 2005, s. 1580 – 1581). I Azzopardi et al. (2008, s. 2) potvrzují, že není jisté, zda chlazení hlavy zasáhne i hluboké struktury mozku (Azzopardi et al., 2008, s. 2). Avšak pokud je použita tato metoda v kombinaci s mírným chlazením celého těla, lépe se minimalizují teplotní gradienty v mozku (Shankaran et al., 2005, s. 1580 – 1581; Iwata et al., 2005, s. 85) a ovlivní se i hluboko uložená bazální ganglia, thalamus a capsula interna (Shankaran et al., 2005, s. 1581). Podle Edwards a Azzopardi (2006, s. F130) i Edwards et al. (2010, s. c367) jsou obě dvě metody co do účinku srovnatelné. Jediné, co je odlišuje, je technologie chlazení (Edwards, Azzopardi, 2006, s. F130; Edwards et al., 2010, s. c367). Wintermark (2011, s. 2) konstatuje, že žádná studie nepotvrdila výrazný rozdíl v efektivnosti terapie při použití „whole body hypotermia“ nebo „selective head cooling“ (Wintermark, 2011, s. 2).

Další studie z let 1999 – 2009 srovnávala **čtyři typy metod ochlazování**. Byli jimi chlazení hlavy, celotělová hypotermie pomocí chladících rukavic, matrací a chladícím zábalem. Ukázalo se, že cílových teplot bylo dosaženo rychle a bez problémů. Jediným ukazatelem zvyšujícím efektivitu bylo, zda byl přístroj řízen manuálně nebo servomotorem (automaticky). Servomotorem řízený systém má výhodu v precizním udržování a zamezení fluktuaci teploty a také nevyžaduje výraznou specializaci zdravotnického personálu při jeho ovládní (Hoque, Chakkarapani, Liu, Thoresen, 2010, s. e128; Strohm, Azzopardi, 2010, s. F374). Shankaran et al. (2008, s. e796) s tímto tvrzením nesouhlasí. Ba dokonce si myslí, že by měl být tzv. po ruce specialista, který by rozuměl technické stránce přístroje. Vpřípadě jakéhokoliv technického problému během chlazení by dosáhl jeho rychlé nápravy (Shankaran et al., 2008, s. e796). Strohm a Azzopardi (2010, s. F374) uvádějí, že i přes mírné kolísání teplot během chlazení manuálně ovládaným přístrojem, dosahovaly průměrné rektální teploty téměř stejných hodnot. Avšak výraznější problém představovalo „přestřelení“ („overshoot“) cílové teploty během iniciační fáze. U některých dětí byl pozorován během počínajícího chlazení manuálním zařízením větší pokles tělesné teploty, než bylo žádoucí (Strohm, Azzopardi, 2010, F374). „Přestřelení“ teplot

nejlépe zamezí plně automatické přístroje (Hoque et al., 2010, s. e128). Přesto, že je výhodnější a efektivnější použití servomotorem řízená zařízení, v randomizované studii ve Velké Británii byla u většiny dětí řízená hypotermie ovládána manuálně (Azzopardi et al., 2009a, s. F261).

Prakticky každá terapie s sebou nese i rizika. Jejich závažnost, typ i četnost zkoumala řada autorů (např. Luscombe, Andrzejowski, 2006, s. 23 – 24; Francony et al., 2009, s. 371 – 372). Roka a Azzopardi (2010, s. 362) i Schulzke, Rao, Patole (2007, s. 37) uvádějí, že nástup **bradykardie** (110 – 120 tepů/min.) je během hypotermie fyziologickou odpovědí na chlad. Nejčastěji se vyskytuje sinusová bradykardie (Azzopardi et al., 2009a, s. F262). Četné studie celotělové hypotermie prokázaly výskyt snížené srdeční tepové frekvence (TF). Všech 16 dětí zahrnutých do pilotní studie řízené léčebné hypotermie vykazovaly snížení TF (Azzopardi et al., 2000). Průměrná TF v NICHHD studii ve skupině chlazených dětí byla 109 tepů/min. a v kontrolní skupině 140 tepů/min. (Shankaran et al., 2005, s. 1578). Thoresen a Whitelaw (2000, s. 96) také zaznamenali bradykardii u hypotermní skupiny novorozenců (Thoresen, Whitelaw, 2000, s. 96). Snížení TF během chlazení bylo asi o 34 úderů/min. Současně také zjistili, že během „rewarmingu“ se TF navrácí k normálu a zvyšuje se v průměru 32 tepy/min. Azzopardi et al. (2000, s. 693) konstatují, že průměrné hodnoty krevního tlaku byly zvýšené. Neprokázali ale žádný efekt hypotermie na velikost krevního tlaku (Azzopardi et al., 2000, s. 693). Nedávné studie ukázaly, že k významným změnám krevního tlaku nedochází (Gonzales, Ferriero, 2009, s. 861).

Hypotermie mezi 34 – 35°C zvyšuje kontraktilitu levé komory, a tím i nebezpečí **vzniku arytmií** až fibrilací (Gunn, Gluckman, Gunn, 1998, s. 888). Nicméně arytmie se objevují velice zřídka (Roka, Azzopardi, 2010, s. 362; Luscombe, Andrzejowski, 2006, s. 23 – 24), a to u skupin, u kterých hypotermie probíhala, i u skupin kontrolních (Roka, Azzopardi, 2010, s. 362). Aritmie byly prokázány u rektálních teplot nižších než 32°C (Azzopardi et al., 2000, s. 693). Jiní autoři (např. Luscombe, Andrzejowski, 2006, s. 23 – 24) uvádí arytmie dokonce u teplot pod 30°C. V randomizované kontrolované studii čítající 208 pacientů byly zaznamenány 2 případy srdeční arytmie. Z toho 1 případ v hypotermní a 1 v kontrolní skupině (Shankaran et al., 2008, s. e792). Stejně tak v anglické studii 120 pacientů byl první den řízené hypotermie prokázán výskyt arytmií pouze u 3 novorozenců. Tento počet se s přibývajícím dny snižoval

(Azzopardi et al., 2009a, s. F262 – F263). Z tohoto nelze příliš usuzovat o nadměrně zvýšeném výskytu poruch srdečního rytmu. Thoresen a Whitelaw (2000, s. 96) výskyt arytmií popírají (Thoresen, Whitelaw, 2000, s. 96). Častěji docházelo ke změnám na EKG, ve smyslu prodloužení PR (Azzopardi et al., 2000, s. 693; Luscombe, Andrzejowski, 2006, s. 23) a QT intervalů (Azzopardi et al., 2000, s. 693; Lasky et al., 2009, s. 95; Gebauer et al., 2006, s. 847). Luscombe a Andrzejowski (2006, s. 23) i Gebauer et al. (2006, s. 847) tvrdí, že se rozšiřuje PQ a QRS komplex a objevuje se tzv. Osborne wave⁷ (též „J wave“, „camel – hump wave“, „hypothermic wave“).

Teploty nižší než 30°C způsobují u dospělých jedinců znatelné, ač reverzibilní zvýšení viskozity krve. Tyto změny by mohly způsobit snížení srdečního výdeje a průtoku krve mozkem, zvýšení systémové vaskulární rezistence. Žádná patologická změna viskozity nebyla u dětí pozorována (Azzopardi et al., 2000, s. 693).

Koagulopatie se vyskytuje často po perinatální asfyxii a ukázalo se, že se ještě může hypotermií zhoršit (Azzopardi et al., 2000, s. 693; Azzopardi et al., 2009a, s. F262). Porucha srážlivosti byla pozorována u několika dětí především během prvního dne života v průběhu studie. Tato porucha ale nebyla natolik závažná, aby způsobila krvácení (Azzopardi et al., 2009a, s. F262). Oproti tomu pilotní studie publikovaná časopisem *Pediatrics* v r. 2000 ukazuje, že není zřejmá souvislost mezi vznikem koagulopatií a hypotermií. I když toto tvrzení zcela nepopírá, jelikož laboratorní testy srážlivosti byly prováděny při 37°C (Azzopardi et al., 2000, s. 693). Luscombe, Andrzejowski (2006, s. 24) prohlašují, že se krvácivost zvyšuje v důsledku sníženého počtu trombocytů (Luscombe, Andrzejowski, 2006, s. 24). S tendencí k trombocytopenii souhlasí i Francony et al. (2009, s. 372). Dochází i k leukopenii (Luscombe, Andrzejowski, 2006, s. 24; Francony et al., 2009, s. 372), která je spolu se sníženou buněčnou a humorální imunitou zodpovědná za časté infekční epizody během hypotermie. Časté jsou pneumonie (Francony et al., 2009, s. 372; Alzaga, Cerdan, Varon, 2006, s. 372).

Na renální systém působí chlazení sníženou absorpcí rozpuštěných látek ve vzestupné Henleově kličce (Luscombe, Andrzejowski, 2006, s. 24). Francony et al. (2009, s. 372) uvádějí, že dochází k rozvoji **renální tubulopatie** (Francony et al., 2009, s. 372). Výsledkem je diuréza a elektrolytická dysbalance (Luscombe,

⁷ S teplotou bízící se 30°C může dojít až k fibrilaci síní, na této úrovni mívá 80 % pacientů Osborn vlny. Představují výchyly na konci komplexu QRS (Alhaddad, Khalil, Brown, 2000, s. e233).

Andrzejowski, 2006, s. 24). Někdy se může naopak vyskytnout polyurie, která je spojená s rizikem hypernatrémie a hypovolémie, což může zhoršit hemodynamickou rovnováhu (Francony et al., 2009, s. 372). V pilotní studii z r. 2000 se u všech dětí rozvinulo oligurické renální selhání, ale žádné nepotřebovalo dialýzu (Azzopardi et al., 2000, s. 686). Delnard et al. (2010, s. 1431) popisují pokles přechodného selhání ledvin u chlazených dětí (Delnard et al., 2010, s. 1431). Hypotermní děti měly prolongovanou acidózu a mírnou hypokalémii. Není jisté, zda byl poznatek acidózy v přímé souvislosti s terapií (Azzopardi et al., 2000, s. 693).

Někteří autoři uvedli jako další možnou komplikaci léčebné hypotermie **plicní hypertenzi** (Azzopardi et al., 2009a, s. F262; Thoresen, Whitelaw, 2000, s. 97). Jí trpělo 7 ze 120 pacientů. Z těchto 7 případů byl u 4 popsán syndrom aspirace mekonie (Azzopardi et al., 2009a, s. F262). Ještě méně častým, o to více závažným, byl výskyt nekrotizující enterokolitidy. Vyvinula se u 2 ze zmíněných 120 pacientů, oba přežili (Azzopardi et al., 2009a, s. F262 – F263).

Snížování tělesné teploty **zhoršuje sluch** novorozence prodlužováním akustických evokovaných potenciálů mozkového kmene (auditory brain stem evoked responses, ABRs). Těžká HIE může způsobit poškození kochley a vznik retrokochleární neuronální léze, ačkoliv izolované kochleární poškození je vzácné. Etiologie a rozvoj poškození sluchu není zcela objasněn. Není zřejmý ani efekt chlazení na regeneraci sluchového poškození (Mietzsch et al., 2008, s. 435 – 436; Schulzke, Rao, Patole, 2007, s. 35 – 36).

Během „rewarmingu“ je rizikem systémová **hypotenze** (Thoresen, Whitelaw, 2000, s. 96 – 97; Schulzke, Rao, Patole, 2007, s. 37). Dle Francony et al. (2009, s. 373) bývá ohřívání spojeno s cirkulační instabilitou.

Shankaran et al. (2005, s. 1580) pozorovali v NICHD studii u 4 chlazených dětí **kožní změny**. Jednotlivě se vyskytl erytém, sklerodermie (ztluštění podkožní vrstvy kůže), cyanóza a nekróza podkožního tuku (Shankaran et al., 2005, s. 1580). Sklerema neonatorum je podrobněji popisována v kazuistice novorozence z NICHD studie s HIE II dle Sarnat. Tvrdí se, že se jedná o vzácné, ale vážné onemocnění. V tomto případě byla sklerodermie pouze přechodná (Navarini – Meury, Schneider, Bühner, 2007, s. F307). Většina vědců (Gluckman et al., 2005, s. 663 – 670; Eicher et al., 2005, s. 11 – 17; Azzopardi et al., 2009b, s. 1349 – 1358) se ve svých studiích změnami kožního krytu nezabývala.

ZÁVĚR

Perinatální asfyxii prodělá asi 0,5 % všech donošených novorozenců. (Simunek, 2010, s. 578). Klinická manifestace asfyxie je různá, nejzávažnějším projevem je hypoxicko – ischemická encefalopatie, která se vyznačuje až 20 % úmrtností. Právě její důsledky jsou nejlépe ovlivnitelné hypotermií (Lai, Yang, 2011, s. 1). Bylo prokázáno, že prognóza dítěte se zhoršuje s prodlužující se dobou vystavení hypoxicko – ischemickému infarktu (Vannucci, Vannucci, 1997a, s. 69; De Haan et al., 2006, s. 351; Taylor, Edwards, Mehmet, 1999, s. 93).

Četné studie, především na zvířecích modelech (např. Vannucci Vannucci, 1997b, s. 234), prokázaly, že se asfyxie odehrává ve dvou fázích. Nejprve nastává energetické selhání během působení ischemie a poté následuje významné latentní období, které trvá přibližně 6 hodin. Toto mezidobí, nazýváno „terapeutickým oknem“, je možným východiskem k použití řízené hypotermie (Gluckman et al., 2005, s. 663; Hálek, Dubrava, Kantor, 2011, s. 309; Shah, 2010, s. 238; Higgins et al., 2011, s. 852 – 853 a další). Druhá fáze, sekundární energetické selhání, se mimo jiné vyznačuje nadměrnou tvorbou a hromaděním reaktivních forem kyslíku (Vannucci, Brucklacher, Vannucci, 2001, s. 119). Pokud je indikován terapeutický zásah, nemusí už k sekundární fázi dojít, v opačném případě se vyčerpání makroergních fosfátů projeví apoptózou či nekrotizací neuronů (Distefano, Praticò, 2010, s. 64; Fatemi, Wilson, Johnston, 2009, s. 836; Lai, Yang, 2011, s. 2).

Principem terapeutické hypotermie je ochránit neurony před sekundárním poškozením. Avšak exaktní mechanismus působení není znám (Roka, Azzopardi, 2010, s. 363; Shintani, Terao, Ohta, 2011, s. 1; Cantagrel et al., 2002, s. 165). Je zřejmé, že významné je zpomalení metabolismu (Saliba, Norbert, Cantagrel, 2010, s. 657; Cotten, Shankaran, 2010, s. 230 – 231), snížení požadavku na glukózu a na množství kyslíku (Roka, Azzopardi, 2010, s. 363). Bylo prokázáno, že se uplatňuje i inhibice peroxidace lipidů, snížení produkce ROS (Gunn, Bennet, 2010, s. 279; Huh, Raghupathi, 2009, s. 226) a potlačení zánětlivé odpovědi (Shintani et al., 2011, s. 4; Saliba, Norbert, Cantagrel, 2010, s. 657). Výsledkem by měla být inhibice apoptózy (Saliba, Norbert, Cantagrel, 2010, 657; Cotten, Shankaran, 2010, s. 230 – 231).

Studie preklinického formátu byly natolik úspěšné, že umožnily postup výzkumu do klinické sféry (Higgins, Shankaran, 2009, s. S49). Zaměřovaly se na bezpečnost a efektivnost terapeutické intervence (Hálek, Dubrava, Kantor, 2011, s. 309; Shah, 2010, s. 238; Higgins et al., 2011, s. 852 – 853 a další). Většinou byla hodnocena mortalita po 72 hod. léčby a/nebo mortalita a neurologické postižení dítěte po 18. měsíci života (Wyatt et al., 2007, s. 919; Shankaran, 2008, e791; Simbruner et al., 2010, s. e775).

Četná zkoumání úspěšně prokázala efektivitu léčby. Např. NICHD (Shankaran et al., 2005, s. 1574), TOBY trial (Azzopardi, 2009, s. 1353) atd. Některým vědcům se nepodařilo podložit zlepšení neurologického stavu dětí s těžkou HIE (např. Gluckman et al., 2005, s. 667), ale prospěšnost byla dokázána jinými odborníky Zhou et al. (2010, s. 367).

Není vědecky podloženo, jaké perspektivy čekají děti, které řízenou hypotermii již podstoupily. Chybí dlouhodobější výsledky hypotermní léčby (Saliba, Norbert, Cantagrel, 2010, s. 660; Higgins, Shankaran, 2009, s. S51; Azzopardi et al., 2009, s. 1357). Autoři randomizovaných studií mají tendence pokračovat v již publikovaných studiích (Cool Cap, NICHD) sledováním chlazených dětí během školního věku (Higgins, Shankaran, 2009, s. S51). Někteří si myslí, že 18. měsíců stáří není dostatek pro úplné vyloučení rizika vzniku DMO (Edwards, Azzopardi, 2006, s. F129; Roka, Azzopardi, 2010, s. 363).

Studie se shodují, že případný výskyt vedlejších účinků většinou není závažného charakteru a normalizuje se se zpětným ohříváním. Rizikovější ohrožení organismu dítěte přímo nekoreluje s řízenou hypotermií (Shankaran et al., 2008, e795 – e796; Azzopardi et al., 2009, s. 1352).

Nevýhodou zůstává malá evidence použití hypotermie v rozvojových zemích. Studie z Ugandy potvrdila, že je třeba další výzkum, aby mohla být v těchto podmínkách bezpečně použita (Robertson et al., 2011, s. 9). A současně vyvstává otázka použití hypotermie u nedonošených novorozenců. Efektivita ani bezpečnost zatím nebyly prozkoumány (Higgins, Shankaran, 2011, s. S17).

Přestože byla prokázána úspěšnost a bezpečnost hypotermie u donošených novorozenců, 40 – 50 % dětí zemře nebo má neurologický deficit (Higgins et al., 2011, s. 851). I přes rizika, která s sebou terapeutická hypotermie nese, se tato nová metoda stala nadějí pro začínající život.

REFERENČNÍ SEZNAM

ALHADDAD, Imad A., KHALIL, Mohammed a BROWN, Edward J. Osborn Waves of Hypothermia. *Circulation* [online]. 2000, roč. 101, č. 25, s. e233 – 244 [cit. 2012-04-30]. ISSN 1524-4539. Dostupné z: <http://circ.ahajournals.org/content/101/25/e233.full>

AKBARI-ASBAGH, P., NAVABI, M. A. Induced moderate hypothermia for low cardiac output after pediatric cardiac surgery. *Acta medica Iranica University of Tehran, Faculty of Medicine* [online]. 2008, roč. 46, č. 4, s. 299 – 302 [cit. 2012-04-21]. ISSN 1735-9694. Dostupné z: http://journals.tums.ac.ir/upload_files/pdf/_/11727.pdf

AKISU, Mete et al. Selective head cooling with hypothermia suppresses the generation of platelet-activating factor in cerebrospinal fluid of newborn infants with perinatal asphyxia. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* [online]. 2003, roč. 69, č. 1, s. 45 – 50 [cit. 2012-04-21]. ISSN 09523278. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0952327803000553>

ALZAGA, Ana G., CERDAN, Mario, VARON, Joseph. Therapeutic hypothermia. *Resuscitation* [online]. 2006, roč. 70, č. 3, s. 369 – 380 [cit. 2012-03-14]. ISSN 03009572. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300957206000529>

ANDERSON, Rhonda. Ask the Experts. *Critical care nurse* [online]. 2007, roč. 27, č. 5, s. 61 – 62 [cit. 2012-04-20]. ISSN 1940-8250. Dostupné z: <http://ccn.aacnjournals.org/content/27/5/61.full.pdf+html>

ARTZI, Moran et al. Brain Diffusivity in Infants With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Following Whole Body Hypothermia: Preliminary Results. *Journal of Child Neurology* [online]. 2011, roč. 26, č. 10, s. 1230 – 1236 [cit. 2012-04-20].

z: <http://jcn.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0883073811402346>

ASHDOWN, Helen, JOITA, Silvia, LUHESHI, Giamal N. a BOKSA, Patricia. Acute brain cytokine responses after global birth hypoxia in the rat. *Journal of Neuroscience Research* [online]. 2008, roč. 86, č. 15, s. 3401 – 3409 [cit. 2012-04-22]. ISSN 03604012. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/jnr.21785>

AZZOPARDI, Denis et al. Pilot Study of Treatment With Whole Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. *Pediatrics American Academy of Pediatrics* [online]. 2000, roč. 106, č. 684 [cit. 2012-04-29]. ISSN 1098-4275. Dostupné z: <http://pediatrics.aappublications.org/content/106/4/684.long>

AZZOPARDI, Denis et al. The TOBY Study Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatrics* [online]. 2008, roč. 8, č. 1, [cit. 2012-04-16]. ISSN 1471-2431. Dostupné z: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/8/17>

AZZOPARDI, Denis V. et al. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* [online]. 2009a, roč. 94, č. 4, s. F260 – F264 [cit. 2012-04-20]. ISSN 1359-2998. Dostupné z: <http://fn.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.2008.146977>

AZZOPARDI, Denis V. et al. Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. *The New England journal of medicine* [online]. 2009b, roč. 361, č. 14, s. 1349 – 1358 [cit. 2012-04-20]. ISSN 1533-4406. Dostupné z: <http://www.mendeley.com/research/moderate-hypothermia-to-treat-perinatal-asphyxial-encephalopathy/>

AZZOPARDI, Denis a EDWARDS A. David. Magnetic resonance biomarkers of neuroprotective effects in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* [online]. 2010, roč. 15, č. 5, s. 261 – 269 [cit. 2012-

02-28]. ISSN 1744165X. Dostupné
z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1744165X10000156>

BATTIN, Malcolm et al. Neurodevelopmental Outcome of Infants Treated With Head Cooling and Mild Hypothermia After Perinatal Asphyxia. *Pediatrics* [online]. 2001, roč. 107, č. 3, s. 480 – 484 [cit. 2012-04-20]. ISSN 0031-4005. Dostupné z: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.107.3.480>

BUCHANEC, Ján. *Vademékum pediatria*. 1. vyd. Martin: Osveta, 2001, 1115 s. ISBN 80-806-3018-6.

BUCHER, Hans Ulrich. Néonatalogie: garder «la tête froide»: Une hypothermie contrôlée réduit les conséquences d'une asphyxie périnatale. *Forum Médical Suisse* [online]. 2010, roč. 10, č. 1 – 2 [cit. 2012-04-29]. Dostupné z: http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf_f/2010/2010-01/2010-01-255.PDF

CANTAGREL, Sylvain et al. Hypothermie cérébrale contrôlée du nouveau-né. *Médecine thérapeutique pédiatrie* [online]. 2002, roč. 5, č. 3 [cit. 2012-04-29]. ISSN 1952-4188. Dostupné z: <http://www.jle.com/fr/revues/medecine/mtp/e-docs/00/03/0E/11/article.phtml>

COTTEN, Michael C. a SHANKARAN, Seetha. Hypothermia for hypoxic?ischemic encephalopathy. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology* [online]. 2010, roč. 5, č. 2, s. 227 – 239 [cit. 2012-03-20]. Dostupné z: <http://www.expert-reviews.com/doi/abs/10.1586/eog.10.7>

COWAN, Frances a AZZOPARDI, Denis. Hypoxic – ischaemic encephalopathy. *Paediatrics and Child Health* [online]. 2007, roč. 17, č. 2, s. 47 – 57 [cit. 2012-02-22]. ISSN 17517222. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751722207000066>

DE HAAN et al. Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth. *Developmental Science* [online]. 2006, roč. 9, č. 4, s. 350 – 358 [cit. 2012-02-

28]. ISSN 1363-755X. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1467-7687.2006.00499.x>

DELHAYE, Cédric, MAHMOUDI, Michael a WAKSMAN, Ron. Hypothermia Therapy. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 2012, roč. 59, č. 3, s. 197 – 210 [cit. 2012-03-18]. ISSN 0735-1097. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109711046626>

DELNARD, N. et al. Évaluation d'un protocole de prise en charge de l'encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né par hypothermie. *Archives de Pédiatrie* [online]. 2010, roč. 17, č. 10, s. 1425 – 1432 [cit. 2012-04-22]. ISSN 0929693x. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929693X10001454>

DE VRIES, L. S. a JONGMANS, M. J. Long-term outcome after neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition* [online]. 2010, roč. 95, č. 3, s. F220 – F224 [cit. 2012-02-28]. ISSN 1359-2998. Dostupné z: <http://fn.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.2008.148205>

DISTEFANO, Giuseppe a PRATICÒ, Andrea D. Actualities on molecular pathogenesis and repairing processes of cerebral damage in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Italian Journal of Pediatrics* [online]. 2010, roč. 36, č. 1, s. 63 – 73 [cit. 2012-02-19]. ISSN 1824-7288. Dostupné z: <http://www.ijponline.net/content/36/1/63>

EDWARDS, A. D. a AZZOPARDI, D. V. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Archives of disease in childhood* [online]. 2006, roč. 91, č. 2, s. F127 – F131 [cit. 2012-03-25]. Dostupné z: <http://fn.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.2005.071787>

EDWARDS, A. David. The Discovery of Hypothermic Neural Rescue Therapy for Perinatal Hypoxic – Ischemic Encephalopathy. *Seminars in Pediatric Neurology*

[online]. 2009, roč. 16, č. 4, s. 200 – 206 [cit. 2012-03-14]. ISSN 10719091. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1071909109000692>

EDWARDS, David A. et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta – analysis of trial data. *BMJ* [online]. 2010, roč. 340, č. 3, s. c363 – c369 [cit. 2012-04-16]. ISSN 0959-8138. Dostupné z: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.c363>

EICHER, Dorothea J. et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Safety Outcomes. *Pediatric Neurology* [online]. 2005, roč. 32, č. 1, s. 18 – 24 [cit. 2012-04-18]. ISSN 0887-8994. Dostupné z: [http://www.pedneur.com/article/S0887-8994\(04\)00356-X/abstract](http://www.pedneur.com/article/S0887-8994(04)00356-X/abstract)

FAIRCHILD, K., SOKORA, D., SCOTT, J. a ZANELLI, S. Therapeutic hypothermia on neonatal transport: 4 – year experience in a single NICU. *Journal of Perinatology* [online]. 2010, roč. 30, č. 5, s. 324 – 329 [cit. 2012-03-20]. Dostupné z: <http://www.nature.com/doi/10.1038/jp.2009.168>

FATEMI, Ali, WILSON, Mary Ann a JOHNSTON, Michael V. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Term Infant. *Clinics in Perinatology* [online]. 2009, roč. 36, č. 4, s. 835 – 858 [cit. 2012-02-19]. ISSN 00955108. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095510809000712>

FRANCONY, G. et al. Les dangers de l'hypothermie thérapeutique. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* [online]. 2009, roč. 28, č. 4, s. 371 – 374 [cit. 2012-04-21]. ISSN 07507658. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0750765809001087>

FUCHS, Vladimír, ZOBAN, Petr, TOMÁŠOVÁ, Helena a ČERNÝ, Miloš. *Vybrané kapitoly z perinatologie*. Vyd. 1. V Praze: Karolinum, 2001, 328 s. ISBN 80-246-0114-1.

BARRETT, Kim et al. *Ganong's review of medical physiology*. 23rd ed. Maidenhead: McGraw-Hill, 2010, 714 s. ISBN 978-007-1270-663.

GEBAUER, C. M. et al. Hemodynamics Among Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy During Whole-Body Hypothermia and Passive Rewarming. *Pediatrics* [online]. 2006, roč. 117, č. 3, s. 843 – 850 [cit. 2012-04-22]. ISSN 0031-4005. Dostupné z: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2004-1587>

GLASS, Hannah C. et al. Neurocritical Care for Neonates. *Neurocritical Care* [online]. 2010, roč. 12, č. 3, s. 421 – 429 [cit. 2012-04-20]. ISSN 1541-6933. Dostupné z: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/s12028-009-9324-7>

GLUCKMAN, Peter D. et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *The Lancet* [online]. 2005, roč. 365, č. 9460, s. 663 – 670 [cit. 2012-03-18]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067360517946X>

GONZALEZ, Fernando F. a FERRIERO, Donna M. Neuroprotection in the Newborn Infant. *Clinics in Perinatology* [online]. 2009, roč. 36, č. 4, s. 859 – 880 [cit. 2012-04-22]. ISSN 0095-5108. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095510809000694>

GULY, Henry. History of accidental hypothermia. *Resuscitation* [online]. 2011, roč. 82, č. 1, s. 122 – 125 [cit. 2012-03-14]. ISSN 03009572. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300957210009500>

GUNN, Alistair Jan a BENNET, Laura. Refining neuroprotection strategies in the Era of therapeutic hypothermia. *Annals of Neurology* [online]. 2010, roč. 68, č. 3, s. 279 – 281 [cit. 2012-04-29]. ISSN 0364-5134. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.22146>

GUNN, Alistair J, GLUCKMAN, Peter D. a GUNN Tania R. Selective Head Cooling in Newborn Infants After Perinatal Asphyxia: A Safety Study. *Pediatrics American Academy of Pediatrics* [online]. 1998, roč. 102, č. 4, s. 885 – 892 [cit. 2012-04-29]. ISSN 1098-4275. Dostupné z: <http://pediatrics.aappublications.org/content/102/4/885.full.pdf+html>

HÁLEK, Jan, DUBRAVA, L. a KANTOR, Lumír. Léčebná hypotermie v léčbě hypoxicko – ischemické encefalopatie u novorozenců. *Pediatricie pro praxi*. 2011, roč. 12, č. 6, s. 308 – 311. ISSN 1213-0494.

HIGGINS, Rosemary D. et al. Hypothermia and perinatal asphyxia: Executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *The Journal of Pediatrics* [online]. 2006, roč. 148, č. 2, s. 170 – 170 [cit. 2012-02-28]. ISSN 0022-3476. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347605011728>

HIGGINS, Rosemary D. a SHANKARAN, Seetha. Hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy in infants ≥ 36 weeks. *Early Human Development* [online]. 2009, roč. 85, č. 10, s. S49 – S52 [cit. 2012-04-16]. ISSN 03783782. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378378209001431>

HIGGINS, Rosemary D. et al. Hypothermia and Other Treatment Options for Neonatal Encephalopathy: An Executive Summary of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Workshop. *The Journal of Pediatrics* [online]. 2011, roč. 159, č. 5, s. 851 – 858. [cit. 2012-04-16]. ISSN 0022-3476. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347611007864>

HIGGINS, Rosemary D. a SHANKARAN, Seetha. Hypothermia: Novel approaches for premature infants. *Early Human Development* [online]. 2011, roč. 87, Supplement, s. S17 – S18 [cit. 2012-04-28]. ISSN 03783782. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378378211000144>

HOQUE, N., CHAKKARAPANI, E., LIU, X. a THORESEN, M. A Comparison of Cooling Methods Used in Therapeutic Hypothermia for Perinatal Asphyxia. *PEDIATRICS* [online]. 2010, roč. 126, č. 1, s. e124 – e130 [cit. 2012-04-29]. ISSN 0031-4005. Dostupné

z: <http://pediatrics.aappublications.org/content/126/1/e124.full.pdf+html>

HRODEK, Otto a Jan VAVŘINEC. *Pediatric*. 1. vyd. Praha: Galén, 2002, 767 s. ISBN 80-726-2178-5.

HUH, Jimmy W. a RAGHUPATHI, Ramesh. New Concepts in Treatment of Pediatric Traumatic Brain Injury. *Anesthesiology Clinics* [online]. 2009, roč. 27, č. 2, s. 213 – 240 [cit. 2012-03-25]. Dostupné

z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1932227509000378>

CHIRINIAN, Nevert a MANN, Nancy. Therapeutic Hypothermia for Management of Neonatal Asphyxia: What Nurses Need to Know. *Critical Care Nurse* [online]. 2011, roč. 31, č. 3, e1 – e12 [cit. 2012-02-11]. Dostupné z: <http://ccn.aacnjournals.org/cgi/doi/10.4037/ccn2011873>

IWATA, Osuke et al. Depth of delayed cooling alters neuroprotection pattern after hypoxia-ischemia. *Annals of Neurology* [online]. 2005, roč. 58, č. 1, s. 75 – 87 [cit. 2012-04-16]. ISSN 03645134. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.20528>

IWATA, Osuke a IWATA, Sachiko. Filling the evidence gap: How can we improve the outcome of neonatal encephalopathy in the next 10years?. *Brain and Development* [online]. 2011, roč. 33, č. 3, s. 221 – 228 [cit. 2012-03-14]. ISSN 0387-7604. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0387760410002950>

IWATA, Osuke et al. Hypothermia for neonatal encephalopathy: Nationwide Survey of Clinical Practice in Japan as of August 2010. *Acta Paediatrica* [online]. 2012, roč. 101, č. 5, s. e197 – e202 [cit. 2012-04-08]. ISSN 0803-5253. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2011.02562.x>

JACOBS, Susan E. et al. Cochrane Review: Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal* [online]. 2008, roč. 3, č. 4, s. 1049 – 1115 [cit. 2012-02-19]. ISSN 15576272. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ebch.293>

JAMES, Anitha a CHERIAN, Shobha. Pathophysiology of perinatal hypoxia – ischaemia. *Paediatrics and Child Health* [online]. 2010, roč. 20, č. 8, s. 351 – 355 [cit. 2012-02-22]. ISSN 17517222. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751722210000636>

JOHNSTON, Michael V., TRESCHER, William H., NAKAJIMA, Wako a ISHIDA, Akira. Neurobiology of Hypoxic-Ischemic Injury in the Developing Brain. *Pediatric Research* [online]. 2001, roč. 49, č. 6, s. 735 – 741 [cit. 2012-02-19]. Dostupné z: http://journals.lww.com/pedresearch/Fulltext/2001/06000/Neurobiology_of_Hypoxic_Ischemic_Injury_in_the.3.aspx#P15

JOHNSTON, Michael V. Excitotoxicity in perinatal brain injury. *Brain pathology* [online]. 2005, roč. 15, č. 3, s. 234 – 240 [cit. 2012-04-22]. ISSN 1750-3639. Dostupné z: <http://www.safar.pitt.edu/content/grant/jc/2005/0909%20Garman.pdf>

KARLSSON, Mathias et al. Lactate dehydrogenase predicts hypoxic ischaemic encephalopathy in newborn infants: a preliminary study. *Acta Paediatrica* [online]. 2010, roč. 99, č. 8, s. 1139 – 1144 [cit. 2012-02-22]. ISSN 0803-5253. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2010.01802.x>

KENDALL, Giles S. et al. Passive cooling for initiation of therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal*

Edition [online]. 2010, roč. 95, č. 6, s. F408 – F412 [cit. 2012-04-28]. ISSN 1359-2998. Dostupné z: <http://fn.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.2010.187211>

KOCHANEK, Patrick M., DRABEK, Tomas a TISHERMAN, Samuel A. Therapeutic Hypothermia: The Safar Vision. *Journal of Neurotrauma* [online]. 2009, roč. 26, č. 3, s. 417 – 420 [cit. 2012-03-14]. ISSN 0897-7151. Dostupné z: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/neu.2008.0612>

KOCHANEK, Patrick M. et al. Therapeutic Hypothermia: Applications in Pediatric Cardiac Arrest. *Journal of Neurotrauma* [online]. 2009, roč. 26, č. 3, s. 421 – 427 [cit. 2012-04-29]. ISSN 0897-7151. Dostupné z: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/neu.2008.0587>

LAI, Ming-Chi a YANG, San-Nan. Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* [online]. 2011, roč. 2011, s. 1 – 6 [cit. 2012-02-28]. ISSN 1110-7243. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/jbb/2011/609813.html>

LAPTOOK, Abbot R. Use of Therapeutic Hypothermia for Term Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatric clinic of North America* [online]. 2009, roč. 56, č. 3, s. 601 – 616 [cit. 2012-03-18]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031395509000170>

LASKY, Robert E. et al. Changes in the PQRST Intervals and Heart Rate Variability Associated with Rewarming in Two Newborns Undergoing Hypothermia Therapy. *Neonatology* [online]. 2009, roč. 96, č. 2, s. 93 – 95 [cit. 2012-04-22]. ISSN 1661-7819. Dostupné z: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000205385>

LEBL, Jan, PROVAZNÍK, Kamil a HEJCMANOVÁ, Ludmila. *Preklinická pediatrie*. 2., přeprac. vyd. Praha: Galén, 2007, 248 s. ISBN 978-807-2624-386.

LONGO, Lawrence D. a PACKIANATHAN, Satyseelan. Hypoxia-ischaemia and the developing brain: hypotheses regarding the pathophysiology of fetal-neonatal

brain damage. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* [online]. 1997, roč. 104, č. 6, s. 652 – 662 [cit. 2012-04-27]. ISSN 1470-0328. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11974.x>

LOW, James A. Determining the contribution of asphyxia to brain damage in the neonate. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* [online]. 2004, roč. 30, č. 4, s. 276 – 286 [cit. 2012-02-28]. ISSN 1341-8076. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1447-0756.2004.00194.x>

LOW, James A. Intrapartum fetal asphyxia: Definition, diagnosis, and classification. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 1997, roč. 176, č. 5, s. 957 – 959 [cit. 2012-02-28]. ISSN 00029378. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937897703855>

LOW, James A., LINDSAY, Brian G. a DERRICK, Jane E. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 1997, roč. 177, č. 6, s. 1391 – 1394 [cit. 2012-03-10]. ISSN 00029378. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937897700802>

LUSCOMBE, Mark a ANDRZEJOWSKI, John C. Clinical applications of induced hypothermia. *Continuing education in anaesthesia, critical care* [online]. 2006, roč. 6, č. 1, s. 23 – 27 [cit. 2012-04-21]. ISSN 1743-1824. Dostupné z: <http://ceaccp.oxfordjournals.org/content/6/1/23.full.pdf>

MACH, Mojmír, DUBOVICKÝ, Michal, NAVAROVÁ, Jana, BRUCKNEROVÁ, Ingrid a UJHÁZY, Eduard. Experimental modeling of hypoxia in pregnancy and early postnatal life. *Interdisciplinary Toxicology* [online]. 2009, roč. 2, č. 1, s. 28 – 32 [cit. 2012-03-10]. ISSN 1337-6853. Dostupné z: <http://versita.metapress.com/openurl.asp?genre=article>

MENON, David K. a WHEELER, Daniel W. Neuronal injury and neuroprotection. *Anaesthesia* [online]. 2005, roč. 6, č. 6, s. 184 – 188 [cit. 2012-02-22]. ISSN

14720299.

Dostupné

z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147202990670073X>

MENKES, John, SARNAT, Harvey B. a BERNARD, Maria L. *Dětská neurologie*. Vyd. 7. Praha: Triton, 2011, 1069 s. ISBN 978-807-3873-417.

Merck manual: kompendium klinické medicíny. 1. vyd. Redaktor Robert Berkow, Jiří Strejček, Jiří Havlík. Praha: X-EGEM, 1996, 2798 s. ISBN 80-853-9598-3.

MCGUIRE, William. Perinatal asphyxia. *Clinical Evidence* [online]. 2007, roč. 2007, č. 0320 [cit. 2012-04-29]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2943784/>

MIETZSCH, Ulrike et al. Effects of Hypoxic – Ischemic Encephalopathy and Whole-Body Hypothermia on Neonatal Auditory Function: A Pilot Study. *American Journal of Perinatology* [online]. 2008, roč. 25, č. 7, s. 435 – 441 [cit. 2012-04-29]. ISSN 0735-1631. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0028-1083842>

NAVARINI – MEURY, Susanne, SCHNEIDER, Jacques a BÜHRER, Christoph. Sclerema neonatorum after therapeutic whole – body hypothermia. *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition* [online]. 2007, roč. 92, č. 4, s. F307 – F307 [cit. 2012-04-29]. ISSN 1359-2998. Dostupné z: <http://fn.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.2006.103978>

NOLAN, J. P. et al. Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation journal of the American Heart Association* [online]. 2003, roč. 108, č. 1, s. 118 – 121 [cit. 2012-03-25]. ISSN 1524-4539. Dostupné z: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000079019.02601.90>

NOVÁK, Ivan et al. *Intenzivní péče v pediatrii*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2008, 579 s. ISBN 978-802-4614-748.

O'REILLY, Kathleen M., TOOLEY, James a WINTERBOTTOM, Sharon. Therapeutic hypothermia during neonatal transport. *Acta Paediatrica* [online]. 2011, roč. 100, č. 8, s. 1084 – 1086 [cit. 2012-04-29]. ISSN 08035253. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2011.02249.x>

PERRONE, Serafina et al. Whole Body Hypothermia and Oxidative Stress in Babies With Hypoxic – Ischemic Brain Injury. *Pediatric Neurology* [online]. 2010, roč. 43, č. 4, s. 236 – 240 [cit. 2012-04-29]. ISSN 0887-8994. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887899410002304>

POLÁČEK, Karel et al. *Fyziologie a patologie novorozence*. 1. vyd. Praha: Avicenum, 1981, 429 s.

ROBERTSON, Nicola J., COWAN, Frances M., COX, Jane I. a EDWARDS, David A. Brain alkaline intracellular pH after neonatal encephalopathy. *Annals of Neurology* [online]. 2002, roč. 52, č. 6, s. 732 – 742 [cit. 2012-04-22]. ISSN 0364-5134. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.10365>

ROBERTSON, Nicola J. et al. Pilot randomized trial of therapeutic hypothermia with serial cranial ultrasound and 18 – 22 month follow – up for neonatal encephalopathy in a low resource hospital setting in Uganda: study protocol. *Trials* [online]. 2011, roč. 12, č. 138 [cit. 2012-04-28]. Dostupné z: <http://www.trialsjournal.com/content/12/1/138>

ROLDÁN, A., FIGUERAS – ALOY, J., DEULOFEU, R. a JIMÉNEZ, R. Glycine and other neurotransmitter amino acids in cerebrospinal fluid in perinatal asphyxia and neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatrica* [online]. 1999, roč. 88, č. 10, s. 1137 – 1141 [cit. 2012-04-22]. ISSN 08035253. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.1999.tb01002.x>

RUTHERFORD, Mary A. et al. Mild Hypothermia and the Distribution of Cerebral Lesions in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics* [online].

2005, roč. 116, č. 4, s. 1001 – 1006 [cit. 2012-04-29]. ISSN 0031-4005. Dostupné z: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2005-0328>

SALIBA, E., NORBERT, K. a CANTAGREL, S. Neuroprotection par hypothermie de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau – né à terme. *Réanimation* [online]. Paris: Éditions médicales Flammarion, 2010, roč. 19, č. 7, s. 655 – 664 [cit. 2012-03-25]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1624069310002070>

SERI, Istvan a EVANS, Jacquelyn. Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Current Opinion in Pediatrics* [online]. 2001, roč. 13, č. 2, s. 116 – 123 [cit. 2012-04-30]. Dostupné z: <http://journals.lww.com/co-pediatrics/pages/articleviewer.aspx?year=2001&issue=04000&article=00005&type=abstract>

SHAH, Prakesh S. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* [online]. 2010, roč. 15, č. 5, s. 238 – 246 [cit. 2012-04-16]. ISSN 1744165x. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1744165X10000144>

SHANKARAN, Seetha et al. Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic – Ischemic Encephalopathy. *New England Journal of Medicine* [online]. 2005, roč. 353, č. 15, s. 1574 – 1584 [cit. 2012-05-01]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMcps050929>

SHANKARAN, Seetha et al. Outcomes of Safety and Effectiveness in a Multicenter Randomized, Controlled Trial of Whole – Body Hypothermia for Neonatal Hypoxic – Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics* [online]. 2008, roč. 122, č. 4, s. e791 – e798 [cit. 2012-04-29]. ISSN 0031-4005. Dostupné z: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2008-0456>

SHANKARAN, Seetha. Neonatal Encephalopathy: Treatment with Hypothermia. *Journal of Neurotrauma* [online]. 2009, roč. 26, č. 3, s. 437 – 443 [cit. 2012-02-11]. Dostupné z: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/neu.2008.0678>

SHANKARAN, Seetha et al. Evolution of Encephalopathy during Whole Body Hypothermia for Neonatal Hypoxic – Ischemic Encephalopathy. *The Journal of Pediatrics* [online]. 2012, roč. 160, č. 4, s. 567 – 572 [cit. 2012-04-29]. ISSN 00223476. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347611009322>

SHINTANI, Yasushi, TERAOKA, Yasuko a OHTA, Hiroyuki. Molecular Mechanisms Underlying Hypothermia – Induced Neuroprotection. *Stroke Research and Treatment* [online]. 2011, roč. 2011, č. 2011, 9 s. [cit. 2012-03-20]. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/srt/2011/809874/>

SCHMITZ, Thomas a CHEW, Li-Jin. Cytokines and Myelination in the Central Nervous System. *The Scientific World Journal* [online]. 2008, roč. 8, s. 1119 – 1147 [cit. 2012-02-19]. ISSN 1537-744X. Dostupné z: <http://www.tswj.com/2008/574873/abs/>

SCHULZKE, Sven M., RAO, Shripada a PATOLE, Sanjay K. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy – are we there yet?. *BMC Pediatrics* [online]. 2007, roč. 7, č. 1, s. 30 – 40 [cit. 2012-04-17]. ISSN 14712431. Dostupné z: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/7/30>

SIMBRUNER, G., MITTAL, R. A., ROHLMANN, F. a MUCHE, R. Systemic Hypothermia After Neonatal Encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT. *PEDIATRICS* [online]. 2010, roč. 126, č. 4, s. e771 – e778 [cit. 2012-04-28]. ISSN 0031-4005. Dostupné z: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2009-2441>

SIMUNEK, Zupan V. Asphyxie périnatale à terme: diagnostic, pronostic, éléments de neuroprotection. *Archives de Pédiatrie* [online]. 2010, roč. 17, č. 5, s. 578 – 582

[cit. 2012-02-11]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929693X1000045X>

SOLAŘ, Miroslav. Léčebná hypotermie. *Intervenční a akutní kardiologie* [online]. 2004, roč. 3, č. 4, s. 192 – 195 [cit. 2012-03-17]. ISSN 1803-5302. Dostupné z: <http://www.iakardiologie.cz/pdfs/kar/2004/04/08.pdf>

STROHM, B. a AZZOPARDI, D. Temperature control during therapeutic moderate whole – body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Archives of disease in childhood: Fetal and neonatal edition* [online]. 2010, roč. 95, č. 5, s. F373 – F375 [cit. 2012-03-18]. Dostupné z: <http://fn.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.2009.163816>

SUKSTANSKII, A. L. a YABLONSKIY, D. A. Theoretical limits on brain cooling by external head cooling devices. *European Journal of Applied Physiology* [online]. 2007, roč. 101, č. 1, s. 41 – 49 [cit. 2012-03-18]. Dostupné z: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/s00421-007-0452-5>

TAKENOUCHI, Toshiki, IWATA, Osuke, NABETANI, Makoto a TAMURA, Masanori. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: JSPNM. *Brain and Development* [online]. 2012, roč. 34, č. 2, s. 165 – 170 [cit. 2012-04-17]. ISSN 03877604. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0387760411001562>

TAYLOR, Deanna L., EDWARDS, A. David a MEHMET, Huseyin. Oxidative Metabolism, Apoptosis and Perinatal Brain Injury. *Brain Pathology* [online]. 1999, roč. 9, č. 1, s. 93 – 117 [cit. 2012-02-22]. ISSN 10156305. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1750-3639.1999.tb00213.x>

THAYYIL, Sudhin, BHUTTA, Zulfiqar A., RAMJI, Siddarth, M. COSTELLO, Anthony a ROBERTSON, Nicola J. Global application of therapeutic hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *International Health* [online]. 2010, roč. 2, č. 2, s. 79 – 81 [cit. 2012-04-27]. ISSN 18763413. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876341310000227>

THORESEN, Marianne a WHITELAW, Andrew. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *The Indian journal of pediatrics* [online]. 2000, roč. 106, č. 1, 92– 99 [cit. 2012-04-21]. ISSN 0973-7693. Dostupné z: http://www.pediatricsdigest.mobi/content/106/1/92.abstract?ijkey=b731e55141099db639c074285fc083a4c06e655a&keytype2=tf_ipsecsha

TROJAN, Stanislav. *Lékařská fyziologie*. 2. dopl. a přeprac. vyd. Praha: Grada, 1996, 496 s. ISBN 80-7169-311-1.

VANNUCCI, Robert C. Experimental Biology of Cerebral Hypoxia-Ischemia: Relation to Perinatal Brain Damage. *Pediatric Research* [online]. 1990, roč. 27, č. 4, s. 317 – 326 [cit. 2012-03-06]. ISSN 0031-3998. Dostupné z: <http://www.nature.com/doifinder/10.1203/00006450-199004000-00001>

VANNUCCI, Robert C. a VANNUCCI, Susan J.. Glucose, acidosis, and perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Mental retardation and developmental disabilities: Research reviews* [online]. 1997a, roč. 3, č. 1, s. 69-75 [cit. 2012-02-28]. Dostupné z: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1098-2779\(1997\)3:1%3C69::AID-MRDD9%3E3.0.CO;2-S/pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1098-2779(1997)3:1%3C69::AID-MRDD9%3E3.0.CO;2-S/pdf)

VANNUCCI, Robert C. a VANNUCCI, Susan J. A model of Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Damage. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 1997b, roč. 835, č. 1, s. 234 – 249 [cit. 2012-02-13]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.1997.tb48634.x>

VANNUCCI, Robert C. et al. Rat model of perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Journal of neuroscience research* [online]. 1999, roč. 55, č. 2, s. 158 – 163 [cit. 2012-04-22]. ISSN 1097-4547. Dostupné z: http://med.psu.edu/c/document_library/get_file?folderId=1176176&name=DLFE-12511.pdf

VANNUCCI, Robert C., BRUCKLACHER, Robert M. a VANNUCCI, Susan J. Intracellular calcium accumulation during the evolution of hypoxic?ischemic brain damage in the immature rat. *Developmental Brain Research* [online]. 2001, roč. 126, č. 1, s. 117 – 120 [cit. 2012-03-05]. ISSN 01653806. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165380600001358>

VANNUCCI, Robert C., TOWFIGHI, Javad a VANNUCCI, Susan J. Secondary Energy Failure After Cerebral Hypoxia – Ischemia in the Immature Rat. *Journal of Cerebral Blood Flow* [online]. 2004, roč. 24, č. 10, s. 1090 – 1097 [cit. 2012-03-10]. ISSN 0271-678X. Dostupné z: <http://www.nature.com/doifinder/10.1097/01.WCB.0000133250.03953.63>

VARON, Joseph a ACOSTA, Pilar. Therapeutic Hypothermia: Past, Present, and Future. *Chest* [online]. 2008, roč. 133, č. 5, s. 1267 – 1274 [cit. 2012-03-14]. ISSN 0012-3692. Dostupné z: <http://www.chestjournal.org/cgi/doi/10.1378/chest.07-2190>

VANNUCCI, Susan J. a HAGBERG, Henrik. Hypoxia-ischemia in the immature brain. *Journal of Experimental Biology* [online]. 2004, roč. 207, č. 18, s. 3149 – 3154 [cit. 2012-04-28]. ISSN 0022-0949. Dostupné z: <http://jeb.biologists.org/cgi/doi/10.1242/jeb.01064>

VIGUÉ, B. et al. L'hypothermie thérapeutique. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* [online]. 2006, roč. 25, č. 8, s. 838 – 844 [cit. 2012-03-18]. ISSN 0750-7658. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0750765806001262>

VOKURKA, Martin et al.. *Velký lékařský slovník*. 7., aktualiz. vyd. Praha: Maxdorf, 2007, 1069 s. ISBN 978-80-7345-130-1 (Váz.).

VOLPE, Joseph J. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews: Research Reviews* [online]. 2001, roč. 7, č. 1, s. 56 - 64 [cit. 2012-04-28]. Dostupné

z: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1098-2779\(200102\)7:1%3C56::AID-MRDD1008%3E3.0.CO;2-A/pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1098-2779(200102)7:1%3C56::AID-MRDD1008%3E3.0.CO;2-A/pdf)

WACHTEL, Elena V. a HENDRICKS-MUÑOZ, Karen D. Current Management of the Infant Who Presents with Neonatal Encephalopathy. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* [online]. 2011, roč. 41, č. 5, s. 132 – 153 [cit. 2012-02-11]. Dostupné

z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538544210002348>

WESTIN, Björn. VIEWPOINT ARTICLE Hypothermia in the resuscitation of the neonate: A glance in my rear – view mirror. *Acta Paediatrica* [online]. 2006, roč. 95, č. 10, s. 1172 – 1174 [cit. 2012-03-16]. ISSN 0803-5253. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1080/08035250600794583>

WINTERMARK, Pia. Current Controversies in Newer Therapies to Treat Birth Asphyxia. *International Journal of Pediatrics* [online]. 2011, roč. 2011, s. 1 – 5 [cit. 2012-04-17]. ISSN 1687-9740. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/ijped/2011/848413/>

WYATT, John S. et al. Determinants of Outcomes After Head Cooling for Neonatal Encephalopathy. *Pediatrics* [online]. 2007, roč. 119, č. 5, s. 912 – 921 [cit. 2012-04-17]. ISSN 0031-4005. Dostupné z: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-2839>

XANTHOU, M., FOTOPOULOS, S., MOUCHTOURI, A., LIPSOU, N., ZIKA, I. A SARAFIDOU, J. Inflammatory mediators in perinatal asphyxia and infection. *Acta Paediatrica* [online]. 2002, roč. 91, s. 92 – 97 [cit. 2012-02-19]. ISSN 0803-5253. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2002.tb02911.x>

ZHOU, W. H. et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic - ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *The Journal of pediatrics* [online]. 2010, č. 3 [cit. 2012-04-29]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20488453>

SEZNAM ZKRATEK

aEEG	amplitudově integrovaný elektroencefalogram
ALT	alanin aminotransferáza
AMK	aminokyselina
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methylisoazole-4-propionic acid
AST	asparát aminotransferáza
ATP	adenosin trifosfát
CBF	cerebral blood flow
Cl	chlor
CNS	centrální nervový systém
CP	kreatinfosfát
DMO	dětská mozková obrna
DTI	diffusion tensor imaging
DWI	diffusion weighted imaging
EEG	elektroencefalogram
EKG	elektrokardiogram
GMF	Gross motor function
HIE	hypoxicko – ischemická encefalopatie
ICE	infat cooling evaluation
IL – 6	interleukin 6
IL – 1 β	interleukin 1 β
LDH	laktát dehydrogenáza
MDI	Bayley mental development scale
MODS	multiple organ dysfunction syndrome
MRS	magnetická rezonanční spektroskopie
Na	sodík
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
NMDA	N-methyl-D-asparát
NO	oxid dusnatý

NOS	syntáza oxidu dusnatého
ROS	reactive oxygen species
ROSC	return of spontaneous circulation
TF	tepová frekvence
TNF – α	tumor nekrotizující faktor alfa
TOBY	total body hypothermia
UPV	umělá plicní ventilace

SEZNAM OBRÁZKŮ

- Obr. 1** Klasifikace hypoxicko – ischemické encefalopatie (Chirian et Mann, 2011, s. e3)..... 13
- Obr. 2** Hypotermie během resuscitace novorozence (upraveno podle Westin, 2006, s. 1173)..... 21
- Obr. 3** Celotělová hypotermie, chladicí přístroj FN Olomouc, novorozenecké odd. (foto z vlastních zdrojů)..... 26
- Obr. 4** Ukázky hodnocení aEEG záznamu a jeho vztah k EEG pozadí (horní část záznamů je tvořena aEEG křivkou, dolní část neupravenou EEG křivkou), (převzato z Hálek, Dubrava et Kantor, 2011, s. 310) 28

SEZNAM TABULEK

Tab. 1 Faktory, ohrožující plod asfyxií (Fuchs, Zoban, Tomášová, Černý, 2001, s. 279).....	11
Tab. 2 Skóre podle Apgarové (Lebl, Provazník, Hejmanová, 2007, s. 73).....	12