



Univerzita Komenského v Bratislave

---

Karol Dókuš

## **Intrauterinná a intrapartálna asfyxia plodu a jej následky**



Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

---

Karol Dókuš

## **Intrauterinná a intrapartálna asfyxia plodu a jej následky**

**Vysokoškolské skriptá**

2013

Univerzita Komenského v Bratislave

Obsah vzdelávacieho materiálu neprešiel špecializovanou terminologickou, jazykovou, gramatickou a štylistickou korektúrou. Za uvedené stránky vzdelávacieho materiálu zodpovedá autor.

Všetky práva vyhradené. Publikácia ani žiadna jej časť sa nesmie reprodukovat', ukladať do informačných systémov alebo iným spôsobom rozširovať (fotografickou reprodukciou, elektronicky) bez predchádzajúceho písomného súhlasu autora.

© MUDr. Karol Dókuš, PhD., 2013

Recenzenti: prof. MUDr. Mirko Zibolen, Csc.

doc. MUDr. Peter Urdzík, PhD.

**ISBN 978-80-89544-58-5**

# Obsah

Predslov .....	6
1 Perinatálne poškodenie mozgu .....	7
1.1 Historický vývoj terminológie .....	8
1.2 Terminológia a epidemiológia poškodenia.....	10
1.3 Určenia času vzniku poškodenia.....	11
1.4 Diagnostika intrapartálnej asfyxie .....	12
1.4.1 Hlavné kritériá .....	15
1.4.2 Podporné kritériá.....	16
1.4.3 Dlhodobá prognóza .....	19
2 Akútna intrapartálna asfyxia .....	21
2.1 Zmeny cirkulácie počas asfyxie.....	22
2.2 Necirkulačné faktory neuronálnej ochrany .....	22
2.3 Patologicko – anatomický korelát poškodenia .....	23
2.4 Experimentálna fetálna asfyxia .....	24
2.5 Fetálna oxygenácia .....	25
2.6 Prolaps pupočníka .....	26
2.7 Dystokia ramienok.....	27
2.8 Ruptúra maternice.....	27
2.9 Zástava srdca a smrť tehotnej .....	28
3 Molekulárne mechanizmy poškodenia a regenerácie .....	30
3.1 Sekundárne poškodenie .....	30
3.1.1 Poškodenie mitochondrií.....	31
3.1.2 Úloha cAMP – aktivovanej proteínkinázy .....	31
3.1.3 Apoptóza a nekroptóza .....	33
3.2 Terciárne poškodenie .....	36
3.3 Regenerácia mozgu .....	37
3.3.1 Úloha mikroglie .....	37
3.3.2 Využitie kmeňových buniek.....	37
3.3.3 Farmakologické ovplyvnenie regenerácie .....	38
4 Rizikové faktory .....	40
4.1 Maternálne rizikové faktory .....	42
4.1.1 Krvácanie v druhej polovici tehotnosti .....	42

4.1.2	Trauma v tehotnosti .....	43
4.1.3	Zápalové a infekčné ochorenia .....	43
4.1.4	Trombóza a koagulopatia .....	47
4.1.5	Autoimunitné ochorenia .....	49
4.1.6	Ochorenia štítnej žľazy .....	49
4.1.7	Epilepsia.....	49
4.1.8	Vplyvy prostredia, chemikálie, alkohol a iné závislosti .....	49
4.2	Fetálne rizikové faktory .....	51
4.2.1	Viacplodová tehotnosť .....	51
4.2.2	Intrauterinná rastová reštrikcia .....	55
4.2.3	Mekónium v plodovej vode .....	59
4.2.4	Potermínová tehotnosť .....	60
5	Hodnotenie rizika .....	63
5.1	Monitorovanie frekvencie akcie srdca plodu .....	64
5.1.1	Patofyziológia frekvencie akcie srdca .....	64
5.1.2	Antepartálne monitorovanie .....	65
5.1.3	Intrapartálne monitorovanie .....	65
5.2	Hodnotenie stavu novorodenca .....	68
5.2.1	Apgarovej skóre.....	69
5.2.2	Zobrazovacie metódy .....	70
5.2.3	EEG vyšetrenie .....	72
5.2.4	Vyšetrenie placenty .....	73
5.2.5	Jadrové erytrocyty a leukocytóza .....	74
6	Fokálna ischemia ako príčina poškodenia mozgu.....	75
7	Prevencia hypoxicko – ischemickej encefalopatie.....	77
7.1	Súčasný stav .....	77
7.2	Budúce smerovanie .....	77
	Zoznam použitej literatúry .....	79

## Predslov

Hlavným dôvodom pre napísanie tohto učebného textu je neustále rastúce množstvo nových poznatkov, ako aj absencia modernej slovenskej pôrodníckej literatúry na túto tému.

Učebný text je v prvom rade určený študentom medicíny lekárske fakúlt pri ich štúdiu gynekológie a pôrodníctva. Rovnako tak je určený všetkým ostatným záujemcom o pôrodníctvo a perinatológiu, gynekológom a pôrodníkom v praxi, neonatológom, pediatrom a všeobecným lekárom, ktorým môže byť nápomocný pri ich postgraduálnom vzdelávaní a v klinickej praxi.

Autor si kládol za cieľ podať komplexný pohľad na problematiku intrauterínnej a intrapartálnej asfyxie a jej následkov. Vzhľadom na rozsah a podrobné spracovanie témy, môže predkladaný učebný text poslúžiť aj ako referenčná príručka pri riešení konkrétnych prípadov v klinickej pôrodníckej praxi.

Karol Dókuš

## 1 Perinatálne poškodenie mozgu

Perinatálne poškodenie mozgu býva častou príčinou dlhodobých neurologických následkov a porúch psychomotorického vývoja. Etiopatogenéza poškodenia je komplexná a multifaktoriálna. Medzi najvýznamnejšie známe príčiny patria **hypoxia - ischemia, infekcia, zápal a excitotoxicita**. Zraniteľnosť nervového systému a patomechanizmy uplatňujúce sa na vzniku poškodenia centrálného nervového systému podliehajú vplyvu ďalších faktorov ako **genetická predispozícia, zrelosť plodu, pohlavie plodu a štádium vývoja mozgu**. Ako modulujúce faktory určujúce stupeň a rozsah neurologického poškodenia sa uplatňujú infekcia, zápal, placentárna insuficiencia, ale aj predošlá expozícia hypoxii. Každé neurologické poškodenie má svoj jedinečný časový vývoj a rôzne patomechanizmy sa môžu podieľať na jeho primárnej, sekundárnej alebo terciárnej fáze vzniku.

**Neonatálna encefalopatia a hypoxicko - ischemická encefalopatia** sú stavy definované predovšetkým pre novorodencov narodených po ukončení 34. týždni tehotnosti. Aj väčšina súčasných poznatkov, ktoré korelujú klinický nález s dlhodobým neurologickým rizikom, sa viaže práve na pôrody v termíne. Súvisí to aj s tým, že neurologické príznaky je možné lepšie študovať práve u donosených novorodencov.

Vývoj orgánových systémov, vrátane mozgu, ako aj ich náchylnosť na poškodenie závisia od dĺžky trvania tehotnosti. Vďaka funkčnej vyzrelosti orgánov plodu v termíne tehotnosti je možné lepšie študovať a identifikovať patomechanizmy podmieňujúce vznik neurologického poškodenia. A hoci sú donosení novorodenci z pohľadu vzniku neurologického poškodenia nízkorizikovou skupinou, práve oni predstavujú polovicu všetkých prípadov mozgovej obrny a viac ako polovicu prípadov dlhodobého neurologického deficitu. Súvisí to s faktom, že veľká väčšina pôrodov (viac ako 90%) sa udeje práve v termíne tehotnosti.

Naopak, hoci novorodenci s pôrodnou hmotnosťou do 1500 g tvoria malú časť novorodeneckej populácie, táto skupina novorodencov býva zaťažená vysokou perinatálnou morbiditou a mortalitou a vyskytuje sa tu až 25 % všetkých prípadov mozgovej obrny.

## 1.1 Historický vývoj terminológie

Z historického hľadiska termín **hypoxicko - ischemická encefalopatia** vznikol na základe predpokladu súvisu medzi komplikáciami pôrodu a následným neurologickým postihnutím novorodenca. Ako **klinický syndróm** sa hypoxicko - ischemická encefalopatia popisuje najmä u donosených novorodencov. Pôvodné označenia a definície hypoxicko – ischemickej encefalopatie ako **postasfyxiálna encefalopatia**, **pôrodná asfyxia** a **perinatálna asfyxia**, zahrňovali celé spektrum patologických neurologických príznakov, ktoré sa objavovali vo včasnom neonatálnom období tam, kde sa predpokladala asfyxia počas pôrodu. Patologické neurologické príznaky boli vždy rovnaké a zahrňovali poruchy vedomia, tonusu, reflexov a dýchania, ktoré v najťažších stavoch prechádzali do ťažkej hypotónie, apnoe, kómy a kŕčov novorodenca.

Problematickou bola aj definícia samotnej **intrapartálnej asfyxie**, etiologického faktora hypoxicko - ischemickej encefalopatie, pretože u väčšiny jej prípadov chýbali objektívne dôkazy o povahe primárneho inzultu. Tým inzultom mohla byť kompresia pupočníka, placentárna insuficiencia, alebo aj závažné poruchy pôrodnej činnosti. V minulosti navyše chýbali citlivé metódy na sledovanie sprievodných biochemických markerov, či neurologických príznakov. Z tohto dôvodu boli kritériá pre hodnotenie expozície plodu intrapartálnej asfyxii založené len na hodnotení tzv. **sekundárnych (zástupných) klinických príznakov**, ktoré však boli v rámci rôznych štúdií značne variabilné. Patrili k nim zdravotné záznamy o pôrodnej asfyxii, klinické markery nereaktívneho stavu plodu počas pôrodu (mekónium v plodovej vode, poruchy frekvencie srdca plodu), laboratórne markery fetálnej acidózy (nízke pH a BE v pupočníkovej krvi), alebo ukazovatele hodnotiace stav novorodenca po narodení (Apgarovej skóre, čas do nástupu spontánneho dýchania, čas na podpornej ventilácii, nutnosť hospitalizácie na jednotke intenzívnej starostlivosti a pod.). Rôznorodé kritériá však v skutočnosti predstavovali kombináciu markerov samotného inzultu (pôrodné komplikácie), markerov feto - neonatálnej odpovede na tento inzult (mekónium, abnormálna frekvencia srdca plodu) a markerov stavu novorodenca (Apgarovej skóre). Dodnes však neexistujú **žiadne dôkazy o tom, že by uvedené kritériá** (sekundárne klinické príznaky) **boli ekvivalentné expozícii plodu intrapartálnej asfyxii**, resp. by pre ňu boli špecifické. Použitie akejkoľvek kombinácie týchto pozorovateľných, ale nešpecifických klinických príznakov, ako kritérií definujúcich vystavenie plodu intrapartálnej asfyxii, nie je validné a môže viesť k nesprávnej interpretácii. Súčasne to vytváralo enormný potenciál pre



nesprávne klasifikovanie novorodencov, ktorí boli podľa týchto kritérií označení za exponovaných intrapartálnej asfyxii.

Rozpoznať túto potenciálnu chybu umožnili pozorovania o tom, že ani prítomnosť vyššie uvedených markerov (pH v pupočníkovej krvi  $< 7$ , nízke Apgarovej skóre v 1. a 5. minúte, abnormálny záznam frekvencie srdca plodu, mekónium v plodovej vode), väčšinou nevedie k nepriaznivému neurologickému stavu novorodenca. Z nich všetkých pravdepodobne najvalidnejším samotným ukazovateľom nepriaznivého dlhodobého neurologického stavu bolo Apgarovej skóre  $< 3$  po 5. minúte, no najmä po 20. minúte života.

Pozorovania priniesli aj poznanie, že väčšina novorodencov s neurologickými príznakmi po narodení netrpí neskôr žiadnymi krátkodobými, ani dlhodobými neurologickými poruchami. Povedané rečou štatistiky, všetky sekundárne markery mali **nízkú pozitívnu prediktívnu hodnotu** pre hypoxicko - ischemickú encefalopatiu. Dokonca, ani u väčšiny pacientov s neurologickými poruchami nebolo možné spätne dokázať prítomnosť týchto markerov pri pôrode, t.j. ukázalo sa, že markery mali aj **nízkú senzitivitu** pre jej záchyt.

Dnes sa experti zhodujú v tom, že žiadne perinatálne **neurologické poškodenie nemôže byť výsledkom intrapartálnej asfyxie bez objavenia sa známk neonatálnej encefalopatie**. Podobne, ani **mozgová obrna** nemôže byť dôsledkom komplikácií pôrodu, **ak sa u novorodenca neobjaví neonatálna encefalopatia**.

Problematike asfyktizujúcich príhod ako príčiny dlhodobého neurologického deficitu bola v minulosti venovaná veľká pozornosť. Naopak, v súčasnosti je trendom **alternatívny prístup** orientovaný na novorodenecké symptómy, ktoré môžu identifikovať **neonatálnu encefalopatiu** ako klinicky definovaný **syndróm neurologickej dysfunkcie vo včasnom novorodeneckom období** u donosených novorodencov. Tento syndróm sa manifestuje poruchami nástupu a udržania dýchania, poruchami svalového tonusu a reflexov, poruchou vedomia rôzneho stupňa a často aj kŕčmi. Takýto alternatívny prístup je dôležitý z epidemiologického aj forenzného hľadiska, keďže **umožňuje identifikovať skupinu rizikových novorodencov** na základe klinicky pozorovateľných javov **a nevedie k predčasným (chybným) záverom ohľadom možnej etiológie** týchto porúch. Následne, keďže neexistuje žiadna skreslená selekcia detí na základe predpokladu ich expozície intrapartálnej asfyxii, je možné robiť presné odhady výskytu neonatálnej encefalopatie v populácii, pátrať po jej etiologických faktoroch (intrapartálna asfyxia je len jedným z nich)

a následne hodnotiť aj dopad neonatálnej encefalopatie na dlhodobú neurologickú prognózu jedincov.

## 1.2 Terminológia a epidemiológia poškodenia

**Mozgová obrna** je definovaná ako neprogredujúce, stacionárne, neuromuskulárne postihnutie, charakterizované poruchami kontroly pohybu a postoja, ktoré sa objavujú vo včasných fázach života. Začína sa objavovať najneskôr do ukončeného prvého roku života, ale definitívna diagnóza býva spravidla stanovená až vo veku 4 - 5 rokov. Prevalencia mozgovej obrny je na úrovni 2 prípady na 1000 živonarodených detí. Aj keď je riziko *mozgovej obrny* u donosených detí relatívne nízke, asi  $\frac{1}{2}$  všetkých prípadov mozgovej obrny sa vyskytuje práve u nich. Je to dané tým, že pôrody v termíne predstavujú až okolo 92 % všetkých pôrodov.

**Neonatálna encefalopatia** je klinický syndróm definovaný poruchami neurologických funkcií, manifestujúcich sa ako ťažkosti pri iniciácii a udržaní dýchania, znížený tonus, absencia reflexov, poruchy vedomia a kŕčové stavy vo včasnom neonatálnom období (prvých 7 dní života). Neurologická dysfunkcia je najvčasnejším a zároveň aj najlepším indikátorom možného neurologického poškodenia. Neonatálna encefalopatia sa objavuje u 1 - 6 z 1000 živonarodených detí, pričom 15 až 20 % postihnutých novorodencov v dôsledku neurologického postihnutia umiera a ďalších asi 25 % má rôzne neurologické poruchy v detskom veku.

**Intrapartálna asfyxia** je jednou z príčin neonatálnej encefalopatie. Potvrdením intrapartálnej asfyxie ako príčiny mozgovej obrny je prítomnosť symptómov stredne ťažkého a ťažkého stupňa neonatálnej encefalopatie u novorodenca. Len asi 6 % donosených novorodencov s potvrdenou mozgovou obrnou má v anamnéze neonatálnu encefalopatiu, z čoho vyplýva, že prevažná časť prípadov obrny nemá súvis s intrapartálnou asfyxiou. Jej incidencia v termíne tehotnosti je 1 - 8 prípadov na 1000 živonarodených detí. Z toho u 0,5 až 1,6 novorodencov na 1000 živonarodených detí sa vyvinú príznaky neonatálnej encefalopatie. Asi 10 až 60 % neonatálnej encefalopatie súvisiacej s intrapartálnou asfyxiou vedie k smrti jedinca a ďalších 25 % preživších detí má dlhodobé psychomotorické následky. Výskumy naznačujú, že asi len u 8 - 15 % donosených novorodencov s neonatálnou encefalopatiou, a

ešte u menšej časti novorodencov so včasnými kŕčmi, je možné nájsť dôkazy o expozícii intrapartálnej asfyxie, ktorá tak môže byť príčinou mozgovej obrny iba u asi 10 – 20 % jej prípadov.

### 1.3 Určenia času vzniku poškodenia

Aj napriek existencii konsenzu týkajúceho sa kritérií pre diagnostiku intrapartálnej asfyxie vedúcej k vzniku neonatálnej encefalopatie, predstavuje stanovenie časového obdobia, kedy došlo k vystaveniu plodu asfyxie (ešte pred alebo až počas pôrodu), vážny problém. Existuje možnosť, že intrapartálne komplikácie sú len následkom antepartálnej predispozície a už vzniknutého poškodenia mozgu (jeho dysfunkcie), čo vedie k patologickej odpovedi plodu na pôrodný stres (zmeny CTG záznamu). Pôrodné komplikácie sú tak len sekundárnym následkom fetálneho poškodenia, ktoré sa objavilo už pred pôrodom a nedostatočná oxygenácia a fetálna hypotenzia boli len podporné faktory pre vznik neonatálnej encefalopatie. Na druhú stranu, ani identifikácia možných antenatálnych faktorov nemôže jednoznačne vylúčiť, že k poškodeniu mozgu predsa len nedošlo až v priebehu pôrodu.

Už štúdia z roku 1998 priniesla poznatky, že vo viac ako 70% prípadov neonatálnej encefalopatie nebýva intrapartálna asfyxia jej priamou príčinou a ako samostatná etiologická jednotka sa vyskytuje u menej ako 4 % stredne ťažkej a ťažkej formy neonatálnej encefalopatie. Príčiny neonatálnej encefalopatie je preto potrebné hľadať pred začiatkom pôrodu. V roku 1999 k podobnému záveru dospela aj medzinárodná pracovná skupina, ktorá na základe rozboru epidemiologických štúdií potvrdila, že vo viac ako 90 % prípadov mozgovej obrny absentujú dôkazy o možnej intrapartálnej asfyxie. U zvyšných 10 % prípadov, kde bola príčinne predpokladaná asfyxia plodu, bolo možné jej časové pôsobenie ohraničiť ako na antenatálne tak aj intrapartálne obdobie.

Existujú však aj opačné názory. V roku 2003 boli publikované výsledky analýzy, ktorej cieľom bolo posúdiť možný prínos výsledkov zobrazovacích vyšetrovacích metód a pitevných nálezov pre exaktné časovanie vzniku poškodenia mozgu novorodencov s neonatálnou encefalopatiou a kŕčmi. Zistením bolo, že u viac ako 90 % novorodencov bolo týmito postupmi možné potvrdiť, že k perinatálnemu poškodeniu mozgu došlo práve v priebehu pôrodu. Charakter a metódy tejto štúdie však neumožňovali vylúčiť podiel

antenatálnych faktorov na vznik poškodenia mozgu, napr. overiť možnosť genetickej predispozície plodu na hypoxicko – ischemické poškodenie, ktoré je dnes už plne vedecky akceptovaná.

## 1.4 Diagnostika intrapartálnej asfyxie

Starostlivá analýza údajov za posledných 25 rokov potvrdila, že intrapartálne komplikácie sú menej častou príčinou mozgovej obrny, než sa pôvodne myslelo. Klinické epidemiologické štúdie naznačili, že väčšina prípadov mozgovej obrny je podmienená multifaktoriálne a možnosti jej prevencie v priebehu intrauterinného vývoja plodu alebo u novorodenca po pôrode sú výrazne obmedzené.

V súčasnosti je **diagnostika akútnej intrapartálnej asfyxie**, ktorá spôsobila vznik stredne ťažkej a ťažkej formy neonatálnej encefalopatie, **založená na naplnení 4 hlavných kritérií**, na ktorých sa v roku 2003 zhodla pracovná skupina menovaná organizáciami ACOG a AAP v USA (Tab. 1). Ide o modifikáciu pôvodného návrhu medzinárodnej skupiny expertov skúmajúcich príčiny mozgovej obrny (*The International Cerebral Palsy Task Force*), ktorej záverečná správa bola publikovaná v *British Medical Journal* v roku 1999. Ak sú splnené všetky 4 kritériá, je následne potrebné určiť, či hypoxia prebiehala chronicky, intermitentne, alebo šlo o akútny intrapartálny infarkt u predtým zdravého plodu.

Pracovná skupina navrhla aj **5 podporných kritérií**, ktoré napomáhajú časovať asfyxiu na intrapartálne obdobie, s presnosťou 0 - 48 hodín. S výnimkou prvého kritéria, ktoré hovorí o akútnej asfyktickej (sentinelovej) udalosti krátko pred a počas pôrodu, ostatné štyri kritériá **sú len slabo asociované s akútnou intrapartálnou asfyxiou**. Pre určenie kauzality medzi asfyxiou a mozgovou obrnou nie je podmienkou, aby bolo splnených všetkých 5 kritérií súčasne. Naopak, reaktívny záznam CTG, Apgarovej skóre  $\geq 7$  v 5. minúte, alebo včasné MRI zobrazenie mozgu, ktoré nepotvrdí globálnu hypoxiu - ischemiu vylučujú komplikáciu vzniknutú počas pôrodu.

Ak hypoxicko - ischemické poškodenie mozgu vzniklo počas pôrodu, neurologické vyšetrenie novorodenca v priebehu prvých 24 hodín života odhalí niektoré z nasledujúcich abnormalít:

- 1) **poruchy kortikálnych funkcií** – letargia, stupor, kóma a kŕče (+/-),
- 2) **poruchy funkcií mozgového kmeňa** – abnormality pupilárneho reflexu a kraniálnych nervov,
- 3) **zmeny svalového tonusu** – hypotónia,
- 4) **zmeny reflexov** – absencia a hyporeflexia.

Ak neonatálna encefalopatia vznikla po intrapartálnej asfyxii, ktorá súčasne viedla ku vzniku mozgovej obrny, potom typ mozgovej obrny zodpovedá buď **spastickej kvadruplégii** alebo **dyskinetickému typu** obrny. Unilaterálne poškodenia mozgu, hemiparetický a hemiplegický typ obrny, spastická diplégia, a ani ataxia, nesúvisia priamo s akútnou intrapartálnou hypoxiou. Akékoľvek progredujúce neurologické poškodenie nie je možné považovať za mozgovú obrnu a nemožno ho považovať ani za následok akútnej intrapartálnej asfyxie.

Pokiaľ ide o intrapartálne monitorovanie frekvencie akcie srdca plodu pomocou kardiotokografického prístroja (CTG), medzi patologické frekvenčné javy, ktoré môžu byť asociované so vznikom mozgovej obrny patria **neskoré decelerácie** a **znížená variabilita** frekvencie srdca plodu. Prítomnosť rovnakých frekvenčných javov však môže byť aj prvou známkou už existujúcej fetálnej neurologickej abnormality a ťažkého neurologického poškodenia pred pôrodom. Z toho dôvodu býva **predikcia mozgovej obrny pomocou zmien CTG záznamu zatťažená vysokou falošnou pozitivitou, až 99,8 %**. Aj hodnotenie Apgarovej skóre v 1. a 5. minúte života je rovnako zlým prediktorom dlhodobých neurologických porúch, pričom až 75 % detí s mozgovou obrnou malo normálne hodnoty Apgarovej skóre pri pôrode. Výnimkou sú extrémne nízke hodnoty Apgarovej skóre v 15. a 20. minúte (<3), ktoré výrazne korelujú s následným neurologickým poškodením.

**Najvýznamnejším indikátorom prebehutej intrapartálnej asfyxie je dôkaz metabolickej acidózy** v arteriálnej pupočníkovej krvi po pôrode ( $\text{pH} < 7,0$  a deficit báz  $\text{BD} \geq 12 \text{ mmol/l}$ ). Vyšetrená má byť vždy párová vzorka, z artérie aj vény súčasne. Arteriálna vzorka reflektuje metabolický stav plodu a venózna vzorka efektivitu výmeny dýchacích plynov v uteroplacentárnej cirkulácii. Potvrdenie metabolickej acidózy nepodáva informáciu o trvaní asfyxie, ani o tom, či hypoxický inzult bol kontinuálny, alebo intermitentný. **Závažnosť intrapartálnej asfyxie je možné posudzovať na základe stupňa neonatálnej encefalopatie** a prítomnosti multiorgánového postihnutia u plodu.

Multiorgánové postihnutie bolo predtým súčasťou **hlavných podmienok** diagnostiky intrapartálnej asfyxie. Dnes je považované za **podporné (nešpecifické) kritérium** hypoxicko – ischemickej encefalopatie.

Počas intrapartálnej asfyxie sa organizmus snaží zachovať perfúziu životne dôležitých orgánov redistribúciou arteriálnej krvi na úkor menej dôležitých orgánových systémov. Medzi následky hypoperfúzie ostatných orgánov patrí laboratórne detekovateľný vzostup aktivity pečeneých enzýmov v krvi, poruchy fungovania obličiek so vznikom akútnej tubulárnej nekrózy, ale aj známky poškodenia myokardu novorodenca. V prípade podozrenia na intrapartálnu asfyxiu je potrebné pomocné vyšetrenia realizovať bezodkladne a opakovať ich počas viacerých nasledujúcich dní (týždňov), pretože určité markery poškodenia je možné zachytiť len s časovou latenciou.

*Tabuľka 1* Kritériá definujúce kauzalitu medzi akútnou intrapartálnou asfyxiou a mozgovou obrnou (podľa *Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy*, ACOG 2003).

Hlavné kritériá	Podporné kritériá
Dôkaz metabolickej acidózy v UA po pôrode ( $\text{pH} < 7,0$ a $\text{BD} \geq 12 \text{ mmol/l}$ )	Sentinelová / hypoxická udalosť tesne pred / po začiatku pôrodu
Včasný výskyt stredne ťažkej / ťažkej neonatálnej encefalopatie (> 34. týždeň)	Náhla a pretrvávajúca bradykardia plodu / absencia variability s neskorými a variabilnými deceleráciami a predchádzajúci normálny záznam CTG
MO spastická kvadruplégia / dyskinetická forma	Apgarovej skóre 0 – 3 po 5. minúte
Vylúčenie ďalších identifikovateľných príčin	Nástup multiorgánovej dysfunkcie do 72 hod po pôrode
<i>Použité skratky:</i> MO = mozgová obrna, UA = umbilikálna artéria, BD = deficit báz	Dôkaz nefokálnej cerebrálnej abnormality zobrazovacími metódami

### 1.4.1 Hlavné kritériá

Pre potvrdenie kauzálneho vzťahu medzi vznikom mozgovej obrny a pôrodom je potrebné, aby boli splnené nasledujúce 4 *hlavné kritériá*:

**1) dôkaz metabolickej acidózy vo fetálnej pupočníkovej krvi krátko po pôrode ( $\text{pH} < 7$  a  $\text{BD} \geq 12 \text{ mmol/l}$ ).**

Ukazuje sa, že reálna hraničná hodnota pH zodpovedajúca významnej fetálnej acidémii je nižšia ako 7. Metabolický komponent (BD a bikarbonát) je najvýznamnejšou premennou vo vzťahu k neonatálnej morbidite.  $\text{BD} \geq 12 \text{ mmol/l}$  je prijateľným kritériom. Prítomnosť metabolickej acidémie nepomáha datovať začiatok hypoxickej udalosti, navyše väčšina novorodencov v tejto kategórii bude mať ďalší neurologický vývoj normálny.

**2) včasný nástup ťažkej a stredne ťažkej encefalopatie u detí narodených po 34. týždni tehotnosti (t.j. takmer zrelých a zrelých).**

Ak intrapartálny inzult vedie k poškodeniu, abnormálny neurologický nález je možné odhaliť v priebehu prvých 24 hodín po pôrode. Ide o abnormality kortikálnych funkcií (letargia, stupor, kóma s/bez kŕčov), funkcií mozgového kmeňa (poruchy pupilárneho reflexu a hlavových nervov), svalového tonusu (hypotónia) a reflexov (absencia, hyporeflexia). Mierna encefalopatia má výbornú prognózu, stredne ťažká má abnormálny výsledok v 20 až 25 % a ťažká má vždy nepriaznivý výsledok.

**3) mozgová obrna – spastická kvadruplégia alebo dyskinetický typ.**

Ide o jediné typy, ktoré sú spojené s akútnou intrapartálnou asfyxiou. Hoci je spastická kvadruplégia najčastejšia, nie je pre asfyxiu špecifická. Unilaterálne lézie nie sú výsledkom pôrodnej asfyxie. Rovnako tak nie je hemiparetická, hemiplegická forma, spastická diplégia ani ataxia. Akákoľvek forma progresívneho ochorenia nie je mozgovou obrnou a nie je spojená s intrapartálnou asfyxiou.

Existuje množstvo dôkazov o ďalších rizikových faktoroch, ktoré predisponujú k vzniku cievnych mozgových príhod u plodu a novorodenca a následne aj ku vzniku hemiparetickej obrny a spastickej kvadruparézy. Tieto cievne príhody postihujú *arteria cerebri media* a väčšina z nich súvisí s vrodenými trombofiliami, získanými poruchami zrážania krvi, ich kombináciami alebo vonkajšími spúšťacími týchto porúch.

Trombembolické poruchy u tehotnej môžu viesť k pôrodnickým komplikáciám a placentárnej trombóze. Embolizácia z placenty do plodu je takisto možnou príčinou poškodenia.

#### **4) vylúčenie iných identifikovateľných príčin ako sú trauma, poruchy koagulácie, infekcia a genetické príčiny.**

Infekcia a trombóza vedú k poškodeniu bielej hmoty a k mozgovej obrne. Biochemickým korelátom fetálnej infekcie sú zvýšené hladiny cytokínov v plodovej vode a krvi plodu, kde bol preukázaný súvis s výskytom periventrikulárnej leukomalácie a neonatálnej encefalopatie.

Poruchy koagulácie ako deficit *antitrombínu III*, poruchy *proteínov C a S*, *protrombínu* a *faktoru V Leiden* môžu viesť k cievnyim príhodám. Príčinou fokálneho poškodenia tak môžu byť oklúzie arteriálneho ako aj venózneho riečiska. Takéto poškodenie len zriedka vzniká v dôsledku traumy. Pri rozlíšení etiológie týchto stavov môžu napomôcť zobrazovacie metódy.

K neonatálnej encefalopatii môže viesť množstvo genetických a metabolických porúch, spravidla však nebývajú identifikované pokiaľ ich nie je možné predpokladať na základe napríklad rodinnej anamnézy. Ich identifikácii tak môže napomôcť detailná rodinná anamnéza a príslušné vyšetrenia.

### **1.4.2 Podporné kritériá**

#### **1) Sentinelová hypoxická udalosť krátko pred alebo počas pôrodu.**

Pre vznik neurologického poškodenia inak zdravého plodu je potrebná závažná patologická udalosť. Príkladom môže byť ruptúra maternice, abrupcia placenty, prolaps pupočníka, embólia plodovou vodou, zástava srdca event. smrť tehotnej, vykrvácanie plodu z *vasa praevia*, prípadne masívna feto - maternálna hemorágia. Prognóza týchto udalostí nie je istá a je ovplyvnená množstvom faktorov. Normálny výsledok bol popísaný aj v prípade prolongovanej hypoxie, t.j. v týchto prípadoch neplatí dávkovo závislá asociácia.



**2) Náhla a pretrvávajúca bradykardia plodu alebo absencia variability FHR s prolongovanými, neskorými alebo variabilnými deceleráciami nasledujúcimi po hypoxickom inzulte, ak bol predošlý CTG záznam normálny.**

Fyziologický záznam CTG má vysokú prediktívnu hodnotu pre normálnu oxygenáciu plodu. Chýbanie variability s rekurentnými neskorými a variabilnými deceleráciami alebo zotrvalá bradykardia svedčia pre prebiehajúcu alebo hroziacu acidózu.

Najčastejšie sa v spojitosti so vznikom mozgovej obrny uvádzajú zmeny FHR popisované ako početné neskoré decelerácie a znížená variabilita, avšak ich falošná pozitívna prediktívna hodnota je až 99 %. Vysoká frekvencia (až 79 %) nereaktívneho CTG záznamu počas pôrodov s normálnym výsledkom výrazne sťažuje prijímanie rozhodnutí ohľadom optimálneho manažmentu pôrodu a sťažuje aj predikciu neurologického stavu novorodenca a dieťaťa.

### **3) Apgarovej skóre 0 - 3 po 5. minúte života.**

Apgarovej skóre je rýchla metóda hodnotenia klinického stavu novorodenca. Je známe, že toto skóre v 1. a 5. minúte má nízku prediktívnu hodnotu pre dlhodobú neurologickú prognózu. Až 3/4 detí s mozgovou obrnou mali normálne Apgarovej skóre pri pôrode.

Existuje dobrá korelácia medzi nízkym Apgarovej skóre v 15. a 20. minúte života a vznikom následného neurologického deficitu. Skóre menej ako 3 v 15. minúte býva spojené s 53 % mortalitou a 36 % incidenciou mozgovej obrny. Pri perzistencii nízkeho skóre v 20. minúte je mortalita 60 % a u 57 % prežívajúcich detí vznikne mozgová obrna.

### **4) Nástup multisystémovej dysfunkcie do 72 hodín po pôrode.**

Akútna asfyxia vedúca k neonatálnej encefalopatii takmer vždy zahŕňa multiorgánové postihnutie. Ide o postihnutie čreva, obličkové zlyhanie, poškodenie pečene a srdca, respiračné komplikácie a hematologické abnormality.

Pri počínajúcej hypoxémii dochádza k 50 % poklesu mozgovej vaskulárnej rezistencie tak, aby bolo možné udržať dodávku O<sub>2</sub> pre nervové bunky. Redistribúcia srdcového výdaja počas ťažkej asfyxie nachádza odraz v multiorgánovom postihnutí (nekrotizujúca enterokolitída, perzistujúca pľúcna hypertenzia, hypoglykémia, diseminovaná koagulopatia, vzostup jadrových erytroblastov, polyúria, anúria, hyponatriémia a retencia tekutín).

V jednej štúdii až 60 % asfyktických donosených novorodencov javilo postihnutie jedného alebo viacerých orgánov. Prítomnosť renálneho postihnutia bola spojená s nepriaznivou neurologickou prognózou. Časovanie pomocou laboratórnych testov mozgového a myokardiálneho postihnutia zahŕňa vyšetrenie  *kreatín - fosfokinázy*, ktorej polčas je niekoľko hodín. Naproti tomu vzostup kardiálneho *troponínu* možno detekovať v priebehu 4 dní. Sérové pečeňové *aminotrasferázy* stúpajú v priebehu 12 hodín a ich hladiny vrcholia asi 24 hodín po inzulte. Vzostup *konjugovaného bilirubínu* prichádza neskôr a pretrváva niekoľko týždňov od poškodenia pečene. Akútny vzostup *sérového amoniaku* odráža ťažké poškodenie pečene. Hoci je vzostup  $\beta 2$  – *mikroglobulínu* citlivým markerom poškodenia proximálneho tubulu obličky, jeho zvýšené hodnoty nemusia odrážať zhoršenie obličkových funkcií. Výrazná renálna ischemia spôsobí akútnu tubulárnu nekrózu, oligúriu a azotémiu, progresívny rast hladiny *kreatinínu* a *urey* v sére počas niekoľkých dní. V priebehu prvých 48 hodín nachádzame aj zvýšené koncentrácie *arginín - vazopresínu*.

U novorodencov s intrapartálnou asfyxiou stúpa počet lymfocytov a jadrových erytrocytov. Bohužiaľ, počty oboch markerov sú výraznejšie vyššie a zvýšenie pretrváva dlhšiu dobu, ak infarkt a poškodenie vznikli už antepartálne. Navyše rýchla normalizácia lymfocytov limituje klinickú využiteľnosť tohto vyšetrenia počas niekoľkých hodín po pôrode.

### **5) Včasný dôkaz akútnej neložiskovej cerebrálnej abnormality pomocou zobrazovacích metód.**

Hypoxicko - ischemický infarkt môže viesť k vzniku niekoľkých typov poškodenia mozgu. Konkrétny typ závisí aj od pridruženej cerebrálnej hypotenzie, zrelosti mozgu v čase udalosti a trvania infarktu.

Včasný nástup edému mozgu podporuje hypotézu čerstvého poškodenia. Vyšetrenie pomocou MRI môže potvrdiť zníženú difúziu vody v mozgu s odstupom už niekoľkých hodín od pôsobenia infarktu. V intervale 1 - 7 dní medzi nálezy potvrdzujúce asfyxiu patrí zvýšená hladina laktátu a zvýšená intenzita signálu šedej hmoty mozgu. Medzi neskoršie nálezy patrí stenčenie mozgovej kôry a priľahlej bielej hmoty. Pri miernom a stredne stupni poškodenia ležia postihnuté oblasti sivej hmoty hemisfér mozgu v blízkosti *lamina interna calvariae*, bližšie k stredovej línii. Naopak, pri ťažkom stupni poškodenia bývajú postihnuté hlbšie štruktúry mozgu. Na posúdenie čerstvých zmien je vhodné MRI zobrazenie. Výpovedná

hodnota CT a UZ zobrazenia je v prípade čerstvých zmien limitovaná, hoci v perióde niekoľkých dní až týždňov môžu tieto obe vyšetrenia odhaliť ďalšie špecifické zmeny.

### 1.4.3 Dlhodobá prognóza

V tejto súvislosti je potrebné dať odpoveď na 2 otázky: aká časť detí s neonatálnou encefalopatiou bude mať neskôr neurologický deficit a u akej časti detí s dlhodobým neurologickým deficitom sa objavili známky neonatálnej encefalopatie.

Vývoj väčšiny detí s miernou a stredne ťažkou formou neonatálnej encefalopatie je normálny. Pravdepodobnosť dlhodobých následkov sa výrazne zvyšuje pri ťažkom stupni encefalopatie. Prospektívna štúdia *National Collaborative Perinatal Project* (NCP) monitorovala neurologický vývoj približne 49 000 detí až do veku 7 rokov. Z detí s popôrodným Apgarovej skóre < 3 v 20. minúte života sa len 31 % dožilo 7. roku života. Až 80 % z prežívajúcich detí však ostalo bez významnejšieho neurologického hendikepu. Podiel detí, ktoré umreli alebo sa u nich vyvinula mozgová obrna, v skupine s Apgarovej skóre < 3 v 5. minúte bol menší ako 10 %. Podľa záverov tejto štúdie tak **u väčšiny detí s intrapartálnou asfyxiou nedošlo k vývoju motorických a kognitívnych porúch**, pokiaľ infarkt nebol skutočne ťažký a prolongovaný.

Detailnejšou analýzou výsledkov NCP projektu bolo potvrdené, že 70 % zrelých novorodencov, ktorí umreli alebo sa u nich vyvinula mozgová obrna, malo v 5. minúte okrem nízkeho Apgarovej skóre < 3 aj závažnú neurologickú symptomatológiu a kŕče. Napriek tomu, že riziko vzniku mozgovej obrny bolo u novorodencov s týmito príznakmi vysoké, percento detí s mozgovou obrnou, u ktorých sa tieto rizikové faktory po pôrode vyskytli, bolo nižšie ako 10 %. Analýza projektu NCP tak potvrdila, že **intrapartálna asfyxia môže byť príčinou len asi 9 % prípadov mozgovej obrny**.

Podobné výsledky priniesli aj 2 ďalšie populačne založené štúdie u detí s pôrodnou hmotnosťou > 2500 g, kde bol podiel prípadov mozgovej obrny spôsobenej intrapartálnou asfyxiou odhadovaný na 6 - 17 %. Odhadovaná frakcia detí so spastickou kvadruplégiou, ktorá bola spôsobená intrapartálnou asfyxiou, bola niečo vyššia (14 - 43 %). Ďalšie štúdie však potvrdili, že u časti prípadov spastickej formy mozgovej obrny existovali aj iné rizikové faktory, najmä infekcia a poruchy zrážania krvi.

### *Zhrnutie poznatkov*

- Intrapartálna asfyxia môže spôsobiť neurologické poškodenie plodu a novorodenca a viesť k vývoju mozgovej obrny. Problém predstavuje spoľahlivá a presná identifikácia vyvolávajúcich faktorov, nezávisle od ostatných príčin.
- Kritériá definujúce intrapartálnu asfyxiu nie sú špecifické pre chorobný proces vedúci k neurologickému poškodeniu. Nešpecifické kritériá falošne označia veľa novorodencov ako tých, ktorí boli vystavení intrapartálnej asfyxii. Odhad rizika na základe nešpecifických kritérií môže zahŕňať riziko spojené s inými príčinami, ktoré súvia s použitými kritériami. Vyhnutie sa expozícii nešpecifickým kritériám tak nemusí zmeniť riziko daného ochorenia.
- Neonatálna encefalopatia a mozgová obrna sú len zriedka dôsledkom intrapartálnej asfyxie. Intrapartálna asfyxia je jednou z možných príčin neonatálnej encefalopatie a mozgovej obrny.

## 2 Akútna intrapartálna asfyxia

Experimenty u zvierat dokazujú, že trvanie a stupeň fetálnej hypoxie majú vzťah k vzniku a rozsahu poškodenia mozgu. Poznatky u ľudí sú limitované nemožnosťou takýchto experimentov. Informácie sú preto získavané z reálnych prípadov prolapsu pupočníka, abrupcie placenty, dystokie ramienok, zástavy srdca u tehotnej alebo ruptúry maternice. Na výsledný neurologický stav plodu a novorodenca vplyva aj mnoho ďalších faktorov, medzi ktoré patria: stupeň a trvanie kompresie pupočníka (kompletná vs. prechodná), stupeň a trvanie odlúčenia placenty, efektivita a trvanie kardiopulmonárnej resuscitácie a stav plodu pred inzultom (normálny vs. kompromitovaný v dôsledku uteroplacentárnej insuficiencie alebo intermitentnej oklúzie pupočníka). Výsledný stav plodu bude ovplyvnený aj časovým intervalom od vzniku udalosti, jej diagnostikou a ukončením vplyvu pôsobiaceho inzultu.

Hlavným neuropatologickým nálezom po akútnej katastrofickej asfyxii býva postihnutie thalamov a bazálnych ganglií, čo sa líši od častejšieho chronického poškodenia mozgu u donoseného plodu. Tu dominuje poškodenie mozgovej kôry a subkortikálnej bielej hmoty. Prognóza poškodenie thalamov a ganglií je nepriaznivejšia a v experimente zodpovedá akútnej totálnej asfyxii. Poškodenie mozgu pri akútnej katastrofickej intrapartálnej asfyxii nemusí sprevádzať poškodenie iných orgánových systémov.

Zvýšené metabolické nároky subkortikálnych jadier mozgu v porovnaní s mozgovou kôrou, a súčasne mozgu v porovnaní s ostatnými orgánmi, je vysvetlením charakteristickej distribúcie poškodenia mozgu a ušetrenia ostatných orgánov, ktoré sprevádza náhly pokles oxygenácie pri akútnej totálnej asfyxii. Naopak, postihnutie mozgovej kôry a mozgového kmeňa pri prolongovanej hypoxii plodu na podklade uteroplacentárnej hypoxii si vysvetľujeme „shunting“ fenoménom krvi z ostatných orgánov do mozgu a z mozgovej kôry do thalamov a mozgového kmeňa. Na rozsah poškodenia budú vplyvať aj charakter inzultu (chronický vs. akútny), gestačný vek plodu a efektivita resuscitácie novorodenca. Pri experimente s asfyxiou u ovce, 20 – minútová kompletná oklúzia pupočníka nespôsobí vznik neurologického poškodenia v polovici tehotnosti, ale opakované krátke oklúzie pupočníka v termíne k nemu už vedú. Vysvetlením je nižší stupeň mozgového metabolizmu vo včasnej tehotnosti oproti termínu, ako aj výraznejší cytotoxický efekt akútnej ischémie – reperfúzie v porovnaní s pretrvávajúcou ischémiou.

## 2.1 Zmeny cirkulácie počas asfyxie

Vďaka experimentálnym štúdiám bolo možné odhaliť zmeny cirkulácie, ktoré sa dejú v súvislosti s asfyxiou. Patria sem :

1) redistribúcia srdcového výdaja so zachovaním prekrvenia životne dôležitých orgánov, t. j. mozgu, myokardu a nadobličiek, a s obmedzením prítoku krvi k životne menej významným orgánom (pľúca, pečeň, obličky, črevo a svalstvo),

2) strata cerebrálnej vaskulárnej autoregulácie, ktorá vedie k vzniku tlakovo pasívnej cirkulácie,

3) konečný pokles srdcového výdaja vedúci k hypotenzii a poklesu prietoku krvi mozgom.

Po počiatočnej arteriálnej hypoxémii dochádza k poklesu fetálnej cerebrálnej cievnej rezistencie o viac ako 50 % tak, aby bolo zabezpečený prietok krvi mozgom a jeho dostatočné zásobenie kyslíkom. Pre toto štádium je dôležité udržanie normálneho, prípadne zvýšeného priemerného arteriálneho tlaku krvi. Pri pretrvávaní hypoxémie a hypotenzii nie je možný ďalší pokles cerebrálnej vaskulárnej rezistencie, čoho výsledkom je výrazný pokles prietoku krvi mozgom. Hranice pre vznik fetálnej neuronálnej nekrózy dnes nie sú presne známe. U dospelých bolo tieto hranice možné určiť na základe objavenia sa funkčných porúch na EEG záznam. Ak prietok krvi mozgom klesne pod kritické hodnoty, dochádza k vzniku porúch fungovania iónových púmp. V porovnaní s dospelými je aj takýto prietok krvi mozgom u predtermínových plodov spojený s normálnym ďalším neurologickým vývojom.

## 2.2 Necirkulačné faktory neuronálnej ochrany

Popri zmenách cirkulácie medzi faktory, ktoré môžu významným spôsobom ochraňovať neuronálnu integritu počas asfyxie patria biologické zmeny spojené s maturáciou. Príkladom môže byť pomalšia deplécia vysoko energetických zlúčenín počas hypoxie – ischémie u plodu v porovnaní s dospelými jedincami. Takisto sem patrí využívanie alternatívnych zdrojov energie mozgom plodu a novorodenca, laktátu a ketolátok, relatívna

rezistencia fetálneho a neonatálneho myokardu na hypoxiu - ischémiu, ako aj ochranná úloha fetálneho hemoglobínu.

Výsledkom pôsobenia týchto a ďalších ešte neznámych faktorov, môže byť normálny neurologický vývoj a minimalizácia postihnutia napriek pôsobeniu prolongovanej a ťažkej asfyxie. Navyše, niektoré alebo aj všetky spomínané faktory môžu ovplyvniť neurologickú prognózu rizikových plodov a novorodencov (napr. plody s rastovou retardáciou).

### 2.3 Patologicko – anatomický korelát poškodenia

Z neuropatologického pohľadu môžeme rozlíšiť päť základných druhov anatomického hypoxicko - ischemického poškodenia mozgu:

- 1/ parasagitálne poškodenie,
- 2/ poškodenie bazálnych ganglií,
- 3/ poškodenie periventrikulárnej bielej hmoty,
- 4/ fokálna / multifokálna nekróza neurónov,
- 5/ selektívna nekróza neurónov.

Jednotlivé typy lézií sa môžu vzájomne prekrývať, avšak povaha inzultu, vývoj cievneho poškodenia a stupeň zrelosti mozgu zvyčajne determinujú hlavný typ lézie. Ischemická nekróza vzniká v okrajových častiach medzi terminálnymi vetvami hlavných mozgových ciev. Tieto oblasti sú extrémne citlivé na kritických pokles prietoku krvi. **Parasagitálne poškodenie** je hlavný typ lézie vyskytujúci sa u plodov po 34. týždni tehotnosti a manifestuje sa ako *spastická kvadruplégia*. **Poškodenie bazálnych ganglií** je výsledkom akútnej takmer úplnej intrauterinnej asfyxie a zvyčajne postihuje *thalamus*, *nucleus caudatus*, *globus pallidus* a *putamen*. Poškodenie týchto štruktúr býva spojené s ďalšími typmi poškodenia. **Poškodenie periventrikulárnej bielej hmoty** je hlavným typom, ktorý nachádzame u predčasne narodených detí. Typickou manifestáciou býva

*spastická diplégia*. Spastická kvadruplégia spojená s poruchami vízu a kognitívnych funkcií býva výsledkom ťažkého hypoxicko - ischemického poškodenia.

**Fokálna / multifokálna nekróza** je charakterizovaná poškodením všetkých bunkových elementov cievnyim infarktom. Neurologické prejavy súvisia s lokalizáciou a distribúciou lézie. **Selektívna nekróza neurónov** je najbežnejším javom pri hypoxii - ischemii a nekonštantne sa vyskytuje pri vyššie spomínaných typoch poškodenia. Konkrétna zraniteľnosť špecifických typov buniek a systémov u vyvíjajúceho sa mozgu je významným faktorom determinujúcim konečný prejav poškodenia a funkčného deficitu. Významnú úlohu v týchto procesoch zohráva aj **excitotoxicita** spôsobená nadmernou stimuláciou excitačnými aminokyselinami, hlavne *glutamátom* a prítomnosťou ich receptorov.

## 2.4 Experimentálna fetálna asfyxia

Zmeny vo fungovaní vitálnych orgánov a CNS sa u plodu opice v termíne objavujú až pri pomerne výraznom poklese obsahu kyslíka v krvi sledovanom v brušnej aorte opice (*mierna asfyxia* začína pri pO<sub>2</sub> 28 - 30 mm Hg, SaO<sub>2</sub> 60 - 70 % a obsah O<sub>2</sub> 10 - 12 vol %). Životne dôležité funkcie začínajú následne zlyhávať v pásme *stredne ťažkej asfyxie* (pO<sub>2</sub> 15 - 16 mm Hg, SaO<sub>2</sub> 25 - 30 % a obsah O<sub>2</sub> 3 - 4 vol %). Aj napriek dlhšiemu trvaniu takéhoto stavu (1 až 2 hodiny) však nedochádza k vzniku poškodenia mozgu, a ani iným abnormalitám. Poškodenie vzniká až pri *ťažkej asfyxii* trvajúcej viac ako 10 až 15 minút (*ťažká asfyxia* začína pri pO<sub>2</sub> 11 - 12 mm Hg, SaO<sub>2</sub> 12 - 14 % a obsah O<sub>2</sub> 0,8 - 1,5 vol %).

Iný model experimentálnej asfyxie, viac blízky katastrofickej akútnej asfyxii pri prolapse pupočníka a ruptúre uteru u ľudí, je možné navodiť zakľemením pupočníka a natiahnutím plastového vrečka s fyziologickým roztokom na hlavu plodu opice pri operačnom vybavení plodu. Účelom zakrytie hlavy plodu je zabrániť nástupu dýchania počas presne definovanej doby, po ktorej nasleduje resuscitácia novorodenca. Prvé príznaky poškodenia mozgu u prežívajúcich zvierat je možné badať po 10 minútach totálnej asfyxie. Plody asfyktizované dlhšie ako 25 minút hynú v priebehu prvých hodín intenzívnej starostlivosti na ťažké poškodenie myokardu.

Poradie náchylnosti mozgových štruktúr na poškodenie koreluje s prietokom krvi za jednotku času a za normálnych podmienok, čo je odrazom metabolických nárokov daných



štruktúr. Distribúcia poškodenia mozgu je ďalej rozdielna v závislosti od toho, či ide o akútnu totálnu asfyxiu, alebo epizodický, prolongovaný, ale parciálny stupeň asfyxie. Prognóza exponovaných zvierat pochopiteľne ďalej závisí aj od kvality poskytnutej resuscitácie, čo je akiste kľúčové aj u ľudských plodov a novorodencov.

Na základe skúseností z experimentov možno tiež konštatovať, že patologické následky asfyxie sú závislé od gestačného veku plodu, v ktorom k nej dochádza (napr. plod opice v polovici gestácie vydrží 30 minútovú oklúziu pupočníka bez zreteľného poškodenia, avšak v termíne vzniká závažné poškodenie už po 10 minútach jej trvania).

Okrem nízkeho obsahu kyslíka v krvi potencuje vznik poškodenia aj tkanivová hypoperfúzia. Kombinácia hypoxie a hypotenzie je škodlivejšia pre mozgový metabolizmus ako hypoxia samotná. Takáto situácia nastáva napríklad pri asfyxii v dôsledku ruptúry matrice alebo abrupcie placenty. Extrapolácia týchto poznatkov na ľudí je však limitovaná tým, že plod a novorodenec opice sú v každej fáze tehotnosti neurologicky viac vyzretí ako plod a novorodenec človeka.

## 2.5 Fetálna oxygenácia

Je ťažké porovnávať kritické parametre oxygenácie zistené v experimente u primátov s predpokladanými hraničnými hodnotami u ľudských plodov, pretože u ľudí máme len limitované možnosti takýchto vyšetrení a tým pádom aj malé množstvo údajov. Najpresnejšími hodnotami reflektujúcimi stav plodu *in utero* sú vzorky krvi odobraté z pupočníkových ciev pomocou kordocentézy. Referenčné hodnoty pre ľudí boli publikované vo viacerých štúdiách, no odbery pochopiteľne neboli robené elektívne, ale z viacerých odlišných klinických indikácií. Normálne hodnoty tak boli zostavované na základe údajov od tehotných, kde sa predpokladalo, že ich stav a stav ich plodu neovplyvnili hodnoty acidobázy. Gestačný vek v čase odberov sa pohyboval od druhého trimestra do termínu tehotnosti, pričom počty vyšetrených plodov v termíne boli výrazne limitované. Navyše, vo väčšine prípadov bola vyšetrovaná len venózna krv z umbilikálnej vény, čo samo o sebe odrážalo skôr kvalitu výmeny dýchacích plynov v placente ako stav plodu. V štúdiách uvádzajúcich aj arteriálne hodnoty získané odberom krvi za pomoci fetoskopu, nebolo možné vylúčiť ani možnosť skreslenia údajov silnou sedáciou podanou tehotným ženám.

Hoci analýza umbilikálnej krvi získanej kordocentézou lepšie odráža stav plodu *in utero* ako okamžitý odber a analýza pupočníkovej krvi získanej počas nekomplikovaného primárneho cisárskeho rezu bez nástupu kontrakčnej činnosti, práve tento druhý spôsob poskytol podstatné množstvo údajov o stave plodu a jeho acidobáze v maternici. Priemerné hodnoty a štandardné odchýlky parametrov v umbilikálnej arteriálnej krvi po pôrode sú nasledovné: pH 7,32 + - 0,06, pCO<sub>2</sub> 44,2 +- 9 mm Hg, BE – 2,3 +- 3,9 mmol/l. V porovnaní s parametrami zistenými po vaginálnom pôrode, resp. sekundárnom cisárskom reze s rozbehnutou pôrodnou činnosťou, sú vyššie uvedené priemerné hodnoty pH vyššie a hodnoty pCO<sub>2</sub> aj BE nižšie.

## 2.6 Prolaps pupočníka

Pri prolapse pupočníka nastáva fetálna asfyxia ako dôsledok prekážky toku krvi cez pupočnú šnúru. Oklúzia môže, ale nemusí byť kompletná a prolongovaná. Charakter poškodenia potom môže zodpovedať akútnej totálnej asfyxii, akútnej parciálnej a intermitentnej asfyxii alebo kombinácii oboch typov. Vzťah medzi časom od vzniku asfyxie do pôrodu a neurologickou prognózou bude modifikovaný ďalšími faktormi ako sú fáza pôrodu, spôsob naliehania plodu, frekvencia kontrakcií a ešte množstvom iných. Napríklad kompresia pupočníka pri naliehaní plodu hlavičkou bude mať vo všeobecnosti závažnejšiu prognózu ako je to pri polohe priečnej plodu.

Každá extrapolácia údajov z histórie je limitovaná rozdielmi v spôsobe monitorovania FHR, indikáciách vedenia pôrodu (vaginálny vs. operačný), v možnostiach resuscitácie novorodenca a meniacimi sa hranicami viability predčasne narodených detí. Všeobecne však platí, že:

- perinatálna mortalita rastie s dĺžkou času od stanovenia diagnózy do pôrodu,
- perinatálna mortalita je vyššia pri prolapse ako pri naliehaní pupočníka,
- najčastejším dlhodobým neurologickým následkom prolapsu pupočníka je normálny stav novorodenca.

## 2.7 Dystokia ramienok

Tento stav je podobný prolapsu pupočníka, s tým rozdielom, že pri dystokii sa dá predpokladať ešte výraznejšia a prolongovanejšia kompresia pupočníka ako v prípade prolapsu pupočníka. Z pohľadu následkov dystokie ramienok však možno urobiť podobné zovšeobecnenia ako sú uvedené pri prolapse pupočníka.

## 2.8 Ruptúra maternice

Popri iných maternálnych a fetálnych faktoroch na výslednú prognózu plodu a novorodenca pri ruptúre maternice vplyva aj to, či pri ruptúre došlo k extrúzii plodu do dutiny brušnej. Podľa prehľadovej štúdie zahrňujúcej 11 179 žien s anamnézou predchádzajúceho cisárskeho rezu, ktoré podstúpili pokus o vaginálny pôrod, došlo k vzniku symptomatickej ruptúry v 106 (0,95 %) prípadoch. Z 99 dobre dokumentovaných prípadov došlo k úplnej extrúzii plodu v 28 (28,3 %), parciálnej v 13 (13,1 %) a v maternici zostalo 58 (58,6 %) plodov. Podľa očakávania bola závažnosť neurologického postihnutia a frekvencia odumretia plodu vyššia v prípade úplnej a parciálnej extrúzie plodu. Nepriaznivou prognózou bolo: perinatálna smrť, perinatálna asfyxia (ateriálne pupočníkové pH < 7 s kŕčmi a multiorgánovým postihnutím), potreba ventilačnej podpory a Apgarovej skóre v 5' < 7. Táto štúdia nekorelovala neurologický stav s časovým intervalom od stanovenia diagnózy do pôrodu plodu. U časti prípadov tento čas nebolo možné stanoviť, rovnako ani trvanie ruptúry, keďže komplikácia vznikla ešte pred prijatím tehotnej do pôrodnice. Zaujímavosťou je, že 8 (8,1 %) pacientok porodilo vaginálne bez objavenia sa akejkoľvek anomálie na zázname CTG. Indikáciou na operačný pôrod boli u 55 (55,6 %) rodičiek prolongované decelerácie. V prípade, že bol plod porodený do 17 minút od nástupu prolongovaných decelerácií, novorodenci nejavili žiadne známky závažnejšieho poškodenia.

Známky perinatálnej asfyxie u novorodencov sa začali objavovať už po 10 minútach trvania prolongovaných decelerácií, pokiaľ na predchádzajúcom zázname CTG boli prítomné aj neskoré decelerácie (36 - 90 minút pred pôrodom). Čas trvania od nástupu prolongovaných decelerácií do pôrodu sa medzi skupinami s prerinatálnou morbiditou a bez perinatálnej morbidity významne prekrýval a nesúviselo to s výskytom predchádzajúcich abnormalít na

CTG zázname. U novorodencov bez významnej morbidity bol čas od začiatku výskytu prolongovaných decelerácií po pôrod 13 +/- 6,5 minúty.

V inej retrospektívnej štúdii analyzovali 11 prípadov intrapartálnej ruptúry u 3353 žien s pokusom o vaginálny pôrod po predchádzajúcom cisárskom reze. U 9 (73 %) z nich sa pred pôrodom vyskytla bradykardia plodu v trvaní viac ako 15 minút, v 5 prípadoch v rozmedzí 18 - 37 minút. Pred bradykardiou sa u 4 plodov vyskytli neskoré decelerácie, u 8 variabilné a u 3 včasné decelerácie. Iba jeden z novorodencov mal pupočníkové pH < 7 a 5 novorodenci mali BD > 15 mmol/l. Osem z 11 novorodencov potrebovalo intenzívnu starostlivosť, ale len u jedného bola potrebná hospitalizácia viac ako 5 dní. Žiaden z novorodencov nemal kľče ani multiorgánovú dysfunkciu a žiadne nepotreboval ventilačnú podporu. U žiadneho z týchto novorodencov sa neobjavili známky neurologického poškodenia.

## 2.9 Zástava srdca a smrť tehotnej

V odbornej literatúre je popísaných viacero kazuistík, ktoré sledovali časový interval od zástavy srdca tehotnej do pôrodu plodu a korelovali ho s neonatálnou prognózou. Podobne ako v iných prípadoch akútnej fetálnej asfyxie konečný výsledok závisí od množstva faktorov, ktoré nemusia mať súvis s trvaním asfyxie a zahŕňajú samotnú príčinu zástavy (trauma, embólia plodovou vodou, medicínske komplikácie), predošlý zdravotný stav tehotnej, efektívnosť resuscitácie a gestačný vek plodu.

Väčšina plodov, ktoré prežijú po zástave srdca tehotnej resp. po skonštatovaní jej smrti, býva porodená v priebehu 5 minút, a len zriedka dochádza k prežitiu, ak pôrod nastane po viac ako 10 minútach od zástavy srdca. V literatúre bol popísaný aj prípad dieťaťa, ktoré sa narodilo až 22 minút od dokumentovanej zástavy srdca tehotnej, pričom následný „*follow-up*“ v 18 mesiacoch života dieťaťa potvrdil jej klinicky normálny vývoj s pretrvávaním len miernej hypotónie, ale normálnou hodnotou tzv. *Denver Developmental Screening Test* skóre.

V tejto súvislosti býva častokrát diskutovanou témou tzv. „pravidlo 30 minút“. Ide v podstate o pripravenosť zdravotníckeho zariadenia vykonať cisársky rez v priebehu 30 minút od jeho indikácie. Arbitrárne stanovený časový interval sa týka všetkých zariadení, ktoré poskytujú operačnú, anesteziologickú, pôrodnícku, pediatrickú a ošetrovateľskú starostlivosť s cieľom vykonať cisársky rez a neonatálnu resuscitáciu včas. Niektoré

komplikácie tehotnosti a pôrodu, ako prolaps pupočníka a ruptúra maternice, si vyžadujú čo najurgentnejší spôsob vykonania cisárskeho rezu. Naopak v iných situáciách, ako sú zlyhanie indukcie pôrodu alebo nepostupujúci pôrod, nie sú požiadavky na takýto časový limit natoľko prísne.

Vzťah medzi časom akútnej katastrofickej asfyxie a neonatálnym neurologickým výstupom nie je jednoduchý, a závisí od množstva ďalších, častokrát neznámych faktorov. Ako vyplýva z mnohopočetných štúdií nepriaznivý výsledok môže nastať aj v prípade, kedy interval od rozhodnutia do pôrodu je len niekoľko minút.

### *Zhrnutie poznatkov*

- Hranica medzi stupňom asfyxie, ktorá vedie k vzniku mozgovej obrny a stupňom vedúcim k smrti plodu a novorodenca je veľmi úzka. Väčšina prípadov, v ktorých je plod vystavený perinatálnej asfyxii prekračujúcej kompenzačné možnosti ochrany CNS vedie k perinatálnemu úmrtiu, avšak len u malej časti prežívajúcich novorodencov sa vyvinie mozgová obrna.
- Väčšina novorodencov, ktorá prežije akútnu katastrofickú asfyxiu, bude mať ďalší neurologický vývin normálny.
- Každá z príčin akútnej intrapartálnej asfyxie môže vyústiť v neurologickú morbiditu. Konečný výsledok je však ťažké predvídať, pretože závisí na množstve dnes ešte slabo poznaných faktorov. Z klinického hľadiska sa tu nestretávame s klasickou dávkovo závislou odpoveďou a normálny neurologický stav môže nasledovať aj po prolongovanej hypoxii plodu a naopak.

### 3 Molekulárne mechanizmy poškodenia a regenerácie

Etiopatogenéza perinatálneho poškodenia mozgu býva komplexná a multifaktoriálna, pričom na jeho vulnerabilitu vplyvajú genetika a štádium jeho vývoja. Každé poškodenie má svoj jedinečný časový vývoj, v ktorom môžeme spravidla rozlíšiť primárnu, sekundárnu a aj terciárnu fázu jeho vzniku.

#### 3.1 Sekundárne poškodenie

Cerebrálna hypoxia - ischémia, ktorá svojou intenzitou vedie k vyčerpaniu energetických zásob v tkanivách, býva spravidla nasledovaná obdobím prechodnej, ale úplnej, obnovy metabolizmu glukózy, ATP a fosfokreatínu. Ide o proces známy pod názvom **reoxigenácia tkaniva**. Na základe animálnych experimentov vieme, že po nej nasleduje sekundárny pokles hladiny energetických fosfátov a tkanivového metabolizmu glukózy, ktoré stoja na pozadí vzniku **sekundárneho poškodenia mozgu**. Takto u novorodencov so známami hypoxicko – ischemickej encefalopatie nachádzame poruchy cerebrálneho energetického metabolizmu, hoci tento býva krátko po inzulte normálny. V dôsledku tohto fenoménu dochádza k vzniku neurologického poškodenia, prípadne aj smrti. Medzi stupňom poruchy energetického metabolizmu a závažnosťou neurologického poškodenia existuje priama súvislosť.

Výskum potvrdil, že prevažná časť hypoxicko – ischemického poškodenia vzniká s určitým časovým odstupom od pôsobenia patologického infarktu. Dôkazom je možnosť úspešnej liečby experimentálnej asfyxie u zvierat. Tým boli položené aj teoretické základy **koncepcie tzv. terapeutického okna**, ktoré nasleduje po prvotnej asfyxii a predchádza fáze **sekundárneho tkanivového poškodenia**. Riadená hypotermia aplikovaná po pôsobení noxy znižuje pravdepodobnosť vývoja sekundárneho energetického zlyhania a poškodenia mozgu pri neonatálnej encefalopatii. Konkrétne mechanizmy uplatňujúce sa pri vzniku sekundárneho poškodenia sú dnes zväčša neznáme. Ich poznanie však bude dôležité z hľadiska efektivity potenciálneho liečebného zásahu.

### 3.1.1 Poškodenie mitochondrií

Mitochondrie sú malé bunkové organely s vlastnou membránou, ktoré sú mobilné, plastické (menia svoj tvar), podliehajú fúzii a štiepeniu. Fungovanie mitochondrií ovplyvňuje množstvo rozličných faktorov ako sú genetické mutácie, vzostup intracelulárneho  $\text{Ca}^{2+}$ , voľné kyslíkové radikály, zápal, pokles hladiny trojných faktorov či dysfunkcia samotných mitochondrií. Ich hlavná úloha spočíva v energetickom zabezpečení metabolicky náročných bunkových procesov, kam patria proliferácia, regulácia bunkového redoxného potenciálu, apoptóza, ale aj deje na pozadí **exitotoxického poškodenia mozgu**.

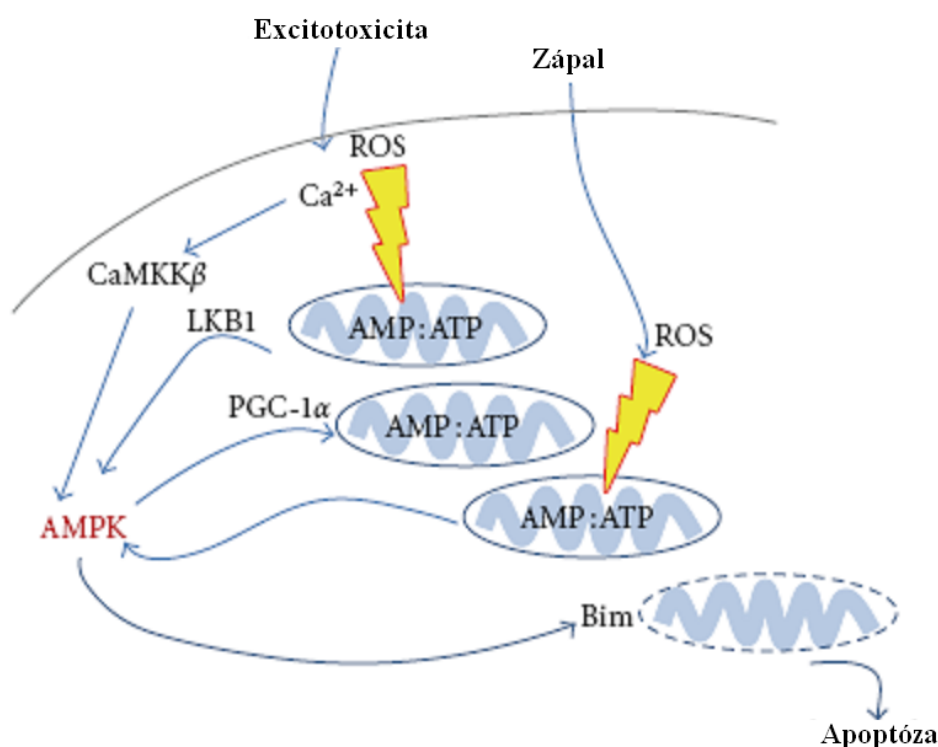
Pri tzv. **mitochondriálnych ochoreniach** a poškodeniach súvisiacich s dysfunkciou mitochondrií dochádza k narušeniu bunkového respiračného reťazca. V princípe, k týmto stavom dochádza buď poškodením molekuly jadrovej alebo mitochondriálnej DNA, čím sa narušia procesy transkripcie a translácie genetickej informácie a následná skladba enzymatických proteínových komplexov. Popisované deje sú normálnou súčasťou procesov starnutia. Podieľajú sa však aj na vzniku neurodegeneratívnych alebo tzv. **mitochondriálnych ochorení**. Pri neurodegeneratívnych onemocneniach ako sú Parkinsonova choroba a amyotrofická laterálna skleróza sa ako kľúčový mechanizmus poškodenia respiračného reťazca javí **oxidatívny stres**, ktorého následkom býva bunková smrť.

Podstatne menej je už známe o poškodení respiračného reťazca mitochondrie, ku ktorému dochádza pri cievnych mozgových príhodách a perinatálnom poškodení mozgu. Vieme však, že pri asfyxii dochádza k narušeniu energetického cerebrálneho metabolizmu, po ktorom nasleduje jeho obnova. Tá však predchádza **sekundárnemu energetickému kolapsu**. Primárne a sekundárne energetické zlyhania vedú k vzniku primárneho a sekundárneho poškodenia mozgu. Prevažná časť aktuálneho výskumu je zameraná práve na skúmanie sekundárneho poškodenia, hoci ani deje na pozadí primárneho energetického zlyhania a následnej fázy zotavenia nám dnes nie sú presne známe.

### 3.1.2 Úloha cAMP – aktivovanej proteínkinázy

Vzhľadom na kľúčové postavenie mitochondrií v energetizme bunky sa predpokladá, že mitochondrie sa na patofyziológii poškodenia po inzulte podieľajú už od jeho iniciálnych

štádií. Tzv. **cAMP - aktivovaná proteínkináza (AMPK)** je považovaná za akýsi energetický senzor bunky. Aktivuje sa vždy pri vzniku nerovnováhy v pomere cAMP / ATP, ku ktorému dochádza pri tepelnom šoku alebo anoxii. Jej aktiváciou dochádza k inhibícii energeticky náročných metabolických pochodov (syntéza mastných kyselín a cholesterolu) a k naštartovaniu procesov tvorby energie (glykolýza). Cieľom je obnova energetickej rovnováhy, ktorá je kritická pre ďalšie prežitie bunky. Excitotoxicita, vzostup intracelulárneho  $\text{Ca}^{2+}$  aj voľné kyslíkové radikály vedú k aktivácii  $\text{Ca}^{2+}$  / **kalmodulín – závislej kinázy proteínkinázy  $\beta$  (CaMKK $\beta$ )** a AMPK. Okrem narušeného pomeru cAMP / ATP aktivuje kinázu AMPK aj narušenie samotného respiračného reťazca. Týmto spôsobom dochádza k obnove energetickej rovnováhy a normalizácii hladiny ATP v mozgu po primárnom inzulte. Pretrvávajúci zápal v mieste poškodenia môže opätovne poškodzovať mitochondrie, čoho následkom bude sekundárne energetické zlyhanie bunky (Obr. 1). Podobne, aj nadmerná aktivácia AMPK môže v citlivých bunkách spôsobiť poškodenie membrány mitochondrií, ktoré spustí kaskádu dejov vedúcich k apoptóze bunky.



*Obrázok 1* Úloha cAMP-aktivovanej proteínkinázy (AMPK) pri vzniku poškodenia mozgu. AMPK sa aktivuje ako odpoveď na bunkový stres, ktorý sprevádza vzostup intracelulárneho  $\text{Ca}^{2+}$  (excitotoxicita), alebo pokles vnútrobunkovej koncentrácie ATP (zápal, vznik voľných radikálov kyslíka). Hoci aktivácia AMPK vedie k návratu energetickej



rovnováhy v bunke, jej nadmerná aktivácia spôsobí zvýšenie expresiu pro-apoptotického proteínu Bim (voľne podľa Thornton et al., 2012).

### 3.1.3 Apoptóza a nekroptóza

Apoptóza, programovaná smrť bunky, je dôležitá pre normálny vývoj tkanív a nervových buniek. Rovnováha medzi smrťou a prežitím bunky je preto v organizme striktnie regulovaná. Aberantná aktivácia apoptózy funguje na pozadí množstva patologických javov, kam patria cievne mozgové príhody aj neurodegeneratívne ochorenia.

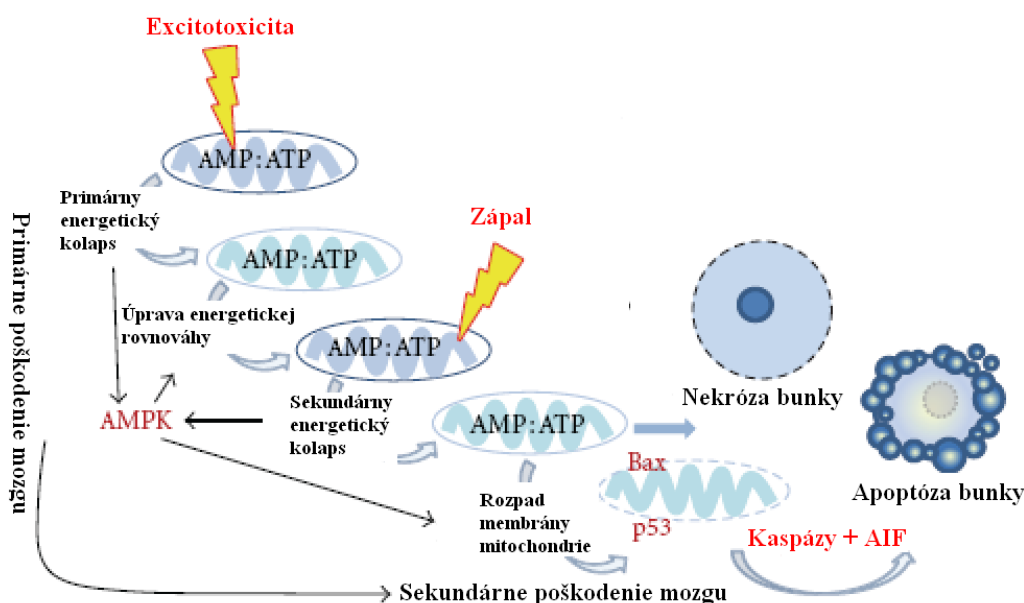
K apoptóze dochádza dvomi spôsobmi. Pri tzv. **vonkajšej ceste** aktivácie apoptózy sa uplatňujú extracelulárne signálne proteíny Fas a TNF alfa, ktoré sa viažu na tzv. **receptory smrti** na bunke. Tzv. **vnútorná cesta** je aktivovaná následkom poškodenia bunkovej DNA, alebo bunkového stresu. Obe tieto cesty sa stretávajú na úrovni mitochondrií, kde pri dostatočnej intenzite inzultu dochádza k ireverzibilnému narušeniu permeability membrány mitochondrie. Narušenie permeability mitochondrie vedie k uvoľneniu mitochondriálnych apoptogénnych faktorov do cytosólu bunky. Medzi tieto spúšťacie faktory patria: *apoptózu indukujúci faktor* (AIF), *endonukleáza g* (endo g), *cytochróm c* (cyt c) a *proteín Smac / Diablo*. Tieto proteíny sa vyznačujú viacerými pro-apoptopickými funkciami, vrátane tých, ktoré indukujú fragmentáciu molekuly jadrovej DNA.

Rozpad membrány mitochondrií znamená koniec života bunky. Poznáme 2 rozličné mechanizmy ako k tomu dochádza. Pri prvom spôsobe býva najprv narušená vonkajšia membrána mitochondrie, a to aktiváciou tzv. Bcl - 2 rodiny proteínov. Sem patrí aj proteín Bax, ktorý sa v rámci celého procesu presúva z cytosólu bunky do vnútra mitochondrie. V jej vnútri reaguje s ďalším proteínom Bak z Bcl - 2 rodiny. Vzniknutý proteínový komplex vyvoláva vznik pórov vo vonkajšej membráne mitochondrie, čím dochádza k prieniku proteínov lokalizovaných medzi vnútornou a vonkajšou membránou mitochondrie do cytosólu bunky.

Pri druhom spôsobe aktivácie sa najskôr naruší vnútorná membrána mitochondrie, dôjde k opuchu mitochondrie a následne porušeniu jej vonkajšej membrány. Pri tomto mechnizme sa póry (angl. *permeability transition pores*) vytvárajú v miestach tesného kontaktu vnútornej a vonkajšej membrány mitochondrie. Narušenie vnútornej membrány

vedie k minerálovej nerovnováhe, depolarizácii membrány a tvorbe voľných kyslíkových radikálov. Spôsobuje to narušenie tvorby ATP, mitochondria opúcha a rozpadá sa jej vonkajšia membrána. Popisovaný mechanizmus sa uplatňuje najmä pri nekróze. Pri dostatku ATP môže dôjsť aj k aktivácii enzýmov zo skupiny kaspáz, ktoré spustia proces apoptózy.

**Pri asfyktickom poškodení mozgu** plodu a novorodenca sa **uplatňuje najmä mechanizmus apoptózy**, spojený s **aktiváciou pro-apoptotických proteínov Bax / Bak** (Obr. 2). Bax – dependentný rozpad mitochondrie zohráva kľúčovú úlohu aj pri vzniku sekundárneho poškodenia mozgu. To môže nastať cestou kaspáza – závislej, ale aj nezávislej, bunkovej smrti s poškodením funkcie mitochondrií.

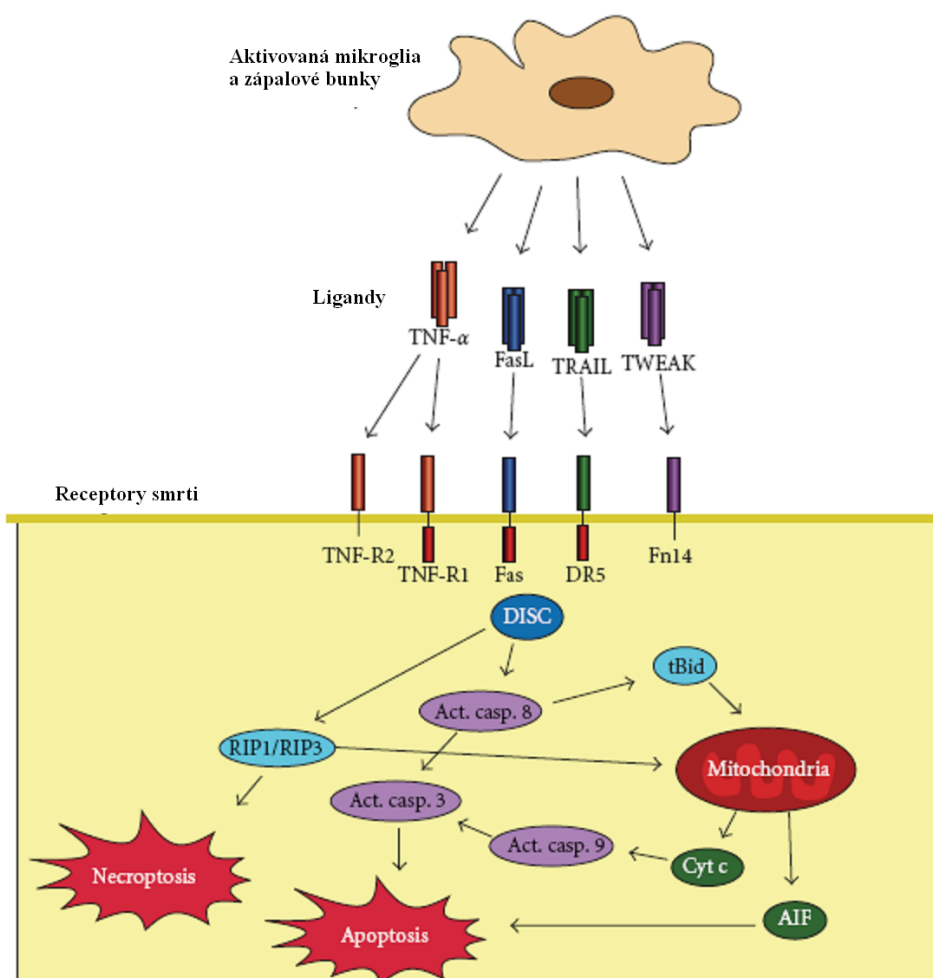


**Obrázok 2** Patomechanizmus sekundárneho poškodenia mozgu. Energetický kolaps bunky kulminuje v Bax – závislom rozpade membrány mitochondrií, ktorý vedie k smrti nervovej bunky (voľne podľa Thornton et al., 2012).

Aktivácia bunkových receptorov smrti (angl. *death receptors*) za účasti širokého spektra inhibítorov kaspáz vedie k nedávno popísanému mechanizmu bunkovej smrti, ktorý býva označovaný ako **nekroptóza**. Nekroptóza iniciovaná molekulami TNF  $\alpha$ , Fas a TRAIL pokračuje vznikom komplexov dvoch kináz RIP 1 a RIP 3. Tieto enzymatické komplexy

vyvolávajú v mitochondriách vznik voľných radikálov kyslíka a spôsobujú tým definitívny kolaps energetického metabolizmu mitochondrie.

Pri vonkajšej ceste aktivácie apoptózy (intrapartálna asfyxia) dochádza v mozgu k aktivácii mastocytov, mikroglie, k produkcii voľných radikálov kyslíka, uvoľneniu agonistov excitačných aminokyselín, prozápalových cytokínov (IL-1, IL-18, TNF  $\alpha$ ), chemokínov a faktorov nekrózy tumorov (TNF  $\alpha$ , TNF  $\beta$ , Fas L, TRAIL a TWEAK). Tie spúšťajú apoptózu na základe tzv. zmiešaného apoptopicko - nekrotického mechanizmu. Vonkajšia cesta apoptózy pokračuje vznikom tzv. *smrť vyvolávajúceho signálneho komplexu* DISC (angl. *death - inducing signalling complex*). Aktivovaný komplex DISC katalyzuje kaskádu dejov vedúcich k spusteniu nekroptózy a apoptózy (Obr. 3). Apoptóza ďalej pokračuje rovnakou cestou ako v prípade vnútornej cesty, kaspáza – závislou alebo nezávislou indukciou bunkovej smrti.



*Obrázok 3* Vonkajšie cesta aktivácie apoptózy. Zápalové bunky vylučujú ligandy tzv. receptorov smrti, ktoré sa viažu na receptory neurónov, oligodendroglie a iných buniek. Tým dochádza k vzniku tzv. *smrť vyvolávajúceho signálneho komplexu* (DISC) a spusteniu apoptotickej alebo nekroptotickej cesty bunkovej smrti (voľne podľa Thornton et al., 2012).

### 3.2 Terciárne poškodenie

Podľa definície ide o poškodenie, ktoré vzniká po primárnom a sekundárnom poškodení, na ktorých sa podieľali zápal / infekcia a hypoxia – ischemia tkaniva. Po vzniku sekundárneho poškodenia však v mozgu naďalej pretrvávajú procesy, ktoré zvyšujú vnímavosť buniek a tkanív na zápal a excitotoxicitu, narušujú maturáciu oligodendrocytov, myelinizáciu axónov a vyvolávajú gliózu.

Prevenencia a liečba terciárneho poškodenia zahŕňa stratégie, ktorých cieľom je **predĺženie terapeutického okna** po asfyktickom inzulte. Liečba býva zacielená na ovplyvnenie dlhodobých procesov akými sú chronický zápal a funkčná plasticita mozgu. K intervenciám predlžujúcim terapeutické okno patrí napr. hypotermia. Jej účinok možno pozorovať u donosených novorodencov s neonatálnou encefalopatiou, ak sa s ňou začne do 6 hodín od pôsobenia inzultu. Takýto časový interval je však pomerne krátky na to, aby metódu bolo možné použiť u všetkých tých novorodencov, ktorí z nej môžu mať benefit.

V experimentoch boli overované možnosti predĺženia terapeutického okna na aplikáciu hypotermie podávaním antiepileptík (topiramát) a fenobarbitalu. Alternatívnym postupom je včasná, krátkotrvajúca, hypotermia, ktorá môže zasa predĺžiť terapeutické okno na podanie medikamentóznej liečby. K látkam s potvrdeným neuroprotektívnym účinkom patrí napr. *fruktóza-1,6-bisfosfát*. Jej podanie býva zvyčajne účinné do 8 hodín od inzultu, no s použitím včasnej hypotermie sa terapeutické okno predĺži až na 24 hodín.

### 3.3 Regenerácia mozgu

#### 3.3.1 Úloha mikrogliie

Aj aktivovaná mikrogliia môžu v CNS vykazovať podporný vplyv na neurogenézu, proliferáciu progenitorových buniek, prežívanie, migráciu a diferenciáciu neurocytov. Fenotyp mikrogliie sa tak líši v závislosti od okolností, za ktorých dochádza k jej aktivácii. Tým dochádza buď ku vzniku **prozápalovo aktívnych** (typ M1 mikrogliie), alebo **protizápalovo - reparatívno pôsobiacich** makrofágov (typ M2 mikrogliie). Podľa súčasných poznatkov sa tak mikrogliia v CNS môže vyskytovať v 3 rozličných stavoch aktivácie: 1) *klasická aktivácia* (tkanivová obrana, prozápalový fenotyp), 2) *alternatívna aktivácia* (reparácia, protizápalový fenotyp, fibróza, obnova extracelulárnej matrix) a 3) *získaná deaktivácia* (imunosupresia, fagocytóza, apoptopické bunky).

V budúcnosti môže terapeutický benefit priniesť farmakologická transformácia mikrogliie do stavu M2. Obídenie M1 formy však môže byť aj kontraproduktívne, ako to dokladujú skúsenosti s fokálnou ischémiou mozgu zvierat. Schodnejšie sa preto javia stratégie zamerané na podporu premeny mikrogliie z fázy M1 na fenotyp M2, čo potvrdil výskum protekcie mozgu zvierat so sklerózou multiplex.

#### 3.3.2 Využitie kmeňových buniek

Prínos tejto modality liečby naznačili experimenty s neurálnymi a mezenchymálnymi kmeňovými bunkami. Ich aplikácia viedla k zmenšeniu rozsahu ischemickej lézie a k zlepšeniu kognitívnych a motorických funkcií. Pozitívny účinok bolo možné pozorovať aj po podaní kmeňových buniek s odstupom niekoľkých dní od asfyktizujúceho infarktu. Pri modeli ischemie v povodí *arteria cerebri media* u ľudí bol efekt znateľný, aj keď boli kmeňové bunky podané s odstupom 30 dní od infarktu. Účinok liečby bol posudzovaný na základe hodnotenia neurobehaviorálneho skóre. Naznačuje to možný prínos aplikácie kmeňových buniek **pri prevencii terciárnej fázy poškodenia mozgu**.

Terapeutický potenciál neurálnych kmeňových buniek pri akútnom asfyktickom poškodení mozgu novorodenca bol overovaný aj na excitotoxickom modeli poškodenia

mozgu u hlodavcov. Včasná (do 4 hod) aj neskorá (po 72 hod) implantácia kmeňových buniek viedla k významnému zmenšeniu rozsahu ischemickej lézie. Ďalšiu diferenciáciu kmeňových buniek je možné ovplyvniť predimplantačnou *in vitro* modifikáciou. V súčasnosti nie je známe, či pozitívny efekt regenerácie nastáva vďaka prítomnosti kmeňových buniek, alebo faktorom, ktoré tieto bunky uvoľňujú do svojho okolia. Časť štúdií naznačila aj možnosť funkčnej integrácie transplantovaných kmeňových buniek do tkaniva, iné štúdie zasa potvrdili lokálne zvýšenú produkciu neurotrofných faktorov, po ktorej nasledoval zánik injektovaných kmeňových buniek. Problémom imunologickej tolerancie pri takýchto transplantáciách je možné predchádzať podávaním **autológnych mezenchymálnych kmeňových buniek**, alebo **kmeňových buniek získaných z pupočníkovej krvi**.

Alternatívou transplantácie je stimulácia produkcie a rastu **endogénnych neuronálnych kmeňových buniek**. Bolo zistené, že po akútnom poškodení mozgu dochádza k ich zvýšenej akumulácii v subventrikulárnej zóne mozgu. Črtajú sa tak viaceré perspektívy liečby pomocou stimulácie fyziologických endogénnych reparačných procesov. Inou variantou tejto stratégie je preprogramovanie rastu bunkových línií z astroglie na oligodendrocyty a neuróny. Problémom liečby pomocou kmeňových buniek však stále zostáva teoretické riziko indukcie zhubných nádorových ochorení.

### 3.3.3 Farmakologické ovplyvnenie regenerácie

Sľubnú stratégiu časovo oddialenej intervencie, zameranej na zlepšenie dlhodobých neurologických a kognitívnych funkcií, predstavuje **stimulácia funkčnej plasticity mozgu**. Dnešné poznatky o celulárnych a molekulárnych mechanizmoch fungujúcich na pozadí plasticity mozgu, uplatňujúcej sa po poškodení mozgu, sú stále limitované. Na týchto dejoch sa zúčastňuje veľké množstvo rozličných rastových faktorov, ako napríklad *mozgový neurotrofný faktor* (BDNF), *nervový rastový faktor* (NGF), *inzulínu podobný rastový faktor 1* (IGF-1), *erytropoetín* (EPO) a *vazoaktívny intestinálny peptid* (VIP). Tieto faktory pôsobia inhibične na spustenie programovanej neuronálnej bunkovej smrti. Na plasticite mozgu sa podieľajú tým, že stimulujú proliferáciu neuroblastov, rast axónov, stabilizujú synapsy a podporujú synaptogézu.

Medzi látky ovplyvňujúce plasticitu mozgu po excitotoxickom poškodení bielej hmoty novorodencov patrí aj *melatonín*, ktorý podporuje reparačné procesy v zmysle obnovy

axónov. Animálne behaviorálne štúdie naznačujú, že táto látka zlepšuje schopnosť sa učiť, čo bolo sledované na plodoch oviec. Podanie *melatonínu* je podľa súčasných poznatkov bezpečné, a tak v súčasnosti prebiehajú aj klinické štúdie, ktoré testujú jeho neuroprotektívny účinok u predčasne narodených detí s vysokým rizikom vzniku mozgového poškodenia a neurologického handikepu. Neuroprotektívne účinky je možné pozorovať aj pri podávaní EPO u donosených novorodencov s neonatálnou encefalopatiou. Hoci presný mechanizmus ochrany mozgu tu nie je známy, súvislosť časovania intervencie hovorí v prospech pôsobenia EPO na plasticitu poškodeného mozgu. Nemožno však vylúčiť aj priamy vplyv EPO na oddialenie programovanej neuronálnej bunkovej smrti.

## 4 Rizikové faktory

Z historického hľadiska nesprávne predpoklady o tom, že všetky prípady neonatálnej encefalopatie sú výsledkom intrapartálnej asfyxie zastavili výskum ostatných príčin neonatálnej encefalopatie, najmä tých, ktoré sa objavili pred nástupom pôrodnej činnosti. Tieto predpoklady tak zúžili spektrum výberových kritérií pre jedincov vo výskume. Sledované vzorky tak boli malé, nereprezentatívne a nepredstavovali všetkých jedincov poskytnutých neonatálnou encefalopatiou. V typických prípadoch štúdie neobsahovali ani skupiny zdravých jedincov na porovnanie, čo neumožňovalo stanoviť, či prenatálne charakteristiky sledovanej skupiny boli v niečom odlišné od skupiny normálnych detí. Výsledkom bolo, že podobné štúdie generovali dáta, ktoré neposkytovali úplný obraz o faktoroch podieľajúcich sa na vzniku neonatálnej encefalopatie.

Preklenúť tieto problémy mali pomôcť štúdie typu prípad – kontrola u všetkých termínových novorodencov ( $> 37$ . týždeň tehotnosti, resp. pôrodná hmotnosť  $> 2500$  g), ktoré prebiehali v Perthe, západná Austrália (1993 až 1995). Štúdie sledovali výskyt stredne ťažkej a ťažkej neonatálnej encefalopatie rozpoznanej v priebehu prvého týždňa života novorodencov. Neonatálna encefalopatia tu bola definovaná širšie na základe výskytu porúch vedomia tonusu a reflexov porúch kŕmenia dýchania alebo krčov a nepredpokladala intrapartálnu etiológiu. Kontroly boli náhodne vybrané zo skupiny v termíne narodených plodov bez encefalopatie, z tej istej populácie. Multivariačná analýza umožnila posúdiť úlohu predkoncepčných, antepartálnych a intrapartálnych faktorov. Najvýznamnejším antepartálnym rizikovým faktorom pre vznik neonatálnej encefalopatie bola fetálna rastová retardácia. Pochopiteľne príčin rastovej retardácie je viacero a každá z nich sa líši v potenciáli spôsobiť alebo predisponovať plod na vznik neonatálnej encefalopatie. Riziko neonatálnej encefalopatie rástlo s pokračujúcim týždňom tehotnosti po 39. týždni. Ako rizikové faktory boli odhalené viaceré sociodemografické charakteristiky týkajúce sa veku matky, jej zamestnania, typu zdravotného poistenia, rodinnej anamnézy či potreby liečby sterility. Významný vzťah bol potvrdený aj voči krčovým stavom u tehotnej, k poruchám jej štítnej žľazy, krvácaniu v tehotnosti, výskytu rodinných vývojových chýb, pozitívnym markerom prenatálnej a perinatálnej infekcie, čo v konečnom dôsledku podporilo myšlienku mnohopočetnej kauzálnosti neonatálnej encefalopatie a mozgovej obrny. Snáď najvýznamnejším zistením bolo, že až 70 % prípadov neonatálnej encefalopatie pravdepodobne súviselo s udalosťami, ktoré sa vyskytli pred nástupom pôrodnej činnosti.



Novorodenci s encefalopatiou mali častejšie abnormálny predpôrodný priebeh v porovnaní s kontrolou a ako sa ukázalo, intrapartálna hypoxia bola len veľmi zriedkavo jedinou príčinou neonatálnej encefalopatie.

Odhad maximálneho možného podielu intrapartálnej hypoxie na neonatálnej encefalopatii bol urobený za použitia nasledujúcich kritérií (nešpecifické kritériá s vysokou falošnou pozitívnou prediktívnou hodnotou) : abnormálny intrapartálny CTG záznam, resp. abnormálne FHR pri auskultácii, mekónium v plodovej vode, apgarovej skóre v prvej minúte menej ako 3 a apgarovej skóre v piatej minúte menej 7. Týmto kritériám zodpovedalo 19 % zo sledovaných prípadov a 0,5 % kontrol. Ďalších 10 % tieto kritériá nespĺňalo, alebo nemali zaznamenané apgarovej skóre, ale vyskytla sa u nich významná intrapartálna udalosť, ktorá mohla byť spojená s hypoxiou (naliehanie zadočkom plodu, dystokia ramienok). Aj pri použití týchto nepresných markerov pre definíciu intrapartálnej fetálnej hypoxie, bolo možné urobiť nasledujúce konštatovanie pre všetky prípady neonatálnej encefalopatie :

- 69 % z nich malo len antepartálne rizikové faktory
- u 25 % sa vyskytli spoločne antepartálne rizikové faktory a dôkazy o intrapartálnej hypoxii
- 4 % malo dôkazy o intrapartálnej hypoxii bez potvrdenia predkoncepčných alebo antepartálnych faktorov
- 2 % nemalo žiaden rozpoznateľný rizikový faktor neonatálnej encefalopatie.

Antepartálne a intrapartálne faktory asociované s neonatálnou encefalopatiou sa môžu uplatniť nezávisle na sebe, alebo antepartálne môžu iniciovať sekvenciu udalostí nasledovanú špecifickými intrapartálnymi dejmi. Rovnako je možné, že nepresné a nepriame markery intrapartálnej hypoxie, ktoré dnes využívame, môžu byť v skutočnosti prvými klinickými prejavmi už prebehnutého poškodenia, ktoré spôsobilo vznik encefalopatie. Na preskúmanie týchto kauzálnych súvislostí je potrebné mať k dispozícii spoľahlivé a ihneď dostupné metódy hodnotenia stavu plodu a rovnako hľadať špecifickejšie markery pre intrapartálne inzulty. S istotou však možno konštatovať, že cesta od intrapartálneho hypoxicko ischemického poškodenia ku vzniku mozgovej obrny musí viesť cez objavenie sa neonatálnej encefalopatie.

*Tabuľka 2* Predkoncepčné rizikové faktory vzniku neonatálnej encefalopatie / mozgovej obrny (podľa Maisonneuve et al., 2011; Badawi et al., 1998)

Rizikový faktor	OR (95% CI)
Vek matky > 35 rokov	6,01 (1,28 – 28,15) 5,58 (2,51 – 12,4) <sup>a</sup>
Sociálne faktory	
Nezamestnanosť	3,60 (1,10 – 11,80)
Žena v domácnosti	2,48 (1,14 – 5,39)
Absencia zdravotného poistenia	3,46 (1,25 – 9,59)
Rodinná záťaž	
Epilepsia	2,55 (1,31 – 4,94)
Neurologické ochorenia	2,73 (1,16 – 6,41)
Liečba neplodnosti	4,43 (1,12 – 17,6)
Smrť predošlého novorodenca	
MO u predošlého dieťaťa	4,08 (1,71 – 9,72) <sup>a</sup>
Skratky: CI = interval spoľahlivosti, MO = mozgová obrna, NE = neonatálna encefalopatia, OR = pomer pravdepodobnosti, <sup>a</sup> = označuje rizikové faktory pre neonatálnu acidózu	

## 4.1 Maternálne rizikové faktory

### 4.1.1 Krvácanie v druhej polovici tehotnosti

Šokové stavy v dôsledku krvácania pri placenta praevia alebo abrupcii placenty vedú k poruchám zásobovania plodu kyslíkom. Krvácanie v treťom trimestri však len zriedka vedie k vzniku neonatálnej hypoxicko – ischemickej encefalopatie. Významnejší vzťah bol pozorovaný medzi neuronálnu nekrózou gliózou a nekrózou bielej hmoty a histologicky verifikovanou abrupciou placenty. V minulosti viacerými štúdiami popísaný súvis krvácania u tehotnej a mozgovej obrny častokrát nehodnotil vplyv ďalších premenných, ako napr. vplyv nízkej pôrodnej hmotnosti. Revízia výsledkov štúdií s kontrolou pre rastovú retardáciu potvrdila tento súvis len u tehotnosti v termíne.

Nejednoznačné sú aj závery vo vzťahu krvácania v treťom trimestri s neonatálnou encefalopatiou. Prospektívna americká štúdia na kohorte 42 704 tehotných ukázala, že placenta praevia je rizikovým faktorom pre vznik mozgovej obrny u detí s pôrodnou hmotnosťou nad 2500 g (OR 6; 95 % CI 1,9 až 18,8). Abrupcia placenty v tejto štúdii bola spojená so zvýšeným rizikom úmrtia dieťaťa v priebehu prvého roka jeho života, avšak nezvyšovala riziko vzniku mozgovej obrny. V tejto štúdii však neboli zohľadnené ďalšie materské a tehotenské faktory, ktoré by mohli prispievať k výskytu placenta praevia alebo abrupcii placenty. Iná dánska štúdia, ktorá posudzovala vzťah medzi treťotrimestrálnym krvácaním u matky a hypoxicko – ischemickej encefalopatie u predčasne narodených detí nepotvrdila súvis medzi placenta praevia a abrupciou placenty vo vzťahu k vzniku mozgovej obrny (OR 0,26, resp. 0,97; 95 % CI 0,1 až 1,1 resp. 0,61 až 1,55). Odhad rizika vzniku mozgovej obrny pri týchto stavoch matky ostáva problematický a často aj nepresný. Navyše abrupcia placenty zvyčajne nevzniká de novo, ale býva asociovaná s už existujúcim ochorením tehotnej, akým je napr. hypertenzia, koagulopatia, drogové závislosti, nadmerná distenzia steny maternice alebo infekcia. Intervencia v priebehu pôrodu tak nemôže zvrátiť chorobné skryté príčiny krvácania alebo predošlé udalosti, ktoré mohli byť príčinou poškodenia plodu.

#### **4.1.2 Trauma v tehotnosti**

Jedinou publikovanou systematickou analýzou materskej traumy a mozgovej obrny je populačne založená štúdia zo západnej Austrálie, ktorá zahrnula celkovo 286 745 pôrodov a 770 prípadov mozgovej obrny. Dva z týchto prípadov sa vyskytli u matiek, ktoré utrpeli traumou počas tehotnosti. Nebol tak potvrdený signifikantný vzťah medzi traumou a neonatálnou hypoxicko – ischemickou encefalopatiou (RR 1,4; 95 % CI 0,3 až 5,8). Materská trauma ako príčina neonatálnej HIE je extrémne raritná.

#### **4.1.3 Zápalové a infekčné ochorenia**

Výskyt mozgovej obrny je 8 - násobne vyšší u detí narodených predčasne alebo s nízkou pôrodnou hmotnosťou (do 2500 g) v porovnaní s termínovými novorodencami. Termínoví novorodenci však predstavujú viac ako polovicu detí s mozgovou obrnou. Medzi

časté príčiny predčasného pôrodu a nízkej pôrodnej hmotnosti patria zápal a trombóza / trombofília. Tieto bývajú aj častou príčinou poškodenia periventrikulárnej bielej hmoty a následne mozgovej obrny.

Bolo preukázané, že intrauterinná expozícia plodu infekcii je spojená s výskytom mozgovej obrny detí narodených v termíne alebo tesne pred ním či po ňom. Súčasne, že ide pravdepodobne o jednu z najčastejších predpokladov nízkeho Apgarovej skóre a porúch adaptácie novorodenca. Dôkazy o vzťahu infekcie k mozgovej obrne sú nasledovné:

- Materálna a placentárna infekcia sú spojené s hypotenziou a kŕčmi novorodencov, zvýšenou potrebou ich intubácie, výskytom syndrómu aspirácie mekónia, multiorgánovým postihnutím, chorioamnionitídou, infekciou v plodovej vode, predčasným pôrodom a klinickou diagnózou HIE alebo neonatálnej encefalopatie. Obe bývajú spojené aj s vnútrokomorovým krvácaním, poškodením bielej hmoty, periventrikulárnou leukomaláciou, bronchopulmonárnou displáziou a mozgovou obrnou plodov a novorodencov.
- Feto-neonatálna zápalová odpoveď je porovnateľná so systémovou zápalovou odpoveďou popisovanou u dospelých a pravdepodobne vedie cez generalizované poškodenie endotelu.
- Na základe hypotéz vedie intrauterinná infekcia k fetálnej nadprodukcii cytokínov, spôsobujúcich celú poškodenie fetálneho mozgu. Štúdie preukázali zvýšené hladiny zápalových cytokínov v amniálnej tekutine u plodov s léziami bielej hmoty a potvrdili aj zvýšenú expresiu týchto cytokínov v mozgoch detí s periventrikulárnou leukomaláciou.
- Chorioamnionitída u detí s veľmi nízkou pôrodnou hmotnosťou je spojená s výskytom periventrikulárnej leukomalácie. Relatívne riziko vzniku mozgovej obrny u predčasne narodených detí s klinickou chorioamnionitídou bolo 1,9 (95 % CI 1,4 až 2,5). U detí narodených v termíne bolo RR 4,7 (95 % CI 1,3 až 16,2).
- Plody vystavené infekcii in utero, u ktorých sa vyskytla potenciálne asfiktizujúca pôrodnická udalosť mali podstatne vyššie riziko pre vznik mozgovej obrny ako tie plody, ktoré mali len jeden, prípadne žiadny rizikový faktor.

Posledných 20 rokov výskumu v tejto oblasti prinieslo poznatky o niekoľkých biologických cestách poškodenia fetálneho mozgu, v dôsledku intrauterinnej infekcie

a zápalu. Tieto patobiologické cesty poukazujú na komplexný vzťah medzi maternálnou a perinatálnou infekciou, mozgovou obrnou a ďalšími úzko súvisiacimi komplikáciami. Pri hľadaní bližšieho súvisu boli koncipované tri nové hypotézy, dávajúce do súvisu infekciu/zápal a perinatálne poškodenie mozgu :

1/ zápalové odpovede u plodu aj matky na vzostupnú alebo hematogénnu intrauterinnú infekciu sú sprostredkované geneticky riadeným zápalovým procesom oboch jedincov,

2/ intrauterinná infekcia môže tehotnosť predchádzať alebo vzniká na jej začiatku. Endometriálna alebo deciduálna infekcia môže pretrvávať klinicky nepoznaná, a dokonca môže perzistovať z jednej tehotnosti do druhej.

3/ výsledkom infekcií a zápalových pochodov v materskom a fetálnom kompartmente môže byť nielen vznik abscesu, celulitídy, trombózy, embolizácie, ischemie a infarktu, ale aj bunkového poškodenia v dôsledku pôsobenia reaktívnych kyslíkových radikálov a ďalších škodlivých molekúl, zmeny imunitného rozpoznávania a apoptóza alebo tzv. programovaná bunková smrť. Rovnako je pravdepodobné, že aj neinfekčné príčiny zápalu, ako napr. imunitné poruchy medzi plodom a matkou, môžu zohrávať významnú úlohu v prognóze plodu. Takéto mozog poškodzujúce mechanizmy môžu pretrvávať a viesť k poškodeniu aj keď boli pôvodné procesy zastavené alebo korigované.

#### **4.1.3.1 Infekcia a predčasný pôrod**

Infekcia je najčastejšou príčinou predčasného pôrodu. Viaceré štúdie potvrdili zvýšené hladiny fetálnych cytokínov stanovených v plodovej vode a pupočníkovej krvi v spojitosti s predčasným pôrodom, alebo predčasným prasknutím plodových obalov a pozitívnou kultiváciou plodovej vody. Jedna zo štúdií zistila zvýšené hladiny interleukínu 6. Mikroorganizmy vstupujú do horných pôrodných ciest predovšetkým ascendentne cez krčok, menej často hematogénne od matky. Najčastejšie zachytávaný mikroorganizmus súvisí s tzv. bakteriálnou vaginózou (anaeróby, mykoplazmy a *Gardnerella vaginalis*) a endogénnou vaginálnou mikrofloreou s variabilnou virulentnosťou. Liečba týchto infekcií antenatálne však nie je prevenciou predčasného pôrodu, či ruptúry plodových obalov.

#### **4.1.3.2 Infekcia pri pôrode v termíne**

Výskum preukázal súvislosť medzi sonograficky verifikovanou periventrikulárnou leukomaláciou a markermi intrauterinnej infekcie, vrátane klinickej chorioamnionitídy, zvýšených hladín CRP a záchytnom mikroorganizmov z placent. Potvrdený bol aj vzťah medzi mozgovou obrnou a zvýšenou hladinou neonatálnych cytokínov v krvi a neonatálnou trombofiliou. Postihnutí jedinci mali signifikantne zvýšené hladiny prozápalových cytokínov (IL – 1, TNF – alfa). Tieto faktory boli vyššie u detí matiek s klinicky zachytenou perinatálnou infekciou, detí so spastickou diplégiou, ako aj detí s päť minútovým Apgarovej skóre menej ako 6. Citlivým markerom mozgovej obrny boli aj zvýšené hladiny IL-9 a IL-11. Až u 65 % detí s mozgovou obrnou neznámej príčiny bola potvrdená niektorá z foriem trombofilie. U všetkých z nich boli namerané zvýšené hladiny prozápalových cytokínov. Tieto zistenia naznačujú, že trombofilia je spojená s aktiváciou zápalu u detí, u ktorých sa neskôr vyvinie mozgová obrna. Platí to aj naopak, že v prípade trombofilie zisťujeme zvýšené markery zápalu.

#### **4.1.3.3 Chorioamnionitída**

Súvis medzi klinickou a histologickou chorioamnionitídou a léziami bielej hmoty, echolucenciou a periventrikulárnou leukomaláciou je pomerne komplexný a doposiaľ nie plne poznaný. Popísaný bol vzťah medzi chorioamnionitídou a periventrikulárnou leukomaláciou u tehotných s nálezom bakteriálnej vaginózy. Početné štúdie potvrdili zvýšené riziko mozgovej obrny v prípade klinického potvrdenia chorioamnionitídy u predčasných pôrodov a novorodencov s nízkou pôrodnou hmotnosťou (< 2500 g).

#### **4.1.3.4 Bakteriálna infekcia**

Bežné aeróbne bakteriálne patogény môžu viesť k vzniku ochorenia u plodu alebo novorodenca vrátane postihnutia centrálného nervového systému. Letálne môžu skončiť tak infekcie spôsobené jediným izolovaným patogénom ako aj ich vzájomnou kombináciou. Medzi najčastejšie uvádzané mikroorganizmy patria: streptokoky skupiny B, črevné baktérie vrátane E. coli, klebsiella, proteus, haemophilus, a menej často streptokoky skupiny A,

straphylococcus aureus, ako aj *Listeria monocytogenes* a niektoré druhy *Salmonelly*. Tieto môžu spôsobovať septické stavy u plodu a novorodenca, ktoré vedú k vzniku meningitídy, meningoencefalitídy a vaskulitídy. Anaeróbne baktérie a genitálne mykoplazmy sú často izolované z plodovej vody v prípadoch klinickej chorioamnionitídy, no menej často bývajú izolované z krvi novorodenca, alebo mozgovomiešneho moku. Medzi významných pôvodcov mozgovej obrny môžu patriť aj koaguláza-negatívne stafylokoky.

Podobne ako u septických stavov dospelých systémová zápalová odpoveď zahŕňa celý komplex reakcií, ktorých sa zúčastňujú cytokíny, chemokíny, koagulačné faktory, kinázy, a množstvo ďalších molekúl, ktorých význam spočíva v determinácii konečného prežitia organizmu a možných následkoch infekcie. Systémová tak aj miestna zápalová reakcia môžu spôsobiť priamu bunkovú smrť (nekróza) ako aj spustiť proces programovanej bunkovej smrti (apoptóza). Apoptóza ako aj zmeny bunkovej antigenicity a imunitná odpoveď hostiteľa môžu naštartovať poškodenie mozgu a ďalších orgánov. Lokálne sekundárne poškodenie pôsobením reaktívnych kyslíkových radikálov a proteolytických enzýmov uvoľňovaných počas fagocytózy môže umocňovať bunkové poškodenie po zvládnutí pôvodnej infekcie.

#### **4.1.3.5 Vírusové infekcie a parazitárne ochorenia**

Tieto infekcie sú v tehotnosti pomerne zriedkavé a spravidla s geograficky limitovaným výskytom. Kongenitálna nebakteriálna infekcia býva ako príčina mozgovej obrny uvádzaná v šiestich z 84 prípadov. Medzi najčastejšie vertikálne prenosné infekcie spôsobujúce poškodenie mozgu patria infekcie CMV, enterovírusmi, ľudskými herpes vírusmi 1 a 2, varicella – zoster vírus, rubeola, toxoplazmozis a kongenitálna malária.

#### **4.1.4 Trombóza a koagulopatia**

Prítomnosť porúch koagulácie u matky, ako napr. deficit antitrombínu III, abnormalít proteínov C a S a mutácia faktoru V leiden, bývajú spojené s výskytom mozgovej obrny u detí. Analýza placentárnej patológie poukázala na vzťah medzi rôznymi druhmi placentárnych trombotických lézií, mŕtvorodenosťou, orgánovou trombózou a včasným novorodeneckým úmrtím. Za významnú príčinu letálnej alebo symptomatickej trombózy či

mozgovej obrny, sú považované koagulopatie existujúce tak u matky ako aj plodu. Tieto poruchy môžu prechádzať do plodu transplacentárne, prípadne sa u plodu manifestuje vrodená porucha koagulácie. Súvisiace poškodenia mozgu spadajú do jednej z nasledujúcich troch kategórií :

- 1) krvácanie do germinálnej matrix/intraventrikulárna hemorágia spojené s funisitídou
- 2) glióza/nekróza bielej hmoty spojené s placentárnou insuficienciou, komplikáciami pupočníka, staršími placentárnymi infarktmi a aspiráciou mekónia
- 3) neuronálna nekróza spojená s trombózou povrchových ciev a infarktom / abrupciou.

Štúdia Nelsona a spol. z roku 1999 potvrdila, že tak intrauterinná infekcia ako aj poruchy koagulácie patria medzi rizikové faktory spastickej formy mozgovej obrny u detí narodených okolo termínu. Títo autori takisto spozorovali, že nízke apgarovej skóre, potreba resuscitácie a kŕčové stavy u novorodencov boli nešpecifické indikátory perinatálnej a neonatálnej morbidity a neboli ani senzitívne pre záchyt týchto ochorení.

V súčasnosti už existuje dostatok dôkazov o tom, že maternálne aj fetálne trombofilné stavy môžu viesť k poškodeniu vyvíjajúceho sa zárodka a plodu. Protilátky tehotnej proti koagulačným faktorom, fosfolipidom a ďalším maternálnym a fetálnym antigénom môžu aktívne i pasívne prechádzať cez placentárnu bariéru. Dobre popísaná bola súvislosť medzi prítomnosťou antikardiolitínových protilátok u tehotnej a nereaktívnym stavom plodu, či fetálnymi stratami u žien so systémovým lupus erithematosus. Popísaný bol aj placentárny korelát (fetálny kompartment) materského lupusu a syndrómu antifosfolipidových protilátok (trombóza, infarkty).

V literatúre nachádzame aj dôkazy o priamej genetickej predispozícii plodu trombóze a mozgovej obrne. Boli popísané prípady mozgovej obrny u detí s heterozygotných premutáciou faktora V leiden. U jedného z nich bola popísaná rozsiahla placentárna trombóza a všetkých sa peripartálne vyskytla ischemicko-hemoragická príhoda. Zistená bola aj štatistická súvislosť medzi nosičstvom tejto mutácie a rizikom intrapartálnej smrti, placentárnymi infarktmi, nízkou pôrodnou hmotnosťou, fetálnou tiesňou, respiračnými problémami, neonatálnymi kŕčmi a diagnózou pôrodnej asfixie. Zobrazovacie vyšetrovacie metódy umožnili potvrdiť prítomnosť cerebrálnych infarktov a intraventrikulárnych hemorágií.



#### **4.1.5 Autoimunitné ochorenia**

Údaje o vzťahu autoimunity a mozgovej obrny sú raritné. Neexistujú žiadne štúdie, ktoré by adekvátne ohodnotili spomínanú asociáciu.

#### **4.1.6 Ochorenia štítnej žľazy**

Pozorovacie štúdie potvrdili súvis medzi prechodným nedostatkom hormónov štítnej žľazy a poruchami neurologického vývoja u predčasne narodených detí. Jednoznačne bola preukázaná súvislosť medzi ťažkou dysfunkciou žľazy u tehotnej a abnormálnym neurologickým vývojom plodu. Iná retrospektívna kohortná štúdia našla súvislosť medzi ochorením štítnej žľazy vo všeobecnosti a neonatálnou encefalopatiou. Nejestvujú však dôkazy v priamom súvisе maternálnej thyreopatie a mozgovej obrny.

#### **4.1.7 Epilepsia**

Už v minulosti bol vyslovený predpoklad súvisu epilepsie u tehotnej so zvýšeným rizikom pre vznik mozgovej obrny u jej detí. Podobne aj prítomnosť mentálnej retardácie u matky, ktorá by mohla zvyšovať výskyt mozgovej obrny u potomstva. Takúto asociáciu potvrdila univariačná analýza rizík mozgovej obrny v NCPP projekte, ktorý ako rizikové faktory potvrdil mentálnu retardáciu matky a výskyt kŕčovných stavov. V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje, ktoré by podporovali súvislosť antiepileptickej liečby so vznikom mozgovej obrny u detí. Predpokladá sa tak, že ide skôr o štatistickú asociáciu ako priamy kauzálny vzťah.

#### **4.1.8 Vplyvy prostredia, chemikálie, alkohol a iné závislosti**

##### **4.1.8.1 Faktory prostredia**

Problematiku študovalo len pomerne málo štúdií. Jedným z najlepšie preskúmaných enviromentálnych toxínov bola metylortuť, v prípade ktorej bolo preukázané, že poškodzuje

vývoj fetálneho mozgu a spôsobuje cerebrálnu artrofiu, mozgovú obrnu, mentálnu retardáciu, spasticitu, kŕče a slepotu. Naproti tomu, nebol popísaný nárast teratogenicity, alebo nepriaznivého vplyvu na tehotnosť v prípade používania metallickej ortuti v zubnom lekárstve.

Olovo bolo považované za potenciálny teratogén a niektoré štúdie ho spájali s poklesom IQ a mentálnou retardáciou. Dve veľké štúdie však nezistili nárast výskytu závažných rodinných chýb u novorodencov so zvýšenými hladinami olova v pupočníkovej krvi. Dnes nepoznáme hodnotu hladiny ani dĺžku trvania expozície olova, ktorá by mohla viesť k vzniku neurologického poškodenia alebo mozgovej obrne.

Vzťah medzi maternálnou hypertenziou (napr. vírivé vane, sauny) a nepriaznivým neurologickým vývojom plodu nie je dnes známy. V literatúre je však popísaná súvislosť medzi zvýšenou telesnou teplotou tehotnej a vznikom rásťštepov nervovej trubice plodu.

#### **4.1.8.2 Chemikálie**

Vedecké údaje nepodporujú súvislosť medzi poruchami vývoja mozgu plodu a pracovnou expozíciou tehotnej voči organickým rozpúšťadlám (maliarky, pracovníčky benzínových staníc). Všeobecnými chemikáliami (kaderničky, pracovníčky čistiarňí) alebo rôznymi pesticídmi (s výnimkou metylortute).

#### **4.1.8.3 Alkohol a iné závislosti**

Nepriaznivý vplyv užívania alkoholu tehotnou je dlhodobo známy. Tzv. fetálny alkoholový syndróm zahŕňa rastovú retardáciu plodu, kraniofaciálne anomálie a neurologickú disfunkciu. Po prvýkrát bol syndróm popísaný v roku 1973. Trpí ním asi 4 % detí matiek alkoholičiek. Vplyv sporadického pitia alebo malého množstva alkoholu nie je poznaný, rovnako nie je známe „bezpečné“ množstvo alkoholu, ktoré môže tehotná konzumovať. Môžeme však konštatovať, že stredne ťažký až ťažký alkoholizmus vedie k neurologickej dysfunkcii, poruchám správania a poruchám kognitívnych funkcií novorodenca. V konečnom dôsledku je alkoholizmus u tehotných vedúcou, ale preventabilnou, príčinou porúch neurologického vývoja plodu.

Menej poznatkov a skúseností sa týka expozície tehotnej kokaínu. V odbornej literatúre však existuje množstvo správ podporujúcich tento súvis. Možný vplyv ďalších substancií, ako napr. metanfetamínu a marihuany nie je známy.

## **4.2 Fetálne rizikové faktory**

### **4.2.1 Viacplodová tehotnosť**

Vzťah medzi viacplodovou tehotnosťou a mozgovou obrnou popisoval už v roku 1897 Sigmund Freud, ktorý písal, že pôrod dvojčiat bol častejšou príčinou spastickej diplégie, než pôrodná asfyxia či predčasný pôrod. Túto skutočnosť neskôr potvrdilo viacero štúdií sledujúcich etiológiu mozgovej obrny. Prevalencia mozgovej obrny pri viacplodovej tehotnosti sa pohybuje v rozmedzí 5,4 až 10,8 %. Na tejto incidencii sa zhoduje väčšina doteraz publikovaných štúdií a to bez vplyvu regionálnych rozdielov, štandardov starostlivosti, či vplyvu typu populácie. Najčastejšie uvádzaná incidencia mozgovej obrny u dvojčiat je 7 na 1000 detí. V ďalšej štúdií, kde bola prevalencia uvádzaná na počet tehotností, a nie na počet živo narodených, bola prevalencia mozgovej obrny 13,2 na 1000 tehotností u dvojčiat a 75,9 na 1000 tehotností u trojčiat. Ďalšia štúdia uvádza, že frekvencia postihnutia aspoň jedného dieťaťa mozgovou obrnou je v prípade dvojčiat 15 z 1000 tehotností, 80 z 1000 u trojčiat a 429 z 1000 v prípade štvorčiat. Riziko rástlo s nízkou pôrodnou hmotnosťou, poradím pri narodení a jednovaječnosťou.

#### **4.2.1.1 Predčasný pôrod**

Prevalencia mozgovej obrny pri viacplodovej tehotnosti rastie s nižšou pôrodnou hmotnosťou plodov. V prípade detí s veľmi nízkou pôrodnou hmotnosťou (do 1500g) nie je rozdiel vo frekvencii mozgovej obrny medzi jednoplodovou a viacplodovou tehotnosťou, kde sa výrazne uplatňuje vplyv prematurity. Ako nezávislý rizikový faktor pre mozgovú obrnu sa viacplodová tehotnosť uplatňuje až pri vyšších pôrodných hmotnostiach a gestačnom veku. Relatívne riziko obrny je u dvojčiat s pôrodnou hmotnosťou nad 2500g približne 3 - 3,8 – násobne vyššie v porovnaní s jednoplodovou tehotnosťou.

#### 4.2.1.2 *Zygocita a chorioncita*

Monochoriálna tehotnosť je výraznejšie asociovaná s rizikom neurologického postihnutia a mozgovej obrny ako bichoriálna tehotnosť (OR 6; 95 % CI, 1,7 - 21,3). Prognóza je lepšia v prípade dizygotickej tehotnosti. Riziko neurologického postihnutia sa pri monochoriálnej tehotnosti zvyšuje v prípade odumretia jedného z dvojčiat. Zvýšená incidencia neurologického deficitu u monochoriálnej tehotnosti je spôsobená hlavne existenciou cievnych anastomóz medzi fetoplacentárnymi cirkuláciami, ale jej príčinou môžu byť aj iné faktory ako sú IUGR, komplikácie inzercie pupočníka, predčasný predtermínový odtok plodovej vody (PPROM) a pôrodné poranenia.

Pri pátraní po antenatálnom pôvode neurologického poškodenia novorodenca z viacplodovej gravidity je možné využiť sonografické skriningové vyšetrenie mozgu novorodenca do 3 dní od pôrodu. Ako markery antenatálneho poškodenia slúžia nálezy atrofie mozgu a kavitácií v bielej hmote, ktoré svedčia pre nekrózu bielej hmoty mozgu. Incidencia nekrózy bielej hmoty je častejšia u monochoriálnych v porovnaní s bichoriálnymi dvojčatami (30 vs. 3,3 %;  $p < 0,001$ ). V tejto súvislosti bola popísaná aj častejšia koincidencia nekrózy bielej hmoty mozgu s polyhydramniom, odumretím jedného z plodov, hydropsom plodu a placentárnymi cievnymi anastomózami (najmä veno – venózneho typu).

Po intrauterinnej smrti jedného z dvojčiat v prípade monochoriálnej tehotnosti bývajú u prežívajúceho dvojčaťa popisované viaceré typy patologických lézií. Najčastejšie ide o **renálnu kortikálnu nekrózu a multicystickú encefalomaláciu**. Ich incidencia sa ďalej zvyšuje v prípade IUGR plodu, porúch inzercie pupočníka (marginálna, velamentózna), výraznej rastovej diskrepancii plodov a pri predčasnom pôrode. Typická koincidencia týchto zmien svedčí pre spoločnú patogenézu, ktorej príčinou býva prítomnosť cievnych anastomóz v spoločnej placente. Takéto cievne anastomózy prvýkrát popísal už v roku 1882 Fredereich Schatz. Mechanizmus vzniku poškodenia pri nich môže zahŕňať **feto – fetálnu transfúziu**, ako aj iné poruchy hemodynamiky súvisiace s prítomnosťou cievnych spojok. Štúdie odhalili ako možnú príčinu poškodenia prežívajúceho plodu jeho hemorágiu do mŕtveho dvojčaťa. To vedie k hypotenzii a následne ku tkanivovej hypoxii a infarktom u prežívajúceho plodu.

Príkladom existencie placentárných vaskulárnych anastomóz je tzv. **syndróm fetu - fetálnej transfúzie**, z angl. *twin – to – twin transfusion syndrome (TTTS)*, ktorý môže

komplikovať monochoriálnu tehotnosť dvojčiat. Z pohľadu zlepšenia prognózy tejto závažnej komplikácie boli navrhnuté nasledovné stratégie jej riešenia:

- 1) sériová amnioredukcia,
- 2) laserová koagulácia komunikujúcich anastomóz,
- 3) oklúzia pupočníka jedného z plodov,
- 3) septostómia, t.j. iatrogénna dirupcia membrány medzi plodmi.

Nedávna prehľadová štúdia potvrdila, že laserová koagulácia anastomóz má za následok nižšiu frekvenciu perinatálnych strát v porovnaní s aminoredukciou a septostómiou, a preto je odporúčaná ako primárna intervencia pre všetky štádiá TTTS.

#### **4.2.1.3 Poradie plodov pri pôrode**

Hoci väčšina dostupných údajov neuvádza koreláciu medzi poradím plodov pri pôrode a dlhodobým neurologickým deficitom, v jednej štúdii bolo odsledované, že dvojčá s vyšším výskytom mozgovej obrny sa častejšie rodí ako prvé, a to, ktoré neprežíva ako druhé.

#### **4.2.1.4 Vplyv pohlavia**

Niektorí autori pri viacplodových tehotnostiach popisujú častejší výskyt neurologického deficitu pri plodoch mužského pohlavia. Iné štúdie však potvrdzujú pre obe pohlavia rovnaké riziko neurologického poškodenia.

#### **4.2.1.5 Rastová diskrepancia**

Napriek existencii množstva literárnych údajov o význame sledovania rozdielu hmotností plodov pri viacplodových tehotnostiach, len málo štúdií sledovalo dopad tohto rozdielu na dlhodobý neurologický stav detí. V jednej z prvých štúdií bolo zistené, že ťažší súrodenec má menšiu pravdepodobnosť postihnutia mozgovou obrnou. Naopak, v švédskej

štúdiu, zahrňujúcej 5382 dvojčiat, mali ťažší súrodenci významne vyššiu incidenciu mozgovej obrny (RR 2,6; 95 % CI, 1,4 - 4,8). Hoci teda zvyčajne platí, že menšie z dvojčiat býva častejšie ohrozené, malá časť odbornej literatúry tvrdí pravý opak.

#### 4.2.1.6 Intrauterinná smrť jedného z plodov

Viacere pozorovania z minulosti potvrdili, že mozgová obrna sa vyskytuje častejšie, ak jedno z dvojčiat je mŕtvorodené, resp. umiera krátko po pôrode. V prípade odumretie jedného z plodov *in utero*, je frekvencia mentálnej retardácie u druhého dvojčaťa 40 % a neonatálnych kŕčov 20 %. Iné údaje potvrdzujú 4 až 15 – násobne zvýšenie rizika vzniku mozgovej obrny v prípade, že jeden z plodov odumrie *in utero*. Výskyt mozgovej obrny a mentálnej retardácie narastá v prípade monozygotných dvojčiat. Prevalencia mozgovej obrny u dvojčiat s rovnakým pohlavím je 106 prípadov na 1000 novorodencov (95 % CI, 70 - 150), v prípade rozdielnych pohlaví len 29 na 1000 novorodencov (95 % CI, 6 - 83).

Manažment väčšiny prípadov odumretia plodu pri viacplodovej tehotnosti je v súčasnosti vyčkávací. V literatúre je popísaných viacero prípadov neurologického poškodenia prežívajúceho novorodenca, hoci bol urgentný cisársky rez vykonaný v ten istý deň, v ktorom došlo k odumretiu jedného z dvojčiat. Ani intenzívne ďalšie sledovanie prežívajúceho plodu, ktoré sa javí byť intuitívne, nemusí svedčiť o jeho normálnom vývine, pretože aj pri výskyte multicystickej encefalomalácie u prežívajúceho dvojčaťa, toto malo fyziologické záznamy CTG a normálny biofyzikálny profil. Z toho dôvodu vo väčšine prípadov predčasného predtermínového odumretia jedného z plodov *in utero*, ak naviac panuje aj neistota ohľadom času jeho odumretia a možných neurologických následkov, je optimálnym riešením vyčkávací manažment. Dnes nepoznáme stratégie, ktoré by umožňovali zlepšiť prognózu takýchto tehotností.

#### Zhrnutie poznatkov

- Viacplodová tehotnosť je nezávislým rizikovým faktorom vzniku mozgovej obrny a dlhodobého neurologického poškodenia.
- Riziko mozgovej obrny a neurologického poškodenia je signifikantne vyššie v prípade mohochoriálnej tehotnosti dvojčiat.

- Pri intrauterinnom odumretí jedného plodu rastie riziko neurologického postihnutia prežívajúceho plodu, najmä však pri monochoriálnej tehotnosti.
- V súčasnosti nepoznáme stratégie, ktoré by dokázali ovplyvniť prognózu viacplodovej tehotnosti po odumretí jedného z plodov.

#### 4.2.2 Intrauterinná rastová reštrikcia

##### 4.2.2.1 Definícia

Termín *intrauterinná rastová reštrikcia plodu (IUGR)* je častokrát zamieňaný s označením plodu ako „*small-for-gestational age*“ (*SGA*). Termín IUGR však používame na označenie patofyziologického intrauterinného procesu, ktorý vedie k poruche rastu plodu, zatiaľ čo SGA je len štatistickým označením skupiny novorodencov s nízkou pôrodnou hmotnosťou. Oba termíny sa tak vzájomne prekrývajú, avšak z koncepčného pohľadu je medzi nimi výrazný rozdiel.

Primárna klasifikácia novorodencov je založená na štatistickom prístupe, ktorý koreluje pôrodnú hmotnosť a gestačný vek. Termínom SGA by tak správne boli označení len tí novorodenci, ktorých pôrodná hmotnosť je nižšia ako priemerná hmotnosť znížená o 2 SD, t.j. nachádza sa pod 2,5 percentilom. Vzhľadom na to, že novorodenci s nízkou pôrodnou hmotnosťou majú podobné problémy, bývajú **v klinickej praxi za SGA** novorodencov označovaní všetci tí, ktorých pôrodná hmotnosť sa nachádza **pod 10. percentilom pre daný gestačný vek**. Moderné národné hmotnostné štandardy pre novorodencov podľa gestačného veku rozlišujú aj obe pohlavia plodov.

Diskusie ohľadom relevantnej percentuálnej hranice spojennej so zvýšeným rizikom neonatálnej encefalopatie sa zhodujú v tom, že riziko stúpa pod 5. percentilom a vo väčšine prípadov pod 3. percentilom. Tak napr. relatívne riziko novorodeneckej encefalopatie je u novorodencov s pôrodnou hmotnosťou pod 3. percentil 38,2, zatiaľ čo u detí s pôrodnou hmotnosťou v rozmedzí 3. - 9. percentilu je RR 4,4.

Zo štatistického hľadiska sa pod 10. percentilom nachádza 10 % všetkých novorodencov, bez ohľadu na ich zdravotný stav. U niektorých z nich ide o rastovú reštrikciu ostatní sú len príkladom normálnej biologickej diverzity.

#### 4.2.2.2 Klasifikácia

Etiológia, čas nástupu a trvanie rastovej reštrikcie vplývajú na charakter a stupeň spomaleného rastu. Z toho dôvodu bolo vyvinutých niekoľko klasifikačných schém na odlišenie heterogénnych skupín novorodencov, zahrnutých pod termín SGA. Každý z týchto systémov čiastočne odráža príčiny, stratégiu manažmentu a naznačuje aj dlhodobú prognózu jedinca.

Zohľadnenie len gestačného týždňa a pôrodnej hmotnosti ignoruje rozdiely v telesnej dĺžke ako aj relatívnej veľkosti hlavy. Nie všetci SGA novorodenci trpia rastovou reštrikciou (IUGR). Nižšia hmotnosť niektorých novorodencov je tak len prejavom normálnej distribúcie pôrodnej hmotnosti v rámci populácie. Problém prináša identifikácia plodov, ktorých rast sa patologicky spomaľuje, avšak ich hmotnosť nie je pod 10. percentilom. Napríklad existuje veľa donosených novorodencov, ktorí majú známky rastovej reštrikcie, avšak ich pôrodná hmotnosť je vyššia ako 2500g. Z tohto dôvodu bolo do klinickej praxe zavedené používanie **tzv. ponderálneho indexu**, ktorý pomáha identifikovať takéto prípady. Z historického hľadiska bolo zaužívané delenie fetálnej rastovej reštrikcie na **tzv. symetrický a asymetrický typ**. Takáto klasifikácia pomáha rozlišovať medzi včasným a neskorým nástupom poruchy rastu.

#### 4.2.2.3 Asymetrická IUGR

Novorodencov v tejto skupine možno rozdeliť do 2 podkategórií. Do prvej patria novorodenci, ktorých pôrodná hmotnosť je rovná alebo nižšia ako 10. percentil, avšak obvod ich hlavy a telesná dĺžka je nad 10. percentilom. Títo novorodenci majú potenciál normálneho rastu aj vývoja, avšak častejšie sa u nich pri pôrode objavujú známky fetálnej tiesne v podobe patologického CTG a majú vyššie riziko intrapartálnej asfyxie a metabolickej acidózy.

Podobne rizikovou, a častokrát prehliadanou skupinou, sú novorodenci narodení v termíne a po ňom, u ktorých sú známky recentného poklesu telesnej hmotnosti prejavujúcim sa úbytkom podkožného tuku a vytváraním voľných kožných rias.



#### 4.2.2.4 Symetrická IUGR

Ide o skupinu novorodencov, ktorí majú telesnú dĺžku aj pôrodnú hmotnosť pod 10. percentilom. Táto kategória býva spojená s „vnútornými“ problémami plodu a so včasným začiatkom rastového zaostávania. Nemusí to však byť vždy pravda. Pri dlhodobom nedostatku živín takisto dochádza k spomaleniu rastu plodu so skracovaním telesnej dĺžky a obvodu hlavičky plodu, čo môže nakoniec viesť k obrazu symetrickej IUGR.

#### 4.2.2.5 Ponderálny index

Jednou z metód charakteristiky rastového vzoru novorodenca je kalkulácia tzv. *ponderálneho indexu*. Namiesto je dôslednosť merania telesnej dĺžky, pretože pri výpočte indexu sa využíva jej tretia mocnina:  $PI = \text{pôrodná hmotnosť (g)}^2 / \text{dĺžka temeno – päta (cm)}^3 \times 100$ . Klinický význam indexu spočíva v rozlíšení prípadov IUGR na symetrický a asymetrický typ. SGA novorodenci s nízkym ponderálnym indexom majú výrazne vyššie riziko komplikácií v porovnaní s SGA novorodencami a normálnym indexom.

#### 4.2.2.6 IUGR, neonatálna encefalopatia a mozgová obrna

Prevažná časť IUGR alebo SGA novorodencov nemá následný vývojový hendikep alebo mozgovú obrnu. Reálne, väčšina novorodencov, u ktorých sa vyvinie mozgová obrna má normálnu pôrodnú hmotnosť.

Mozgová obrna súvisí viac s predčasným pôrodom než so samotnou IUGR, kde vzťah k nej má pomerne komplexnú povahu. Kauzálna súvislosť s mozgovou obrnou tak môže súvisieť s výskytom ďalších stavov, ktoré vedú ku vzniku IUGR a SGA. Patria sem :

- cytogenetické abnormality,
- kongenitálne infekcie,
- štrukturálne vývojové vady,
- abúzus alkoholu a liekov,
- koagulačné poruchy.

Vzťah medzi mozgovou obrnou a IUGR nie je priamy, aj keď uvažíme vplyv hypoxie či metabolickej acidózy.

Podľa výsledkov NCPP projektu nemali plody s IUGR pri absencii známk hypoxie vyššie riziko neurologickej morbidity a mozgovej obrny v porovnaní s plodmi bez IUGR. Takisto, ani novorodenci s SGA a nízkym ponderálnym indexom nemajú horšiu neurologickú prognózu, pokiaľ ich pôrod nebol komplikovaný významnou metabolickou acidózou. Neonatálna encefalopatia je najvýraznejšie asociovaná s kombináciou IUGR a pôrodnou hmotnosťou pod 3. percentilom. Častou príčinou IUGR s vysokým relatívnym rizikom ( $RR = 68,81$ ) pre vznik neonatálnej encefalopatie je napríklad preeklampsia.

Fetálna rastová reštrikcia (pôrodná hmotnosť pod 10. percentil) má vzťah aj k poruchám správania sa detí, poruchám pozornosti a učenia. Podľa výsledkov štúdie u vysoko rizikovej skupiny novorodencov až 48 % z nich malo problémy učenia sa vo veku 9 až 11 rokov. Výskum poukázal aj na silnú asociáciu IUGR / SGA novorodencov narodených po 33. týždni gestácie so spastickou formou mozgovej obrny. Zvýšené riziko tejto formy obrny majú aj novorodenci s patologicky nízkym ponderálnym indexom, bez ohľadu na ich pôrodnú hmotnosť. Zaujímavosťou je, že IUGR je aj významným rizikovým faktorom vzniku hypertenzie, ischemickej choroby srdca, diabetes mellitus a chronickej obštrukčnej choroby pľúc v dospelosti, čo je označované ako **fenomén programovania** počas kritického a nehostinného vývoja plodu v maternici.

Dopad IUGR / SGA na prognózu predčasne narodených detí je ťažšie odhadovať. Ak sú sledované kohorty definované za základe pôrodnej hmotnosti vychádza, že predčasne narodení jedinci s SGA majú nižší výskyt mozgovej obrny v porovnaní so skupinou novorodencov s normálnou pôrodnou hmotnosťou pre daný gestačný týždeň. Naopak, ak sú kohorty definované na základe gestačného veku, novorodenci s SGA majú podobný resp. vyšší výskyt mozgovej obrny. Preeklampsia, často spojená s IUGR / SGA, môže mať dokonca ochranný účinok. Príčiny a mechanizmus tohto ochranného efektu nie sú plne poznané, môžu však zahŕňať použitie magnézia, ktoré samo o sebe poskytuje preventívny efekt.

Je pravdepodobné, že nepriaznivý vývoj v súvislosti s IUGR / SGA u inak zdravých novorodencov, má iné ako nutričné príčiny. Potvrdili to aj údaje z obdobia II. svetovej vojny, kde sa ukázalo, že energetický príjem tehotnej musí klesnúť pod 1500 kcal /deň pred tým, ako

sa objaví merateľný dopad na pôrodnú hmotnosť novorodenca. Tieto údaje poskytujú dôkaz o tom, že nutričný deficit sám o sebe nezohráva kauzálnu úlohu.

#### *Zhrnutie poznatkov*

- Štúdie nepotvrdili prínos inej intervencie s výnimkou pôrodu, ktorá by pôsobila preventívne resp. liečebne pri výskyte IUGR. Dokonca aj v prípade, že zdravotný stav tehotnej je príčinou IUGR, neexistujú dôkazy o tom, že iná intervencia ako pôrod umožní zmeniť prognózu tehotnosti.
- Etiológia a manifestácie IUGR sú početné. Príčiny IUGR sú dôležité z pohľadu určenia príčinných súvislostí výsledku tehotnosti, napr. v prípade neonatálnej encefalopatie.

#### **4.2.3 Mekónium v plodovej vode**

Podobne ako Apgarovej skóre, mekóniom sfarbená plodová voda slúžila ako marker pôrodnej asfyxie alebo hypoxie. Má však slabú prediktívnu hodnotu pre dlhodobý neurologický deficit a mozgovú obrnu zvlášť, najmä v prípade donosených novorodencov.

Prítomnosť mekónia v plodovej vode je závislá od gestačného veku a jej frekvencia s gestačným vekom rastie. Je prejavom intrauterínnej hypoxie a vzniká zvýšenou peristaltikou tráviaceho traktu spojenou so znížením tonusu análneho sfinkteru plodu. Dôležité je vylúčiť, že zmena farby plodovej vody nesúvisí so starším krvácaním alebo prítomnosťou infekcie Listériou. Mekónium môže byť rizikovým faktorom pre bakteriálnu inváziu amniovej dutiny alebo aj jej prejavom.

#### *Zhrnutie poznatkov*

- Črevná pasáž mekónia je fyziologický proces a zriedka býva markerom nepriaznivého výsledku v tehotnosti.

- Incidencia mekónia v plodovej vode stúpa s gestačným vekom a je slabým prediktorom dlhodobého neurologického deficitu.

#### 4.2.4 Potermínová tehotnosť

Hodnotenie agentúry *Agency for Health Care Research and Quality* potvrdilo historické odhady, že perinatálna úmrtnosť významne narastá po ukončení 41. týždni tehotnosti. Iná retrospektívna štúdia potvrdila, že mortalita potermínových novorodencov s pôrodnou hmotnosťou do 2500g je až 7 - násobne vyššia ako mortalita zvyšných potermínových novorodencov. Riziká predĺženej tehotnosti rastú aj čo sa týka výskytu patologického záznamu FHR plodu a metabolickej acidózy, najmä ak je súčasne prítomný oligohydramion plodu. Na druhú stranu, v prípade tehotností po 41. týždni až 23 %, resp. 4 %, novorodencov váži viac ako 4000 resp. 4500 g. Známa je súvislosť nadmernej pôrodnej hmotnosti nad 4500 g a nárastom rizika dystokie ramienok, či poranenia brachiálneho plexu.

Veľká populačne založená štúdia potvrdila rast RR neonatálnej encefalopatie s každým týždňom tehotnosti od ukončeného 39. týždňa. V 40. týždni bolo RR rovné 1,41, v 41. sa zvýšilo na 3,34 a v 42. týždni až na 13,2. Desaťročná kohortová štúdia porovnávajúca termínové a potermínové pôrody (celkovo 445 241 pôrodov), na podklade nórskeho pôrodného registra, odhalila v prípade potermínovej tehotnosti význam rozlišovania medzi IUGR / SGA. Celková perinatálna mortalita u potermínových tehotností bola len nesignifikantne zvýšená v porovnaní s pôrodmi v termíne (RR 1,11; 95 % CI 0,97 - 1,24). Rizikovými faktormi zvýšenej perinatálnej mortality v prípade potermínovej tehotnosti sa však ukázali byť SGA (upravené RR 5,68; 95 % CI 4,37 až 7,38) a vek matky nad 35 rokov (RR 1,88; 95 % CI 1,22 - 2,89). Naopak, pôrod väčšieho alebo tzv. „*large for gestational age (LGA)*“ plodu sa ukázal byť ako protektívny faktor (RR 0,51; 95 % CI 0,26 - 1,0). Fetálne komplikácie tak boli spojené s nižšou pôrodnou hmotnosťou plodu.

#### Zhrnutie poznatkov

- Samotná potermínová tehotnosť sa javí byť menej významným rizikovým faktorom ako faktory, ktoré priamo súvisia so zdravotným stavom plodu (SGA) a zdravotným stavom tehotnej (vek > 35 rokov).

*Tabuľka 3* Antepartálne rizikové faktory pre neonatálnu encefalopatiu a mozgovú obrnu (podľa Badawi et al, 1998; Shankaran, 2008; Nunez et McCarthy, 2003)

Rizikový faktor	OR (95% CI)
Trombofília / zápal (intraovulárna infekcia, viróza)	2,97 (1,52 – 5,80)
Kongenitálne malformácie	
Chromozomálne / genetické poruchy	
Ochorenie štítnej žľazy tehotnej	9,7 (1,97 – 47,91)
Ťažká preeklampsia	6,3 (2,25 – 17,62)
IUGR < 3%-til	38,23 (9,44 – 154,76)
Antepartálne krvácanie (stredne ťažké / ťažké)	3,57 (1,30 – 9,85)
Trauma	
Viacplodová tehotnosť	
<i>Skratky:</i> CI = interval spoľahlivosti, MO = mozgová obrna, NE = neonatálna encefalopatia, OR = pomer pravdepodobnosti	

*Tabuľka 4* Intrapartálne rizikové faktory a sentinelové udalosti<sup>+</sup> pri neonatálnej encefalopatii a mozgovej obrne (podľa Maisonneuve et al., 2011; Badawi et al. 1998)

Rizikový faktor	OR (95% CI)
Patologický záznam CTG <sup>a</sup> - bradykardia, absencia variability, perzistujúce neskoré a variabilné decelerácie	8,77 (3,72 – 20,78)
Zelená plodová voda <sup>a</sup>	5,81 (1,72 – 19,66)
Chorioamnionitída / febrílie tehotnej	3,82 (1,44 – 10,12)
Perzistujúci vysoký priamy stav	4,29 (1,74 – 10,54)
Operačný vaginálny pôrod	2,34 (1,16 – 4,70)
Celková anestéza <sup>a</sup>	8,04 (1,26 – 50,60)
Urgentný SC	2,17 (1,01 – 4,64)
Ruptúra uteru <sup>+</sup>	Embólia plodovou vodou <sup>+</sup>
Abrupcia placenty <sup>+</sup>	Prolaps pupočníka <sup>+</sup>

Zástava srdca tehotnej <sup>+</sup>	Exsangvinácia plodu <sup>+</sup> (t.j. vasa previa, masívna feto-maternálna hemorágia)
<i>Skratky:</i> SC = cisársky rez, CI = interval spoľahlivosti, MO = mozgová obrna, NE = neonatálna encefalopatia, OR = pomer pravdepodobnosti, <sup>a</sup> = označuje rizikový faktor neonatálnej acidózy, <sup>+</sup> = označuje sentinelovú udalosť	

## 5 Hodnotenie rizika

Väčšina prípadov mozgovej obrny súvisí s antepartálnymi faktormi, naopak vplyv izolovaných intrapartálnych udalostí a pôrodu je menej výrazný. Medzi antepartálne stavy predisponujúce k mozgovej obrny patria: predčasný pôrod, intrauterinná infekcia, chorioamnionitída, rastová reštrikcia plodu, viacplodová tehotnosť, poruchy zrážania krvi, krvácanie pred pôrodom, kongenitálne a genetické anomálie a liečba infertility.

Predkoncepčné a antepartálne rizikové faktory neonatálnej encefalopatie a mozgovej obrny sa navzájom líšia. Hoci sú tieto stavy často hodnotené v časovej súslednosti, je potrebné ich vzájomne odlišovať. Mnoho detí postihnutých mozgovou obrnou častokrát nemá neonatálnu encefalopatiu, čo svedčí o tom, že tieto dva stavy môžu predstavovať rozdielne ochorenia, s rozdielnymi časovými obdobiami vzniku poškodenia mozgu. Rizikové faktory neonatálnej encefalopatie sú: vek matky, rodinný výskyt neurologických porúch, ochorenia štítnej žľazy matky, hypertenzia, vaginálne krvácanie, infertility a rastová reštrikcia plodu.

Asociácia komplikácií a mozgovej obrny naberá na význame, ak má popôrodné Apgarovej skóre po 5. minúte života hodnotu nižšiu ako 3. Takáto spojitosť sa potvrdila pre polyhydramion, FHR < 100 úderov na minútu a strangulovanú pupočnú šnúru. Súvislosť s mozgovou obrnou nebola zrejmá, ak Apgarovej skóre v 5. minúte bolo vyššie ako 7. Zvýšené riziko mozgovej obrny bolo potvrdené v prípadoch mentálnej retardácie tehotnej, kŕčových stavov, hyperfunkcii štítnej žľazy, alebo v prípade porúch menštruačného cyklu. Štatistická asociácia sa preukázala aj pri novorodencoch s pôrodnou hmotnosťou nad 2500 g a kŕčovými stavmi matky, ťažkou proteinúriou, krvácaním v treťom trimestri a polyhydramiom.

Najvýznamnejším antepartálnym rizikovým faktorom neonatálnej encefalopatie je rastová reštrikcia plodu (IUGR). Väčšina dnes známych stavov súvisiacich s neonatálnou encefalopatiou a mozgovou obrnou býva asociovaná s abnormálnym priebehom tehotnosti a spravidla je len čiastočne ovplyvniteľná zdravotnou starostlivosťou.

## 5.1 Monitorovanie frekvencie akcie srdca plodu

### 5.1.1 Patofyziológia frekvencie akcie srdca

Zmeny prietoku krvi a obsahu kyslíka v maternálnej, uteroplacentárnej a umbilikálnej cirkulácii môžu viesť k vzniku fetálnej hypoxie. Jednotlivé patologické frekvenčné javy na zázname **fetálnej frekvencie akcie srdca** (FHR) majú súvis s konkrétnymi patomechanizmami zníženej oxygenácie plodu.

K uteroplacentárnej insuficiencii dochádza pri poklese prietoku krvi u tehotnej, alebo pri znížení obsahu kyslíka v krvi. Opakujúce sa kontrakcie maternice spôsobujú intermitentný pokles prítoku krvi do intervilózneho priestoru placenty, kde prebieha výmena dýchacích plynov, živín a produktov metabolizmu. Pri presiahnutí kritickej úrovne sa na zázname FHR objavujú špecifické zmeny v podobe tzv. neskorej decelerácie.

**Neskorá decelerácia** začína ako vagový reflex. Keď porucha oxygenácie plodu dosiahne úroveň, že v dôsledku anaeróbnej glykolýzy vzniká tkanivová metabolická acidóza, následkom býva priama depresia myokardu. V prípade tzv. reflexného typu neskorých decelerácií býva variabilita FHR a reaktivita plodu spočiatku zachovaná, ale pri progresii metabolickej acidózy ( $\text{pH} < 7,2$ ) dochádza najskôr k strate variability FHR a potom aj vymiznutiu spontánnej a evokovanej reaktivity plodu.

Náhle prerušenie uteroplacentárnej cirkulácie a dodávky kyslíka vedie k vzniku **prolongovanej decelerácie**. Medzi klinické koreláty akútnej uteroplacentárnej insuficiencie patria: ruptúra maternice, kardiovaskulárny kolaps tehotnej, kompletná abrupcia placenty a hyperkinetická činnosť maternice. K podobnému obrazu vedie aj úplná oklúzia pupočnej šnúry.

V prípade kompresíí pupočníka sa na zázname FHR objavujú **variabilné decelerácie**. Tieto sú charakterizované ich rýchlym nástupom a vymiznutím a nemajú špecifický časový vzťah ku kontrakciám. Vo väčšine prípadov sú kompresie pupočníka mierneho charakteru a nemajú tak žiadne následky. Počas kompresíí dochádza prechodne k vzostupu fetálneho  $\text{pCO}_2$  (respiračná zložka acidózy), ale fetálna hypoxia nevzniká. K jej vzniku dôjde až pri prolongovanej kompresii pupočníka. V tomto prípade prebieha normalizácia záznamu FHR



len postupne, trvanie decelerácie je predĺžené a súčasne dochádza aj k poklesu variability FHR. Bazálna frekvencia FHR môže následne stúpať do tachykardie.

### 5.1.2 Antepartálne monitorovanie

Súvislostiam medzi antepartálnym fetálnym monitorovaním a dlhodobou neurologickou prognózou bolo venovaných relatívne málo štúdií, čo súvisí najmä s ťažkosťami dlhodobého sledovania jedincov. Niekoľko prospektívnych randomizovaných štúdií antepartálneho sledovania plodov pomocou tzv. **non - stress testu (NST)** v týždňových intervaloch nepoukázalo na dlhodobý prínos tejto stratégie. V jedinej randomizovanej štúdii, ktorá možný benefit potvrdila, bola ako metóda použitá inštrukcia o **sledovaní pohybovej aktivity plodu tehotnými ženami**. Táto metóda viedla k poklesu mŕtvorodenosti, avšak bez dopadu na dlhodobý neurologický vývoj. Iná retrospektívna štúdia, posudzujúca prínos biofyzikálneho skóre ako primárnej metódy sledovania plodov, potvrdila pokles frekvencie mozgovej obrny zo 4,7 na 1,3 prípadu na 1000 tehotností.

Napriek tomu, že abnormálne výsledky testov sú častejšie u plodov s následnými poruchami neurologického vývinu, je výsledná prediktívna hodnota antenatálneho monitorovania veľmi nízka, čo je dané tým, že vysokú frekvenciu abnormálnych výsledkov nachádzame aj u tehotných s ďalej normálnym výsledkom tehotnosti.

### 5.1.3 Intrapartálne monitorovanie

Pred rokom 1970 jedinými široko dostupnými klinickými metódami hodnotenia intrapartálneho stavu plodu boli vyšetrenie množstva a kvality plodovej vody (**amnioskopia**) a **auskultácia** oziev srdca plodu. Analýza údajov tzv. *National Collaborative Perinatal Project* projektu (NCPNP) nepotvrdila, že by auskultácia FHR umožnila zlepšovať perinatálne ukazovatele. Po zavedení intrapartálneho elektronického monitorovania FHR (**CTG**) viaceré nerandomizované a retrospektívne štúdie potvrdzovali prínos tejto modality sledovania plodu, najmä vysoko rizikovej skupiny tehotností. Štúdie prinášali dôkazy o znížení incidencie mozgovej obrny a mentálnej retardácie. Zvlášť išlo o pokles mŕtvorodenosti a niektoré štúdie

zaznamenali aj pokles incidencie nízkeho Apgarovej skóre a potreby resuscitácie novorodenca.

V sedemdesiatych a začiatkom osemdesiatych rokov 20. storočia viaceré prospektívne štúdie porovnávajúce CTG monitorovanie s auskultáciou nepreukázali žiadny benefit elektronického monitorovania vo vzťahu k perinatálnej úmrtnosti, Apgarovej skóre, fetálnemu pH, potrebe resuscitácie alebo intenzívnej starostlivosti o novorodenca. Naopak, tieto štúdie odhalili nárast počtu „nepotrebných“ cisárskych rezov v prípade pôrodov monitorovaných za pomoci CTG. To sa stalo príčinou kritiky CTG z pohľadu zvyšovania nákladov zdravotnej starostlivosti.

Jediným preukázateľným prínosom intrapartálneho CTG monitorovania bol pokles incidencie neonatálnych kŕčov v tzv. *Dublinskej štúdii*. Nasledujúce sledovacie štúdie však nepotvrdili možný súvis medzi abnormálnym neurologickým nálezom a používaním elektronického monitorovania počas pôrodu.

Korelácia intrapartálneho monitorovania s perinatálnym výstupom je však problematická. Aj v prípade, že intrapartálne zmeny FHR umožňujú predikciu hypoxie, ich prínos nebude priekazný, pokiaľ nebudú viesť k adekvátnej intervencii pôrodníka tak, aby bolo možné zabrániť nepriaznivému výsledku. Dokonca aj keď patologický CTG záznam zjavne poskytoval dostatok času na pôrodnícku intervenciu, nebolo možné štatisticky preukázať žiaden prínos v podobe zlepšenia sledovaných perinatálnych ukazovateľov. Navyše, väčšina pacientok so suspektným a patologickým záznamom CTG porodila novorodencov s normálnymi hodnotami Apgarovej skóre. Potvrdilo sa tak, že **abnormálny záznam CTG je slabým prediktorom nepriaznivého neurologického stavu** (mozgovej obrny).

Zavedenie **analýzy krvi zo skalpu plodu** u tehotných žien s nereaktívnym fetálnym CTG záznamom umožnilo znížiť potrebu operačnej intervencie pri pôrode. Využitie tohto vyšetrenia výrazne stratilo na význame zavedením **vibroakustickej stimulácie plodu**, ktoré sa ukázalo ako jednoduchší a prijateľnejší spôsob overenia normálnej oxygenácie plodu počas pôrodu. Išlo v podstate o vyvolanie reaktivity plodu (akcelerácií FHR) na CTG zázname pomocou stimulácie plodu.

Približne od roku 1998 bola pre klinické použitie schválená metóda **fetálnej pulznej oximetrie**, určená na monitorovanie plodov s nereaktívnym záznamom CTG. Podľa zistení veľkej multicentrickej štúdie v USA táto metóda umožňovala bezpečnú redukciu frekvencie

cisárskeho rezu z indikácie nereaktívneho stavu plodu, no súčasne došlo aj k nárastu počtu cisárskych rezov z dôvodu pôrodnej dystokie, čím ostal celkový počet cisárskych rezov nezmenený. Neonatálne výsledky metóda neovplyvnila.

Zavedením elektronického CTG monitorovania došlo k signifikantnému zníženiu incidencie intrapartálnej smrti plodu z 1,76 na 0,54 prípadu na 1000 pôrodov v porovnaní s málo intenzívnym auskultačným sledovaním plodu (RR 0,3), čo jednoznačne favorizovalo elektronické CTG monitorovanie. V rámci ďalších štúdií však bolo potvrdené, že intenzívna auskultácia je v tomto ohľade rovnocennou metódou metóde CTG. Intenzívnou auskultáciou sa rozumelo sledovanie FHR plodu v intervale každých 15 minút v priebehu prvej doby pôrodnej a každých 5 minút v druhej dobe pôrodnej. Aj napriek tomu, že CTG monitorovanie umožnilo znížiť frekvenciu mŕtvorodenosti, ostala výsledná incidencia mozgovej obrny v monitorovanej populácii bez zmeny. Táto skutočnosť je tak ďalším potvrdením toho, že intrapartálna asfyxia nie je dominantnou príčinou dlhodobého neurologického poškodenia.

Jedinými 2 patologickými javmi na CTG korelujúcimi so vznikom mozgovej obrny sa ukázali byť **opakované neskoré decelerácie** a **absencia variability** FHR. Okrem toho, že tieto frekvenčné javy boli u plodov s pôrodnou hmotnosťou nad 2500g relatívne zriedkavé, vyznačovali sa aj vysokou falošnou pozitivitou pri predikcii mozgovej obrny.

Pre vznik intrapartálnej asfyxie u plodu, ktorý bol na začiatku pôrodu normálne oxygenovaný, je potrebné, aby došlo k vzniku významnej alebo tzv. sentinelovej udalosti. V prípade, že je plod monitorovaný elektronicky, sentinelová udalosť musí viesť aj k patologickým zmenám CTG v zmysle prolongovaných decelerácií, opakovaných neskorých decelerácií alebo opakovaných ťažkých variabilných decelerácií so zníženou variabilitou FHR. Ak je však patologický záznam CTG prítomný už od začiatku monitorovania a nie je známe trvanie takejto patológie, plod už môže byť závažne poškodený, a ani urgentný pôrod nemusí viesť k zlepšeniu jeho konečnej prognózy.

### *Zhrnutie poznatkov*

- Medzi patologickými zmenami CTG záznamu, uteroplacentárnou insuficienciou a kompresiou pupočníka existuje spojitosť. Akútna závažná hypoxia akejkol'vek príčiny vedie k vzniku prolongovaných decelerácií.

- Neonatálna encefalopatia môže vzniknúť v dôsledku závažnej fetálnej hypoxie akejkoľvek príčiny.
- Žiadne štúdie nepotvrdili, že by niektorá z foriem antenatálneho sledovania plodu dokázala efektívne znižovať incidencia mozgovej obrny.
- Antenatálne sledovanie pohybovej aktivity plodu znižuje pravdepodobnosť mŕtvorodenosti.
- Používanie intrapartálneho CTG monitorovania znižuje, v porovnaní s auskultáciou FHR, výskyt neonatálnych kŕčov.
- Intrapartálne CTG monitorovanie nevedie k poklesu incidence mozgovej obrny.
- Patologický záznam CTG má vysokú falošnú prediktívnu hodnotu pre vznik mozgovej obrny.

## 5.2 Hodnotenie stavu novorodenca

Neonatálna encefalopatia sa u donoseného novorodenca manifestuje depresiou jeho stavu priamo v pôrodnej sále a to počas ošetrovania novorodenca. Medzi klinické príznaky patrí nízke Apgarovej skóre, prítomnosť svalovej hypotónie, depresia reflexov, chýbanie plaču a sania, chýbajúci Morov reflex, poruchy vedomia, poruchy nástupu a udržania dýchania, zmeny farby kože a bradykardia.

Cieľom diferenciálnej diagnostiky je odhaliť etiológiu stavu novorodenca a stanoviť optimálnu liečbu. Významné pôrodné komplikácie ako napr. abrupcia placenty, prolaps pupočníka či ruptúra maternice, najmä ak sú sprevádzané prolongovanou bradykardiou, poukazujú na intrapartálnu asfyxiu ako príčinu sťaženej adaptácie. Ak je však aj pôrodná komplikácia zrejmalá, je dôležité diferenciálne diagnosticky vylúčiť aj ďalšie možné príčiny takéhoto stavu novorodenca, ktorých terapeutické ovplyvnenie môže prípadne zlepšiť konečný výsledok.

Priamo v pôrodnej sále je potrebné vyšetriť pupočnú šnúru, plodové obaly a placentu. Potrebné je odobrať vzorky krvi z pupočníka na stanovenie arteriálneho a venózneho pH a BE. Vhodné je oddeliť amnion od chorionu a odobrať ster na kultiváciu spomedzi oboch membrán a placentu odoslať na histopatologické vyšetrenie. Dôležité je čo najpodrobnejšie preskúmanie a odobratie osobnej a rodinnej anamnézy tehotnej ženy, ktoré sa má zamerať na

vylúčenie ochorení štítnej žľazy, autoimúnnych ochorení, trombotických stavov, intolerancie hormonálnej antikoncepcie, cievnych mozgových príhod, infarktu myokardu v mladom veku, anamnézy fetálnych strát a pod. Anamnesticky treba pátrať aj po možnom odumretí dvojčat'a vo včasnejšej fáze tehotnosti, rovnako tak po liečbe infekcií u tehotnej, alebo anamnéze zvýšenej teploty, ktorá sa objavila počas pôrodu.

V minulosti bolo bežné, že diagnózu hypoxicko – ischemickej encefalopatie bolo možné stanoviť už na základe vylúčenia závažných malformácií plodu, sepsy, predávkovania liekmi, alebo vážnejšieho metabolického defektu. Dnes vieme, že diferenciálna diagnostika je ďaleko širšia a viaceré rizikové faktory sa môžu podieľať na vzniku neurologického deficitu u novorodenca. U symptomatických novorodencov tak nezriedka nájdeme viac ako len jeden rizikový faktor, ktorý môže súvisieť s jeho nepriaznivou prognózou.

### 5.2.1 Apgarovej skóre

Ide o štandardizované vyšetrenie a posúdenie novorodenca, ktorým hodnotíme jeho klinický stav a schopnosť postnatálnej adaptácie v prvých minútach života. Na výšku skóre vplýva množstvo faktorov. Patria sem gestačný vek, lieky podané rodičke počas pôrodu (sedatíva, anestézia), vrodené vývojové chyby ako aj subjektivita vyšetrujúceho. Významná je závislosť výšky tohto skóre od stavu kardio - respiračného systému novorodenca. Infekcia môže napríklad ovplyvniť svalový s tonus, farbu kože, jej perfúziu ako aj odpoveď u diet'at'a na stimuláciu. Nízke Apgarovej skóre tak nemusí nutne znamenať hypoxiu plodu.

Normálne hodnoty Apgarovej skóre sa v 5. minúte nachádzajú v rozmedzí 7 až 10. Skóre 4 - 6 je stredne závažné, nebýva však spojené s výrazným rizikom neurologického postihnutia.

Apgarovej skóre < 3 po 5. minúte je nešpecifickým, no často prvým indikátorom neonatálnej encefalopatie. Nemusí však znamenať, že neskorší vznik mozgovej obrny súvisí s intrapartálnou asfyxiou. Vzniku mozgovej obrny v podobných situáciách dochádza len u 0,3 až 1 % pôrodov a až 90 % novorodencov s Apgarovej skóre v rozmedzí 0 - 3 v 10. minúte života nemá dlhodobý neurologický deficit. Naopak, až 75 % detí s mozgovou obrnou malo pri pôrode normálne Apgarovej skóre.

### 5.2.2 Zobrazovacie metódy

Hypoxicko - ischemické udalosti môžu viesť k viacerým typom mozgového poškodenia, čo je dané stupňom závažnosti cerebrálnej hypotenzie, zrelosťou mozgu a trvaním alebo opakovaním týchto udalostí. Množstvo týchto premenných bráni absolútnej presnosti datovaní poškodenia pomocou zobrazovacích metód.

Pri ľahkom a stredne ťažkom obmedzení prítoku krvi do mozgu dochádza k presunu krvi z predných častí do zadných častí mozgovej cirkulácie tak, aby bola zabezpečená adekvátna perfúzia mozgového kmeňa, cerebella a bazálnych ganglií. Pri ťažkej redukcii toku dochádza k narušeniu autoregulačných mechanizmov a poškodeniu hlbokých štruktúr v mozgu. U predtermínových plodov tento typ noxy postihuje periventrikulárnu bielu hmotu bez postihu subkortikálnej bielej hmoty a cerebrálneho kortexu. Naopak, u termínových plodov je poškodenie situované na rozhraní cerebrálnej cirkulácie mozgovej kôry a priľahlej subkortikálnej a periventrikulárnej bielej hmoty. Bežným nálezom tak býva poškodenie periventrikulárnej bielej hmoty v podobe leukomalácie u predčasne narodených detí s mozgovou obrnou. Naopak, v rozmedzí 34. až 36. týždňa tehotnosti dochádza k zmene charakteru tohoto poškodenia a štruktúry mozgu, ktoré sú najviac ohrozené zahŕňujú subkortikálnu bielu hmotu a mozgovú kôru. Po 36. týždni tehotnosti dominantným miestom postihnutia sú všetky spomínané vysoko rizikové časti mozgu.

#### 5.2.2.1 *Predčasne narodení novorodenci*

V akútnej fáze transkraniálne USG zobrazí ventrikulárnu kompresiu a mierne zvýšenú echogenicitu v dôsledku edému. Tento nález však nie je špecifický. Dvomi najčastejšími lokalizáciami periventrikulárnej leukomalácie (PVL) sú zadná periventrikulárna biela hmota priľahlá laterálnej časti trigona bočných komôr a biela hmota v blízkosti foramina Monroe. Najlepším včasným príznakom poškodenia periventrikulárnej bielej hmoty je periventrikulárne zvýšenie echogenity. Jednoznačným potvrdením leukomalácie je prítomnosť kavitácie, ktorá sa objaví v intervale 10 dní až 6 týždňov po ischemickej epizóde (zvyčajne do 3 týždňov). Ich nález v priebehu prvých dní života zvyčajne nie je vyvolaný intrapartálnou hypoxiou a svedčí pre postihnutie v období ešte pred pôrodom.

CT a MRI zobrazenia nie sú pri diagnostike PVL často využívané, môžu však potvrdiť túto diagnózu v neskorších fázach života dieťaťa, napr. pri diagnostike ľahkých foriem PVL v prípade nešpecifickej izolovanej ventrikulomegálie detekovanej sonograficky.

U predčasne narodených detí s ťažkou cerebrálnou hypoperfúziou počas fetálneho života nachádzame poškodenie v hlbokých častiach šedej hmoty a jadrách mozgového kmeňa. USG nález v prvých dvoch dňoch života býva normálny, avšak na tretí deň môžeme nájsť hyperechogénne zmeny bazálnych ganglií a thalamov. CT odhalí hypodenzitu thalamov a ganglií, MRI v prvých dvoch dňoch po vzniku poškodenia potvrdí zníženú difúziu a zvýšené hodnoty laktátu.

U predčasne narodených detí môžeme nájsť aj známky krvácania do germinálnej matrix a do komôr mozgu. Rozsah a stupeň závažnosti napomáha rozlíšiť USG vyšetrenie, ktoré má v tejto indikácii vysokú výpovednú hodnotu. Krvácanie do germinálnej matrix je charakterizované zvýšením echogenity a intraventrikulárna hemorágia zaasa parciálnym alebo úplným vyplnením komorového systému echogénnym materiálom. Vyššie stupne sú spojené s progresívnou dilatáciou postranných mozgových komôr až s krvácaním do mozgového parenchýmu. Po prvých týždňoch po akútnej udalosti dochádza k organizácii zrazeniny, ktorá sa stáva dobre ohraničená a menej echogénna. Krvácanie je možné odhaliť aj pomocou CT, pričom v akútnej fáze sa javí ako hyperdenzné, a po 7 až 10 dňoch sa stáva izodenzné. Časový vývoj intraventrikulárneho krvácania pomocou MRI bol študovaný menej.

#### **5.2.2.2 Donosení novorodenci**

Ťažká akútna hypoxia vedie k poškodeniu hlbokých častí mozgu vrátane laterálnych thalamov, zadného putamena, hippokampov a kortikospinálnych dráh. Tieto poškodenia sa prejavia atetózou, kvadruparézou, kŕčovými stavmi a mentálnou retardáciou. V čase pôrodu žiadne zobrazovacie vyšetrenie spravidla neodhalí zmeny. Naproti tomu, MRI spektroskopia môže potvrdiť zvýšené hodnoty laktátu už niekoľko hodín od poškodenia. Difúzne vážené MRI zobrazenie odhalí zníženú difúziu vody v priebehu 24 hodín a má lepšiu rozlišovaciu schopnosť ako ultrazvuk. Abnormálna difúzia vrcholí asi na 5. deň a vymizne v priebehu 2 týždňov.

USG, CT a MRI odhalia špecifické zmeny v priebehu prvých dní až týždňov, ktoré môžu napomôcť k datovaniu a kvantifikovaniu rozsahu poškodenia, aj stanovenia prognózy. USG poodhalí zvýšenú echogenitu thalamov a bazálnych ganglií na 2. až 3. deň od vzniku poškodenia. CT zobrazí zníženie denzity thalamov do 24 hodín a štandardná MRI sekvencia odhalí chýbanie normálne zvýšenej intenzity T1 signálu v zadnom ramene vnútornej kapsuly asi 24 hodín po inzulte. Abnormálne zvýšený signál nachádzame v laterálnych častiach thalamov a dorzálnych častiach lentiformných jadier na 3. deň. Ložisko zvýšeného signálu sa následne zmenšuje do podoby fokusu v laterálnej časti thalamu a dorzálnej časti putamenu, kde perzistuje počas dvoch až štyroch mesiacov. Zvýšený T2 signál sa objavuje v tejto oblasti na konci druhého týždňa života a môže pretrvávať celé desaťročia.

### *Zhrnutie poznatkov*

- Hoci sú zobrazovacie metódy nápomocné pri datovaní poškodenia mozgu, môžu iba približne určiť časový rámec jeho vzniku.

### **5.2.3 EEG vyšetrenie**

Vyšetrenie je široko dostupné, relatívne lacné a neinvazívne. Slúži na funkčné zhodnotenie integrity novorodeneckého mozgu. Známa je jeho prognostická výpovedná hodnota. Na vrchole ochorenia nachádzame výrazné abnormality v zázname, napr. supresia zvýšenej aktivity, izoelektricitu, alebo výrazne zníženú voltáž. Takýto nález súvisí s vysokým rizikom úmrtia alebo vzniku chronickej stacionárnej encefalopatie u prežívajúcich detí. V prípade normálneho EEG záznamu alebo minimálnych zmien, je možné očakávať priaznivý priebeh.

Špecifická EEG je však veľmi limitovaná a vyšetrením nie je možné odlíšiť perinatálnu asfyxiu, pošokové stavy, meningitídu alebo hypoglykémiu. Abnormálny nález poukazuje iba na potenciál vyvolávajúcej príčiny narušiť mozgové funkcie.



Málo pozornosti bolo venované využitiu neonatálneho EEG pri datovaní vzniku neoantálnej encefalopatie. Príčinou je výrazná individuálna variabilita v type, vývoji a závažnosti EEG abnormalít pozorovaná pri akútnych encefalopatiách.

### *Zhrnutie poznatkov*

- EEG môže poskytnúť včasný dôkaz o prítomnosti a závažnosti encefalopatie,
- EEG je primárnym nástrojom na identifikáciu novorodeneckých kŕčov, ktoré pomôže oddiferencovať od iných stavov,
- EEG neumožňuje stanoviť príčinu encefalopatie,
- Normálne EEG počas prvého týždňa života dokazuje, že nedošlo k akútnemu intrapartálnemu poškodeniu.

### **5.2.4 Vyšetrenie placenty**

U detí, u ktorých vznikla mozgová obrna, bolo popísaných množstvo rôznych placentárnych abnormalít. Bohužiaľ, len niekoľko málo dobre metodicky postavených štúdií umožnilo poodhaliť kauzálnu súvislosť medzi špecifickými druhmi lézie placenty a mozgovou obrnou.

Dnes je známe, že intrauterinná infekcia predstavuje rizikový faktor vývoja mozgovej obrny. RR klinickej chorioamnionitídy pre vznik mozgovej obrny v termíne je 4,7 (95 % CI 1,3 - 16,2) a u predčasne narodených detí je 1,9 (95 % CI 1,4 - 2,5). Histologicky potvrdená chorioamnionitída má RR 1,6 u predčasne narodených (95 CI 0,9 - 2,9). Nález placentárnej patológie však môže byť len pridruženým nálezom prebiehajúcej infekcie a nemusí predstavovať príčinnú súvislosť. Význam ďalších nálezov, ako napr. edému klkov, hemoragickej endovaskulitídy a chronickej vilitídy nebol jednoznačne preukázaný a názory sa líšia aj čo sa týka patofyziológie týchto dejov a dokonca aj korelácie s klinickým nálezom.

Správy, ktoré spájajú prítomnosť trombov veľkých fetálnych ciev v placente s hypoxicko – ischemickou encefalopatiou a mozgovou obrnou, potrebujú ďalšie potvrdenie. Na základe tohto nálezu nemožno robiť závery ohľadom datovania poškodenia mozgu, či jeho špecifickej príčiny. Medzi významné rizikové faktory obrny patrí aj syndróm fetu - fetálnej

transfúzie. Patogenéza a datovanie poškodenia však budú vyžadovať ďalšie štúdium, hoci detailné vyšetrenie placenty vždy prináša množstvo dôležitých informácií.

#### *Zhrnutie poznatkov*

- Vyšetrenie placenty môže potvrdiť infekčnú príčinu encefalopatie v prípade odhalenia chorioamnionitídy.
- Vyšetrenie placenty je dôležité pri určení chorionicity v prípade viacplodovej tehotnosti.

#### **5.2.5 Jadrové erytrocyty a leukocytóza**

Ide o nezrelé erytrocyty (RBC), ktorých význam u novorodencov nie je plne známy a prináša kontroverzie. Niektoré správy potvrdili asociáciu medzi počtom jadrových RBC a intrauterinnou hypoxiou, čo podporovalo predchádzajúce zistenia a možnosti datovania neurologického poškodenia. Ďalšie štúdie našli zvýšené množstvo jadrových RBC a leukocytózu u donosených novorodencov s hypoxicko – ischemickou encefalopatiou a permanentným neurologickým postihnutím. Popísaný bol aj vzťah medzi zvýšeným počtom lymfocytov a normoblastov a výskytom hypoxicko – ischemickej encefalopatie u novorodenca. Neskoršie správy však význam vyšetrenia lymfocytov zavrhlí vzhľadom na rýchlu normalizáciu ich počtu v krvi už niekoľko hodín po pôrode.

Z ďalších potenciálnych markerov perinatálnej alebo intrauterinnej hypoxie je potrebné spomenúť *erytropoetín*, *laktát*,  *kreatín - fosfokinázu*, *hypoxantín* a hladiny *arginín vazopresínu*. Klinická využiteľnosť týchto markerov pre predikciu, etiológiu alebo datovanie neurologického infarktu je dnes nejasná.

Hoci u niektorých novorodencov s encefalopatiou sú hodnoty jadrových RBC a lymfocytov v krvi zvýšené, klinická využiteľnosť týchto vyšetrení potrebuje ďalšie overovanie.

## 6 Fokálna ischémia ako príčina poškodenia mozgu

Mozgový infarkt postihuje asi 1 zo 4000 živonarodených detí, z ktorých viac ako 50 % bude mať mozgovú obrnu, najčastejšie hemiplegický subtyp. Asi 20 % detí s hemiplegickou obrnou má rádiodiagnosticky dokázateľný infarkt mozgu v prenatálnom alebo perinatálnom období. Jeho príčinou býva arteriálna trombóza alebo embólia z fetálnych ciev a placenty. Na vzniku sa môže podieľať aj zníženie krvného tlaku a oxygenácie, ktoré potencujú vznik cievneho poškodenia.

Ku klinickým príznakom neonatálnej arteriálnej ischemickej príhody patria kŕče, apnoe, letargia a hypotónia. Znamky hemiparézy bývajú zriedka rozpoznané do šiestich mesiacov života. Nedávna štúdia popisujúca sériu detí s normálnym priebehom v novorodeneckej fáze, ale patologickou včasnou preferenciou hornej končatiny alebo kŕčmi vo veku 2 mesiacov, viedla k diagnostike predpokladaného prenatálneho alebo perinatálneho infarktu. Sinovenózna trombóza vedie k tvorbe zrazenín v mozgových vénach a venózných splavoch. Poruchy venózneho drenáže spôsobujú vznik mozgového edému, ktorý môže progredovať do unilaterálneho alebo bilaterálneho infarktu.

Príčiny infarktov nebývajú vždy jasné. Jedna zo štúdií uvádza že etiológia je neznáma až v 52 % prípadov. Asfyxia bola predpokladaná u 33 % prípadov, postnatálna hypotenzia, meningitída, koagulopatia, polycytémia a hypernatrémia každá z nich asi v 2 % prípadov. Abúzus kokaínu a vrodené vývojové chyby srdca zodpovedali za 1 % prípadov. V štúdii zahrňujúcej pitvy všetkých prípadov bola DIC alebo sepsa, prípadne obe prítomné v 69 % prípadov.

Tak preeklampsia ako aj infekcia tehotnej môžu predisponovať plod k perinatálnemu infarktu, placentárnej vaskulopatii a hypoperfúzií. Preeklampsia môže pôsobiť aterózu placentárneho vaskulárneho lôžka a chorioamnionitída môže viesť k vaskulitíde a vazokonstrikcii. Ateróza, vaskulitída a vazokonstrikcia podmieňujú trombózu s následnou embolizáciou. Otvorený foramen ovale môže umožniť systémovú embolizáciu do mozgových ciev. Poruchy placentárneho prietoku potom spôsobujú fetálnu hypoxémiu.

Mnohopočetné perinatálne rizikové faktory, vrátane trombofilie, materno - fetálnej transfúzie, kongenitálneho ochorenia srdca a traumy môžu simultánne viesť k fetálnemu alebo neonatálnemu cerebrálnemu infarktu. Štúdie potvrdili abnormálne hladiny koagulačných

a zápalových faktorov u detí s mozgovou obrnou, čo podporuje hypotézu o etiologickom vplyve porúch zrážania krvi. Obdobie zvýšeného rizika však nekončí pôrodom. Novorodenci, ktorí sa nakazia vertikálnym prenosom infekcie, môžu dostať meningitídu, ktorá vedie cestou vaskulitídy k tvorbe infarktov.

### *Zhrnutie poznatkov*

- Hemiplegická forma obrny nie je viazaná na globálnu intrapartálnu asfyxiu. Naopak, príčinou mozgovej obrny bývajú perinatálne infarkty, najmä jej hemiplegickej formy.
- V etiológii perinatálnych infarktov môžu zohrávať úlohu: infekcia u tehotnej, trombofilné vzťahy tehotnej a plodu, vrodené vady srdca plodu, materno - fetálna transfúzia, trauma počas pôrodu a dehydratácia spojená so sepsou u novorodenca.

## 7 Prevencia hypoxicko – ischemickej encefalopatie

### 7.1 Súčasný stav

V súčasnosti nemáme dôkazy o tom, že by liečba podaná tehotnej mohla pomôcť pri prevencii a zvrátení následkov neonatálnej encefalopatie, najmä jej hypoxicko – ischemického podtypu. Doteraz neprebiehali ani žiadne klinické štúdie, ktoré by testovali, či určitá farmakoterapia rizikovej tehotnej môže priniesť benefit pre plod v zmysle zníženia rizika vzniku neonatálnej encefalopatie. Hoci poznáme viacero látok, ktoré by mohli byť sľubnými kandidátmi pre liečbu neonatálnej encefalopatie, dnes sú to takmer výlučne novorodenci, a nie plody, u ktorých prebieha ich testovanie.

### 7.2 Budúce smerovanie

Aplikácia liekov tehotnej za účelom fetálnej neuroprotektie nemá precedens výskumný ani klinický. Napríklad, podanie fenobarbitalu na prevenciu intraventrikulárnej hemorágie pri predčasnom pôrode neprinieslo žiaden úžitok. Na druhú stranu klinické štúdie potvrdili, že podanie kortikoidov (betametazón, dexametazón) tehotným s rizikom predčasného pôrodu chráni pred vznikom neonatálnej intraventrikulárnej hemorágie a v prípade betametazónu znižuje aj riziko cystickej periventrikulárnej leukomalácie. Pozorovacie štúdie potvrdili aj výrazné zníženie rizika mozgovej obrny u detí narodených ženám, ktoré dostávali pred pôrodom sulfát magnézia.

Aj v prípade, že by existovala sľubná látka na prevenciu neonatálnej encefalopatie, jej prípadné zhodnotenie v štúdiách nie je zďaleka jednoduché. Prevalencia neonatálnej encefalopatie je totižto celkovo nízka, s výskytom asi len 2 - 8 prípadov na 1000 pôrodov v termíne. Navyše, dôkazy o významnej intrapartálnej asfyxii chýbajú u viac ako 70 % prípadov neonatálnej encefalopatie. Z toho dôvodu je možné predpokladať, že neonatálna encefalopatia v dôsledku intrapartálnej asfyxie je u donosených novorodencov extrémne zriedkavá, a vyskytuje sa s frekvenciou asi len 1,6 prípadu na 10 000 pôrodov. Štúdium neselektovaných tehotností v termíne by si tak vyžiadalo exponovať asi 1000 rodičiek a ich plodov sledovanej

látke na zistenie benefitu v jednom jedinom prípade. Pochopiteľne, tieto okolnosti sú dôvodom pochybností o bezpečnosti takejto štúdie a etike výskumu.

### *Zhrnutie poznatkov*

- V súčasnosti, ako aj v najbližšej budúcnosti, nemáme a nebudeme mať pre klinickú prax dostupné vhodné farmakologické prostriedky na prevenciu resp. zlepšenie prognózy neonatálnej encefalopatie.

## Zoznam použitej literatúry

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. The American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy, the American College of Obstetricians and Gynecologists, the American Academy of Pediatrics. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Defining the Pathogenesis and Pathophysiology. Washington, DC: the American College of Obstetricians and Gynecologists; 2003.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrapartum Fetal Heart Rate Monitoring: Nomenclature, Interpretation, and General Management Principles. Washington, DC: the American College of Obstetricians and Gynecologists; 2009. ACOG Practice Bulletin Number 106.
3. Aisen ML, Kerkovich D, Mast J, et al. Cerebral palsy: clinical care and neurological rehabilitation. *Lancet Neurol* 2011; 10(9): 844–852.
4. Azzopardi D, Wyatt JS, Cady EB, et al. Prognosis of newborn infants with hypoxic-ischemic brain injury assessed by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatric Research* 1989; 25 (5): 445–451.
5. Badawi N, Felix JF, Kurinczuk JJ, et al. Cerebral palsy following term newborn encephalopathy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47 (5): 293–298.
6. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998; 317 (7172): 1549–1553.
7. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998; 317 (7172): 1554–1558.
8. Barsukova AG, Bourdette D, Forte M. Mitochondrial calcium and its regulation in neurodegeneration induced by oxidative stress. *European Journal of Neuroscience* 2011, 34 (3): 437–447.
9. Baron M, Kudin AP, Kunz WS. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Biochemical Society Transactions* 2007; 35 (5): 1228–1231.
10. Biringer K, Danko J, Dókus K, et al. [Biochemical aspects of fetal hypoxia]. *Ceska Gynekol* 2011; 76 (4): 285–91.
11. Blumberg RM, Cady EB, Wigglesworth JS, et al. Relation between delayed impairment of cerebral energy metabolism and infarction following transient focal hypoxia-ischaemia in the developing brain. *Experimental Brain Research* 1997; 113 (1): 130–137.
12. Carling D. AMP-activated protein kinase: balancing the scales. *Biochimie* 2005; 87 (1): 87–91.
13. Carrolland JE, Mays RW. Update on stem cell therapy for cerebral palsy. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2011; 11 (4): 463–471.

14. Clark SM, Ghulmiyyah LM, Hankins GD. Antenatal ante-cedents and the impact of obstetric care in the etiology of cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51 (4): 775–786.
15. Colton CA. Heterogeneity of microglial activation in the innate immune response in the brain. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2009; 4 (4): 399–418.
16. Colton CA, Wilcock DM. Assessing activation states in microglia. *CNS and Neurological Disorders—Drug Targets* 2010; 9 (2): 174–191.
17. Covey MV, Jiang Y, Alli VV, et al. Defining the critical period for neocortical neurogenesis after pediatric brain injury. *Developmental Neuroscience* 2010; 32 (5-6): 488–498.
18. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 2003; 361 (9359): 736–742.
19. Danko J. [Methods of measuring transcutaneous oxygen tension in the fetus during labor]. *Bratisl Lek Listy* 1986; 85 (6): 708-13.
20. Danko J, Brunovská V. [The effect of smoking on motor activity and heart function in the fetus]. *Bratisl Lek Listy* 1986; 85 (6): 680-6.
21. Danko J, Mlynček M, Svihrová V, et al. [Ultrasound screening - the road to decreasing perinatal mortality]. *Cesk Gynekol* 1989; 54 (3): 185-7.
22. de Vries LS, Cowan FM. Evolving understanding of hypoxic- ischemic encephalopathy in the term infant. *Semin Pediatr Neurol* 2009; 16 (4): 216–225.
23. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends in Neurosciences* 1999; 22 (9): 391–397.
24. Dokus K, Zubor P, Matasova K, et al. Impact of fetal pulse oximetry and ST analysis surveillance withdrawal on rates of obstetric surgery and frequency of low birth umbilical artery pH: A cause of rising caesarean rates? *J Obstet Gynaecol* 2013; 33 (7): 685-8.
25. Dommergues MA, Patkai J, Renauld JC, et al. Proinflammatory cytokines and interleukin-9 exacerbate excitotoxic lesions of the newborn murine neopallium. *Annals of Neurology* 2000; 47 (1): 54–63.
26. Favrais G, van de Looij Y, Fleiss B, et al. Systemic inflammation disrupts the developmental program of white matter. *Annals of Neurology* 2011; 70 (4): 550–565.
27. Flidel-Rimon O, Shinwell ES. Neonatal aspects of the relationship between intrapartum events and cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2007; 34 (3): 439–449.
28. Galic MA, Riazi K, Heida JG, et al. Postnatal inflammation increases seizure susceptibility in adult rats. *Journal of Neuroscience* 2008; 28 (27): 6904–6913.
29. Gitto E, Reiter RJ, Amodio A, et al. Early indicators of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome and their inhibition by melatonin. *Journal of Pineal Research* 2004; 36 (4): 250–255.
30. Gonzalez FF, Ferriero DM. Neuroprotection in the Newborn Infant. *Clinics in Perinatology* 2009; 36 (4): 859–880.
31. Green DR. Apoptotic pathways: paper wraps stone blunts scissors. *Cell* 2000; 102 (1): 1–4.



32. Hagberg H, Mallard C, Rousset Catherine CI, and Wang X. Apoptotic mechanisms in the immature Brain: involvement of mitochondria. *Journal of Child Neurology* 2009; 24 (9): 1141–1146.
33. Hankins GD, Koen S, Gei AF, et al. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2002; 99 (5 pt 1): 688–691.
34. Hankins GD, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2003; 102 (3): 628–636.
35. Huch R, Danko J, Spätling L, Huch A. Risks the passive smoker runs. *Lancet* 1980; 2 (8208-8209): 1376.
36. Chipuk JE, Green DR. How do BCL-2 proteins induce mitochondrial outer membrane permeabilization. *Trends in Cell Biology* 2008; 18 (4): 157–164.
37. Johnston MV, Hagberg H. Sex and the pathogenesis of cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2007; 49 (1): 74–78
38. Kucharczyk R, Zick M, Bietenhader M, et al. Mitochondrial ATP synthase disorders: molecular mechanisms and the quest for curative therapeutic approaches. *Biochimica et Biophysica Acta* 2009; 1793 (1): 186–199.
39. Kumar S, Paterson-Brown S. Obstetric aspects of hypoxic ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev* 2010; 86 (6): 339–344.
40. Lalancette-Hebert M, Gowing G, Simard A, et al. Selective ablation of proliferating microglial cells exacerbates ischemic injury in the brain. *Journal of Neuroscience* 2007; 27 (10): 2596–2605.
41. Li LY, Luo X, Wang X. Endonuclease G is an apoptotic DNase when released from mitochondria. *Nature* 2001; 412 (6842): 95–99.
42. Lin CY, Chang YC, Wang ST, et al. Altered inflammatory responses in preterm children with cerebral palsy. *Annals of Neurology* 2010; 68 (2): 204–212. Liu Y, Barks JD, Xu G, and Silverstein FS. Topiramate extends the therapeutic window for hypothermia-mediated neuroprotection after stroke in neonatal rats. *Stroke* 2004; 35 (6): 1460–1465.
43. Li J, Zeng Z, Viollet B, Ronnett GV, and McCullough LD. Neuroprotective effects of adenosine monophosphate-activated protein kinase inhibition and gene deletion in stroke. *Stroke* 2007; 38 (11): 2992–2999.
44. Low JA. Determining the contribution of asphyxia to brain damage in the neonate. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30 (4): 276–286.
45. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999; 319 (7216): 1054–1059.
46. Maisonneuve E, Audibert F, Guilbaud L, et al. Risk factors for severe neonatal acidosis. *Obstet Gynecol* 2011; 118 (4): 818–823.
47. Mikita J, Dubourdieu-Cassagno N, Deloire MS, et al. Altered M1/M2 activation patterns of monocytes in severe relapsing experimental rat model of multiple sclerosis. Amelioration of clinical status by M2 activated monocyte administration. *Multiple Sclerosis* 2011; 17 (1): 2–15.

48. Muraskas JK, Morrison JC. A proposed evidence-based neonatal work-up to confirm or refute allegations of intrapartum asphyxia. *Obstet Gynecol* 2010; 116 (2 pt 1): 261–268.
49. Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY, Grether JK. Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. *N Engl J Med* 1996; 334 (10): 613–618.
50. Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics* 1981; 68 (1): 36–44.
51. Nelson KB, Grether JK. Potentially asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infants of normal birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (2): 507–513.
52. Northington FJ, Chavez-Valdez R, Martin LJ. Neuronal cell death in neonatal hypoxia-ischemia. *Annals of Neurology* 2011; 69 (5): 743–758.
53. Nuñez JL, McCarthy MM. Sex differences and hormonal effects in a model of preterm infant brain injury. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1008: 281–4.
54. Osredkar D, Sall JW, Bickler PE, and Ferriero DM. Erythropoietin promotes hippocampal neurogenesis in in vitro models of neonatal stroke. *Neurobiology of Disease* 2010; 38 (2): 259–265.
55. Rasola A, Sciacovelli M, Pantic B, and Bernardi P. Signal transduction to the permeability transition pore. *FEBS Letters* 2010; 584 (10): 1989–1996.
56. Roberts D, Gates S, Kilby M, Neilson JP. Interventions for twin–twin transfusion syndrome: A Cochrane review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2008; 31 (6): 701–711.
57. Rogido M, Husson I, Bonnier C, et al. Fructose-1,6- biphosphate prevents excitotoxic neuronal cell death in the neonatal mouse brain. *Developmental Brain Research* 2003; 140 (2): 287–297.
58. Rosenbloom L. Dyskinetic cerebral palsy and birth asphyxia. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36 (4): 285–289.
59. Roth SC, Baudin J, Cady E, et al. Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1997; 39 (11): 718–725.
60. Shankaran S. Prevention, diagnosis, and treatment of cerebral palsy in near-term and term infants. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51 (4): 829–839.
61. Shevell MI, Majnemer A, Morin I. Etiologic yield of cerebral palsy: a contemporary case series. *Pediatr Neurol* 2003; 28 (5): 352–359.
62. Schon EA, Area-Gomez E. Is Alzheimer’s disease a disorder of mitochondria-associated membranes? *Journal of Alzheimer’s Disease* 2010; 20 (2): S281–S292.
63. Stanley FJ, Blair E, Hockey A, Petterson B, Watson L. Spastic quadriplegia in Western Australia: a genetic epidemiological study: Case population and perinatal risk factors. *Dev Med Child Neurol*. 1993; 35 (3): 191–201.
64. Susin SA, Lorenzo HK, Zamzami N, et al. Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Nature* 1999; 397 (6718): 441–446.
65. Thoresen M. Cooling the newborn after asphyxia—physiological and experimental background and its clinical use. *Seminars in Neonatology* 2000; 5 (1): 61–73.

66. Thoresen M, Penrice J, Lorek A, et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatric Research* 1995; 37 (5): 667–670.
67. Thornton C, Rousset CI, Kichev A, et al. Molecular mechanisms of neonatal brain injury. *Neurol Res Int* 2012; Art ID 506320.
68. Titomanlio L, Bouslama M, Le Verche V, et al. Implanted neurosphere-derived precursors promote recovery after neonatal excitotoxic brain injury. *Stem Cells and Development* 2011; 20 (5): 865–879.
69. Tønnesen J, Parish CL, Sørensen AT, et al. Functional integration of grafted neural stem cell-derived dopaminergic neurons monitored by optogenetics in an in vitro Parkinson model. *PLoS One* 2011; 6 (3): Article ID e17560.
70. van Velthoven CTJ, Kavelaars A, van Bel F, Heijnen CJ, Repeated mesenchymal stem cell treatment after neonatal hypoxia-ischemia has distinct effects on formation and maturation of new neurons and oligodendrocytes leading to restoration of damage, corticospinal motor tract activity, and sensorimotor function. *Journal of Neuroscience* 2010; 30 (28): 9603–9611.
71. Vandenabeele P, Galluzzi L, Vanden Berghe T, and Kroemer G. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2010; 11 (10): 700–714.
72. Vannucci SJ, Hagberg H. Hypoxia-ischemia in the immature brain. *Journal of Experimental Biology* 2004; 207 (18): 3149–3154.
73. Vila M, Przedborski S. Targeting programmed cell death in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience* 2003; 4 (5): 365–375.
74. Višňovský J, Tomáš S, Danko J, et al. [Morbidity after cesarean section]. *Ceska Gynekol* 2003; 68 (4): 293–7.
75. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 2001.
76. Wang X, Carlsson Y, Basso E, et al. Developmental shift of cyclophilin D contribution to hypoxic-ischemic brain injury. *Journal of Neuroscience* 2009; 29 (8): 2588–2596.
77. Welin AK, Svedin P, Lapatto R, et al. Melatonin reduces inflammation and cell death in white matter in the mid-gestation fetal sheep following umbilical cord occlusion. *Pediatric Research* 2007; 61 (2): 153–158.
78. Yudkin PL, Johnson A, Clover LM, Murphy KW. Assessing the contribution of birth asphyxia to cerebral palsy in term singletons. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1995; 9 (2): 156–170.
79. Zhang L, Li Y, Zhang C, et al. Delayed administration of human umbilical tissue-derived cells improved neurological functional recovery in a rodent model of focal ischemia. *Stroke* 2011; 42 (5): 1437–1444.
80. Zhu C, Kang W, Xu F, et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2009; 124 (2): e218–e226.

---

Karol Dókuš

## **Intrauterinná a intrapartálna asfyxia plodu a jej následky**

Vydala Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

Rozsah 82 strán, prvé vydanie

**ISBN 978-80-89544-58-5**