



A hypoxiás újszülött

Bokodi Géza

Bokodi.geza@med.semmelweis-univ.hu

SE I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika

Budapest , 2020

Fogalmak

- Asphyxia = fulladás, pulzus nélkülség
- Újszülöttkori asphyxia, születés körüli asphyxia
- Encephalopathia = agyi működészavar
- Hypoxiás ischaemiás encephalopathia (HIE)

Asphyxia csoportosítása:

- Intrauterin
- Intrapartum
- Postpartum

Minden normális szülés során fellép valamilyen fokú oxigén hiány.

Milyen arányú Magyarországon a perinatális asphyxia?
Honnan tudhatjuk a szülőszobán, hogy baj van?

Fejlett országokban a súlyos perinatális asphyxia prevalenciája

1-2/1000 szülés

Fejlődő országokban ez akár 5-10 ezrelék is lehet.

Szülési asphyxia miatt PIC-ben kezelték száma

(PIC adatbázis 2005-2009)

- Szülőszobai élesztés a 2500g feletti PIC-ben kezelt újszülöttek között: **21% - 471**
- Postasphyxia diagnózis: **10,9% - 240**
- 90-100000 élveszülésre vetítve: **2,5-3‰**

Szülési asphyxia koraszülöttekben

- A koraszülöttség (<37. hét) prevalenciája 10-11% növekszik.
- Mortalitás, morbiditás gesztációs korról fordítottan arányos
- Kedvezőtlen neurológiai kimenetel 17%, 1000g alatt 42%
- IVH, PVL, fehérállomány károsodás
- Az idegrendszer fejlődésének időszak 26-42. hét

A hypoxiás-ischaemiás encephalopathia szülészeti típusai

Akut

- HIE + abruptio
- HIE + traumás megszületés (elhúzódó, rohamos)

Vegyes

- HIE + diabetes fetopathia
- HIE + gyulladás (chorioamnionitis- funisitis)
- HIE + F - M transzfúzió ; magzati anémia

Krónikus progresszív

- HIE + boholyérés - zavar
- HIE + köldökzsinór anomália
- HIE + krónikus magzati hypoxia és / vagy IUGR jelek

A HIE neonatológiai típusai

- HIE kiesési tünetekkel
- HIE izgalmi tünetekkel
- HIE + súlyos hypoxiás MOF
- HIE + enyhe hypoxás MOF
- HIE + keringési elégtelenség
- HIE + relative magas vérnyomás, stabil keringés
- HIE + komoly légzés zavar
- HIE + kifejezett szisztémás gyulladáisos vagy sepsis

Asphyxiára hajlamosító tényezők

- Anyai életkor > 35 év
- Rossz szociális helyzet
- Neurológiai anamnézis
- Meddőség kezelés (IVF)
- Korábbi neonatális halálozás
- Anyai Thrombophilia
- Gyulladás
- Pajzsmirigy betegség
- Preeclampsia
- Ikerterhesség
- Kromoszóma rendellenesség
- Fejlődési rendellenesség
- IUGR
- Trauma
- Farfekvés
- Vérzés
- Kóros magzati szívhang
- Chorioamnionitis
- Anyai lázas állapot
- Sűrű meconium
- Vákuum/fogó
- Általános anesztézia
- Sürgős sectio
- Placenta leválás
- Köldökzsinór előreesés
- Uterus ruptura
- Anyai szívmegállás
- Magzati kivérzés

Az asphyxia szülőszobai kritériumai

Eszméletlen, gyenge, apnoés, deprimált állapotú újszülött

10 perces **Apgar** érték ≤ 6 vagy

10 perces korban még fennálló **lélegeztetési igény** vagy

.....

1. életórán végzett vérgázanalízisben:

pH $\leq 7,00$ vagy BE ≤ -15 ill. laktát ≥ 15 mmol/l

1-6. életóra HIE tünetei

- Köldökzsinór artériás pH $\leq 7,00$
- 5 perces apgar ≤ 3 **ACOG**
- Kóros neurológia
- Sokszervi elégtelenség



Asphyxia kritériumok

TOBY

Gesztációs kor ≥ 36

A kritériumok:

- Apgar 10 ≤ 5
- 10 perces korban lélegeztetési igény
- Első 60 percben bármilyen pH $< 7,00$
- Első 60 percben bármilyen BE ≤ -16

B kritériumok: görcs vagy közepes/súlyos HIE

- Tudatzavar
- Abnormális tónus
- Abnormális reflexek

ACOG

- Köldök artéria pH $< 7,0$
- Apgar 5 vagy későbbi ≤ 3
- Kóros neurológiai státusz (görcs)
- Sokszervi károsodás

Műszeres eredmények

- aEEG
- MR

ICP kialakul-e?

Asphyxia kritériumok

Study / Guideline	Apgar 1 min	Apgar 5 min	Apgar 10 min	pH	BE	lactate	Mech. Vent (min)	Resuscitation
Jacobs 2003			< = 5	< 7.1	<-12			
Akisu 2003		< 6 (mean, SD: TG1 ^a 4.1, 1; TG2 4.3, 1)		< 7.1 (mean, SD: TG1 7.03, 0.1; TG2 7.02, 0.1)	<-10 (mean, SD: TG1-15.3, 8; TG2 14.2, 10.2)			
Cool Cap Study 2005			≤5		<-16			> 10 min
Eicher 2005		(Mean, SD: 5, 2)	≤5	< 7 (mean, SD: 6.95, 0.19; 6.96, 0.23)	<-16 (mean, SD: -18, 8.3; -16, 7.5)			>5 min
Gunn 1998		≤6 (mean, SD: CG ^b 4.5, 2; TG 4.7, 2; TG 6.0, 1)		≤7.09 (mean, SD: CG ^a 6.79, 0.25; TG ^b 6.98, 0.21; 6.93, 0.11)				
ICE Study			≤5	≤7 (mean, SD: 6.9, 0.2)	≤-12		>10	
Lin 2006			<6	<7.1		>15		
Neo.nEURO Study 2010		(mean, SD: CG 3.4, 2.4; TG 3.2, 2.4)	<5	<7 (mean, SD: CG 6.9, 0.2; TG 6.9, 0.2)	≤-16 (mean, SD: CG 19.5, 6.8; TG 19.4, 6.2)		>10	
NICHD Study 2005				≤7, if no blood gas or pH 7.01 to 7.15 or BE 10 to 15.9 additional criteria required; (mean, SD: TG ^a 6.8, 0.2; TG ^b 6.9, 0.2)	≤-16 (mean, SD: 20.6, 7.5; 17.5, 7.7)			
Shankaran 2002				≤7, pH 7.01 to 7.15 or BE 10 to 15.9 additional criteria required; (mean, SD: TG1 6.94, 0.2; TG2 6.95, 0.2)	≤-16 (mean, SD: TG1 16.2, 7.8; TG2 15.9, 6.7; TG3 16.1, 7.5; TG4 16.0, 7.0)			
TOBY Study 2009			<5	<7 (mean, SD: 6.9, 0.2)	<-16		>10	
Zhou 2010	≤3	<5		<7	≤-16		yes	>5 min
Guidelines Swiss Society of Neonatology				<7 and Sarnat II-III	<-16			
Guidelines Bern University Hospital Pediatric ICU		<6	<6	<7 and Sarnat II-III	<(12)16		>(5)10 min	

^aTG: Trial Group.

^bCG: Control Group

Köldökzsinór pH

The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples. *Yeh P, Emary K, Impey L. BJOG. 2012 Jun;119(7):824-31.*

Encephalopátia és pH

Köldök zsinór vér pH $\leq 7,00$
súlyos encephalopathia 3%

PIC felvételkor pH $\leq 7,00$
súlyos encephalopathia 35%

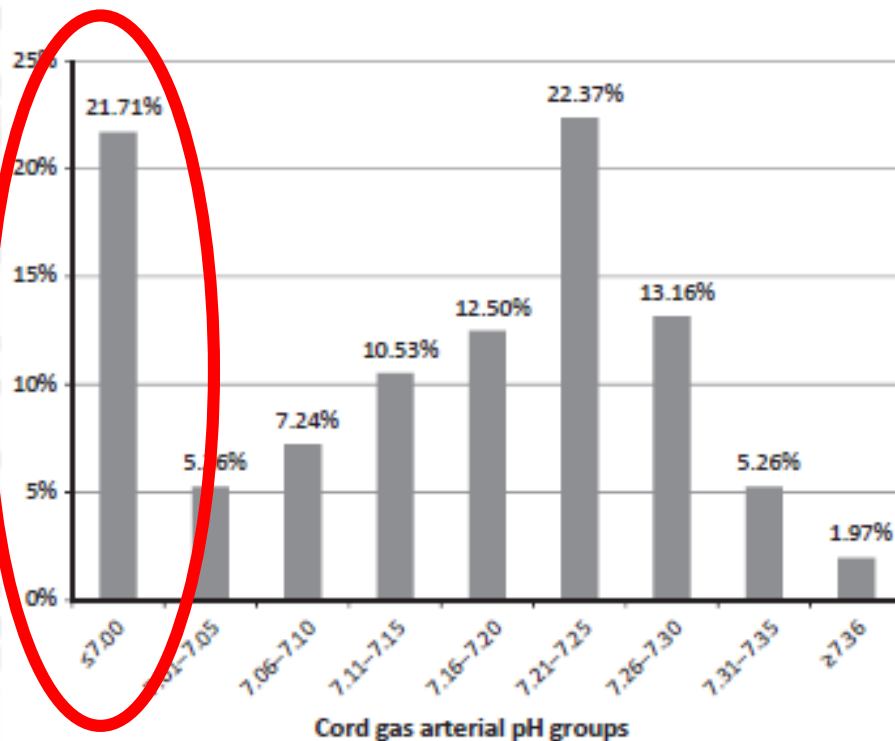


Figure 3. Percentage of all cases with encephalopathy with seizures or death in each arterial pH group.

Encephalopathia klinikai tünetei

Tudat-, eszmélet zavar (letargia, stupor, kóma)

- megszületéskor kifejezett, majd órákig, napokig fennállhat

Izomtónus-zavar

- hypo- hypertónia

Kóros reflexek, irritabilitás

- csámcsogás, végtagi automatizmusok

Görcsök

- kezdet 18 – 24. óra, minél korábban, annál rosszabb prognózis

Encephalopathia klinikai tünetei

Sarnat and Sarnat stádiumok

	Mild HIE (I)	Moderate HIE (II)	Severe HIE (III)
Level of consciousness	Hyperalert	Lethargic	Stuporose
Muscle tone	Normal	Mild hypotonia	Flaccid
Complex reflexes			
Suck	Normal/Weak	Weak/Absent	Absent
Moro	Strong	Weak/Incomplete	Absent
Seizures	Absent	Common	Frequent/difficult to control

Arch Neurol. 1976 Oct;33(10):696-705. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Sarnat HB, Sarnat MS.

Középsúlyos-, súlyos hypoxiás ischaemiás enkephalopátia (HIE) diagnózisa

Szülőszobai kritériumok – első életóra

+

1. - 6. életóra

- - tudatzavar (letargia, stupor, kóma) és ...
- - izomtónuszavar vagy ...
- - kóros reflexek vagy...
- - görcsök

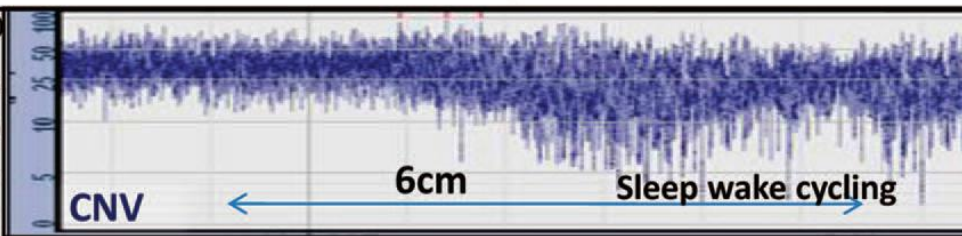
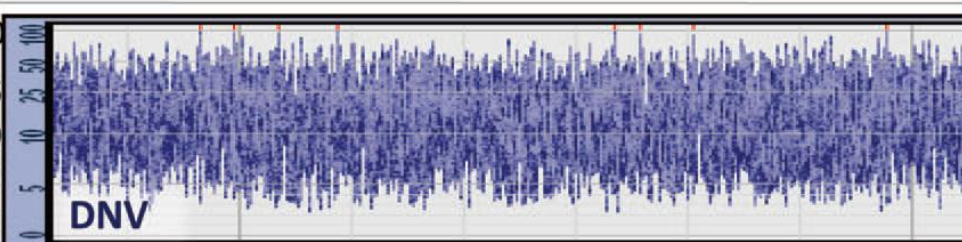
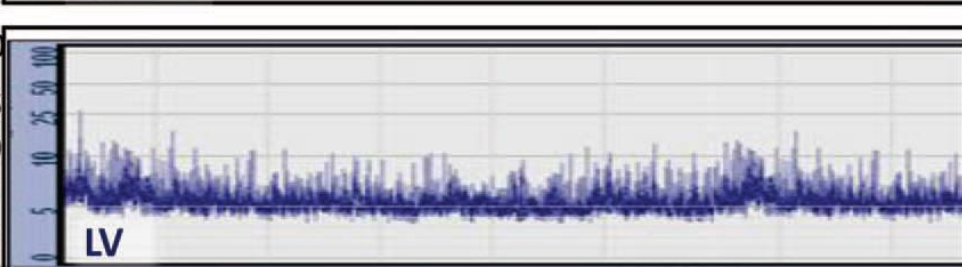


+

pozitív aEEG

Voltage classification

aEEG trace 6cm/hour

Pattern classification

Normal Trace	<p>Normal lower margin $>5\mu\text{V}$ upper margin $>10\mu\text{V}$</p>	 <p>CNV ← 6cm → Sleep wake cycling</p>	<p>CNV Continuous Normal Voltage</p>	Normal
Trace	<p>Moderately abnormal lower margin $\leq 5\mu\text{V}$ upper margin $>10\mu\text{V}$</p>	 <p>DNV</p>	<p>DNV Discontinuous Normal Voltage</p>	Trace
Abnormal	<p>Severely abnormal lower margin $<5\mu\text{V}$ upper margin $<10\mu\text{V}$</p>	 <p>BS</p>	<p>BS Burst Suppression</p>	Abnormal
		 <p>LV</p>	<p>LV Low Voltage</p>	
		 <p>FT</p>	<p>FT Flat Trace (isoelectric)</p>	Trace

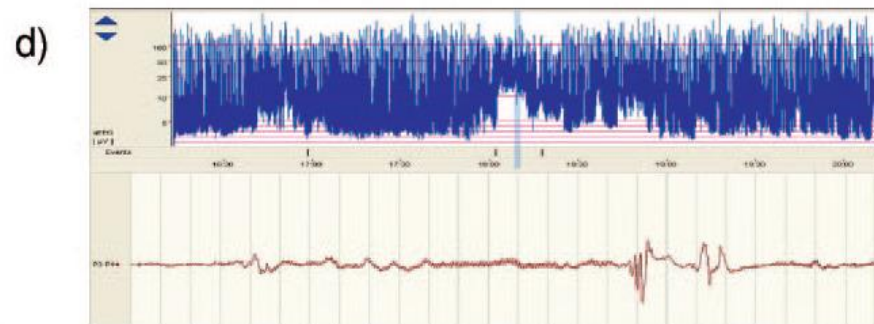
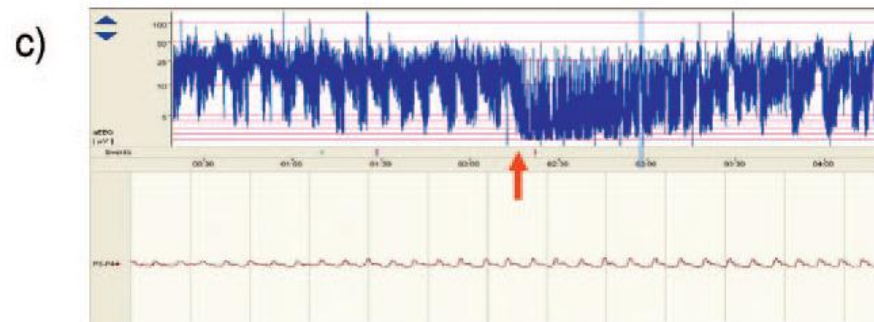
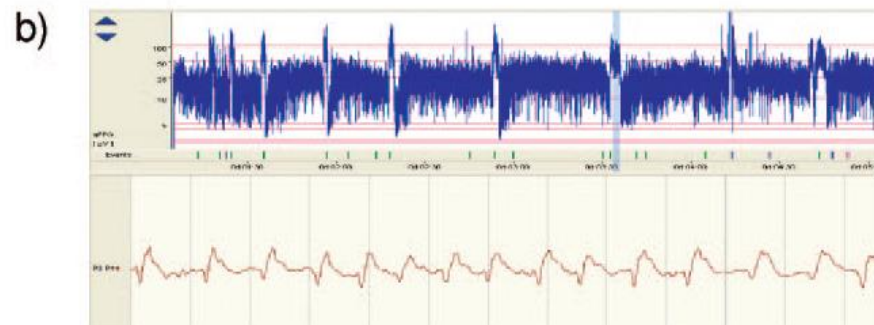
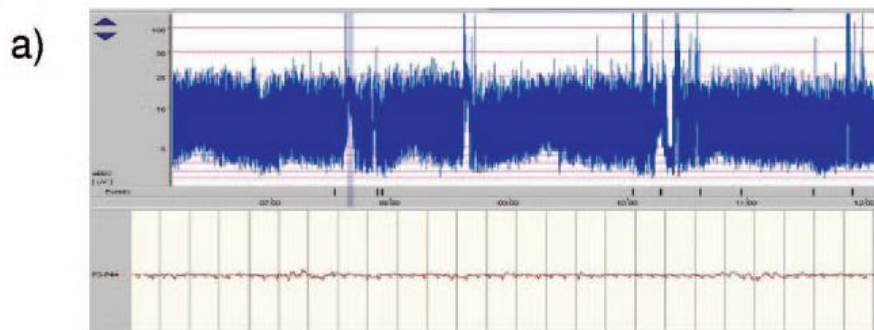
Görcsaktivitás aEEG képe

- a) izolált görcs
- b) ismétlődő görcs
- c) státusz eplepticus
- d) artefact

Amplitude-integrated electroencephalography for seizure detection in newborn infants.

Hellström-Westas L.

Semin Fetal Neonatal Med. 2018 Jun;23(3):175-182. doi: 10.1016/j.siny.2018.02.003. Epub 2018 Feb 13. Review.

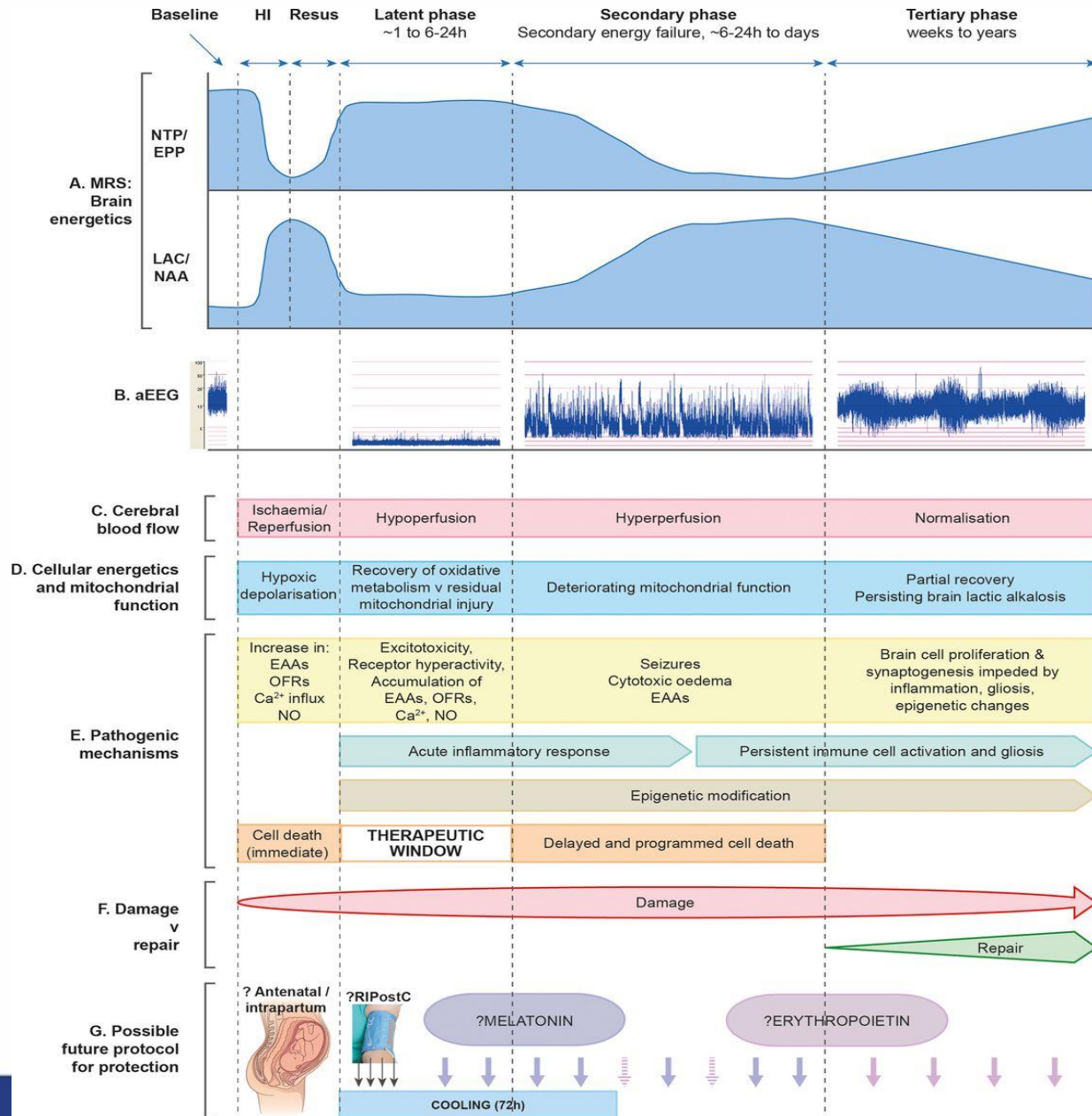




Az asphyxia patomechanizmusa

- Vér-agy gát sérülés
- Praesynapticus glutamát szintek nőnek – kóros aktiváció
- Szabadgyökképződés
- Gyulladásos folyamatok és véralvadás
- Apoptózis

Az asphyxia patomechanizmusa



Sokszervi károsodás

Agy:	15% izolált agykárosodás
Tüdő:	MAS, Pulmonális hypertonia
Szív:	Myocardiális ischaemia, vezetési zavarok
Vese:	Oligo-anuria, hematuria
Ionok:	Hyponatrémia, SIADH
Csontvelő:	Magvast vörösvértestek, thrombopenia
Máj:	Emelkedett májfunkciós értékek
Cukor:	Hypoglikémia

Kísérletes neuroprotektív eljárások

• NMDA recept. gátlók (Xenon)	• NO antagonisták
• Szabadgyök fogók (allopurinol)	• Lazeroidok
• Cálcium csatorba blokkolók	• Növekedési faktorok (EPO)
• Vas kelátorok	• Cytokinek
• Anti-inflammatorikus szerek	• Immunsuppressiv szerek
• Anti-apoptotikus szerek	• Mg
• Hő moduláció	• Zn transzport modulátorok



Kontrollált egész test hypotermiás kezelés

mit jelent ez?

hogyan működik?

mik a kockázatok?

milyen eredményei vannak?

milyen a beteg prognózisa?



Kísérletes eredmények klinikai alkalmazása

- optimális hőmérséklet **33-35 °C**
- terápiás ablak **6 órán belül** az inzultust követően
- tartam : **72 óra**
- lehűtés gyors
- felmelegítés fokozatos kell legyen (max 0,5 °C / óra)

A mérsékelt hypothermiának nincs neuroprotektív hatása...

... amennyiben a ischaemiát követő görcsök megjelenése után kerül alkalmazásra újszülött bárányokban *Pediatr.Res.1999 46 (3) 274-280*

...ha nem történik szedáció globális hypoxiás-ischemiás inzultust elszenvedett újszülött malacban *Pediatr.Res.2001 53 (3) 405-411*

„Mellékhatások” hypotermia során

- Remegés iniciálisan és a 3. életnapon gyakori és antagonizálendő !!!!
éberség, nem látható didergés- fokozott izomtónus
- Pulzusszám 70-120, extraszisztolia rendkívül ritka
- Kisebb percventilláció igény = hypocapnia
- Csökkent glukóz tolerancia (2-3 mg/kg/min) – kalorizálás vélhetőleg káros
- Jobb diurézis mint normotermián
- MOF kisebb mértékű mint normotermiában
- Gyógyszer- metabolizmus lassul, Morphin toxicitás !
- Első órákban komoly analgézia igény egyes esetekben,
később Max : 10 µg/kg/óra Morphin
- Enterális táplálással nincs tapasztalat

„Mellékhatások” hypotermia során

- Korai hypokalémia jellemző - lehetőleg nem vagy óvatosan korigálendő
Rebound hyperkalémia felmelegítéskor
- Hyponatrémia gyakori - szigorú folyadék megvonás mellett is
- Nincs ismert, igazolt kontraindikáció (pl MAS, PPHN, thrombotikus szövődmény, sepsis ?)
- Obligát gépi respiráció extrapulmonális indikációval
- Abszolút / relatív hypadrenia a 12. órától gyakori
- Dopamin mellett sick thyreoid szindróma gyakori
- Vazogén agyödéma (fejkörfogat növekedés) gyakorlatilag nincs
- Vérzéses / thrombotikus komplikációk nem gyakoribbak
- Subcutan zsírnekrózis

Milyen eredményei vannak a hűtésnek ?

Túlélés ép neurológiai funkciókkal (MDI>84, PDI>84, szenzoros károsodás nincs)

Vizsgálat	Hűtött (ép/túlélő)	Kontroll (ép/túlélő)	P érték	RR (95% CI)
TOBY 2010	71/163	45/162	0.003	1.57 (1.16-2.12)
CoolCap 2004	29/108	20/110	0.13	1.48 (0.68-2.44)
NICHD 2006	32/102	22/106	0.08	1.51 (0.94-2.42)

Cochrane Database Syst Rev. 2013

Efficacy of therapeutic hypothermia

Következtetések (11 centrum n = 1505 újszülött)

- A hűtés csökkenti a halálozást úgy, hogy a maradandó károsodások aránya nem növekszik a túlélőkben.
- A hűtés túlélésre és idegrendszeri fejlődésre gyakorolt kedvező hatásai meghaladják a hűtéssel kapcsolatos rövid távú kedvezőtlen hatásokat.
- A hűtést el kell kezdeni az érett újszülötteknél és a késői koraszülötteknél (36-37. gesztációs hét), amennyiben a középsúlyos–, súlyos hypoxiás encephalopathia felismerésre kerül az élet első 6 óráján belül.

Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG, *Cochrane Database Syst Rev.* 2013.

A hypotermiás kezelés prognózisa

- Apgar (10. perc)
- Köldökzsinór pH (5. perc)
- Sarnat kategóriák (0- 6... óra)
- Korai görcsök (24 órán belül)
- aEEG agyi háttéraktivitás zavar súlyossága (2 – 6. óra)
- aEEG agyi háttéraktivitás zavar rendeződésének ideje (24 – 72 óra)
- VEP (...)

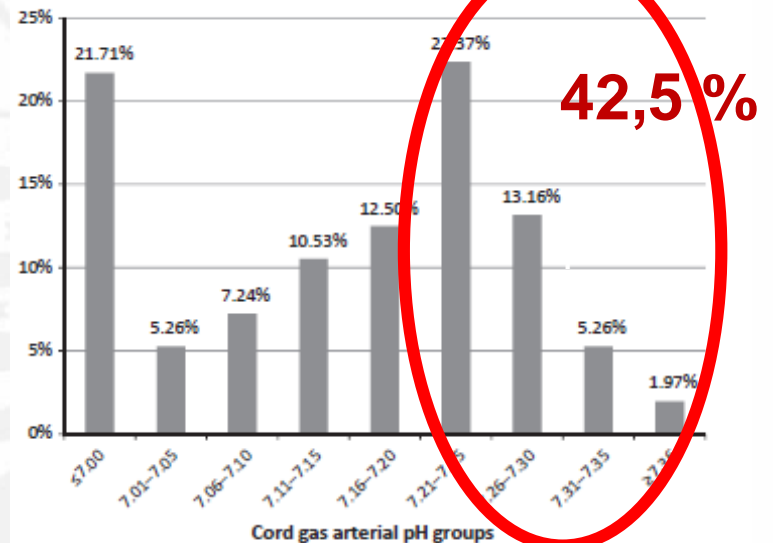


Figure 3. Percentage of all cases with encephalopathy with seizures or death in each arterial pH group.

A hypotermiás kezelés prognózisa - képalkotók

- MR diffúziós abnormalitások (5. nap -
- MR proton spektroszkópia (6. óra -
- MR foszfor spektroszkópia (12. óra -
- Koponya UH
- ACM, A. Carotis Doppler (12. óra -)

A hypotermiás kezelés prognózisa – kémia, egyéb

- Glia, neuron specifikus biokémiai szérumbiomarkerek (**S-100B**, **NSE**) (6 – 24... ó)
- Nem neuron specifikus vérbiochemiai biomarkerek **pH-laktát** rendeződés, **pCO₂** (3. óra -)
- **NIRS** (12. óra -)

Hogyan fokozható a hypotermiás kezelés hatékonysága

- Hypotermia minél korábban
- Hyperoxia mentes stabilizálás
- Hypocapnia mentes acidózis rendeződés
- Adekvát volumen terápia
- Korábbanál hatékonyabb görcs kontrol (folyamatos aEEG monitorizálás)

Korai hypotermia

2009. nov-től Cerny + I. Sz. Gyermekklinika

- Helyszíni kontrollált hypotermia program
- Eredmények:

Terápiás hőmérséklet tartomány elérése:

- történelmi kontroll: **4,46 életóra**
- helyszíni aktív: **2,18 életóra**
- a stabilizációs idő átlagosan 18 perccel megnyúlik
- a szállítás során a vitális paraméterek biztonságosan tarthatóak, a testhőmérséklet 70%-ban stabilan a terápiás tartományban tartható.

Hyperoxia mentes stabilizálás

- Szülőszobai stabilizálás:
 - Lélegeztetés **OXIGÉN nélkül**
 - Transzkután szaturáció méréssel vezérelt lélegeztetés
 - az oxigén szaturáció normál tartománya:
 - a megszületést követő percekben **40-60%**, ...
 - az 5. életperctől **50-80%**, ...
 - a 10. életperc után **> 85%**
 - Hiperoxia a stabilizáció alatt kerülendő (B)
- Increased inspired oxygen in the first hours of life is associated with adverse outcome in newborns treated for perinatal asphyxia with therapeutic hypothermia. *Sabir H, Jary S, Tooley J, Liu X, Thoresen M, J Pediatr. 2012 Sep;161(3):409-16*
- Oxygen saturation in healthy infants immediately after birth. *Kamlin CO, O'Donnell CP, Davis PG, Morley CJ: J Pediatr 2006; 148: 585–589.*
- Oxygen saturations immediately after birth. *Saugstad OD: J Pediatr 2006; 148: 569–570.*

Hypocapnia mentes acidózis rendeződés

Hypocarbia and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pappas A. et al. J Pediatr. 2011 May;158(5):752-758.*

- Hypocarbia esetén rosszabb volt a hypoxiás-ischaemiás encephalopathiás betegek kimenetele
- A minimum PCO₂ és kumulatív PCO₂ <35 Hgmm alatti értéke is rosszabb kimenetellel járt. ($p < 0,05$).
- A halál/fogyatékoság gyakorisága nőtt a <35 Hgmm kumulatív PCO₂-nek kitett csoportban.

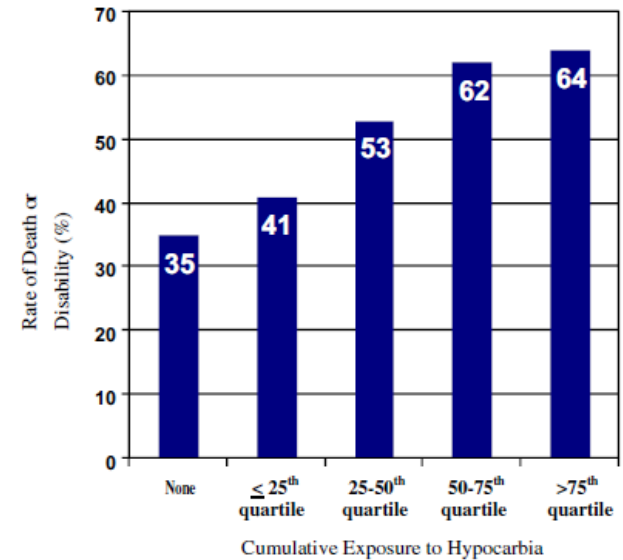


Figure. Rate of primary outcome with increasing cumulative exposure to hypocarbia (PCO₂ <35 mm Hg).

Összefoglalás

Az asphyxia és az encephalopátia hatásos kezelése továbbra is súlyponti kérdés a neonatológiában

- A HYPOTERMIA bizonyítottan hatásos és biztonságos neuroprotektív eljárás érett újszülöttekben!
- Érett újszülötteknél a középsúlyos–, súlyos HIE eseteiben a hűtést a 6. életórán belül meg kell kezdeni!
- A hyperoxiát és hypocapniát kerülni kell!
- A középsúlyos–, (súlyos) hypoxiás encephalopátiás újszülöttek több mint 50 %-a teljesen meggyógyul az időben megkezdett hypothermiás kezeléssel.
- Az encephalopátiás újszülöttek neurológiai kimenetele teljes bizonyossággal nem jósolható meg.