VÝZNAM MONITOROVÁNÍ MOZKOVÉ AKTIVITY U NOVOROZENCŮ S ČASNÝM ASFYKTICKÝM SYNDROMEM

Importance of monitoring the brain activity in newborns with early onset asphyxial syndrome

Jana Lukášková¹, Zdeňka Tomšíková^{2,3}, Zdeněk Kokštein¹

10: 247–482, 2008

ISSN 1212-4117

¹Fakultní nemocnice v Hradci Králové, Dětská klinika

²Nemocnice České Budějovice, a. s., Neonatologické oddělení

³Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra klinických oborů

Summary

In our work, we considered foreign studies, which supported the importance of the aEEG in the early prediction of the neurological development in newborns with early onset asphyxial syndrome. The target of the work was to support a correlation between the type of the aEEG curve and degree of involvement in newborns over the first hours after the hypoxic insult and to introduce this approach into routine practice.

Method: In 56 newborns, who experienced perinatal hypoxia (average umbilical pH 6.95, average BE – 17.3) and in two newborns after early onset postnatal hypoxia, the aEEG record was continuously monitored. During the evaluation of the aEEG records, the basic activity according to classification by Hellström-Westas was followed. The degree of the hypoxic-ischaemic encephalopathy was evaluated according to the classification by Sarnat-Sarnat. The present work does not include evaluation of a further neurological development.

Results: In 12 (21%) of 56 newborns, there was no development of HIE, 8 (14%) had HIE of degree I, 19 (35%) had HIE of degree II and 17 (30%) had HIE of degree III. Newborns without the development of HIE had normal or slightly abnormal curves. In children with HIE of degree I, we recorded normal or slightly abnormal curves. In children with development of HIE of degree II, we encountered all the types of curves from normal to severely pathological ones. In the group with HIE of degree III, all the children exerted pathological curves of the type “discharge-flattening”, low-voltage or flat curve. The results suggest that if the child has a pathological curve over the first hours, then HIE of at least degree II was developed. 53% of children with flat curve encountered HIE of degree III.

Conclusion: Cerebral function monitoring is a non-invasive method suitable for early assessment of the severity of the experienced perinatal hypoxia. Given the possibility of the evaluation as soon as over the first hours of the life, this should be a suitable approach to the screening of patients for therapeutic hypothermia.

Key words: Newborn – Hypoxic-ischaemic encephalopathy – Cerebral function monitor – aEEG – Neurological development

Souhrn

V naší práci jsme navázali na zahraniční studie, které potvrdily význam aEEG při časně predikci neurologického vývoje u novorozenců s časným asfyktickým syndromem. Cílem bylo potvrdit korelaci mezi typem aEEG křivky a stupněm postižení novorozenců v prvních hodinách po hypoxickém inzultu a zavedení této metody do rutinní praxe.

Metoda: U 56 novorozenců po proběhlé perinatální hypoxii (průměrné pupečnickové pH 6,95, průměrný BE – 17,3) a u 2 novorozenců po časně postnatální hypoxii byl kontinuálně monitorován aEEG záznam. Při hodnocení aEEG záznamů byla sledována základní aktivita dle klasifikace Hellström-Westasové. Stupeň hypoxicko-ischemické encefalopatie byl hodnocen dle klasifikace Sarnat-Sarnat. V této práci není zahrnuto hodnocení dalšího neurologického vývoje.

Výsledky: Z 56 novorozenců u 12 (21 %) nedošlo k rozvoji HIE, 8 (14 %) dětí mělo HIE I. stupně, 19 (35 %) mělo HIE II. stupně a 17 (30 %) HIE III. stupně. Novorozenci bez rozvoje HIE měli normální nebo mírně abnormální křivku. U dětí s HIE I. stupně jsme zaznamenali křivku normální nebo mírně abnormální. U dětí s rozvojem HIE II. stupně jsme zaznamenali všechny typy křivek od normální až po těžce patologickou. Ve skupině s HIE III. stupně měly všechny děti patologickou křivku typu „výboj-oploštění“, nízkovoltážní nebo plochou. Z výsledků vyplývá, že pokud dítě mělo v prvních hodinách patologickou křivku došlo k rozvoji alespoň HIE II. stupně. 53 % dětí s plochou křivkou mělo HIE III. stupně.

Závěr: Cerebral function monitoring je neinvazivní metoda vhodná k časnému hodnocení tíže proběhlé perinatální hypoxie. Vzhledem k možnosti hodnocení již v prvních hodinách života by mohla být vhodnou metodou k výběru pacientů k terapeutické hypotermii.

Klíčová slova: novorozenec – hypoxicko-ischemická encefalopatie – cerebral function monitor – aEEG, neurologický vývoj

ÚVOD

Hypoxicko-ischemická encefalopatie (HIE) jako následek proběhlé perinatální asfyxie představuje stále velký problém současné neonatologie a následné péče o děti se závažnými neurologickými následky. Vzhledem k rozvíjejícím se možnostem neuroprotektivní terapie u novorozenců s časným asfyktickým syndromem (ČAS) stoupá zájem o monitorování mozkové aktivity a jeho interpretaci v souvislosti s prognózou dalšího vývoje. V současné době se největší zájem obrací k metodám hypotermie, ať celotělové nebo selektivní, kdy na experimentální studii navázaly studie klinické.

Experimentální studie na zvířatech prokázaly, že redukce tělesné teploty o 3–4 °C po hypoxicko-ischemickém nebo jiném neuronálním poškození chrání cerebrální energetický metabolismus, redukuje cytotoxický edém, snižuje histologické poškození a zlepšuje tak neurologický vývoj. Na základě těchto výsledků lze předpokládat, že mírná hypotermie by mohla být klinicky užitečnou neuroprotektivní metodou. Vzhledem k tomu, že úspěch hypotermie je vázán na velmi časně zahájení (nejpozději do 12 hodin), objevuje se problém, zda je možné přesně a včas vybrat pacienty k zahájení hypotermie. Výsledky zahraničních prací dokazují, že snímání integrované amplitudy EEG aktivity (aEEG) brzy po narození umožní přesnou predikci neurologického poškození po proběhlé hypoxii již v 6 hodinách věku a nabízí tak vhodnou metodu výběru pacientů k hypotermii. Z výsledků zahraničních studií vyplývá, že senzitivita této metody při predikci rozvoje závažné formy dětské mozkové obrny (DMO) je 91–100 % a specifická 82–89 %.

Metoda je založena na kontinuálním monitorování základní mozkové aktivity pomocí přístroje cerebral function monitor (CFM), jehož výstupem je aEEG křivka. Umožňuje dlouhodobé monitorování změn mozkové aktivity a je dostupná u lůžka pacienta bezprostředně po přijetí na jednotku intenzivní péče (JIP). Podrobný popis metody byl publikován v Čs. pediatrii.

METODA A SOUBOR

V období 4/2005–2/2007 jsme monitorovali a následně hodnotili kontinuální aEEG záznam u 47 donošených novorozenců s diagnózou perinatální nebo časné postnatální hypoxie hospitalizovaných na JIP v Perinatologickém centru Fakultní nemocnice Hradec Králové a v Perinatologickém centru Nemocnice České Budějovice, a.s. Průměrný gestační věk byl 39 týdnů (35–42), průměrná hmotnost 3147 g (1680–3970), průměrné pupečnickové pH bylo 6,95 (6,51–7,32), průměrná hodnota base excess (BE) –17,26 (–26 až –6,7), průměrné skóre dle Apgarové v 1. minutě 2 (0–8), v 5. minutě 5 (0–9), v 10. minutě 6 (0–10). Byli zahrnuti novorozenci s mírnou až těžkou perinatální hypoxií, kdy byla diagnóza stanovena na základě hodnot pupečnickového pH, (BE), hodnocení dle Apgarové a/ nebo poruchy poporodní adaptace s nutností zahájení resuscitace na porodním sále. Dva novorozenci prodělali hypoxickou příhodu v časném postnatálním období a vyžadovali zahájení resuscitace a následně péči na JIP.

Mozková aktivita byla u všech dětí snímána přístrojem CFM 6000 (Olympic Medical) s použitím hydrogelových elektrod. Monitorování bylo zahájeno v prvních hodinách po přijetí

novorozence na JIP, průměrně ve stáří 4,75 hodin (1,5–19). První odhad prognózy na základě aEEG záznamu byl proveden během prvních 6–12 hodin po narození, u 4 novorozenců bylo vzhledem k pozdějšímu napojení první hodnocení provedeno ve věku 19 hodin. Monitorování pokračovalo do objevení se normální křivky nebo nejméně 72 hodin, průměrná doba monitorování byla 50,7 hodiny (1,25–192).

Při hodnocení aEEG záznamů byla sledována základní aktivita podle klasifikace Hellström-Westasové. Jako normální křivka (CNV)

byl hodnocen záznam s minimální amplitudou 7–10 μV a maximální 10–25 μV . Mírně abnormální křivka (DNV) s minimální amplitudou pod 5 μV a maximální amplitudou nad 10 μV . Jako patologický jsme hodnotili záznam s minimální amplitudou pod 5 μV a maximální nedosahující 10 μV . Mezi patologické záznamy patří křivka „výboj-oploštění“ (BS), nízkovoltážní křivka (LV) a plochá křivka (FT) (viz obr. 1). Stupeň HIE byl hodnocen standardně dle klasifikace Sarnat-Sarnat.

Obr. 1 Příklad aEEG křivek

CNV – normální křivka s minimální amplitudou 7–10 μV a maximální 10–25 μV , DNV – mírně abnormální křivka s minimální amplitudou pod 5 μV a maximální amplitudou nad 10 μV , patologický záznam s minimální amplitudou pod 5 μV a maximální nedosahující 10 μV – křivka BS – „výboj-oploštění“, LV – nízkovoltážní křivka a FT – plochá křivka

VÝSLEDKY

Z celkového počtu novorozenců u 12 (21 %) nedošlo k rozvoji HIE, u 7 (15 %) dětí došlo k rozvoji HIE I. stupně, u 15 (32 %) dětí vznikla HIE II. stupně a 15 (32 %) dětí mělo HIE III. stupně (viz graf 1).

Z 10 dětí, u kterých nedošlo k rozvoji HIE, mělo 1 dítě křivku mírně abnormální (10 %), s rychlou úpravou k normě, a 9 dětí (90 %) mělo normální křivku s přítomností cyklických změn, která je prognosticky příznivá.

Z celkového počtu 7 dětí s diagnózou HIE I. stupně jsme u 6 dětí (86 %) zaznamenali křiv-

ku normální a 1 novorozenec (14 %) měl mírně abnormální křivku (DNV).

Z 15 novorozenců s HIE II. stupně mělo 5 dětí (34 %) normální křivku, 3 děti (20 %) měly mírně abnormální křivku, 2 děti (13 %) měly křivku typu BS, u 2 dětí (13 %) jsme zachytili nízkovoltážní křivku (LV) a u 3 dětí (20 %) plochou křivku (FT).

U 4 dětí s normální amplitudou na aEEG byla HIE II. stupně hodnocena pro přítomnost křečí v časném postnatálním období, 2 děti měly klinické křeče před zahájením aEEG monitorování a odezněly po jednorázovém podání feno-

barbitalu, ostatní neurologický nález byl v normě. U 2 dětí bylo nutné opakované podání antikonvulziv a byla zaznamenána paroxysmální aktivita na aEEG.

Všechny děti s HIE III. stupně měly patologickou křivku, 4 děti (27 %) měly křivku BS, u 3 dětí (20 %) jsme křivku hodnotili jako nízkovoltážní a u 8 dětí (53 %) jako plochou (viz graf 2, 3, 4 a tab. 1).

Z uvedených výsledků vyplývá, že pokud byl v prvních hodinách záznam patologické křivky (BS, LV, FT), došlo k rozvoji nejméně HIE II. stupně. 53% dětí s křivkou typu FT mělo HIE III. stupně. Statisticky byl prokázán

vztah mezi typem křivky v prvních hodinách po inzultu a stupněm HIE na hladině významnosti 0,05. Pravděpodobnost záznamu patologické křivky u dětí s rozvojem HIE II. – III. stupně (sensitivita) byla 83 %. Specifita (pravděpodobnost záznamu normální křivky u dětí bez HIE nebo s HIE I. stupně) byla 88 %. Pozitivní prediktivní hodnota pro rozvoj alespoň HIE II. stupně u dětí s patologickou křivkou byla 0,92, negativní prediktivní hodnota (pravděpodobnost, že se u dětí s normální křivkou rozvine maximálně HIE I. stupně) byla 0,75. Koeficient shody (κ) pro odhad prognózy metodou CFM a dle klasifikace Sarnat-Sarnat byl 0,66.

Graf 1 Hodnocení rozvoje hypoxicko-ischemické encefalopatie (HIE) u dětí s časným asfyktickým syndromem

celkový počet $n = 47$ novorozenců – 10 (21 %) novorozenců bez rozvoje HIE (HIE 0), 7 (15 %) dětí s HIE I. stupně, 15 (32 %) dětí s HIE II. stupně a 15 (32 %) dětí s HIE III. stupně.

Graf 2 Hodnocení aEEG křivek u dětí s časným asfyktickým syndromem

celkový počet $n = 47$ novorozenců – 11 (23 %) novorozenců s inaktivní křivkou (FT), 5 (11 %) novorozenců s nízkovoltážní křivkou (LV), 6 (13 %) dětí s křivkou typu „výboj-oploštění“ (BS), 5 (11 %) dětí s mírně abnormální křivkou (DNV) a 20 (42 %) dětí s normálním záznamem (CNV).

Graf 3 Hodnocení aEEG křivky ve vztahu k závažnosti časného asfyktického syndromu

Novorozenci bez rozvoje HIE – 9 (90 %) s normální křivkou (CNV), 1 (10 %) s mírně abnormální křivkou (DNV), novorozenci s HIE I. stupně – 6 (86 %) s CNV, 1 (14 %) DNV, novorozenci s HIE II. stupně – 5 (34 %) s CNV, 3 (20 %) s DNV, 2 (13 %) křivka typu „výboj-oploštění“ (BS), 2 (13 %) s nízkovoltážní křivkou (LV), 3 (20 %) s plochou křivkou (FT), novorozenci s HIE III. stupně – 4 (27 %) s křivkou BS, 3 (20 %) s LV, 8 (53 %) FT

Graf 4 Hodnocení aEEG křivky ve vztahu k závažnosti časného asfyktického syndromu

Na ose x pořadí pacientů, na ose y typ aEEG křivky (FT – inaktivní křivka, LV – nízkovoltážní křivka, BS – křivka typu výboj-oploštění, DNV – středně abnormální křivka, CNV – normální křivka)

Tab. 1 Hodnocení aEEG křivky ve vztahu k závažnosti časného asfyktického syndromu

N = 47	FT	LV	BS	DNV	CNV
HIE 0	0	0	0	1	9
HIE I	0	0	0	1	6
HIE II	3	2	2	3	5
HIE III	8	3	4	0	0

HIE – hypoxicko-ischemická encefalopatie: 0 – bez rozvoje, I – 1. stupně, II – 2. stupně, III – 3. stupně; typy aEEG křivek: FT – inaktivní křivka, LV – nízkovoltážní křivka, BS – křivka typu výboj – oploštění, DNV – mírně abnormální křivka, CNV – normální křivka

DISKUSE

Výsledky podobně jako zahraniční práce ukazují, že pomocí aEEG lze poměrně přesně odhadnout tíži hypoxického postižení v krátké době po proběhlé hypoxii, dříve než dojde k plné manifestaci neurologických příznaků hypoxicko-ischemické encefalopatie, a tím i časně určit prognózu dalšího neurologického postižení dítěte.

K zajištění největší účinnosti je nutno zahájit hypotermii do 6 hodin od inzultu. Hodnocení další prognózy na základě klinického hodnocení nemusí být dostačující, naopak byl prokázán význam aEEG již v 6 hodinách života k určení prognózy dítěte. Pomocí aEEG můžeme vybrat k hypotermické terapii novorozence ohrožené rozvojem střední až těžké encefalopatie, zároveň však můžeme odlišit skupinu novorozenců s velmi těžkou depresí mozkové aktivity, u kterých hypotermie ovlivní prognózu jen minimálně.

Další indikací k zahájení hypotermie by měl být záchyt paroxysmální záchvatové aktivity nebo klinické křeče. U novorozenců diagnostiku komplikuje časný výskyt subklinických nebo subtilních křečí, zejména u dětí s HIE, kdy se iniciální křeče velmi často klinicky projeví, ale následná záchvatová aktivita po podání první dávky antikonvulziv mívá subklinický průběh. S ohledem na možné ovlivnění prognózy indikovanou antikonvulzivní terapií je přínosné kontinuální monitorování aEEG, které může

odhalit paroxysmální záchvatovou aktivitu bez klinického korelátu a sledovat efekt antikonvulzivní terapie. Při hodnocení základní mozkové aktivity je nutné zahrnout i možný neurosedativní vliv antikonvulzivní terapie. Dle klinického sledování však k výraznějšímu ovlivnění mozkové aktivity dochází zejména u dětí se závažným poškozením mozku.

Ve skupině našich pacientů byla u 20 dětí zachycena paroxysmální záchvatová aktivita, která byla u 13 novorozenců provázena klinickými křečemi. U 1 dítěte došlo po podání antikonvulziv k ústupu klinických křečí, ale na aEEG křivce přetrvávala epileptiformní aktivita. 6 dětí mělo pouze subklinickou paroxysmální aktivitu na aEEG křivce bez klinického korelátu.

ZÁVĚR

aEEG je jednoduchá neinvazivní metoda k monitorování mozkové aktivity a predikci dalšího neurologického vývoje. V naší práci jsme prokázali vztah mezi aEEG křivkou v prvních hodinách života a stupněm HIE dle klasifikace Sarnat-Sarnat, která je dlouho užívanou metodou k určení prognózy dalšího vývoje. Výhodou proti standardnímu hodnocení stupně HIE je časnější odhad prognózy dalšího neurologického vývoje (optimálně již v 6 hodinách věku), proto se zdá, že by aEEG mohlo být vhodnou metodou k výběru pacientů k terapeutické hypotermii. Z recentních klinic-

kých zahraničních prací vyplývá, že u správně indikovaných novorozenců a při včasném zahájení může hypotermie zlepšit prognózu neurologického vývoje a tím i kvalitu života dětí po perinatální hypoxii. K přesnému určení indikací hypotermie v klinické praxi a role aEEG při výběru vhodných pacientů bude nutné hodnocení dalších studií.

LITERATURA

- AZZOPARDI, D., ROBERTSON, N. J., COWAN, F. M., RUTHEFORD, M. A. et al.: Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*, 2000. Vol. 106, s. 684–694.
- GLUCKMAN, P. D., WYATT, J. S., AZZOPARDI, D., BALLARD, R. et al.: Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial 2005. *Lancet*, 2005. Vol. 365, s. 663–670.
- HELLSTRÖM-WESTAS, L., ROSÉN, I., DE VRIES, L. S., GREISEN, G.: Amplitude-integrated EEG, classification and interpretation in preterm and term infants. *NeoReviews*, 2006. Vol. 7, s. 76–87.
- LUKÁŠKOVÁ, J.: Kontinuální monitorování elektrické mozkové aktivity u novorozenců. *Československá Pediatrie*, 2007. Vol. 62, s. 91–97.

RUTHEFORD, M. A., AZZOPARDI, D., WHITELOW, A., COWAN, F. Et al.: Mild hypothermia and the distribution of cerebral lesions in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Pediatrics*, 2005. Vol. 116, s. 1001–1006.

Použité zkratky:

- aEEG – integrovaná amplituda EEG
 BE – base excess
 BS – křivka „výboj-oploštění“ (burst suppression)
 CFM – cerebral function monitor
 CNV – normální křivka (continuous normal voltage)
 ČAS – časný asfyktický syndrom
 DMO – dětská mozková obrna
 DNV – mírně abnormální křivka (discontinuous normal voltage)
 FT – plochá křivka (flat trace)
 HIE – hypoxicko-ischemická encefalopatie
 JIP – jednotka intenzivní péče
 LV – nízkovoltážní křivka (low voltage)

* Upravený český překlad článku, který vyšel v časopise *Neuroendocrinology letters*, Vol. 29, No.4, August 2008

Jana Lukášková et al.
Zdenka.Tomsikova@seznam.cz