

HIPOTERMIA LECZNICZA W ENCEFALOPATII NIEDOTLENIENIOWO-NIEDOKRWIENNEJ NOWORODKÓW

THERAPEUTIC HYPOTHERMIA FOR NEONATAL HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

Joanna Żurawska, Ryszard Szpunar, Beata Pięta

Zakład Praktycznej Nauki Położnictwa, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna (ENN) stanowi istotną przyczynę śmiertelności i długotrwałej niepełnosprawności noworodków urodzonych po 36. tygodniu ciąży. Do momentu zaakceptowania hipotermii jako metody leczniczej noworodki z objawami ENN leczone były w sposób objawowy. Hipotermia lecznicza dała szansę na poprawę rokowania u tych noworodków. W niniejszej pracy przedstawiono: mechanizmy działania, zasady kwalifikacji, przeciwwskazania oraz metody hipotermii leczniczej. Przedstawiono również stopnie encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej.

Słowa kluczowe: hipotermia, encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna, noworodek.

ABSTRACT

Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is an important cause of mortality and long-term disability of babies born after 36 weeks of pregnancy. Until an acceptance hypothermia as a therapeutic method newborns with symptoms HIE were treated symptomatically. Therapeutic hypothermia has given a chance to improve prognosis with these infants. The paper presents: mechanisms of action, the rules of eligibility, contraindications and therapeutic hypothermia methods. It also shows a degree of encephalopathy hypoxic-ischemic.

Keywords: hypothermia, hypoxic-ischemic encephalopathy, newborn.

Wprowadzenie

Niedotlenienie okołoporodowe jest częstą patologią okresu noworodkowego. Stanowi jedną z najczęstszych przyczyn zgonów noworodka w okresie okołoporodowym oraz najważniejszą przyczynę zaburzeń neurorozwojowych w późniejszym wieku. Powstaje w wyniku hipoksemii, czyli zmniejszenia prężności tlenu we krwi lub ischemii, czyli upośledzonego dopływu krwi do tkanki mózgowej [1]. U noworodków urodzonych po ukończeniu 35. tygodnia ciąży niedotlenienie mózgu prowadzi do rozwoju zespołu encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej (ENN).

Do czynników ryzyka, powodujących wystąpienie zaburzeń utlenowania lub niedokrwienia organizmu dziecka, zaliczamy dużą masę urodzeniową, przedłużający się poród, poród zabiegowy, anemię płodu, zakażenie wewnątrzmaciczne, ciążę przenoszoną, choroby matki (nadciśnienie, cukrzyca, uzależnienie lekowe, choroby układu oddechowego), oraz patologię łożyska (niedorozwój, zwłóknienie, odklejenie) i pępowiny (pęknięcie, ucisk, węzeł prawdziwy) [1].

Encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna, w zależności od stopnia niedotlenienia, może mieć przebieg łagodny, umiarkowany lub ciężki. Do objawów postaci łagodnej ENN zaliczamy: nadpobudliwość, przewagę układu współczulnego, tachykardię oraz prawidłowy zapis EEG.

Postać umiarkowaną charakteryzuje senność, hipotonia mięśniowa, przewaga układu przywspółczulnego, bradykardia, okresowe drgawki i EEG z czynnościami napadowymi. Do postaci ciężkiej zaliczamy: śpiączkę, wiotkość, zaburzenia układu współczulnego i przywspółczulnego oraz linię izoelektryczną w zapisie EEG [2]. W konsekwencji niedotlenienia może prowadzić do zgonu, mózgowego porażenia dziecięcego, upośledzenia umysłowego, zaburzeń poznawczych i padaczki [1].

W początkowej fazie niedotlenienia dochodzi do obumierania neuronów, czyli nekrozy. Następnie występuje faza utajona, zwana oknem terapeutycznym, trwająca średnio 6 godzin. Kolejna faza trwa od kilku godzin do kilku dni i w jej wyniku dochodzi do apoptozy komórek. Ciężkie niedotlenienie zaburza komórkowy metabolizm tlenowy, prowadząc do depolaryzacji neuronów i niedokrwienia. Niedokrwienie powoduje zmniejszenie dostępności glukozy potrzebnej do metabolizmu beztlenowego, co prowadzi do zwiększenia ilości glutamianu w przestrzeni synaptycznej i przestrzeni pozakomórkowej oraz depolaryzacji neuronów i w konsekwencji do otwarcia receptorów NMDA i receptorów wapniowych, prowadząc do zwiększonego przechodzenia jonów wapnia do neuronów. Aktywuje to syntetazę tlenu azotu, prowadząc do zwiększenia ilości toksycznych wolnych rodników, które

atakują enzymy związane z fosforylacją tlenową i transportem jonów. Jony wapnia działają toksycznie poprzez aktywację enzymów – kaspaz, kalpain, innych proteaz i lipaz, które uszkadzają mitochondria i inne elementy komórkowe. Sygnały wysyłane przez uszkodzone mitochondria prowadzą do apoptozy komórek. Toksyczna kumulacja mleczanów wydaje się mniej istotna w mózgu noworodka w porównaniu z dorosłymi, a obrzęk mózgu jest najprawdopodobniej objawem deficytu energetycznego [3].

Hipotermia jest metodą neuroprotekcji ośrodkowego układu nerwowego. W 2010 roku została uznana za metodę leczniczą w europejskich wytycznych dotyczących zasad resuscytacji noworodków [3]. Wcześniej hipotermia była sporadycznie stosowana u noworodków w Szwecji, USA i Rosji, głównie w celu reanimacji, lecz została wyparta po publikacji Silvermana o szkodliwości długotrwałego wyziębiania noworodków [4]. Po badaniach w zakresie nauk podstawowych i na zwierzętach została przywrócona do użycia [5]. Obecnie istnieją dwie metody leczniczego chłodzenia – hipotermia głowy i hipotermia całego ciała [5, 6]. Metoda chłodzenia całego ciała noworodka wraz z metodą selektywnego chłodzenia mózgu (za pomocą Olimpic Cool-Cap System) zostały zaakceptowane jako metody skutecznego leczenia encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej u noworodków przez Amerykańską Agencję do Spraw Żywności i Leków (FDA) i Europejską Agencję do Spraw Leków (EMA) i dopuszczone do użytku w Polsce [5].

Efekt neuroprotekcyny hipotermii związany jest ze zwolnieniem metabolizmu tkanki nerwowej mózgu, prowadzącym do zmniejszenia zapotrzebowania na glukozę i tlen. Metabolizm tkanki nerwowej mózgu obniża się o 6–10% przy obniżeniu temperatury ciała o 1°C, co prowadzi do zmniejszenia uwalniania pobudzających aminokwasów i wolnych rodników [3, 7]. Gdy temperatura obniża się do 32°C, to metabolizm oraz zapotrzebowanie na tlen i produkcja CO₂ spadają do 50–65% w stosunku do normy. Wymaga to dostosowania parametrów wentylacji noworodków z ENN, aby w ten sposób zapobiec hiperwentylacji [3].

Efekt protekcyny hipotermii jest prawdopodobnie związany z zahamowaniem aktywności proteaz i kalpain. Inne zmiany metaboliczne zachodzące w trakcie oziębiania to zwiększenie stężenia glicerolu, wolnych kwasów tłuszczowych, ketonów i mleczanu – co prowadzi do łagodnej kwasicy metabolicznej. W wyniku hipotermii zmniejsza się również wydzielanie insuliny, co może prowadzić do hiperglikemii [3]. Hipotermia opóźnia również proces apoptozy [8].

Hipotermii leczniczej po niedotlenieniu okołoporodowym poddawane są noworodki urodzone w 36. tygodniu ciąży lub powyżej, u których stwierdza się co najmniej jedno z niżej wymienionych kryteriów [10]:

- Wartość w skali Apgar mniejsza lub równa 5 w 10. minucie po urodzeniu.
- Resuscytacja z użyciem rurki wewnątrzczaszkowej lub maski tlenowej 10 minut po urodzeniu.
- Kwasica – pH krwi pępowinowej lub pH krwi tętniczej niższe niż 7,00 w ciągu 60 minut po urodzeniu.
- Niedobór zasad BE wynoszący co najmniej 16 mmol/l w próbce krwi pępowinowej lub w dowolnej próbce krwi tętniczej lub żyłnej w ciągu 60 minut po urodzeniu.

Pacjenci oceniani są również pod względem kryteriów neurologicznych, takich jak:

- Hipotonia.
- Nieprawidłowa reakcja na bodźce, w tym nieprawidłowości w układzie okoruchowym lub nieprawidłowy odruch żreniczny.
- Brak lub słaby odruch ssania.
- Ataki drgawek potwierdzone klinicznie.

U każdego noworodka, u którego rozważana jest możliwość zastosowania hipotermii leczniczej, należy wykluczyć niedrożność odbytu, urazy głowy lub pęknięcie czaszki, które mogą być przyczyną poważnych krwotoków wewnątrzczaszkowych oraz wagę urodzeniową mniejszą niż 1800 g. W przypadkach skrajnie ciężkiej encefalopatii, na przykład gdy w zapisie aEEG/EEG stwierdza się linię izoelektryczną w 12.–24. godzinie życia zastosowanie leczenia hipotermią uważa się za niewłaściwe [10, 11].

Jeśli noworodek spełnia wyżej wymienione kryteria i nie minęło 6 godzin od porodu, to wówczas jest zakwalifikowany do leczenia metodą hipotermii. Jeśli jest to możliwe, noworodek monitorowany jest za pomocą aEEG.

Hipotermia lecznicza prowadzi do obniżenia temperatury organizmu poniżej wartości fizjologicznych. W selektywnym chłodzeniu głowy stosuje się Cool-cup, specjalną czapkę, która schładza głowę noworodka. W metodzie polegającej na chłodzeniu całego ciała umieszcza się noworodka w wyłączonym (nieogrzewanym) inkubatorze na chłodzącym kocu, w którym reguluje się temperaturę przepływającej cieczy za pomocą termostatu. Dla uzyskania temperatury w odbycie 33–34°C zwykle termostat jest ustawiony na 25–30°C. W przypadku selektywnego chłodzenia głowy docelowa temperatura ciała wynosi 34–35°C, w drugiej metodzie – 33–34°C. Czas trwania hipotermii wynosi 72 godziny. Ogrzewanie jest stopniowe, nie szybciej niż 0,5°C na godzinę [3].

Hipotermia całego ciała prowadzi do schłodzenia różnych części mózgu równomiernie, natomiast selektywne schładzanie głowy powoduje obniżenie temperatury powierzchni mózgu (kora mózgowa) w większym stopniu niż struktur głębokich (zwoje podstawy, wzgórze) [3].

Podsumowanie

Hipotermia stała się standardem w leczeniu noworodków z encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienną, co zostało potwierdzone w najnowszych rekomendacjach American Academy of Pediatrics oraz American Heart Association [9]. Należy również podkreślić, iż jest to metoda obecnie powszechnie dostępna w Polsce. Jednak pomimo znaczącego postępu, który dokonał się w ostatnim dwudziestoleciu w zakresie badań nad niedotlenieniem okołoporodowym pozostaje jeszcze mnóstwo pytań dotyczących hipotermii – czy chłodzić tylko głowę, czy całe ciało, jaka powinna być głębokość chłodzenia, czy rozpocząć proces wcześniej czy można później niż 6 godzin po narodzinach dziecka, czy chłodzić już w transporcie [5].

Piśmiennictwo

1. Szczapa J (red.). Podstawy neonatologii. Wydawnictwo Lekarskie PWL, Warszawa 2008; 49–69.
2. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and encephalographic study. Arch Neurol. 1976;33:696–705.
3. Nowacka-Gotowiec M, Dunin-Wąsowicz D. Therapeutic hypothermia in hypoxic-ischemic encephalopathy of neonates. Neurologia Dziecięca. 2012;21(43):11–17.
4. Silverman W, Fertig J, Berger A. The influence of the thermal environment upon the survival of the newly born premature infants. Pediatrics. 1958;22:876–886.
5. Gadzinowski J, Gulczyńska E, Michniewicz B, Opala T, Buks J. The use of therapeutic whole body cooling in treating hypoxic-ischemic encephalopathy in the newborn – the first case in Poland. Ginekol Pol. 2012;83:630–632.
6. Gulczyńska E, Kęsiak M, Kryszczyńska J, Gadzinowski J, Oszukowski P. Pierwsze zastosowanie hipotermii leczniczej w Polsce – selektywne chłodzenie głowy (Cool-Cap) z umiarkowaną hipotermią ciała u noworodka z cechami encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwienną. Ginekol Pol. 2012;83:348–387.
7. Polderman KH. Mechanism of action, physiological effects and complications of hypothermia. Crit Care Med. 2009;37:186–202.
8. Johnston MV, Fatemi A, Wilson MA et al. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. Lancet Neurol. 2011;10:372–382.
9. Gulczyńska E, Gadzinowski J. Hipotermia lecznicza w encefalopatii niedokrwiennie-niedotlenieniowej u noworodka. Ginekol Pol. 2012;83:214–218.
10. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N Engl J Med. 2005;353:1574–1584.
11. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomized trial. Lancet. 2005;365:663–670.

Adres do korespondencji:

Katedra i Klinika Zdrowia Matki i Dziecka
ul. Polna 33
60-535 Poznań