

ČESKO-SLOVENSKÁ

1 ročník 29
2023

NEONATOLOGIE

CZECH AND SLOVAK NEONATOLOGY

ČASOPIS ČESKÉ NEONATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP
A NEONATOLOGICKEJ SEKCIE SPS SLS



www.neonatalogie.cz

www.slovenskaneonatologia.sk



Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně
EBSCO-academic search complete
Bibliographia Medica Českoslovac
Časopis je indexován v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik Rady pro výzkum a vývoj ČR

ISSN 2788-0516
Registrační číslo MK ČR E 7144

**Inzerát
obálka**

ČESKO-SLOVENSKÁ NEONATOLOGIE

Czech and Slovak Neonatology

ČASOPIS ČESKÉ NEONATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP
A NEONATOLOGICKEJ SEKCIE SLOVENSKEJ PEDIATRICKEJ SPOLOČNOSTI SLS

Ročník 29

Volume 29

Květen 2023

May 2023

Číslo 1

Number 1

VEDOUcí REDAKTOR

Editor-in-Chief

MUDr. Martin Čihař

Neonatologické oddělení FN Bulovka, Praha

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO REDAKTORA

Associate Editor-in-Chief

Prof. MUDr. Katarína Matašová, PhD.

Neonatologická klinika UK JLF a UN, Martin, SR

REDAKČNÍ RADA

Editorial Board

MUDr. Klaudia Demová, PhD.

Neonatologická klinika FNŠP, Nové Zámky, SR

MUDr. Dana Dolníková

Neonatologická klinika intenzivní medicíny LF UK a NÚDCH, Bratislava, SR

Doc. MUDr. Darina Chovancová, CSc.

Novorozenecká klinika M. Rusnáka LF SZU a UN, Bratislava, SR

Doc. MUDr. Jan Janota, Ph.D.

Novorozenecké oddělení, Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK
a FN Motol, Praha

MUDr. Jan Malý, Ph.D.

Dětská klinika LF UK a FN, Hradec Králové

MUDr. Martin Matas

Neonatologické oddělení LF UK a FN, Plzeň

Prof. MUDr. Michal Rygl, Ph.D.

Klinika dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Prof. MUDr. Zbyněk Straňák, Ph.D., MBA

Novorozenecké oddělení, Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

MUDr. Mária Vasilová

Novorozenecké oddelenie, Humenné, SR

Prof. MUDr. Mirko Zibolen, CSc.

Neonatologická klinika JLF UK a UN, Martin, SR

OBSAH

EDITORIAL 4

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Aktuální pohled na problematiku novorozeneckých záchvatů

Suroviaková S, Ramos Rivera GA, Bánovčin P, Mikolajčíková S.

Levetiracetam a jeho perspektiva v léčbě novorozeneckých konvulzí

Čaklošová L, Babušík P.

Perinatální cievne mozgové príhody

Maťašová K, Trabalková Z.

Mierna HIE: incidencia, následky, perspektiva a efektivita liečby riadenou hypotermiou

Demová K, Biroš J, Zaikina O, Kováčsová M.

Úskalia diagnostiky meningitídy u novorodencov

Maťašová K ml., Lúčanová LČ, Zibolen M.

Neuroprotektia extrémne nezrelých novorodencov

Uhríková Z, Zibolen M.

Adekvátny manažment procedurálnej bolesti u novorodencov

Lúčanová LČ, Maťašová K.

Spinálna muskulárna atrofia z pohľadu neonatológa

Kozár M, Kuderavá Z, Zibolen M.

Kraniosynostózy

Richterová R, Mičurová G, Opšenák R, Kolarovszki B.

DOPORUČENÍ

Doporučení České neonatologické společnosti ČLS JEP a Společnosti dětské pneumologie pro imunoprofylaxi závažných forem RSV infekce

Straňák Z.

CONTENT

EDITORIAL 4

REVIEWS

Current perspective on the issue of neonatal seizures

Suroviaková S, Ramos Rivera GA, Bánovčin P, Mikolajčíková S.

The perspective of levetiracetam in neonatal seizures treatment

Čaklošová L, Babušík P.

Perinatal strokes

Maťašová K, Trabalková Z.

Mild HIE: incidence, consequences, perspective and effectiveness of controlled hypothermia treatment

Demová K, Biroš J, Zaikina O, Kováčsová M.

Diagnostic dilemmas in neonatal meningitis

Maťašová K ml., Lúčanová LČ, Zibolen M.

Neuroprotection of extremely immature newborns

Uhríková Z, Zibolen M.

Appropriate management of procedural pain in newborn infants

Lúčanová LČ, Maťašová K.

Spinal muscular atrophy from the neonatologist's point of view

Kozár M, Kuderavá Z, Zibolen M.

Craniosynostosis

Richterová R, Mičurová G, Opšenák R, Kolarovszki B.

ČESKO-SLOVENSKÁ NEONATOLOGIE

Vydává: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.

Vedoucí redaktor: MUDr. Martin Čihař

Rukopisy zasílejte na adresu: martin.cihar@bulovka.cz

Tiskne: Prager Publishing – LD, s.r.o., Elišky Přemyslovny 1335, 156 00 Praha 5. **Rozšiřuje v ČR:** Nakladatelství Olympia, s.r.o., Praha, **do zahraničí (kromě SR):** Myris Trade, s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P. O. Box 2, 142 01 Praha 4, e-mail: myris@myris.cz, tel.: +420 296 371 202,

v SR: www.ipredplatne.sk, infolinka: 0800 188 826, e-mail: info@ipredplatne.sk, objednavky@ipredplatne.sk.

Vychází: 2krát ročně. Rukopis byl předán do výroby 2. 5. 2023.

Předplatné: za rok pro ČR je 300,00 Kč, SR 18,00 €, jednotlivé číslo 150,00 Kč, SR 9,00 €.

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá:

ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: +420 296 181 805, 773 737 782, e-mail: nto@cls.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky inzerce přijímá:

Prager Publishing – LD, s.r.o., mob.: +420 602 377 675, e-mail: tiskarnaprager@prager-print.cz.

Registrační značka MK ČR E 7144. ISSN (Print) 2788-0516.

Zaslané příspěvky se nevracejí. Vydavatel získává otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Online verze časopisu na: www.prolekare.cz/casopisy

**INZERÁT
B**



Vážené kolegyně,
vážení kolegovia,

novorodenecké obdobie je z hľadiska výskytu mnohých neurologických ochorení najrizikovejšie v detskom veku. Napriek tomu neurologická problematika nie je v neonatológii príliš populárna. Dôvodom môže byť neistota

i obavy z nepoznaného. V diagnostike i liečbe mnohých neurologických ochorení je stále veľa nejasností a otázok čakajúcich na odpovede. Patologické neurologické príznaky sa môžu vyskytnúť neočakávane aj u zdánlivo zdravého novorodenca, preto môžu byť informácie uvedené na nasledujúcich stranách prínosné pre všetkých neonatológov.

Najčastejším akútnym neurologickým stavom sú krčce, podľa novej terminológie označované ako novorodenecké záchvaty. Ich diferenciálna diagnostika je široká a vzhľadom na riziko mortality a nepriaznivého psychomotorického vývinu vyžadujú neodkladnú liečbu. Jednou z príčin krčcov u novorodenca sú cievne mozgové príhody. Ich incidencia je vyššia ako sa zdá, preto je potrebné na túto komplikáciu myslieť a včas indikovať zobrazovacie vyšetrenie. Hypoxicko-ischemická encefalopatia je ďalšou častou príčinou krčcov i trvalých neurologických následkov. Hoci na liečbu stredne ťažkej a ťažkej formy sú stanovené pravidlá, v prípade miernej formy chýbajú. Mnoho nejasností sprevádza aj stanovenie diagnózy meningitídy, aj keď jej incidencia je relatívne vysoká.

Súčasťou neonatologickej starostlivosti je aj snaha o vytvorenie predpokladov pre optimálny vývin dieťaťa v budúcnosti. Potrebné je preto využívať neuroprotektívne postupy a eliminovať negatívne zážitky, medzi ktoré patrí aj bolesť sprevádzajúca diagnostické a terapeutické úkony. Pokrok v medicíne a včasná diagnostika dnes umožňujú liečiť aj ochorenia, ktoré boli donedávna neliečiteľné.

Vážení čitatelia, milí priatelia neonatológie, veríme, že problematika neurologických ochorení bude pre Vás zaujímavá a informácie budú prínosom a inšpiráciou.

S prianím všetkého dobrého

Katarína Maťašová

Vážené kolegyně,
vážení kolegové,

minulý ročník našeho časopisu byl prvním, který vyšel v novém formátu. Stali jsme se mezinárodním recenzovaným časopisem s reálnou ambicí indexace v relevantních medicínských databázích. Pevně věřím, že se nám to v tomto roce podaří.

Ohlasy čtenářů nás velmi těší, jsou veskrze velmi pozitivní. Přesto vás ale prosím o podněty, které by mohly vést k dalšímu zlepšování úrovně časopisu.

První letošní číslo je plně v režii kolegů ze Slovenska. Obsahuje inspirativní články týkající se kraniální morbidity novorozence. Správné pochopení, exaktní diagnostika a adekvátní léčba jsou často pro dlouhodobou prognózu dítěte to rozhodující. Slovenským kolegům velice děkujeme za precizní zpracování tohoto tématu.

Příště se můžeme těšit na soubor článků, které se budou týkat problematiky respiračního ústrojí. Garantem tohoto čísla je pan profesor MUDr. Richard Plavka, CSc.

Dovolím si ještě osobní poznámku. Spolupráce českých a slovenských neonatologů je historicky velmi dlouhá. Počítá se vlastně již od samotného začátku formování oboru neonatologie. Vždy jsme se setkávali, vyměňovali si zkušenosti, byli si vzájemnou inspirací. Pojí nás trvalé přátelství. Rád vzpomínám také na společná setkávání výborů našich odborných společností. Tato setkání byla vždy odborně velmi přínosná a i společensky neobyčejně vydařená.

Vznikem společného časopisu povýšila naše odborná spolupráce na novou úroveň – a já jsem za to velice rád.

Krásné léto všem

Martin Čihář



Aktuálny pohľad na problematiku novorodeneckých záchvatov

Suroviaková S.¹, Ramos Rivera G. A.¹, Bánovčin P.¹, Mikolajčíková S.²

¹ Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica, Martin

² Neonatologická klinika Jesseniova lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica, Martin

SÚHRN

Novorodenecké záchvaty sú najčastejším akútnym neurologickým stavom v novorodeneckom období, môžu byť asociované so signifikantným rizikom mortality a neurovývojovým postihnutím. Etiologické spektrum novorodeneckých záchvatov je heterogénne, u donosených novorodencov je dominujúcou etiológiou hypoxicko-ischemická encefalopatia a u nedonosených cerebrovaskulárne inzulty ako ischemia a hemorágia. Typ záchvatu definujeme podľa jeho dominujúceho klinického prejavu a záchvaty tak rozdeľujeme na motorické (automatizmy, epileptické spazmy, myoklonické, klonické, tonické a sekvenčné) a bez motorických prejavov (záraz v správaní a autonómne zmeny). Väčšina novorodeneckých záchvatov sa však prezentuje ako elektrografické záchvaty bez klinickej manifestácie, obzvlášť v kategórii nedonosených novorodencov. Aj preto konvenčná elektroencefalografia so súčasným video monitoringom predstavuje zlatý štandard v diagnostike novorodeneckých záchvatov. Ostatné vyšetrenia ako neurovizualizácia, laboratórne a genetické realizujeme s cieľom detegovať príčinu záchvatov. Liečba novorodeneckých záchvatov je empirická, stále však zostáva liekom prvej voľby fenobarbital.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

novorodenecké záchvaty, epilepsia, elektroencefalografia

SUMMARY

Current perspective on the issue of neonatal seizures

Neonatal seizures are the most common neurological emergency in the neonatal period and can be associated with significant mortality and neurodevelopmental disability. The etiology of neonatal seizures is heterogeneous, but the majority are caused by hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates, and cerebrovascular insults such as infarction and hemorrhage in preterm neonates. The seizure type is determined by its predominant clinical features, and they can be divided into motor (automatism, epileptic spasms, myoclonic, clonic, tonic and sequential) and nonmotor (behavioral arrest and autonomic). However, many neonatal seizures present only as electrographic events without clinical signs, especially in premature newborns. Therefore, conventional electroencephalography with simultaneous video monitoring still represents the gold standard for diagnosis of the seizures in neonates. Other investigations, such as neuroimaging, laboratory and genetic tests are performed for finding the cause of seizure. Pharmacotherapy of neonatal seizures is empirical. Among anticonvulsants, phenobarbital is still the first-line drug.

KEYWORDS

neonatal seizures, epilepsy, electroencephalography

Čes. Slov. Neonat. 2023; 29 (1) 5–17

ÚVOD

Novorodenecké záchvaty (NZ) predstavujú najčastejší akútny neurologický stav v novorodeneckom období, ktorý vyžaduje promptné rozpoznanie záchvatu, určenie etiológie a včasné zahájenie terapeutických postupov. NZ definujeme ako paroxyzmálnu elektroklinickú udalosť charakterizovanú tranzientným výskytom symptómov spôsobených abnormálne nadmernou alebo synchronnou neuronálnou aktivitou mozgu [37]. V tejto definícii však nie sú zahrnuté elektrografické záchvaty, ktoré predstavujú záchvaty detegované EEG vyšetrením

ním bez evidentného klinického korelátu a tvoria až 40 – 60 % všetkých NZ [49]. Z definície NZ vyplýva, že ide o záchvaty s výskytom počas prvých 28 dní po narodení donoseného novorodenca, alebo pred dosiahnutím 44. týždňa gestačného veku u nedonoseného novorodenca [37]. Približne 80 % NZ sa vyskytuje počas prvého týždňa života [19].

NZ sú asociované s vysokým rizikom mortality a môžu viesť k neurovývojovému postihnutiu v závislosti od etiológie a klinickej manifestácie [37]. Nedávne štúdie zistili u detí s anamnézou NZ rozvoj epilepsie v 15 – 35 % prípadov s prevažnou manifestáciou

už prvom roku života [55, 1], u 27 % výskyt detskej mozgovej obrny a až u 50 % detí oneskorenie v psychomotorickom vývoji a kognitívny deficit [56]. Etiologický profil NZ je heterogénny, dominujú akútne symptomatické záchvaty (ASZ) na podklade hypoxiko-ischemickej encefalopatie (HIE) a cerebrovaskulárnych infarktov, hlavne hemorágie a ischémie [41]. V klinickej praxi je identifikácia NZ často veľmi náročná a kontroverzná, čiastočne je to spôsobené unikátnou neurofyziológiou nezrelého mozgu novorodenca. Obzvlášť v kategórii nedonosených novorodencov je táto problematika komplikovaná nenápadnou až absentujúcou klinickou prezentáciou záchvatov, variabilnou elektroklinickou koreláciou a často slabou odpoveďou na antikonvulzívnu medikáciu [6].

Doteraz používané klasifikácie NZ boli komplikované, nejednotné a nie vždy dokázali diferencovať záchvaty neepileptického pôvodu. Preto pracovná skupina autorov Medzinárodnej ligy proti epilepsii (International League Against Epilepsy, ILAE) vytvorila novú definíciu a klasifikáciu, ktorá čiastočne reflektuje aktuálnu klasifikáciu epileptických záchvatov a epilepsie ILAE [12] a zdôrazňuje kľúčové postavenie konvenčného EEG monitoringu (cEEG) v diagnostike NZ [41].

Predkladaná prehľadová práca sumarizuje poznatky najnovších výskumov zaoberajúcich sa problematikou NZ a poskytuje tak komplexný pohľad na aktuálne definície, klasifikáciu, etiológiu, elektroklinický vzťah a prístup k diagnostike a terapii epileptických záchvatov u novorodenca.

EPIDEMIOLOGIA

Incidenca NZ sa pohybuje v rozmedzí 1,5 – 5,5/1000 živonarodených donosených novorodencov. U nedonosených novorodencov a novorodencov s veľmi nízkou pôrodnou hmotnosťou je incidencia NZ vyššia a má stúpajúci trend v závislosti od nižšieho gestačného veku a klesajúcej pôrodnej hmotnosti [22]. Podľa rôznych populačných štúdií sa incidencia NZ medzi nedonosenými novorodencami značne odlišuje, staršie práce vychádzajúce z klinického hodnotenia záchvatov uvádzajú výskyt NZ v rozmedzí 3,9 – 57,5/1000 živonarodených novorodencov [44, 25]. Až 48% prevenciu NZ prezentujú práce s detekciou záchvatov na podklade amplitúdového EEG (aEEG) monitoringu [54, 50]. Najnovšie epidemiologické štúdie uvádzajú nasledovnú incidencia NZ potvrdených video-EEG monitorom: u novorodencov narodených v 31. – 36. gestačnom týždni 5,0/1000, v 28. – 30. gestačnom týždni 54,9/1000 a u novorodencov < 28. gestačného týždňa až 85,6/1000, u novorodencov s pôrodnou hmotnosťou ≥ 2500 g 1,19/1000 a u novorodencov s hmotnosťou ≤ 1000 g až 127,57/1000 [38].

PATOFYZIOLOGIA NOVORODENECKÝCH ZÁCHVATOV

Novorodenecké obdobie je obdobím intenzívneho vývoja mozgu. Mozog novorodenca má unikátne fyziologické vlastnosti, ktorými sa odlišuje od neurofyziológie dospelého jedinca. Zároveň disponuje určitými patofyziológickými mechanizmami, ktoré zvyšujú riziko k akútnym záchvatom. V priebehu tehotenstva je nezrelý mozog **v stave nerovnováhy neuronálnej excitácie a inhibície s relatívnym nadbytkom excitácie** vo viacerých neurofyziológických procesoch. Táto včasná hyperexcitácia je nevyhnutná pre mnohé vývojové procesy neurogenézy, migrácie, diferenciácie buniek, synaptogenézy a rozvoja nervových okruhov. Na druhej strane však vytvára nízky prah pre vznik záchvatov [6]. Analýzou animálnych modelov sa zistilo, že v tomto hyperexcitačnom období postačí významne nižšie množstvo chemokonvulzíva k experimentálnej indukcii záchvatov u hlodavcov v postnatálnom ako v neskoršom veku [27, 47]. Neuronálnu hyperexcitabilitu nezrelého mozgu moduluje viacero vekovo špecifických mechanizmov na bunkovej a molekulárnej úrovni. Medzi tieto faktory patrí nezrelosť neurotransmiterových systémov v dôsledku nedostatku inhibičných mechanizmov a nadmernej excitačnej neurotransmisie, vývojové zmeny s moduláciou iónových kanálov a neuropeptidov a včasná mikrogliálna aktivácia [24].

Schopnosť mozgu generovať a šíriť záchvat závisí od niekoľkých jeho kľúčových vývojových míľnikov – od dostatočného počtu neurónov v neokortexe, hipokampe ako aj v inej oblasti mozgu; od elektrickej excitability, ktorá vyžaduje formovanie a správne fungovanie iónových kanálov, axónov, dendritov a synáps. Záchvat sa manifestuje, keď je neuronálna aktivita nadmerne synchronná, čo je dôsledkom excesívnej excitácie neurónov, pričom musí byť aktivovaná dostatočná neuronálna sieť. K ďalšiemu šíreniu záchvatu musí byť potlačená lokálna inhibícia a aktivované susedné alebo vzdialené neuronálne oblasti, čo si vyžaduje integritu synáps, myelinizáciu a axonálnu transmisu. Biela hmota mozgu musí byť dostatočne zrelá, aby sa zabezpečil transport impulzov z centrálného nervového systému (CNS) do periférneho nervového systému (PNS) [6, 24]. U donoseného novorodenca je kortikálna laminácia už plne vyvinutá, ale rast neuritov a synaptogenéza sú v elementárnych štádiách a stále pokračujú. Taktiež myelinizácia mozgu je nezrelá. V dôsledku neúplnej arborizácie axónov, dendritov a nezrelej myelinizácie je obmedzené rýchle šírenie epileptickej aktivity, čo vedie k typickej klinickej prezentácii záchvatov – preto sú NZ **fokálne** prevažne **s krátkym trvaním** a generalizované tonicko-klonické záchvaty extrémne raritné [37]. Medzi ďalšie špecifické charakteristiky mozgu novorodenca patrí pokročilý vývoj limbického systému so spojeniami medzi hipokampom, diencefalom a mozgovým kmeňom, čo vedie k typickej semiológii záchva-

tov charakteru apnoických udalostí, deviácie očných bulbov a orálno-bukálno-linguálnych automatizmov. Takéto záchvaty sú častejšie u nedonosených novorodencov. Čím je mozog novorodenca nezrejší, tým sú záchvaty kratšieho trvania s vysokým podielom subklinických a elektrografických záchvatov. U extrémne prenatúrnych novorodencov sú záchvaty takmer výlučne elektrografické, čo je spôsobené nedostatkom neuronálnych okruhov k tvorbe hypersynchrónnych elektrických výbojov, ktoré generujú klinický záchvat [6]. Glass et al. [16] zistili horšiu prognózu a vyššiu úmrtnosť u novorodencov, ktorí majú prítomné len elektrografické záchvaty v porovnaní so skupinou novorodencov s elektroklinickými záchvatmi.

HISTORICKÝ A AKTUÁLNY POHĽAD NA KLASIFIKÁCIU NOVORODENECKÝCH ZÁCHVATOV

Historický prierez klasifikáciou NZ zdôrazňuje význam diferenciacie od záchvatov pediatrickej a dospeljej populácie. V 50. a začiatku 60. rokoch minulého storočia autori hodnotili v štúdiách motorické a behaviorálne prejavy NZ na základe klinického pozorovania s alebo bez

EEG monitoringu. NZ klasifikovali ako fokálne klonické a generalizované tonické, neskôr aj myoklonické [4, 8]. Koncom 60. rokoch minulého storočia boli rozpoznané ďalšie klinické prejavy NZ a to zmeny autonómneho nervového systému zahŕňajúce variácie krvného tlaku, srdcového rytmu, salivácie, vazomotorické a respiračné zmeny. Minimálne alebo subtilné záchvaty boli klasifikované ako atypické klinické udalosti s náhlým stavom zázrazu, prebudenia, deviácie očných bulbov, žmurkania, nystagmu, prežúvania či stereotypných pohybov končatín imitujúcich plávanie, pedálovanie alebo veslovanie [41]. Na základe týchto poznatkov vytvoril Volpe [51, 52] klasifikačnú schému NZ postavenú na klinickej prezentácii záchvatov – klonické, tonické, myoklonické a subtilné záchvaty. Mizrahi a Kellaway [31] zdokumentovali elektroklinické korelácie klasifikovaných NZ a zistili, že väčšina prezentovaných záchvatov má neepileptickú etiológiu. Tieto ich poznatky viedli k následnému prehodnoteniu klasifikácie NZ na podklade patofyziológie záchvatov (epileptické vs. neepileptické) a elektroklinickej korelácie (elektroklinické, len klinické a len elektrické).

Klinické rozpoznanie záchvatov je náročné a to najmä u kriticky chorých novorodencov, kde môžeme pozorovať široké spektrum epileptických a neepileptických paroxysmov [41]. Zaujímavú observačnú štúdiu

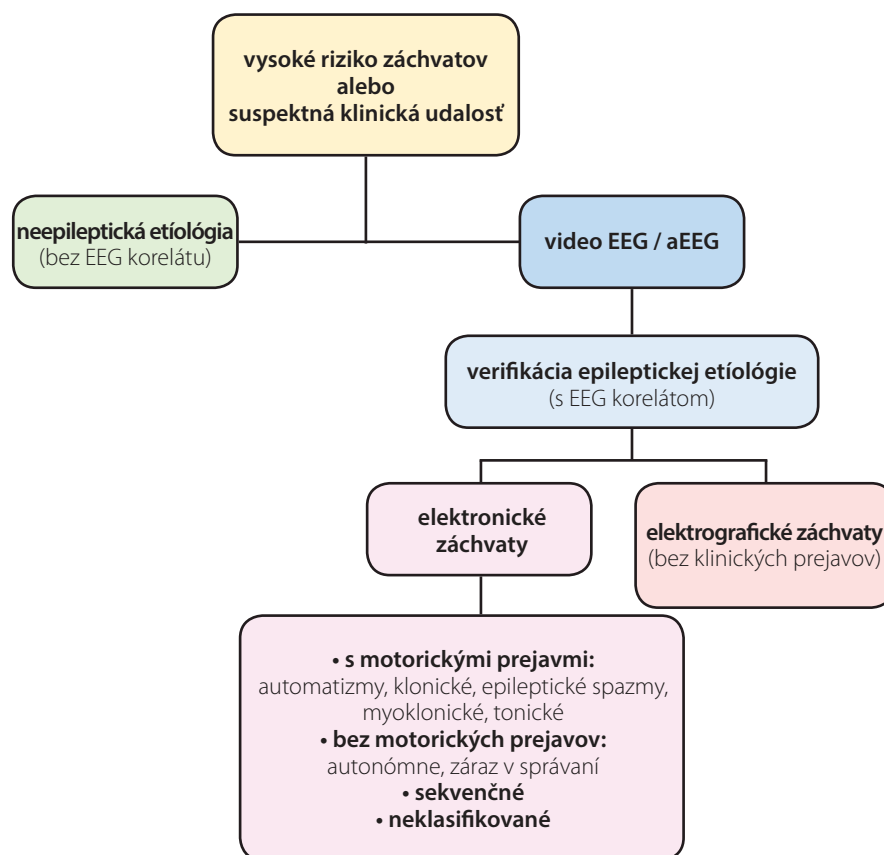


Schéma 1. Diagnostický postup pri klasifikácii novorodeneckých záchvatov podľa ILAE 2017 [41]

predstavili Malone et al. [28], autori prezentovali 137 skúseným zdravotníckym pracovníkom (väčšinu z nich tvorili intenzivisti a neonatológovia) 20 videozáznamov paroxysmálnych udalostí donosených aj nedonosených novorodencov, ale bez EEG nálezu, s cieľom klasifikovať paroxysmy na epileptické a neepileptické. Analýzou zistili, že priemerný počet správne identifikovaných udalostí predstavoval len 50 % (10/20). Podobné výsledky prezentovali aj írski autori [32], len tretina NZ bola správne identifikovaná na základe klinických symptómov pri simultánných videoEEG záznamoch. Až dve tretiny klinických prejavov NZ neboli skúsenými neonatológmi rozpoznané, alebo boli nesprávne interpretované. Tieto výsledky podporili značnú komplikovanosť problematiky pri správnej detekcii NZ len na základe klinickej manifestácie záchvatov.

Nová klasifikácia NZ reflektuje revidovanú aktuálne platnú klasifikáciu epileptických záchvatov a epilepsie ILAE z roku 2017 [12], s cieľom vytvoriť jednotné a systematické rozdelenie záchvatov, ktoré bude ľahko aplikovateľné do klinickej praxe. V porovnaní s doteraz používanými klasifikáciami NZ vychádza z elektroklinického fenotypu záchvatu (schéma 1), čím zdôrazňuje kľúčové postavenie EEG v diagnostike [41].

Zlatým štandardom v diagnostike NZ je **konvenčné videoEEG monitorovanie** (cEEG), v prípade nedostupnosti možno použiť aj aEEG. Po EEG verifikácii epileptickej patogenézy je v ďalšom kroku nutné špecifikovať, či ide o záchvat s klinickými (t. j. **elektroklinický**) alebo bez klinických prejavov (t. j. **elektrografický**) [41]. Viaceré štúdie dokázali, že väčšina výlučne klinických udalostí v neonatálnom období nie je epileptickej etiológie [32] a v prípade epileptických záchvatov sa zachytí počas dlhšieho EEG monitoringu elektrografický iktálny vzorec [55].

Pracovná skupina autorov ILAE pri klasifikácii NZ vychádza z aktuálnej definície typu epileptických záchvatov podľa Fishera et al. [12], kde základným princípom je diferenciacia záchvatov podľa iniciálneho klinického príznaku na záchvaty s fokálnym a generalizovaným začiatkom. Autori ILAE prezentujú u novorodencov výhradne **fokálny začiatok záchvatu** [41]. V niektorých raritných prípadoch môžu záchvaty vychádzať z bilaterálne distribuovaných neuronálnych sietí ako napríklad spazmy a myoklonické záchvaty u novorodencov s metabolickými ochoreniami [33]. Keď ďalej pokračujeme v klasifikácii fokálnych epileptických záchvatov podľa ILAE je dôležité v ďalšom kroku určiť stav vedomia, teda či ide o fokálny záchvat s alebo bez poruchy vedomia [12]. V novorodeneckom období nie je možné spoľahlivo zhodnotiť stav vedomia, preto tento parameter nehodnotíme. Podľa ILAE ďalej fokálne záchvaty klasifikujeme na motorické a nemotorické podľa iniciálneho príznaku. Pri NZ je významnejšie z pohľadu určenia etiológie a prognózy definovať konkrétny typ záchvatu podľa dominujúceho klinického prejavu a nie podľa iniciálneho príznaku. V niektorých prípadoch je

však veľmi náročné identifikovať dominujúci príznak záchvatu, hlavne pri prolongovaných záchvatoch, kde sledujeme postupný sled príznakov, často s menlivou lateralizáciou. Pre tieto záchvaty s postupnou sekvenciou symptómov, ktoré sa vyskytujú za sebou v korelácii s EEG nálezom a so zmenami v čase, je vytvorený nový termín – **sekvenčné záchvaty** [12]. Typicky sa tieto záchvaty vyskytujú u pacientov s geneticky podmienenou epilepsiou ako napríklad s neonatálnym nástupom epileptickej encefalopatie, alebo pri kanalopatiách s mutáciami v géne *KCNQ2* či *SCN2A* [30, 57].

Niektoré typy záchvatov definované v klasifikácii ILAE (2017) nemôžeme diagnostikovať u novorodencov z dôvodu nedostatku verbálnej a obmedzenej neverbálnej komunikácie. Medzi tieto typy záchvatov patria senzorické, kognitívne a emočné záchvaty. Senzorické záchvaty sú definované ako percepčný prejav, ktorý nie je spôsobený externými stimulmi. V zriedkavých prípadoch môže takýto záchvat vyvolať klinickú prezentáciu ako grimasa alebo plač dieťaťa, aj keď sa predpokladá, že vo väčšine prípadov je manifestáciou elektrografický záchvat. U novorodencov nemôže byť validne zhodnotená zmena stavu vedomia a schopnosť reagovať na okolie, preto tieto typy záchvatov aktuálne neklasifikujeme. V budúcnosti sa však predpokladá možnosť hodnotenia týchto záchvatov detailnejším pozorovaním a pokročilejšími technickými možnosťami. Zároveň nemožno u novorodencov klinicky hodnotiť ani atonické záchvaty, vzhľadom k stálej ležiacej polohe novorodenca a nižšiemu axiálnemu tonusu [41].

V novorodeneckom období tak **z motorických záchvatov** hodnotíme **automatizmy, klonické záchvaty, epileptické spazmy, myoklonické a tonické záchvaty**. **Z nemotorických príznakov** hodnotíme **autonómne prejavy a záraz v správaní** [41]. Spektrum epileptických záchvatov s ich iktálnou semiológiou a etiologickými faktormi zobrazuje tabuľka 1. Samostatným typom záchvatov sú **elektrografické záchvaty** [41, 48].

ETIOLOGICKÉ SPEKTRUM

Mnohé etiologické faktory môžu viesť k rozvoju NZ (schéma 2). V porovnaní so staršími vekovými kategóriami pacientov väčšinu záchvatov v novorodeneckom období predstavujú **akútne symptomatické záchvaty** (ASZ) [24]. Etiologické spektrum NZ závisí od stupňa maturácie mozgu. V kategórii donosených novorodencov a ľahko nedonosených novorodencov > 33. týždeň gestačného veku sú najčastejšie príčiny HIE, intrakraniálna ischémia a hemorágia, tranzientné metabolické a elektrolytové poruchy, systémové infekcie a akútne infekcie CNS. Medzi ďalšie zriedkavé príčiny patria aj vrodené malformácie CNS a geneticky podmienené epilepsie. V kategórii nedonosených a extrémne nedonosených novorodencov < 28. týždeň gestačného veku

je dominantnou príčinou NZ intrakraniálna hemorágia a jej komplikácie [16, 21]. Rôzne etiologické faktory podmieňujú aj rozdielny nástup záchvatov u donosených a nedonosených novorodencov. Zaujímavá štúdia talianskych autorov [39] ukazuje, že priemerný čas nástupu záchvatov bol 10,8 dňa u nedonosených novorodencov < 29. týždeň gestačného veku; u novo-

rodencov > 29. týždeň gestačného veku bol tento čas skrátený na 5,2 dňa.

Akútne symptomatické záchvaty

ASZ v novorodeneckom období predstavujú akútne reaktívne záchvaty v nadväznosti na HIE, cerebrálnu ischémiu, hemoráziu, či neuroinfekciu, hypoglykémiu

Tab. 1. Klasifikácia NZ podľa klinickej prezentácie, interpretované podľa ILAE 2017 [12, 41]

Typ epileptického záchvatu	Iktálna semiológia	Etiológia epileptického záchvatu
automatizmy	- neúčelné, stereotypné, repetitívne motorické prejavy zvyčajne aj so zhoršeným stavom vnímania, svojim priebehom často pripomínajú vôľový pohyb - typicky oraalimentárne automatizmy (prežúvanie, plazenie jazyka, olizovanie) - unilaterálne / bilaterálne asymetrické a symetrické (komplexné pohyby končatín – pedálovanie, plávanie, veslovanie, boxovanie) - fyziológické aj patologické motorické prejavy u donosených aj nedonosených novorodencov môžu imitovať iktálne automatizmy → nevyhnutná verifikácia EEG / aEEG	- bežne pri HIE - u predčasne narodených novorodencov - často súčasť sekvenčných záchvatov
klonické záchvaty	- symetrické alebo asymetrické rytmické záškľby, ktoré sa pravidelne opakujú v tých istých svalových skupinách - klinicky spoľahlivo diagnostikovaný záchvat → topický význam - fokálne / multifokálne	- typické záchvaty pri neonatálnych ischemických alebo hemoragických cievnych mozgových príhodach - môžu byť aj pri HIE
epileptické spazmy	- náhle flečné, extenčné alebo zmiešané flečno-extenčné pohyby predominantne v oblasti proximálnych a axiálnych svalových skupín - trvanie: > myoklonické, ale < tonické záchvaty - môže byť asociované s grimasou, poklesom hlavy, alebo subtilnými očnými pohybmi - často sa objavujú v sérii za sebou	- vrodené poruchy metabolizmu - epileptické encefalopatie so skorým nástupom
myoklonické záchvaty	- náhle, krátko trvajúce (< 100 ms) nerytmické svalové kontrakcie jednorázove alebo opakujúce sa, s menlivou lokalizáciou (axiálne svalstvo, proximálne či distálne svaly končatín) - klinicky ťažká diferenciácia od neepileptického myoklonu → nutná verifikácia EEG / aEEG, ideálne aj s EMG	- typické záchvaty pre vrodené poruchy metabolizmu a u predčasne narodených novorodencov - epileptické encefalopatie so skorým nástupom
tonické záchvaty	- trvalé zvýšenie svalovej kontrakcie (sekundy – minúty) - fokálne, unilaterálne, alebo bilaterálne asymetrické	- typické záchvaty pre skorý nástup epileptickej encefalopatie - genetické neonatálne epilepsie (KCNQ1 a 3)
autonómne záchvaty	- náhla výrazná funkčná zmena autonómneho nervového systému (kardiovaskulárna, pupilárna, gastrointestinálna, vazomotorická, sudomotorická a termoregulačná) - môže zahŕňať aj respiračné zmeny (apnoe) → nevyhnutná verifikácia EEG / aEEG	- zriedkavo izolovaný výskyt, typicky s inými záchvatovými prejavmi - intraventriculárna hemorágia - lézie temporálnych a okcipitálnych lalokov - epileptické encefalopatie so skorým nástupom
zaraz v správaní	náhla zástava (pauza) v aktivite, „zamrznutie“, môže byť spojené aj s apnoe → nevyhnutná verifikácia EEG / aEEG	- zriedkavo izolovaný výskyt - súčasť sekvenčných záchvatov
sekvenčné záchvaty	- udalosti s postupnou sekvenciou príznakov vyskytujúcich sa za sebou v korelácii s EEG iktálnym nálezom a so zmenami v čase - často meniac sa lateralizácia	geneticky podmienené epilepsie
elektrografické záchvaty	subklinické, bez klinickej manifestácie → nevyhnutná verifikácia EEG / aEEG	- často u nedonosených novorodencov - HIE (obzvlášť s poškodením bazálnych ganglií / talamu) - kriticky chorí novorodenci

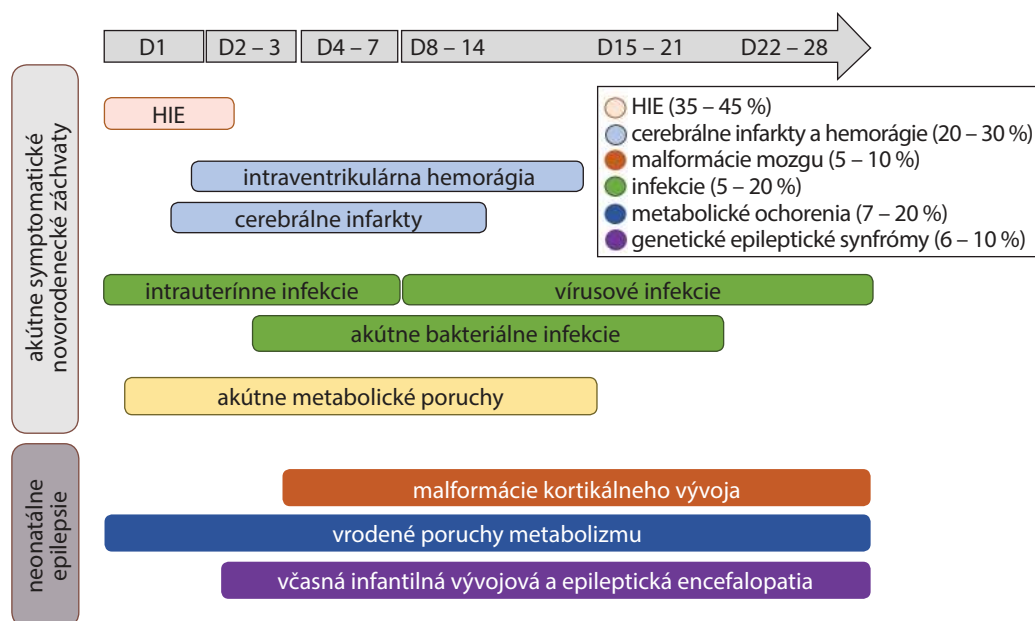


Schéma 2. Spektrum etiologických faktorov rozvoja novorodeneckých záchvatov so znázornením nástupu záchvatov na časovej osi reprezentujúcej postnatálne dni [24]

alebo elektrolytovú nerovnováhu [14]. Najčastejšou príčinou ASZ je **HIE**, ktorá predstavuje 35 – 45 % všetkých NZ, s typickým výskytom počas prvých 12 – 24 hodín života [24]. Semiológia záchvatov u novorodencov s HIE závisí od poškodenej oblasti mozgu, dominuje však prevalencia subklinických alebo len elektrografických záchvatov [34]. Druhú najčastejšiu príčinu ASZ prezentujú **cerebrovaskulárne inzulty** ako cerebrálna ischemia a hemorágia. Perinatálne arteriálne ischemické príhody sú spôsobené embolizáciou placenty, pupočníka, krčnej artérie, či kardiálnou embóliou. Klinicky sa ischemické cerebrálne príhody u novorodencov najčastejšie manifestujú záchvatmi, ktoré sa objavujú počas prvých 24 – 72 hodín života, alebo aj neskôr [24]. Väčšina perinatálnych ischemických cerebrálnych príhod u novorodencov postihuje motorickú oblasť kôry v cievnom povodí *arteria cerebri media*, preto sa NZ manifestujú ako fokálne klonické záchvaty [18]. Pri intrakraniálnej hemorágii je závažnosť a semiológia záchvatu determinovaná veľkosťou a lokalizáciou hemorágie. Intraparenchýmové hemorágie sa často manifestujú záchvatmi, v porovnaní s intraventrikulárnymi hemorágiami, kde je výskyt záchvatov zriedkavý a závisí od rozsahu krvácania a prípadného poškodenia parenchýmu [3, 24]. **Akútne metabolické poruchy sodíka, vápnika a glukózy** môžu tiež spôsobiť záchvaty, preto v týchto prípadoch je liečba zameraná na včasnú korekciu príčiny metabolickej poruchy [45]. ASZ môžu byť spôsobené aj **bakteriálnymi** (najmä streptokoky skupiny B, alebo *Escherichia coli*), či **vírusovými** (najmä *herpes simplex virus*, či *cytomegalovirus*) **infekciami mozgu / mozgových obalov** s rozvojom infekcie v prenatálnom, perinatálnom, či postnatálnom období.

Tieto akútne infekcie CNS predstavujú len 5 % prípadov NZ [14].

Vývojové štrukturálne malformácie mozgu

Vrodené a vývojové štrukturálne cerebrálne abnormality tvoria približne 4 % všetkých NZ [21]. Do tohto spektra patria malformácie kortikálneho vývoja, vrátane lisencefálie, schizencefálie, holoprosencefálie, hemimegalencefálie, fokálnej kortikálnej dysplázie, polymikrogýrie, subkortikálnej heterotopie a tuberóznej sklerózy. Môžu byť spôsobené poruchami neuronálnej alebo gliovej proliferácie či apoptózy, poruchami bunkovej migrácie alebo kortikálnej organizácie. Väčšina malformácií, ktoré vznikajú vo včasných fázach gestácie, sú geneticky podmienené, najčastejšie spôsobené patogénnymi variantami génov *PAFAH1B1*, *TSC1*, *TSC2*, *DCX*, *ARX* a *DEPDC5*, ale môžu byť aj dôsledkom kongenitálnej infekcie, prenatálnej ischemie, prípadne výsledkom pôsobenia rôznych endogénnych či exogénnych toxínov [21, 24]. Časový začiatok NZ spôsobených štrukturálnou cerebrálnou malformáciou sa môže výrazne líšiť. Abnormálne cerebrálne štruktúry možno verifikovať *in utero* na magnetickej rezonancii (MR), ale diagnózu je nutné potvrdiť postnatálnym MR mozgu. Promptná diagnostika je kľúčová, pretože v mnohých prípadoch sú tieto malformácie asociované s neurovývojovými poruchami a farmakorezistentnými záchvatmi [58].

Neonatálne epileptické syndrómy

NZ sa môžu vyskytnúť ako hlavný prejav mutácie génov zapojených do regulácie iónových kanálov, synaptických funkcií a medzibunkovej signalizácie [58].

Neonatálne epileptické syndrómy predstavujú široké fenotypové spektrum od benígnych („self-limited“) epilepsií až po závažné formy neonatálnych epileptických encefalopatií.

V súčasnosti podľa aktuálnej klasifikácie epileptických záchvatov a epilepsie ILAE [12] je termín „benígny“ v asociácii s epilepsiou nahradený termínom „so spontánnou remisiou“ z anglického výrazu „self-limited“ [29]. V nasledujúcej časti prezentujeme epileptické syndrómy novorodeneckého obdobia podľa staršej a aktuálnej terminológie.

Benígne („self-limited“) familiárne neonatálne záchvaty predstavujú autozomálne dominantne dedičné kanálopatie, ktoré sú spôsobené mutáciami v génoch kódujúcich draslíkové kanály – najčastejšie *KCNQ2*, zriedkavejšie *KCNQ3*. Neonatálny výskyt záchvatov je typicky na 2. alebo 3. deň života, so spontánnou remisiou zväčša do 6. mesiaca veku. V prípade predčasne narodených novorodencov sa záchvaty môžu vyskytnúť v priebehu niekoľkých dní po korigovanom dosiahnutí 40. gestačného týždňa. Typickou klinickou manifestáciou sú frekventné fokálne tonické záchvaty krátkeho trvania, často asociované s apnoe, vokalizáciou alebo autonómnymi symptómami. Do tejto kategórie spadajú aj **benígne („self-limited“) familiárne neonatálno-infantilné záchvaty**, ktoré sú spôsobené mutáciami sodíkového kanála *SCN2A*. Vek nástupu záchvatov sa v rámci členov jednej rodiny líši a pohybuje sa medzi novorodeneckým až dojčenským obdobím s priemerným nástupom 11 týždňov veku, s remisiou do 12 – 24 mesiacov veku, bez neskoršej recidívy [17, 59]. Zaujímavá je nedávno publikovaná práca [7], v ktorej autori analyzovali novorodencov s genetickou epilepsiou (epilepsie predovšetkým asociované s *KCNQ2*) a ASZ. Autori zistili, že u novorodencov s genetickými epilepsiami sú NZ vždy s klinickými korelátmi, a to buď ako tonické (18/20), alebo myoklonické záchvaty (2/20). Naopak novorodenci s ASZ mali buď iba elektrografické, alebo klonické záchvaty. NZ pri týchto genetických epilepsiách majú tendenciu neskoršieho nástupu a kratšieho trvania ako ASZ asociované s HIE a cerebrálnymi ischemickými príhodami.

Benígne („self-limited“) neonatálne záchvaty sa typicky vyskytujú na 4. – 6. deň života u fyziologického novorodenca, klinicky sa manifestujú ako unilaterálne alebo bilaterálne klonické záchvaty s trvaním niekoľko minút; často sa vyskytujú v sériách, prípadne migrujú alebo progredujú do epileptického statusu [24].

Včasná infantilná vývojová a epileptická encefalopatia (early-infantile developmental and epileptic encephalopathy, EIDEE) zahŕňa spektrum novorodencov, ktorí boli donedávna klasifikovaní ako **Ohtaharov syndróm** alebo **včasná myoklonická epilepsia**. Podľa mnohých autorov predstavovali tieto dva syndrómy kontinuum, ktorých elektroklinické znaky sa vzájomne prekrývali a zároveň mali podobné etiologické spek-

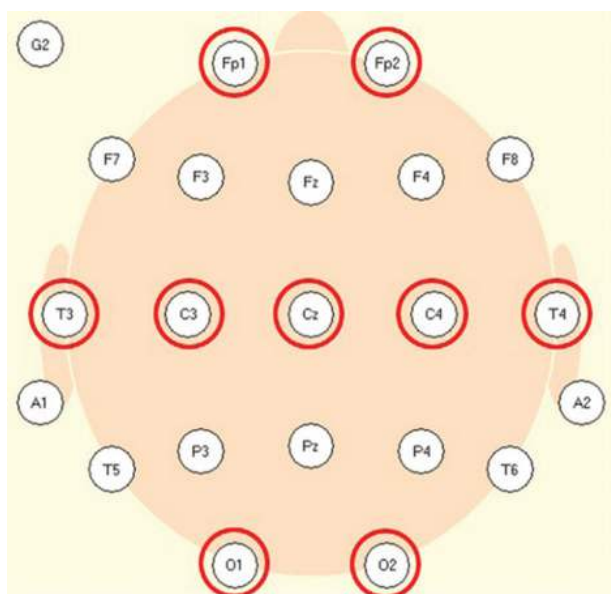
trum (genetické, metabolické a štrukturálne príčiny). Preto boli tieto syndrómy zlúčené do EIDEE. Záchvaty sa manifestujú počas prvých 3 mesiacov, ale často práve v priebehu prvých 2 týždňov života. K stanoveniu diagnózy EIDEE sa vyžaduje jeden alebo viacero nasledujúcich typov záchvatov: tonické, myoklonické záchvaty, epileptické spazmy, sekvenčné záchvaty, ktoré môžu rovnako zahŕňať tonické, klonické, autonómne prejavy, ale aj automatizmy. Tonické záchvaty sú frekventné a môžu sa vyskytovať izolovane alebo v sérii 10 – 20 záchvatov denne. Myoklonus môže byť nepravidelný, bilaterálny, ale aj eratický (asynchrónny, asymetrický a náhodný). Eratický myoklonus je častejšie asociovaný s metabolickou etiológiou. Epileptické záchvaty sú často rezistentné na liečbu. Pri neurologickom vyšetrení sú často detegované abnormality tonusu (najčastejšie centrálna hypotónia), abnormálne postúry držania tela a motorické abnormality. Prognóza je u väčšiny pacientov veľmi nepriaznivá, s vysokou úmrtnosťou vo včasnom dojčenskom veku, prípadne prežívanie so závažným psychomotorickým deficitom [59].

Epilepsia dojčiat s migrujúcimi fokálnymi záchvatmi (epilepsy of infancy with migrating focal seizures, EIMFS) je raritná vývojová a epileptická encefalopatia so vznikom farmakorezistentných fokálnych záchvatov v priebehu prvého roku života, často práve so začiatkom záchvatov v novorodeneckom období. Fokálne záchvaty môžu vzniknúť v oboch hemisférach a v rámci vývoja záchvatu môžu migrovať z jednej oblasti do druhej, často prechádzajú až do *status epilepticus*. Klinicky sa záchvaty manifestujú ako fokálne / multifokálne tonické alebo klonické s alebo bez autonómnych prejavov či zárazu v správaní. Frekvencia záchvatov sa rapídne zvyšuje v priebehu prvých týždňov až mesiacov života. Prognóza je veľmi nepriaznivá s frekventnými farmakorezistentnými záchvatmi, závažným neurologickým postihnutím a s vysokou úmrtnosťou [9, 59].

Dedičné metabolické poruchy

Dedičné metabolické poruchy (DMP) predstavujú zriedkavú príčinu NZ. Loman et al. [26] uvádzajú DMP ako príčinu NZ u 2,3 % donosených novorodencov. Naopak epileptické záchvaty sú častým prejavom DMP, neurologická symptomatológia dominuje až u 85 % pacientov s DMP [20]. Výskyt záchvatov pri DMP má typicky včasný začiatok, u väčšiny pacientov práve v prvom týždni života [11], s heterogénnou klinickou prezentáciou s klonickými, tonickými či myoklonickými záchvatmi, ktoré sú často asociované s tranzitnými deviaciami očí, nystagmom, apnoickými udalosťami a automatizmami [35]. NZ môžu byť prítomné v širokom spektre DMP, vrátane porúch aminokyselín, porúch energetického metabolizmu, purínových a pyrimidínových metabolických ochorení, porúch glykozylácie, lyzozomálnych a peroxizomálnych ochorení [24].

Je zásadné minimalizovať komplikácie ochorenia včasnou detekciou terapeuticky ovplyvniteľných DMP. Do tejto kategórie patria **pyridoxín-dependentné epilepsie**, ktoré predstavujú autozomálne recesívne neurometabolické ochorenie diagnostikované a úspešne liečiteľné suplementáciou vysokých dávok pyridoxínu. Počas liečby je nevyhnutný monitoring kardiopulmonálnych funkcií pre závažné riziko apnoe či bradykardie. **Pyridoxal-fosfát – dependentné epilepsie** sú autozomálne recesívne ochorenia spôsobené deficitom pyridoxal-5-fosfát oxidázy, ktoré reagujú na liečbu pyridoxal-fosfátom. Pozitívny efekt môže mať aj liečba pyridoxínom [22]. **Deficit biotinidázy** predstavuje vzácne autozomálne recesívne dedičné ochorenie, ktoré ovplyvňuje recykláciu biotínu (esenciálny vitamín B) a ochorenie sa manifestuje terapeuticky ťažko zvládnuteľnými NZ [11]. **Epilepsia reagujúca na kyselinu listovú** predstavuje formu liečiteľnej neonatálnej encefalopatie, ktorá je spôsobená mutáciou v géne *ALDH7A1* (deficit antikvitínu) [13, 22]. **Deficit glukózového transportéra 1** (GLUT-1) je autozomálne dominantné dedičné ochorenie spôsobené mutáciou v géne *SCL2A1*. Deficit GLUT-1 sa manifestuje frekventnými epileptickými záchvatmi refraktérnymi k liečbe, typickým prejavom je nízka koncentrácia glukózy v likvore pri normoglykémii (pomer glykorhachie / glykémie v krvi < 0,4). Efektívnou liečbou je ketogénna diéta [5]. **Neonatálna nonketotická hyperglycinémia**, známa aj ako glycínová encefalopatia, je raritná letálna metabolická porucha spôsobená defektom enzýmu štiepiaceho glycín. V dôsledku toho sa glycín akumuluje v rôznych častiach tela a cez glycínové receptory aj v mozgu, čo klinicky vedie k rozvoju NZ typicky na 2. – 3. deň života [2].



Obr. 1a Umiestnenie elektród na cEEG s redukovaným počtom elektród

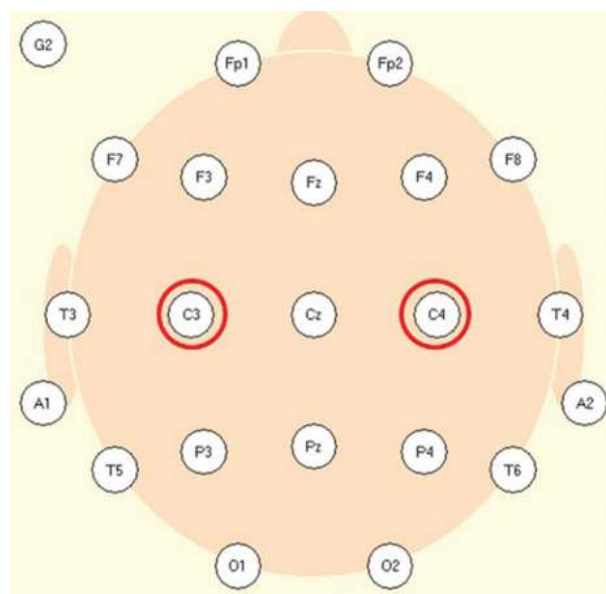
DIAGNOSTIKA NOVORODENECKÝCH ZÁCHVATOV

V diagnostike NZ zohráva kľúčovú úlohu EEG. Ďalšie pomocné vyšetrenia ako neurozobrazovacie, laboratórne a genetické sú zamerané na objasnenie príčiny NZ.

EEG

EEG je neinvazívna vyšetrovacia metóda, ktorá slúži k hodnoteniu elektrickej aktivity mozgu zaznamenávaním rozdielov elektrických potenciálov medzi dvoma elektródami umiestnenými na povrchu skalpu. Spomínané elektródy sú umiestnené podľa medzinárodného systému 10/20. Toto pomenovanie poukazuje na vzdialenosť medzi dvoma elektródami, ktorá je 10 %, event. 20 % vzdialenosti medzi štandardnými bodmi na lebke, ktorými sú nasion (najprednejší bod frontálneho švu), inion (vonkajší hrboľ záhlavnej kosti) a preaurikulárne body (pred tragus ušnice). Pri bežnom EEG je počet aktívnych elektród 19 (8 na každej strane hlavy a 3 v strednej čiare). Vzhľadom na anatomické pomery a predovšetkým na veľkosť lebky, mnohé pracoviská používajú u novorodencov redukovaný počet elektród, najčastejšie 9 (4 na každej strane hlavy a 1 v strednej čiare) (obr. 1a, b).

Podľa odporúčaní rôznych odborných spoločností zlatým štandardom v diagnostike NZ je cEEG s video monitoringom po dobu aspoň 24 hod., umožňuje určiť začiatok záchvatu, jeho šírenie, trvanie a klinickú koreláciu. Zároveň je nenahraditeľné pri detekcii elektrografických záchvatov. V prípade jeho nedostupnosti možno použiť aj aEEG, ktoré zaznamenáva elektrickú mozgovú aktivitu z jedného alebo dvoch EEG kanálov a umož-

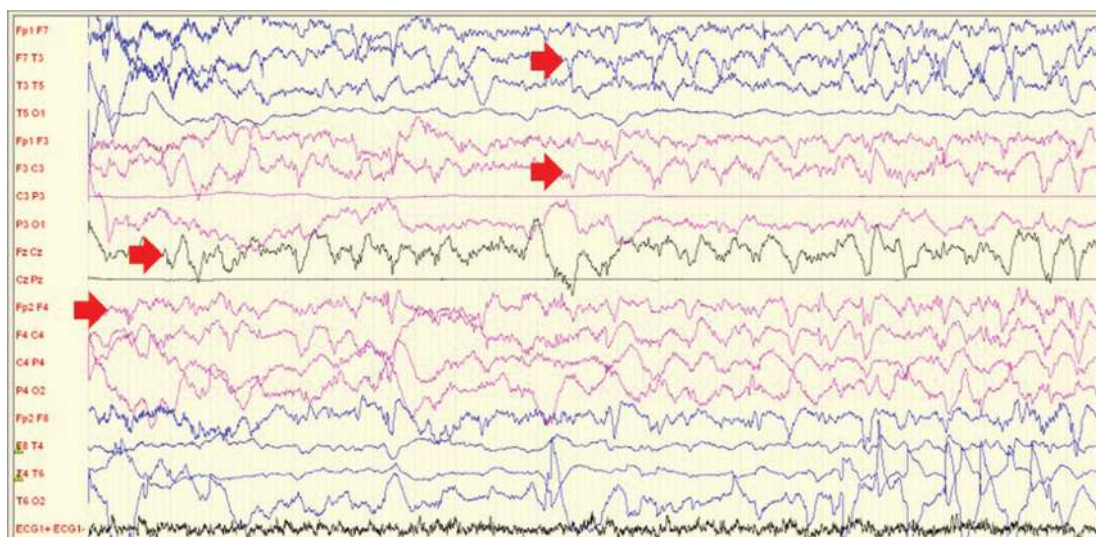


Obr. 1b Umiestnenie elektród na aEEG

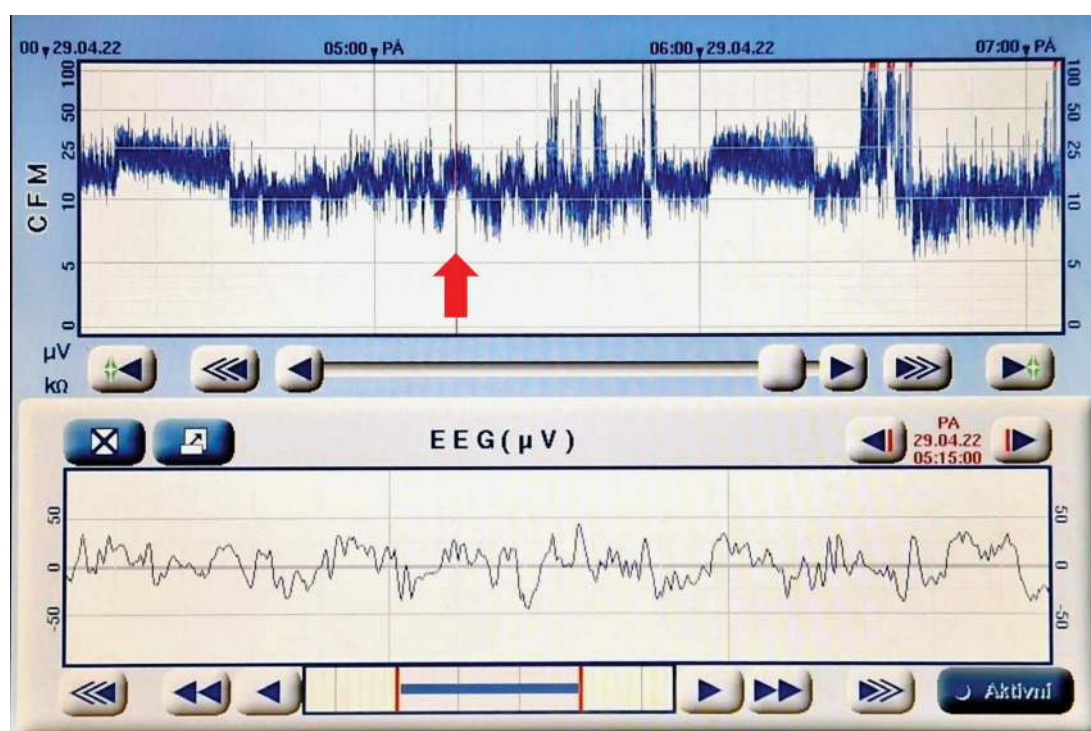
ňuje posúdiť aktivitu pozadia, zmeny vigily a samotné epileptické záchvaty. Významným pozitívom aEEG je možnosť kontinuálneho niekoľkodňového bed-side monitoringu, pomerne jednoduchá obsluha a interpretácia záznamu [46]. Na druhej strane má aEEG podstatne nižšiu senzitivitu a špecifickosť. Austrálski autori [42] analyzovali záchvaty u 35 novorodencov, u ktorých simultánne zaznamenávali aEEG a cEEG počas 24 hod.

Pomocou cEEG detegovali u 7 pacientov 169 záchvatov, z ktorých pomocou aEEG bolo identifikovaných len 57, približne 50 % záchvatov na aEEG nepredstavovalo záchvaty na cEEG. Falsaperla et al. v systematickej analýze prezentovali senzitivitu aEEG 31,25 – 90 % v porovnaní s cEEG [10].

Tsuchida et al. [48] definujú **elektroencefalografický záchvat** (t. j. zachytený len pomocou EEG) u novo-



Obr. 2a Elektroencefalografický záchvat zachytený na cEEG: prítomná evolúcia epileptiformných grafoelementov v lokalizácii – v úvode F vpravo (prvá šípka zľava), následne šírenie k stredočiarovým elektródam (druhá šípka) a do ľavej hemisféry (tretia a štvrtá šípka)



Obr. 2b Elektroencefalografický záchvat zachytený na aEEG: na amplitúdovom trende klasický pílovitý obraz so vzostupom amplitúdy (horná časť obrázku) s korelátom na jedнокanálovom EEG (spodná časť)

rodenca ako náhlu abnormálnu EEG udalosť s repetitívnym a vyvíjajúcim sa vzorcom s voltážou aspoň 2 μ V a trvaním 10 s a viac. Vývoj zmien v EEG je definovaný ako evolúcia frekvencie, voltáže, morfológie alebo lokalizácie (obr. 2a, b). Táto definícia nevyžaduje evidentné klinické zmeny. Ak je pri záchvate prítomná klinická manifestácia (t. j. ide o **elektroklinický záchvat**), trvanie môže byť kratšie – napr. myoklonické záchvaty alebo epileptické spazmy. Pri aEEG typickým korelátom záchvatov je pílovitý vzorec s nárastom základnej amplitúdy. V prípade, ak súčet trvania záchvatov predstavuje aspoň 50 % z hodinového EEG záznamu, ide o **status epilepticus** [48].

Ďalší EEG parameter dôležitý v manažmente NZ je tzv. **seizure burden** (SB) – počet sekúnd, počas ktorých prebiehajú elektrografické záchvaty v určitom časovom úseku. V porovnaní s frekvenciou záchvatov (t. j. počet záchvatov za určitý časový úsek) SB je prediktívny faktor závažnosti dlhodobých následkov. Kharoshankaya et al. [23] dokázali nepriaznivý psychomotorický vývoj u detí s HIE a vyšším SB v porovnaní s pacientami s nízkym SB.

Pressler et al. [41] poukazujú vo svojej práci na rozdielne postavenie cEEG a aEEG v diagnostike NZ (schéma 3). V prípade pozorovaného klinického záchvatu je cEEG monitoring zlatým štandardom k **definitívnemu stanoveniu diagnózy**, kým aEEG umožňuje diagnostiku len **na úrovni pravdepodobnosti**. V prípade, ak je možné hodnotiť daný stav len na základe klinickej manifestácie (t. j. EEG nie je k dispozícii v čase klinickej udalosti), možno hovoriť len o „**pravdepodobnom záchvate**“ pri fokálnych klonických a tonických krčoch, a o „**možnom záchvate**“ v prípade iných klinických

udalostí ako sú automatizmy, zázraz v správaní alebo autonómne prejavy. Elektroencefalografické záchvaty budú bez možnosti EEG z definície prehliadnuté. Generalizované tonické postúry bez jasnej asymetrie nie sú považované za epileptické záchvaty, je potrebné ďalej pátrať po neprimeraných reflexných prejavoch a iných neepileptických príčinách. Podobne aj v prípade, ak sú abnormálne stavy provokované stimuláciou a vyskytujú sa u novorodenca aj spontánne, prípadne sú prerušiteľné držaním končatín, treba uvažovať o neepileptickej genéze.

Neurozobrazovacie vyšetrenia

Pri NZ sa v rámci neurozobrazovacích vyšetrení uplatňujú predovšetkým **ultrasonografia** (USG) mozgu cez veľkú fontanelu a MR. Výhodami USG je dostupnosť a jednoduchá realizácia vyšetrenia pri lôžku pacienta bez potreby anestézie. Kvalita vyšetrenia však závisí od vyšetrujúceho lekára a navyše samotná metóda má svoje limitácie pri detegovaní špecifických lézií. MR je napriek horšej dostupnosti optimálnym neurozobrazovacím vyšetrením, hlavne pri používaní špecifických protokolov vzhľadom k veku. Prínos MR vyšetrenia v objasnení príčiny NZ jasne deklaruje práca Weekeho et al. [53], kde MR vyšetrenie pomohlo detegovať etiológiu až u 94 % pacientov. Vysoko prínosné je MR hlavne pri trombóze venózných splavov, niektorých metabolických poruchách a malformáciách kortikálneho vývoja. Výskyt patologických nálezov na MR je spojený s horším psychomotorickým vývojom dieťaťa.

MR so spektroskopiou (MRS) prináša ďalšie užitočné informácie, a to neinvazívnym meraním N-acetylaspartátu (NAA), cholínu a laktátu. Abnormálne hla-

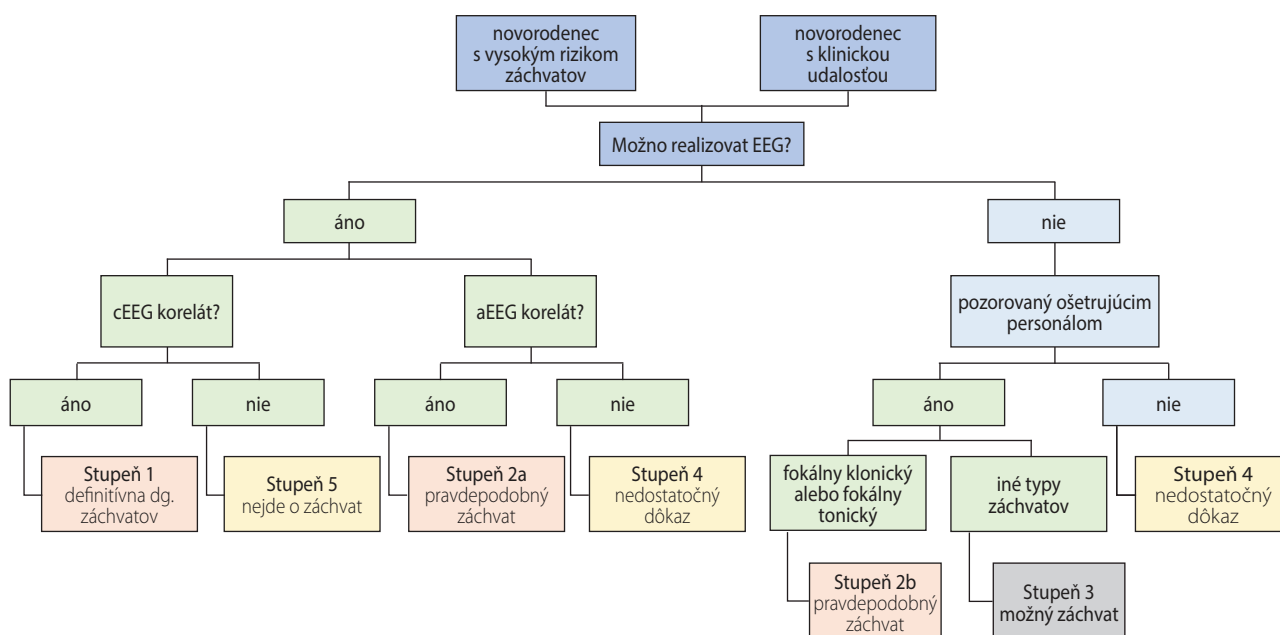


Schéma 3. Určitosť diagnostiky záchvatov na základe cEEG, aEEG a klinického pozorovania [41]

diny týchto metabolitov v CNS môžu poukazovať na určité dedičné metabolické poruchy. Nálezy pri MRS majú taktiež prognostickú hodnotu pri HIE [43].

Laboratórne a genetické vyšetrenia

Ako bolo vyššie spomenuté, väčšinu záchvatov v novorodeneckom veku predstavujú ASZ pri HIE, intracerebrálnom krvácaní alebo ischémii. U časti pacientov sú NZ asociované s rôznymi genetickými poruchami, event. DMP. Preto pri farmakorezistencii a neobjasnení etiológie je potrebné myslieť na tieto etiologické skupiny a indikovať podrobnejšie laboratórne (so zameraním na DMP) a genetické vyšetrenia. Vyšetrenie panela génov pomocou novogeneračného sekvenovania (NGS) objasňuje až 40 % prípadov u pacientov s rozvojom záchvatov pred 2. mesiacom života [43].

LIEČBA NOVORODENECKÝCH ZÁCHVATOV

Liečba sa začína bolusovou dávkou parenterálne aplikovaného antikonvulzíva [58]. V roku 2022 ILAE prezentovala návrh odporúčaní k terapeutickému prístupu NZ na základe systematickej analýzy 218 štúdií (schéma 4) [40]. Na základe týchto odporúčaní je **liekom prvej voľby** pri NZ **fenobarbital**, bez ohľadu na etiológiu záchvatu. V prípade nedostatočnej efektivity volíme **antikonvulzíva druhej voľby**, medzi ktoré patria **fenytoín, levetiracetam, midazolam** alebo **lidokain**. Lidokain je kontraindikovaný u novorodencov, ktorí boli predtým liečení fenytoínom a pre proarytmogénny

efekt je kontraindikovaný aj u pacientov s kardiálnymi ochoreniami. Naopak u pacientov s kardiálnymi poruchami je preferovaný levetiracetam. Pri podozrení na kanálopatie (napr. pri pozitívnej rodinnej anamnéze na familiárne neonatálne záchvaty) je potrebné zvážiť liečbu blokátormi sodíkových kanálov ako je fenytoín alebo karbamazepín.

U pacientov, u ktorých nedochádza ku kontrole záchvatov liekmi druhej voľby a nie je detegovaná etiológia záchvatov, je indikované podávanie pyridoxínu parenterálne pri kontinuálnom monitorovaní EEG odpovede [22]. Klinický obraz u týchto pacientov sa vyznačuje iktálnym výskytom myoklonických záchvatov, spazmov a interiktálnym výskytom abnormálnych pohybov očí alebo grimasovaním. Typickým EEG nálezom je obraz burst-suppression, event. dyskontinuálna aktivita [40].

Pavel et al. [36] vo svojej analýze prezentovali zaujímavé zistenia: významne nižšie SB a nižší počet záchvatov počas ďalších 24 hod. monitoringu v skupine pacientov so zahájením antikonvulzívnej liečby do 1 hod. od začiatku záchvatov, v porovnaní so skupinou novorodencov, u ktorých bola liečba zahájená po 1 hod. od rozvoja záchvatov. V klinickej praxi je však takéto promptné zahájenie antikonvulzívnej liečby skôr raritné, aj samotní autori zaznamenali v tejto práci takéto zahájenie liečby iba u 16,9 % pacientov.

V súčasnosti nie je vytvorený konsenzus ohľadom dĺžky liečby antikonvulzívmi po dosiahnutí bezzáchvatového stavu, preto sa často vynára táto otázka v ďalšom manažmente liečby NZ. V reálnej praxi je bežné dlhodobé užívanie antikonvulzív, často až nie-

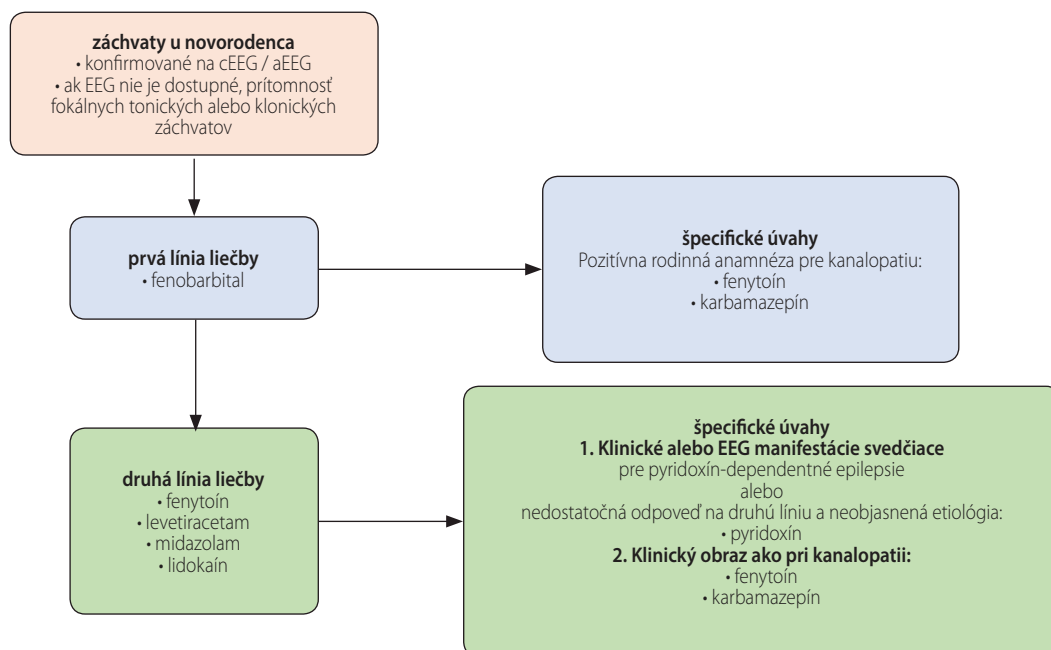


Schéma 4. Odporúčania k liečbe záchvatov u novorodencov podľa ILAE (2022)

koľko mesiacov, z obavy recidívy krčovej aktivity. Podľa ILAE odporúčaní [40] je vhodné a bezpečné vysadenie antikonvulzívnej liečby pred demitáciou do domácej starostlivosti, a to bez ohľadu na EEG alebo MR nálezy. Tieto odporúčania sú podložené výsledkami práce Glassa et al. [15], ktorí pri hodnotení pacientov vo veku 24 mesiacov s anamnézou NZ nedetegovali rozdiely v psychomotorickom vývoji, alebo neskoršom rozvoji epilepsie pri porovnávaní skupín pacientov s dlhodobou antikonvulzívnu liečbou a pacientov, u ktorých bola liečba vysadená pred prepustením do domácej starostlivosti.

ZÁVER

V práci sme sa pokúsili komplexne predstaviť súčasný pohľad na problematiku novorodeneckých záchvatov, ktoré môžu viesť k rozvoju závažných ireverzibilných neurologických zmien a významne tým ovplyvniť kvalitu ďalšieho života dieťaťa. Preto je zásadné promptné rozpoznanie záchvatu a včasné zahájenie diagnosticko-terapeutických postupov. Nedávne technologické pokroky v diagnostike záchvatov u novorodencov, vrátane zvýšenej dostupnosti aEEG, cEEG, MR, metabolického a genetického vyšetrenia, významne zlepšili včasnú detekciu záchvatov a ich elektroklinickú a etiologickú klasifikáciu. V terapeutickom manažmente zohráva kľúčovú úlohu správna a rýchla detekcia príčiny, následne podanie vhodnej liečby v súlade so súčasnými poznatkami. Ich cieľom je minimalizovať poškodenie nezrelého mozgu, redukovať riziko rekurencie záchvatov a zabezpečiť pacientovi, čo najlepšiu prognózu pre jeho ďalší neurologický vývoj.

LITERATÚRA

1. Andreolli A, Turco EC, Pedrazzi G, et al. Incidence of epilepsy after neonatal seizures: a population-based study. *Neuroepidemiology* 2019; 52(3–4): 144–151.
2. Bin Arif T, Ahmed J, et al. Neonatal nonketotic hyperglycinemia: a rare case from Pakistan. *Cureus* 2020; 12(3): e7235.
3. Bruno CJ, Beslow LA, Witmer CM, et al. Haemorrhagic stroke in term and late preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2014; 99(1): F48–F53.
4. Burke JB. The prognostic significance of neonatal convulsions. *Arch Dis Child* 1954; 29(146): 342–345.
5. Cano A, Ticus I, Chabrol B. Le syndrome de déficit en transporteur du glucose de type 1 (GLUT-1) [Glucose transporter type 1 (GLUT-1) deficiency]. *Rev Neurol (Paris)* 2008; 164(11): 896–901.
6. Carrasco M, Stafstrom CE. How early can a seizure happen? Pathophysiological considerations of extremely premature infant brain development. *Dev Neurosci* 2018; 40(5–6): 417–436.
7. Cornet MC, Morabito V, Lederer D, et al. Neonatal presentation of genetic epilepsies: Early differentiation from acute provoked seizures. *Epilepsia* 2021; 62(8): 1907–1920.
8. Dreyfus-Brisac C, Monod N. Electroclinical studies of status epilepticus and convulsions in the newborn. In: Kellaway P, Hrachovy RA. Neurological and electroencephalographic correlative studies in infancy. New York: Grune and Statton 1964; 250–272.
9. El Kosseifi C, Cornet MC, Cilio MR. Neonatal developmental and epileptic encephalopathies. *Semin Pediatr Neurol* [on line] 2019; 32: 100770 [cit. 2023-02-19]. Dostupné na: doi: 10.1016/j.spen.2019.08.006.
10. Falsaperla R, Scalia B, Giaccone F, et al. aEEG vs cEEG's sensitivity for seizure detection in the setting of neonatal intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2022; 111(5): 916–926.
11. Falsaperla R, Sciuto L, La Spina L, et al. Neonatal seizures as onset of inborn errors of metabolism (IEMs): from diagnosis to treatment. A systematic review. *Metab Brain Dis* 2021; 36(8): 2195–2203.
12. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; 58(4): 531–542.
13. Gallagher RC, Van Hove JL, Scharer G, et al. Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann Neurol* 2009; 65(5): 550–556.
14. Glass HC, Shellhaas RA. Acute symptomatic seizures in neonates. *Semin Pediatr Neurol* [on line] 2019; 32: 100768 [cit. 2023-02-18]. Dostupné na: doi: 10.1016/j.spen.2019.08.004.
15. Glass HC, Soul JS, Chang T, et al. Safety of early discontinuation of antiseizure medication after acute symptomatic neonatal seizures. *JAMA Neurol* 2021; 78(7): 817–825.
16. Glass, HC, Shellhaas RA, Wusthoff, CJ, et al. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2016; 174, 98–103.
17. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia* 2015; 56(7): 1071–1080.
18. Grunt S, Mazenauer L, Buerki SE, et al. Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics* [on line] 2015; 135(5): e1220–1228 [cit. 2023-02-19]. Dostupné na: doi: 10.1542/peds.2014.1520.
19. Hashish M, Bassiouny MR. Neonatal seizures: stepping outside the comfort zone. *Clin Exp Pediatr* 2022; 65(11): 521–528.
20. Choudhry S, Khan M, Rao HA, et al. Etiology and outcome of inborn errors of metabolism. *J Pak Med Assoc* 2013; 63(9): 1112–1116.
21. Kaminiów K, Kozak S, Paprocka J. Neonatal seizures revisited. *Children (Basel)* [on line] 2021; 8(2):155 [cit. 2023-02-17]. Dostupné na: doi: 10.3390/children8020155.
22. Kaminiów K, Pająk M, Pająk R, et al. Pyridoxine-dependent epilepsy and antiquitin deficiency resulting in neonatal-onset refractory seizures. *Brain Sci* [on line] 2021; 12(1): 65 [cit. 2023-02-19]. Dostupné na: doi: 10.3390/brainsci12010065.
23. Kharoshankaya L, Stevenson NJ, Livingstone V, et al. Seizure burden and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58(12): 1242–1248.
24. Kim EH, Shin J, Lee BK. Neonatal seizures: diagnostic updates based on new definition and classification. *Clin Exp Pediatr* 2022; 65(8): 387–397.
25. Lanska MJ, Lanska DJ. Neonatal seizures in the United States: results of the National Hospital Discharge Survey, 1980–1991. *Neuroepidemiology* 1996; 15(3): 117–125.
26. Loman AMW, ter Horst HJ, Lambrechtsen FA, et al. Neonatal seizures: aetiology by means of a standardized workup. *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18(3): 360–367.
27. Luhmann HJ, Dzhalal VI, Ben-Ari Y. Generation and propagation of 4-AP-induced epileptiform activity in neonatal intact limbic structures in vitro. *Eur J Neurosci* 2000; 12(8): 2757–2768.
28. Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, et al. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia* 2009; 50(9): 2097–2101.
29. Marušič P, Ošlejškova H, Brázdil M, et al. Nové klasifikace epileptických záchvatů a epilepsií ILAE 2017. *Neurol Praxi* 2018; 19(1): 32–36.
30. Milh M, Boutry-Kryza N, Sutura-Sardo J, et al. Similar early characteristics but variable neurological outcome of patients with a de novo mutation of KCNQ2. *Orphanet J Rare Dis* [on line] 2013; 8: 80 [cit. 2023-02-19]. Dostupné na: doi: 10.1186/1750-1172-8-80.
31. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987; 37(12): 1837–1844.
32. Murray DM, Boylan GB, Ali I, et al. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2008; 93(3): F187–F191.

33. Nagarajan L, Palumbo L, Ghosh S. Classification of clinical semiology in epileptic seizures in neonates. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16(2): 118–125.
34. Nash KB, Bonifacio SL, Glass HC, et al. Video-EEG monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neurology* 2011; 76(6): 556–562.
35. Parisi E, Nicotera A, Alagna A, et al. Neonatal seizures and inborn errors of metabolism: an update. *Int J Pediatr Neonatal Care* [on line] 2015; 1: 111 [cit. 2023-02-16]. Dostupné na: doi.org/10.15344/2455-2364/2015/111.
36. Pavel AM, Rennie JM, de Vries LS, et al. Neonatal seizure management: is the timing of treatment critical? *J Pediatr* 2022; 243: 61–68.e2.
37. Pellegrin S, Munoz FM, Padula M, et al. Neonatal seizures: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2019; 37(52): 7596–7609.
38. Pisani F, Facini C, Bianchi E, et al. Incidence of neonatal seizures, perinatal risk factors for epilepsy and mortality after neonatal seizures in the province of Parma, Italy. *Epilepsia* 2018; 59(9): 1764–1773.
39. Pisani F, Facini C, Pelosi A, et al. Neonatal seizures in preterm newborns: a predictive model for outcome. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20(2): 243–251.
40. Pressler RM, Abend NS, Auvin S, et al. Treatment of seizures in the neonate: guidelines and consensus-based recommendations – special report from the ILAE Task Force on neonatal seizures. *ILAE* [on line], 2022 [cit. 2023-02-19]. Dostupné na: www.ilae.org/files/dmfile/ilae-neonatal-guidelines.pdf.
41. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on neonatal seizures. *Epilepsia* 2021; 62(3): 615–628.
42. Rakshasbuvankar A, Rao S, Palumbo L, et al. Amplitude integrated electroencephalography compared with conventional video EEG for neonatal seizure detection: a diagnostic accuracy study. *J Child Neurol* 2017; 32(9): 815–822.
43. Ramantani G, Schmitt B, Plecko B, et al. Neonatal seizures-are we there yet? *Neuropediatrics* 2019; 50(5): 280–293.
44. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr* 1999; 134(1): 71–75.
45. Soul JS. Acute symptomatic seizures in term neonates: etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018; 23(3): 183–190.
46. Spagnoli C, Falsaperla R, Deolmi M, et al. Symptomatic seizures in preterm newborns: a review on clinical features and prognosis. *Ital J Pediatr* [on line] 2018; 44(1): 115 [cit. 2023-02-19]. Dostupné na: doi: 10.1186/s13052-018-0573-y.
47. Stafstrom CE, Thompson JL, Holmes GL. Kainic acid seizures in the developing brain: status epilepticus and spontaneous recurrent seizures. *Brain Res Dev Brain Res* 1992; 65(2): 227–236.
48. Tsuchida TN, Wusthoff CJ, et al. American clinical neurophysiology society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the American Clinical Neurophysiology Society critical care monitoring committee. *J Clin Neurophysiol* 2013; 30(2): 161–173.
49. Vegda H, Krishnan V, Variance G, et al. Neonatal seizures: perspective in low-and middle-income countries. *Indian J Pediatr* 2022; 89(3): 245–253.
50. Vesoulis ZA, Inder TE, Woodward LJ, et al. Early electrographic seizures, brain injury, and neurodevelopmental risk in the very preterm infant. *Pediatr Res* 2014; 75(4): 564–569.
51. Volpe JJ. Neonatal seizures. *Clin Perinatol* 1977; 4(1): 43–63.
52. Volpe JJ. Neonatal seizures: current concepts and revised classification. *Pediatrics* 1989; 84(3): 422–428.
53. Weeke LC, Groenendaal F, Toet MC, et al. The aetiology of neonatal seizures and the diagnostic contribution of neonatal cerebral magnetic resonance imaging. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57(03): 248–256.
54. Wikstrom S, Pupp IH, Rosen I, et al. Early single channel aEEG/EEG predicts outcome in very preterm infants. *Acta Paediatr* 2012; 101(7): 719–726.
55. Worden LT, Chinappen DM, Stoyell SM, et al. The probability of seizures during continuous EEG monitoring in high-risk neonates. *Epilepsia* 2019; 60(12): 2508–2518.
56. Yildiz EP, Tatlı B, Ekici B, et al. Evaluation of etiologic and prognostic factors in neonatal convulsions. *Pediatr Neurol* 2012; 47(3): 186–192.
57. Zara F, Specchio N, Striano P, et al. Genetic testing in benign familial epilepsies of the first year of life: clinical and diagnostic significance. *Epilepsia* 2013; 54(3): 425–436.
58. Ziobro J, Shellhaas RA. Neonatal seizures: diagnosis, etiologies, and management. *Semin Neurol* 2020; 40(2): 246–256.
59. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE Task Force on nosology and definitions. *Epilepsia* 2022; 63(6): 1349–1397.

Konflikt záujmu: žiadny.

Došlo do redakcie: 15. 3. 2023

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Gonzalo A. Ramos Rivera
Klinika detí a dorastu
Jesseniova LF UK a UNM
Kollárova 2
036 59 Martin, SR
e-mail: GonzaloAlonsoRamos@gmail.com

Levetiracetam a jeho perspektíva v liečbe novorodeneckých konvulzií

Čaklošová L., Babušík P.

Novorodenecké oddelenie, Hornooravská nemocnica s poliklinikou, Trstená

SÚHRN

Novorodenecké kŕčové stavy patria medzi urgentné situácie, ktoré si vyžadujú promptnú diagnostiku a adekvátny terapeutický zásah. Zásadným patogenetickým faktorom konvulzií je hyperexcitabilita neurónov, podmienená neukončenou maturáciou nezrelého mozgu. Etiológia kŕčov, gestačný vek a charakter EEG nálezu sú hlavnými prediktormi závažnosti postihnutia. Pre prognózu pacienta je však nemenej dôležitá aj vhodne zvolená liečebná stratégia. Nediagnostikované, nesprávne liečené alebo refraktérne konvulzie vedú k ireverzibilným neurologickým zmenám, majú negatívny dopad na ďalší psychomotorický vývin a sú zaťažené vysokou mierou mortality. V liečbe neonatálnych konvulzií sa okrem všeobecne používaného fenobarbitalu dostávajú do popredia aj ďalšie preparáty s porovnateľnou účinnosťou, ale s nižším výskytom nežiadúcich účinkov. Medzi tieto antikonvulzíva patrí aj levetiracetam, ktorého klinické používanie za nedávne obdobie výrazne vzrástlo a predstavuje akceptovateľnú alternatívu.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

novorodenecké kŕče, fenobarbital, levetiracetam

SUMMARY

The perspective of levetiracetam in neonatal seizures treatment

Neonatal seizures are one of the most common neurological emergency. Prompt diagnosis and appropriate treatment are crucial for proper patient's management. The neuronal hyperexcitability of developing brain is an essential predisposing factor for convulsions. Brain damage is determined by seizures etiology, gestational age and EEG findings. However, an adequate therapeutic strategy is no less important for the patient's prognosis. Undiagnosed, improperly treated or refractory convulsions lead to irreversible neurological changes. Seizures can have a negative impact on further neuropsychological development and are associated with a high mortality rate. Phenobarbital is still the first line treatment for neonatal seizures, anyway, new anticonvulsive drugs are entering clinical practice. They have comparable effectiveness but lower incidence of adverse effects. One of acceptable drug from this category is Levetiracetam, which recently has significantly increased in therapeutic use.

KEYWORDS

neonatal seizures, phenobarbital, levetiracetam

Čes. Slov. Neonat. 2023; 29 (1) 18–22

ÚVOD

Medzi najčastejšie akútne neurologické príhody novorodeneckého obdobia patria konvulzie, ktorých incidencia sa pohybuje v rozmedzí 1,5 – 5,5/1000 živonarodených donosených detí, nepriamo úmerne stúpa s klesajúcim gestačným vekom a znižujúcou sa pôrodnou hmotnosťou [1]. U prematúrnych novorodencov sú v etiológii záchvatov najviac zastúpené cerebrálne príčiny, intrakraniálne hemorágie a mozgové infarkty. Najrizikovejším faktorom pre vznik kŕčov u donosených novorodencov je hypoxicko-ischemická encefalopatia (HIE), zvyšok spektra tvoria infekčné a metabolické príčiny, okrajovo doplnené novorodeneckými epileptickými syndrómami [2].

Rôznorodý klinický obraz konvulzií, niekedy s atypickou alebo chýbajúcou symptomatológiou, kladie

vysoké nároky na správnu diagnostiku a racionálne zvolenú terapiu. Kľúčovým faktorom v diferenciálnej diagnostike je odlišenie epileptických paroxyzmov od prípadných autonómnych alebo benígnych motorických prejavov novorodenca. Z uvedených dôvodov je odporúčaná kontrola klinického stavu a efektu liečby pomocou elektroencefalografického vyšetrenia, či už vo forme video – EEG alebo aspoň amplitúdového EEG záznamu. V oblasti farmakologických postupov je celosvetovo liekom prvej voľby fenobarbital, skupinu druholíniových antikonvulzív tvoria fenytoín, topiramát, midazolam, bumetanid a levetiracetam. Schválenie a používanie nových antikonvulzív je v neonatológii problematické a častokrát vedie k off-label používaniu liekov, ktoré prešli klinickým skúšaním len u starších detí alebo dospelých [3]. Situáciu navyše sťažuje sku-

točnosť, že cieľovým orgánom pôsobenia antikonvulzív sú vulnerabilné mozgové štruktúry, nachádzajúce sa po narodení dieťaťa ešte stále v rizikovom období svojho vývoja.

ŠPECIFIKÁ NOVORODENECKÉHO MOZGU

Činnosť mozgu novorodenca je determinovaná svojimi unikátnymi vlastnosťami, ktoré ju odlišujú od neurofyziológických procesov v mozgu dospelých. Tendencia k hyperexcitabilite je v nezrelých neurónoch výrazne vyššia a má svoj multifaktoriálny pôvod. Zapríčiňuje ju najmä rýchlejšia maturácia a relatívny nadbytok excitačných neurotransmiterov (glutamát) oproti inhibičnému systému (GABA). Vekom podmienená tvorba iónových kanálov, modulácia neuropeptidov a aktivácia mikroglie takisto ovplyvňujú schopnosť neurónov generovať paroxyzmálnu aktivitu. Pre včasné štádiá postnatálneho vývoja je typické prechodné zvýšenie expresie excitačných receptorov pre glutamát (NMDA, AMPA) alebo prevaha sodík-draslík-chloridových kotransportérov (NKCC1) nad draslík-chloridovými (KCC2) [2]. Excitabilita neurónov je potencionovaná modifikovanými glutamátovými receptormi, k jej zvýšeniu prispievajú aj zmeny v homeostáze chloridových aniónov, ktoré navyše určujú špecifickosť odpovedí nezrelého mozgu. Aktivácia GABA-receptorov adultných neurónov vedie k otvoreniu ich postsynaptických chloridových kanálov, čím dochádza ku zvýšeniu intracelulárnej koncentrácie chloridov a k postupnej hyperpolarizácii. Tá má za následok zníženie excitability nervových buniek. V nezrelých neurónoch je však situácia odlišná. Výsledkom nadmernej aktivity NKCC1 kotransportérov je trvalo zvýšená hladina chloridov intracelulárne. Stimulácia GABA-receptorov tak už nevedie k ďalšiemu influxu chloridových aniónov, naopak, chloridový gradient sa obráti, dochádza k efluxu chloridov extracelulárne a k následnej depolarizácii s ďalším šírením akčného potenciálu [4]. Kombinácia zvýšenej excitačnej neurotransmisie, nedostatok inhibičných mechanizmov a obrátený gradient Cl^- znižuje prah pre novorodenecké konvulzie [5]. Na druhej strane, stabilita syntézy GABA v hipokampe, nižšia hustota aktívnych synaptických spojení a nezrelá myelinizácia sťažujú šírenie paroxyzmálnej aktivity. Z uvedených dôvodov majú novorodenecké kŕče väčšinou fokálnu alebo multifokálnu povahu [2].

FENOBARBITAL AKO TRADIČNÉ ANTIKONVULZÍVUM

V terapii novorodeneckých kŕčov je už niekoľko desaťročí liekom prvej línie fenobarbital, agonista GABA_A-receptorov, ktorý patrí k najstarším a najširšie používaným antikonvulzívm. Bohužiaľ, v neonatológii je miera

odpovede na jeho použitie oveľa nižšia než u starších detí a dospelých. Možným vysvetlením je mechanizmus jeho účinku na GABA_A-receptory nezrelých neurónov, kedy namiesto požadovaného inhibičného efektu, dochádza častokrát až k paradoxnej excitácii (obr. 1).

Všeobecne známe nežiaduce účinky fenobarbitalu ako sedácia, depresia dýchania, bradykardia alebo hypotenzia sú zvládnuteľné na jednotkách intenzívnej starostlivosti a nepredstavujú kontraindikáciu jeho podávania. Diskutabilnou však zostáva otázka možných dlhodobých negatívnych účinkov na vyvíjajúci sa mozog, ktoré boli opakovane potvrdené v štúdiách so zvieracími modelmi. Viaceré práce preukázali, že fenobarbital spôsobuje zvýšenú apoptózu neurónov kortexu, bielej hmoty alebo limbického systému. Pravdepodobne alteruje aj prirodzený synaptický vývoj hipokampu, čo môže vysvetľovať pozorovaný pokles kognitívnych funkcií po jeho užívaní. V neposlednom rade sa predpokladá aj fenobarbitalom indukované poškodenie GABA_A-receptorov, s následnou prevahou excitačnej neurotransmisie v dospelosti [5].

LEVETIRACETAM, LIEK DRUHEJ VOĽBY

V štandardoch a odporúčaní liečby novorodeneckých kŕčov síce naďalej ako liek prvej voľby figuruje fenobarbital, avšak obavy z jeho nežiadúcich účinkov sú podnetom pre hľadanie nových terapeutických možností. Jedným z príkladov môže byť topiramát, s experimentálne potvrdenými neuroprotektívnymi vlastnosťami najmä v spojení s HIE. Ďalším z portfólia druholíniových preparátov je levetiracetam, ktorého antikonvulzívne použitie za poslednú dekádu vzrástlo z menej ako 10 % na súčasných takmer 40 % [5].

Levetiracetam bol objavený v roku 1992 a počas nasledujúcich 3 rokov sa výskum jeho farmakodynamických vlastností stal predmetom intenzívneho záujmu. Jednoznačne presný mechanizmus jeho účinku nie je doposiaľ známy, nevykazuje však žiadne spoločné vlastnosti s ostatnými klasickými antikonvulzívmi. Nezasahuje do GABA-ergnej neuromodulácie (neviaže sa na GABA-ergné receptory) a neinhibuje ani napäťovo závislé sodíkové kanály [6]. Bolo opakovane preukázané, že má schopnosť väzby na tzv. synaptický vezikulárny proteín (SV2), ktorý bol doteraz detegovaný len v mozgovom tkanive. SV2 je súčasťou synaptických plazmatických membrán a tvorí aj obsah synaptických vezikúl [7]. Modulácia SV2A-receptora predstavuje primárny mechanizmus, ktorým levetiracetam blokuje presynaptické uvoľňovanie glutamátu (obr. 1).

Predpokladá sa, že levetiracetam má navyše aj schopnosť inhibovať presynaptické kalciové kanály, znižovať tým influx kalcia do buniek a následne tak obmedziť exocytózu intracelulárnych častíc obsahujúcich glutamát. Komplexne tak dochádza k inhibícii glutamát-ergného systému, ako hlavného predstaviteľa excitačnej

neurotransmisie [4]. Keďže SV2A-receptor sa nachádza vo všetkých oblastiach mozgu, levetiracetam je dobre účinný nielen pri generalizovaných, ale najmä pri parciálnych záchvatoch, ktoré sú pre novorodenecký vek typické [8].

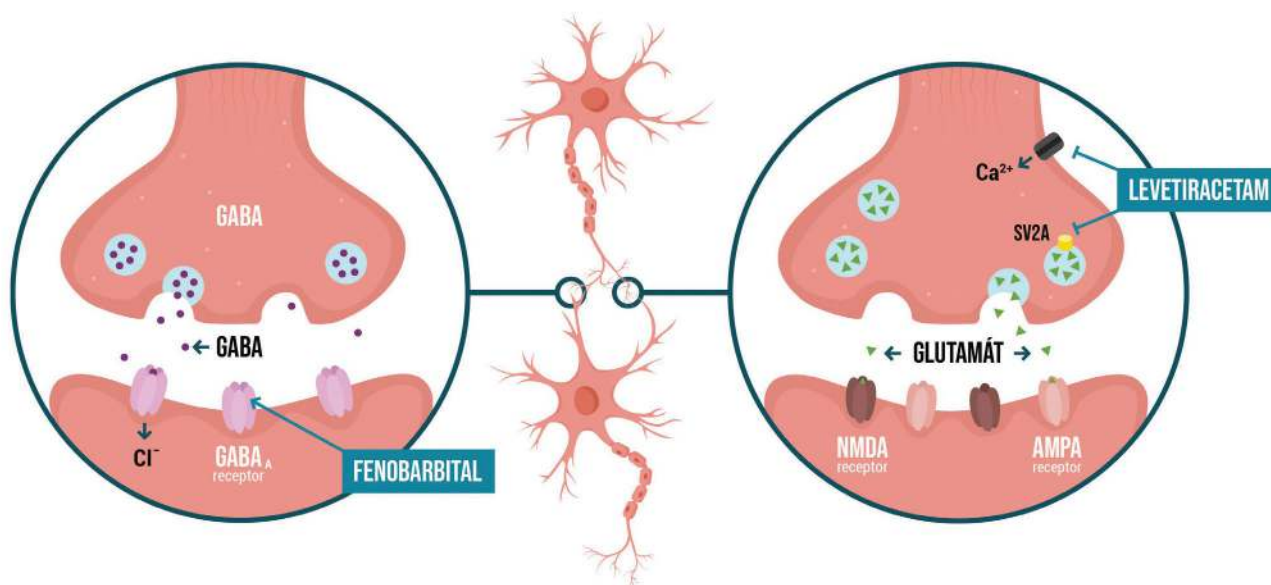
LEVETIRACETAM V CENTRE ZÁUJMU

Nárast klinického použitia levetiracetamu bol sprevádzaný celým radom štúdií, ktorých cieľom bolo posúdenie jeho účinnosti a bezpečnosti, najmä s ohľadom na maturáciu a správny vývoj nervových funkcií. Prvou randomizovanou štúdiou, ktorá porovnala účinnosť levetiracetamu a fenobarbitalu, bola štúdia NEOLEV2. Súbor tvorili donosení novorodenci, rozdelení do dvoch ramien podľa zvolenej antikonvulzívnej terapie. Podmienkou zaradenia do súboru bola EEG potvrdená kŕčová aktivita, rovnako aj odpoveď na liečbu monitoroval kontinuálny video-EEG záznam. Iniciálna dávka levetiracetamu bola stanovená na 40 mg/kg, ak konvulzie pretrvávali, bolo aplikovaných ďalších 20 mg/kg. V skupine s fenobarbitalom bola úvodná a aj prípadná opakovaná dávka 20 mg/kg. V prípade, že konvulzie pretrvávali aj po úvodných dvoch dávkach, v treťom kroku bolo podané opačné testované antikonvulzívum. V skupine s fenobarbitalom dosiahlo počas prvých 24 hodín vymiznutie konvulzií 80 % pacientov, v ramene s levetiracetamom to bolo len 28 %. Zaujímavé je zistenie, že až 24 % pacientov vôbec nereagovalo na liečbu a kŕče u nich pretrvávali aj po podaní opačného antikonvulzíva. Tento údaj potvrdzuje častú refraktérnosť novorodeneckých kŕčov aj voči kombinovanej antikonvulzívnej terapii [9].

Odlišné výsledky v účinnosti terapie fenobarbitalom a levetiracetamom priniesla práca Bättigovej et al. z ro-

kov 2012 – 2020. Do súboru bolo zaradených 108 novorodencov (vrátane prematúrnych) s rôznou etiológiou konvulzívnych prejavov (hypoxicko-ischemická encefalopatia, vaskulárne abnormality, infekcia, geneticky podmienené epilepsie, mozgové malformácie). Komplexná odpoveď na liečbu bola porovnateľná v oboch skupinách (45 % levetiracetam, 36 % fenobarbital). Autori preto považujú levetiracetam za adekvátnu a vhodnú alternatívu, najmä pre absenciu nežiaducich vedľajších účinkov spájaných s fenobarbitalom [10]. K podobnému záveru dospeli aj Akeel et al. v štúdiu 104 pacientov, kedy v priebehu prvých 24 hodín pozorovali vymiznutie kŕčovej aktivity u 78 % novorodencov liečených levetiracetamom, vo fenobarbitalovej skupine to bolo u 65 % pacientov. Terapia levetiracetamom sa nespájala so žiadnymi krátkodobými vedľajšími účinkami, naopak, až u 12 detí liečených fenobarbitalom bola prítomná hypotenzia, bradykardia alebo depresia dýchania [11].

Otázke bezpečnosti a možnému neuroprotektívnemu účinku levetiracetamu sa venovali viaceré experimentálne štúdie na animálnych modeloch. Manthey et al. aplikovali dávky až 100 mg/kg a nezaznamenali žiadne patologické nálezy pri histologickom vyšetrení mozgového tkaniva skúmaných zvierat [12]. Zaujímavé výsledky priniesla práca Kilicdag et al., v ktorej autori hodnotili stupeň apoptózy neurónov v skupine zvierat liečených levetiracetamom oproti skupine, ktorej sa podával len fyziologický roztok. Apoptóza bola indukovaná arteficiálnou mozgovou hypoxiou a jej mieru stanovila detekcia DNA fragmentov z alterovaných neurónov (TUNEL metóda). Výsledky preukázali signifikantne nižšie množstvo apoptotických buniek u zvierat liečených levetiracetamom v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorá dostávala fyziologický roztok. Uvedený



Obr. 1. Mechanizmus účinku fenobarbitalu a levetiracetamu

výsledok snáď implikuje budúcnosť využitia levetiracetamu v terapii konvulzií novorodencov s anamnézou HIE [13].

V novembri 2020 Hooper et al. publikovali rozsiahlu metaanalýzu, v ktorej zhodnotil výsledky 14 štúdií, zaoberajúcich sa účinnosťou a bezpečnosťou levetiracetamu. Súbor tvorilo 1188 prematúrnych a donosených novorodencov, terapeutický cieľ bol definovaný ako ukončenie konvulzií do 24 hodín od začatia liečby. Súčasne boli hodnotené krátkodobé nežiadúce účinky, úmrtnosť pred prepustením a dlhodobé poruchy vývoja nervovej sústavy [14]. Komplexná analýza ukázala, že celková účinnosť levetiracetamu bola v priemere 45 %, avšak nižšia bola u pacientov s diagnózou hypoxicko-ischemickej encefalopatie alebo intrakraniálnou hemorágiou. Práce hodnotiace levetiracetam a fenobarbital poukázali na ich približne rovnakú efektivitu a len jedna zo štyroch randomizovaných štúdií označila levetiracetam za menej účinný. V jeho prospech však hovorí nižšie riziko krátkodobých nežiaducich účinkov. Autori, ktorí v hodnotení konvulzií používali len klinické kritéria, zaznamenali vyššiu mieru ukončenia záchvatov v porovnaní s tými, ktorí korelovali klinický náález s EEG záznamom. Správna interpretácia záverov je však obmedzená rôznorodou etiológiou kŕčových stavov, diskrepanciami vo veľkosti podávanej dávky antikonvulzív, resp. absenciou EEG monitoringu v niektorých prácach. V kontexte daných výsledkov je potrebné orientovať dizajn budúcich štúdií smerom ku homogénnej vzorke pacientov za nutnej kontroly efektívnosti liečby pomocou EEG [14].

Viac svetla do problematiky možno prinesie len nedávno ukončená francúzska multicentrická štúdia LEVNEONAT-1. Jej hlavným cieľom je určiť optimálne dávkovanie, zhodnotiť účinnosť a bezpečnosť intravenózne podávaného levetiracetamu. Do štúdie boli zaradení novorodenci s anamnézou hypoxicko-ischemickej encefalopatie, ktorí museli spĺňať niekoľko kritérií (hmotnosť nad 1800 g, minimálne 36 g. t., postnatálny vek menej ako 72 hodín). Za účelom nájsť najvhodnejší dávkovací režim boli novorodencom podávané nasycovacie dávky v rozmedzí od 30 mg/kg do 60 mg/kg, udržiavacie dávky tvorili 25 % úvodnej dávky a boli aplikované počas nasledujúcich 3 dní. Vo výsledkoch bude hodnotená efektivita liečby, farmakokinetické súvislosti a samozrejme aj monitoring nežiaducich účinkov, ktoré sa u pacientov prejavili v priebehu prvých 30 dní života. Závery štúdie by mali byť čoskoro k dispozícii [15].

Väčšina pracovísk odporúča iniciovať liečbu levetiracetamom nasycovaciu dávkou 40 – 50 mg/kg i.v. a pokračovať udržiavacou dávkou 20 – 25 mg/kg každých 12 hodín. Uvedená dávkovacia schéma je v súlade s výsledkami farmakokinetických štúdií, ktoré vzhľadom na väčší distribučný objem navrhujú vyššiu nasycovaciu dávku pre novorodencov v porovnaní so staršími deťmi alebo dospelými. Ďalším záverom z uvedených prác

je odporúčanie, aby počas prvých týždňov života bol uprednostnený 12-hodinový interval udržiavacej dávky vzhľadom na nezrelosť renálnych funkcií, keďže je primárne vylučovaný obličkami s biologickým polčasom 8,9 hodín. Liečba levetiracetamom si štandardne nevyžaduje monitoring plazmatických koncentrácií, na jeho metabolizme sa nepodieľa systém cytochrómu P450, neboli pri ňom popísané ani klinicky významné liekové interakcie [4].

ZÁVER

Stratégia antikonvulzívnej liečby v neonatológii sa z historického hľadiska príliš nemení a ostáva primárne orientovaná na fenobarbital, ktorý je v tejto indikácii používaný už niekoľko desaťročí. Hoci sa s ním spája dlhodobá prax a najväčšie klinické skúsenosti, jeho postavenie hendikepujú pribúdajúce poznatky ohľadom negatívneho dopadu na vyvíjajúci sa mozog novorodenca. Levetiracetam patrí k liekom, ktoré sa z miesta alternatívnych preparátov dostávajú na pozíciu iniciálnej terapie novorodeneckých kŕčov. Jednotlivé štúdie venujúce sa tejto problematike však zatiaľ predstavujú príliš heterogénnu skupinu na to, aby ich závery mohli viesť k zmene terapeutických algoritmov. Limituje ich rozdielne etiologické pozadie konvulzií, spôsob hodnotenia efektivity liečby, v mnohých prípadoch aj chýbajúca korelácia klinických prejavov s EEG záznamom. Pre objektívnosť je však nutné spomenúť, že relevantné štúdie absentujú aj pri samotnom fenobarbitale.

Takmer všetky realizované práce potvrdili dostatočnú účinnosť levetiracetamu, minimálne na úrovni ostatných antikonvulzív, v jeho prospech svedčí aj vyhovujúci bezpečnostný profil [5]. Levetiracetam tak nepochybne predstavuje sľubnú perspektívu v rozšírení liečebného portfólia novorodeneckých konvulzií.

LITERATÚRA

1. Kim EH, Shin J, Lee BK. Neonatal seizures: diagnostic updates based on new definition and classification. Clin Exp Pediatr 2022; 65(8): 387–397.
2. Španělová K, Česká K, Ošlejšková H, et al. Novorozenecké záchvaty: současný pohled na problematiku. Cesk. Slov. Neurol. N 2020; 83(1): 48–56.
3. Soul JS, Pressler R, Allen M, et al. International neonatal consortium. Recommendations for the design of therapeutic trials for neonatal seizures. Pediatr Res 2019; 85(7): 943–954.
4. Sandoval Karamian AG, Wusthoff CJ. Antiepileptic drug therapy in neonates. Infectious Disease and Pharmacology 2019; 207–226.
5. Ziobro JM, Eschbach K, Shellhaas RA. Novel therapeutics for neonatal seizures. Neurotherapeutics 2021; 18(3): 1564–1581.
6. Deshpande LS, Delorenzo RJ. Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy. Front Neurol 2014; 5: 11.
7. Contreras-García IJ, Cárdenas-Rodríguez N, Romo-Mancillas A, et al. Levetiracetam mechanisms of action: from molecules to systems. Pharmaceuticals 2022; 15(4): 475.
8. Mruk AL, Garlitz KL, Leung NR. Levetiracetam in neonatal seizures: a review. J Pediatr Pharmacol Ther 2015; 20(2): 76–89.

9. **Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, et al.** Levetiracetam versus phenobarbital for neonatal seizures: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2020; 145(6): e20193182.
10. **Böttig L, Dünner C, Cserpan D, et al.** Levetiracetam versus phenobarbital for neonatal seizures: a retrospective cohort study. *Pediatr Neurol* 2023; 138: 62–70.
11. **Akeel NE, Suliman HA, Al-Shokary AH, et al.** A comparative study of levetiracetam and phenobarbital for neonatal seizures as a first line treatment. *Glob Pediatr Health* 2022; 9.
12. **Manthey D, Asimiadou S, Stefovská V, et al.** Sulthiame but not levetiracetam exerts neurotoxic effect in the developing rat brain. *Exp Neurol* 2005; 193(2): 497–503.
13. **Kilicdag H, Daglioglu K, Erdogan S, et al.** The effect of levetiracetam on neuronal apoptosis in neonatal rat model of hypoxic ischemic brain injury. *Early Hum Dev* 2013; 89(5): 355–60.
14. **Hooper RG, Ramaswamy VV, Wahid RM, et al.** Levetiracetam as the first-line treatment for neonatal seizures: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2021; 63(11): 1283–1293.

15. **Favrais G, Ursino M, Mouchel C, et al.** Levetiracetam optimal dose-finding as first-line treatment for neonatal seizures occurring in the context of hypoxic-ischaemic encephalopathy (LEVNEONAT-1): study protocol of a phase II trial. *BMJ Open* 2019; 9(1): e022739.

Konflikt záujmu: žiadny.

Došlo do redakcie: 9. 3. 2023

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Lucia Čaklošová
Novorodenecké oddelenie
Hornooravská nemocnica s poliklinikou Trstená
Mieru 549/16
028 01 Trstená, SR
e-mail: luc.caklosova@gmail.com



Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, z. s.



Potřebujete uspořádat konferenci, seminář nebo společenské setkání?

Využijte ideální školicí prostory v Lékařském domě České lékařské společnosti J. E. Purkyně. K dispozici je vám moderní přednáškový sál s dalšími prostory, možnost občerstvení a menší konferenční místnost.



Česká lékařská společnost J. E. Purkyně | Sokolská 31 | CZ-120 00 Praha 2
Tel.: +420 224 266 217 | Mob.: +420 606 624 165 | e-mail:hs@cls.cz | www.cls.cz

**Inzerát
A**

Perinatálne cievne mozgové príhody

Maťašová K.¹, Trabalková Z.²

¹ Neonatologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica, Martin

² Rádiologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica, Martin

SÚHRN

Perinatálne cievne mozgové príhody (CMP) predstavujú skupinu cerebrovaskulárnych ochorení, ktoré spôsobujú ložiskové poškodenie vyvíjajúceho sa mozgu. Vznikajú v období medzi 20. gestačným týždňom a 28. postnatálnym dňom. Manifestujú sa buď akútne v priebehu prvých dní po narodení, typicky vo forme kŕčov, alebo sa prejavia neskôr, počas prvého roka, najčastejšie poruchou psychomotorického vývoja a hemiparetickou formou detskej mozgovej obrny. Poškodenie mozgu vzniká následkom obmedzenia toku krvi v arteriálnej alebo venóznej časti mozgovej cirkulácie, ktoré vedie k vzniku ložiskovej ischémie a / alebo hemorágie. Incidencia je relatívne vysoká, hoci príčiny ich vzniku nie sú úplne objasnené. V diagnostike je dôležité na CMP myslieť a včas indikovať zobrazovacie vyšetrenie. Včasná liečba môže minimalizovať následky CMP, v manažmente pacienta je vhodné okrem neuroprotektie zvážiť aj endovaskulárnu liečbu. Dieťa s perinatálnou CMP vyžaduje dlhodobé sledovanie a intenzívnu rehabilitáciu. Okrem motorického postihnutia je častým následkom epilepsia a poruchy kognitívnych funkcií.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

cievna mozgová príhoda, novorodenec, ischémia, trombóza, kŕče

SUMMARY

Perinatal strokes

Perinatal strokes represent a group of cerebrovascular diseases, that cause a focal injury in developing brain. They occur between 20th gestational week and 28th postnatal day. Clinical manifestation is either acute, typically by seizures within the first postnatal days, or they present later, during the first year of life by impaired psychomotor development and hemiparetic cerebral palsy. The brain injury results from the interruption of the blood flow in the arterial or venous part of cerebral circulation leading to focal ischemia and / or haemorrhage. Although the incidence is relatively high, the causative mechanisms are not completely understood. In the diagnosis it is necessary to think about strokes and indicate imaging examination early. Early treatment can minimise consequences of perinatal stroke. Along with neuroprotection, endovascular treatment should be considered in the patient management. A child with perinatal stroke requires a long-term follow up and intensive rehabilitation. Beside motor impairment, epilepsy and cognitive disorders are common complications.

KEYWORDS

stroke, newborn, ischemia, thrombosis, seizures

Čes. Slov. Neonat. 2023; 29 (1) 24–33

ÚVOD

Perinatálne cievne mozgové príhody (CMP) predstavujú heterogénnu skupinu cerebrovaskulárnych ochorení, ktoré zapríčiňujú ložiskové poškodenie vyvíjajúceho sa mozgu. Vznikajú v čase medzi 20. týždňom gravidity a 28. dňom po narodení a mechanizmus ich vzniku nie je úplne objasnený. Typicky postihujú donosených a hranične zreých novorodencov [6]. Sú pomerne časté a ich celková prevalencia je približne 1/1600 – 1/3000 živonarodených detí [4, 5]. Perinatálne obdobie je z hľadiska výskytu CMP u detí najviac rizikové. Podľa literárnych údajov predstavujú perinatálne CMP približne 25 % prípadov CMP u pediatrických pacientov [9]. V celosvetovom meradle postihujú ročne pravde-

podobne viac ako 5 miliónov novorodencov. Môžu sa manifestovať v priebehu prvých dní po narodení, alebo sa prejavia neskôr počas prvého roka. Lézie bývajú zvyčajne jednostranné a ich najčastejším klinickým prejavom u novorodenca sú kŕče [6]. Včasné rozpoznanie CMP je kľúčové pre správny manažment pacienta aj odhad prognózy. V diagnostike je nenahradiateľné zobrazovacie vyšetrenie. Okrem stanovenia diagnózy CMP umožní identifikovať možnú etiológiu, poskytnúť informáciu o približnom čase vzniku poškodenia, sledovať ďalší vývoj zmien a tiež môže byť nápomocné pri rozhodovaní o spôsobe liečby [9]. Trvalým následkom CMP býva hemiparetická forma detskej mozgovej obrny, epilepsia, kognitívne a komunikačné poruchy, ťažkosti s učením, poruchy správania a oneskorený

vývoj reči. Tieto následky majú aj negatívny dopad na rodinu, ovplyvňujú jej fungovanie, môžu byť príčinou depresie rodičov a predstavujú aj značnú ekonomickú záťaž pre spoločnosť [4, 5, 16].

KLASIFIKÁCIA

Perinatálne CMP sa môžu rozdeliť podľa času klinickej manifestácie, druhu postihnutej cievy a typu poškodenia. Približne polovica prípadov perinatálnych CMP sa prejaví typicky vo forme kŕčov počas prvých dní po narodení, preto sa označujú ako **akútne symptomatické perinatálne CMP**. Podľa času stanovenia diagnózy sa môžu ďalej deliť na **fetálne**, kedy sa poškodenie mozgu diagnostikuje už prenatálne pomocou zobrazovacích vyšetrení, a **neonatálne**. V tom prípade sa diagnóza určí v priebehu prvého mesiaca po narodení. Časť prípadov sa môže prejsť až v priebehu prvého roka, zvyčajne vo forme hemiparetickej formy detskej mozgovej obrny, pri ktorej zobrazovacie vyšetrenie dokumentuje CMP prekonanú v minulosti. Diagnóza sa tak stanoví až retrospektívne, na základe abnormálneho neurologického nálezu. Tieto prípady sa označujú ako **predpokladané perinatálne CMP**. Definované sú ako CMP diagnostikované u dieťaťa po 28. dni života, u ktorého sa predpokladá (ale nie je dokázané), že poškodenie mozgu nastalo v čase medzi 20. týždňom tehotenstva a 28. dňom po narodení. Oboje, akútne symptomatické aj predpokladané perinatálne CMP, môžu byť **arteriálne** alebo **venózne** a **ischemické** a / alebo **hemoragické** [4, 13, 16]. Na základe uvedených charakteristík sa perinatálne CMP rozdeľujú do šiestich skupín (schéma 1).

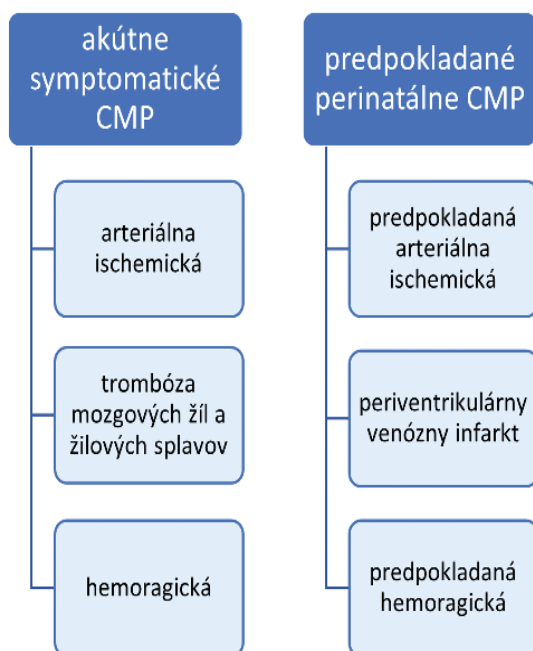


Schéma 1. Rozdelenie perinatálnych CMP

AKÚTNE SYMPTOMATICKÉ PERINATÁLNE CMP

Perinatálne arteriálne ischemické CMP

Sú najčastejším typom akútnych perinatálnych CMP a predstavujú približne 70 – 90 % z publikovaných prípadov [4, 7]. Príčinou je uzáver v arteriálnom riečisku, ktorý je pravdepodobne následkom arteriálnej trombózy alebo embólie [15]. Väčšinou postihujú novorodencov narodených v termíne, ale boli opísané aj prípady u predčasne narodených detí a častejšie sa vyskytujú u chlapcov (57 – 70 %). Ich incidencia je pomerne vysoká, postihujú 1/2300 – 1/5000 živonarodených detí [5, 15]. Manifestujú sa v priebehu prvých 28 dní po narodení. Pri zobrazovacom vyšetrení sú viditeľné ako ložiskový ischemický infarkt zodpovedajúci povodiu jednej alebo viacerých artérií. Zvyčajne, až v 80 % prípadov, býva postihnutá *arteria cerebri media* vľavo [4, 7].

Patofyziológia a rizikové faktory

Patofyziológia a presný mechanizmus vzniku arteriálnej ischemie nie sú vo väčšine prípadov perinatálnych arteriálnych CMP úplne objasnené, ale vo všeobecnosti sa predpokladá, že uzáver cievy je následkom embólie, trombózy, traumy alebo primárneho poškodenia steny artérie (artériopatie – napr. stenóza, vaskulitída, disekcia).

Za najčastejšiu príčinu sa považujú tromboembolicke komplikácie, pričom zdrojom trombov je pravdepodobne placenta. Patologické zmeny na cievach v placentе a tvorba trombov, ktoré sa uvoľňujú pri pôrode, podmieňujú ich embolizáciu do krvného obehu dieťaťa. Usporiadanie fetálnej cirkulácie umožňuje ich postup cez *ductus venosus*, ktorým obchádzajú pečeň a *foramen ovale* priamo do ľavého srdca a následne cez aortu do mozgových ciev. Prednostne embolizujú do ľavej mozgovej hemisféry, čomu zodpovedá aj lokalizácia ischemických infarktov u pacientov [4, 8, 13, 15, 18]. Samotná gravidita sa považuje za prokoagulačný stav so zníženou koncentráciou antikoagulačne pôsobiacich proteínov C a S a so zvýšeným množstvom iných prokoagulačných faktorov. Zápalové ochorenie u matky, infekcia, *diabetes mellitus* a trombofilný stav, ale aj poškodenie endotelu pri preeklampsii sú považované za činitele, ktoré môžu ďalej prispievať k vzniku trombov v cievach placenty [15]. Súvislosť perinatálnych CMP s patologickými zmenami placenty (OR 5,1), ako aj s chorioamnionitídou (OR 2,6) bola preukázaná nedávnou štúdiou [1, 6]. Presnejšiemu objasneniu účasti porúch placenty na vzniku ischemických CMP bráni nemožnosť histologického vyšetrenia placenty v čase manifestácie CMP u novorodenca, pretože vtedy už tkanivo placenty nie je dostupné [4, 8, 13].

Asociácia medzi traumou a perinatálnou ischemickou CMP sa nepreukázala. Vzhľadom na to, že postihnuté mozgové artérie sú lokalizované hlboko v mozgovom tkanive je nepravdepodobné, že by vonkajšia

povrchová trauma mohla spôsobiť poškodenie artérie.

Príčinou vzniku ischemických CMP môžu byť aj ochorenia novorodenca, ako sú komplexné vrodené vývojové chyby srdca s pravo-ľavým skratom alebo bakteriálna meningitída, či včasná sepsa. Je známe, že CMP komplikujú 43 % prípadov meningitídy u detí a 33 % u novorodencov [4]. Infekcia spôsobí uvoľnenie prozápalových cytokínov, ktoré môžu priamo spôsobiť poškodenie endotelu a hyperkoagulačný stav [13]. Riziko vzniku ischemickej CMP u novorodenca zvyšuje aj prítomnosť geneticky podmieneného trombofilného stavu, ako sú napríklad Leidenská mutácia faktora V, homozygótna forma mutácie metylén-tetrahydrofolát-reduktázy (MTHFR), mutácia faktora II, zvýšenie faktora VIII a deficit proteínu C. U postihnutých novorodencov alebo ich matiek boli často nájdené antifosfolipidové protilátky. Predpokladá sa, že protilátky proti kardiolipínu môžu indukovať tvorbu trombov v placentе a potenciovať ich embolizáciu do mozgu plodu, alebo tieto protilátky triedy IgG môžu prechádzať placentou a spôsobiť priamo trombózu mozgových ciev u dieťaťa. Prevalencia recidívy ischemickej CMP u novorodenca sa uvádza 2,8 % a je zaujímavé, že dokázaný trombofilný stav u dieťaťa riziko recidívy nezvyšuje [10].

Na základe súčasných poznatkov sa dá predpokladať, že etiopatogenéza vzniku perinatálnych arteriálnych

ischemických CMP je multifaktoriálna a pravdepodobnosť ich vzniku zvyšuje kombinácia viacerých rizikových faktorov – materských, placentárných, neonatálnych a iných. Väčšina rizikových faktorov bola identifikovaná len na základe epidemiologických observačných štúdií. Ich priama súvislosť s CMP u novorodenca nie je úplne objasnená, a preto nemusia byť jednoznačnou príčinou. Okrem toho, u časti postihnutých pacientov nebol pozorovaný žiadny rizikový faktor [6, 7, 15]. Rizikové faktory sú uvedené v tabuľke 1 [15, 18]. Za významné rizikové faktory sa považuje primiparita (OR 2 – 4,8), pôrod urgentným cisárskym rezom (OR 3,8 – 18), potreba resuscitácie novorodenca (OR 4,5 – 18,5), abnormality frekvencie srdca plodu (OR 4,5 – 8,2), prítomnosť mekónia v plodovej vode (OR 4,5 – 4,9), prolongovaná druhá doba pôrodná (OR 1,5 – 8,9) a Apgarovej skóre < 7 v 5. minúte (OR 4,0 – 35,7). Z ďalších rizikových faktorov sa uvádzajú intrauterinná rastová reštrikcia (OR 2,4 – 3,9) a mužské pohlavie (OR 1,0 – 2,2). Spoločným činiteľom všetkých uvedených rizikových faktorov môžu byť patologické zmeny v placentе podmieňujúce tvorbu trombov [4, 13, 18].

Klinický obraz

Najčastejším klinickým prejavom sú kŕče, zvyčajne ide o fokálne kŕče, generalizované sú zriedkavé. Vyskytujú

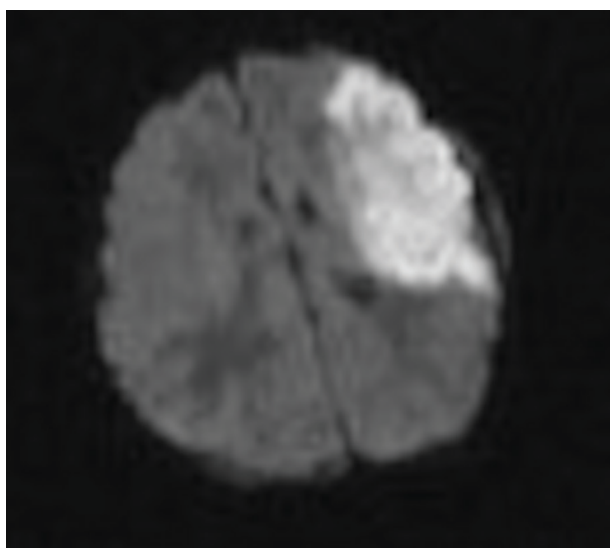
Tab.1. Hlavné rizikové faktory arteriálnych ischemických CMP (podľa Volpe et al., 2017; Roach, 2020)

Pôvod rizikového faktora	Rizikový faktor
maternálny pred pôrodom	prvá gravidita infertilita fajčenie intrauterinná rastová reštrikcia preeklampsia trombofilný stav <i>diabetes mellitus</i> autoimunitné ochorenia
maternálny počas pôrodu	horúčka u matky infekcia u matky dlhodobý predčasný odtok plodovej vody komplikácie počas pôrodu
placentárny	komplikácie pupočníka chorioamnionitída chronická villitída s obliteratívnou fetálnou vaskulopatiou trombotická vaskulopatia malá placenta
neonatólny	mužské pohlavie Apgarovej skóre < 7 v 5. minúte dlhotrvajúca resuscitácia hypoglykémia včasná sepsa / meningitída vrodené vývojové chyby srdca cievne abnormality trombofilný stav polycytémia / anémia vrodená vývojová chyba srdca

sa u 70 – 90 % postihnutých detí a objavujú sa vo veku 12 – 72 (najčastejšie 19 – 48) hodín. V typickom prípade sa vyskytujú opakovane, trvajú krátko a pozorujú sa len na jednej strane, kontralaterálnej k postihnutej hemisfére [4, 13]. Dokonca môže byť postihnutá len jedna končatina, a preto môže byť problematické odlíšiť fokálne kŕče od normálnych pohybov dieťaťa [7]. Novorodenec je pri tom v celkovo dobrom klinickom stave. Uvedené charakteristiky sú dôležité pre diferenciálnu diagnostiku a odlíšenie kŕčov pri hypoxicko-ischemickej encefalopatii (HIE). Vtedy sú kŕče väčšinou generalizované a začínajú skôr. Približne v polovici prípadov ischemických arteriálnych CMP môžu byť kŕče jedinou klinickou manifestáciou [8]. Vzhľadom na charakter kŕčov a ich problematické vyhodnotenie sa môžu prehliadnuť, a preto CMP nemusí byť v tomto období diagnostikovaná. Z iných neurologických prejavov sa u dieťaťa môže vyskytnúť neočakávané apnoe, porucha vedomia, poruchy svalového tonusu, ložiskové neurologické prejavy a asymetrické pohyby končatín. Prejavy encefalopatie sú v prípade CMP menej vyznačené ako pri HIE. Prejavom encefalopatie býva zvýšená dráždivosť, letargia a prípadne ťažkosti s kŕmením. Ischemická CMP u predčasne narodených detí môže byť asymptomatická [4, 6, 7, 13, 15].

Diagnostika

Pre stanovenie diagnózy je nevyhnutné zobrazovacie vyšetrenie, ktoré preukáže prítomnosť ischemického ložiska v mozgu. Ultrazvukové vyšetrenie môže zobrazíť hyperechogénne ložisko trojuholníkového tvaru s bázou na povrchu mozgu v oblasti postihnutej artérie. Jeho nevýhodou je nízka senzitivita, zvlášť pri malých ložiskách (menších ako 5 – 8 mm), ktoré nie sú lokalizované v povodí *arteria cerebri media*. Okrem toho ultrazvukové vyšetrenie neumožní určiť presnú lokalizáciu ani rozsah



Obr. 1. MR obraz v DWI zobrazuje ischemické ložisko spôsobené uzáverom *arteria cerebri media* vľavo ako oblasť so zvýšenou intenzitou signálu – reštrikcion difúzie

ložiska infarktu. CT vyšetrenie je rýchle a nevyžaduje sedáciu dieťaťa, je však spojené s veľkou radiačnou záťažou. Metódou voľby na stanovenie diagnózy je vyšetrenie magnetickou rezonanciou. Vyšetrenie parenchýmu má byť doplnené MR angiografiou na zobrazenie mozgových a krčných ciev. Najprínosnejšia sekvencia v akútnom štádiu je DWI (diffusion weight imaging). Ložisko infarktu sa v akútnej fáze zobrazuje ako oblasť s vysokou intenzitou signálu, čo je podmienené znížením rýchlosti difúzie molekúl vody, ktoré nastane krátko po ischemickom infarkte [9, 15] (obr. 1). O niekoľko dní sa obraz zmení, približne po 7 dňoch je prínosnejšie zobrazenie v T2 vážení, pri ktorom je prítomná vysoká intenzita signálu a strata diferenciácie sivej a bielej hmoty, v T1 vážení je intenzita signálu nízka. Formovanie cystických štruktúr je zrejme po 14 dňoch [4, 8, 13]. MR vyšetrenie presnejšie charakterizuje aj rozsah a počet ischemických ložísk. Veľké ložiská klinovitého tvaru v mozgovej kôre sú následkom uzáveru veľkých cerebrálnych artérií. Malé ischemické ložiská lokalizované v bielej hmote, bazálnych gangliách, talame a mozgovom kmeni sú spôsobené uzáverom menších lentikulostriálnych artérií. Viacpočetné infarkty v povodí jednej cievy môžu byť prejavom trombózy vo veľkej cerebrálnej artérii s ich následnou embolizáciou. Ak sú prítomné viaceré ložiská v povodí rôznych ciev, vznikli pravdepodobne opakovanou embolizáciou trombov pochádzajúcich z placenty [15].

V diferenciálnej diagnostike je potrebné vylúčiť inú príčinu kŕčov – infekciu, poruchu minerálnej rovnováhy, hypoglykémiu a vrodené metabolické poruchy. Na vylúčenie meningitídy je vhodné zvážiť vyšetrenie likvoru a začať empirickú liečbu antibiotikami. Dôležité je dôsledné monitorovanie kŕčovej aktivity, najlepšie pomocou video-EEG. Súčasťou diagnostického postupu je aj echokardiografia s cieľom diagnostikovať vrodenú vývojovú chybu srdca alebo endokarditídu, ktoré by mohli byť príčinou embolických komplikácií. Vyšetrovanie trombofílnych stavov je podľa literatúry kontroverzné [3].

Liečba

Akútna liečba ischemickej CMP je zameraná na neuroprotektiu a pozostáva hlavne z podpornej liečby (optimálna oxygenácia a ventilácia, adekvátne hydratácia, udržanie homeostázy, korekcia hypoglykémie, anémie a polycytémie, monitoring). Dôležitá je liečba kŕčov, odporúča sa podanie levetiracetamu a fenobarbitalu. Vzhľadom na možný vznik *status epilepticus* je nutné monitorovanie aEEG. Kŕče zvyčajne odznejú v priebehu niekoľkých dní a dlhodobé pokračovanie antiepileptickej liečby nie je indikované. Potrebné je pritom vziať do úvahy aj potenciálnu neurotoxicitu antiepileptík na nezrelý mozog a ponechať liečbu len na nevyhnutný čas. Ak ischemická CMP súvisí s meningitídou, nutnou súčasťou liečby sú antibiotiká. Literárne údaje o použití antikoagulačnej liečby sú vzácne, vzhľadom na nízke

riziko recidívy ischemickej príhody sa neodporúča, pokiaľ nie je dokumentovaný pretrvávajúci zdroj trombov (napr. v srdci) alebo trombofilný stav. Podanie kortikoidov je sporné [4, 7, 8, 15]. Aj v novorodeneckom veku je možné zvážiť použitie hyperakútnej liečby – trombolýzy a mechanickej trombektómie, hoci v literatúre nie je dostatok dôkazov o ich účinnosti [7]. Endovaskulárna liečba je u novorodenca možná a vedie k zlepšeniu klinického stavu aj zmenšeniu objemu poškodeného mozgového tkaniva [16, 19, 20]. Technologický pokrok v súčasnosti umožňuje vykonať trombektómiu u dospelých pacientov aj pri uzávere malých ciev [11] a otvára možnosti na realizáciu endovaskulárnych výkonov u novorodencov.

Trombóza mozgových žíl a venózných splavov

Je charakterizovaná prítomnosťou trombov v jednej alebo viacerých mozgových žilách alebo venózných splavoch, následkom čoho nastane lokalizované alebo difúzne prerušenie prietoku krvi v mozgovej cirkulácii [14]. Samotná prítomnosť trombu nie je cievnu mozgovou príhodou, ale u viac ako 50 % postihnutých novorodencov sa vyvinie v parenchýme následkom stagnácie krvi venóznym infarkt, ktorý je často svojou povahou hemoragický. Odhadovaná incidencia sa uvádza 1/9100 živonarodených detí [5], pričom novorodenci predstavujú 18 – 51 % všetkých prípadov v detskom veku [4, 14]. Trombózy mozgových žíl a venózných splavov tvoria asi 12% podiel zo všetkých perinatálnych CMP [5].

Patofyziológia a rizikové faktory

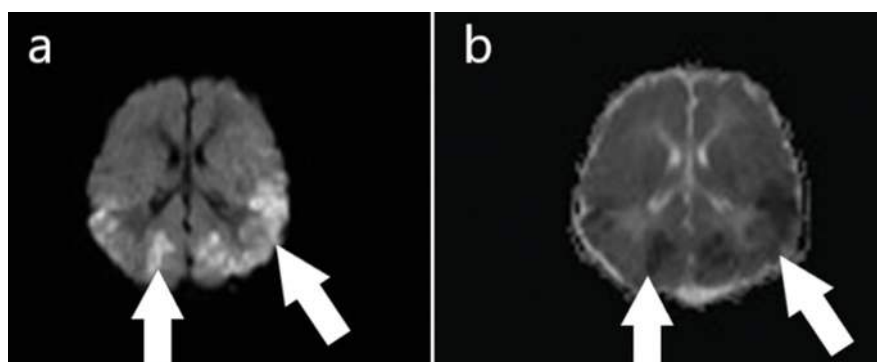
Príčiny vzniku trombózy mozgových žíl nie sú dostatočne objasnené. Boli však identifikované viaceré rizikové faktory, ktoré môžu byť maternálne a / alebo fetálne a neonatálne, ale vznik trombózy je pravdepodobne výsledkom kombinácie viacerých predisponujúcich činiteľov. Ako vo všetkých prípadoch vzniku trombov, rizikové faktory súvisia s klasickou Virchowovou triádou procesu trombogenézy, a to hyperkoagulačným stavom, poškodením cievnej steny a stázou krvi [14]. Podobne ako v prípade ischemických arteriálnych príhod sa zvýšené riziko vzniku trombózy mozgových žíl

dáva do súvislosti s vrodeným trombofilným stavom, ako sú homocysteinémia, Leidenská mutácia faktora V, mutácia *MTHFR* génu, deficit proteínov C, S a antitrombínu III a pozitivita antikardiolipínových a antifosfolipidových protilátok. Napriek prítomnosti trombofilného stavu je riziko recidívy cerebrálnej venózne trombózy u dieťaťa nízke, čo podporuje predpoklad pôsobenia kombinácie viacerých činiteľov pri vzniku tejto komplikácie [14]. Zvýšené riziko predstavujú aj preeklampsia, *diabetes mellitus* matky, komplikovaný pôrod – forceps, vákuumextrakcia, urgentný cisársky rez a perinatálna asfyxia. Traumatický pôrod môže ovplyvniť prietok vo venózných splavoch v dôsledku nadmernej deformácie hlavičky dieťaťa a prílišné stlačenie splavu môže spôsobiť poškodenie endotelu s následným vznikom trombu. U novorodenca sa za jednoznačné rizikové faktory vzniku venózne trombózy považujú aj sepsa, meningitída a dehydratácia [4, 14]. V súčasnosti sa uvažuje aj o vplyve hyperkoagulačného stavu spôsobeného infekciou SARS-CoV-2 u matky počas gravidity na vznik trombózy mozgových ciev u novorodenca [2, 12].

Uzáver mozgových žíl spôsobí obštrukciu odtoku venózne krvi z mozgu. Následná stáza s venóznou kongesciou má za následok zvýšenie kapilárneho hydrostatického tlaku. Výsledkom je vznik edému, ischemického poškodenia neurónov a krvácania, ktoré môže splývaním petechií progredovať do väčších hematómov. V dôsledku uvedených porúch sa vyvíja intrakraniálna hypertenzia. Spomalené vyprázdňovanie venózneho systému spôsobené prítomnosťou trombu naruší aj vstrebávanie likvoru, ktoré ďalej prispieva k zvýšeniu intrakraniálneho tlaku. V klinickom obraze tak môžu byť prítomné prejavy intrakraniálnej hypertenzie alebo ložiskového poškodenia mozgu, prípadne ich kombinácie.

Klinický obraz

Najčastejším klinickým prejavom sú kŕče v priebehu prvých dní po narodení. Podľa literatúry sa v 50 % prejavia do 48 hodín a 25 % v priebehu prvého týždňa [4, 14]. Manifestovať sa môžu aj iné poruchy neurolo-



Obr. 2. MR obraz zobrazuje známky reštrikcie difúzie parieto-occipitálne obojstranne, výraznejšie vľavo, na podklade venózneho infarktu – ischemické oblasti (šípky) sú v DWI hyperintenne (a), v ADC mapy hypointenzívne (b)

gických funkcií (prejavy encefalopatie), ako sú poruchy vedomia, porucha centrálnej regulácie dýchania s následným apnoe, ťažkosti s kŕmením, znížený svalový tonus, zvýšená dráždivosť alebo apatia. Ak trombóza mozgových žíl komplikuje priebeh meningitídy, v klinickom obraze sú prítomné aj nešpecifické prejavy infekcie [7, 14]. Trombóza venózných splavov môže byť aj asymptomatická a môže byť náhodným nálezom pri zobrazovacom vyšetrení realizovanom z iného dôvodu [4]. Nevysvetliteľné krvácanie do talamu alebo komorového systému u donoseného alebo hranične zrelého novorodenca, prípadne neskorý vznik intraventrikulárneho krvácania u predčasne narodeného dieťaťa môžu byť prejavom trombózy mozgových žíl a majú byť indikáciou na vyšetrenie magnetickou rezonanciou [14].

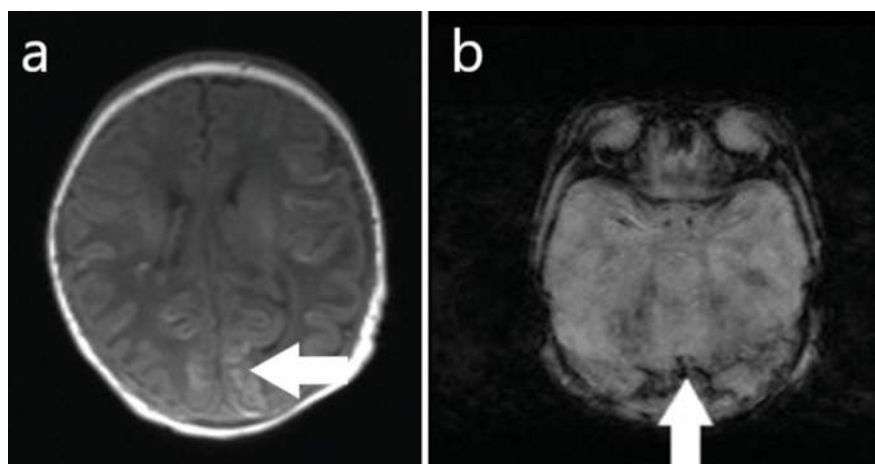
Pre diagnostiku je potrebné dôsledné klinické a neurologické vyšetrenie, z laboratórnych parametrov vyšetrenie krvného obrazu a hemokoagulácie, vylúčenie minerálových odchýlok a infekcie, vyšetrenie likvoru. Na potvrdenie krčv je potrebný záznam aEEG alebo štandardné EEG vyšetrenie [14]. Diagnózu trombózy cerebrálnych vén potvrdí zobrazovacie vyšetrenie. MR a MR angiografia dokumentujú defekt v náplni mozgových žíl alebo žilových splavov a charakterizujú pridružené zmeny v parenchýme mozgu – venózne infarkt [4, 14] (obr. 2, 3, 4). Nepriamym ukazovateľom prítomnosti trombózy mozgových žíl a splavov môže byť nález centrálnie uloženého ischemického alebo hemoragického ložiska v mozgovom parenchýme. Krvácanie do komorového systému spolu s jednostranným krvácaním do talamu je typickým prejavom trombózy *sinus rectus* [8]. Sonografické vyšetrenie môže byť prínosné na diagnostiku pridružených komplikácií, napríklad krvácania do talamu. CT vyšetrenie sa vzhľadom na vysokú radiačnú záťaž neodporúča, ale môže byť vhodným diagnostickým nástrojom v situácii, ak je klinický stav dieťaťa príliš nestabilný alebo MR nie je dostupné [9, 14].

Liečba

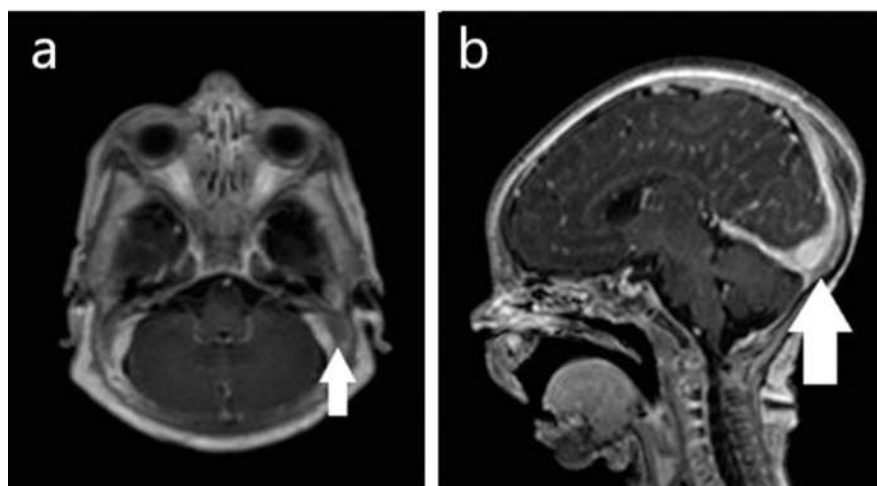
Pre správnu liečbu je potrebná rýchla diagnostika, pretože adekvátne liečba môže významne obmedziť ďalšie zväčšovanie trombu. V manažmente pacienta je indikovaná antikoagulačná liečba použitím nízkomolekulového heparínu. Vo všeobecnosti sa považuje za bezpečnú a jej cieľom je predísť zväčšovaniu trombu a nepriamo progresii krvácania [4, 7]. Úplná rekanalizácia postihnutej cievy nastane v priebehu 3 mesiacov u 90 % pacientov [4]. Dôležitá je tiež podporná liečba – liečba krčv, úprava dehydratácie a anémie, ako aj liečba podmienujúceho ochorenia. Hoci pre odporúčenie endovaskulárnej liečby nie je v literatúre dostatok dôkazov, trombektómia je u novorodenca možná a je potrebné o nej uvažovať hlavne pri postihnutí hlbokých mozgových vén alebo viacerých venózných mozgových splavov [19, 21].

Hemoragická cievna mozgová príhoda

Je definovaná ako netraumatická ložisková akumulácia krvi v parenchýme mozgu, ktorá je potvrdená zobrazovacím vyšetrením alebo *post mortem*. Často sa kombinuje s intraventrikulárnym alebo subdurálnym krvácaním. Niektoré hemoragické lézie môžu vzniknúť sekundárne následným zakrvácaním do pôvodného ischemického ložiska, ale vo väčšine prípadov sú primárne intracerebrálne krvácania idiopatické [4]. Hemoragické CMP sa prejavujú krčmi, zmeneným stavom vedomia alebo iným neurologickým deficitom v priebehu prvých 28 dní po narodení. Ide o krvácanie postihujúce deti narodené v termíne a nesúvisí s krvácaním do germinálnej matrix alebo s intraventrikulárnym krvácaním, ktoré sa typicky vyskytuje u predčasne narodených novorodencov. Predpokladá sa, že postihuje približne 1 dieťa zo 6300 [7] až 1 dieťa z 9500 živonarodených [4] a predstavuje 16 % perinatálnych CMP [5]. Najčastejšie hemoragická CMP postihuje temporálny lalok. Za rizikové faktory vzniku sa považuje prítomnosť cievnych malformácií (napríklad



Obr. 3. Znamky venózne kongescie v kortikálnych vénach v MR obraze – hyperintenzívne pruhovité okrsky (šípka) v natívnom T1 váženom obraze, v axiálnej rovine (a) a hypointenzívne depozitá rozpadových produktov hemoglobínu v SWI sekvencii realizovanej v axiálnej rovine (b)



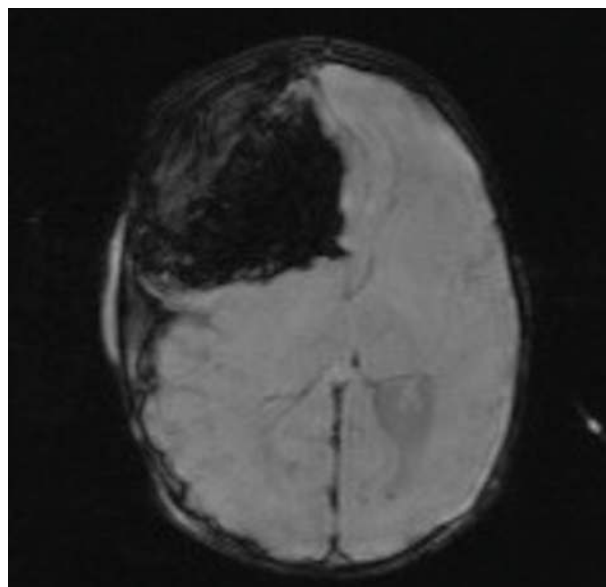
Obr. 4. Znamky trombózy venózných splavov v T1 váženom obraze po podaní kontrastnej látky – v axiálnej rovine je zobrazený defekt kontrastnej náplne (šípka) v oblasti *sinus sigmoideus* vľavo (a), v sagitálnej rovine je zobrazený defekt kontrastnej náplne (šípka) v oblasti *confluens sinuum* (b)

arteriovenózných malformácií) a krvávacích stavov, a to vrodených (napr. hemofília), alebo získaných (napr. aloimúnna trombocytopenia). Mechanizmus vzniku väčšiny idiopatických hemoragických CMP nie je objasnený. Za rizikové faktory ich vzniku možno na základe literárnych údajov považovať aj rastovú reštrikciu plodu, bradykardiu plodu, pôrod urgentným cisárskym rezom a nízke hodnoty Apgarovej skóre. Predpokladá sa, že príčinou idiopatickej hemoragickej CMP môže byť slabosť alebo menejcnosť cievnej steny [4, 7]. Príčinou intrakraniálneho krvácania môže byť aj hemoragická choroba novorodenca spôsobená nedostatkom vitamínu K, zvlášť u matiek, ktoré počas gravidity užívali warfarín, fenytoín alebo barbituráty [7].

Klinický obraz

Klinická manifestácia je často akútna, nešpecifická, s fokálnymi aj systémovými príznakmi. Vyskytujú sa kŕče, nevysvetliteľné apnoe, prejavy encefalopatie, ťažkosti s kŕmením, horúčka a zvýšená dráždivosť, zriedkavo môže byť prítomná vyklenutá veľká fontanela [8].

Ultrazvukové vyšetrenie môže zobrazíť rozsiahlejšie supratentoriálne parenchýmové lézie, ale nie je dostatočne senzitívne pre detekciu menších ložísk krvácania, ako aj krvácania lokalizovaného v zadnej jame alebo na konvexite mozgu [8]. CT vyšetrenie má dobrú senzitivitu pri akútnom krvácaní, ale vzhľadom na radiačnú záťaž je jeho použitie kontroverzné. Najvhodnejšie na diagnostiku je vyšetrenie magnetickou rezonanciou, ktoré v kombinácii s angiografiou môže prispieť k diagnostike príčiny podmieňujúcej vznik krvácania (obr. 5). Ako už bolo uvedené, napríklad krvácanie v talame alebo vo vnútri mozgových komôr býva následkom trombózy hlbokých žíl alebo venózných splavov. Okrem



Obr. 5. MR obraz v T2*GRE (hemo) sekvencii zobrazuje hemoragické ložisko vo frontálnej oblasti vpravo s príľahlým subdurálnym hematómom a subarachnoidálnym krvácaním

zobrazovacieho vyšetrenia je potrebné v diagnostike vyšetriť krvný obraz a hemokoagulačné faktory. Ak nie je možné vylúčiť hemoragickú transformáciu pôvodne ischemického ložiska, potrebné je doplniť diagnostiku zameranú na prítomnosť ischemickej CMP a tiež trombózy venózných splavov. Boli popísané aj prípady subpiálneho krvácania, ktoré môže súvisieť s venóznou trombózou alebo pôrodnou traumou. V týchto prípadoch sa zobrazuje krv medzi *pia mater* a mozgovým parenchýmom, často v kombinácii s venóznym

infarktom a subarachnoidálnym alebo parenchýmovým krvácaním [9].

Liečba

Liečba pacienta s hemoragickou CMP je hlavne symptomatická a podporná – vrátane dôsledného monitoringu, substitúcie krvných derivátov, podania vitamínu K a liečby kŕčov. Často je potrebná multidisciplinárna spolupráca neonatológa, hematológa, neurológa a neurochirurga. Neurochirurgická intervencia – akútna dekompresívna kraniektómia a / alebo evakuácia hematómu býva potrebná veľmi zriedkavo. Indikáciou môže byť závažná intrakraniálna hypertenzia, rozsiahle infratentoriálne krvácanie, ktoré spôsobuje herniáciu, ďalej kompresia mozgového kmeňa alebo akútny obštrukčný hydrocefalus vyžadujúci externú komorovú drenáž. Indikáciu operačného výkonu je treba starostlivo zvážiť, aby sa pri výkone nepoškodilo aj pôvodne zachované mozgové tkanivo.

Mortalita akútnych hemoragických CMP je ovplyvnená rozsahom iniciálneho krvácania. Dlhodobá prognóza prežívajúcich pacientov je v porovnaní s ischemickými arteriálnymi CMP priaznivejšia. Riziko recidívy je nízke a epilepsia sa vyskytuje v 10 – 15 % prípadov. U pacientov po prekonaní akútnej hemoragickej CMP sa odporúča zopakovať zobrazovacie vyšetrenie o 3 mesiace. Po vstrebaní krvi je možná presnejšia diagnostika podmieňujúceho patologického stavu, napríklad tumoru alebo arteriovenózneho malformácie. Možnosti prevencie hemoragických CMP sú veľmi obmedzené, pretože sa vyskytujú zriedkavo a pravdepodobne postihujú zvlášť vnímavých jedincov [4, 8].

PREDPOKLADANÉ PERINATÁLNE CMP

Predpokladaná perinatálna arteriálna ischemická CMP

V typickom prípade sa diagnostikuje u detí, ktoré majú v útlom veku asymetriu motorických prejavov alebo slabosť končatín na jednej strane, prípadne majú pri zobrazovacom vyšetrení nález chronického arteriálneho infarktu. Predstavujú približne 12 % prípadov perinatálnych CMP a ich incidencia sa uvádza približne 1/7900 živonarodených detí [5]. Vzhľadom na to, že ich prejavy môžu byť len nepatrné sa predpokladá, že uvádzaná prevalencia môže byť podhodnotená [8]. Podobne ako pri arteriálnych ischemických CMP s akútnou manifestáciou je aj v tomto prípade etiopatogenéza multifaktoriálna a nie je úplne objasnená. Najčastejším klinickým prejavom je hemiparéza zrejme v priebehu prvého roku života, s významnejším postihnutím horných končatín. Zvyčajne je prvým prejavom včasná preferencia ruky a asymetria v uchopovaní, ktoré rodičia spozorujú už v priebehu 4 – 6 mesiacov. Tieto prejavy sú zároveň najčastejším dôvodom na návštevu lekára. Senzorické poruchy nebývajú typické, ale môže sa objaviť porucha hmatového vnímania. Menej často sa poškodenie mô-

že manifestovať v predškolskom alebo školskom veku (3 – 10 rokov) poruchami učenia, zraku, poruchami kognitívnych funkcií alebo inou ložiskovou symptomatológiou, prípadne epilepsiou. Klinické podozrenie potvrdí zobrazovacie vyšetrenie, najvhodnejšia je magnetická rezonancia. Môže dokumentovať mechanizmus vzniku a rozsah lézie, okrem toho poskytuje informácie pre odhad prognózy. Zobrazovacie vyšetrenie preukáže prítomnosť cystickej lézie v oblasti kôrovej a podkôrovej sivej hmoty v povodí *arteria cerebri media*, prípadne inej postihnutej artérie. Možným vysvetlením, prečo sa ischemická CMP nediagnostikovala u novorodenca v akútnom štádiu, je pravdepodobne chýbanie kŕčov, prípadne ich prítomnosť nebola zaregistrovaná. Vzhľadom na to, že predpokladaná perinatálna ischemická CMP sa manifestuje až po dlhom čase od vzniku poškodenia, liečba sa zameriava predovšetkým na rehabilitáciu [4, 8].

Periventrikulárny venózný infarkt (PVI)

Typicky sa diagnostikuje u donosených novorodencov s hemiparézou a charakteristickým nálezom pri zobrazovacom vyšetrení. Mechanizmus vzniku periventrikulárneho venózneho infarktu je známy u predčasne narodených detí s intraventrikulárnym krvácaním, ktoré spôsobí kompresiu medulárnych vén a fokálny venózný infarkt v periventrikulárnej bielej hmote. Periventrikulárny venózný infarkt u donosených detí je pravdepodobne rovnakou príhodou, ktorá ale vznikla ešte počas intrauterinného vývoja. Podľa nedávnej štúdie sa ich incidencia uvádza 1 : 6000 a tento typ predstavuje približne jednu pätinu perinatálnych CMP [5]. Prvé prejavy asymetrie pohybov zvyčajne zaregistrujú rodičia u dieťaťa vo veku 6 mesiacov, ale vo väčšine prípadov sa postihnutie diagnostikuje až vo veku 18 mesiacov. V klinickom obraze dominuje včasná preferencia ruky a asymetrický pohybový vývoj. V porovnaní s arteriálnym ischemickým postihnutím bývajú pri venóznom infarkte výraznejšie postihnuté dolné končatiny. Ak ide o čisto podkôrovú léziu bez postihnutia mozgovej kôry, kŕče a iné motorické prejavy (epilepsia, kognitívne poruchy), sú zriedkavé. Podobne ako pri iných perinatálnych CMP sa na diagnostiku využíva zobrazenie magnetickou rezonanciou. Preukáže stratu tkaniva v periventrikulárnej oblasti, gliózu a prípadne depozity hemosiderínu, zatiaľ čo mozgová kôra a bazálne gangliá sú zachované [4, 5]. Rozsah PVI môže byť rôzny, od malých lézií, ktoré spôsobujú deformáciu postrannej komory, až po rozsiahle poškodenia siahajúce do podkôrových oblastí.

Rizikové faktory nie sú známe, uvažuje sa o hypertenzii matky, opakovaných potratoch, krvácaní pred pôrodom, ale u žiadneho nebola jednoznačná súvislosť so vznikom poškodenia preukázaná. Najdôležitejšou súčasťou liečby je rehabilitácia a fyzioterapia [4].

Predpokladaná perinatálna hemoragická CMP

Pravdepodobne má podobnú patogenézu ako symptomatická hemoragická CMP. Vyskytuje sa zriedkavo s prevalenciou 1 : 65 000 [5]. Môže byť následkom krvácaného

stavu buď geneticky podmieneného (napr. pri hereditárnej hemoragickej teleangiektázii, hemofílii), alebo získaného (napr. pri imúnnej trombocytopénii). Malé ložiská krvácania nemusia mať žiadne klinické prejavy a môžu byť náhodným nálezom pri zobrazovacom vyšetrení v neskoršom období. Symptomatické prípady sa prejavujú krčmi, poruchou psychomotorického vývoja alebo asymetrickou hybnosťou, ktorá je zrejme veľmi skoro. Diagnózu potvrdí vyšetrenie magnetickou rezonanciou a nález depozitov hemosiderínu. V diagnostike je potrebné vylúčiť aj podmienujúce krvácavé ochorenie. Liečba je symptomatická.

PROGNÓZA PERINATÁLNYCH CMP

Prognóza perinatálnych CMP je nepriaznivá a väčšina prežívajúcich pacientov má trvalé následky, hoci ich mortalita je pomerne nízka, uvádza sa v rozmedzí 1,5 až 2,5 % [15]. Perinatálne CMP sú príčinou väčšiny prípadov hemiparetickej formy detskej mozgovej obrny a často spôsobujú aj poruchy kognitívnych funkcií a epilepsiu.

Porucha pohybového vývoja je najčastejším dlhodobým následkom a postihuje 50 – 60 % prípadov akútnych arteriálnych ischemických CMP a približne 80 – 90 % detí s predpokladanou arteriálnou ischemickou CMP. Menej závažné poruchy alebo len mierna stranová asymetria sú pozorované u 20 % pacientov a hemiparéza je následkom u približne 30 % postihnutých novorodencov [15]. Zvyčajne sú deti schopné samostatnej chôdze, ich komunikácia je adekvátna a intelektové schopnosti sú v norme. Rehabilitačná liečba sa zameriava predovšetkým na horné končatiny, ktoré bývajú postihnuté častejšie a ovplyvňujú kvalitu života. Prevalencia kognitívnych porúch sa uvádza po prekonaní arteriálnej ischemickej CMP 69 % a nie je ovplyvnená veľkosťou alebo lokalizáciou poškodenia.

Pomerne častým následkom perinatálnej CMP býva epilepsia. Hoci vo väčšine prípadov perinatálnych CMP je antikonvulzívna liečba ukončená pred ukončením hospitalizácie, po niekoľkých rokoch sa môže vyvinúť epilepsia. Jej prevalencia sa uvádza približne 6 % po hemoragických príhodách a 40 – 50 % po ischemických arteriálnych príhodách. Väčšia pravdepodobnosť vzniku epilepsie je po CMP postihujúcich mozgovú kôru. V nedávnej štúdii bola epilepsia zistená vo veku 2 rokov u 27 % detí [6]. Riziko jej vzniku významne zvyšujú dlhotrvajúce alebo recidivujúce krče pri akútnej manifestácii CMP. Epilepsia môže ďalej zhoršovať psychomotorický vývoj dieťaťa, preto je jej liečba nevyhnutná.

Ďalšími následkami bývajú poruchy správania, ktoré sa vyskytujú v 10 % prípadov a oneskorený vývoj reči bol zaznamenaný u 50 % postihnutých detí [3, 4, 8].

Dieťa po prekonaní perinatálnej CMP je potrebné dlhodobo sledovať a zvlášť dôležitá je komplexná rehabilitačná liečba v priebehu prvých dvoch rokov [6]. Starostlivosť o novorodenca s CMP vyžaduje aj pozor-

nú komunikáciu s rodičmi. Častým problémom sú nespracované emócie súvisiace s pocitom viny u matky, ktoré môžu následne ovplyvniť celú rodinu. Potrebné je preto dôsledne informovať rodičov a vysvetliť im, že cievnej mozgovej príhode u dieťaťa nebolo možné predísť a že nevznikla matkiným zavinением [4].

ZÁVER

Incidencia CMP v novorodeneckom veku nie je zanedbateľná. V diferenciálnej diagnostike patologických neurologických prejavov u novorodenca je preto potrebné na CMP myslieť a včas indikovať zobrazovacie vyšetrenie. Včasná liečba môže zmierniť dlhodobé následky. V manažmente pacienta je potrebné zvážiť aj endovaskulárnu liečbu (trombektómiu), hoci sa v súčasnosti neodporúča ako štandardná súčasť terapie pre nedostatok dôkazov. Technologický pokrok, ktorý umožňuje realizovať endovaskulárne výkony v malých cievach u dospelých pacientov otvára možnosti pre ich použitie aj u novorodencov.

LITERATÚRA

1. **Bernson-Leung ME, Boyd TK, Meserve EE, et al.** Placental pathology in neonatal stroke: a retrospective case-control study. *J Pediatr* 2018; 195: 39–47. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.11.061
2. **Campi F, Longo D, Bersani I, et al.** Neonatal cerebral venous thrombosis following maternal SARS-CoV-2 infection in pregnancy. *Neonatology* 2022; 119: 268–272. doi: 10.1159/000520537.
3. **Curtis C, Mineyko A, Massicotte P, et al.** Thrombophilia risk is not increased in children after perinatal stroke. *Blood* 2017; 129: 2793–2800. doi: 10.1182/blood-2017-06-789404.
4. **Dunbar M, Kirton A.** Perinatal stroke: mechanisms, management, and outcomes of early cerebrovascular brain injury. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 666–676. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30173-1.
5. **Dunbar M, Mineyko A, Hill M, et al.** Population based birth prevalence of disease-specific perinatal stroke. *Pediatrics* 2020; 146: e2020013201. doi: 10.1542/peds.2020-013201.
6. **Elgendy MM, Puthuraya S, LoPiccolo C, et al.** Neonatal stroke: Clinical characteristics and neurodevelopmental outcomes. *Pediatr Neonatol* 2022; 63: 41–47. doi: 10.1016/j.pedneo.2021.06.017.
7. **Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, et al.** American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Management of stroke in neonates and children: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50: e51–e96. doi: 10.1161/STR.0000000000000183.
8. **Fluss J, Dinomais M, Chabrier S.** Perinatal stroke syndromes: similarities and diversities in aetiology, outcome and management. *European Journal of Paediatric Neurology* 2019; 23: 368–383. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.02.013. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.02.013. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.02.013.
9. **Goldman-Yassen AE, Dehkharghani S.** Neuroimaging in perinatal stroke and cerebrovascular disease. In: Dehkharghani S. editor. *Stroke* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021: chapter 1. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572005>. doi: 10.36255/exonpublications.stroke.perinatalstroke.2021.
10. **Lehman LL, Beaute J, Kapur K, et al.** Workup for perinatal stroke does not predict recurrence. *Stroke* 2017; 48: 2078–2083. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017356.
11. **Meyer L, Stracke CP, Jungi N, et al.** Thrombectomy for primary distal posterior cerebral artery occlusion stroke: the TOPMOST study. *JAMA Neurol* 2021; 78: 434–444. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0001.

12. **Ozdil M, Cetin ID.** A neonatal case of cerebral venous sinus thrombosis with intrauterine onset after COVID-19 infection during pregnancy: cause or coincidence? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2023; 32: 106922. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106922.
13. **Pediatric newborn medicine clinical practice guidelines.** Perinatal arterial ischemic stroke (PAIS), 2018. Dostupné na: www.brigmandwomens.org/assets/BWH/pediatric-newborn-medicine/pdfs/pais-cpg.pdf
14. **Ramenghi LA, Cardillo V, Rossi A.** Neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *Handb Clin Neurol* 2019; 162: 267–280. doi: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00012-6.
15. **Roach GD.** Perinatal arterial ischemic stroke. *Neoreviews* 2020; 21: e741–e748. doi: 10.1542/neo.21-11-e741.
16. **Srivastava R, Kirton A.** Perinatal stroke: a practical approach to diagnosis and management. *Neoreviews* 2021; 22: e163–e176. doi: 10.1542/neo.22-3-e163.
17. **Stracke CP, Meyer L, Schwindt W, et al.** Case report: successful mechanical thrombectomy in a newborn with basilar artery occlusion. *Front Neurol* 2022; 12: 790486. doi: 10.3389/fneur.2021.790486.
18. **Volpe JJ, Inder TE, Darras BT.** Volpe's neurology of the newborn. Elsevier 2017. doi: 10.1016/C2010-0-68825-0.
19. **Wilson JL, Eriksson CO, Williams CN.** Endovascular therapy in pediatric stroke: utilization, patient characteristics, and outcomes. *Pediatr Neurol* 2017; 69: 87–92.e2. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.013.
20. **Zeleňák K, Matasova K Jr, Bobulova A, et al.** Mechanical and aspiration thrombectomy in a 2-day-old neonate with perinatal stroke. *Clin Neuroradiol* 2022; 32: 873–874. doi: 10.1007/s00062-022-01194-7.
21. **Zelenak K, Uhrikova Z, Mikler J, et al.** Mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis in a neonate. *Indian Pediatr* 2020; 57: 862–863.

Konflikt záujmu: žiadny.

Došlo do redakcie: 19. 4. 2023

Adresa pre korešpondenciu:

prof. MUDr. Katarína Matasová, PhD.
Neonatologická klinika
Univerzitná nemocnica Martin
Kollárova 2
036 59 Martin, SR
e-mail: katarina.matasova@uniba.sk

NOVINKY V ČLENSKÉ EVIDENCI ČLS JEP

www.cls.cz



NOVÁ ON-LINE PŘIHLÁŠKA NA WEBOVÝCH STRÁNKÁCH

- * rychlá registrace pro nové členy
- * propojení s administrátorem organizační složky
- * on-line schvalování nových členů

PŘIHLÁŠENÍ DO PROFILU ČLENA

- * možnost rychlé aktualizace kontaktních údajů člena
- * přehled evidovaných odborných společností
- * možnost rozšíření členství o další společnosti, sekce, spolky
- * přehled uhrazených a neuhrazených členských příspěvků
- * možnost on-line platby prostřednictvím QR kódu
- * doklad o úhradě členského příspěvku ke stažení

Pro přihlášení do profilu člena je nutné znát e-mail člena (zaevidovaný v členské evidenci ČLS JEP) a evidenční číslo (variabilní symbol).

Při potížích s přihlášením vám rádi pomůžeme. Kontaktujte Centrální evidenci členů ČLS JEP cle@cls.cz

Mierna HIE: incidencia, následky, perspektíva a efektívnosť liečby riadenou hypotermiou

Demová K., Biroš J., Zaikina O., Kováčsová M.

Neonatologická klinika, FNŠP, Nové Zámky

SÚHRN

V ostatnej dobe stúpa počet dôkazov o tom, že novorodenci s miernou hypoxicko-ischemickou encefalopatiou (HIE) majú významné riziko úmrtnosti, poškodenia mozgu a nepriaznivého neurologického vývoja. Abnormálne krátkodobé následky pozorované u novorodencov s miernou HIE zahŕňajú kŕče, abnormálny neurologický nález pri prepustení, poruchy príjmu potravy a abnormálne nálezy na mozgu pri zobrazovaní magnetickou rezonanciou. Vo veku 2 až 3 rokov je mierna HIE spojená so zvýšeným rizikom autizmu, jazykovým a kognitívnym deficitom. Novorodenci po perinatálnej asfyxii sú zvyčajne diagnostikovaní do 6 hodín po narodení. Toto časové okno zodpovedá možnosti liečby stredne ťažkej až ťažkej HIE. Neexistujú žiadne presne stanovené liečebné stratégie pre skupinu novorodencov s miernou HIE, pretože títo neboli zahrnutí do počiatočných randomizovaných kontrolovaných štúdií terapeutickú hypotermie. V súčasnosti mnohé centrá, napriek obmedzeným dôkazom o jej bezpečnosti a účinnosti, využívajú terapeutickú hypotermiu (TH) v liečbe miernej HIE. Na stanovenie bezpečnosti, účinnosti a optimálneho trvania liečby miernej HIE pomocou TH sú potrebné randomizované kontrolované štúdie. Práca sa zaoberá hľadaním definície miernej HIE a jej incidence, sumarizuje dôkazy o nepriaznivých následkoch miernej HIE a zároveň hľadaním ďalších diagnostických pomôcok pre vytváranie terapeutických stratégií pre miernu HIE.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

mierna HIE, terapeutická hypotermia, biomarkery, neuroprotektia, prognóza

SUMMARY

Mild HIE: incidence, consequences, perspective and effectiveness of controlled hypothermia treatment

Recently, there is increasing evidence that neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) are at significant risk of mortality, brain damage, and adverse neurodevelopment. Abnormal short-term outcomes seen in neonates with mild HIE include convulsions, abnormal neurologic findings at discharge, feeding disorders, and abnormal brain findings on magnetic resonance imaging. At 2 to 3 years of age, mild HIE is associated with an increased risk of autism, language, and cognitive deficits. Newborns after perinatal asphyxia are usually diagnosed within 6 hours after birth. This time window corresponds to the possibility of treating moderate to severe HIE. There are no well-established treatment strategies for the group of neonates with mild HIE, as these were not included in the initial randomized controlled trials of therapeutic hypothermia. Currently, many centers are using therapeutic hypothermia (TH) in the treatment of mild HIE, despite limited evidence of its safety and efficacy. Randomized controlled trials are needed to establish the safety, efficacy, and optimal duration of treatment of mild HIE with TH. The work deals with the search for the definition of mild HIE and its incidence, summarizes the evidence on the adverse consequences of mild HIE, and at the same time with the search for additional diagnostic aids for the creation of therapeutic strategies for mild HIE.

KEYWORDS

mild HIE, therapeutic hypothermia, biomarkers, neuroprotection, prognosis

Čes. Slov. Neonat. 2023; 29 (1) 34–41

ÚVOD

Neonatálna encefalopatia je klinicky definovaná ako syndróm neurologickej dysfunkcie v prvých dňoch života novorodencov narodených v 35. týždni tehotnosti alebo po ňom, ktorý sa prejavuje poruchami vedomia alebo kŕčmi, často je sprevádzaná poruchami spontánneho

dýchania a zmenami svalového tonusu a útlmom reflexov [8]. Príčinou neonatálnej encefalopatie nie je len hypoxia-ischémi. Diferenciálna diagnostika zahŕňa infekčné, cievne, epileptické, genetické, vrodené metabolické a toxické príčiny. Termín hypoxicko-ischemická encefalopatia by sa mal používať vtedy, ak existuje dôkaz o perinatálnej asfyxii ako primárnej príčine encefalopa-

tie. Napriek významnému pokroku v perinatálnej starostlivosti zostáva HIE jednou z najčastejších príčin novorodeneckej chorobnosti a úmrtnosti. Jej incidencia vo vyspelých krajinách je 0,9 – 3/1000 živonarodených detí v termíne, pričom vyššia je incidencia v krajinách s nízkymi a strednými príjmami. HIE je spôsobená nedostatkom kyslíka a/alebo prietoku krvi mozgom pred pôrodom alebo počas neho [14, 24, 39]. K HIE môže viesť množstvo patologických stavov, napr. ruptúra matrice, abrupcia placenty, pupočníkové komplikácie (prolaps, roztrhnutie, uzol alebo natiahnutie), trauma matky, maternálne krvácanie alebo zástava dýchania, exsanguinácia plodu buď z *vasa praevia* alebo fetu-maternálneho krvácania. Najčastejšími dlhodobými následkami sú detská mozgová obrna, psychomotorická retardácia, hluchota, slepota, epilepsia, kognitívne poruchy, autizmus [13, 41]. HIE je možno podľa závažnosti a pomocou klinických prejavov rozdeliť do troch stupňov: **mierny (I), stredný (II) a závažný (III)**. Zlé dlhodobé výsledky sú popísané pri strednom a závažnom stupni HIE. Avšak v posledných rokoch sú s nepriaznivými výsledkami spájaní aj novorodenci s miernou HIE. Terapeutická hypotermia (TH) je v súčasnosti štandardnou liečbou novorodencov so stredným a ťažkým stupňom HIE. Pri štandardnom použití TH sa miera úmrtnosti a neurovývojových porúch u HIE II a III pohybuje medzi 45 % v počiatočných štúdiách a 29 % v novších štúdiách [19, 34]. Otázne je nakoľko je TH prospešná pre deti postihnuté miernym stupňom HIE, u ktorých sa zo štyroch prípadov v jednom rozvinie neurovývojové postihnutie [31].

DEFINÍCIA MIERNEJ HYPOXICKO-ISCHEMICKEJ ENCEFALOPATIE

Pre stanovenie incidence, morbidity a mortality v dôsledku HIE mierneho stupňa ako aj pre ciele a presné poskytovanie starostlivosti je nevyhnutné, aby bola stanovená definícia miernej HIE. V súčasnosti neexistuje jednoznačný konsenzus o jej presnej definícii v prvých 6 hodinách po narodení. Mierna HIE u novorodencov je definovaná nízkym pH pupočníkovej krvi

a nežiaducou perinatálnou príhodou, ktorá vyvolá do 6 hodín od narodenia prejavy spĺňajúce jedno alebo viac kritérií na určenie štádia HIE podľa skóre Sarnatových alebo hodnotením podľa skóre Thompsona (tab. 1) a nemá známky strednej až ťažkej HIE [1, 35, 37]. V štúdiu PRIME (prospective research in infants with mild encephalopathy) bola mierna HIE definovaná podľa NICHD pre dôkaz hypoxie-ischemie počas perinatálneho obdobia, t. j. prítomnosťou akejkoľvek (≥ 1) abnormality v ktorejkoľvek zo šiestich kategórií (ale menej ako tri) modifikovaného skóre podľa Sarnatových (tab. 2) [17, 32]. Aktuálne prebiehajúca štúdia TIME (therapeutic hypothermia for infants with mild encephalopathy) identifikuje známky miernej encefalopatie pomocou šiestich kategórií modifikovaného skóre podľa Sarnatových. Vhodní jedinci musia vykazovať aspoň dva (ale nie viac ako dva) abnormálne príznaky miernej, stredne ťažkej alebo ťažkej encefalopatie v šiestich testovaných kategóriách: 1. úroveň vedomia, 2. spontánna aktivita, 3. držanie tela, 4. tonus, 5. primitívne neonatálne reflexy – sanie a Morov reflex a 6. autonómny nervový systém [38].

INCIDENCIA MIERNEJ HIE

Hodnotenie incidence miernej HIE z klinických pozorovacích štúdií, národných registrov alebo údajov z prieskumov je náročné, pretože presné počty novorodencov, ktorí boli hodnotení neurologickým vyšetrením po asfyxii alebo potrebe resuscitácie pri narodení, nie sú dostupné. Práca Lee et al. udáva, že zo 125 miliónov pôrodov v roku 2010 bola u 1,15 milióna novorodencov diagnostikovaná encefalopatia po udalostiach súvisiacich s pôrodom alebo po perinatálnej respiračnej depresii; z toho 38,2 % malo miernu, 38,0 % stredne závažnú a 23,7 % závažnú encefalopatiu [21]. Systematický prehľad pozorovacích štúdií, ktorý vykonal Saw et al., bol zameraný na súčasnú prax terapeutickú hypotermie v liečbe miernej HIE. Cieľom bolo odhadnúť výskyt miernej formy hypoxicko-ischemickej encefalopatie u novorodencov, ktorí podstúpili terapeutickú hypotermiu, a jej krátkodobé a dlhodobé následky. Z 3590 citácií bolo zahrnutých 13.

Tab. 1. Thompsonovo skóre [37]

Body	0	1	2	3
Vedomie	normálne	fixovaný pohľad, široko otvorené oči, iritovanosť	letargia	kóma
Fontanela	normálna	plná, nie napätá	napätá	–
Respirácia	normálna	hyperventilácia	krátkodobé apnoe	UPV
Krčie	–	< 3/deň	≥ 3 /deň	–
Tonus	normálny	zvýšený	znížený	atónia
Postura	normálna	ľahká distálna flexia a / alebo fisting – zaťaté päste, bicyklovanie	silná distálna flexia	decerebrácia
Reflexy: úchop	normálny	slabý	chýba	–
Reflexy: Morov	normálny	čiastočný	chýba	–
Reflexy: sanie	normálne	slabé	chýba	–

Metaanalýza zistila, že z novorodencov, ktorí podstúpili terapeutickú hypotermiu, malo 22 % len miernu HIE [33]. Podľa údajov z kalifornského registra (2010 – 2012) z 829 novorodencov s HIE bolo 237 (28,5 %) charakterizovaných ako mierna HIE [20].

KLINICKÝ OBRAZ MIERNEJ HIE

Počas prvých dní môžu byť svalový tonus a hlboké šlachové reflexy zvýšené, môžu byť pozorované prechodné abnormality správania, ako sú problémy s kŕmením, podráždenosť, nadmerný plač alebo ospalosť. Do 3 až 4 dní sa neurologický nálež upraví. Malá retrospektívna štúdia Perretta et al. ukazuje, že u 64 % dojčiat s diagnostikovanou miernou HIE sa počas TH za menej ako 6 hodín vyvinula stredná HIE [29]. Počas prvých hodín života po narodení môžu byť symptómy HIE mierne a ťažko rozpoznateľné. V tomto čase môžu diagnózu maskovať ďalšie faktory; ako je sedácia matky alebo analgetiká / anestetiká.

NÁSLEDKY MIERNEJ HIE

Aj keď je riziko úmrtnosti u miernej HIE v porovnaní s pacientami so stredne ťažkou alebo ťažkou HIE nižšie,

existujú dôkazy o následných kognitívnych a motorických poruchách. Štúdia DuPonta et al. ukazuje, že 20 % novorodencov s perinatálnou asfyxiou a neurologickým nálezhom miernej encefalopatie, malo abnormálne krátkodobé následky vrátane poruchy príjmu potravy, abnormálneho MR nálezu, kŕčov, abnormálneho neurologického nálezu pri prepustení alebo smrti [7]. Metaanalýza štúdií so štandardizovaným hodnotením neurologického vývoja u detí vo veku 18 mesiacov alebo starších naznačila, že 25 % novorodencov s „miernou“ HIE v prvých 6 hodinách života malo nepriaznivý výsledok v 18. – 24. mesiaci života [4]. Zistenia z analýzy súhrnných údajov zo štyroch prospektívnych kohortových štúdií naznačujú, že vo veku 2 rokov môže byť kognitívne skóre detí s anamnézou miernej HIE nižšie ako skóre súčasnej kontrolnej skupiny a nemusia sa významne líšiť od skóre tých, ktorí prežili stredne závažnú HIE a boli liečení terapeutickou hypotermiou [9]. Murray et al. publikovali prácu, v ktorej analyzovali donosených novorodencov s HIE, u ktorých bol monitorovaný kontinuálny EEG záznam. Kognitívny a motorický výsledok bol hodnotený po 5 rokoch. Dojčatá s miernou HIE pri narodení mali po 5 rokoch výrazne nižšie IQ v plnom rozsahu, verbálne IQ a výkonnostné IQ zhodné s porovnávacou skupinou ($p = 0,001$, $0,001$ a $0,004$, v tomto poradí). Medzi dojčatami s miernou a strednou HIE nebol pozorovaný žiadny rozdiel v kognitívnych meraniach. Intaktné prežívanie po 5 rokoch sa

Tab. 2. Modifikované skóre podľa Sarnatových [32]

	Závažnosť	normál	mierna HIE	stredná HIE	závažná HIE
	Body	0	1	2	3
1.	Stav vedomia	aktívne, odpovedá na externé stimuly	hyperaktivita, uprený pohľad, nervozita, prenikavý plač, prehnane reaguje na minimálne podnety, nie je možno upokojiť	letargia	stupor / kóma
2.	Spontánna aktivita	po prebudení mení polohu	normálna alebo znížená	znížená	žiadna
3.	Postúra	v kľude prevažne flexia	ľahká flexia distálnych kĺbov (prsty, zápästia zvyčajne)	výrazná flexia distálnych kĺbov, úplná extenzia	decerebrácia
4.	Tonus	silný flexorový tonus na všetkých končatinách + silná flexia bedrového kĺbu	normálny alebo mierne zvýšený periférny tonus	hypotónia (fokálna alebo celková) alebo hypertónia	ochabnutosť / rigidita
5.	Primitívne reflexy: sanie	silné	slabé	slabé alebo nekoordinované	chýba
	Primitívne reflexy: Morov	kompletný	čiastočná odpoveď, nízky prah	inkompletný	chýba
6.	Autonómny systém: pupily	v tme: 2,5 – 4,5 mm na svetle: 1,5 – 2,5 mm	dilatované	konstrikcia	deviácia / dilatované / nereagujúce na svetlo
	Autonómny systém: pulzy	100 – 160/min	tachykardia (> 160/min)	bradykardia (< 100/min)	variabilná frekvencia
	Autonómny systém: dýchanie	pravidelné	hyperventilácia (> 60/min)	periodické	apnoe alebo potreba ventilácie
	Trvanie		do 24 h	do 7 – 14 dní	hodiny až týždne

líšilo podľa stupňa HIE a EEG nálezu počas prvých 6 hodín po narodení – 75 % pri miernych, 46 % pri stredne závažných, 43 % pri závažných abnormalitách a 0 % pri neaktívnom EEG v porovnaní s 97 % v porovnávacej skupine. Výsledok štúdie preukázal, že novorodenci s mierou HIE, hodnotení klinicky alebo včasným EEG, majú vyššiu mieru postihnutia ako ich rovesníci a majú kognitívne výsledky podobné ako deti so stredne ťažkou HIE v nechladenej kohorte [28]. Výsledky multicentrickej medzinárodnej pozorovacej kohortovej štúdie PRIME, ktorá skúmala novorodencov s mierou HIE, preukázali, že 52 % novorodencov malo nepriaznivé krátkodobé výsledky definované abnormálnou amplitúdou EEG, abnormálnym MR obrazom mozgu pred 30. dňom života a/alebo abnormálnym neurologickým nálezom [15]. U novorodencov zapojených do štúdie PRIME boli vo veku 18 – 22 mesiacov hodnotené výsledky neurovývoja. V kohorte s neliečenou mierou formou HIE sa vo veku 18 – 22 mesiacov postihnutie vyskytlo u 16 % dojčiat. Z nich 40 % malo Bayleyovej škálu v oblasti kognície, motoriky alebo jazyka menej ako 85 [16].

AKÝ TEST NA DIAGNOSTIKU?

Pri diagnostike HIE sú to práve klinické príznaky, ktoré pomáhajú určiť stupeň encefalopatie. Rýchle posúdenie v prvých 6 hodinách života je nevyhnutné na určenie spôsobu liečby. Modifikované skóre Sarnatových ako aj Thompsonovo skóre na hodnotenie neurologického stavu dieťaťa sú veľmi užitočné pri kategorizácii závažnosti neurologickej dysfunkcie do 3 štádií HIE: mierna (I), stredná (II) a závažná (III). Sarnatov skóre je nástrojom na kvalifikáciu novorodencov pre liečbu TH [18], zatiaľ čo Thompsonovo skóre je používané ako doplnok k skóre Sarnatových na potvrdenie klasifikácie HIE alebo ako kvalifikačný faktor pre TH [27, 40]. K metódam používaným na určenie potenciálnej potreby hypotermie patrí aj elektroencefalografia (EEG), amplitúdová integrovaná EEG (aEEG) a ultrasonografia mozgu.

POZNÁME BIOMARKERY?

Na diagnostiku HIE neexistuje žiadny test a ani včasný biomarker, ktorý by bol „zlatým štandardom“. Biomarkery sú nástrojom, ktorý môže pomôcť selektívne identifikovať novorodencov s acidémiou a/alebo mierou HIE a poškodením mozgu, ktorí môžu mať nepriaznivé dlhodobé následky a mohli by mať prospech z včasných neuroprotektívnych intervencií. Biomarkery sú molekuly, ktoré sú uvoľnené do krvi po poškodení mozgu a ktoré môžu pomôcť predpovedať miesto, stupeň a čas poškodenia. Väčšina biomarkerov sú štrukturálne proteíny neurónov a axónov. Traumatické udalosti, ktoré ohrozujú integritu neurónov, môžu spustiť ich uvoľnenie do intersticiálnej tekutiny, cerebrospinálneho moku a krvi. Uskutočňuje sa rozsiahly výskum biomarkerov ako nádejného nástroja pri lôžku pre lekárov pracujúcich s novorodencami so stredne ťažkou a ťažkou HIE, na posúdenie závažnosti, času, typu poranenia mozgu a korelácie ich koncentrácie v sére s dlhodobými následkami [12]. Ku skúmaným markerom patria inflamačné proteíny (interleukíny IL-6, IL-16, IL-8, IL-10, TNF- α), neurošpecifické proteíny (gliálny fibrilárny kyslý proteín, GFAP; ubiquitín karboxy-terminálna hydroláza L1, UCHL1; neurónovo špecifická enoláza, Tau proteín, activin A, S100B – proteín B viažuci kalcium, neurotrofické faktory odvodené od mozgu BDNF), metabolity (laktát, alanin, sukcinát, glycerol, ketóny), miRNA – microRNA (miR-374a, miR-181b) (tab. 3). Významnú úlohu v ich interpretácii zohráva čas. Práca Gaulee et al. sa zamerala na stanovenie koncentrácií štyroch neuroproteínových biomarkerov (GFAP, UCHL1, NFL – neurofilamentový ľahký reťazec, Tau) a 68 miRNA u novorodencov s nízkym pH pupočníkovej krvi a / alebo mierou HIE. Pacienti s nízkym pH pupočníkovej krvi a skupiny so stredne ťažkou HIE mali zvýšené koncentrácie GFAP, NFL a Tau v porovnaní s kontrolnou skupinou ($p < 0,05$; $p < 0,001$). Koncentrácie NFL pri miernej HIE boli vyššie ako v kontrolnej skupine ($p < 0,05$), ale nižšie ako pri stredne ťažkej až ťažkej HIE ($p < 0,001$). GFAP je intermediárne vlákno

Tab. 3. Biomarkery [5, 12, 22]

Biomarkery		Detekcia
inflamačné proteíny	interleukíny IL-6, IL-16, IL-8, IL-10, TNF- α	pupočníková krv, plazma
neurošpecifické proteíny	GFAP (gliálny fibrilárny kyslý proteín)	plazma, likvor
	UCHL1 (ubiquitín karboxy-terminálna hydroláza L1)	plazma
	neurónovo špecifická enoláza	plazma, likvor
	Tau proteín	plazma
	activin A	
	S100B (proteín B viažuci kalcium)	pupočníková krv, plazma, moč, sliny, likvor
	BDNF (neurotrofické faktory odvodené od mozgu)	plazma
metabolity	laktát, alanin, sukcinát, glycerol, ketóny	plazma
miRNA – microRNA (miR-374a, miR-181b)		pupočníková krv, plazma

cytoskeletu špecifické pre astrocyty zapojené do regenerácie a gliózy po poranení mozgu [5]. Koncentrácie GFAP sú vyššie u novorodencov so stredne ťažkou HIE v porovnaní s novorodencami s miernou HIE do 0 – 6 hodín po narodení a sú prediktívne pre výsledky motorického vývoja. Použitie kombinácie biomarkerov na vylúčenie vyselektovanie miernej HIE, potvrdenie strednej alebo ťažkej HIE a indikovanie začatia liečby hypotermiou je možné [22]. Bohužiaľ testy pre väčšinu biomarkerov nie sú bežne dostupné a štúdie hodnotiace biomarkery poškodenia mozgu odhalili, že neexistuje jediný v súčasnosti používaný biomarker. V súčasnosti sa žiadny z navrhovaných biomarkerov nepotvrdil ako lepší na identifikáciu novorodencov, u ktorých je pravdepodobné, že budú mať prospech z neuroprotektívnej liečby než klinické hodnotenie HIE. Pribúdajú nové dôkazy o biomarkeroch na identifikáciu miernej HIE, avšak potrebný je ďalší výskum. Paradoxom je, že aj tie najslubnejšie markery vykazujú prediktívne hodnoty v čase > 6 hodín od narodenia, čím môže byť optimálny terapeutický zásah omeškaný.

JE UŽITOČNÉ MR VYŠETRENIE?

Takmer dve tretiny novorodencov s miernou HIE majú patologický nález na mozgu v MR obraze získanom v ranom novorodeneckom období. Retrospektívna kohortová štúdia Li et al. zahŕňala novorodencov s miernou HIE. MR nálezy mozgu novorodencov boli hodnotené pomocou overeného klasifikačného systému. Závažnosť a čas poškodenia mozgu (t. j. akútne, subakútne, chronické) sa hodnotili na podskupine MR vyšetrení, ktoré boli vykonané vo veku 8 dní alebo skôr. Zo 142 novorodencov s miernou HIE malo 61 % patologický MR nález v mediáne veku 5 dní (IQR 4 – 6). Medzi 125 (88 %) novorodencami, u ktorých bolo realizované MR mozgu pred ≤ 8 dňom, bolo častejšie mierne poškodenie (44 %) než stredne ťažké (11 %) alebo ťažké (4 %) poškodenie. Subakútne poškodenie mozgu bolo pozorované u 37 % novorodencov s miernou HIE [23]. Skórovacie systémy zobrazovania magnetickou rezonanciou (MR) boli overené pri stredne ťažkej / ťažkej HIE. Novorodenci s miernou HIE môžu mať rôzne typy poškodenia. Na ich detekciu sú využívané rôzne skórovacie systémy (napr. Barkovich, NICHD NRN, Weeke). Práca Machie et al. porovnávala schopnosť troch MR skórovacích systémov detegovať abnormality u novorodencov s miernou HIE. Výsledky práce preukázali, že jemné poškodenie v dôsledku miernej HIE bolo zistené s najvyššou frekvenciou pomocou Weekeho skóre. Všetky tri skórovacie systémy vykazovali vynikajúcu spoľahlivosť. Tieto zistenia naznačujú, že deti s miernou HIE a jemnými abnormalitami na MR môžu mať prospech z podrobných hodnotení skórovacími systémami, čo je dôležité pre štúdie, ktoré skúmajú prínos hypotermie pri miernej HIE [25].

JE PRI MIERNEJ HIE VHDNÁ LIEČBA TH?

Novorodenci s miernou HIE neboli zahrnutí do neuroprotektívnych intervenčných štúdií, pretože na základe skorých údajov mali títo novorodenci veľmi dobrú prognózu. Nedávne štúdie však spochybnili vynechanie neuroprotektívnych intervencií u novorodencov s miernou HIE, pretože sú rovnako ohrození rozvojom neurovývinových porúch, no účinná liečba u nich doteraz nebola stanovená. Stúpajú počty novorodencov s miernou HIE, ktorí podstúpili hypotermiu. Vzhľadom na zníženú závažnosť poškodenia u novorodencov s miernou HIE nepotrebujú všetci novorodenci neuroprotektívny zásah. V súčasnosti však nemáme spoľahlivú metódu, ako odlíšiť pacientov s vysokým rizikom dlhodobého poškodenia. V prospektívnej štúdii PRIME malo vo veku 18 – 22 mesiacov 16 % novorodencov s miernou HIE, ktorí neboli liečení TH, neurovývojové poruchy [30]. Z údajov americkej perinatálnej databázy, publikovaných Kracerom a Massarom et al., vyplýva, že 50 – 75 % novorodencov s miernou HIE bolo liečených hypotermiou [20, 26]. Gagne-Loranger et al. prezentovali súbor 215 novorodencov odoslaných na prípadné chladenie. Z nich 60 % podstúpilo terapeutické chladenie. Väčšina (85 %) novorodencov, ktorí nepodstúpili TH s dostupným MR nálezom mala počiatočnú miernu encefalopatiu. U 40 % z nich sa vyvinulo poškodenie mozgu, 12 % novorodencov, ktorí podstúpili TH malo počiatočnú miernu formu HIE. Z nich len u 31 % došlo k rozvoju poškodenia mozgu v neskoršom veku [10].

Singl et al. realizovali výskum, ktorého cieľom bolo zistiť globálny odborný názor na použitie (TH) v liečbe novorodencov s miernou HIE. Celkovo bolo získaných 484 odpovedí z 35 krajín, ktoré boli kategorizované ako krajiny s nízkym / stredným príjmom (43 %, LMIC) alebo s vysokým príjmom (57 %, HIC). Zo všetkých respondentov by 53 % poskytlo TH pri miernej HIE na základe jednotlivých prípadov a iba 25 % by nikdy nechladilo. Lekári z LMIC s väčšou pravdepodobnosťou bežne ponúkajú TH pri miernej HIE (25 % vs. HIC 16 %, $p < 0,05$). Majú jednotný protokol na poskytovanie TH (50 % vs. HIC 26 %, $p < 0,05$), používajú doplnkové nástroje, napr. aEEG (49 % vs. HIC 32 %, $p < 0,001$), vykonávajú MR po TH (48 % vs. HIC 40 %, $p < 0,05$). Neurologické vyšetrenia ako nástroj na klasifikáciu závažnosti HIE využívajú s nízkou pravdepodobnosťou (80 % vs. HIC 95 %, $p < 0,001$). Väčšina respondentov (91 %) by podporila randomizovanú kontrolovanú štúdiu, ktorá by bola dostatočne veľká na to, aby preskúmala výsledky neurovývoja miernej HIE liečenej TH [36].

Metaanalýza 13 observačných štúdií, najmä retrospektívnych (2783 novorodencov), uvádza, že 22 % (95% CI 16 – 27 %; rozsah 9 – 54 %) novorodencov, ktorí podstúpili TH, malo miernu HIE [33]. Očakávané sú výsledky štúdie TIME. Cieľom tejto randomizovanej kontrolovanej štúdie je vyhodnotenie vplyvu terapeutickej

hypotermie na psychomotorický vývin u novorodencov vo veku menej ako 6 hodín narodených v termíne s miernou HIE. Výsledok neurovývoja sa bude hodnotiť vo veku 12 – 14 mesiacov. Do štúdie bude zaradených 68 novorodencov randomizovaných na terapeutickú hypotermiu alebo normotermiu v piatich centrách v Kalifornii [38]. Napriek bezpečnosti má terapeutická hypotermia aj nežiaduce účinky, môže vyvolať významnú triašku a chladový stres, čo vedie k podávaniu sedatív, ktoré môžu mať neurotoxické účinky, a tak môžu ohroziť prínos liečby. Okrem toho je TH spojená s oneskoreným orálnym kŕmením a zavedením dojčenia, odlúčením od rodičov a zvýšeným používaním invazívnej liečby, ako sú centrálné vstupy, inotropná liečba, antibiotiká a podpora dýchania. Chladenie všetkých novorodencov s miernou HIE môže predĺžiť ich pobyt v nemocnici bez toho, aby to malo univerzálny prínos. V systematickom prehľade pozorovacích štúdií, ktorý vykonali Saw et al., päť štúdií poskytlo informácie o nežiaducich účinkoch terapeutickej hypotermie pri miernej HIE. Hlásené nežiaduce účinky boli extrémna hypotermia, bradykardia, hypoglykémia, sepsa, nekroza kože, pľúcna hypertenzia a systémová hypotenzia [33]. V retrospektívnej štúdii, uskutočnenej v Kanade, mali novorodenci liečení hypotermiou dlhšiu dobu hospitalizácie na jednotkách intenzívnej starostlivosti a vyžadovali si dlhšie trvajúcu podporu dýchania (invazívnu a neinvazívnu), ale zároveň mali nižšiu pravdepodobnosť poškodenia mozgu hodnotenú pomocou MR vyšetrenia [11]. Na identifikáciu novorodencov s miernou HIE, ktorí by mohli mať prospech z neuroprotektívnych intervencií, je potrebný účinný skríningový systém, aby sa predišlo nepotrebné liečbe. Vzhľadom na nedostatok dôkazov o výhodách a nežiaducich účinkoch sa liečba miernej formy HIE pomocou TH, mimo klinického skúšania, bežne neodporúča. Rodiny novorodencov s miernou HIE, ktorí podstúpia terapiu TH, si musia byť vedomé potenciálnych rizík a výhod skôr, ako sa pristúpi k chladeniu. Potrebné je vždy zvážiť možnosť iných príčin neonatálnej encefalopatie, najmä pokiaľ sa nepreukáže hypoxický a/alebo ischemický infarkt počas perinatálneho a/alebo intrapartálneho obdobia.

BUDÚCNOSŤ NEUROPROTEKCIE U NOVORODENCOV S MIERNOU HIE

Ideálna neuroprotektívna látka pre novorodencov s miernou HIE by mala poskytnúť neuroprotekcii s minimálnymi nepriaznivými účinkami. Nové neuroprotektívne stratégie, v súčasných klinických štúdiách zahŕňajúcich HIE, skúmajú neuroprotektívne zlúčeniny (erythropoetín, allopurinol, xenon, interferon-beta, topiramát, síran horečnatý, kanabinoidy, kmeňové bunky, konexínové hemikanálové mimetické peptidy, inzulínu podobný rastový faktor, ...) a sledujú ich mechanizmy účinku. Látky stimulujúce erythropoézu (ESA), konkrétne darbepoetín

(Darbe) vďaka svojmu predĺženému polčasu rozpadu, by mohli byť ideálnym prostriedkom na poskytnutie neuroprotektie tejto rizikovej, ale zdanlivo dobrej populácie. Erythropoetínový (Epo) receptor je exprimovaný vo vyvíjajúcom sa ľudskom mozgu a môže aktivovať bunkové mechanizmy, ktoré poskytujú neuroprotekcii (antiapoptotické, antioxidantné, a protizápalové vlastnosti); ako aj neuroregeneráciu (bunkové dozrievanie, neurovaskulárna remodelácia, revaskularizácia, neurogenéza, oligodendrogenéza) [6]. Epo aj Darbe podávané periférne môžu prechádzať cez hematoencefalickú bariéru prostredníctvom extracelulárnych ciest v množstvách, ktoré môžu poskytnúť neuroprotekcii [2]. Darbe sa zdá byť bezpečný u novorodencov s dôkazom perinatálnej asfyxie, ktorí majú strednú alebo závažnú NE, ale sú potrebné ďalšie štúdie u novorodencov s miernou HIE [3].

ZÁVER

Identifikácia novorodencov s miernou hypoxicko-ischemickou encefalopatiou je náročná. K vykonávaniu ďalších randomizovaných klinických štúdií je potrebná štandardizácia a definícia miernej hypoxickej ischemickej encefalopatie v prvých 6 hodinách života. Naďalej je potrebné hľadanie biomarkerov, ktoré by boli kvantifikovateľné, ľahko interpretovateľné, dostupné počas resuscitácie a stabilizácie, a ktoré by boli nápomocné pri určovaní závažnosti poškodenia ako aj prognózy pacientov s miernou HIE. Ostáva otázkou účinnosť, efektivita a bezpečnosť liečby TH u pacientov s miernou HIE. Sú potrebné ďalšie randomizované klinické štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti. Nevyhnutný je dlhodobý follow-up pacientov s miernou HIE.

LITERATÚRA

1. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, Kapellou O, Levene M, Marlow N, Porter E, Thoresen M, Whitelaw A, Brocklehurst P. TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009; 361(14): 1349–1358. doi: 10.1056/NEJMoa0900854. Erratum in: *N Engl J Med* 2010; 362(11): 1056. PMID: 19797281.
2. Banks WA, Jumble NL, Farrell CL, Niehoff ML, Heatherington AC. Passage of erythropoietic agents across the blood-brain barrier: a comparison of human and murine erythropoietin and the analog darbepoetin alfa. *Eur J Pharmacol* 2004; 505(1–3): 93–101. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.10.035. PMID: 15556141.
3. Baserga MC, Beachy JC, Roberts JK, Ward RM, DiGeronimo RJ, Walsh WF, Ohls RK, Anderson J, Mayock DE, Juul SE, Christensen RD, Loertscher MC, Stockmann C, Sherwin CM, Spigarelli MG, Yoder BA. Darbepoetin administration to neonates undergoing cooling for encephalopathy: a safety and pharmacokinetic trial. *Pediatr Res* 2015; 78(3): 315–22. doi: 10.1038/pr.2015.101. [Epub 2015 May 21]. PMID: 25996892; PMCID: PMC5564328.
4. Conway JM, Walsh BH, Boylan GB, Murray DM. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome: a systematic review. *Early Hum Dev* 2018; 120: 80–87. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.02.007. [Epub 2018 Feb 26]. PMID: 29496329.

5. Douglas-Escobar MV, Heaton SC, Bennett J, Young LJ, Glushakova O, Xu X, Barbeau DY, Rossignol C, Miller C, Old Crow AM, Hayes RL, Weiss MD. UCH-L1 and GFAP serum levels in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a single center pilot study. *Front Neurol* 2014; 5: 273. doi: 10.3389/fneur.2014.00273. PMID: 25566179; PMCID: PMC4271579.
6. DuPont TL, Baserga M, Lowe J, Zamora T, Beauman S, Ohls RK. Darbepoetin as a neuroprotective agent in mild neonatal encephalopathy: a randomized, placebo-controlled, feasibility trial. *J Perinatol* 2021; 41(6): 1339–1346. doi: 10.1038/s41372-021-01081-y. [Epub 2021 May 13]. PMID: 33986477; PMCID: PMC8238874.
7. DuPont TL, Chalak LF, Morriss MC, Burchfield PJ, Christie L, Sánchez PJ. Short-term outcomes of newborns with perinatal acidemia who are not eligible for systemic hypothermia therapy. *J Pediatr* 2013; 162(1): 35–41. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.06.042. [Epub 2012 Aug 4]. PMID: 22871488; PMCID: PMC3712522.
8. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome (2nd ed). Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2014; 123(4): 896–901. doi: 10.1097/01.AOG.0000445580.65983.d2. PMID: 24785633.
9. Finder M, Boylan GB, Twomey D, Ahearne C, Murray DM, Hallberg B. Two-year neurodevelopmental outcomes after mild hypoxic ischemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia. *JAMA Pediatr* 2020; 174(1): 48–55. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.4011. Erratum in: *JAMA Pediatr* 2020; 21. PMID: 31710357; PMCID: PMC6865301.
10. Gagne-Loranger M, Sheppard M, Ali N, Saint-Martin C, Wintermark P. Newborns referred for therapeutic hypothermia: association between initial degree of encephalopathy and severity of brain injury (what about the newborns with mild encephalopathy on admission?). *Am J Perinatol* 2016; 33(2): 195–202. doi: 10.1055/s-0035-1563712. [Epub 2015 Sep 9]. PMID: 26352683.
11. Goswami IR, Whyte H, Wintermark P, Mohammad K, Shivananda S, Louis D, Yoon EW, Shah PS; Canadian Neonatal Network Investigators. Characteristics and short-term outcomes of neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *J Perinatol* 2020; 40(2): 275–283. doi: 10.1038/s41372-019-0551-2. [Epub 2019 Nov 13]. PMID: 31723237.
12. Graham EM, Everett AD, Delpech JC, Northington FJ. Blood biomarkers for evaluation of perinatal encephalopathy: state of the art. *Curr Opin Pediatr* 2018; 30(2): 199–203. doi: 10.1097/MOP.0000000000000591. PMID: 29346139; PMCID: PMC5884146.
13. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S, Neri M, Bonaccorsi G, Greco F, Cocco I, Sorrentino F, D'Antonio F, Nappi L. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg* 2020; 120(2): 277–288. doi: 10.1007/s13760-020-01308-3. [Epub 2020 Feb 28]. PMID: 32112349.
14. Gurram Venkata SKR, Shah PS, Beltempo M, Yoon E, Wood S, Hicks M, Daboval T, Wong J, Wintermark P, Mohammad K; Canadian Neonatal Network Investigators. Outcomes of infants with hypoxic-ischemic encephalopathy during COVID-19 pandemic lockdown in Canada: a cohort study. *Childs Nerv Syst* 2022; 38(9): 1727–1734. doi: 10.1007/s00381-022-05575-8. [Epub 2022 Jun 8]. PMID: 35676388; PMCID: PMC9177131.
15. Chalak L, Latremouille S, Mir I, Sánchez PJ, Sant'Anna G. A review of the conundrum of mild hypoxic-ischemic encephalopathy: Current challenges and moving forward. *Early Hum Dev* 2018; 120: 88–94. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.02.008. [Epub 2018 Mar 3]. PMID: 29506900.
16. Chalak L. New horizons in mild hypoxic-ischemic encephalopathy: a standardized algorithm to move past conundrum of care. *Clinics in Perinatology* 2022; 49(1): 279–294. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.11.016>.
17. Chalak LF, Nguyen KA, Prempunpong C, Heyne R, Thayyil S, Shankaran S, Laptook AR, Rollins N, Pappas A, Koclas L, Shah B, Montaldo P, Techasaensiri B, Sánchez PJ, Sant'Anna G. Prospective research in infants with mild encephalopathy identified in the first six hours of life: neurodevelopmental outcomes at 18–22 months. *Pediatr Res* 2018; 84(6): 861–868. doi: 10.1038/s41390-018-0174-x. [Epub 2018 Sep 13]. PMID: 30250303; PMCID: PMC6445543.
18. Chansarn P, Torgalkar R, Wilson D, Fan CS, Widjaja E, Whyte H, Tam EWY, Lee KS. Correlation of thompson and modified sarnat scores in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol* 2021; 41(6): 1522–1523. doi: 10.1038/s41372-021-00987-x. [Epub 2021 Mar 1]. PMID: 33649434.
19. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(1): CD003311. doi: 10.1002/14651858.CD003311.pub3. PMID: 23440789; PMCID: PMC7003568.
20. Kracer B, Hintz SR, Van Meurs KP, Lee HC. Hypothermia therapy for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in the state of California. *J Pediatr* 2014; 165(2): 267–273. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.04.052. [Epub 2014 Jun 11]. PMID: 24929331; PMCID: PMC4111956.
21. Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, Vos T, Bahalim A, Darmstadt GL, Niermeyer S, Ellis M, Robertson NJ, Cousens S, Lawn JE. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res* 2013; 74(Suppl 1): 50–72. doi: 10.1038/pr.2013.206. PMID: 24366463; PMCID: PMC3873711.
22. Lee IC, Wong SH, Wang XA, Yu CS. Identifying early diagnostic biomarkers associated with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Diagnostics (Basel)* 11(5): 897. doi: 10.3390/diagnostics11050897. PMID: 34070031; PMCID: PMC8158091.
23. Li Y, Wisnowski JL, Chalak L, Mathur AM, McKinstry RC, Licona G, Mayock DE, Chang T, Van Meurs KP, Wu TW, Ahmad KA, Cornet MC, Rao R, Scheffler A, Wu YW. Mild hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE): timing and pattern of MRI brain injury. *Pediatr Res* 2022; 92(6): 1731–1736. doi: 10.1038/s41390-022-02026-7. [Epub 2022 Mar 30]. PMID: 35354930; PMCID: PMC9771796.
24. Lundgren C, Brudin L, Wanby AS, Blomberg M. Ante- and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31(12): 1595–1601. doi: 10.1080/14767058.2017.1321628. [Epub 2017 May 9]. PMID: 28486858.
25. Machie M, Weeke L, de Vries LS, Rollins N, Brown L, Chalak L. MRI score ability to detect abnormalities in mild hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2021; 116: 32–38. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.11.015. [Epub 2020 Nov 28]. PMID: 33412459; PMCID: PMC8087244.
26. Massaro AN, Murthy K, Zaniletti I, Cook N, DiGeronimo R, Dizon M, Hamrick SE, McKay VJ, Natarajan G, Rao R, Smith D, Telesco R, Wadhawan R, Asselin JM, Durand DJ, Evans JR, Dykes F, Reber KM, Padula MA, Pallotto EK, Short BL, Mathur AM. Short-term outcomes after perinatal hypoxic ischemic encephalopathy: a report from the Children's Hospitals Neonatal Consortium HIE Focus Group. *J Perinatol* 2015; 35(4): 290–296. doi: 10.1038/jp.2014.190. [Epub 2014 Nov 13]. PMID: 25393081.
27. Mrelashvili A, Russ JB, Ferriero DM, Wusthoff CJ. The Sarnat score for neonatal encephalopathy: looking back and moving forward. *Pediatr Res* 2020; 88(6): 824–825. doi: 10.1038/s41390-020-01143-5. [Epub 2020 Sep 11]. PMID: 32916680; PMCID: PMC7704551.
28. Murray DM, O'Connor CM, Ryan CA, Korotchikova I, Boylan GB. Early EEG grade and outcome at 5 years after mild neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2016; 138(4): e20160659. doi: 10.1542/peds.2016-0659. [Epub 2016 Sep 20]. PMID: 27650049.
29. Perretta L, Reed R, Ross G, Perlman J. Is there a role for therapeutic hypothermia administration in term infants with mild neonatal encephalopathy? *Journal of Perinatology* 2020; 40: 522–529. doi: 10.1038/s41372-019-0562-z.
30. Prempunpong C, Chalak LF, Garfinkle J, Shah B, Kalra V, Rollins N, Boyle R, Nguyen KA, Mir I, Pappas A, Montaldo P, Thayyil S, Sánchez PJ, Shankaran S, Laptook AR, Sant'Anna G. Prospective research on infants with mild encephalopathy: the PRIME study. *J Perinatol* 2018; 38(1): 80–85. doi: 10.1038/jp.2017.164. [Epub 2017 Nov 2]. PMID: 29095433; PMCID: PMC8592379.
31. Sabir H, Bonifacio SL, Gunn AJ, Thoresen M, Chalak LF. Newborn brain society guidelines and publications committee. Unanswered questions regarding therapeutic hypothermia for neonates with neonatal encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal*

- Med 2021; 26(5): 101257. doi: 10.1016/j.siny.2021.101257. [Epub 2021 Jun 12]. PMID: 34144931.
32. **Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Fajardo C, Leijser LM, Wusthoff C, Mohammad K.** Sarnat grading scale for neonatal encephalopathy after 45 years: an update proposal. *Pediatr Neurol* 2020; 113: 75–79. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.08.014. [Epub 2020 Aug 27]. PMID: 33069006.
 34. **Saw CL, Rakshasbhuvankar A, Rao S, Bulsara M, Patole S.** Current practice of therapeutic hypothermia for mild hypoxic ischemic encephalopathy. *J Child Neurol* 2019; 34(7): 402–409. doi: 10.1177/0883073819828625. [Epub 2019 Mar 22]. PMID: 30898007.
 35. **Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, Fanaroff AA, Poole WK, Wright LL, Higgins RD, Finer NN, Carlo WA, Duara S, Oh W, Cotten CM, Stevenson DK, Stoll BJ, Lemons JA, Guillet R, Jobe AH; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.** Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353(15): 1574–1584. doi: 10.1056/NEJMcps050929. PMID: 16221780.
 36. **Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, Poindexter BB, Schibler K, Bell EF, Heyne RJ, Pedroza C, Bara R, Van Meurs KP, Huitema CMP, Grisby C, Devaskar U, Ehrenkranz RA, Harmon HM, Chalak LF, DeMauro SB, Garg M, Hartley-McAndrew ME, Khan AM, Walsh MC, Ambalavanan N, Brumbaugh JE, Watterberg KL, Shepherd EG, Hamrick SEG, Barks J, Cotten CM, Kilbride HW, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.** Effect of depth and duration of cooling on death or disability at age 18 months among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318(1): 57–67. doi: 10.1001/jama.2017.7218. PMID: 28672318; PMCID: PMC5793705.
 37. **Singla M, Chalak L, Kumar K, Hayakawa M, Mehta S, Neoh SH, Kitsommart R, Yuan Y, Zhang H, Shah PS, Smyth J, Wandita S, Yeo KT, Lim G, Oei JL.** „Mild“ hypoxic-ischaemic encephalopathy and therapeutic hypothermia: a survey of clinical practice and opinion from 35 countries. *Neonatology* 2022; 119(6): 712–718. DOI: 10.1159/000526404. PMID: 36202069.
 38. **Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann M, van der Elst CW, Molten CD, et al.** The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* 1997; 86: 757–761.
 39. **TIME study: therapeutic hypothermia for infants with mild encephalopathy (TIME).** Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04176471>
 40. **Wang Q, Lv H, Lu L, Ren P, Li L.** Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: emerging therapeutic strategies based on pathophysiological phases of the injury. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32(21): 3685–3692. doi: 10.1080/14767058.2018.1468881. [Epub 2018 May 2]. PMID: 29681183.
 41. **Weeke LC, Vilan A, Toet MC, van Haastert IC, de Vries LS, Groenendaal F.** A comparison of the thompson encephalopathy score and amplitude-integrated electroencephalography in infants with perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia. *Neonatology* 2017; 112(1): 24–29. doi: 10.1159/000455819. [Epub 2017 Feb 17]. PMID: 28208138; PMCID: PMC5569711.
 42. **Yıldız EP, Ekici B, Tatlı B.** Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Rev Neurother* 2017; 17(5): 449–459. doi: 10.1080/14737175.2017.1259567. [Epub 2016 Nov 23]. PMID: 27830959

Konflikt záujmu: žiadny.

Došlo do redakcie: 28. 2. 2023

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Klaudia Demová PhD.
Neonatologická klinika
FNsP Nové Zámky
Slovenská 11 A
94034 Nové Zámky, SR
e-mail: klaudia.demova@nspnz.sk

Úskalia diagnostiky meningitídy u novorodencov

Maťašová K. Jr., Časnocha Lúčanová L., Zibolen M.

Neonatologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica, Martin

SÚHRN

Meningitída je v novorodeneckom veku relatívne častá a okrem akútnych komplikácií môže negatívne ovplyvniť ďalší vývin dieťaťa. Na zlepšenie prognózy a zníženie mortality i morbidity je nevyhnutná včasná diagnostika a adekvátna liečba. Stanovenie diagnózy je komplikované vzhľadom na nešpecifickú klinickú manifestáciu, nejednoznačnú interpretáciu zápalových parametrov, ako aj nálezov v likvore. Napriek tomu, že vyšetrenie likvoru je štandardom v diagnostike meningitídy, lumbálna punkcia často nie je vykonaná načas a interpretáciu výsledkov v likvore môžu ovplyvňovať rôzne činitele, napríklad gestačný vek dieťaťa, predchádzajúca antibiotická liečba, či arteficiálna prímies krvi v likvore. Ukazuje sa, že pozícia dieťaťa v sede pri lumbálnej punkcii zvyšuje úspešnosť výkonu a komfort dieťaťa a znižuje potrebu podania analgetík pred výkonom. V diagnostike meningitídy môže byť nápomocné aj ultrazvukové vyšetrenie mozgu. Kombinácia klinických prejavov, rizikových faktorov a výsledkov laboratórnych vyšetrení umožní vyčleniť skupinu vysokorizikových novorodencov s podozrením na meningitídu, u ktorých má byť lumbálna punkcia realizovaná. Diagnózu bakteriálnej meningitídy podporí zvýšená koncentrácia CRP a prokalcitonínu v likvore.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

meningitída, novorodenec, lumbálna punkcia, likvor, ultrazvuk

SUMMARY

Diagnostic dilemmas in neonatal meningitis

Meningitis is a relatively common disease in the neonatal period and in addition to acute complications it can have a negative impact on further neurodevelopment. Early diagnosis and adequate treatment are necessary to improve prognosis and reduce morbidity and mortality. Establishing the diagnosis is complicated due to non-specific clinical manifestation, ambiguous interpretation of inflammatory parameters, as well as findings in cerebrospinal fluid. Despite the fact that examination of cerebrospinal fluid is standard in the diagnosis of meningitis, lumbar puncture is often not performed on time and the interpretation of the results of cerebrospinal fluid analysis can be influenced by various factors, for example by gestational age, previous antibiotic treatment or artificial admixture of blood in the sample. The prone position of the baby during lumbar puncture increases the success of the procedure and the comfort of the child and reduces the need for administration of analgesics before the procedure. An ultrasound examination of the brain can be also helpful in the diagnosis of meningitis. The combination of clinical manifestations, risk factors and the results of laboratory tests will enable to form a group of high-risk newborns with suspected meningitis in whom a lumbar puncture should be performed. The diagnosis of bacterial meningitis will be supported by an increased concentration of CRP and procalcitonin in the cerebrospinal fluid.

KEYWORDS

meningitis, newborn, lumbar puncture, cerebrospinal fluid, ultrasound

Čes. Slov. Neonat. 2023; 29 (1) 42–50

ÚVOD

Novorodenci sú v porovnaní s ostatnými vekovými kategóriami najviac náchylní na infekcie a výskyt sepsy a meningitídy je najvyšší počas prvého mesiaca života. Hlavným patomechanizmom vzniku novorodeneckej meningitídy je primárna bakteriémia so sekundárnym rozšírením do centrálného nervového systému. Z tohto dôvodu sa zvyčajne meningitída prelína so sepsou. Výskyt meningitídy je v rozvinutých krajinách v porovnaní s rozvojovými krajinami nižší (0,3 vs. 0,8–6,1/1000 novorodencov), čo pravdepodobne súvisí s intrapartálnou antibio-

tickou profylaxiou, ktorá sa používa v rámci prevencie včasných infekcií zapríčinených streptokokmi skupiny B (GBS). Napriek tomu GBS stále predstavujú hlavnú príčinu včasnej sepsy aj meningitídy [4].

Meningitída u novorodencov môže spôsobiť množstvo závažných akútnych komplikácií a dlhodobých následkov (kŕče, stroky, intracerebrálne trombózy, krvácania, mozgové abscesy, narušený psychomotorický vývin) [4]. Včasná diagnostika meningitídy je preto nevyhnutná pre správnu liečbu, a tým zníženie mortality a možných komplikácií.

Zlatým štandardom diagnostiky meningitídy je detekcia mikroorganizmu v mozgovomiechovom moku.

Mnohokrát sa však mikroorganizmus nepodarí izolovať. Ďalším problémom u novorodencov býva správna interpretácia biochemického vyšetrenia likvoru, najmä u predčasne narodených detí. Problém predstavuje aj samotná realizácia lumbálnej punkcie. Indikácie na lumbálnu punkciu sa podľa viacerých štúdií líšia a lekári sú pri jej indikovaní často opatrní vzhľadom na možné komplikácie a nedostatočné praktické skúsenosti [2, 4].

Z uvedených dôvodov je diagnostika meningitídy náročná. Práve preto je predmetom mnohých výskumov pátranie po kritériách, ktoré by vyčlenili skupinu vysokorizikových novorodencov s podozrením na meningitídu, u ktorých by mala byť lumbálna punkcia realizovaná.

KEDY MYSLIEŤ NA DIAGNÓZU MENINGITÍDY

Klinické symptómy

Stanovenie diagnózy meningitídy predstavuje veľkú výzvu, pretože úvodné klinické príznaky sú často nešpecifické a sú rovnaké ako príznaky sepsy. Podozrenie na meningitídu je vyššie v prípade objavenia krčcov, nadmernej dráždivosti, termolability, napätia fontanely, poruchy vedomia, hypotónie a tremoru. Príznaky meningitídy sa môžu odlišovať aj vzhľadom na pôrodnú hmotnosť. U novorodencov s pôrodnou hmotnosťou do 2500 g sú klinické príznaky meningitídy nešpecifické a ide najmä o apnoe, žltacku a distenziu brucha s poruchou tolerancie enterálnej výživy. Nadmerná dráždivosť, krčce a napätá fontanela sa predominantne vyskytujú u novorodencov s vyššou pôrodnou hmotnosťou (nad 2500 g) [4].

Vyšetrenie krvi

Doposiaľ neexistujú žiadne krvné testy, ktorými by bolo možné odlíšiť meningitídu od sepsy. Laboratórne vyšetrenie krvi však môže byť nápomocné pri zvažovaní indikácie na lumbálnu punkciu. Problémom je aj samotná diagnostika sepsy, pretože laboratórne vyšetrenie krvi je najmä v prvých dňoch života nešpecifické.

Jedným z najčastejšie používaných markerov včasnej sepsy je **C-reaktívny proteín (CRP)**. Neprechádza cez placentu a jeho koncentrácia v krvi nie je ovplyvnená ani gestačným vekom. Je produkován hepatocytmi a jeho tvorbu stimulujú cytokíny (dôležitými stimulačnými cytokínmi sú najmä IL-6, IL-1 a TNF- α). Koncentrácia CRP sa začína zvyšovať 4 – 6 hodín od začatia infekcie a najvyššie hodnoty dosahuje po 24 – 48 hodinách. S ustupujúcim zápalom jeho hodnoty klesajú. Z dôvodu oneskoreného vzostupu sérovej koncentrácie CRP je jeho využitie v diagnostike včasnej sepsy obmedzené. Hodnoty CRP môžu byť ovplyvnené aj neinfekčnými príčinami ako mekóniová aspirácia, syndróm dychovej tiesne, perinatálna asfyxia a intraventrikulárne krvácanie, čo znižuje jeho špecifitu [2, 8].

Prokalcitonín ako reaktant akútnej fázy zápalu bol v posledných rokoch predmetom mnohých výskumov. Najväčším stimulom pre tvorbu prokalcitonínu je bakteriálny endotoxín (lipopolysacharid). Práve preto vírusové infekcie, lokálne infekcie a neinfekčné príčiny nevedú k zvýšenej produkcii prokalcitonínu v porovnaní s CRP. Z toho dôvodu sa prokalcitonín môže používať najmä pri odlíšení bakteriálnych a nebakteriálnych ochorení. Výhodou vyšetrovania prokalcitonínu v porovnaní s CRP je aj jeho skorý vzostup od začatia infekcie (do 4 hodín) a jeho rýchly pokles v rámci odpovede na adekvátnu liečbu [8].

Interpretácia hodnôt prokalcitonínu je však v prvých dňoch života náročná, literatúra doposiaľ nedisponuje jednoznačnými referenčnými hodnotami prokalcitonínu u novorodencov. Výsledky viacerých štúdií sa odlišujú. Mnohé práce sa zhodujú v tom, že u zdravých donosených novorodencov koncentrácia prokalcitonínu po narodení fyziologicky stúpa a najvyššie hodnoty dosahuje v 24 – 48 hodinách veku (maximálne hodnoty sa podľa rôznych autorov líšia, za najvyššiu fyziologickú hodnotu bola doposiaľ považovaná hodnota 20 $\mu\text{g/l}$). Následne koncentrácia klesá a normálne hodnoty (pod 0,5 $\mu\text{g/l}$) dosahuje do 72 hodín po narodení. Dynamika koncentrácie prokalcitonínu je odlišná u predčasne narodených novorodencov. Zistilo sa, že u detí s nižším gestačným vekom je vzostup koncentrácie prokalcitonínu pomalší, vyšší a s oneskoreným poklesom. Sledovaním dynamiky koncentrácie prokalcitonínu je však možné dosiahnuť výrazné skrátenie trvania antibiotickej liečby [21, 22].

Na základe doteraz známych údajov je možné konštatovať, že prokalcitonín by sa mohol využívať ako indikátor infekcie, najmä pri diagnostike sepsy vo včasnom novorodeneckom období a monitorovanie jeho koncentrácie sa zdá byť dôležitejšie v porovnaní s CRP. Doposiaľ však neboli realizované štúdie, ktoré by porovnávali koncentráciu prokalcitonínu u septických novorodencov bez meningitídy a s potvrdenou meningitídou [4, 8].

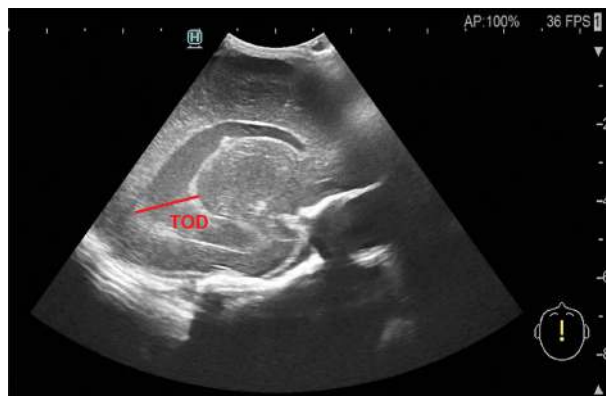
V súčasnosti sa do popredia v diagnostike neonatálnej sepsy dostáva vyšetrovanie **interleukínu-6 (IL-6)**. Ide o multifunkčný cytokín, ktorý sa podieľa na imunitnej odpovedi, reakcii akútnej fázy zápalu a hemopoéze. V rámci odpovede na infekciu IL-6 stimuluje produkciu IgM, IgG a IgA ako aj proliferáciu pomocných T-lymfocytov. Po vystavení bakteriálnym endotoxínom sa koncentrácia IL-6 zvyšuje skôr ako koncentrácia CRP. Pozitivita IL-6 v pučovníkovej krvi má pre včasnú sepsu senzitivitu až 87 – 100 %. Sérová koncentrácia IL-6 po začatí ATB liečby rýchlo klesá na normálne hodnoty. Vďaka vysokej senzitivite a negatívnej prediktívnej hodnote predstavuje IL-6 vhodný marker na diagnostiku novorodeneckej sepsy v kombinácii s vyšetrením CRP. Za hodnoty IL-6 svedčiacie pre sepsu je možné považovať koncentráciu nad 80 ng/l v prvý deň života, nad 40 ng/l v 2. – 7. deň života a koncentráciu nad 30 ng/l po 7 dňoch [18].

Počet leukocytov v krvnom obraze nemá v diagnostike neonatálnej meningitídy veľký význam. Doposiaľ nebola stanovená hodnota leukocytov, ktorá by predstavovala jednoznačnú indikáciu na realizáciu lumbálnej punkcie [4].

V klinickej praxi je lumbálna punkcia často realizovaná len u novorodencov s pozitívnou **hemokultúrou**. Je však známe, že negatívna hemokultúra diagnózu meningitídy nevylučuje (15 – 38 % novorodencov s potvrdenou meningitídou má negatívnu hemokultúru). Z toho dôvodu býva meningitída u novorodencov často poddiagnostikovaná [4, 13].

Sonografické vyšetrenie mozgu

Mimoriadny prínos v diagnostike meningitídy má sonografické vyšetrenie mozgu (USG). Výhodou vyšetrenia je možnosť jeho realizácie pri lôžku pacienta a nulová radiačná záťaž. USG mozgu umožňuje s vysokou pres-



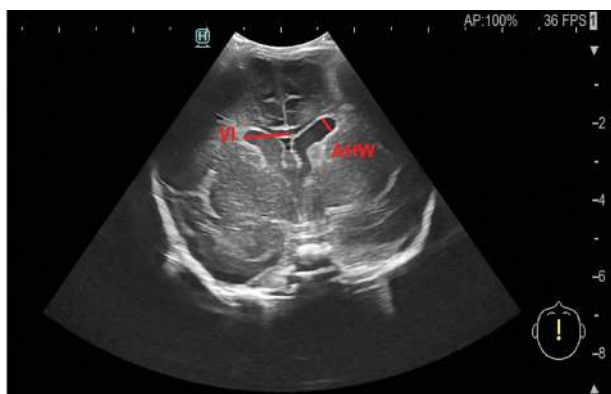
Obr. 3. Bočná komora v sagitálnom reze s hyperechogénnym lemom vyplnená hyperechogénnym nehomogénnym obsahom pri ventrikulitíde; červená značka znázorňuje TOD ako jeden z najčastejších hodnotených parametrov (archív Neonatologickej kliniky JLF UK a UNM)



Obr. 1. Hyperechogénna kontúra postranných komôr ako prejav ventrikulitídy v USG obraze (archív Neonatologickej kliniky JLF UK a UNM)



Obr. 4. Hyperechogénne sulci ako príznak meningitídy v USG obraze (archív Neonatologickej kliniky JLF UK a UNM)



Obr. 2. Nehomogénny hyperechogénný obsah vyplňajúci postranné komory s hyperechogénnym lemom (dominantne vľavo) pri ventrikulitíde. Červenými značkami sú znázornené najčastejšie hodnotené parametre VI a AHW (archív Neonatologickej kliniky JLF UK a UNM)



Obr. 5. Ventrikulomegalia (dilatované bočné komory a tretia komora) ako komplikácia akútnej ventrikulitídy (archív Neonatologickej kliniky JLF UK a UNM)

nosťou hodnotiť počiatočné známky ako aj komplikácie bakteriálnej meningitídy.

Známky meningitídy na USG vyplývajú z patogenézy ochorenia. Patofyziologicky bakteriémia vedie k rozšíreniu infekcie cez choroidálne plexy do mozgovomiechového moku a následne k ventrikulitíde. Ventrikulitídu je možné sonograficky identifikovať na základe zhrubnutia, nepravidelnosti a zvýšenej echogenity endymu (obr. 1). V USG obraze sa javí ako hyperechogénna kontúra komôr. Môže byť viditeľný aj echogénnejší nehomogénny patologický obsah v komore (obr. 2, 3). Hyperechogénne môžu byť taktiež periventrikulárne oblasti v dôsledku subependymálnej infiltrácie zápalovými bunkami. Zápal choroidálnych plexov je možné na USG vidieť na základe zvýšenej echogenity a nepravidelnosti. V klinickej praxi predstavujú ventrikulitída a zápal *plexus choroideus* nepriaznivý prognostický znak a sú spojené s vysokým rizikom opakovaných zápalov, pretože môžu slúžiť ako rezervoáre infekcie a obsahovať baktérie, aj keď likvor odobratý lumbálnou punkciou je už negatívny. Z tohto dôvodu sa odporúča, aby táto skupina pacientov bola dlhodobo sledovaná pre zvýšené riziko reinfekcie a rozvoj komplikácií [15].

Infekcia sa môže rozšíriť až na *pia mater* a arachnoidew vrátane ciev prechádzajúcich cez subarachnoidálny priestor. Zápalová odpoveď zahŕňa prienik fagocytových buniek a prozápalových cytokínov (IL-1, IL-6 a TNF- α) pre zvýšenú permeabilitu membrány a cievnej steny a následnú tvorbu a akumuláciu zápalového exsudátu medzi sulkami. V dôsledku toho je možné sonograficky vidieť hyperechogénne *sulci* už vo včasných fázach novorodeneckej meningitídy (obr. 4). Ide však o veľmi subjektívny nález a správne zhodnotenie závisí od skúseností vyšetrojúceho lekára [15].

V akútnej fáze môže ventrikulitída viesť k ventrikulomegálii v dôsledku zvýšenej tvorby a zníženej resorpcie likvoru (obr. 5). Druhou príčinou ventrikulomegálie v súvislosti s meningitídou môže byť tvorba sept a intraventrikulárnych cýst po 5 – 7 dňoch v rámci organizácie zápalu, čo môže spôsobiť obštrukciu odtoku likvoru a viesť k rozvoju obštrukčného hydrocefalu [15].

Šírku komôr je sonograficky možné odmerať veľmi jednoducho. V súčasnosti sa odporúča meranie šírky komôr v troch rozmeroch (obr. 2, 3). Najstaršie používané je hodnotenie Levenovho ventrikulárneho indexu (ventricular index, VI; v mm), ktorý predstavuje vzdialenosť od laterálnej steny bočnej komory po *falx cerebri* v koronárnom reze na úrovni 3. komory. V rovnakom zobrazení sa meria aj šírka predných rohov bočných komôr (anterior horn width, AHW; v mm). Tretím najčastejšie používaným rozmerom je hodnotenie talamo-okcipitálnej vzdialenosti (thalamo-occipital distance, TOD; v mm), ktorá sa meria od zadného okraja talamu po zadnú hranicu okcipitálneho rohu bočnej komory v pozdĺžnom reze [10].

Už v roku 1981 Levene publikoval prvé referenčné hodnoty šírky komôr na základe hodnotenia ventri-

kulárneho indexu. Odvtedy bolo realizovaných niekoľko štúdií, ktoré sa zaoberali stanovením referenčných hodnôt pre šírku bočných komôr aj v iných rozmeroch (najmä AHW a TOD) [11].

Nové práce ukazujú, že hodnoty VI sú o niečo vyššie v porovnaní s tými, ktoré publikoval Levene et al. Príčinou je pravdepodobne nižšia rozlišovacia schopnosť USG pred 40 rokmi. Väčšina prác sa však zhoduje v značnom zvyšovaní VI v súvislosti s narastajúcim gestačným vekom a hmotnosťou (v rozmedzí 8 – 18 mm). Tento vzostup je pravdepodobne spôsobený postupným nárastom pomeru hrúbky mozgového tkaniva k šírke komôr. Hoci sa výsledky niektorých štúdií líšia, väčšina prác sa zhoduje, že šírka AHW je s meniacim sa gestačným vekom takmer konštantná. Podľa viacerých štúdií by hodnota AHW nemala presiahnuť 3 mm [11, 16].

Literárne údaje týkajúce sa veľkosti okcipitálnych rohov sa odlišujú. S rastúcim gestačným vekom bol pozorovaný mierny nárast vzdialenosti TOD. Maximálna šírka TOD varíruje od 6 do 24,7 mm. Za jednoznačne patologickú hodnotu TOD sa odporúča považovať hodnotu nad 24 mm [6, 11].

Viaceré štúdie sa zaoberali aj možným vplyvom pohľadia, strany mozgovej hemisféry a typu pôrodu na šírku mozgových komôr. Pozorované však boli len minimálne rozdiely, ktoré v klinickej praxi nie sú relevantné [11].

V prípade zápalového postihnutia mozgového parenchýmu sa môžu uvedené zmeny prejaviť na USG zníženou alebo zvýšenou echogenitou v závislosti od typu postihnutia (difúzna encefalitída, fokálny zápal, krvácanie, ischémia, trombóza, tvorba abscesu, ...). Na upresnenie diagnostiky komplikácií meningitídy je potrebné doplnenie vyšetrenia mozgu magnetickou rezonanciou [15].

KEDY REALIZOVAŤ LUMBÁLNU PUNKCIU

Lumbálna punkcia (LP) býva v klinickej praxi často odložená. Najčastejšími dôvodmi je pomerne nízke riziko meningitídy v prvých 72 hodinách života, obava z možných rizík výkonu a kardiopulmonálna instabilita najmä u predčasne narodených detí [13]. Na druhej strane má včasná realizácia LP veľký význam pre správnu liečbu meningitídy a zlepšenie prognózy pacienta. Oneskorenie stanovenia diagnózy meningitídy alebo jej nediagnostikovanie sa spája s nesprávnym výberom antibiotík, nedostatočnou dávkou potrebnou na penetráciu do centrálného nervového systému alebo nedostatočnou dĺžkou antibiotickej liečby, čo býva spojené so zvýšenou mortalitou a neurologickými následkami.

Pozitíva kultivácie likvoru u asymptomatických novorodencov, u ktorých bola LP realizovaná v prvých dňoch života z dôvodu prítomnosti perinatálnych

rizikových faktorov pre infekciu, je extrémne nízka. Podobne incidencia meningitídy je nízka aj u nezrelých novorodencov s RDS. V súčasnosti sa v prípadoch včasnej sepsy, ktorej najčastejším vyvolávateľom je GBS alebo *Escherichia coli*, odporúča realizovať LP u novorodencov s pozitívnou hemokultúrou, u novorodencov s klinickými alebo laboratornými známkami sepsy a u novorodencov, u ktorých sa klinický stav nezlepšuje napriek začatej antibiotickej liečbe [1, 13].

V porovnaní so včasnou sepsou sa meningitída oveľa viac vyskytuje v prípade neskorkej sepsy (t. j. po 72 hodinách po narodení) a častejšie býva symptomatická. Riziko meningitídy narastá so zvyšujúcim sa postnatálnym vekom v súvislosti s dlhodobou potrebou intenzívnej starostlivosti, s potrebou invazívnych vstupov, prípadne v súvislosti so zavedenými VP shuntami. Asi tretina pacientov z tejto skupiny má v prípade potvrdennej meningitídy negatívnu hemokultúru. Práve preto sa odporúča realizovať LP u každého novorodenca s neskorou sepsou (schéma 1) [1, 13].

Súčasná odporúčania pre diagnostiku meningitídy zahŕňajú zváženie lumbálnej punkcie u všetkých novorodencov s horúčkou nad 38 °C [1].

Opakovanie LP počas liečby meningitídy

Opakovanie LP počas liečby meningitídy je diskutabilné. Niektorí autori odporúčajú zopakovať vyšetrenie likvoru v prípade pozitívnej kultivácie po 24 – 48 hodinách od začatia antibiotickej liečby s cieľom monitorovať jej účinnosť. Ďalšie práce ukazujú, že opätovné vyšetrenie

likvoru by malo byť zvážené, ak bol pri predchádzajúcom vyšetrení likvor kultivačne sterilný, ale klinický obraz a ďalšie laboratórne testy nejednoznačné. Americká pediatriká akadémia odporúča opakovať LP jedine v prípade, ak nedôjde k zlepšeniu klinického stavu po 24 – 72 hodinách od začatia antibiotickej liečby. Rutinné kontrolné vyšetrenie likvoru na konci liečby meningitídy sa neodporúča. Viacerými štúdiami bolo preukázané, že zastúpenie leukocytov, proteinorachia a glykorachia aj po vyliečení infekcie ešte nemusia byť normalizované, čo môže viesť k nesprávnemu vyhodnoteniu, predĺženiu antibiotickej liečby, opakovaným LP a predĺženiu hospitalizácie [13].

RIZIKÁ SPOJENÉ S LP

Obavy z možných komplikácií LP sú najčastejším dôvodom nerealizovania alebo odloženia tohto výkonu. S cieľom predísť komplikáciám je dôležité LP v prípade známych kontraindikácií odložiť. Podobne ako v prípade ostatných invazívnych výkonov je potrebné pred každou LP zvážiť, či benefity z jej realizácie prevyšujú možné riziká [1].

Experimentálne štúdie poukázali na možnú spojitosť medzi LP realizovanou počas bakteriémie a následným rozvojom meningitídy. Tento stav je vysvetľovaný iatrogénym zanesením baktérií z krvi do subarachnoidálneho priestoru počas mikrotraumy lumbálnou ihlou. V klinických prácach sa teoretické obavy z vyvolania

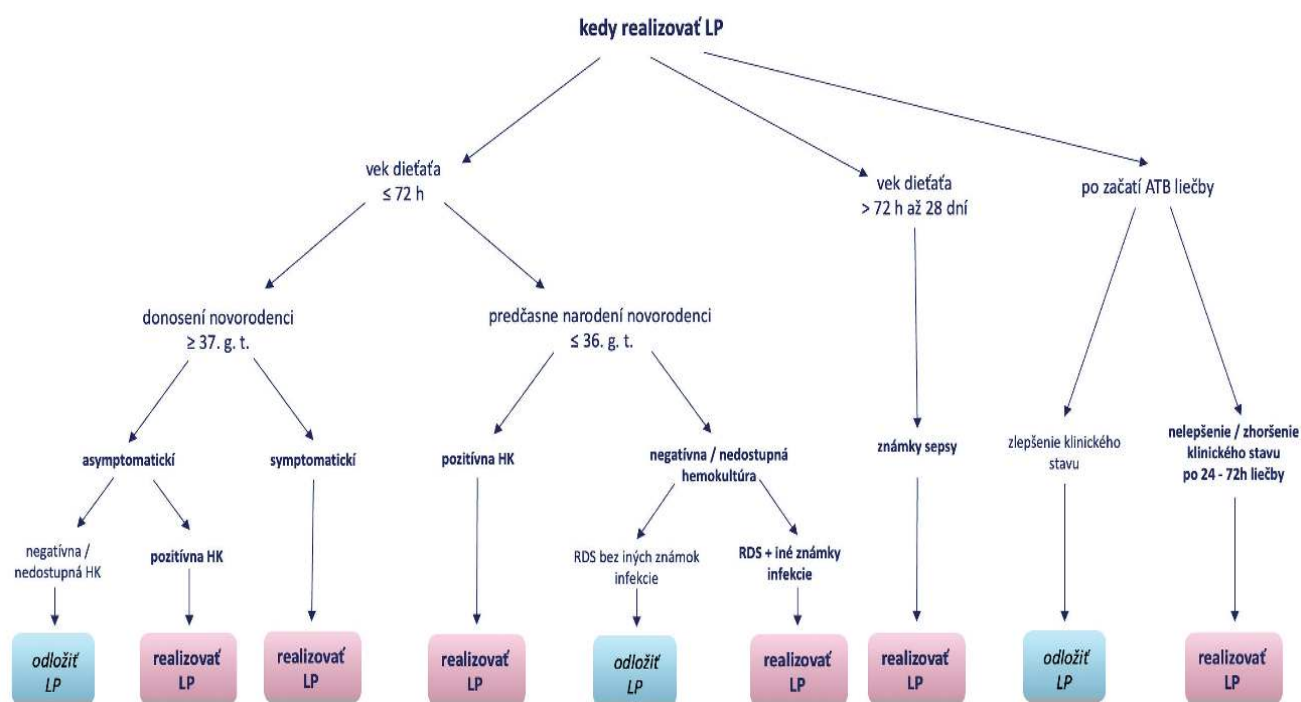


Schéma 1. Zhrnutie odporúčaní na realizáciu lumbálnej punkcie (LP) v rámci diagnostiky meningitídy (voľne podľa Greenberg a Herrera, 2018)

meningitídy nepotvrdili a odloženie LP z tohto dôvodu sa neodporúča. Hoci sú infekčné komplikácie zriedkavé, u predčasne narodených novorodencov boli popísané prípady vzniku epidurálneho abscesu a vertebrálnej osteomyelitídy v súvislosti s opakovanými LP. Práve preto sa tento výkon v teréne kožných infekcií neodporúča [1, 13].

Ďalšie riziko predstavujú krvácavé komplikácie, najmä u pacientov s koagulopatiou. Boli popísané prípady vzniku intramedulárneho a epidurálneho krvácania, hoci dáta sú u novorodencov limitované. Rizikom môže byť aj priame poranenie *conus medullaris*, hlavne u predčasne narodených novorodencov. Možnou komplikáciou je aj transtentoriálna a transforaminálna herniácia po LP v dôsledku zvýšeného intrakraniálneho tlaku. Tieto komplikácie sú však u novorodencov raritné vďaka zvýšenej poddajnosti lebky a otvorenej fontanele. LP môže byť spojená aj s neskorším vznikom spinálnych epidermoidných tumorov ako následku iatrogénnej implantácie epidermálnych fragmentov do spinálneho kanála. Prevenciou tejto komplikácie môže byť použitie tenkej ihly s mandrénom. U väčšiny novorodencov nastáva po LP aj únik likvoru do epidurálneho priestoru. V prípade rozsiahlej kolekcie môže dôjsť aj k obliterácii subarachnoidálneho priestoru, no vo väčšine prípadov dochádza k spontánnej resorpcii bez ďalších následkov [1, 13].



Obr. 6. Poloha novorodenca v ľahu na boku (lateral decubitus position) počas LP (archív Neonatologickej kliniky JLF UK a UNM)

Komplikáciou môže byť aj hypoxémia a zhoršenie klinického stavu počas výkonu, najmä u predčasne narodených novorodencov s RDS. Pokles saturácie zvyčajne vzniká v dôsledku nesprávnej polohy hlavy počas LP pri flekčnej polohe novorodenca v ľahu. Niektorí autori v súvislosti s touto komplikáciou odporúčajú preoxygénáciu, ale vo všeobecnosti sa tento postup neodporúča vzhľadom na nežiaduce účinky hyperoxémie u novorodencov. Bolo však preukázané, že novorodenci sú počas LP vitálne stabilnejší v polohe v sede [13, 14].

Vo všeobecnosti je LP považovaná za bezpečný výkon a jej bezpečnosť bola preukázaná aj u novorodencov s nízkym gestačným vekom alebo pôrodnou hmotnosťou [5].

KONTRAINDIKÁCIE LP

LP je možné realizovať len u klinicky stabilných novorodencov. V prípade nestabilného stavu by mala byť odložená, avšak oneskorenie LP nesmie ovplyvniť včasné začatie liečby. Odloženie LP je odporúčané aj v prípade kožných infekcií v blízkosti miesta vpichu s cieľom minimalizovať zanesenie infekcie do kosti, prípadne spinálneho kanála [13].

Ďalšiu kontraindikáciu LP pre riziko krvácajúcich komplikácií predstavujú koagulopatie [13]. LP je mož-



Obr. 7. Poloha v sede (prone position) počas LP (archív Neonatologickej kliniky JLF UK a UNM)

né vykonať v prípade, ak INR nepresahuje hodnotu 1,4 – 1,5. Za rizikový faktor je do určitej miery považovaná aj trombocytopenia, avšak v súčasnosti literatúra nedisponuje jednoznačnou hodnotou dolnej hranice počtu trombocytov, ktorá musí byť dosiahnutá na bezpečnú realizáciu LP. Viaceré odporúčania sa zhodujú, že v prípade závažnej trombocytopenie by malo byť zvážené podanie trombocytárneho koncentráту s cieľom dosiahnuť počet trombocytov nad $50 \times 10^9/l$. Pokiaľ však trombocytopenia nie je závažná (pod $50 \times 10^9/l$), realizácia LP je bezpečná a odloženie výkonu v tomto prípade nie je opodstatnené [1].

LP nesmie byť realizovaná ani v prípade intrakraniálnej hypertenzie [13].

MOŽNOSTI REALIZÁCIE LP

Doposiaľ sa LP u novorodencov podľa medzinárodných štandardov odporúčalo realizovať najmä vo flekčnej polohe novorodenca v ľahu na boku (lateral decubitus position) (obr. 6). Táto poloha sa však vzhľadom na anatomicke a fyziologické vlastnosti novorodencov spája s určitými negatívami. Novorodenci sa v tejto polohe necítia komfortne a je pomerne náročné ich v tejto pozícii udržať. Na ich udržanie je nutné vyvinúť väčší tlak, čo ešte viac zvyšuje pocit diskomfortu. Nadmerná flexia a nesprávna poloha hlavy môže viesť k nestabilite a zhoršeniu vitálnych funkcií a okrem toho stres dieťaťa má negatívny vplyv na dlhodobú prognózu. Často sa je nutné pre správne udržanie pozície použiť sedáciu, čo môže viesť k útlmu dýchania novorodenca a ďalšiemu zhoršeniu stavu [14].

Viaceré štúdie sa zaoberali hľadaním iných pozícií na realizáciu LP najmä u predčasne narodených novorodencov vyžadujúcich ventilačnú podporu. Ukázalo sa, že najväčší komfort pre dieťa predstavuje poloha v sede (prone position) (obr. 7). Dokonca bolo zistené, že táto poloha podporuje hlboký spánok u predčasne narodených novorodencov a má pozitívny vplyv na bolesť a zníženie stresu. Novorodenci sú v takejto pozícii pokojnejší, menej predráždení, vitálne stabilní a je jednoduchšie ich udržať. Vďaka tomu nie je nutné používať sedatíva, čím sa predíde možným nežiaducim účinkom. Ďalšou výhodou je, že lumbálna punkcia u novorodenca v sede nemusí byť realizovaná nalačno. V tejto polohe bola preukázaná aj vyššia úspešnosť lumbálnej punkcie [5, 14].

ANALGÉZA POČAS LP

Výskumy v neonatológii v posledných desaťročiach ukázali, že novorodenci pociťujú bolestivé stimuly s vyššou intenzitou v porovnaní so staršími deťmi alebo dospelými. Opakované bolestivé stimuly v ranom veku majú vplyv na neskoršie správanie a emocionálne prežívanie.

Napriek tomu sa na použitie analgézy pri bolestivých výkonoch u novorodencov často zabúda. LP je vo všeobecnosti považovaná za bolestivý výkon. Podľa odporúčania Americkej pediatrickej akadémie (AAP) by sa mala bolesť monitorovať pri každej LP s cieľom minimalizovať distress novorodenca. Dokonca bolo preukázané, že dostatočná analgéza zvyšuje úspešnosť LP [3, 12].

V klinickej praxi je za určitý spôsob analgézy u novorodencov počas bolestivých výkonov považované perorálne podávanie sacharózy, pretože minimalizuje plač a zlepšuje skóring bolesti. Napriek tomuto pozorovaniu niektoré práce ukazujú, že sacharóza nemá dostatočný vplyv na nociceptívne dráhy a preto nemá adekvátny analgetický účinok, pokiaľ nie je kombinovaná s inými druhmi analgézy [3].

AAP odporúča u detí nedostupujúcich LP vrátane novorodencov používať lokálnu anestézu. Jej použitie v klinickej praxi je však obmedzené z niekoľkých dôvodov. Jedným z nich sú obavy z absorpcie lokálneho anestetika do systémovej cirkulácie, čo by mohlo viesť k toxickým nežiaducim účinkom. Druhým dôvodom je obava z bolesti spôsobenej ihlou pri aplikácii lokálneho anestetika a ďalším dôvodom je strach z možnej deformity kože v dôsledku aplikácie lokálneho anestetika do podkožia a tým zamaskovania správneho miesta pre lumbálnu punkciu. Obavy zo zvýšenej náročnosti lumbálnej punkcie po aplikácii lokálneho anestetika sa však nepreukázali a za bezpečné je možné považovať lokálnu infiltráciu miesta LP 1% lidokainom v dávke do 4,5 mg/kg [12].

Ďalšou možnosťou je lokálna aplikácia lidokain-pri-lokain krému. Štúdia preukázala, že deti po lokálnej aplikácii tohto krému mali nižší vzostup akcie srdca ako markera bolesti počas zavádzania lumbálnej ihly [12].

Iné možnosti analgézy počas LP zahŕňajú použitie intravenózne analgosedácie. Práca publikovaná v roku 2016 poukázala na bezpečnosť a efektivitu intravenózneho podania jednej dávky fentanylu pred LP [9].

V súčasnosti sa dostáva do popredia používanie intranazálnych opioidov. Ide o veľmi účinný a neinvazívny spôsob analgézy, ktorý znižuje potrebu ďalších bolestivých procedúr, medzi ktoré patrí aj zaistenie intravenózneho vstupu. Ukazuje sa, že podanie fentanylu intranazálne môže predstavovať alternatívnu farmakoterapiu procedurálnej bolesti najmä u predčasne narodených novorodencov bez zaisteného intravenózneho vstupu. Najčastejšie používaná dávka pre jednorazové podanie je 1,5 µg/kg fentanylu intranazálne [7, 17].

VYŠETRENIE LIKVORU

Mikrobiologické vyšetrenie likvoru predstavuje zlatý štandard diagnostiky meningitídy. Často však býva oneskorené, s nízkou senzitivitou a špecifitou. Dôvodom môže byť kontaminácia alebo nezachytenie pôvodcu z dôvodu podania antibiotík pred lumbálnou punkciou,

prípadne v dôsledku peripartálnej antibiotickej profylaxie. V porovnaní s kultivačným vyšetrením sa zdá byť účinnejšie stanovenie patogénov metódou PCR (polymerase chain reaction). Toto vyšetrenie umožňuje stanoviť patogén s vyššou úspešnosťou aj po začatí antibiotickej liečby alebo v prípade negatívnej kultivácie. Zároveň umožňuje aj diagnostiku vírusovej etiológie meningitíd (multiplex PCR). PCR detekcia je však finančne náročná a ťažšie dostupná. Jej nevýhodou oproti kultivačnému vyšetreniu je nemožnosť testovania citlivosti na antibiotiká. Pre identifikáciu patogéna je možné použiť aj mikroskopické vyšetrenie likvoru [19, 20].

Problémom býva aj správna interpretácia **biochemického vyšetrenia likvoru** najmä u predčasne narodených detí. Za patomechanizmus je často považovaná fyziologicky vyššia permeabilita hematoencefalickej bariéry, čo vedie k vyššiemu zastúpeniu **bielkovín** [2]. Experimentálne práce ale ukazujú, že tesné spojenia v hematoencefalickej bariére sú dobre vyvinuté aj u predčasne narodených detí a proteíny sa z krvi do likvoru dostávajú aktívnym transportom transcelulárne. Za normálne hodnoty je možné považovať koncentráciu bielkovín v likvore $< 1,5$ g/l u predčasne narodených a $< 1,0$ g/l u donosených novorodencov. V literatúre sa uvádza, že proteinorachia môže byť významne ovplyvnená aj prítomnosťou malého množstva krvi a bilirubínu v likvore. Odhaduje sa, že už množstvo 1 erytrocytu/ml v likvore spôsobí eleváciu proteinorachie o 0,019 g/l [23].

Podľa niektorých autorov majú predčasne narodení novorodenci v likvore aj vyššie zastúpenie **glukózy**. V iných prácach tento rozdiel nebol pozorovaný a za normálnu koncentráciu glukózy sa považujú hodnoty v rozmedzí 1,7 – 2,0 mmol/l. Je však známe, že glykorachia nie je stabilným parametrom a koncentrácia glukózy v likvore môže byť ovplyvnená glykémiou [2, 20, 23].

Významné rozdiely vo vzťahu ku gestačnému veku neboli zistené ani v celkovom počte **leukocytov** v likvore. Výsledky veľkej štúdie zahŕňajúcej až 9111 novorodencov, ktoré boli publikované v roku 2018 považujú za hodnotu svedčiacu pre bakteriálnu meningitídu 21 leukocytov/ μ l so 79% senzitivitou a 81% špecificitou. Pozorovaný bol len zvýšený počet neutrofilov u predčasne narodených detí v porovnaní s donosenými [23].

Viacere práce sa zaoberali aj rozdielom hodnôt jednotlivých parametrov v závislosti od podania antibiotík pred lumbálnou punkciou. Autori jednej štúdie zistili, že proteinorachia bola významne vyššia u novorodencov, u ktorých boli antibiotiká podané pred realizáciou lumbálnej punkcie, pričom zastúpenie leukocytov a glukózy bolo v oboch skupinách rovnaké. Iná práca tento výsledok nepotvrdila [23].

U novorodencov s pozitívnou kultiváciou likvoru na GBS bola zistená vyššia koncentrácia leukocytov, proteínov a nižšia koncentrácia glukózy v porovnaní s novorodencami bez meningitídy [13].

Samotné parametre biochemického vyšetrenia likvoru nie sú dostatočne spoľahlivé na vylúčenie meningi-

tídy [23]. Predmetom mnohých výskumov je hľadanie markera, ktorý by vedel spresniť včasnú diagnostiku neonatálnej meningitídy.

Vela štúdií u detí a dospelých ukázalo, že na diagnostiku bakteriálnej meningitídy je prospešné stanovenie koncentrácie **CRP v likvore**. Podľa výsledkov viacerých štúdií má toto vyšetrenie pomerne vysokú senzitivitu aj špecifitu a umožňuje odlíšiť aj vírusovú a bakteriálnu infekciu. Koncentrácia CRP v likvore sa mení a zvyčajne je nižšia ako koncentrácia CRP v plazme. Závisí od množstva CRP, ktoré sa dostane do likvoru ultrafiltráciou krvi cez hematoencefalickú bariéru a od množstva, ktoré je vyprodukované zapálenými meningami. Dominantný patomechanizmus pravdepodobne predstavuje únik cez hematoencefalickú bariéru. Prospektívna štúdia z roku 2017 ukázala, že stanovenie koncentrácie CRP v likvore je možné využiť ako rýchlu a jednoduchú metódu aj pri diagnostike meningitídy u novorodencov. Autori danej práce si na potvrdenie bakteriálnej meningitídy zvolili hodnotu CRP v likvore 3,8 mg/l so senzitivitou 96 % a negatívnou prediktívnou hodnotou 91 %. Z uvedeného vyplýva, že vyšetrenie CRP v likvore má vysokú diagnostickú účinnosť a môže sa využiť ako súčasť diagnostiky novorodeneckej meningitídy, ak sú iné testy nejednoznačné [2].

Iné práce sa zaoberali stanovovaním koncentrácie **prokalcitonínu v likvore**. Už v roku 2001 boli zistené vyššie koncentrácie prokalcitonínu v mozgovomiechovom moku u detí s meningitídou. Reshi et al. v 2017 pozorovali významný rozdiel v koncentráciách prokalcitonínu v likvore u novorodencov bez meningitídy v porovnaní s novorodencami s potvrdenou bakteriálnou meningitídou. Práca publikovaná v roku 2020 ukazuje, že hodnota koncentrácie prokalcitonínu v likvore nad 0,2 μ g/l je lepším markerom na diagnostiku meningitídy ako stanovenie sérovej koncentrácie prokalcitonínu. Vysvetlením môže byť aj samotná produkcia prokalcitonínu v CNS. Niektorí autori dokonca uvádzajú, že výška koncentrácie prokalcitonínu v likvore odráža závažnosť infekcie a môže sa teda použiť aj pri manažmente dĺžky antibiotickej liečby [20].

V súčasnosti je však možné konštatovať, že bez ohľadu na biochémiu a celularitu likvoru je pre jednoznačné vylúčenie meningitídy v klinickej praxi potrebné odoslať likvor na kultivačné vyšetrenie a vírusovú molekulárnu diagnostiku [23].

ZÁVER

Meningitída sa u novorodencov vyskytuje často a môže viesť k mnohým závažným akútnym komplikáciám a dlhodobým následkom. Zlatým štandardom v diagnostike meningitídy je kultivačné vyšetrenie likvoru získaného LP. V klinickej praxi je však LP často odložená alebo nerealizovaná pre obavy z komplikácií alebo pre nedostatočné skúsenosti lekárov. Napriek možným

rizikám je LP považovaná za bezpečnú metódu a nie je spojená so zvýšením mortality. V súčasnosti je odporúčané realizovať LP u všetkých novorodencov s pozitívnou hemokultúrou, u novorodencov s klinickými alebo laboratórnymi známami sepsy a u novorodencov, u ktorých sa klinický stav nezlepšuje napriek začatej antibiotickej liečbe, a to bez ohľadu na gestačný vek. Nevyhnutné je, aby bol novorodenec v čase LP klinicky stabilný. Odloženie LP nesmie ovplyvniť včasné začatie ATB liečby. Opakovanie LP počas liečby je indikované jedine v prípade, ak nedochádza k zlepšeniu klinického stavu po 24 – 72 hodinách od začatia terapie. Rutinné opakovanie LP na konci liečby sa neodporúča. Bolo preukázané, že realizovanie LP v polohe novorodenca v sede je bezpečnejšie, efektívnejšie a komfortnejšie najmä pre predčasne narodených novorodencov a novorodencov s nízkou pôrodnou hmotnosťou. Keďže LP predstavuje bolestivý výkon, je nutné poskytnúť novorodencovi adekvátnu analgézu.

Včasná diagnostika je predpokladom skorého začatia liečby nevyhnutnej na zlepšenie mortality a morbiditu.

LITERATÚRA

1. Aleem S, Greenberg RG. When to include a lumbar puncture in the evaluation for neonatal sepsis. *Neoreviews* 2019; 20(3): e124–e134. doi: 10.1542/neo.20-3-e124.
2. Balasubramanin P, Bandiya P, Shinde R. Role of CSF-CRP as a diagnostic marker in neonatal meningitis. *Journal of Neonatology* 2018; 32(4): 112–117. doi: 10.1177/0973217919897647
3. Balay EE, Hendrickson MA, Harvey B, et al. Optimizing analgesic use during infant lumbar puncture in the emergency department. *Pediatr Qual Saf* 2020; 5(2): e292. doi: 10.1097/pq9.0000000000000292.
4. Bedetti L, Marrozzini L, Baraldi A, et al. Pitfalls in the diagnosis of meningitis in neonates and young infants: the role of lumbar puncture. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32(23): 4029–4035. doi: 10.1080/14767058.2018.1481031.
5. Bedetti L, Lugli L, Marrozzini L, et al. Safety and success of lumbar puncture in young infants: a prospective observational study. *Front Pediatr* 2021; 9: 692652. doi: 10.3389/fped.2021.692652.
6. Brouwer MJ, de Vries LS, Groenendaal F, et al. New reference values for the neonatal cerebral ventricles. *Radiology* 2012; 262(1): 224–233. doi: 10.1148/radiol.11110334.
7. Cheng C, Tabbara N, Cheng C, et al. Intranasal fentanyl for procedural analgesia in preterm infants. *Front Pain Res* 2022; 2: 815014. doi: 10.3389/fpain.2021.815014.
8. Erceylan M, Ataoğlu E, Büyükkayhan D, et al. Diagnostic value of serum procalcitonin and c-reactive protein levels in neonatal sepsis. *Haydarpasa Numune Med J* 2021; 61(4): 392–396. doi: 10.14744/hnhj.2019.74436
9. Fallah R, Habibian S, Noori-Shadkam M. Efficacy and safety of single low dose intravenous fentanyl in pain reduction of lumbar puncture in near term neonates by a randomized clinical trial. *Iran J Child Neurol* 2016; 10(2): 60–66.
10. Finnish Perinatology Society and the Paediatric Radiology Club. Guideline for the performance and reporting of neonatal and preterm brain ultrasound examination. 2016. Dostupné na: <https://sry.fi/app/uploads/sites/9/2020/04/Guideline-for-neonatal-head-us.pdf>
11. Goeral K, Schwarz H, Hammerl M, et al. Longitudinal reference values for cerebral ventricular size in preterm infants born at 23–27 weeks of gestation. *J Pediatr* 2021; 238: 110–117. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.06.065.
12. Goldman RD. Analgesia for lumbar puncture in infants and children. *Can Fam Physician* 2019; 65(3): 192–194.
13. Greenberg RG, Herrera TI. When to perform lumbar puncture in infants at risk for meningitis in the neonatal intensive care unit. In: Benitz WE, Smith PB. *Neonatology questions and controversies: infectious disease and pharmacology*. Philadelphia: Elsevier 2018; 97.
14. Guo W, Ma D, Qian M, et al. Lumbar Puncture in the prone position for low birth weight neonates. *BMC Pediatr* 2022; 22(1): 2. doi: 10.1186/s12887-021-03071-7.
15. Gupta N, Grover H, Bansal I, et al. Neonatal cranial sonography: ultrasound findings in neonatal meningitis: a pictorial review. *Quant Imaging Med Surg* 2017; 7(1): 123–131. doi: 10.21037/qims.2017.02.01.
16. Karamimagham S, Poursadeghfar M, Hemmati F. Normal reference range of lateral ventricle parameters in preterm neonates by ultrasonography. *Shiraz E-Med J* 2017; 18(8): e57569. doi: 10.5812/semj.57569.
17. Kaushal S, Placencia JL, Maffei SR, et al. Intranasal fentanyl use in neonates. *Hosp Pharm* 2020; 55(2): 126–129. doi: 10.1177/0018578719828335.
18. Küng E, Unterasinger L, Waldhör T, et al. Cut-off values of serum interleukin-6 for culture-confirmed sepsis in neonates. *Pediatr Res* 2022. doi: 10.1038/s41390-022-02329-9.
19. Nga Nguyen TQ, Nguyen TV, Tran MD, et al. Cerebrospinal fluid polymerase chain reaction in the diagnosis of neonatal bacterial meningitis: a single-center experience from vietnam. *Indian Pediatr* 2022; 59(12): 943–945.
20. Rajial T, Batra P, Harit D, et al. Utility of cerebrospinal fluid and serum procalcitonin for the diagnosis of neonatal meningitis. *Am J Perinatol* 2022; 39(4): 373–378. doi: 10.1055/s-0040-1716406.
21. Stocker M, van Herk W, el Helou S, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns). *Lancet* 2017; 390: 871–881. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31444-7
22. Tuoni C, Ciantelli M, Morganti R, et al. Procalcitonin levels in preterm newborns: reference ranges during the first three days of life. *Front Pediatr* 2022; 10: 925788. doi: 10.3389/fped.2022.925788.
23. Zimmermann P, Curtis N. Normal values for cerebrospinal fluid in neonates: a systematic review. *Neonatology* 2021; 118(6): 629–638. doi: 10.1159/000517630.

Konflikt záujmov: žiadny.

Došlo do redakcie: 21. 4. 2023

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Katarína Matášová jr.
Neonatologická klinika
Jesseniova LF UK a UNM
Kollárova 2
036 59 Martin, SR
e-mail: matasova.katka@gmail.com

**Inzerát
c**

Neuroprotektia extrémne nezrelých novorodencov

Uhríková Z., Zibolen M.

Neonatologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica, Martin

SOUHRN

Výskum a klinická aplikácia neuroprotektívnych stratégií sú jednou z hlavných priorít modernej neonatológie. Z hľadiska minimalizácie porúch maturácie mozgu hlavne bielej hmoty je dôležitá eliminácia komplikácií, ktoré spúšťajú zápal a ischémiu. Súčasťou neuroprotektívnej starostlivosti o extrémne nezrelých novorodencov je dôsledné antenatálne sledovanie plodu, správne vedenie predčasného pôrodu, podpora popôrodnej adaptácie a optimálna postnatálna starostlivosť. Neurologické sledovanie po prepustení a skorá diagnostika vývojových porúch u extrémne nezrelých novorodencov zlepšujú ich dlhodobú prognózu a následnú kvalitu života.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

neuroprotektia, neuromonitoring, novorodenec

SUMMARY

Neuroprotection of extremely immature newborns

Research and subsequent clinical application of neuroprotective strategies are important priorities of modern neonatology. Consistent antenatal monitoring of the fetus, proper management of premature birth, support of the postpartum transition and optimal postnatal care are part of neuroprotective care for extremely immature newborns. The elimination of complications that trigger ischemia and inflammation are important from the point of view of minimizing brain maturation disorders, especially white matter. Neurological monitoring and early diagnosis of neurodevelopmental disorders of extremely immature newborns after discharge improve the long-term prognosis and subsequent quality of life.

KEYWORDS

neuroprotection, neuromonitoring, neonate

Čes. Slov. Neonat. 2023; 29 (1) 52–55

ÚVOD

Pokrok v neonatologickej starostlivosti spôsobil zlepšenie prežívania extrémne nezrelých novorodencov. Prevalencia detskej mozgovej obrny (DMO) v spominatej skupine má síce klesajúci trend, napriek tomu zostáva jednou z hlavných príčin dlhodobej morbidity [1, 2]. Pravdepodobnosť vzniku neurovývojovej poruchy je nepriamo úmerná gestačnému veku a priamo úmerná potrebe intenzívnej resuscitačnej starostlivosti s najvyšším rizikom u periviabilných novorodencov [3]. Etiológia poškodenia mozgu u predčasne narodených detí je multifaktoriálna, patogenéza komplexná. Tkanivo mozgu je náchylné na poškodenie hypoxiou-ischémiou a hlavne kombináciou ischémie a zápalu. Ochorenia súvisiace s prematuritou, najmä tie so zápalovou zložkou (sepsa, nekrotizujúca enterokolitída), sú asociované s mikroštrukturálnymi zmenami mozgového tkaniva [4]. Hoci závažné formy periventrikulárnej leukomalácie (PVL) a intraventrikulárneho krvácania (IVH) sú celosvetovo čoraz zriedkavejšie, zobrazenie mozgu magnetickou

rezonanciou potvrdilo celé spektrum abnormalít bielej hmoty. Klinický priebeh hospitalizácie je v mnohých prípadoch významnejším prediktorom poškodenia vývoja bielej hmoty ako samotný gestačný vek [5]. Počas starostlivosti o extrémne nezrelého novorodenca je prevencia alebo minimalizácia poškodenia vyvíjajúceho sa mozgu jedným z ústredných bodov klinickej praxe, ale aj cieľom výskumu. V súčasnosti existujú neuroprotektívne stratégie, ktoré sú podložené dôkazmi modernej medicíny a využívajú sa v dennej starostlivosti o extrémne nezrelých [3, 4].

ANTENATÁLNE NEUROPROTEKTÍVNE STRATÉGIE

Ochrana mozgu dieťaťa začína už počas intrauterinneho života. Základom je prevencia a zabránenie vzniku predčasného pôrodu. Medzi známe preventívne stratégie patrí skrining infekcie, substitúcia zinku hlavne u žien s nízkym socioekonomickým statusom, cervikálna cer-

kláť v prípade skracovania alebo otvárania krčka matrice a podávanie nízkych dávok aspirínu pri preeklampsii [6, 7]. V prípade hroziaceho predčasného pôrodu je, pokiaľ to časový faktor dovoľuje, dôležitá optimalizácia fetálneho zdravia. Antepartálna liečba infekcie, správne načasovanie pôrodu plodov s intrauterinnou rastovou reštrikciou, podanie kortikosteroidov a magnézium sulfátu znižuje riziko poruchy neurovývoja [3].

Benefit antenatálneho podania kortikosteroidov je všeobecne známy. Okrem pozitívneho vplyvu na maturáciu pľúcneho tkaniva, ovplyvňujú aj maturáciu mikrovaskulatury germinálnej matrix, čím redukujú riziko IVH [8, 9].

Intrapartálne použitie magnézium sulfátu ($MgSO_4$) ponúka lacný a efektívny spôsob neuroprotektie. $MgSO_4$ má protizápalové účinky, zabraňuje poškodeniu neurónov, dilatuje uteroplacentálnu vaskulaturu a zabraňuje reperfúznemu poškodeniu. Systematický prehľad (Cochrane database 2009) potvrdil neuroprotektívny efekt podania $MgSO_4$ s 32% znížením relatívneho rizika (RR 0,68; 95% CI 0,54 – 0,87) vzniku DMO u novorodencov narodených v 23. – 27. gestačnom týždni. Napriek pozitívnemu vplyvu a odporúčaniam je však používanie $MgSO_4$ v klinickej praxi stále nedostatočné [3, 10].

Pôrod extrémne nezrelého novorodenca v perinatologickom centre s kvalifikovaným personálom výrazne zlepšuje jeho prognózu a znižuje pravdepodobnosť rozvoja závažného neurologického deficitu a DMO. Centralizácia a transport *in utero* by mali byť zlatým štandardom v starostlivosti hlavne o periviabilných novorodencov, hoci samotný proces realizácie je často náročný [11, 12].

Optimálny spôsob pôrodu z hľadiska ochrany mozgu nie je jednoznačný. Existuje teoretická výhoda operatívneho pôrodu oproti spontánnemu, konštatovanie však nebolo potvrdené klinickými štúdiami [13].

POSTNATÁLNE NEUROPROTEKTÍVNE STRATÉGIE

Prvé minúty života, tzv. „zlaté minúty“, extrémne nezrelého novorodenca sú kritickým obdobím. Priebeh adaptácie po narodení ovplyvňuje výskyt následných komplikácií. Oneskorenie podviazania pupočníka, adekvátna respiračná podpora s optimálnou kyslíkovou saturáciou, stabilizácia kardiovaskulárneho systému, prevencia infekcie a podporná liečba minimalizujú negatívny dopad prematurity na ďalší vývoj centrálného nervového systému [3].

Z hľadiska neuroprotektie je po narodení dôležité udržanie stabilného prietoku krvi mozgom bez výkyvov, ktoré by presiahli kompenzačné mechanizmy autoregulácie. Okamžité podviazanie pupočníka spôsobuje pokles venózneho návratu o 30 – 50 %, zvyšuje afterload a znižuje kardiálny výdaj, čím dochádza k ne-

žiadúcej fluktuácii prietoku krvi cerebrálnymi artériami. Naopak oneskorenie podviazania pupočníka, ideálne po začatí spontánnej dychovej aktivity, zlepšuje kardiálne funkcie a stabilizuje ľavostranný srdcový výdaj, čím z dlhodobého hľadiska redukuje morbiditu a mortalitu. Milking pupočníka nie je u extrémne nezrelých novorodencov odporúčaný, zvyšuje riziko IVH [3, 14].

Hodnoty optimálnej koncentrácie kyslíka v krvi extrémne nezrelého novorodenca bezprostredne po narodení nie sú známe. Hypoxémia ako aj hyperoxémia spôsobujú poškodenie bielej hmoty. Saturácia krvi kyslíkom menej ako 80 % v 5. minúte života však zhoršuje prognózu a zvyšuje riziko IVH [15]. Pre reguláciu cerebrálnej cirkulácie je dôležitý aj parciálny tlak oxidu uhličitého (pCO_2) v krvi, a to nielen jeho okamžité hodnoty, ale aj ich náhle zmeny. Hypokapnia zapríčiňuje pokles v prietoku krvi CNS, čím stúpa riziko vzniku periventrikulárnej leukomalácie. Odporúčaným neuroprotektívnym postupom je permissívna hyperkapnia, pričom však vysoké hodnoty pCO_2 zvyšujú riziko IVH [3, 16].

Druh respiračnej podpory významným spôsobom ovplyvňuje následný vývoj centrálného nervového systému extrémne nezrelých novorodencov. Použitie umelej pľúcnej ventilácie (UPV) rovnako ako aj opakované pokusy o intubáciu v pôrodnej sále zvyšujú riziko IVH. Dlhodobá UPV a rozvoj bronchopulmonálnej dysplázie (BPD) sú asociované s abnormalitami vo vývoji bielej hmoty a s nepriaznivým psychomotorickým vývojom. Benefity neinvazívnej ventilačnej podpory už od narodenia sú opakovane potvrdené randomizovanými štúdiami.

Podávanie kofeínu nevplyva len na zlepšenie respiračných funkcií a prevenciu apnoe, ale aj na prevenciu encefalopatie predčasne narodených novorodencov. Kofeín má pozitívny vplyv na nezrelý mozog, zvyšuje elektrickú aktivitu mozgovej kôry, indukuje zmeny mikroštruktúry bielej hmoty, zlepšuje jej vývoj a znižuje riziko vzniku detskej mozgovej obrny. Neuroprotektívny efekt kofeínu je závislý od času podania, dávky, dĺžky liečby a neurovývojového štádia mozgu [17].

Vývoj mozgu významnou mierou ovplyvňuje aj stabilizácia kardiovaskulárneho systému po narodení. Počas prvých hodín života bol nízky systémový prietok krvi zaznamenaný až u 35 % predčasne narodených novorodencov. Cerebrálna autoregulácia u tejto skupiny detí umožňuje bez následkov kolísanie krvného tlaku len v úzkom rozmedzí. Liečba hypotenzie u novorodencov pod 26. g. t. by mala preto brať do úvahy prítomnosť tlakovo pasívnej cerebrálnej cirkulácie s vysokým rizikom vzniku IVH v dôsledku ischemicko-reperfúzneho poškodenia. Navyše numerické hodnoty krvného tlaku slabo korelujú s kardiálnym výdajom a orgánovou perfúziou [18]. Stanovenie univerzálneho liečebného postupu s cieľom napomôcť stabilizácii kardiovaskulárneho systému dnes nie je možné, častokrát práve nadmerná liečba spôsobuje viac škody ako úžitku [3, 19].

Závažný stupeň IVH sa vyskytuje približne u jednej pätiny novorodencov narodených pred 28. g. t. Spre-vádzajúci útlak okolitých štruktúr a následná zápalová infiltrácia spôsobujú poškodenie mozgového tkaniva. Kombinácia týchto dvoch faktorov zvyšuje riziko vzniku posthemoragického hydrocefalu. Neustále sa diskutuje preventívne podávanie indometacinu, ktorý inhibuje syntézu cerebrálnych prostagladínov a pôsobí vazokonstrikčne, čím znižuje prietok krvi germinálnou matrix. Podľa súčasných štúdií profylaktické podanie indometacinu redukuje riziko vzniku IVH bez dokázateľného benefitu na dlhodobý neurologický vývoj [20].

Prístup k anémii počas prvého týždňa je u novorodencov s extrémne nízkou pôrodnou hmotnosťou dôležitý. Hoci v súčasnosti nie je jasný vzťah medzi krvnou transfúziou a vznikom IVH, redukcia počtu krvných transfúzií počas prvého týždňa života znižuje incidencia a závažnosť IVH [21].

Klinická alebo hemokultúrou potvrdená infekcia zvyšuje nebezpečenstvo poškodenia bielej hmoty. Na základe „two hit“ modelu opakovaná infekcia spôsobuje senzibilizáciu mozgového tkaniva s rizikom poškodenia pri ďalšom zápale alebo ischemickej epizóde. U novorodencov s viac ako tromi infekčnými komplikáciami stúpa riziko vzniku porúch motoriky a DMO [3].

V súčasnosti sa pri neuroprotekcii dostáva do popredia zásadná úloha správnej výživy. Po narodení prebieha u predčasne narodených novorodencov rýchly vývoj CNS s migráciou a prepájaním nových neurónov. Objem mozgového tkaniva koreluje s obvodom hlavy. Nutrične vyvážená skorá výživa vplýva na váhový prírastok a objem mozgového tkaniva. Vyšší kalorický príjem zabezpečený enterálnou cestou počas prvých týždňov života pozitívne koreluje s rastom mozgového tkaniva a zlepšuje obraz bielej hmoty hodnotený následne magnetickou rezonanciou [4, 22].

V rámci podpornej starostlivosti je dôležité tlmenie bolesti, správne polohovanie a adekvátna neurobehaviorálna starostlivosť. Bolesť spúšťa celú hormonálnu a behaviorálnu kaskádu a negatívne ovplyvňuje dozrievanie mozgu. Kumulatívna procedurálna bolesť má vplyv na vývoj mozočka s možným rozvojom poruchy motoricko-vizuálnej integrácie. Prevencia a manažment bolesti vyžaduje proaktívny prístup. Dôležitý je skrining a použitie správnych hodnotiacich škál. Pri farmakologickom manažmente bolesti treba brať do úvahy riziko a benefit použitej liečby, napríklad midazolam u nedonosených zvyšuje riziko hypotenzie, IVH a PVL [3].

Dodržiavanie štandardizovaných ošetrovateľských postupov má významný neuroprotektívny účinok. Správna manipulácia, polohovanie, vyhnutie sa rýchlemu zdvihnutiu dolných končatín, pomalé odbory krvi a podávanie liečiv do centrálného venózneho katétra majú dôležitú úlohu v prevencii IVH a PVL. Prehľadové štúdie nepreukázali neuroprotektívny efekt polohovania hlavy v neutrálnej pozícii pod uhlom 30 ° v priebe-

hu prvých 72 hodín života. Napriek tomu sa niektoré pracoviská po narodení vyhýbajú extrémnym laterálnym polohám hlavy, kedy môže dochádzať k oklúzii jugulárnych vén, poruche venózne drenáže a zvýšeniu intrakraniálneho tlaku [3, 20].

Benefity neurobehaviorálnej starostlivosti sú potvrdené opakovane. Priaznivé prostredie s elimináciou stresových podnetov (svetelných, zvukových), dodržiavanie konceptu bazálnej stimulácie a nepochybne integrácia rodičov majú dôležitú úlohu v ďalšom neurologickom vývine [3].

NEUROMONITORING A NEUROTHERAPIA

NIRS je neinvazívna, ľahko dostupná metóda sledovania tkanivovej kyslíkovej saturácie. Nízka regionálna cerebrálna kyslíková saturácia ($rScO_2$) v priebehu prvých 48 hodín života zvyšuje riziko periventrikulárneho krvácania, $rScO_2$ dlhodobo nižšia ako 40 % zvyšuje riziko poškodenia CNS [3]. Výsledky SafeBoosC štúdie poukazujú na výhody NIRS monitoringu počas prvých dní života [23]. V súčasnosti sa očakáva záver SafeBoosC III štúdie, ktorá porovnáva klasickú a NIRSom modifikovanú liečebnú stratégiu [24].

Neuroterapia kmeňovými bunkami a použitie erytropoetínu je doménou preklinických štúdií. Kmeňové bunky produkujú antiinflamačné, imunomodulačné a rastové-neurotrofické faktory. Možnosť priamej náhrady poškodených buniek kmeňovými bunkami je otázná. Pozitívny výsledok preklinických štúdií závisel od typu použitých kmeňových buniek, spôsobu a času podania. V rámci klinického skúšania boli intraventrikulárne aplikované mezenchymálne kmeňové bunky deviatim novorodencom so závažným IVH. Liečba bola dobre tolerovaná, bez závažných nežiaducich účinkov alebo anafylaxie. Napriek povzbudzujúcim počiatočným výsledkom sú na dôkaz efektivity liečby potrebné ďalšie randomizované kontrolované štúdie [25, 26].

Pri vývoji CNS je dôležitým rastovým faktorom erytropoetín. V preklinických štúdiách bol dokázaný jeho neuroprotektívny efekt, ktorý sa však multicentrickými klinickými štúdiami nepotvrdil. V súčasnosti skoré podanie erytropoetínu v rámci neuroprotektie nie je indikované [3, 27].

ZÁVER

Významné zlepšenie prežívania extrémne nezrelých novorodencov presúva pozornosť na ich následný psychomotorický a kognitívny vývoj. Prežívanie bez závažného neurologického deficitu sa významne zlepšilo, napriek tomu je u týchto detí prítomná vysoká incidencia neurovývojových porúch. Neuroprotektia začína už počas tehotenstva, pokračuje ihneď po narodení s cieľom čo najrýchlejšej stabilizácie. Nedostatočný rast,

zápal a ischemia sú spájané s poruchami mikroštruktúry bielej hmoty CNS a s následne zhoršenou prognózou. Prolongovaná ventilácia, infekcia, sepsa či nekrotizujúca enterokolitída sú spúšťače ischemie a zápalovej kaskády. Z hľadiska neuroprotektie extrémne nezrelých novorodencov je dôležitá redukcia týchto udalostí s dôrazom na kardiorespiračnú stabilitu po narodení, optimálne prostredie s elimináciou stresových podnetov a aplikovanie neurobehaviorálnej starostlivosti.

LITERATÚRA

1. **Stoll B, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al.** Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates. *JAMA* 2015; 314: 1039–1051.
2. **Galea CMS, Smithers-Sheedy H, Reid SM, Gibson C, Delacy M, et al.** Cerebral palsy trends in Australia (1995–2009): a population-based observational study. *Dev Med Child Neurol* 2019; 61: 186–193.
3. **Boyd SM, Tapawan SJ, Badawi N, Popat H.** Protecting the brain of the micropreemie. *Semin Fetal Neonatal Med* 2022; 27(3): 101370.
4. **Guillot M, Miller SP.** The dimensions of white matter injury in preterm neonates. *Semin Perinatol* 2021; 45.
5. **Wagenaar N, Chau V, Groenendaal F, Kersbergen KH, Poskitt KJ, Grunau RE, et al.** Clinical risk factors for punctate white matter lesions on early magnetic resonance imaging in preterm newborns. *J Pediatr* 2017; 182: 34–40.
6. **Ota E, Mori R, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Miyazaki C, et al.** Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(2): CD000230.
7. **Medley N, Vogel JP, Care A, Alfirevic Z.** Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11.
8. **Liggins GC, Howie RN.** A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50(4): 515–525.
9. **Xu H, Hu F, Sado Y, Ninomiya Y, Borza DB, Ungvari Z, et al.** Maturation changes in laminin, fibronectin, collagen IV, and perlecan in germinal matrix, cortex, and white matter and effect of betamethasone. *J Neurosci Res* 2008; 86(7): 1482–1500.
10. **De Silva DA, Synnes AR, von Dadelszen P, Lee T, Bone JN, Magee LA.** Magnesium sulphate for fetal neuroprotection to prevent Cerebral Palsy (MAG-CP): implementation of a national guideline in Canada. *Implement Sci* 2018; 13(1): 1–16.
11. **Victoria SC.** Guidance: extreme prematurity. Secondary guidance: extreme prematurity 2021. Dostupný z: <https://www.bettersafercare.vic.gov.au/clinical-guidance/neonatal/extreme-prematurity>.
12. **Jacobsson B, Simpson JL.** FIGO good practice recommendations for reducing preterm birth and improving child outcomes. *Int J Gynecol Obstet* 2021; 155: 1–4.
13. **Kane S, Groom K, Crowther CA.** How can obstetricians improve outcomes for infants born extremely preterm? *Semin Perinatol* 2021; 151477.
14. **Bhatt S, Alison BJ, Wallace EM, Crossley KJ, Gill AW, Kluckow M, te Pas AB, Morley CJ, Polglase GR, Hooper SB.** Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. *J Physiol* 2013; 591: 2113–2126.
15. **Oei J, Finan NN, Saugstad OD, Wright IM, Rabi Y, Tarnow-Mordi W, et al.** Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 103(5): F446–F454.
16. **Wong SK, Chim M, Allen J, Butler A, Tyrrell J, Hurley T, McGovern M, Omer M, Lagan N, Meehan J, Cummins EP, Molloy EJ.** Carbon dioxide levels in neonates: what are safe parameters? *Pediatr Res* 2022; 91(5): 1049–1056.
17. **Lodha A, Entz R, Synnes A, Creighton D, Yusuf K, Lapointe A, et al.** Early caffeine administration and neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Pediatrics* 2019; 143.
18. **Rhee C, Sortica da Costa C, Austin T, Brady KM, Czosnyka M, Lee JK.** Neonatal cerebrovascular autoregulation. *Pediatr Res* 2018; 84(5): 602–610.
19. **Barrington K.** Hypotension and shock in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 16–23.
20. **Curtis SF, Cotten MM, Laughon M, Clark RH, Greenberg RG.** Indomethacin prophylaxis in preterm infants: changes over time. *Pediatrics* 2022; 149.
21. **Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, Ilstrup SJ, Eggert LD, Henry E.** RBC transfusion and IVH. *Transfusion* 2014; 54: 104–108.
22. **Coviello C, Keunen K, Kersbergen KJ, Groenendaal F, Leemans A, Peels B, et al.** Effects of early nutrition and growth on brain volumes, white matter microstructure, and neurodevelopmental outcome in preterm newborns. *Pediatr Res* 2018; 83(1): 102–110.
23. **Hyttel-Sorensen S, Pellicer A, Alderliesten T, et al.** Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. *Bmj* 2015; 350: 763.
24. **Hansen ML, Pellicer A, Glud C et al.** Detailed statistical analysis plan for the SafeBoosC III trial: a multinational randomised clinical trial assessing treatment guided by cerebral oxygenation monitoring versus treatment as usual in extremely preterm infants. *Trials* 2019; 20: 746.
25. **Passera S, Boccazzi M, Bokobza C, et al.** Therapeutic potential of stem cells for preterm infant brain damage: can we move from the heterogeneity of preclinical and clinical studies to established therapeutics? *Biochem Pharmacol* 2021; 186: 114461.
26. **Ahn SY, Chang YS, Sung SI, Park WS.** Mesenchymal stem cells for severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: phase I dose-escalation clinical trial. *Stem Cells Transl Med* 2018; 7(12): 847–856.
27. **Rangarajan V, Juul SE.** Erythropoietin: emerging role of erythropoietin in neonatal neuroprotection. *Pediatr Neurol* 2014; 51(4): 481–488.

Konflikt záujmu: žiadny.

Došlo do redakcie: 9. 3. 2023

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Zuzana Uhríková, PhD.
Neonatologická klinika
Jesseniova LF UK a UNM
Kollárova 2
03601 Martin, SR
e-mail: uhrikovazu@gmail.com

Adekvátny manažment procedurálnej bolesti u novorodencov

Časnocha Lúčanová L., Maťašová K.

Neonatologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica, Martin

SÚHRN

Bolestivé výkony sú súčasťou intenzívnej starostlivosti o nedonosených a kriticky chorých novorodencov. Bolest' v novorodenec-kom veku má nepriaznivé krátkodobé aj dlhodobé následky na vývoj jedinca. Z toho dôvodu majú byť bolestivé procedúry mini-malizované, a ak nejde o urgentné, život zachraňujúce výkony, výkony majú byť dôsledne naplánované s ohľadom na analgetickú prípravu. Prejav bolesti je potrebné u hospitalizovaných novorodencov sledovať, bolesť má byť systematicky hodnotená spoľa-hlivým skórovacím systémom. Pri každej potenciálne bolestivej procedúre má byť zabezpečená adekvátna prevencia a redukcia bolesti s ohľadom na aktuálne literárne údaje, typ výkonu a charakteristiky konkrétneho novorodenca. Nefarmakologické stratégie kontroly bolesti by mali byť používané vždy, keď je to možné. Ak sú indikované farmakologické intervencie, je vhodné kombinovať ich s nefarmakologickými. Obavy z nežiaducich účinkov liekov nemajú viesť k tolerancii procedurálnej bolesti. Je však dôležité pamätať na zraniteľnosť vyvíjajúceho sa organizmu zo širšej a dlhodobej perspektívy.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

bolesť, analgézia, opiáty, škála bolesti

SUMMARY

Appropriate management of procedural pain in newborn infants

Painful procedures are unavoidable in care of preterm and critically ill neonates in the NICU. Neonatal pain has the potential for short-term and long-term adverse sequelae. Therefore, the number of painful procedures should be controlled to the minimum. If a procedure is not urgent and life-saving, it has to be carefully planned, deciding for appropriate pain control strategies. Pain indicators have to be monitored, it is essential to use reliable pain assessment tools. Novel evidence, type of procedure and infant's characteristics have to be considered in order to prevent and reduce procedural pain adequately. Nonpharmacological techniques to control pain should be employed whenever possible. When pharmacological strategies are being administered, it is effective to combine them with nonpharmacological methods. Fear of medications' adverse effects should not result in tolerance of procedural pain in neonates. However, vulnerability of neonatal organism and long-term neurodevelopmental outcome have to be kept in mind.

KEYWORDS

pain, analgesia, opioids, pain assessment tool

Čes. Slov. Neonat. 2023; 29 (1) 56–62

ÚVOD

Bolestivé výkony sú u novorodencov vyžadujúcich in-tenzívnu starostlivosť extrémne početné [9]. Pacienti hospitalizovaní na jednotke intenzívnej starostlivosti o novorodencov podstúpia denne priemerne 14 boles-tivých procedúr [30]. Výkony, ktoré spôsobujú bolesť, môžu mať diagnostický, terapeutický alebo chirurgický charakter [38]. Počas bolestivej procedúry sa zvyčajne poruší kožný kryt, ale nie je to podmienkou [5]. Bolestivé sú napríklad očné vyšetrenia pri skríningu retinopatie prematúrnych, odsávanie sekrétov z horných dýchacích ciest alebo trachey, ale aj odstraňovanie náplastí.

Opakované bolestivé zážitky spôsobujú krátkodobé aj dlhodobé následky, vo včasnom štádiu vývoja môžu

viesť k negatívnym dôsledkom napríklad vo forme po-rúch učenia a správania [3, 4, 22]. Viacnásobné boles-tivé podnety u novorodencov ovplyvňujú dozrievanie neuronálnych štruktúr a menia vývoj mozgu, ktorý je v dôsledku nezrelosti a neuroplasticity významne zra-niteľný [38]. Nociceptívne dráhy sú funkčné a aktívne už v 25. gestačnom týždni. Expozícia bolesti vo včasnom období po narodení a počas ďalšieho priebehu hospi-talizácie nedonoseného novorodenca ovplyvňuje sub-kortikálne štruktúry so sekundárnymi zmenami bielej hmoty [8]. Včasná bolesť súvisí s úbytkom talamickej hmoty v oblasti somatosenzorického talamu a sprevá-dzajú ju poruchy dozrievania talamokortikálnych dráh. Uvedené zmeny sú najvýznamnejšie u extrémne ne-zrelých novorodencov a z dlhodobého hľadiska sa pre-

javujú najmä deficitmi v kognitívnych a motorických funkciách. Predpokladá sa, že bolesť u rizikových novorodencov spôsobuje poruchy psychomotorického vývoja práve prostredníctvom vplyvu na talamus [13].

Bolestivé výkony u novorodencov súvisia aj so zvýšeným oxidatívnym stresom [31]. Z dlhodobého hľadiska vedie opakovaná bolesť u novorodenca k poruche neurosenzorických, kognitívnych a behaviorálnych funkcií, senzitiváciou ovplyvňuje následné spracovanie bolestivých podnetov, predisponuje k chronickej bolesti. Negatívne dôsledkyčasnej bolesti môžu pretrvávať až do dospelosti [38].

Vzhľadom k závažným dôsledkom bolesti má byť v maximálnej možnej miere zabránené systematickým invazívnym procedúram, majú sa realizovať iba absolútne nevyhnutné výkony. Nebolestivý výkon je ten,

ktorý sa nikdy nezrealizoval [9]. Keďže v starostlivosti o kriticky chorých novorodencov sa nedajú eliminovať bolestivé procedúry, je nevyhnutné zabezpečiť adekvátnu analgéziu a maximálny komfort pacienta.

HODNOTENIE BOLESTI NOVORODENCOV

Napriek závažným dôsledkom procedurálnej bolesti na vyvíjajúci sa mozog novorodenca, veľkej časti novorodencov nie je počas bolestivých výkonov poskytnutá adekvátna analgéria [30]. Aby mohla byť bolesť adekvátne liečená, musí byť dôsledne a priebežne hodnotená. Na hodnotenie bolesti novorodencov je v súčasnosti k dispozícii až 22 škál bolesti, iba šesť z nich je validovaných a v klinickej praxi môžu byť považované za spoľah-

Tab. 1. Odporúčené skórovacie systémy na hodnotenie bolesti novorodencov [1, 34]

Názov skórovacieho systému	Indikátory bolesti	Typ bolesti	Gestačný vek novorodencov (týždne)	Bolestivý výkon
Neonatal Facial Coding System (NFCS)	zníženie obočia stiahnutie očí stiahnutie nazolabiálnej ryhy otvorenie úst vertikálne rozšírenie úst horizontálne rozšírenie úst napnutie jazyka chvenie brady stiahnutie pier	akútna pretrvávajúca pooperačná	24 – 32	stav po operácii brucha / hrudníka
Premature Infant Pain Profile (PIPP)	gestačný vek správanie maximálna frekvencia akcie srdca pokles saturácie kyslíka (SpO ₂) zmraštenie obočia stiahnutie očí stiahnutie nazolabiálnej ryhy	akútna	28 – 40	kapilárny odber
Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R)	správanie maximálna frekvencia akcie srdca pokles saturácie kyslíka (SpO ₂) zmraštenie obočia stiahnutie očí stiahnutie nazolabiálnej ryhy v prípade zaznamenananej bolestivej reakcie: gestačný vek a správanie	akútna	25 – 40	kapilárny odber
Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale (NPASS)	plač správanie výrazy tváre končatiny / svalový tonus vitálne funkcie (frekvencia akcie srdca, tlak krvi, frekvencia dýchania, kyslíková saturácia)	akútna pretrvávajúca hlbka sedácie	23 – 40	kapilárny odber
Behavioral Indicators of Infant Pain (BIIP)	správanie výrazy tváre pohyby rúk	akútna	24 – 32	kapilárny odber
Douleur Aigue du Nouveau-né (DAN)	pohyby tváre pohyby končatín zvukové prejavy	procedurálna	24 – 41	kapilárny odber venózný odber

livé a efektívne (tab. 1) [24]. Americká pediatrická spoločnosť odporúča použitie piatich škál bolesti, šiestym spoľahlivým skórovacím systémom je revidovaná škála PIPP (premature infant pain profile), tzv. PIPP-R [1, 34].

Bolesť je potrebné zhodnotiť pred výkonom, počas výkonu aj po výkone. Hodnotenie bolesti by malo byť súčasťou hodnotenia a záznamu vitálnych funkcií pacientov hospitalizovaných na jednotkách intenzívnej starostlivosti o novorodencov. Je veľmi dôležité vybrať vhodný skórovací systém s ohľadom na typ bolesti a výkonu, charakteristiky konkrétneho pacienta aj praktické skúsenosti zdravotníckeho personálu [24]. Bolesť nemá byť hodnotená iba v súvislosti s jednotlivými bolestivými výkonmi, priebežne má byť monitorovaná u pacientov na invazívnej aj neinvazívnej ventilačnej podpore, samozrejmosťou má byť jej monitorovanie u pacientov v pooperačnom období [20].

V súčasnosti sa možnosti hodnotenia bolesti rozširujú o objektívne metódy kvantifikácie kortikálnych a neurofyziológických odpovedí na bolesť. Štúdie sa zameriavajú na využitie funkčnej magnetickej rezonancie mozgu, elektroencefalografických metód alebo hodnotenia variability srdcovej frekvencie [22, 32]. Moderné metódy môžu zefektívniť hodnotenie účinnosti analgetickej liečby u novorodencov.

NEFARMAKOLOGICKÉ METÓDY OVPLYVNENIA BOLESTI NOVORODENCOV

Analgézia je definovaná ako absencia bolestivej reakcie na stimuláciu, ktorá by za bežných podmienok bola bolestivá [17]. Účinnosť nefarmakologických metód ovplyvnenia bolesti bola preukázaná a odporúča sa používať ich pri každom bolestivom výko-

ne. Intervencie ako nenutritívne sanie, zavínanie a polohovanie novorodenca do flekčnej polohy majú priaznivý účinok na frekvenciu akcie srdca, dýchanie, kyslíkovú saturáciu, znižujú prejavy motorického nekludu a excitácie [11].

Z klokankovania môžu počas bolestivých výkonov čiastočne profitovať donosení aj nedonosení novorodenci. Kontakt kože na kožu sa môže kombinovať s perorálnym podávaním sacharózy [19]. Dojčenie má u donosených novorodencov väčší účinok v redukcii bolestivej reakcie na kapilárne a venózne odbery krvi než napríklad polohovanie, kolísanie alebo pestovanie v náručí matky [10]. Podávanie ženského mlieka cez cumlík alebo striekačku má porovnateľný efekt ako podávanie sacharózy [28].

Hladkanie moduluje u novorodencov mozgovú aktivitu vyprovokovanú bolesťou. C-vlákná senzoričných neurónov, ktoré sa nachádzajú v ochlpennej koži, sa aktivujú jemným dotykcom. Na dosiahnutie redukcie bolestivých vnemov pri kapilárnom odbere je nevyhnutná optimálna rýchlosť taktilnej stimulácie, ktorá je 3 cm/s. Jemné trenie optimálnou frekvenciou redukuje bolesť evokovanú mozgovú aktivitu o 40 % [12, 14].

Metóda senzorickej stimulácie alebo senzorickej saturácie využíva súčasnú jemnú stimuláciu štyroch vnemov. Taktilne sa stimuluje napríklad hladkaním alebo masážou tváre či chrbta, chuťová stimulácia využíva podanie sacharózy alebo materského mlieka, sluchová stimulácia sa realizuje prihováraním sa novorodencovi a vizuálna napríklad očným kontaktom s novorodencom [6]. Boli preukázané aj priaznivé účinky hudby, pre riziko senzoričného preťaženia novorodenca sa odporúča muzikoterapia v trvaní maximálne 15 minút na jednu procedúru [11].

Environmentálna starostlivosť zabezpečuje príjemné, pokojné a bezpečné prostredie, redukuje nepríjemné svetelné a zvukové podnety. Veľký význam má prítomnosť rodičov. Metóda starostlivosti zameranej na rodinu (tzv. family centered care) integruje do starostlivosti o novorodenca matku, resp. rodičov, a znižuje stres dieťaťa.

Dôležité je plánovanie procedúr. Bolestivé výkony sa nemajú kumulovať. Procedúry sa nemajú plánovať v období kŕmenia a nemá sa rušiť spánok. Je tiež dôležité uvedomiť si, že kapilárny odber je zdrojom väčšej bolesti ako venózne odbery krvi [29]. Pokiaľ je to možné, je treba zvážiť vhodné načasovanie procedúry a súčasne naplánovať adekvátnu analgetickú intervenciu alebo kombináciu intervencií. Pred plánovanými malými výkonmi je optimálne, aby bolo dieťa v bdelom, pokojnom stave. Po zrealizovaní výkonu je potrebné pokračovať v monitorovaní dieťaťa. Nasledujúca invazívna procedúra má byť naplánovaná minimálne dve hodiny po bolestivom výkone [21].

Pri krátkych mierne a stredne bolestivých výkonoch sú vždy indikované nefarmakologické stratégie ovplyvnenia bolesti (tab. 2) [1, 22]. V prípade indikácie farma-

Tab. 2. Nefarmakologické spôsoby ovplyvnenia bolesti novorodencov [1, 21, 37]

Nefarmakologické metódy ovplyvnenia bolesti
klokankovanie (koža na kožu)
dojčenie
materské/ženské mlieko (cumlíkom alebo striekačkou)
senzoričná saturácia
polohovanie do flekčnej polohy
taktilná stimulácia, masáž, hladkanie
náruč matky
nenutritívne sanie
prítomnosť rodiča
zavínanie
environmentálna starostlivosť
olfaktorická stimulácia
hudobná terapia

kologickej liečby bolesti je najúčinnnejšie kombinovať ju vždy aj s použitím nefarmakologických intervencií [39].

FARMAKOTERAPIA BOLESTI NOVORODENCŮ

Účinnosť sladkých roztokov na zníženie procedurálnej bolesti je preukázaná, ich použitie redukuje behaviorálnu odpoveď na jednotlivý bolestivý výkon [15]. Použitie sladkých roztokov, ako sú sacharóza alebo glukóza, sa zaraďuje medzi farmakologické ovplyvnenie bolesti. Z ich možných nežiaducich účinkov vyplýva potreba vnímať ich ako liečivá a náležite zaznamenávať ich podávanie pacientom v zdravotnej dokumentácii. Použitie sacharózy bolo u novorodencov s gestačným vekom 25 – 44 týždňov preukázané ako bezpečné a účinné v prípade zníženia bolesti pri jednotlivej procedúre. Pred kapilárnym odberom je možné podať 0,5 ml roztoku sacharózy a pred venepunkciou až 2 ml [35]. Efekt podania sacharózy trvá približne 4 minúty [22]. Osmolarita 24% roztoku sacharózy je približne 1000 mOsm/l [23]. Napriek tomu, že údaje Slaterovej a kol. naznačujú, že sacharóza podaná v dávke 0,5 ml/kg pred kapilárnym odberom nemala významný vplyv na mozgovú aktivitu novorodencov, hodnotenú elektroencefalograficky, ani na dráhy bolesti v mieche, sacharóza znížila klinické prejavy bolesti vyjadrené pomocou skóre bolesti PIPP [32]. Sacharózu v kombinácii s nefarmakologickými intervenciami je vhodné indikovať v prípade krátkych, mierne a stredne bolestivých výkonov. Doposiaľ nie je úplne objasnený mechanizmus analgetického pôsobenia sacharózy, jej optimálne dávkovanie ani účinky jej opakovaného podávania nedonoseným novorodencom. U nedonosených novorodencov je vhodné prispôbiť dávkovanie sacharózy gestačnému veku a hmotnosti dieťaťa (tab. 3) [22]. Alternatívou k použitiu roztoku sacharózy je roztok glukózy (20 – 30%). Perorálne podávané roztoky glukózy redukujú skóre bolesti a skracujú trvanie plaču počas kapilárneho alebo venózneho odberu krvi. Nežiaducim účinkom je riziko hyperglykémie. Chýbajú odporúčenia optimálneho dávkovania a načasovania podania pred procedúrou [1].

Paracetamol našiel praktické využitie v neonatológii, jeho farmakokinetika je zdokumentovaná. Používa sa najmä na ovplyvnenie pooperačnej bolesti novorodencov. Jeho pooperačné použitie znižuje množstvo súčasne ordinovaných opiátov [22]. Dávkovanie paracetamolu uvádza tab. 3. Analgetická účinnosť paracetamolu podaného novorodencom perorálne hodinu pred očkovaním bola preukázaná elektroencefalografickým popisom mozgovej aktivity evokovanej bolestivým podnetom [12]. Podanie paracetamolu neznižuje bolesť spôsobenú kapilárnym odberom [37]. Dlhodobý efekt paracetamolu však doposiaľ nie je objasnený. Diskutovaný je vzťah medzi užívaním paracetamolu

a neskorším vznikom astmy [18]. Profesor Saugstad upozorňuje na možnú súvislosť prenatálnej expozície paracetamolu a následného výskytu porúch autistického spektra a poruchy pozornosti s hyperaktivitou (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) [26]. V súčasnosti však nie je dôvod prestať používať paracetamol u gravidných žien a novorodencov, pretože alternatívna farmakoterapia opiátmi a nesteroidnými protizápalovými liekmi má jednoznačne preukázané závažné nežiaduce účinky [36].

Nesteroidné protizápalové lieky ako ibuprofen a indometacín sa majú u novorodencov používať výlučne na farmakologický uzáver perzistujúceho arteriálneho ductu (*ductus arteriosus Botalli*) a nie sú odporúčané na analgetickú liečbu. Medzi možné nežiaduce účinky patria renálna insuficiencia, dysfunkcia trombocytov a rozvoj pľúcnej hypertenzie. Obávané sú aj zníženie splanchnickej perfúzie vedúce k vzniku nekrotizujúcej enterokolitídy, hepatotoxicita alebo závažné kožné reakcie [37]. Výsledky animálnych štúdií naznačujú, že COX-1 inhibítory sú u nezrelých zvierat menej účinné pravdepodobne pre zníženú expresiu COX-1 receptorov v mieche [1].

Midazolam sa používa na sedáciu novorodencov. Preukázaný bol iba malý prídavný analgetický účinok midazolamu, a preto z jeho použitia v liečbe bolesti novorodenci neprofitujú. Navyše benzodiazepíny môžu prispieť k depresii dýchania a hypotenzii spôsobenej opiátmi. Významné je riziko neurotoxicity midazolamu, preto by sa jeho používanie u novorodencov malo prehodnotiť [1].

Metadón má u novorodencov uspokojivý analgetický účinok, enterálnu biologickú dostupnosť a predĺžený účinok vzhľadom k dlhému polčasu. Doposiaľ ale neexistujú bezpečné a účinné dávkovacie schémy metadónu pre novorodencov [1]. Literatúra neposkytuje dostatok údajov o použití metadónu, ketamínu, propofolu a dexmedetomidínu u novorodencov. Chýbajú údaje o farmakokinetike a otázky zostávajú dlhodobý efekt uvedených liekov v zmysle nežiaducich účinkov, obávame sa ich možnej neurotoxicity [22]. Dexmedetomidín je selektívnym agonistom alfa-2 adrenergických receptorov so silnými sedatívnymi a miernymi analgetickými účinkami [33]. V prípade pooperačnej sedácie a analgetickej liečby novorodencov bol pri pridaní dexmedetomidínu k opiátovej liečbe zaznamenaný významný pokles kumulatívnej dávky opiátov, avšak sprevádzal ho zvýšený počet epizód bradykardie než pri použití opiátov bez pridania dexmedetomidínu [27].

Opiáty sú vhodné najmä na kontrolu perzistujúcej bolesti, ale niektorí autori ich odporúčajú aj pri zavádzaní hrudného drénu alebo elektívnej intubácii. Najpoužívanejší je morfín a fentanyl. Morfín sa bežne používa pri analgosedácii ventilovaných pacientov. Cieľom tzv. Poppi štúdie bolo zistiť, či perorálne podaný morfín v dávke 100 µg/kg zaisťuje účinnú a bezpečnú analgéziu u neventilovaných nedonosených novorodencov

v prípade kapilárnych odberov a skríningu retinopatie prematúrnych. Účinnosť perorálneho morfínu bola nedostatočná a vzhľadom k významným nežiaducim účinkom morfínu v zmysle depresie dýchania bola štúdia predčasne ukončená. Kardiorespiračné účinky morfínu trvajú priemerne 6 – 8 hodín. U pacientov

boli zaznamenané závažné apnoické pauzy, rekurentné desaturácie, bradykardia a hypotenzia [16]. Medzi nežiaduce účinky liečby opiátmi patrí okrem depresie dýchania a hypotenzie aj predĺžené trvanie riadenej ventilácie, vznik závislosti a tolerancie, retencia moču a obštipácia [7]. Syntetický opiát fentanyl má rýchly ná-

Tab. 3. Lieky vhodné na neopiátovú liečbu bolesti u novorodencov a ich dávkovanie [1, 23, 37]

Liek	Spôsob aplikácie	Dávkovanie	Maximálna denná dávka
sacharóza (roztok 24%, resp. 12 – 24% roztok sacharózy) [1, 23]	p.o. 2 min pred výkonom	0,1 – 1 ml 24% sacharózy 0,2 – 0,5 ml/kg 24% sacharózy [1] donosení: 2 ml 12 – 24% sacharózy nedonosení: 0,5 – 1 ml 12 – 24% sacharózy [23]	neznáma
paracetamol [37]	p.o.	PMA 28 – 32 t.: 0 – 12 mg/kg á 6 – 8 h	40 mg
		PMA 32 – 37 t. a donosení < 10 dní života: 10 – 15 mg/kg á 6 h	60 mg
		donosení > 10 dní života: 10 – 15 mg/kg á 4 – 6 h	90 mg
paracetamol [23]	p.o.	nedonosení PMA < 32 t.: úvodná dávka 20 – 25 mg/kg, následne 12 – 15 mg/kg á 12 h	50 mg/kg
		nedonosení ≥ 32 t.: úvodná dávka 20 – 25 mg/kg, následne 12 – 15 mg/kg á 8 h	50 mg/kg
		donosení: úvodná dávka 20 – 25 mg/kg, následne 12 – 15 mg/kg á 6 h	50 mg/kg
paracetamol [37]	p.r.	PMA 28 – 32 t.: 20 mg/kg á 12 h	40 mg
		PMA 32 – 37 t. a donosení < 10 dní života: úvodná dávka 30 mg/kg, následne 15 mg/kg á 8 h	60 mg
		donosení > 10 dní života: úvodná dávka 30 mg/kg, následne 20 mg/kg á 6 – 8 h	90 mg
paracetamol [23]	p.r.	nedonosení PMA < 32 t.: úvodná dávka 30 mg/kg, následne 12 – 18 mg/kg á 12 h	50 mg/kg
		nedonosení ≥ 32 t.: úvodná dávka 30 mg/kg, následne 12 – 18 mg/kg á 8 h	50 mg/kg
		donosení: úvodná dávka 30 mg/kg, následne 12 – 18 mg/kg á 6 h	50 mg/kg
paracetamol [37]	i.v.	PMA 28 – 32 t.: úvodná dávka 20 mg/kg, následne 10 mg/kg á 12 h	22,5 mg
		PMA 33 – 36 t.: úvodná dávka 20 mg/kg, následne 10 mg/kg á 8 h	40 mg
		PMA ≥ 37 t.: úvodná dávka 20 mg/kg, následne 10 mg/kg á 6 h	40 mg
paracetamol [23]	i.v.	gestačný vek ≥ 32 t.: 12,5 mg/kg á 6 h	50 mg/kg

PMA – postmenštruačný vek v týždňoch

Tab. 4. Eliminačný polčas opiátov u novorodencov [37]

Opiát	Relatívna opiátová dávka	Eliminačný polčas u novorodencov
morfín	100 µg	6,8 h u nedonosených 9 – 10 h
fentanyl	1 – 5 µg	4,2 h u nedonosených 6 – 32 h
sufentanyl	0,2 – 1 µg	12,3 h

Tab. 5. Lieky vhodné na opiátovú analgetickú liečbu u novorodencov a ich dávkovanie [23, 25, 37]

Liek	Aplikácia	Dávkovanie
morfin	i.v.	0,05 – 0,15 mg/kg á 1 – 2 h [37] 0,05 – 0,2 mg/kg opakovať podľa potreby alebo á 4 h [23] kontinuálna infúzia: úvodná dávka 100 µg/kg, následne 10 µg/kg/h (pooperačne do 20 µg/kg/h) [23]
fentanyl	i.v.	0,5 – 3,0 µg/kg á 1 – 2 h [37], event. á 2 – 4 h alebo podľa potreby [23] kontinuálna infúzia 0,5 – 2 µg/kg/h [23]
sufentanyl	i.v.	0,1 – 0,5 µg/kg á 2 – 4 h alebo podľa potreby iniciálny bolus 0,1 – 0,5 µg/kg počas 5 – 10 min, následne kontinuálna infúzia 0,1 – 0,2 (0,5) µg/kg/h [25]

stup účinku a kratšie trvanie účinku. Medzi najvýznamnejšie nežiaduce účinky fentanylu patria bradykardia a rigidita hrudníka. Literárne údaje nepodporujú rutinné používanie opiátov u ventilovaných novorodencov. Odporúča sa indikovať ich uvažene po zvážení indikátorov bolesti, klinického stavu pacienta a možných nežiaducich účinkov [7]. V indikovaných prípadoch môžu mať priaznivý efekt nízkodávkové infúzie morfinu bez súčasného negatívneho vplyvu na kognitívne a behaviorálne funkcie. Eliminačný polčas opiátov je u novorodencov predĺžený (tab. 4). Tolerancia na opiáty vzniká rýchlejšie v prípade ich kontinuálneho podávania v porovnaní s intermitentným dávkovaním (tab. 5) [37]. Ukazuje sa, že je výhodné pooperačne kombinovať s opiátmi paracetamol, pretože intravenózne podávaný paracetamol môže redukovať celkové množstvo súčasne podávaných opiátov [2].

Lokálne anestetiká znižujú bolesť pri venepunkcii, zavádzaní epikutánných katétrov, zaistení periférnych arteriálnych vstupov alebo lumbálnych punkcií. Vhodné je kombinovať ich s perorálnym podávaním sacharózy. Používa sa tetrakaínový gél alebo tzv. EMLA (eutectic mixture of local anesthetics) krém, ktorý obsahuje zmes 2,5% lidokaínu a 2,5% prilokaínu. EMLA neznižuje bolesť spôsobenú kapilárnym odberom. EMLA krém sa vtiera do kože 60 minút pred výkonom v dávke 0,5 – 1 g [21]. EMLA neznižuje bolesť spôsobenú kapilárnym odberom. Dôvodom môže byť vznik vazokonstrikcie, z ktorej vyplýva potreba opakovaného stláčania, aby sa odobrala vzorka krvi s dostatočným objemom [22]. Niektorí autori odporúčajú u novorodencov 4% lidokaínový lipozomálny krém, ktorý má rýchlejší nástup účinku (30 minút). Niektorí autori neodporúčajú 4% tetrakaínový gél pre údajnú neúčinnosť u novorodencov [21]. Medzi nežiaduce účinky lokálnych anestetík patria methemoglobínémia, podráždenie kože a možná toxicita u nedonosených novorodencov [1, 22], avšak podľa niektorých údajov je EMLA bezpečná aj u prematúrnych novorodencov [37]. Na subkutánne podanie je vhodný 1% lidokaín. Dávkovanie roztoku lidokaínu s bikarbonátom sodným (1 : 10) je 2 – 4 mg/kg, maximálna dávka je 5 mg/kg. Na lokálne očné použitie sa odporúča 0,4% oxybuprokaín alebo 1% tetrakaín vo forme očných kvapiek, podáva sa 1 kvapka do

oka pred oftalmologickým skríningovým vyšetrením [21].

ZÁVER

Bolestivé procedúry sú súčasťou intenzívnej starostlivosti o nedonosených a kriticky chorých novorodencov. Bolesť v novorodeneckom veku má preukázateľné nepriaznivé krátkodobé aj dlhodobé následky na vývoj jedinca. Z toho dôvodu majú byť bolestivé výkony minimalizované, a ak nejde o urgentné, život zachraňujúce výkony, procedúry majú byť dôsledne naplánované s ohľadom na analgetickú prípravu. Prejavy bolesti majú byť u hospitalizovaných novorodencov sledované, bolesť má byť systematicky hodnotená vhodným skórovacím systémom. Pri každej potenciálne bolestivej procedúre má byť zabezpečená adekvátna prevencia a kontrola bolesti s ohľadom na aktuálne literárne údaje, typ výkonu a charakteristiky konkrétneho novorodenca. Nefarmakologické stratégie, prípadne v kombinácii s perorálne podávanou sacharózou, je vhodné indikovať v prípade krátkotrvajúcich mierne a stredne bolestivých výkonov. Ak sú indikované farmakologické intervencie, je ideálne kombinovať ich s nefarmakologickými metódami liečby bolesti. Obavy z nežiaducich účinkov farmák nemajú viesť k tolerancii procedurálnej bolesti. Súčasne sa treba vyvarovať ordinácii liekov, o ktorých použití u novorodencov chýbajú údaje. Je dôležité pamätať na zraniteľnosť vyvíjajúceho sa organizmu zo širšej a dlhohodej perspektívy.

LITERATÚRA

1. **AAP Committee on fetus and newborn and Section on anesthesiology and pain medicine.** Prevention and management of procedural pain in the neonate: an update. *Pediatrics* 2016; 137(2): e20154271.
2. **Allegaert K.** A critical review on the relevance of paracetamol for procedural pain management in neonates. *Front Pediatr* 2020; 8. doi.org/10.3389/fped.2020.
3. **Badr LK.** Pain in premature infants: What is conclusive evidence and what is not. *Newborn Infant Nurs Rev* 2013; 13(2): 82–86.
4. **Badr LK, Abdallah B, Hawari M, Sidani S, Kassir M, Nakad P, Breidi J.** Determinants of premature infant pain responses to heel sticks. *Pediatr Nurs* 2010; 36(3): 129–136.

5. **Balice-Bourgeois C, Zumstein-Shaha M, Vanoni F, Jaques C, Newman CJ, Simonetti GD.** A systematic review of clinical practice guidelines for acute procedural pain on neonates. *Clin J Pain* 2020; 36(5): 390–398.
6. **Bellieni CV, Tei M, Coccina F, Buonocore G.** Sensorial saturation for infant's pain. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(Suppl 1): 79–81.
7. **Bellú R, de Waal K, Zanini R.** Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95: F244–F251.
8. **Brummelte S, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, Brant R, Vinall J, Gover A, Synnes AR, Miller SP.** Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol* 2012; 71(3): 385–396.
9. **Carbajal R.** Neonatal pain. In: Boyle E, Cusack J. (eds). *Emerging Topics and Controversies in Neonatology*. Cham: Springer 2020; 485–501. https://doi.org/10.1007/978-3-030-28829-7_28
10. **Carbajal R, Verapeen S, Couderc S, Jugie M, Ville Y.** Analgesic effect of breast feeding in term neonates: randomised controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 13.
11. **Cignacco E, Hamers JPH, Stoffel L, van Lingen RA, Gessler P, McDougall J, Nelle M.** The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates: a systematic literature review. *European Journal of Pain* 2007; 11: 139–152.
12. **Cobo MM, Hartley C, Gursul D, Andritsou F, van der Vaart M, Mellado GS, Baxter L, et al.** Quantifying noxious-evoked baseline sensitivity in neonates to optimise analgesic trials. *eLife* 2021; 10: e65266.
13. **Duerden EG, Grunau RE, Guo T, Foong J, Pearson A, Au-Young S, et al.** Early procedural pain is associated with regionally-specific alterations in thalamic development in preterm neonates. *J Neurosci* 2018; 38(4): 878–886.
14. **Gursul D, Goksan S, Hartley C, Mellado GS, Moultrie F, Hoskin A, Adams E, Hathway G, Walker S, McGlone F, Slater R.** Stroking modulates noxious-evoked brain activity in human infants. *Curr Biol* 2018; 28(24): R1365–R1381.
15. **Harrison D, Larocque C, Bueno M, Stokes Y, Turner L, Hutton B, Stevens B.** Sweet solutions to reduce procedural pain in neonates: a meta-analysis. *Pediatrics* 2017; 139(1): e20160955.
16. **Hartley C, Moultrie F, Hoskin A, Green G, Monk V, Bell JL, King AR, et al.** Analgesic efficacy and safety of morphine in the procedural pain in premature infants (Poppi) study: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 2595–2605.
17. **Heaton PA, Fernando AM, Herd D.** Correspondence: oral sucrose for procedural pain in infants. *Lancet* 2011; 377: 25.
18. **Henderson AJ, Shaheen SO.** Acetaminophen and asthma. *Paediatric Respiratory Reviews* 2013; 14(1): 9–16.
19. **Johnston C, Campbell-Yeo M, Fernandes A, et al.** Skin-to-skin care for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD008435.
20. **Lago P, Garetti E, Boccuzzo G, Merazzi D, Pirelli A, Pieragostini L, Piga S, Cuttini M, Ancora G.** Procedural pain in neonates: the state of the art in the implementation of national guidelines in Italy. *Pediatric Anesthesia* 2013; 23: 407–414.
21. **Lago P, Garetti E, Merazzi D, Pieragostini L, Ancora G, Pirelli A, Bellieni CV.** Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatrica* 2009; 98: 932–939.
22. **Lim Y, Godambe S.** Prevention and management of procedural pain in the neonate: an update, *American Academy of Pediatrics*, 2016. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2017; 102: 254–256. doi: 10.1136/archdischild-2016-311066.
23. **Neofax.** Micromedex NeoFax Essentials 2020. IBM Corporation 2020. Dostupné na: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
24. **Olsson E, Ahl H, Bengtsson K, Vejayaram DN, Norman E, Bruschettini M, Eriksson M.** The use and reporting of neonatal pain scales: a systematic review of randomized trials. *Pain* 2021; 162(2): 353–360.
25. **Pokorna P, Sima M, Koch B, Tibboel D, Slanar O.** Sufentanil disposition and pharmacokinetic model-based dosage regimen for sufentanil in ventilated full-term neonates. *Pharmacology* 2021; 106: 384–389.
26. **Saugstad OD.** Acetaminophen and the developing brain: reason for concern? *Neonatology* 2020; 117: 245–248.
27. **Sellas MN, Kyllonen KC, Lepak MR, Rodriguez RJ.** Dexmedetomidine for the management of postoperative pain and sedation in newborns. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2019; 24(3): 227–233.
28. **Shah PS, Aliwalas LI, Shah V.** Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: 1–96.
29. **Shah V, Ohlsson A.** Venipuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD001452.
30. **Simons SHP, van Dijk M, Anand KS, Roofthoof D, van Lingen RA, Tibboel D.** Do we still hurt newborn babies? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 1058–1064.
31. **Slater L, Asmeron Y, Boskovic DS, Bahjri K, Plank MS, Angeles KR, et al.** Procedural pain and oxidative stress in premature neonates. *The Journal of Pain* 2012; 13(6): 590–597.
32. **Slater R, Cornelissen L, Fabrizi L, Patten D, Yoxen J, Worley A, Boyd S, Meek J, Fitzgerald M.** Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1225–1232.
33. **Smith HAB, Besunder JB, Betters KA, Johnson PN, Srinivasan V, Stormorken A, Farrington E, et al.** 2022 Society of critical care medicine clinical practice guidelines on prevention and management of pain, agitation, neuromuscular blockade, and delirium in critically ill pediatric patients with consideration of the ICU environment and early mobility. *Pediatric Critical Care Medicine* 2022; 23(2): e74–e110.
34. **Stevens BJ, Gibbins S, Yamada J, et al.** The premature infant pain profile-revise (PIPP-R): initial validation and feasibility. *Clin J Pain* 2014; 30: 238–243.
35. **Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, et al.** Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD001069.
36. **Van den Anker JN, Allegaert K.** Acetaminophen use in pregnant women and their neonates: safe or unsafe till proven otherwise? *Neonatology* 2020; 117: 249–251.
37. **Vitali SH.** Anesthesia and analgesia. In: Boardman JP, Groves AM, Ramasethu J. Avery and MacDonald's neonatology. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer 2021; 316–325.
38. **Williams MD, Lascelles BDX.** Early neonatal pain: a review of clinical and experimental implications on painful conditions later in life. *Frontiers in Pediatrics* 2020; 8: 30. doi: 10.3389/fped.2020.00030.
39. **Wilson-Smith EM.** Procedural pain management in neonates infants and children. *Reviews in Pain* 2011; 5(3): 4–12.

Konflikt záujmu: žiadny.

Došlo do redakcie: 9. 3. 2023

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Lucia Časnochová Lúčanová, PhD.
Neonatologická klinika
Jesseniova LF UK a UNM
Kollárova 2
03659 Martin, SR
e-mail: lucianovalucia@gmail.com

**Inzerát
D**

Spinálna muskulárna atrofia z pohľadu neonatológa

Kozár M., Kuderavá Z., Zibolen M.

Neonatologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica, Martin

SÚHRN

Spinálna muskulárna atrofia (SMA) je geneticky a klinicky heterogénne neurodegeneratívne ochorenie. Až v 95 % prípadov sa jedná o autozómovo recesívne dedičné ochorenie spôsobené mutáciou *SMN1* génu kódujúceho proteín nevyhnutný na prežívanie motoneurónov predných rohov miechy a jadier mozgového kmeňa. Ochorenie vedie k progresívnej svalovej slabosti, atrofizácii kostrových svalov a respiračnej insuficiencii, pričom senzitivná citlivosť a kognitívne funkcie ostávajú zachované. SMA je klasifikovaná na základe veku nástupu symptómov, najvyššieho dosiahnutého stupňa psychomotorického vývinu a predpokladanej dĺžky života. Diagnostickým štandardom je molekulovo-genetické vyšetrenie. Terapeutické možnosti závisia od typu ochorenia: kauzálna liečba zahŕňa farmaká, ktoré účinkujú na genetickej úrovni a majú schopnosť modifikovať ochorenie, alebo spomaliť jeho progresiu. Dôležitou súčasťou starostlivosti o pacienta s SMA je aj podporná liečba. V priebehu minulého roka bol v Českej republike i na Slovensku spustený pilotný program novorodeneckého skríningu SMA, ktorého cieľom je zachytiť ochorenie ešte v asymptomatickom štádiu. Pri včasnom rozpoznaní a včasnom zahájení terapie sa výrazne zlepši prognóza a kvalita života pacienta.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

spinálna muskulárna atrofia, hypotonický syndróm, novorodenec, skrining SMA, *SMN1*, *SMN2*

SUMMARY

Spinal muscular atrophy from the neonatologist's point of view

Spinal muscular atrophy (SMA) is a genetic and clinically heterogeneous neurodegenerative disease. In up to 95 % of cases, it is an autosomal recessive inheritable neurodegenerative disease caused by mutation of the *SMN1* gene encoding a protein essential for the survival of motoneurons of the anterior horns of the spinal cord and brainstem nuclei. The disease leads to progressive muscle weakness, skeletal muscle atrophy and respiratory insufficiency, while sensory sensitivity and cognitive functions remain preserved. SMA is classified according to the age of symptoms onset, the highest level of achieved psychomotor development and expected life expectancy. The diagnostic standard is a molecular-genetic examination. Therapeutic options depend on the type of disease: causal treatment includes drugs that act at the genetic level and have the ability to modify the disease or slow down its progression. Support treatment is also an important part of caring for a patient with SMA. During the past year, a pilot program of newborn screening for SMA was initiated in the Czech Republic and Slovakia, the aim of which is to detect the disease at an asymptomatic stage. With early recognition and initiation of treatment, the patient's prognosis and quality of life can be significantly improved.

KEYWORDS

spinal muscular atrophy, hypotonic syndrome, newborn, SMA screening, *SMN1*, *SMN2*

Čes. Slov. Neonat. 2023; 29 (1) 64–68

ÚVOD

Spinálna muskulárna atrofia (spinal muscular atrophy, SMA) patrí k jedným z najčastejších a zároveň aj najzávažnejších hereditárnych neurodegeneratívnych ochorení detského veku s vysokou morbiditou a mortalitou. Incidencia SMA sa vo svetovej literatúre udáva 1 : 10 000 – 11 000 živonarodených detí [11, 14, 16]. Príčinou ochorenia je progresívna degenerácia alfa-motoneurónov v predných rohoch miechy a jadrách mozgového kmeňa, čo vedie k rozvoju progresívnej svalovej slabosti, hypotónii a atrofii kostrových svalov [17].

ETIOPATOGENÉZA

Z genetického hľadiska sa vo väčšine prípadov jedná o autozómovo recesívne ochorenie, ktoré je výsledkom poškodenia *SMN1* génu (survival motor neuron, SMN) lokalizovaného na dlhom ramienku piateho chromozómu (5q13). *SMN* gén má dve formy: 1. telomerickú (*SMN1*) a 2. centromerickú (*SMN2*). Odlišujú sa od seba jedným nukleotidom. SMN proteín je produktom oboch *SMN* génov (z 90 % *SMN1* a z 10 % *SMN2* génu). Dôsledkom poškodenia génu *SMN1* je porucha produkcie SMN proteínu, ktorý je nevyhnutný pre prežívanie motorických neurónov [16, 17].

SMN proteín sa nachádza vo všetkých bunkách tela, s najvyššou koncentráciou v bunkách centrálného nervového systému (mozog a miecha), prítomný je aj vo svaloch a obličkách [2, 17]. Prečo pri SMA prevažuje práve postihnutie alfa-motoneurónov aj napriek širokej distribúcii SMN proteínu v celom organizme však nie je známe [2].

SMA s autozómovo recesívnou dedičnosťou (väčšina pacientov, až 95 %) je spôsobená homozygotnou bielikou deléciou exónu 7 v *SMN1* géne. Zvyšok pacientov má zmiešanú heterozygotnú mutáciu pozostávajúcu z kombinácie bodovej mutácie a delécie exónu 7 (< 2 %), prípadne sa môže jednať o *de novo* mutáciu (2 %), alebo raritné mutácie v iných génoch (bez súvisu s *SMN1*), tzv. non-5q SMA syndrómy. Vzhľadom na podobné fenotypy ochorenia môže byť odlišenie 5q a non-5q SMA náročné [13, 14, 17]. Vo väčšine prípadov sú rodičia pacienta zdravými prenášačmi ochorenia, pričom každý rodič má jeden normálny a jeden zmutovaný gén. Uvádza sa, že 1 z 50 – 200 ľudí je nositeľom mutácie génu *SMN1* [14, 17].

Variabilita ochorenia a jeho klinická prezentácia závisia od prítomnosti adjuvantného génu *SMN2*, ktorý dokáže čiastočne nahradiť funkciu poškodeného *SMN1* génu. Pri 10 – 15 % jeho transkriptov nedochádza k zostrihu (splicingu) exónu 7, čo umožňuje tvorbu funkčného SMN proteínu. V populácii existuje významná odchýlka v počte kópií *SMN2* génu. U pacientov s 5q SMA je počet kópií *SMN2* génu hlavný determinant fenotypu ochorenia – čím viac kópií tohto génu u pacienta existuje, tým miernejšie sú prejavy ochorenia [2, 16, 17].

KLASIFIKÁCIA A KLINICKÉ PRÍZNAKY

V literatúre sa uvádza tzv. tradičná klasifikácia, ktorá pochádza ešte z čias nedostupnosti kauzálnej terapie, rozlišujúca jednotlivé typy SMA na základe veku nástupu symptómov, ich závažnosti, najvyššieho dosiahnutého stupňa psychomotorického vývinu a predpokladanej dĺžky života (tab.1). Vzhľadom k tomu, že kauzálna liečba zásadným spôsobom ovplyvňuje priebeh a fenotypy ochorenia, je pravdepodobné, že v blízkej dobe dôjde k jej zmene.

Príznaky vyskytujúce sa u všetkých typov SMA sú nasledovné: progredujúca svalová slabosť vedúca k strate hybnosti, hypoventilácii s rozvojom respiračnej insuficencie a poruche prehĺtania [16]. Prítomné môžu byť

aj fascikulácie jazyka a záškľby prstov, ktoré sú zapríčinené sporadickou aktiváciou reziduálnych motorických jednotiek v denervovaných svaloch [1, 8, 14]. Senzitívne ako aj kognitívne funkcie ostávajú u pacientov so SMA zachované. Okrem neurologickej symptomatiky sa môžu vyskytovať aj kardiologické ochorenia (vrodené vývojové vady srdca a srdcové arytmie), gastrointestinálne ťažkosti, poruchy kostného a glukózového metabolizmu [1, 9, 17].

Najčastejšou je infantilná forma – SMA typ I (Werdnigova-Hoffmannova choroba), ktorá sa vyskytuje približne u polovice všetkých pacientov. Typický je nástup príznakov v dojčenskom období (v priebehu prvých 6 mesiacov života), kedy dochádza k postupnému rozvoju svalovej hypotónie a problematickému kŕmeniu. Pri neurologickom vyšetrení sa zistí akrálna a axiálna hypotónia s proximálnou svalovou slabosťou, fascikuláciami jazyka a areflexiou. Dieťa nie je schopné samostatného sedu. Dĺžka života je zvyčajne menej ako 2 roky, pričom najčastejšou príčinou úmrtia je respiračné zlyhanie [2, 14, 16]. U menej závažného typu II dochádza k rozvoju klinických symptómov medzi 6. – 18. mesiacom života. Títo pacienti sú schopní dosiahnuť míľnik samostatného sedu, avšak nie chôdze. Typické sú tiež početné muskuloskeletálne komplikácie, ako napríklad kontraktúry kĺbov, ankylóza mandibuly a progredujúca skolióza, ktorá spolu so slabosťou interkostálnych svalov vedie k rozvoju reštrikčnej ventilačnej poruchy [2]. Dĺžka života je viac ako 2 roky, pričom prevažná väčšina pacientov sa dožíva dospelosti. U pacientov s typom III (Kugelbergova-Welanderova choroba) sa príznaky objavujú po 18. mesiaci života, a preto sú schopní samostatnej chôdze. Prognóza pacientov je lepšia, komorbidity skeletálneho a respiračného systému sú zriedkavejšie. Predpokladaná dĺžka života je normálna. SMA typ IV je najmenej závažný, so začiatkom príznakov v dospelosti (zvyčajne medzi 2. a 3. dekadou) [16].

Najzávažnejšou formou SMA je fetálny typ 0. Niektoré typické príznaky možno pozorovať už počas fetálneho vývinu – jedná sa o zníženú pohybovú aktivitu plodu v priebehu 3. trimestra, čo je dôsledok deštrukcie motoneurónov u plodu už počas intrauterinného života [5, 7]. Taktiež je popisovaný vyšší výskyt patologických hodnôt nuchálnej translucencie počas prena-

Tab. 1. Klasifikácia spinálnej muskulárnej atrofie [16, 17]

SMA	Vek nástupu symptómov	Výskyt	Dosiahnutý motorický míľnik	Predpokladaná dĺžka života	Kópie <i>SMN2</i> génu
typ 0	prenatálne / po narodení	< 1 %	neschopnosť samostatného sedu	novorodenecké obdobie	0 – 1
typ I	≤ 6 mesiacov	50 – 60 %	neschopnosť samostatného sedu	≤ 2 roky	2 – 3
typ II	6 – 18 mesiacov	30 %	schopnosť samostatného sedu / neschopnosť samostatnej chôdze	≥ 2 roky	2 – 4
typ III	≥ 18 mesiacov	10 %	samostatný stoj a chôdza	normálna dĺžka života	3 – 4
typ IV	2. – 3. dekáda	5 %	symptómy v dospelosti	normálna dĺžka života	≥ 4

tálneho sonografického skríningu [8]. U novorodencov s SMA typu 0 je často popisovaný výskyt perinatálnej asfyxie s potrebou resuscitácie prípadný rozvoj kŕčovej aktivity u týchto pacientov je dôsledkom hypoxicko-ischemickej encefalopatie [18]. Po narodení sú typické nasledovné prejavy ochorenia:

1. nízka spontánna pohybová aktivita končatín – často obmedzená na prsty a palce;
2. výrazná svalová hypotónia – proximálne svaly sú viac postihnuté ako distálne a nohy sú viac postihnuté ako ruky;
3. nevýbavné šlachovookosticové reflexy [3, 16];
4. problematické kŕmenie – porucha funkcie svalov jazyka, žuvacích a prehltacích svalov je príčinou oslabeného sacieho reflexu a poruchy prehltania;
5. časté aspiračné príhody pri gastroezofageálnej dysmotilite a refluxe [8, 11, 17];
6. zvonovitý tvar hrudníka a rozvoj respiračnej insuficencie s potrebou ventilačnej podpory – príčinou je slabosť medzirebrových svalov, funkcia bránice je zachovaná;
7. zachovaná funkcia mimických a okohybných svalov – postihnutí pacienti sa zdajú byť čulí a reagujú na podnety z okolitého prostredia;
8. *artrogryposis multiplex congenita* – v najzávažnejších prípadoch sú končatiny deformované kongenitálnymi svalovými kontraktúrami v dôsledku imobility plodu *in utero* [8, 14, 16];
9. patológie kardiovaskulárneho systému – zvýšená incidencia kardiologických malformácií (prevažne

septálne defekty a abnormality výtokového traktu srdca) a arytmií [8, 20].

Prognóza detí s SMA typu 0 je veľmi nepriaznivá s dĺžkou prežívania v priemere 1 mesiac. Príčinou smrti býva zvyčajne aspirácia, respiračné zlyhanie alebo infekcia [14, 16].

DIAGNOSTIKA

Diagnostika SMA vychádza z anamnézy a klinického obrazu pacienta, pričom zlatým štandardom je molekulovo-genetické vyšetrenie metódou MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification). Vyšetrenie je zamerané na určenie počtu kópií exónov 7 *SMN1* a *SMN2* génu a má až 95% senzitivitu a takmer 100% špecifitu [2, 12]. Potvrdenie delécie oboch kópií exónu 7 je rozhodujúce pre diagnózu SMA. U prenášačov sa zachytí iba 1 kópia exónu 7 *SMN1* génu. Ak je však prítomná 1 kópia s typickým klinickým obrazom SMA, môže sa jednáť o heterozygota s ďalším typom mutácie. V tomto prípade je indikovaná sekvenčná analýza génu *SMN1*, vďaka ktorej je možné detekovať bodovú mutáciu, prípadne inzerciu, alebo deléciu. Ak sa definitívne vylúči mutácia v *SMN1* géne, odporúča sa pátrať po iných ochoreniach postihujúcich motoneuróny (iná forma SMA, amyotrofická laterálna skleróza) [2, 16].

K pomocným vyšetreniam patrí stanovenie sérovej koncentrácie kreatínkinázy (CK) (elevácia až do 5-násobku referenčnej hodnoty) a elektromyografia (EMG), ktorá je vhodná najmä v atypických prípadoch

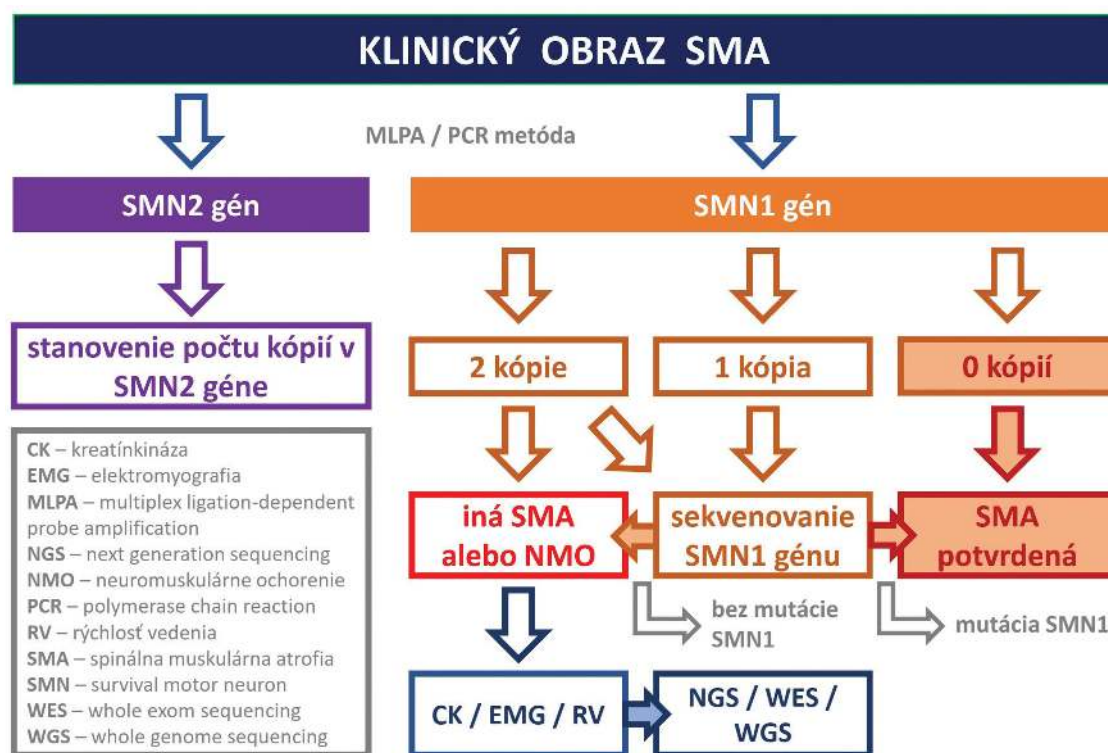


Schéma 1. Diagnostický algoritmus SMA – upravené podľa [15]

a non-5q asociovaných SMA. Pri ihlovom EMG býva prítomný nález abnormálnej spontánnej svalovej aktivity (fascikulácie, fibrilácie, pozitívne ostré vlny), predĺžený čas trvania a amplitúda akčných potenciálov [2]. Svalová biopsia je pre invazivitu realizovaná len v ojedinelých prípadoch [12]. Diagnostický algoritmus je znázornený v schéme 1.

V minulom roku bol v Českej republike (január 2022) a na Slovensku (október 2022) zahájený pilotný program pre novorodenecký skrining SMA, ktorý je realizovaný v rámci celoplošného metabolického skriningu pri odbere suchej kvapky krvi z päty dieťaťa metódou PCR (polymerase chain reaction). Týmto vyšetrením je možné detegovať delécie exónov v *SMN1* géne, a teda zachytiť 95 % všetkých prípadov. Zvyšných 5 % pacientov s heterozygotnou mutáciou skrining nezachytí. Výhodou a zároveň aj cieľom skriningu je skorá diagnostika ochorenia ešte v asymptomatickom štádiu a možnosť terapeuticky zasiahnuť už pri objavení sa prvých príznakov ochorenia [10]. Po genetickom potvrdení ochorenia je potrebné stanoviť počet kópií v *SMN2* géne, následne pacienta hospitalizovať v jednom zo špecializovaných centier za účelom komplexného vyšetrenia a prípadne zahájenia kauzálnej liečby. Pri včasnom rozpoznaní ochorenia a včasnom zahájení terapie môžu pacienti dosiahnuť vyššie vývojové motorické míľniky, čím sa výrazne zlepši ich prognóza a kvalita života [10, 16].

TERAPIA

V priebehu posledných rokov boli do klinickej praxe uvedené liečivá modifikujúce ochorenie s cieľom zastaviť, alebo spomaliť jeho progresiu. Kauzálna terapia sa zameriava na zvýšenie expresie funkčného SMN proteínu. V indikácii na liečbu konkrétnym prípravkom zohráva dôležitú úlohu čas nástupu klinických príznakov a počet kópií v *SMN2* géne [7, 12, 16]. Nusinersen bol prvý liek schválený na liečbu SMA. Princíp jeho účinku spočíva v zabránení vylúčenia exónu 7 v *SMN2* géne, čím zvyšuje

produkciu SMN proteínu [12]. V prípade infantilnej SMA sa najväčší benefit liečby ukázal u pacientov presymptomatických, alebo do 3 mesiacov od nástupu príznakov [16]. Rovnaký mechanizmus účinku má liek Risdiplam, ktorého výhodou je perorálna aplikácia, avšak s indikáciou liečby až od 2 mesiacov veku pacienta. Do skupiny génovej terapie patrí liek Onasemnogene abeparvovec. Cieľom liečby je za pomoci vírusového vektora nahradiť poškodený *SMN1* gén kópiou funkčného génu [12, 16]. Všetky spomenuté lieky sú schválené pre pacientov s diagnózou 5q SMA aj v Európskej únii [4, 19, 21]. Prehľad aktuálne dostupnej kauzálnej liečby SMA je uvedený v tabuľke 2.

V prípade potvrdenia diagnózy SMA je dôležité včasné zahájenie kauzálnej liečby s cieľom stabilizovať ochorenie. Jedná sa predovšetkým o pacientov s typom I, u ktorých je oneskorenie liečby najpravdepodobnejšie, čím sa významne zhoršuje prognóza (u SMA typu I je popisovaná strata až 90 % motorických jednotiek do konca 6 mesiaca života). Aj keď sa ukázala bezpečnosť a účinnosť uvedenej liečby, dlhodobé benefity ostávajú otáznymi a vyžadujú si ďalšie štúdium [7]. Naďalej pokračuje výskum zameraný na optimalizáciu génovej terapie, efektu kombinovanej terapie a tiež vývoj látok zlepšujúcich funkciu svalovej hmoty – inhibítory myostatínu a rýchle troponínové aktivátory kostrových svalov (fast skeletal muscle troponin activator, FSTA) [12, 16].

V komplexnej starostlivosti o pacienta s SMA je dôležitá podporná liečba s cieľom prevencie alebo liečby vzniknutých komplikácií SMA, a to predovšetkým ventilačná podpora, rehabilitácia (dychová, prevencia kontraktúr), ortopedická a chirurgická liečba (riešenie skoliózy) a sledovanie nutričného statusu [2, 12]. Vzhľadom k vyššiemu riziku fraktúr je dôležité sledovanie denzity kostí a sérovej koncentrácie vitamínu D [6, 12, 15].

ZÁVER

Spinálna muskulárna atrofia je v dnešnej dobe už liečiteľné neurodegeneratívne ochorenie. Podľa závažnosti

Tab. 2. Aktuálne možnosti kauzálnej liečby SMA [4, 16, 19, 21]

Účinná látka	nusinersen	onasemnogene abeparvovec	risdiplam
Skupina	antisense oligonukleotid	génová terapia	small molecule therapy
Mechanizmus účinku	modifikácia splicingu <i>SMN2</i> génu = zvýšenie produkcie SMN proteínu	nahradenie poškodeného <i>SMN1</i> génu funkčnou kópiou	modifikácia splicingu <i>SMN2</i> génu = zvýšenie produkcie SMN proteínu
Vekové obmedzenie	žiadne	< 2 roky	> 2 mesiace
Indikácie	všetky typy SMA	SMA typ I / alebo 3 kópie <i>SMN2</i> génu	SMA typ I, II, III / alebo 4 kópie <i>SMN2</i> génu
Aplikácia	intratekálna (4 nasycovacie dávky, udržiavacia dávka každé 4 mesiace)	intravenózna (jednorazové podanie)	perorálna (1-krát denne)

sa rozdeľuje na päť typov, pričom najzávažnejší a zároveň najvzácnejší je typ 0 s klinickou manifestáciou už v novorodeneckom období. Diagnostika vychádza z typického klinického obrazu a následného cieľeného genetického vyšetrenia. Nedávno zavedený novorodenecký skrining SMA v Českej republike a na Slovensku dokáže zachytiť väčšinu prípadov (95 %) v asymptomatickom štádiu, čo výrazne zlepšuje prognózu a kvalitu života pacienta. V prípade potvrdenia diagnózy je dôležitá včasná modifikujúca liečba, ktorá dokáže stabilizovať progresiu ochorenia. Nemenej dôležitá je podporná terapia s multiodborovým prístupom.

LITERATÚRA

1. **Arnold AS, Fischbeck KH.** Spinal muscular atrophy. In: Geschwind DH et al. Handbook of Clinical Neurology. United States: Elsevier 2018; 591–601.
2. **Balážová P, Kolníková M.** Spinálna muskulárna atrofia, diagnostické možnosti a liečba. *Pediatr. Prax.* 2019; 20 (6): 239–242.
3. **Čičová S, Oríškova E, et al.** Predčasne narodený novorodenec s hypotonickým syndrómom a kryptorchizmom. *Čes-slov. Pediatr.* 2019; 74 (5): 271–274.
4. **Evrysdi (risdiplam).** Prehľad o lieku Evrysdi a prečo bol povolený v EÚ [online] 2021-04-05 [cit. 2023-02-28]. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrysdi>
5. **Fidzianska A, Rafalowska J.** Motoneuron death in normal and spinal muscular atrophy-affected human fetuses. *Acta Neuropathologica (Berlin)* 2002; 104 (4): 363–368.
6. **Finkel RS, Mercuri E, et al.** Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 2 pulmonary and acute care, medications, supplements and immunization, other organ systems and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018; 28: 197–207.
7. **Glascock J, Sampson J, et al.** Treatment algorithm for infants diagnosed with spinal muscular atrophy through newborn screening. *Journal of Neuromuscular Diseases* 2018; 5: 145–158.
8. **Grotto S, Cuisset JM, et al.** Type 0 spinal muscular atrophy: further delineation of prenatal and postnatal features in 16 patients. *J Neuromuscul Dis* 2016; 29 (4): 487–495.
9. **Hamilton G, Gillingwater TH.** Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends Mol Med* 2013; 19 (1): 40–50.
10. **Knapková M, Okáľová K, et al.** Nové ochorenia vhodné na novorodenecký skrining na Slovensku. *Pediatr. Prax.* 2020; 21(2): 52–54.
11. **Kolb SJ, Kissel JT.** Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin* 2015; 33(4): 831–46.
12. **Kolníková M, Viestová K, et al.** Spinálna muskulárna atrofia: prvé skúsenosti s liečbou nusinersenom na Slovensku. *Neurol Praxi* 2021; 22 (2): 114–120.
13. **Kraus J, Hedvičáková P.** Spinálna svalová atrofia v detském veku. *Neurol Praxi* 2006; 1: 18–19.
14. **Markowitz JA, Tinkle MB, Fischbeck KH.** Spinal muscular atrophy in neonate. *JOGNN* 2003; 33 (1): 12–20.
15. **Mercuri E, Finkel RS, et al.** Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1 recommendation for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018; 28: 103–115.
16. **Nicolau S, Waldrop MA.** Spinal muscular atrophy. *Semin Pediatr Neurol* 2021; 37: 1–7.
17. **Ross LF, Kwon JM.** Spinal muscular atrophy: past, present and future. *NeoReviews* 2019; 20 (8): 437–451.
18. **Singh A, Dalal P, Singh J, Tripathi P.** Type 0 Spinal muscular atrophy in rare association with congenital contracture and generalized osteopenia. *Iran J Child Neurol* 2018; 12(1): 105–108.
19. **Spinraza (nusinersen).** Prehľad o lieku Evrysdi a prečo bol povolený v EÚ [online] 2017-06-21 [cit. 2023-02-28]. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza>
20. **Wijngaarde CA, Blank AC.** Cardiac pathology in spinal muscular atrophy: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 67.
21. **Zolgensma (onasemnogén abeparvovek).** Prehľad o lieku Zolgensma a prečo bol povolený v EÚ [online] 2020-05-27 [cit. 2023-02-28]. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>

Konflikt záujmu: žiadny.

Došlo do redakcie: 13. 4. 2023?

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Marek Kozár, PhD.
Neonatologická klinika
Jesseniova LF UK a UNM
Kollárova 2
036 59 Martin, SR
Slovensko
e-mail: 1marekkozar1@gmail.com

**Inzerát
?**

Kraniosynostózy

Richterová R., Mičurová G., Opšenák R., Kolarovszki B.

Neurochirurgická klinika, Jesseniova lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica, Martin

SÚHRN

Pojmom kraniosynostóza sa označuje vývojová kraniofaciálna anomália, ktorá vzniká v dôsledku predčasného uzáveru jedného alebo viacerých lebkových švov. Tento stav následne vedie k vzniku deformity lebky, v závislosti od švu, ktorý bol predčasnou fúziou zasiahnutý a rovnako môže spôsobovať prekážku vo fyziologickom vývoji mozgu. To sa môže prejaviť chronickým miernym zvýšením intrakraniálneho tlaku, bolesťami hlavy, ale aj zaostávaním v psychomotorickom vývoji, poruchami vývoja reči a v školskom veku aj zníženým intelektovým výkonom a ťažkosťami v sociálnej interakcii. V tomto príspevku sa venujeme lebkovým švom, opisujeme ich prirodzený vývoj, ale aj poruchu v zmysle ich predčasného uzáveru, ponúkame prehľad základných typov kraniosynostóz, možnosti ich diagnostiky a liečby. Na záver prezentujeme prípad dieťaťa so synostózou metopického švu, ktoré podstúpilo operačnú liečbu na našom pracovisku.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

kraniosynostóza, lebkové švy, predčasný zrast, operačná liečba

SUMMARY

Craniosynostosis

The term craniosynostosis refers to a developmental craniofacial anomaly that originates as a result of the premature closure of one or more cranial sutures. This condition subsequently leads to a deformity of the skull, depending on the suture that was affected by the premature fusion, and can also cause a restriction in the physiological development of the brain. This can be manifested by a chronic slight increase in intracranial pressure, headaches, but also a delay in psychomotor development, speech development disorders and, in school age, reduced intellectual performance and difficulties in social interaction. In this article, we describe natural development of cranial sutures, but also discuss their premature closure, offer an overview of the basic types of craniosynostosis, the possibilities of diagnostics and treatment. We also present the case patient with metopic suture synostosis who underwent surgical treatment at our department.

KEYWORDS

craniosynostosis, cranial sutures, premature fusion, surgical treatment

Čes. Slov. Neonat. 2023; 29 (1) 70–76

ÚVOD

Počas ontogenetického vývoja začína vývoj ľudskej lebky od 23. – 26. gestačného dňa z paraaxiálneho mezodermu a z ektodermu neurálnej platničky. Počas 19. – 38. gestačného dňa prebieha významná migrácia a diferenciácia buniek neurálnej platničky a preto je toto obdobie najvulnerabilnejšie pre vznik kraniofaciálnych malformácií. V 16. gestačnom týždni prebieha v junkčných osteogénnych oblastiach aktívna produkcia kosti a dochádza k vzniku lebkových švov. Na rast lebky a vznik švov má najväčší vplyv tenzná sila rastúceho tkaniva mozgu, aktivita *dura mater* a pôsobenie lokálnych rastových faktorov [1].

VÝVOJ LEBKOVÝCH KOSTÍ A ŠVOV

Kosti lebkovej bázy sa vyvíjajú enchondrálnou osifikáciou, čo znamená, že sa zárodočné bunky mezenchýmu najskôr

diferencujú na chondrocyty a produkujú chrupavkovú matrix, ktorá neskôr podlieha osteoblastmi mediovej osifikácii. Ostatné kosti lebky sa vyvíjajú intramembránovou osifikáciou, bez chrupavkového medzistupňa. Intramembránový rast kostí vo veľkej miere závisí od smerovania síl, ktoré sú definované rastom mozgu.

Sutura cranii (lebkový šev) sa vytvára v mieste kontaktu dvoch alebo viacerých lebkových kostí. Ide o fibrózne septum, ktoré spája vonkajší list *dura mater* a perikranium kosti. Okrem toho, že drží lebkové kosti pri sebe, má za úlohu aj brániť predčasnému zrastu lebkových kostí zmnožením fibroblastov pozdĺž línie švu. Považuje sa za formu synartrózy, ktorá však nemá vyjadrenú kĺbovú štrbinu. Okrem samotného mezenchýmového tkaniva švu sa na vytvorení funkčnej jednotky podieľajú aj osteogénne fronty na oboch stranách švu, zdola naliehajúca *dura mater* a zhora nasadajúce perikrárium [2].

Lebkové švy sa formujú počas embryonálneho vývoja v miestach priblíženia membránových kostí

diferenciáciou mezenchýmu a tvorbou extracelulárnej hmoty, ktorá neskôr podstupuje mineralizáciu. Švy sú v postnatálnom vývoji miestom rastovej expanzie pomocou ukladania osteoidu na okrajoch sutury, kostnej povrchovej apozície a resorpcie (remodelácia) kosti a napomáhajú rozťahnutiu lebky v centrifugálnom smere vďaka expanzii mozgového tkaniva v prípade fyziologického vývoja mozgu [3]. Vznik lebkového švu je regulovaný signalizáciou rastového faktora pozdĺž osteogénnych frontov susediacich kostí. Morfológia lebkového švu je daná interakciou medzi tkanivom mezenchýmu, osteogénnymi frontami a durou mater. Počas prenatálneho vývoja majú najvýznamnejšiu úlohu pri zachovaní primeranej šírky lebkových švov signály generované durou. Neskôr, počas postnatálneho vývoja preberajú túto úlohu osteogénne fronty [4]. Hoci niektoré švy začínajú proces uzatvárania už v 1. roku života, väčšina švov sa začína signifikantne uzatvárať až medzi 18. a 24. mesiacom života, pričom úplne uzatvorenie švu je často prítomné až v dospelosti [5]. Šírka švu, načasovanie fúzie a obliterácia švu sú regulované najmä z *dura mater*, ktorá interaguje s nad ňou uloženými kosťami pomocou viacerých regulátorov rastu, ako sú fibroblastový rastový faktor (FGF) a transformujúci rastový faktor beta (TGF- β), ale aj pomocou mechanických signálov a buniek, ktoré sa transformujú a migrujú do oblasti švov [4]. Udržanie priechodnosti švu a neskôr jeho postupné uzavretie a obliterácia sú riadené komplexnou signálnou kaskádou, ktorá musí prebehnúť v správnom čase a v správnom poradí. Táto kaskáda môže byť narušená veľkým množstvom faktorov, predčasný zrást švu je však zväčša multifaktoriálny proces.

KRANIOSYNOSTÓZA

Prítomnosť väzivových spojení lebky je nevyhnutná pre možnosť deformácie hlavičky plodu počas prechodu pôrodnými cestami a rovnako svojou existenciou umožňujú ďalší rast lebky počas postnatálneho vývoja. Ak je signálna kaskáda udržania priechodnosti švu narušená, dochádza k abnormálnej a predčasnej fúzii jedného alebo viacerých lebkových švov a vzniká kraniofaciálna vývojová anomália nazývaná kraniosynostóza alebo kraniostenóza.

Kraniosynostóza sa vyskytuje u jedného z 2100 – 2500 narodených detí, incidencia je 0,04 – 1 %. V ostatných rokoch jej kumulatívna prevalencia vzrástla bez jednoznačne identifikovaného dôvodu [6]. Vznik kraniosynostózy má multifaktoriálny podklad, podieľajú sa na ňom genetické, environmentálne aj mechanické faktory. Až 85 % prípadov má sporadický výskyt (nesyndrómové kraniosynostózy) a zväčša postihujú jeden šev. Zvyšných 15 % tvoria syndrómové kraniosynostózy, pri ktorých sa predčasný uzáver lebkového švu spája s inými anomáliami, ako sú agenéza *corpus callosum*,

ale aj vrodené chyby srdca, končatín a skeletu. Býva prítomný uzáver viacerých lebkových švov a časté je aj neurologické poškodenie jedinca. Bolo identifikovaných vyše 200 syndrémov, pri ktorých sa vyskytuje aj kraniosynostóza, dedičnosť je zväčša autozómovo dominantná [7]. Medzi najčastejšie syndrómy patria: Apertov, Muenkeho, Crouzonov, Saethrov-Chotzenov a Jacksonov-Weisssov syndróm.

Génové mutácie sa zväčša spájajú so syndrómovými synostózami. Medzi najčastejšie postihnuté patria gény kódujúce kľúčové faktory kranialnej kostnej morfogenézy: *TWIST1* (ktorý kóduje transkripčný proteín, gény receptorov pre rastový faktor fibroblastov), *FGFR1*, *FGFR2* a *FGFR3* a gén *MSX2* [8].

Z environmentálnych faktorov sa môže na vzniku kraniosynostózy podieľať prenatálna expozícia teratogénom, fajčenie počas tehotenstva, užívanie liekov (najmä valproát a fenytoín) [9, 10]. Rovnako k predčasnemu zrástu švov môžu viesť maternálne hormóny štítnej žľazy, ich suplementácia počas gravidity, ako aj elevované antityroidálne protilátky.

Mechanické faktory môžu rovnako viesť k vzniku synostózy lebkových švov. Ako príčina sa predpokladá abnormálny tlak na kosti lebky rovnako ako absencia intrakraniálneho ťahového napätia. Tieto faktory vedú ku zmene polohy osifikačných centier. Počas gravidity sa môžu uplatniť faktory ako oligohydramnion, abnormálna poloha plodu *in utero* s prekážkou symetrického rastu hlavy, viacplodová gravidita, nuliparita, potermínová gravidita alebo makrozómia plodu [11]. Absencia vnútorného ťahového napätia je dôvodom vzniku kraniosynostózy u detí s poruchou vývoja mozgu a s mikrocefáliou, rovnako aj u detí s hydrocefalom po implantácii ventrikulo-peritoneálneho shuntu.

Delenie kraniosynostóz

Kraniosynostózy delíme podľa prítomnosti genetického syndrómu na syndrómové a nesyndrómové. Tiež sa rozdeľujú podľa toho, aký šev postihujú, z čoho vyplýva aj výsledná deformita tvaru lebky. Ak predčasný zrást postihuje jeden šev, hovoríme o jednoduchej (simplexnej) synostóze. Ak sa zrást týka dvoch a viacerých švov, ide o zloženú, alebo komplexnú synostózu. O primárnej kraniosynostóze hovoríme v prípade, ak dôjde k zrástu švu z dôvodu pôsobenia genetických a environmentálnych faktorov. Pri sekundárnej synostóze dochádza k zrasteniu švu z metabolických príčin (napríklad pri hypertyreóze), pri mikrocefálii z dôvodu nedostatočného expanzného potenciálu mozgu pre rast hlavy. Tento typ zrástu sa môže vyskytnúť aj u detí po implantácii ventrikulo-peritoneálneho shuntu pri hydrocefale.

Typy kraniosynostóz podľa švu, ktorý postihujú

Predčasný zrást lebkového švu bráni fyziologickému rastu hlavy vo všetkých smeroch. Po zráste švu začína výrazne zaostávať rast hlavy kolmo od švu. Normálne sa vyvíjajúci mozog sa snaží zabezpečiť adekvátny objem

intrakránia, preto prevažuje kompenzačný rast hlavy v ostatných smeroch a vzniká charakteristická deformita. V niektorých prípadoch môže byť prítomná až mierna diastáza nezrastených švov. Môže dochádzať aj k zvýšeniu intrakraniálneho tlaku (ICP). Pri chronicky zvýšenom ICP dochádza k impresii gyrov do kosti. V niektorých častiach môže byť lebková kosť aj neprimerane tenká, s obrazom tzv. tepanej lebky.

Sutura sagittalis

Kraniosynostóza *sutura sagittalis* je najčastejšie sa vyskytujúcim typom synostózy a tvorí približne 55 – 60 % všetkých jednoduchých kraniosynostóz. Častejšie postihuje chlapcov s pomerom 4 : 1 [12]. Vzniká pri nej deformita nazývaná skafocefália. Charakteristická je predĺžená dolichocefalická lebka s nivelizáciou až preliačením na vertexe. Stredná a zadná časť lebky je nápadnejšie úzka, pričom čelová oblasť býva širšia a pri pohľade z boku je viditeľná prominencia frontálnych tuberov. Je hmatný pás hyperostózy v priebehu *sutura sagittalis*. U novorodencov môže byť nehmatná, uzavretá malá fontanela. Veľká fontanela býva uzavretá v oblasti zadného cípu a veľmi skoro dochádza k jej kompletnému uzáveru, niekedy je uzavretá už pri narodení. Prenatálne ultrasonograficky diagnostikovaná skafocefália môže predikovať komplikácie vaginálneho pôrodu. Predĺžená lebka so zrasteným švom znemožňuje potrebnú deformáciu lebky počas prechodu pôrodným kanálom.

Sutura coronalis

Zrast koronárneho švu je druhým najčastejším typom synostózy, tvorí 25 % jednoduchých synostóz. Zároveň je koronárny šev najčastejšie postihnutý predčasnou fúziou pri syndrómových synostózach. Synostóza môže postihovať jeden alebo oba koronárne švy. Pri unilaterálnom zraste švu vzniká deformita nazývaná predná plagiocefália. Na strane zrastu je čelo a supraorbitálna oblasť oploštená a prominuje frontálna a parietálna oblasť na zdravej strane. Na strane zrastu býva zošíkmená *margo supraorbitalis* a celá orbita, obočie je vyvýšené, pričom môže zaostávať rozvoj binokulárneho videnia, väčšie dieťa otáča hlavu na zdravú stranu a častý je strabizmus a exoftalmus. Na strane zrastu môže byť ušnica posunutá ventrálne. Keďže zaostáva rozvoj čelovej oblasti na postihnutej strane, temporálny lalok mozgu vytvára svojim rastom tlak na maxillu, čo spôsobuje rotáciu strednej časti tváre, vysunutie lícnej oblasti ipsilaterálne a deviáciu špičky nosa kontralaterálne [13]. Je hmatný pás hyperostózy v mieste postihnutého koronárneho švu a veľká fontanela máva zrastený cíp priliehajúci na synostotický šev. Veľká fontanela zvyčajne nie je v strede, býva posunutá smerom na zdravú stranu. Pri obojstrannom zraste vzniká brachycefália, lebka je krátka a kraniokaudálne predĺžená, má až vezovitý-turicefalický tvar. Keďže ide o symetrickú chybu, nedochádza k stranevej asymetrii tváre.

Sutura metopica

Kraniosynostóza *sutura metopica* patrí podľa literárnych údajov k menej častým typom, tvorí okolo 20 % [13]. Metopický šev reaguje na rast mozgu, ktorý v oblasti frontálnych lalokov mozgu prebieha v prvých rokoch veľmi intenzívne, pridávaním kostnej hmoty čelovej kosti. Preto je zodpovedný za primeraný rast čela do šírky. Je to jediný šev, ktorý podlieha fúzii medzi 3. a 18. mesiacom života. Pri uzávere *sutura metopica* vzniká charakteristická deformita tvaru hlavy nazývaná trigonocefália. Je charakterizovaná úzkou čelovou oblasťou v prominujúcou výraznou hyperostózou v strede. Zadná časť hlavy môže byť kompenzačne širšia a často plochá, preto výsledný tvar lebky pri pohľade zhora pripomína trojuholník. Napriek týmto zmenám môže byť pomer šírky ku dĺžke lebky (tzv. cefalický index) v norme. Typicky sa vyskytuje hypotelorizmus, nízky koreň nosa, prípadne epikantus. Dochádza k zmene uhla, ktorý zvierajú orbity a k etmoidálnej hypoplázii [13].

Tento typ synostózy je zo všetkých jednoduchých kraniosynostóz najviac asociovaný s deficitmi v neurovývinovej oblasti v neskoršom veku, typicky s prejavmi v období nástupu na školskú dochádzku. V tomto období totiž býva vyššia potreba intelektového výkonu a rovnako aj sociálnej interakcie. V porovnaní s inými typmi jednoduchých synostóz sa zistili nižšie hodnoty IQ, poruchy vývoja reči a sociálneho správania [14].

Sutura lambdoidea

Predčasný zrast lambdového švu je veľmi zriedkavý, tvorí okolo 5 % izolovaných synostóz. Častejšie sa vyskytuje ako unilaterálna chyba a spôsobuje deformitu nazývanú zadná plagiocefália. Dochádza pri nej k splošteniu na postihnutej strane záhlavia, k prominencii mastoidového výbežku a posunutiu lebkovej bázy smerom nadol. Kompenzačne dochádza k vyklenovaniu kontralaterálnej okcipito-parietálnej oblasti. Na postihnutej strane je ucho posunuté smerom dozadu a zhora má lebka tvar lichobežníka. Býva hmatná hyperostóza pozdĺž postihnutého švu.

Pri zadnej plagiocefálii je nesmierne dôležité odlíšenie od polohovej plagiocefálie, ktorá je veľmi častá a nespôsobuje okrem kozmetickej deformity prekážku normálneho vývoja mozgu. Pri polohovej deformite je okrem splošteného záhlavia ipsilaterálne posunutá ušnica dopredu a prominuje ipsilaterálne čelová oblasť. Hlava má pri pohľade zhora tvar rovnobežníka [13].

Sutura squamosa

Skvamózny šev prirodzene zrastá neskoro, zväčša až v 4. decéniu. Jeho predčasný zrast je veľmi zriedkavý. Častejší je zrast bilaterálny, v rámci syndrómových synostóz spolu so zrastom iných švov. V prípade raritného, izolovaného zrastu skvamóznych švov môže byť prítomná menej výrazná deformita, ktorá býva poddiagnostikovaná. V niektorých prípadoch je prítomné okcipitálne sploš-

tenie, inokedy tvar lebky pripomína neskorú formu sagitálneho zrastu s miernou prominenciou čela a vertexu. Býva hmatné bitemporálne preliačenie a v niektorých prípadoch môžeme hmatať zhrubnutie švu. V prípade len miernej deformity a neprítomnosti známkov intrakraniálnej hypertenzie nemá tento druh synostózy klinickú relevanciu [15].

DIAGNOSTIKA KRANIOSYNOSTÓZ

Kedže kraniosynostóza môže negatívne ovplyvňovať rast mozgu, jej včasná liečba je nevyhnutnosťou. Pre adekvátne načasovanie liečby je kľúčová skorá diagnostika. V prípade častejšie sa vyskytujúcich synostóz s jednoznačným typom deformity môže byť samotné klinické vyšetrenie postačujúce na stanovenie diagnózy.

V rámci anamnézy sa pýtame na faktory, ktoré môžu spôsobovať predčasný zrast lebkových kostí. Zisťujeme prítomnosť abnormálnych tvarov lebky v rodine, možný vplyv teratogénov, výskyt genetických ochorení a počas gravidity pôsobiach mechanických faktorov, ktoré môžu obmedzovať rast lebky.

Klinické vyšetrenie

Objektívne vyšetrenie sa primárne zameriava na celkový tvar hlavy, charakteristiku konkrétnej deformity, prominenciu alebo sploštenie častí lebky, polohu, tvar a veľkosť ušnic. Všímame si aj oblasť tváre, prítomnosť asymetrie, polohu a symetriu obočia a horného okraja očné, vzdialenosť očníc od seba, prítomnosť epikantu, koreň nosa, polohu bulbov a cievnu kresbu na hlave. Palpačne hmatáme prítomnosť hyperostózy lebkového švu a rozmery, napätie a polohu veľkej fontanely.

Okrem toho sa zameriavame aj na možnú prítomnosť znakov svedčiacich pre výskyt synostózy v rámci genetického syndrómu (napríklad syndaktília, radiálne vybočený palec, výrazný exoftalmus a dysmorfia tváre). Dôležité je aj venovať pozornosť novej existencii symptómov intrakraniálnej hypertenzie, rovnako aj doplnenie oftalmologického vyšetrenia s posúdením vízu a papily zrakového nervu.

Kraniometria

Kraniometrické vyšetrenie a zhotovenie skenu lebky optickým skenerom sú nápomocné pri stanovení typu deformity lebky. Slúži na presné meranie a sledovanie obvodu hlavy a iných parametrov. Kritériom na hodnotenie deformity a rovnako aj na sledovanie úspešnosti pooperačnej liečby remodelačnou ortézou je kranialný index (cranial index, CI). Vyjadruje proporionalitu lebky a udáva pomer medzi šírkou a dĺžkou lebky. Symetriu lebky charakterizuje diagonálny index (cranial vault asymmetry index, CVAI), ktorý udáva vzájomný rozdiel medzi pravou a ľavou diagonálou lebky, meranou od frontozygomatickej sutury ku kontralaterálnemu euryonu [16].

RTG vyšetrenie lebky

Jednoduchá RTG snímka lebky v predno-zadnej a bočnej projekcii je rýchle a dostupné vyšetrenie. Je spojené s menšou radiačnou záťažou ako CT vyšetrenie a nevyžaduje použitie celkovej anestézie. V zobrazení lebkových švov je však pomerne nepresné a niektorí ho považujú za obsolentné.

USG vyšetrenie

Ultrasonografia má v novorodeneckom a dojčenskom veku široké uplatnenie. Bežne sa používa na zobrazenie mozgu a komorového systému cez veľkú fontanelu. Je však dostupným a spoľahlivým nástrojom aj na zobrazenie lebkových švov. Pri primerane otvorenom šve sledujeme v mieste švu akustický výpadok signálu kosti, zobrazuje sa štrbina švu a okraje kosti. Môžeme odlíšiť hyperostózu švu pod podsunutia lebkových švov. V prípade synostózy švu nachádzame zhrubnutú hyperostotickú kosť prominujúcu nad niveau okolitej kosti s neprítomnou štrbinou švu. V prípade jednoduchých synostóz môže byť použitie ultrasonografie plne postačujúce na potvrdenie, alebo vylúčenie zrastu lebkového švu. Vzhľadom na kvalitu sonografov je aj možnosť diagnostikovať kraniosynostózu už prenatálne.

CT vyšetrenie

Vyšetrenie počítačovou tomografiou používame na zobrazenie lebkových kostí a švov, rovnako však aj intrakraniálnych štruktúr. Okrem kostného okna môžeme použiť aj zobrazenie s 3D rekonštrukciami, ktoré jednoznačne zobrazia, či sú lebkové švy otvorené, alebo je prítomný ich predčasný zrast. Rekonštrukcie zobrazujú aj deformitu lebky a tvárovej oblasti, prípadne prínosových dutín. Okrem toho môžu byť viditeľné okrsy stenčenej kosti, ktoré vznikajú z dôvodu tlaku rozpínajúceho sa mozgového tkaniva. V intrakrániu hodnotíme mozgové tkanivo v rámci možností zobrazenia CT vyšetrením. V mieste synostózy môžeme pozorovať zúženie subarachnoidálnych priestorov, niekedy až oploštenie gyrov. CT mozgu s 3D rekonštrukciou sa považuje za najkomplexnejšie vyšetrenie v diagnostike kraniosynostózy. Spája sa však s relatívne vyššou radiačnou záťažou a u dojčiat a malých detí vyžaduje jeho realizácia celkovú anestéziu. Preto sa nevyužíva paušálne, ale najmä v prípade diagnostických rozpakov napriek použitiu jednoduchších diagnostických metód, pri diagnostike komplexných synostóz a pri potrebe zobrazenia intrakraniálnych štruktúr.

MR vyšetrenie

Vyšetrenie pomocou magnetickej rezonancie (MR) je v súčasnosti najpresnejším zobrazením mozgového tkaniva a jeho možných vývojových chýb. Štandardné sekvencie však nie sú vhodné na hodnotenie lebkových švov. Novšie MR sekvencie s gradientom a spin echom (GRASE) však umožňujú veľmi dobre identifikovať lebkové švy. Vo všeobecnosti je však MR vyšetrenie mozgu indikované u detí so syndrómovými synostózami, alebo

aj v iných prípadoch, ak na základe predchádzajúcej diagnostiky existuje podozrenie na vývojové anomálie mozgu.

Genetické vyšetrenie

Primárne je indikácia na genetické vyšetrenie u detí s podozrením na syndrómovú kraniosynostózu na základe klinického vyšetrenia, najmä pri prítomnosti iných orgánových chýb a pri faciálnej dysmorfii. Rovnako je vhodné doplnenie genetického vyšetrenia pri viacpočetných synostózach aj pri koronárnej synostóze, keďže tieto bývajú najčastejšie geneticky podmienené. Ako príčina synostózy bolo doteraz potvrdených 57 génov. Najčastejšie sú to mutácie génov *FGFR2* a *FGFR3*, ale vyskytujú sa aj mutácie génov *TWIST*, *MSX2*, *BMP*, *TGFB2* a iné [3].

LIEČBA KRANIOSYNOSTÓZ

Kraniosynostóza má okrem dôsledkov v zmysle vzniku deformity tvaru lebky aj potenciálny vplyv na ďalší rast mozgu, ktorý je v prvých rokoch života výrazný. Ako možné dôsledky tohto obmedzenia sa popisuje chronická mierna intrakraniálna hypertenzia, pretrvávajúce bolesti hlavy a možné zníženie intelektových funkcií, pomalý vývoj reči a dopad na školskú výkonnosť a sociálne interakcie, čo platí najmä pre pacientov so synostózou *sutura metopica*. V prípade, že ide len o miernu kozmetickú deformitu bez negatívnych dôsledkov na vývoj mozgu, napríklad v niektorých prípadoch parciálneho zrastu švu, nie je nevyhnutná chirurgická liečba. Avšak v prípade jasného predčasného zrastu švu so zodpovedajúcou deformitou je plná indikácia na chirurgickú liečbu.

Operačná liečba

Pre voľbu typu chirurgickej intervencie v liečbe kraniosynostózy je dôležitým faktorom vek dieťaťa v čase diagnózy, počet zrastených švov, respektíve prítomnosť syndromologickej synostózy a závažnosť deformity tvaru lebky. Rovnako má na rozhodovanie vplyv aj preferencia operátora. V prípade jednoduchých kraniosynostóz v mladšom dojčenskom veku býva postačujúca endoskopická resekcia synostotického lebkového švu, resp. suturektómia, v niektorých prípadoch je možné ju vykonať do 9. mesiaca veku. V prípade komplexných a syndrómových synostóz sa zväčša volí otvorená remodelačná chirurgická liečba, pri ktorej môže byť nevyhnutná aj spolupráca s maxillofaciálnym alebo aj s plastickým chirurgom.

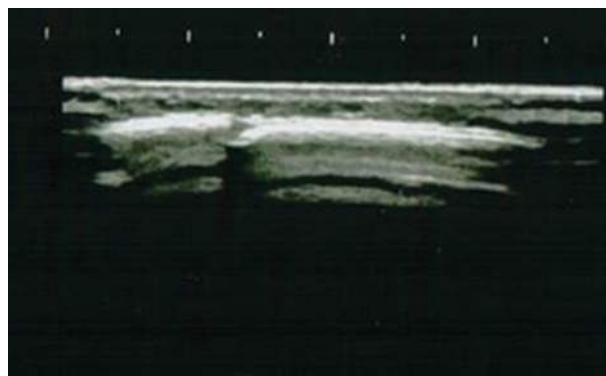
Načasovanie operačného výkonu je stále predmetom diskusií. Závisí aj od typu chirurgického výkonu. Vo všeobecnosti sa odporúča realizovať operačný výkon po ukončení 3. mesiaca života, aby bolo dieťa schopné primerane zvládnuť záťaž operačným výkonom, najmä krvácanie. V prípade známkov elevácie intrakraniálneho tlaku, alebo výraznej kompresie

mozgového tkaniva však môže byť zákrok realizovaný aj skôr. Na realizáciu endoskopického výkonu sa považuje za optimálny vek medzi 3. a 6. mesiacom života, najneskôr však do ukončenia 9. mesiaca života. Po endoskopickej suturektómii totiž musí nasledovať remodelácia tvaru lebky pomocou kraniálnej ortézy, ktorá musí byť aplikovaná po dobu niekoľkých mesiacov, pričom najlepší remodelačný efekt sa dosahuje v priebehu prvého roka. Rovnako je počas mladšieho dojčenského veku kosť ešte relatívne mäkká a preto je s ňou ľahšia manipulácia. Za ideálny vek na realizáciu otvorenej remodelácie lebky sa považuje vek medzi 6. a 12. mesiacom života, keďže toto obdobie je charakteristické aktívnou fázou vývoja mozgu a lebky a preto je aj vhodné pre reosifikáciu osteotómií vytvorených pri otvorenej remodelačnej chirurgickej liečbe [3].

Operačná liečba sa spája aj možnými komplikáciami. Medzi najčastejšie patria krvné straty, niekedy aj s nevyhnutnosťou podania krvných náhrad a vznik subgaleálneho alebo subkutánneho hematómu. Samozrejme krvné straty sú väčšie pri otvorených remodeláciách. Ešte závažnejšie krvácanie sa môže objaviť v dôsledku poranenia mozgových splavov.



Obr. 1. USG vyšetrenie metopického švu – zhrubnutá hyperostotická kosť v oblasti švu, neprítomnosť štrbiny švu

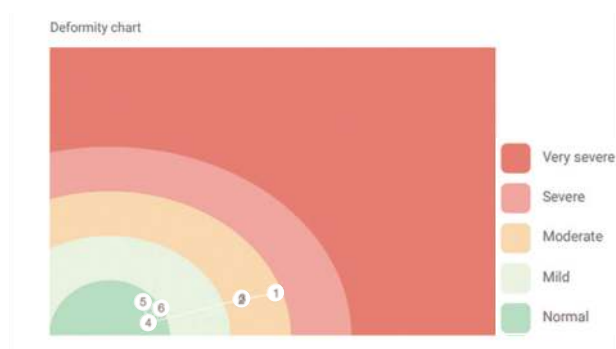


Obr. 2. USG vyšetrenie metopického švu u iného pacienta na porovnanie – kosť primeranej hrúbky s viditeľnou štrbinou švu

Peroperačne môže dôjsť k vzniku trhliny v *dura mater* s následnou likvoreou. Identifikácia a ošetrenie likvorey je veľmi dôležité, pretože okrem vytekania likvoru z rany a vzniku likvorovej kolekcie, môže z dlhodobého hľadiska viesť aj k nezhojeniu kostného defektu a vzniku lokalizovanej deformity lebky podobnej rastúcej fraktúre kalvy. Existuje aj riziko pooperačnej infekcie v rane alebo meningitídy a komplikácie hojenia rany. So zväčšujúcim sa rozsahom operačného výkonu sú možné komplikácie pravdepodobnejšie. Pri veľkých remodelačných výkonoch môže mortalita dosiahnuť 0,1 %, najmä pri závažných krvných strastách [3].

KAZUISTIKA

Dieťa narodené v termíne s negatívnou perinatálnou anamnézou odoslané na našu ambulanciu s podozrením na kraniosynostózu. Klinické vyšetrenie realizované vo veku 6 týždňov. U dieťaťa bola prítomná výrazná hyperostóza *sutura metopica* s trigonocefáliou a hypo-



Obr. 3. Kraniometrické merania v priebehu ortezoterapie – úprava tvaru hlavy z brachycefálie na hranici stredne ťažkého a ťažkého stupňa do normy (CI z 92,17 % na 82,1 %), hraničná asymetria do normy (CVAI z 2,73 % na 1,69 %)



Obr. 4. Vľavo: dieťa so synostózou *sutura metopica* pred endoskopicky asistovanou resekciou švu, viditeľný trigonocefalický tvar hlavy, realizovaný nákras kožného rezu a rozsahu suturektómie; vpravo: dieťa tesne po operačnom zákroku, hyperostóza v strede čelovej oblasti neprítomná, korekcia celkového tvaru hlavy ponechaná na ortezoterapiu

telorizmom, veľká fontanela veľkosti 1,5 x 1,5 cm. Bola stanovená diagnóza kraniosynostózy *sutura metopica*. Doplnili sme USG metopického švu, ktoré potvrdilo kompletný uzáver *sutura metopica* a hyperostózu (obr. 1).

Vo veku 3 mesiace bol realizovaný operačný zákrok, endoskopicky asistovaná resekcia *sutura metopica* (obr. 4).

Operačná intervencia bola bez komplikácií, pooperačne naložená bandáž hlavy do prvého pooperačného dňa. Pre pooperačnú anémiu bol podaný jeden erytrocytárny koncentrát s úpravou anémie. Večer v deň operácie už dieťa plne toleruje *per os* príjem, hranične subfebrilné, ďalší priebeh už afebrilný, po 24 hodinách ukončená antibiotická profylaxia. Po zložení bandáže mierny edém podkožia na vertexe a edém horných viečok, ktorý ustúpil kompletne do 3. pooperačného dňa. Rana bola v primárnom hojení, bez známkov ranevej komplikácie, zašitá vstrebateľným stehom. Dieťa na 3. pooperačný deň demitované do domácej starostlivosti. Pooperačne realizovaný kraniometrický sken za účelom zhotovenia pooperačnej ortézy. Začiatok ortezoterapie bol od 14. pooperačného dňa. V pravidelných intervaloch boli realizované kontrolné kraniometrické merania, dieťa tolerovalo ortézu bez ťažkostí. Postupne u dieťaťa došlo k úprave deformity z brachycefálie na hranici stredne ťažkého a ťažkého stupňa so symetriou na hranici normy a miernej asymetrie až do normy. Vo veku 1 rok bola ortezoterapia ukončená. Tvar lebky aj čelovej oblasti upravený. Nateraz psychomotorický vývoj dieťaťa bez zaostávania. Dieťa budeme ambulantne sledovať v predlžujúcich sa intervaloch až do predškolského veku.

ZÁVER

Podľa dostupných štatistík sa s kraniosynostózou narodí jeden z 2500 novorodencov. Keďže kraniosynostóza okrem viditeľnej deformity ovplyvňuje aj rast lebky, môže sťažovať primeraný vývoj mozgu najmä v blízkosti zrasteného švu. Toto môže mať za následok chronickú intrakraniálnu hypertenziu, bolesti hlavy, zaostávanie vývinu reči a primeraného psychomotorického vývoja, čo sa môže prejaviť až pri dosiahnutí školského veku, kedy nároky na výkon dieťaťa narastajú. Pri včasnej diagnostike je pri izolovaných synostózach možné realizovať endoskopickú suturektómiu zrasteného švu, ktorá je pre dieťa menej zaťažujúca a spája sa s nižším percentom komplikácií. Táto operačná technika však vyžaduje následnú remodeláciu lebky kraniálnou ortézou. Avšak aj v prípade nálezu vyžadujúceho otvorený remodelačný výkon je skorá diagnostika kľúčová pre možnosť realizácie výkonu ešte predtým, ako sa môže uplatniť negatívny vplyv zrastu švov na vývoj mozgu. Preto pri skorej identifikácii a diagnostike a pri včasnom operačnom zákroku je možné zachovať primeraný vývoj mozgu dieťaťa, respektíve v prípade spojenia zrastu švu

aj s vývojovými chybami mozgu, minimalizovať vplyv kraniosynostózy na ďalší vývoj mozgu.

LITERATÚRA

1. **Jha RT, Magge SN, Keating RF.** Diagnosis and surgical options for craniosynostosis. In: Ellenbogen RG et al. Principles of neurological surgery (4th ed). Amsterdam: Elsevier 2018; 148–169.
2. **Beederman M, Farina EM, Reid RR.** Molecular basis of cranial suture biology and disease: osteoblastic and osteoclastic perspectives. *Genes and Diseases* 2014; 1 (1): 120–125.
3. **Kajdic M, Spazzapan P, Velnar T.** Craniosynostosis – recognition, clinical characteristics and treatment. *Bosn J Basic Med Sci* 2018; 18 (2): 110–116.
4. **Ruengdit S, Case DT, Mahakkanukrauh P.** Cranial suture closure as an age indicator: a review. *Forensic Sci Int* 2020; 307 (110111).
5. **Krakow D.** Craniosynostosis. In: Obstetric imaging: fetal diagnosis and care (2nd ed). Amsterdam: Elsevier 2018; 301–304.
6. **Cornelissen M, Ottelander BD, Rizopoulos D, et al.** Increase of prevalence of craniosynostosis. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016; 44(9): 1273–1279.
7. **McKusick and Hamosh.** Online mendelian inheritance in man (OMIM): an online catalog of human genes and genetic disorders. www.omim.org [cit. 2023-02-10]
8. **Yapjakis Ch, Pachis N, Sotiriadou T, et al.** Molecular mechanisms involved in craniosynostosis. *In Vivo* 2023; 37(1): 36–46.
9. **Johnson D, Wilkie AO.** Craniosynostosis. *Eur J Human Genet* 2011, 19(4): 369–376.
10. **Gedzelman E, Meador KJ.** Antiepileptic drugs in women with epilepsy during pregnancy. *Ther Adv Drug Saf* 2012; 3(2): 71–87.
11. **Sanchez-Lara PA, Carmichael SL, Graham Jr JM, et al.** Fetal constraint as a potential risk factor for craniosynostosis. *Am J Med Genet A* 2010; 152A(2): 394–400.
12. **Derderian CA.** Discussion: Minimally invasive, spring-assisted correction of sagittal synostosis. Technique, outcome and complications in 83 cases. *Plast Reconstr Surg.* 2018; 141(2): 434–436.
13. **Dempsey RF, Monson LA, Maricevich RS, et al.** Nonsyndromic craniosynostosis. *Clin Plast Surg.* 2019; 46(2): 123–139.
14. **Van der Meulen J.** Metopic synostosis. *Childs Nerv Syst.* 2012; 28(9): 1359–1367.
15. **Diab J, Anderson PJ, Moore MH.** Late presenting bilateral squamosal synostosis. *Arch Craniofac Surg.* 2020; 21(2): 106–108.
16. **Lipina R, Rosický J, Golová Š.** Léčba polohového plagiocefalu pomocí kranialní remodelační ortézy. *Pediatr. Prax.* 2014; 15(5): e22–e25.

Konflikt záujmu: žiadny.

Došlo do redakcie: 13. 4. 2023

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Romana Richterová, PhD.
Neurochirurgická klinika
Jesseniova LF UK a UNM
Kollárova 2
036 59 Martin, SR
e-mail: romana.richterova@gmail.com

Doporučení České neonatologické společnosti ČLS JEP a Společnosti dětské pneumologie pro imunoprofylaxi závažných forem RSV infekce

Straňák Z.

Výbor České neonatologické společnosti ČLS JEP

PREAMBULE

Zástupci České neonatologické společnosti ČLS JEP a Společnosti dětské pneumologie se při společném jednání shodli na medicínské potřebě **revize zajištění prevence závažných onemocnění** dolních cest dýchacích, které jsou způsobené respiračním syncytiálním virem (RSV) u dětí s vysokým rizikem onemocnění RSV.

Nová indikační kritéria imunoprofylaxe RSV infekce:

1. Novorozenci gestačního stáří $\leq 31+6$ narození v první RSV sezóně/vstupující do první RSV sezóny*.
2. Všichni novorozenci s BPD bez ohledu na gestační stáří, kteří vyžadovali léčbu BPD**/CLD (oxygenoterapii, bronchodilatační terapii, kortikoidy, diuretika) ještě 6 měsíců před začátkem RSV sezóny. Ve druhé sezóně jsou indikované děti aktuálně podstupující léčbu.
3. Hospitalizovaní novorozenci, ohrožení nozokomiální RSV infekcí mají nárok na aplikaci 1 dávky Synagisu.
4. Novorozenci gestačního stáří 32+0 až 34+6: rizikové skóre 4 a více (tab. 1)

*Novorozenci, kterým byla imunoprofylaxe aplikována v období leden–březen, již nejsou indikováni k další imunoprofylaxi.

**BPD – definice podle AAP (porod před 32. týdnem, oxygenoterapie 28 dnů).

Největší změnou/rozšířením v rámci nového indikačního omezení je doporučení imunoprofylaxe pro novorozence s gestačním stářím 32+0 až 34+6, kteří splňují dané rizikové skóre. Rizikové skóre vzniklo na základě podobného skóre, které je v současnosti používáno v Rakousku¹. Toto skóre je podloženo řadou vědeckých studií^{2–6}.

Doposud **nebyla** v ČR pro palivizumab **stanovena úhrada podle nových indikačních kritérií**, proto je nutné každého pacienta řešit individuálně s plátcí zdravotní péče a/nebo postupovat podle starých indikačních omezení (viz níže).

¹Novorozenci gestačního stáří $\leq 28+6$ s diagnostikovanou bronchopulmonální dysplazií (BPD). Pro tyto pacienty platí věkový limit 12 měsíců a/nebo 12 měsíců od propuštění z perinatologického centra.

²Novorozenci gestačního stáří $\leq 28+6$ a/nebo porodní hmotností ≤ 1000 gramů bez BPD narození maximálně 6 měsíců před začátkem a/nebo propuštění v průběhu RSV sezóny.

³Novorozenci gestačního stáří 29+0 až 31+6 porodní hmotností ≤ 1500 gramů bez BPD narození maximálně 6 měsíců před začátkem RSV sezóny a/nebo propuštění v průběhu RSV sezóny.

Tab. 1.

Počet bodů	Rizikový parametr
1	chronologický věk 3 měsíce
1	závažné neurologické onemocnění (periventrikulární leukomalacie, intracerebrální krvácení, cévní mozková příhoda, hydrocefalus)
1	hmotnost < 10. percentil
1	propuštění z nemocnice v období 1. 10.–30. 4.
1	starší sourozenec
0,5	dítě z vícečetného těhotenství
0,5	pobyt v dětské skupině
0,5	kouření ve společné domácnosti
0,5	sociální status/„crowding“

„crowding“ – více jak 5 členů rodiny bydlící v malém prostoru

⁴Všichni novorozenci s BPD bez ohledu na gestační stáří, kteří vyžadovali léčbu BPD/CLD (oxygenoterapii, bronchodilatační terapii, kortikoidy, diuretika) ještě 6 měsíců před začátkem RSV sezóny. Tito novorozenci mají nárok na imunoprofylaxi do 2 let věku.

⁵Hospitalizovaní nezralí novorozenci, ohrožení nozokomiální RSV infekcí mají nárok na aplikaci jedné dávky Synagisu.

⁶Děti mladší 2 let s hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou (kardiologické kritérium).

V indikačních kritériích již není striktně definována RSV sezóna. Začátek RSV sezóny je nutné sledovat na stránkách <https://szu.cz/publikace/data/akutni-respiracni-infekce-chripka/>.

Předpokládaný začátek imunoprofylaxe je září, nejpozději říjen!

LITERATURA:

1. Resch B, Eber E, Ehringer-Schetitska D et al. Respiratory-syncytial-virus-prophylaxe mit palivizumab. Paediatr Paedolog 2019; 54: 270–276.
2. Sampalis JS, Langley J, Carbonell-Estrany X, Paes B, O'Brien K, Allen U, Mitchell L, Aloy JF, Pedraz C, Michaliszyn AF. Development and validation of a risk scoring tool to predict respiratory syncytial virus hospitalization in premature infants

born at 33 through 35 completed weeks of gestation. Med Decis Making 2008; 28(4): 471–480

3. Paes B, Steele S, Janes M, Pinelli J. Risk-scoring tool for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants born at 33 through 35 completed weeks' gestational age in Canada. Curr Med Res Opin 2009; 25(7): 1585–1591.
4. Carbonell-Estrany X, Simões EA, Fullarton JR, Ferdynus C, Gouyon JB; European RSV Risk Factor Study Group. Validation of a model to predict hospitalization due to RSV of infants born at 33 through 35 weeks' gestation. J Perinat Med 2010; 38(4): 411–417.
5. Blanken MO, Paes B, Anderson EJ, Lanari M, Sheridan Pereira M, Buchan S, Fullarton JR, Grubb E, Notario G, Rodgers-Gray BS, Carbonell-Estrany X. Risk scoring tool to predict respiratory syncytial virus hospitalisation in premature infants. Pediatr Pulmonol 2018; 53(5): 605–612.
6. Ryan VM, Langley JM, Dodds L, Andreou P. Estimating respiratory syncytial virus-associated hospitalization in the first year of life among infants born at 32 through 35 weeks of gestation. Pediatr Infect Dis J 2016; 35(8): 851–855.
7. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al.; Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. J Pediatr 2003; 143(4): 532–540.

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Zbyněk Straňák, CSc., MBA
Novorozenecké oddělení
Ústav pro péči o matku a dítě
Podolské nábřeží 157
147 00 Praha 4
e-mail: zbynek.stranak@upmd.eu

Pokyny pro autory časopisu ČESKO-SLOVENSKÁ NEONATOLOGIE

CHARAKTERISTIKA ČASOPISU

Odborný časopis vydávaný ČLS JEP je odborný časopis České neonatologické společnosti a Neonatologickej sekcie Slovenskej pediatrickej spoločnosti. Obsahuje původní práce, kazuistiky, souborné články, diskuze, dále informace z výborů obou odborných společností. Rovněž jsou publikována kongresová abstrakta a abstrakta publikací českých a slovenských autorů publikovaných v zahraničí. Články se týkají neonatologické problematiky, ale i příbuzných oborů pediatrie, dětské chirurgie, lékařské genetiky, ORL, oftalmologie, ortopedie.

K publikaci v časopisu může být přijat pouze **rukopis, který nebyl a nebude publikován v jiném časopisu**. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí.

Všechny rukopisy procházejí hodnocením redakce a recenzním řízením. Uveřejněná práce se stává majetkem redakce a přetisknout její část v jiné publikaci lze jen s citací původu a souhlasem redakce. Nepřijaté rukopisy se vrací jen na vyžádání.

POŽADAVKY NA ZASLANÉ RUKOPISY

Požadavky jsou v souladu s „Jednotnými požadavky na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech“.

Rukopisy jsou přijímány výhradně v elektronické formě (e-mailem). Je třeba zarovnat text vždy zleva. Velikost písma, řádkování a fonty řeší redakce při zpracování. Rukopis má zpravidla tyto části:

První strana

Nadpis – výstižný a stručný do 10 slov, je-li to možné, měl by heslovitě vyjádřit záměr a výsledek práce.

Jména autorů – příjmení, zkratka křestního jména (bez čárky mezi), bez titulů. Je-li více autorů z několika pracovišť, všechny očíslováme podle pracovišť.

Pracoviště – plný název, sídelní místo.

Druhá strana

Souhrn – minimálně 8, maximálně 25 řádků. Souhrn je stručnou informací pro čtenáře a v anglické verzi jedinou informací pro zahraničního zájemce. Uspořádání souhrnu musí být strukturované podle struktury práce, kterou musí stručně a koncizně popsat. Do souhrnu nepatří hypotézy, obecná prohlášení a perspektivy.

Souhrn s uvedením jmen autorů a názvu práce dodejte kromě české verze i v angličtině. Na závěr souhrnu připojte 3–6 klíčových slov.

Doporučuje se použít hesel uváděných v Index Medicus.

Vlastní text článku

Úvod: Jen nejnútnejší úvod do problematiky a vymezení problému (obvykle 2–3 odstavce).

Soubor pacientů (vyšetřených/probandů) a metodika: Popis výběru sledovaných osob, použité metody, přístroje (včetně výrobce) a použitý postup do podrobností, které umožní ev. opakování postupu za stejných okolností či srovnání s analogickými studiemi. U známých metod a postupů stačí odkaz na příslušnou literaturu. Všechny použité léky a chemikálie musí být řádně identifikovány, včetně generického názvu, dávky a způsobu aplikace. Neuvádějí se jména osob ani jejich iniciály, čísla chorobopisů apod.

V kazuistikách místo souboru, metodiky a výsledků uvést „Vlastní pozorování“ či „Kazuistika 1“ atd.

Výsledky: V textu neopakovat údaje z tabulek a grafů, slovy vyjádřit jen hlavní poznatek.

Diskuze: Je třeba zaujmout stanovisko k vlastním výsledkům a srovnat je s výsledky jiných autorů, interpretovat příčiny odlišných výsledků atd.

Poděkování, resp. uvedení grantu, se uvádí na závěr článku před literaturou.

Literatura: Nejde-li o přehled nebo postgraduální vzdělávání, je žádoucí uvést pouze 10–15 zásadních (odkazových) citací. Literatura musí odpovídat Vancouverské normě. Citace jsou v textu číslovány průběžně, jak jdou za sebou. Stejně pořadí mají i za článkem. Odkazy na literaturu v textu se uvádějí pouze čísla v hranaté závorce. Je vhodné citovat literaturu, která není starší než 5 let, omezit autocitace.

Citace časopiseckých prací – příjmení autora a zkratka křestního jména, tečka, plný název práce, tečka. Oficiální zkratka časopisu, rok, středník, ročník (ev. číslo), dvojtečka, první stránka, pomlčka, poslední stránka, tečka.

Citace knihy – autor, název knihy. Místo vydání, dvojtečka, nakladatel a rok, popř. rozmezí stran, na kterých se uváděná problematika nachází. Při citaci knižní kapitoly – jméno autora a název kapitoly, tečka. In: Citovaná kniha. Citace článku ve sborníku začíná uvedením jména autora a názvu práce, následuje In: jméno editora, název sborníku, místo vydání, vydavatel, rok a stránky.

V názvech časopiseckých prací psaných anglicky začíná velkým písmenem jen první slovo názvu, v ostatních slovech se píše na počátku malé písmeno, pokud nejde o vlastní jméno, zeměpisný název, národ.

Příklady správných forem citací:

• tištěná monografická publikace

Bureš M, Žižka J, et al. Neonatologické dovednosti. Praha: Galén 2018.

• příspěvek v monografické publikaci

Hašek V. Nádory v novorozeneckém věku. In: Heřman P, Kopeček L, a kol. Neonatologie. Praha: Grada Publishing 2014; 410–424.

• článek v seriálových publikacích

Dobrman D, Vlk J, Beneš P, a kol. Nekrotizující enterokolitida. Neonatologické listy 2007; 22 (10): 64–67.

Pokud užíváte zkratky časopisů, je nutné dodržovat ČSN 01 01 96 Zkracování názvů časopisů a jiných periodik.

Informace o lokaci elektronických dokumentů, vystavených na internetu, musejí odkazovat na dokument, který byl skutečně viděn, a musejí obsahovat způsob přístupu k dokumentu, stejně jako síťovou adresu pro lokaci.

• bibliografický odkaz na elektronickou monografii

Olson Nancy (ed.) Cataloging Internet Resources: A Manual and Practical Guide [on line]. 2nd ed. Dublin: OCLC, c1997 [cit. 2003-04-09]. Dostupný z: <http://www.oclc.org/oclc/man/9256cat/toc.htm>. ISBN 1-55653-236-9.

• citování online dokumentu (neznámý autor)

Dlouhodobý záměr Univerzity Karlovy v Praze [on line] 1999-09-09 [cit. 2002-11-20]. Dostupný na: <http://certik.ruk.cuni.cz/asuk/dlouhodoby/zamer.html>

• odkaz na neveřejnou zprávu z osobní e-mailové dokumentace

Kment M. RE: Informace o obsahu aktuálního čísla časopisu [elektronická pošta]. Message to: Lucie Hájková. 11. Jan 2003 [cit. 2003-11-05]. Osobní komunikace.

• elektronické seriálové publikace

– odkaz na časopis v elektronické podobě

The Journal of Electronic Publishing [on line]. Ann Arbor (MI): University of Michigan Press. 1995 [cit. 20030402]. 12krát ročně. Dostupný také z: <http://www.press.umich.edu/jep/index.html>. ISSN 1080-2711.

– odkaz na webovou verzi tištěného časopisu

For um: časopis Univerzity Karlovy. Praha: Univerzita Karlova 1995. 1krát za 14 dnů. Dostupný také na: <http://enilil.ff.cuni.cz/>.

Existuje-li verze tištěná a mimo ní je dokument dostupný i na internetu, uvedeme jako první verzi tištěnou a poté i aktuální dostupnost na internetu.

Za literaturou plné jméno a příjmení se všemi tituly, adresou pracoviště autora, e-mailová adresa.

Poslední strana

Prohlášení, že práce nebyla zadána jinému časopisu ani jinde otištěna.

Pro potřeby redakce: **Adresa** prvního autora pro korespondenci, domácí adresa, e-mailová adresa, číslo účtu v bance pro eventuální honorář. U prací výzkumného charakteru uvádějte číslo grantu a konstatování souhlasu etické komise.

ZPRACOVÁNÍ TEXTU

Text článku je nutné zpracovat **v editoru Microsoft Word 6.0/95 a vyšší verze.**

Při zpracování textu v elektronické formě pamatujte na následující podmínky:

- Textový editor není psací stroj, neukončujte řádky klávesou „enter“; ta se používá pouze k ukončení odstavce.
- Důsledně rozlišujte psaní 0 (číslice 0) a O (písmeno O), dále 1 (číslice 1) a l (písmeno malé L).
- Před znaky tečka, čárka, dvojtečka, otazník, vykřičník se nepíše mezer, za nimi ano.
- Tři tečky –...– se píší bez mezer. Jsou-li na konci slova, je mezer, za nimi, jsou-li na začátku slova, je mezer, před nimi.
- Používejte kulaté závorky (), nikoli lomítka /.
- Fyzikální jednotky odděluje od hodnot mezerou.
- Nepište „prostrkaný“ text (např.: t e x t) pomocí klávesy mezerníku, vyznačte text jiným způsobem (např. kurzívou).
- V nadpisech pište slova velkými písmeny (např. ÚVOD, SOUBOR NEMOCNÝCH) a nadpis zvýrazněte ještě tučně. Pod nadpisem vynechejte řádek.
- Ve vlastním textu článku užívejte tučné písmo jen zcela výjimečně. Podtržené písmo nepoužívejte.
- Řecká písmena **pište** opisem – tedy nikoli β, ale beta.
- Zásadně nepoužívejte dělení slov a nepoužívejte tvrdé mezery.
- Pozor na časté chyby: správně se píše 5 let, ale 5letá, nebo 5 % (pět procent), ale 5% (pětiprocentní), dva a půl se píše 2,5, ne 2.5!
- V češtině se píše desetinná čárka (3,14), ale v angličtině desetinná tečka (3.14).
- V češtině se jednotky tisíc neoddělují mezerou (9876), ale desítky tisíc ano (19 876). V češtině se neoddělují tisíce tečkou (100 000), ale v angličtině ano (100.000).

DOKUMENTACE

Tabulky zasílejte jako součást článku v souboru word. Každá tabulka musí mít číslo a název, název musí mít i každý sloupec tabulky. Obsah v tabulce vymezujte tabulátorem a ne množstvím mezer.

Vysvětlivky pište pod tabulku, vysvětlíte všechny zkratky, které jste užili.

Rozlišujte obrázky, fotografie, grafy a schémata. Každý z nich zašlete samostatně (ne vložený do textu). Obrázky, fotografie, grafy a schémata **nesmějí být dodány v souboru word.** Při převodu do lámacího programu se snižuje kvalita fotografií a obrázky, grafy i schémata se rozpadají.

Každý obrázek, fotografie, graf či schéma musí mít legendu obsahující pořadové číslo, eventuálně nutné vysvětlivky. Umístění dokumentace se v textu článku označí v závorce – např. (obr. 1, graf 1).

Obrázky, fotografie, grafy a schémata musí být dodány ve formátu jpg, tif nebo eps. V popisech v obrázcích, grafech, schématech, popř. vzorcích používejte velká začáteční písmena. Je-li na fotografii osoba, nesmí být identifikovatelná (např. lze překrýt oči), nebo musí autor zajistit její písemný souhlas s publikací.

Použití cizích materiálů

Materiály (obrázky, fotografie, grafy, schémata aj.) převzaté z jiných pramenů/publikací mohou být publikovány pouze s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají příslušné autorské/nakladatelské právo (copyright ©). Vyžádejte si svolení i od autorů prací v tisku, nepublikovaných dat, osobního sdělení. Za respektování autorských práv odpovídá autor článku.

KONFLIKT ZÁJMŮ

Autor má povinnost oznámit redakci podporu firmy, jejíž produkt v práci použil. Předpokládá se, že autoři přehledových farmakoterapeutických článků nejsou finančně zainteresováni (nebo konkurenti) ve společnosti/firmě, o jejímž výrobku v článku referují. Všechny informace tohoto druhu, které budou redakci svěřeny, budou drženy v tajnosti.

Po jazykové stránce musí práce odpovídat Pravidlům českého nebo slovenského pravopisu (progresivnímu způsobu). Není přípustné slova zkracovat, s výjimkou zkratkou oficiálních nebo zcela běžných. Pokud použijete **zkratku** pro opakující se několikáslovní název či označení, je nutné vysvětlit ji při prvním použití. Všechny číselné údaje – s výjimkou hodnot krevního tlaku a pulzu – uvádějte v jednotkách měrové soustavy SI.

Redakce vrátí práce, které neodpovídají uvedeným podmínkám. V ostatních případech si vyhrazuje právo rukopis zkrátit (např. z prostorových důvodů), provést opravy, popř. po připomínkách recenzentů vrátit autorovi k příslušné úpravě.

Práce zasláné redakci musí být formulovány s konečnou platností, dodatečné větší změny nejsou přípustné.

Vysázenou práci dostane autor ke korektuře, opravují se pouze chyby vzniklé tiskem, není možné doplňovat nové části textu. **Korektury je nutné vrátit obratem.** Korektury probíhají elektronicky.

ŽÁDÁME AUTORY, ABY POKYNY PŘESNĚ DODRŽOVALI.

Rukopisy a případnou korespondenci zasílejte současně na e-mailovou adresu:

Martin.Cihar@bulovka.cz

**Inzerát
obálka**

XXXXXXXXXXXXXXXX