

Neurološke komplikacije u djece s perinatalnom hipoksično-ishemijskom encefalopatijom

Meštrić, Doroteja

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:031622>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Doroteja Meštrić

**Neurološke komplikacije u djece s
perinatalnom hipoksično-ishemijskom
encefalopatijom**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Nine Barišić, dr.med i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020. / 2021.

POPIS KRATICA

A-ABR	Automatsko ispitivanje slušnih odgovora moždanog debla
ACTH	Adenokortikotropni hormon
aEEG	Amplitudno integrirani elektroencefalogram
CT	Kompjuterizirana tomografija
EEG	Elektroencefalogram
EKG	Elektrokardiogram
E-OAE	Evocirana otoakustička emisija
EPO	Eritropoetin
fMR	Funkcionalna magnetska rezonanca
HIE	Hipoksično-ishemijska encefalopatija
MR	Magnetska rezonanca
RI	Rezistentni indeks
UZV	Ultrazvuk
WM/GM	Bijela/siva moždana tvar

SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. Hipoksično - ishemična encefalopatija.....	1
1.1 Definicija.....	1
1.2. Epidemiologija.....	2
1.3. Etiologija.....	3
1.4. Patogeneza HIE.....	4
1.5. Tipovi neuropatološkog oštećenja.....	5
1.5.1. Selektivna nekroza neurona.....	6
1.5.2. Status marmoratus.....	6
1.5.3. Parasagitalno oštećenje mozga.....	6
1.5.4. Periventrikularna leukomalacija.....	7
1.5.5. Žarišna ili višežarišna oštećenja.....	8
1.6. Klinička slika i klasifikacija.....	8
1.7. Dijagnostika.....	11
1.8. Liječenje i neuroprotekcija.....	14
1.8.1. Potporna terapija.....	14
1.8.2. Neuroprotekcija.....	14
1.8.2.1. Terapijska hipotermija.....	15
1.8.2.2. Nove terapijske metode.....	16
1.9. Prognoza.....	17
2. Neurološke komplikacije.....	18
2.1. Cerebralna paraliza.....	18
2.1.1. Patogeneza.....	19
2.1.2. Klinička slika.....	20
2.1.3. Dijagnostika.....	21
2.1.4. Liječenje.....	22
2.1.5. Prognoza.....	24

2.2. Epilepsija.....	25
2.2.1. Klinička slika.....	26
2.2.2. Dijagnostika.....	28
2.2.3. Liječenje.....	29
2.3. Poremećaji vida.....	31
2.4. Poremećaji sluha.....	33
3. Zaključak.....	34
4. Zahvale.....	35
5. Literatura.....	36
6. Životopis.....	43

Sažetak

Naslov rada: Neurološke komplikacije u djece s perinatalnom hipoksično-ishemijskom encefalopatijom

Autor rada: Doroteja Meštrić

Unatoč napretku opstetričke, prenatalne i neonatalne skrbi, perinatalna asfiksija i danas je jedan od glavnih uzroka novorođenačkog mortaliteta i morbiditeta. Hipoksično-ishemijska encefalopatija posljedica je novorođenačke asfiksije, a može nastati za vrijeme trudnoće, porođaja ili poslije rođenja. Najčešće je korištena klasifikacija HIE prema Sarantu i Sarnatovoj koja ju dijeli na blagi, umjereni i teški oblik. Prognoza HIE ovisi o težini i stupnju moždane ozljede pa tako 10-15% novorođenčadi s umjerenim i teškim oblikom umire unutar prvih mjesec dana života dok 25-50% preživjelih ima teška neurološka oštećenja kao što su cerebralna paraliza, epilepsija, sljepoća i poremećaji sluha.

Klinička slika cerebralne paralize ovisi o vremenu, težini i lokalizaciji djelovanja štetnog uzroka, a možemo ju klasificirati u spastični, diskinetički i ataktični oblik. U dijagnostici neuropatoloških oštećenja se najčešće koristi MR jer je znatno osjetljiviji za prognozu razvoja cerebralne paralize u odnosu na ostale slikovne metode. Liječenje cerebralne paralize zahtjeva individualiziran pristup multidisciplinarnog tima baziran na kliničkoj prezentaciji bolesti.

Epilepsija je kronična bolest koju obilježava sklonost ponavljanju epileptičkih napadaja. Djeca s perinatalnom hipoksično-ishemijskom encefalopatijom imaju 5 puta veći rizik za njezin razvoj od djece bez ove bolesti. S HIE se povezuju Westov i Lennox-Gastautov sindrom. U većine bolesnika epileptički napadaji se uspijevaju kupirati antiepileptičkim lijekovima dok se kod manjeg broja farmakorezistentnih bolesnika vrši klasično ili minimalno invazivno neurokirurško liječenje.

Kortikalno oštećenje vida najčešći je oblik poremećaja vida u djece, a često je uzrokovano hipoksično-ishemičnom ozljedom. Stupanj oštećenja vida ovisi o opsežnosti moždane ozljede te lokalizaciji. U djece s HIE često nastaju i bilateralni senzorneuralni poremećaji sluha. Osim evocirane otoakustične emisije, u neurorizične djece porebno je učiniti i A-ABR u prvih 6 mjeseci života.

Ključne riječi: Hipoksično-ishemijska encefalopatija, neurološke komplikacije, cerebralna paraliza, epilepsija

Summary

Title: Neurological complications in children with perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy

Author: Doroteja Meštrić

Despite the progress in obstetric, prenatal and neonatal care, perinatal asphyxia is still one of leading causes of newborn mortality and morbidity. Hypoxic-ischemic encephalopathy is the result of newborn asphyxia which can occur during pregnancy, during birth or after birth. HIE can be classified as mild, moderate or severe according to the Sarant and Sarnat classification. Outcomes of HIE depend on the severity of brain injury. 10-15 % of newborns with moderate and severe HIE die within the first month after birth, while 25-50 % of survivors suffer from severe neurologic deficits such as cerebral palsy, epilepsy, blindness or hearing disorders.

Clinical presentation of cerebral palsy varies based on the duration, severity and localization of the effect of the causative agent. It can be classified as spastic, dyskinetic and ataxic cerebral palsy. Magnetic resonance imaging is the diagnostic imaging modality of choice in the workup of cerebral palsy due to its higher sensitivity compared to other imaging studies. Treatment of cerebral palsy requires a multidisciplinary team and an individual approach to the patient based on clinical presentation of the disease.

Epilepsy is a chronic disease characterized by recurrent epileptic seizures. Children suffering from hypoxic-ischemic encephalopathy are 5 times more likely to develop epilepsy than healthy children. West and Lennox-Gastaut syndromes are associated with HIE. In most patients, seizures can be managed using antiepileptic drugs, while a smaller number of pharmacoresistant cases require conventional or minimally invasive neurosurgical treatment.

Cortical visual impairment is the most common type of visual impairment in children and is often caused by a hypoxic-ischemic brain injury. The severity of visual impairment depends on the size and localization of the brain injury. Furthermore, children with HIE often develop bilateral sensorineural hearing loss. Besides evoked otoacoustic emission, in children at high risk of neurologic complications, it is often necessary to perform A-ABR during the first 6 months of life.

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy, neurologic complications, cerebral palsy, epilepsy

1. HIPOKSIČNO-ISHEMIJSKA ENCEFALOPATIJA

1.1. Definicija

Pojam „asfiksija“ grčkog je podrijetla, a u svom prvobitnome jezičnom značenju obilježava „stanje bez pulsa“. Perinatalna asfiksija je poremećaj izmjene respiracijskih plinova (kisika i ugljikova dioksida) kroz posteljicu ili u plućima novorođenčeta, a može nastati prenatalno, peripartalno ili neposredno nakon rođenja (1). Ovaj poremećaj karakterizira kombinacija hipoksije, hiperkapnije te acidoze koje nastaju uslijed neadekvatnog protoka krvi kroz umbilikalne žile, insuficijencije placente ili neadekvatne respiracije novorođenčeta (3). Američka pedijatrijska akademija (AAP) i Američko društvo za opstetriciju i ginekologiju (ACOG) definirali su kriterije za postavljanje dijagnoze perinatalne asfiksije koji uključuju: tešku metaboličku ili miješanu acidozu ($\text{pH} < 7,0$) u krvi pupkovine, zbroj po Apgarovoj nakon 5. minute < 3 , znakove encefalopatije (konvulzije, hipotoniju, poremećaj svijesti) i multiorgansko zatajenje koje nastaje unutar 72 sata od poroda (4).

Pojam perinatalne asfiksije sve se češće zamjenjuje ili nadopunjuje pojmom hipoksično-ishemične encefalopatije. Encefalopatija je poremećaj svijesti udružen s motoričkim poremećajima, epileptičkim napadajima, simptomima i znakovima povišenog intrakranijalnog tlaka te oštećenjem viših moždanih funkcija, a nastaje kao posljedica difuznog oštećenja mozga. Hipoksično-ishemična encefalopatija posljedica je novorođenačke asfiksije, a nastaje zbog promjena u cerebrovaskularnom krvotoku uz nizak cerebralni protok te poremećaja u autoregulaciji uslijed hipoksije i hiperkapnije. Prognoza HIE ovisi o stupnju, vremenu nastanka te trajanju asfiksije. Najčešće korištena klasifikacija uznapredovalosti hipoksično-ishemične encefalopatije jest prema Sarnatu i Sarnatovoj (1, 2). Između 10-15% novorođenčadi s umjerenim i teškim oblikom HIE umire unutar prvih mjesec dana života dok 25-50% preživjelih ima teška neurološka oštećenja kao što su cerebralna paraliza, senzomotorički poremećaji, oštećenje vida i sluha, epilepsija i mentalna retardacija (5, 6).

1.2. Epidemiologija

Unatoč napretku opstetričke, prenatalne i neonatalne skrbi, perinatalna asfiksija i danas je jedan od glavnih uzroka novorođenačkog mortaliteta i morbiditeta. Najčešći su uzroci dojenačke smrtnosti prijevremni porod (28 %), sistemske infekcije (26 %) te asfiksija (23 %) (7). Godišnje diljem svijeta umire oko 4 milijuna novorođenčadi, a gotovo četvrtina tih smrti posljedica je perinatalne asfiksije (6). U najrazvijenijim zemljama incidencija je 2-6 na 1000 donošene novorođenčadi, dok u slabije razvijenim zemljama učestalost perinatalne asfiksije bude i do desetak puta veća (1). Incidencija hipoksično–ishemijske encefalopatije u razvijenim zemljama iznosi 1-3 na 1000 poroda dok se u nerazvijenim i zemljama u razvoju kreće između 8-20 na 1000 poroda (6). Veća incidencija u slabije razvijenim zemljama pripisuje se manjku ili potpunom nedostatku antenatalne skrbi i dijagnostičkih metoda kao što su pH-metrija, EEG te slikovnih pretraga mozga (8).

Prema podacima Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa, u Republici Hrvatskoj 2019. godine u perinatalnom razdoblju umrlo je 242 djece, tj. 6,7/1000 ukupno rođenih, od čega je 161 mrtvorodenih (4,4/1000), a 81 novorođenče umrlo je u ranom neonatalnom razdoblju (2,2/1000). Vodeći uzroci mrtvorodenja su komplikacije u trudnoći u 30,5% slučajeva, asfiksija u 23,2% te skupina različitih uzroka, u koje ubrajamo bolesti majke, fetalni gubitak krvi, neimuni hidrops, u 20,1% slučajeva. Glavni uzroci rane neonatalne smrti su prematuritet s posljedičnim fetalnim respiracijskim distresom i/ili intraventrikularnim krvarenjem, perinatalne infekcije, kongenitalne malformacije te asfiksija na visokom 4. mjestu (8,2%) (9).

1.3. Etiologija

Hipoksično-ishemična oštećenja mogu nastati za vrijeme trudnoće (51%), za vrijeme porođaja (40%) te poslije rođenja (9%) (2). Dakle, uzroci HIE mogu potjecati od majke, fetusa odnosno novorođenčeta (1). Smatra se da je 90% asfiksijских inzulta uzrokovano placentalnom insuficijencijom u intrauterinom i/ili intrapartalnom razdoblju (5).

Čimbenici rizika od majke: kasna prva trudnoća, dob > 35 godina, višeploidna trudnoća, odsutnost antenatalnog monitoringa, anamneza o prethodnim uzrocima mrtvorodenja, socioekonomski status, kronične bolesti koje su postojale prije trudnoće (dijabetes melitus, arterijska hipertenzija, bolesti srca, anemija, bolesti štitnjače, toksemija u trudnoći, preeklampsija i eklampsija

Čimbenici rizika od fetusa: anemija zbog hemolitičke bolesti, fetalni hidrops, kromosomske aberacije, kongenitalne malformacije, intrauterine infekcije, intrauterini zastoje u rastu, muški spol, polihidramnija, mekonij u amnijskoj tekućini, višeploidna trudnoća, prijevremeni porođaj, prenošenost, depresija vitalnih funkcija djelovanjem anestezije i analgezije majke

Čimbenici rizika u porodu: prolaps pupkovine, kompresija pupkovine, prijevremeno odljuštenje placente, placenta previja, stav zatkom, distocija ramena, kefalopelvina disproporcija, produljeno drugo porođajno doba, operativno dovršenje poroda (carski rez), patološki nalaz kardiogramije

Čimbenici rizika od novorođenčeta: Anomalije respiratornog sustava, aplazija ili hipoplazija pluća, dijafragmalna hernija, intrauterino stečena pneumonija, intrapartalna aspiracija mekonija, ozljede mozga, spinalne moždine ili živca frenikusa, depresija centra za disanje analgeticima, narkoticima ili spazmoliticima danima majci u porodu (1, 2, 10, 11)

1.4. Patogeneza

Hipoksično-ishemična ozljeda mozga nastaje kao posljedica manjka kisika u krvi, hipoksije, i/ili poremećaja opskrbe mozga krvlju i kisikom, tj. ishemije, koji rezultiraju primarnim i sekundarnim gubitkom energije. Početna faza gubitka energije karakterizirana je smanjenjem cerebralne perfuzije te smanjenim dotokom kisika i glukoze (12). U svrhu zadovoljavanja energetske potrebe neurona dolazi do vazodilatacije i početka anaerobnog metabolizma (13). Trošenjem zaliha ATP-a pada razina energije te dolazi do zastoja rada Na-K crpke zadužene za održavanje električnog potencijala stanice. Kao posljedica zastoja rada Na-K pumpe natrijevi i kloridni ioni te molekule vode masovno ulaze u stanicu dovodeći do stanja citotoksičnog edema. Pad energetske razine odražava se i na kalcijske kanale ovisne o naponu koji se otvaraju te kalcij posljedično slobodno ulazi u intracelularni prostor (2). Depolarizacija neurona i glija stanica vodi do otpuštanja glutamata, ekscitatornog neurotransmitora, koji vežući se za svoje receptore, posebno subtipove N-metil-D-aspartata (NMDA), izaziva dodatni porast intracelularne koncentracije kalcija. Štetni učinci kalcija uključuju aktivaciju neuronalne NO-sinteze koja stvara dušikov oksid (NO), otpuštanje slobodnih radikala i razgradnju staničnih lipida, peptida i stanične DNA aktivacijom fosfolipaze, proteaze i nukleaze. Glavni događaj koji vodi do sekundarnog gubitka energije jest oštećenje mitohondrija (14).

Dosada opisano oštećenje neurona može dovesti do dvije vrste stanične smrti, to su nekroza i apoptoza. Kod primarnog gubitka energije najčešće dolazi do nekroze uslijed oštećenja staničnog integriteta, disrupcije citoskeleta i stanične membrane. U stanjima vrlo teške hipoksije i ishemije stanica bubri te naposljetku rupturira, a oslobođen stanični materijal djeluje kemotaktički na upalne stanice, mikrogliju. Upalni medijatori otpušteni od strane mikroglije oštećuju okolnu bijelu tvar i dovode do formiranja ožiljka. U slučaju manjeg infarkta, može doći do oporavka stanice ili apoptoze, programirane stanične smrti. Glavna razlika apoptoze i nekroze jest izostanak prateće upalne reakcije zbog očuvanosti integriteta stanične membrane (12).

Prije nastupa sekundarne faze javlja se latentni period koji karakterizira uspostava cirkulacije i doprema kisika. Trajanje faze reperfuzije ovisi o ozbiljnosti hipoksično-ishemijskog infarkta. Što je infarkt teži, to je trajanje latentnog perioda kraće. Latentni period predstavlja „terapijski prozor“ za primjenu neuroprotekcije.

Faza sekundarnog gubitka energije javlja se 6 do 48 sati nakon inicijalne ozljede. Točan je mehanizam nastanka nepoznat, ali smatra se da je povezan s oksidativnim stresom, egzocitotoksičnošću te upalom (12). Slobodni radikali razaraju membranu stanice i mitohondrija te oštećuju deoksiribonukleinsku kiselinu (DNA). Ovo oštećenje membrana dopušta ulazak kalcija u staničnu jezgru što vodi do ekspresije proapoptotičkih gena. Sam proces apoptoze vođen je intracelularnim kaspazama. Da bi se ovi inicijatori apoptoze mogli aktivirati, potreban je citokrom c. U fiziološkim uvjetima kaspaza-9-monomer i citokrom c odvojeni su mitohondrijskom membranom. Kod oštećenja membrane citokrom c nalazi se u citoplazmi te aktivira kaspazu-3 koja vodi u programiranu staničnu smrt (13).

1.5. Tipovi neuropatoloških oštećenja

Ovisno o zrelosti mozga te gestacijskoj dobi djeteta razlikujemo više oblika moždane ozljede. U donošene novorođenčadi najčešće je oštećena kora mozga te subkortikalno i parasagitalno područje. Kod nedonoščadi (< 32 tjedna gestacijske dobi) patološke promjene izraženije su u periventrikularnoj bijeloj tvari, najčešće u frontalnoj i okcipitalnoj regiji. Osim o zrelosti, stupanj oštećenja određenog dijela mozga ovisi i o trajanju same ishemije. Tako će kod dugotrajne, ali umjerene ishemije nastupiti oštećenje parasagitalnih struktura dok će kod kratkotrajne, ali teške hipoksije doći do oštećenje subkortikalnih te struktura moždanog debla (2).

Istraživanja pokazuju da je hipoksično-ishemijska ozljeda mozga u nedonoščadi, ali i donošene novorođenčadi uzrokovana povećanim otpuštanjem glutamata. Smještaj glutamatnih receptora, posebica subtipova NMDA, određuje raspodjelu selektivnog neurološkog oštećenja. NMDA receptori prvi se pojavljuju na novostvorenim sinapsama te imaju bitnu ulogu u neurološkom razvoju i plastičnosti mozga. Nezreli mozak ima veću gustoću NMDA receptora te je zbog toga podložniji nastanku teže kliničke slike (15).

Najčešći tipovi neuropatoloških oštećenja u hipoksično-ishemičnoj encefalopatiji su:

- Selektivna nekroza neurona
- Status marmoratus

- Parasagitalno oštećenje mozga
- Periventrikularna leukomalacija
- Žarišno ili višežarišno oštećenje

(2)

1.5.1. Selektivna nekroza neurona

Najčešći oblik hipoksično-ishemične encefalopatije u donošenog novorođenčeta je selektivna nekroza neurona. Nekroza zahvaća koru velikog i malog mozga, hipokampus, bazalne ganglije, talamus, hipotalamus i moždano deblo. Na hipoksiju su posebno osjetljive piramidne stanice hipokampusa i stanice u području fissure calcarine. Selektivna nekroza očituje se poremećajem svijesti, hipotonijom, epileptičkim napadajima, smetnjama pri sisanju i gutanju te poremećajem disanja. Uslijed oštećenja prugastoga tijela (lat. *corpus striatum*) nastaju poremećaji vida, a nekroza u području putamena i talamusa rezultira ekstrapiramidnim sindromom. Kasne posljedice selektivne nekroze neurona očituju se spastičnim oblikom cerebralne paralize. Neurološki poremećaji obično se prezentiraju u dobi od 6 do 12 mjeseci, a ponekad tek u dobi od 7 do 14 godina.

1.5.2. Status marmoratus

Status marmoratus povezan je s akutnim, globalnim i teškim hipoksičnim oštećenjem te se rjeđe javlja kao neuropatološki oblik HIE. Oštećenje obuhvaća područje bazalnih ganglija, talamusa, kore velikog mozga te stanice donjih motoneurona u kralježničnoj moždini. Hipoksično oštećenje kralježnične moždine udruženo je s razvojem hemoragičnih infarkcija te kliničkom slikom aksijalne hipotonije koja se kasnije najčešće manifestira kao spastični ili spastično-ataksični tip cerebralne paralize. Hipotoni tip (prema ranijim klasifikacijama) se više ne klasificira kao takav već se prema novoj europskoj klasifikaciji dječja paraliza dijeli na tri tipa: spastični, ataksični i diskinetički.

1.5.3. Parasagitalno oštećenje mozga

Parasagitalno oštećenje mozga najčešće je obostrano i simetrično u području kore i subkortikalne bijele tvari. Češće se razvija u donošene novorođenčadi. Ovaj neuropatološki oblik oštećenja povezan je s motoričkim oštećenjem gornjih udova te izraženim oštećenjem

vidnih i slušnih puteva. Kao kasna posljedica parasagitalnog oštećenja razvija se obostrani spastični tip cerebralne paralize (ranije tetrapareza) udružen sa znatnijim zaostajanjem u metalnom razvoju. Kognitivni je razvoj gotovo normalan kod umjerenog stupnja subkortikalnog ili parasagitalnog oštećenja. Rana pojava epileptičkih napadaja veže se uz teže neurološke posljedice te veću smrtnost.

1.5.4. Periventrikularna leukomalacija

Ovo je najčešći oblik hipoksično-ishemičnog oštećenja u nedonoščadi niske gestacijske dobi. Za razvoj periventrikularne leukomalacije značajne su anatomske strukture periventrikularnih krvnih žila, poremećaj moždane krvožilne autoregulacije te povećana osjetljivost periventrikularnih glijalnih stanica u fazi mijelinizacije i diferencijacije. Osim hipoksijsko-ishemijske ozljede, s razvojem periventrikularne leukomalacije često su udružene unutar maternične ili perinatalne infekcije te korioamnionitis. Koagulacijska nekroza razvija se 6 do 12 sati nakon hipoksičnog oštećenja, a šupljine se formiraju tokom prva tri tjedna od nastanka oštećenja. Nekroza bijele tvari smještena je dorzalno i lateralno u odnosu na lateralne moždane komore te je udružena s difuznim oštećenjem bijele tvari što se očituje razvojem hipomijelinizacije i ventrikulomegalije. Nekroza zahvaća i projekcijska vlakna kortikospinalnog puta koji prolazi periventrikularnim područjem u blizini čeonih rogova lateralnih komora. Važna posljedica periventrikularne leukomalacije je destrukcija subplate zone i kortikalnih aferentnih vlakana iz talamokortikalne regije koji sudjeluju u organizaciji kore mozga i razvoju kognitivnih funkcija. Žarišne nekroze izražene su u bijeloj tvari u području trigonuma i interventrikularnog otvora, a nakon 1-3 tjedna pretvaraju se u cistične promjene. Neuropatološke promjene najizraženije su u frontalnoj i okcipitalnoj regiji te u graničnim područjima cirkulacije. U novorođenačkom razdoblju klinička se slika očituje hipotonijom donjih udova, a u kasnijoj dobi prevladava obostrana spastična cerebralna paraliza (ranije dipareza), oštećenje vida i sluha te kognitivni poremećaji.

1.5.5. Žarišna ili višežarišna oštećenja

Žarišna ili višežarišna oštećenja najčešće su uzrokovana tromboemboličnim zbivanjima, povezanim s infarktima placente, infekcijom, traumom, diseminiranom intravaskularnom koagulopatijom, izoliranom trombocitopenijom i generaliziranom moždanom hipoperfuzijom. Ostali uzroci vezuju se uz poremećaje razvoja krvnih žila, poremećaje u krvotoku i krvnim žilama pupkovine, nasljedne i stečene protrombotične poremećaje koagulacije te uz ekstrakorporalnu membransku oksigenaciju (ECMO). U polovine novorođenčadi sa žarišnim ishemičnim oštećenjem zahvaćena je srednja moždana arterija, a u većini tih slučajeva radi se o lijevoj srednjoj moždanoj arteriji. Ova vrsta neuropatološkog oštećenja može nastati u različitim fazama razvoja mozga te dovodi do stanične smrti, gubitka moždanog tkiva te stvaranja šupljina: porencefalija, hidranencefalija i policista, odnosno multicistične encefalopatije. U kliničkoj slici prevladavaju epileptički napadaji, hemipareza, a u slučaju generaliziranog oštećenja pojavljuje se obostrani spastični tip (ranije spastična tetrapareza) (2).

1.6. Klinička slika i klasifikacija

U kliničkoj praksi za ocjenu težine hipoksično-ishemične encefalopatije koriste se 3 klasifikacije koje ju dijele na blagi, umjereni i teški oblik. Najčešće je korištena klasifikacija prema Sartanu i Sarnatovoj (tablica 1.1) (5). Ova klasifikacija uzima u obzir poremećaje svijesti, mišićnog tonusa i položaja, kompleksnih refleksa, autonomnog živčanog sustava i prisutnost konvulzija. Uz kliničku sliku opisane su i promjene u EEG-u. Za ocjenu je bitno i trajanje promjena, kod blagog oblika manje od 24 sata, dok kod teške HIE promjene mogu biti prisutne od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci. U svrhu određivanja težine hipoksično-ishemične encefalopatije koristi se i stupnjevanje po Levenu (tablica 1.2) koje je nešto jednostavnije, a ocjenjuje podražljivost, hipotoniju, refleks sisanja i prisutnost konvulzija. Klasifikacija po Thompsonu (tablica 1.3) uzima u obzir tonus, stanje svijesti, konvulzije, položaj tijela, Moro-refleks, refleks hvatanja, sisanje, disanje i napetost fontanele (16). Stupanj HIE određuje se prema ukupnom zbroju bodova, od 0, što se smatra normalnim, do 22 što predstavlja najteži oblik. Zbroj bodova iznad 10 tijekom prvih 7 dana života korelira s lošim neurorazvojem ishodom, sa 100% osjetljivošću i 61% specifičnošću (17).

Klinička slika ovisi o početku, trajanju te težini hipoksično-ishemičnog oštećenja mozga, a neurološki simptomi javljaju se u prvih nekoliko dana života u pravilnom slijedu (2, 5). Novorođenčad sa slikom blage encefalopatije po rođenju su razdražljiva (hiperalertna, hiperekscitabilna), urednog tonusa, snažnoga Moro-refleksa, tahikardna, bez konvulzija, kod neke djece mogu se uočiti prolazne promjene ponašanja u vidu slabijeg sisanja, razdražljivosti, pospanosti ili pretjeranog plača. Takva se djeca oporave unutar prvih 48 sati po rođenju bez dugoročnih teškoća u psihomotornom razvoju (5, 18). Umjeren oblik karakterizira latergija, umjeren hipotonija, sa slabim Moro-refleksom, slabim ili odsutnim refleksom sisanja, bradikardija, uz fokalne ili multifokalne konvulzije najčešće između 6. i 24. sata života. Unutar prva dva tjedna potpuno se oporavi 63-80% djece, a ostatak razvija poremećaje neurorazvoja, osobito ako su simptomi trajali duže od 5 do 7 dana, ili dolazi do letalnog ishoda. Djeca s teškim oblikom encefalopatije po rođenju su u stuporu ili komi, mlohava, bez refleksa, deprimiranog disanja, varijabilne srčane frekvencije, konvulzije mogu izostati ili biti učestale i refrakterne na terapiju. Oko 50% novorođenčadi s teškim oblikom HIE umre, dok većina preostale preživjele djece raste uz jednu ili više neuroloških komplikacija kao što su cerebralna paraliza, umna zaostalost, oštećenje vida ili epilepsija (1, 5, 18).

Asfiksijom uzrokovana hipoksija i ishemija vode do centralizacije krvotoka te su srce, mozak i nadbubrežne žlijezde bolje prokrvljeni na račun pluća, crijeva, bubrega i ostalih „neprioritetnih“ organa. Uslijed produljenog trajanja ovakvog stanja i sloma zaštitnih mehanizama, uz ozljedu mozga nastaje i oštećenje ostalih vitalnih organa. Najčešće su zahvaćeni bubrezi (62%), srce (29%), crijeva (29%) i pluća (26%) (5). Ozljeda bubrega prezentira se oligurijom, a može nastati zbog akutne tubularne ili kortikalne nekroze (5, 18). Srčana disfunkcija očituje se bradikardijom, smanjenom kontraktilnošću, padom ejekcijske frakcije i plućnom hipertenzijom što dodatno ugrožava život novorođenčeta (19). U 80-85% slučajeva oštećena je i jetra, a u krvi se nalaze povišeni jetreni enzimi, hiperamonijemija te koagulopatija (18). Za razliku od mozga, oštećenja ovih organa najčešće nisu trajna i, ako novorođenče preživi, očekuje se potpuni oporavak funkcija (5).

Tablica 1.1. Stupnjevi HIE po Sarnatu i Sarnatovoj (prilagođeno prema (18))

Stupanj HIE		Blagi	Umjeren	Težak
Razina svijesti		Razdražljivost	Letargija	Stupor, koma
Spontana aktivnost		Normalna	Smanjena	Odsutna
Neuromuskularna Kontrola	Tonus	Normalan	Blaga hipotonija	Flakcidan
	Postura	Blaga distalna fleksija	Izrazita distalna fleksija	Intermitentna decerebracija
	Tetivni refleksi	Hiperaktivni	Hiperaktivni	Oslabljeni ili odsutni
Primitivni refleksi	Sisanje	Slabo	Slabo ili odsutno	Odsutno
	Moro	Naglašen, nizak prag za izazivanje	Slab, nepotpun, visok prag za izazivanje	Odsutan
	Tonični, vratni	Slab	Izrazit	Odsutan
Autonomne funkcije	Zjenice	Midrijaza	Mioza	Varijabilno, anizokorija, Slaba fotoreaktivnost, široke i fiksirane
	Frekvencija srca	Tahikardija	Bradikardija	Varijabilno
Konvulzije		Odsutne	Česte	Rijetke
Interiktalni EEG nalaz		Normalan u budnosti	Rani: kontinuirana niskovoltažna aktivnost Kasni: periodičan uzorak uz fokalna ili multifokalna izbijanja sporih šiljak-val kompleksa	Rani: paroksizmalna izbijanja koja se izmjenjuju s razdobljima potisnute električne aktivnosti Kasni: trajna izoelektrična crta
Trajanje		<24 sata	2-14 dana	Više tjedana

Tablica 1.2 Stupnjevanje HIE prema Levenu (prema (2))

	Blaga	Umjerena	Teška
Podražljivost	Iritabilnost	Letargija	Koma
Hipotonija	Blaga	Umjerena	Teška
Refleks sisanja	Oskudniji	Slab	Odsutan
Konvulzije	0	+	Dugotrajni napadaji

Tablica 1.3 Stupnjevanje HIE prema Thompsonu i sur. (prilagođeno prema (17))

	0 bodova	1 bod	2 boda	3 boda
Tonus ekstremiteta	Normalan	Hipertonija	Hipotonija	Flakcidnost
Stanje svijesti	Normalna	Pojačana budnost	Letargija	Koma
Konvulzije	Odsutne	<3 dnevno	>2 dnevno	
Položaj	Normalan	Stisnute šake, automatizmi	Izrazita distalna fleksija	Decerebracija
Moroov refleks	Normalan	Nepotpun	Odsutan	
Refleks hvatanja	Normalan	Slab	Odsutan	
Refleks sisanja	Normalan	Slab	Odsutan, grize	
Respiracije	Normalne	Hiperventilacija	Kratke apneje	Mehanička ventilacija (Apneja)
Fontanela	Normalna	Puna, bez napetosti	Napeta	
<p>Klasifikacija hipoksično-ishemične encefalopatije</p> <p>Zbroj bodova</p> <p>1-10 blaga HIE</p> <p>11-14 umjeren HIE</p> <p>15-22 teška HIE</p>				

1.7. Dijagnostika

Dijagnostičke postupke za otkrivanje asfiksije možemo podijeliti na prenatalne i postnatalne. Prenatalni postupci uključuju kardiokografiju, doplerski ultrazvuk, pH-metriju krvi fetalnog oglavka, fetalni EEG i fetalni EKG. U procjeni stanja novorođenčeta bitan je klinički pregled i određivanje ocjene po Apgaru, biokemijski markeri, slikovne te elektrofiziološke metode (2).

Prema preporukama američkih strukovnih udruženja, AAP i ACOG, dijagnoza asfiksije može se postaviti ako su zadovoljeni sljedeći kriteriji:

- Teška metabolička acidoza ili miješana acidoza (pH umbilikalne arterije <7)
- Apgar-zbroj 0-3 u trajanju duljem od 5 minuta
- Neurološki simptomi u neonatalnom razdoblju (konvulzije, koma, hipotonus)
- Znakovi multiorganskog oštećenja (4)

Pregled svakog novorođenčeta započinje ocjenjivanjem prema Apgarovoj, a obavlja se u prvoj i petoj minuti nakon rođenja. Procjenjuje se boja kože, disanje, frekvencija i kakvoća pulsa, mišićni tonus i refleksni odgovor na podražaj sluznice nosa pri udisaju. Svako od ovih karakteristika pripiše se 0, 1 ili 2 boda te se zbroje. Istraživanja su pokazala da nizak Apgar-zbroj u prvim minutama slabo korelira s jakošću asfiksije te je on odraz kardiorespiratornih poremećaja. Apgar-zbroj od 0 do 3 nakon 10. ili 15. minute života upućuje na lošu prognozu, a svako novorođenče s ovakvom ocjenom zahtjeva intubaciju, umjetnu ventilaciju i kardiovaskularnu potporu (2, 5).

Laboratorijska obrada uključuje određivanje serumskih elektrolita, kreatinina, klirensa kreatinina i ureje, jetrenih enzima, koagulograma, acidobaznog statusa i laktata (18). Stupanj hipoksije određuje se mjerenjem koncentracije laktata, a ona raste u anaerobnim uvjetima (2). Oštećenjem moždanih stanica hipoksijom oslobađaju se biokemijski biljezi koji se mogu dokazati u likvoru, serumu i mokraći. Ovi biomarkeri uključuju laktat-dehidrogenazu s izoenzimima, kreatin-kinazu te specifični moždani izoenzim (CK-BB), hipoksantin, adenilat-kinazu, S100B, neuron-specifičnu enolazu, interleukin-6, glijalna fibrilarna kisela bjelančevina (GFAP) (2, 16, 20). Određivanje navedenih markera još nije dio šire kliničke prakse, a na temelju provedenih studija može se zaključiti da bi se njihovim korištenjem olakšalo određivanje vremena nastanka hipoksično-ishemične ozljede, izbor individualizirane terapije te praćenje odgovora na istu (20).

Od slikovnih metoda najčešće se koristi ultrazvuk zbog jednostavnosti primjene i mogućnosti ponavljanja pretrage. Za hipoksično-ishemičnu encefalopatiju karakteristična je difuzna hiperehogenost u području bijele moždane tvar, kod novorođenčadi rođene na vrijeme, te uzduž moždanih komora, kod nedonoščadi. Transkranijalnim doplerskim pregledom mjeri se brzina protoka krvi kroz veće arterije mozga te određuje rezistentni indeks (sistolicka-dijastolicka brzina/sistolicka) (2, 16). Istraživanja provedena s ciljem utvrđivanja učinkovitosti ultrazvuka u procjeni dugoročnog ishoda HIE ukazuju na mogućnost korištenja RI i WM/GM omjera (bijela/siva moždana tvar) kao prognostičkog alata. WM/GM omjer je statistički značajno povišen u asfiktične novorođenčadi u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu. Smatra se da je porast ehogenosti bijele tvari uzrokovan kombinacijom akutnog globalnog edema i nekroze moždanog tkiva. Nizak ili visok RI omjer (ispod 0.56 ili iznad 0.8) tijekom prva 72 sata života povezan je s lošijim neuromotornim i kognitivnim razvojem (21-23).

Magnetska rezonancija (MR) je standardna metoda za određivanje neuropatološkog tipa i težine moždane ozljede te dugoročne prognoze. Magnetskom rezonancijom možemo uočiti edem mozga, ojačane signale moždanog korteksa, difuzno gubljenje diferencijacije između sive i bijele tvari i gubljenje signala u stražnjem dijelu kapsule interne (16, 23, 24). Hipointenzitet ili odsutnost signala u stražnjem dijelu kapsule interne, kod novorođenčadi starije od 37 tjedana gestacijske dobi, indikator je lošijeg ishoda neuromotornog razvoja (18,25). U djece s hipoksično-ishemičnom ozljedom mozga promjene u T1 i T2 sekvencama tijekom prva 3 dana života slabo su izražene. Krajem prvog tjedna javljaju se promjene koje su specifične za pojedine tipove neuropatološkog oštećenja te se retrospektivno mogu vezati uz potencijalnu etiopatogenezu (24). Spektroskopska magnetna rezonancija (MRS) koristi se sve češće, a omogućuje ocjenu intracelularnog pH, nakupljanja laktat, kreatina i glutamata te praćenje koncentracije visokoenergetskih fosfata (2, 16, 23).

Popularizacijom magnetske rezonancije (MR), kompjuterizirana tomografija (CT) sve se rjeđe koristi u dijagnostici HIE. CT mozga koristan je u procjeni otekline te detekciji krvarenja, tromboza i infarkcija (2, 16).

Elektrofiziološke pretrage snimljene u prva 24 sata u donošene novorođenčadi bitan su prognostički pokazatelj i pomažu u procjeni težine moždane ozljede. Normalan EEG nalaz ukazuje na povoljan neurološki razvoj dok izrazito promijenjen EEG nakon 12 sati života upućuje na lošiji neurorazvojni ishod. Promjene u EEG-u karakteristične su za pojedine neuropatološke tipove ozljeda; pozitivni valovi iznad verteksa ili oštri valovi u Rolandovoj regiji pojavljuju se kod difuzne nekroze kore te oštećenja duboke bijele tvari kod nedonoščeta, a žarišna ishemična nekroza, odnosno infarkt karakteriziran je periodičnim latentnim epileptiformnim izbijanjima. Kod djece mlađe od 30 tjedana gestacije EEG nalaz se ne koristi za prognozu psihomotornog razvoja zbog nesigurnosti dijagnoze (2). Amplitudno-integrirani EEG (aEEG) je pojednostavljeni EEG uređaj s manjim brojem kanala, koristi se u jedinicama intenzivnog liječenja, a omogućuje dugotrajno snimanje bez prisutnosti tehničara. Studije pokazuju da je aEEG jednako učinkovit kao i konvencionalni EEG u procjeni ranog i kasnog neurorazvojnog ishoda, međutim ukoliko su registrirani simptomatski epileptički napadi neophodno je aEEG nadopuniti snimanjem standardnog EEG-a u sustavu 10-20 elektroda. Nalaz aEEG-a jedan je od kriterija uključivanja za neuroprotekciju hipotermijom. Kao i EEG, aEEG se za sada koristi samo kod novorođenčadi s napunjenih 37. tjedna gestacije (5, 26).

1.8. Liječenje i neuroprotekcija

Liječenje HIE sastoji se od primarnog reanimacijskog postupka u rađaonici, općih potpornih i neuroprotektivnih mjera. Cilj svih ovih postupaka jest smanjenje ozljede mozga povišenjem razine glukoze i kisika te smanjenjem energetske potrebe (2, 5).

1.8.1. Potporna terapija

U liječenju HIE bitnu ulogu ima potpora vitalnih funkcija, a ona uključuje adekvatnu ventilaciju, održavanje tlaka i perfuzije vitalnih organa, normoglikemije i zaustavljanje konvulzija (27). Većinu novorođenčadi s umjerenim i teškim oblikom HIE potrebno je umjetno ventilirati. Ključno je održavanje plinova i acido-baznog statusa unutar fizioloških granica kako bi spriječili hipokapniju koja dovodi do vazokonstrikcije cerebralnih žila te dodatne ishemije mozga (18). Srednji arterijski tlak održava se iznad 35-40 mmHg za osiguravanje cerebralne perfuzije, a opterećenje tekućinom potrebno je smanjiti za 20% tijekom prvih 48 sati (5, 18). Naročito je važna regulacija glikemije. Dokazano je da hipoglikemija, ali i hiperglikemija produbljuju moždanu ozljedu (18, 27). Hipoksično-ishemična encefalopatija je najčešći uzrok epileptičkih napadaja u neonatalnom periodu. Epileptičke napadaje je potrebno zaustaviti jer pojačanje metaboličke potražnje pridonosi nastanku moždane ozljede i snižava prag za pojavu novih epileptičkih napadaja. Antikonvulzivni lijek prvog izbora je fenobarbiton, a osim njega koriste se levetiracetam, fenitoin, lidokain i benzodiazepini. Konvulzije povećavaju rizik za razvoj epilepsije 20 do 30%, a rizik je i veći ako je prisutan abnormalan EEG nalaz između napadaja i/ili trajni neurološki deficit (5, 18).

1.8.2. Neuroprotekcija

Cilj neuroprotekcije je očuvanje strukturnog i funkcionalnog integriteta središnjeg živčanog sustava te spriječavanje napredovanja propadanja moždanog tkiva (2, 5). Neuroprotekciju potrebno je primjeniti u latentnoj fazi, prije nastupa sekundarnog gubitka energije, 2 do 6 sati po porođaju. Terapijska hipotermija je trenutno jedina klinički dostupna metoda (28).

1.8.2.1. Terapijska hipotermija

Brojna klinička ispitivanja i meta-analize dokazuju da terapijska hipotermija primjenjena unutar prvih 6 sati života značajno smanjuje novorođenačku smrtnost te neurološka oštećenja (29). Nakon dokazane učinkovitosti, terapijska je hipotermija 2010. godine uvrštena u smjernice za kardiopulmonalnu reanimaciju asfiktične novorođenčadi (30). Neuroprotektivan mehanizam djelovanja uključuje smanjenje metaboličke aktivnosti, otpuštanja ekscitatornih neurotransmitora, dušikovog oksida i slobodnih radikala te zaustavljanje oslobađanja faktora upale. Na staničnoj razini smanjuje djelovanje enzima uključenih u programiranu staničnu smrt te posljedično smanjuje umiranje neurona apoptozom (29, 30). Primjenjuju se dva načina pothlađivanja: selektivno pothlađivanje glave uz blagu sistemsku hipotermiju (34-34,5 °C rektalno) ili hlađenje cijelog tijela na temperaturu od 33-33,5°C. Protokol terapijske hipotermije traje 72 sata nakon čega slijedi polagano ugrijavanje organizma na temperaturu od 36,5 °C (30). Za liječenje hipotermijom potrebno je zadovoljiti sljedeće kriterije:

- novorođenče starije od 35 tjedana gestacije, porođajne mase >1800 g, vrijeme od porođaja <6 h
- zadovoljeni AAP/ACOG kriteriji za perinatalnu asfiksiju
- znakovi postojanja umjerene ili teške encefalopatije prema Sarnatu
- odsutnost težih kongenitalnih malformacija
- abnormalan aEEG

(29, 30)

Terapijska hipotermija ne primjenjuje se kod djece starije od 6 sati života te djece s kromosomskim anomalijama, težim kongenitalnim malformacijama ili značajnim intrauterinog zastojem u rastu (30). Iako je primjena ove metode liječenja praćena nuspojavama u koje ubrajamo poremećaje koagulacije, trombocitopeniju, sinus bradikardiju, randomizirana klinička ispitivanja dokazala su da je terapijska korist puno veća od potencijalne štete (18).

1.8.2.2. Nove terapijske metode

Unatoč značajnom poboljšanju ishoda, mnoga novorođenčad i nakon terapije hipotermijom pati od ozbiljnih oštećenja mozga, cerebralne paralize i neurokognitivnih poremećaja. Stoga se istražuju i drugi oblici liječenja s ciljem poboljšanja ishoda u djece liječene hipotermijom (31).

Eritropoetin (EPO) je glikoproteinski hormon odgovoran za eritropoezu. Endogeni eritropoetin primarno se stvara u bubrežima, ali mogu ga sintetizirati i astrociti, neuroni i oligodendrociti blizu mjesta ozljede. Istraživanja provedena na životinjama pokazuju povećanu ekspresiju EPO receptora u živčanog tkivu te proizvodnju samog hormona unutar 24 sata od hipoksično-ishemičnog događaja. Točan mehanizam djelovanja nije poznat, ali smatra se da EPO djeluje inhibirajuće na apoptozu u hipokampusu (CA1 regija), smanjuje aktivaciju glija stanica i stvaranje glijalnog ožiljka, otpuštanje glutamata te ima antioksidativno djelovanje. U fiziološkim uvjetima samo 1% cirkulirajućeg eritropoetina uspijeva prijeći krvno-moždanu barijeru. Međutim, u stanju hipoksije i ishemije krvno-moždana barijera postaje propusnija te eritropoetin ulazi u cerebrospinalnu tekućinu u većoj koncentraciji (12, 31). Dosada provedena klinička ispitivanja (12, 31-33) pokazuju obećavajuće rezultate. Prema istraživanju Wu i suradnika, visoka doza eritropoetina kao adjuvantne terapije hipotermiji smanjuje opseg moždane ozljede i značajno poboljšava motorički ishod u dobi od 12 mjeseci (32).

Melatonin je endogeni hormon oslobođen iz epifize, sudjeluje u regulaciji cirkadijanog ritma te također pokazuje i antiapoptotičko, protuupalno i antioksidativno djelovanje (31, 34). Dokazano je pojačano oslobađanje melatonina kod teško bolesne djece te u bolesnika s cerebrovaskularnim incidentom. To upućuje na protektivan učinak melatonina (34). Aly i suradnici izvješćuju o neuroprotektivnom učinku melatonina i hipotermije u djece s HIE. Kod novorođenčadi liječene melatoninom i terapijskom hipotermijom zabilježena je manja incidencija epileptičkih napada, a na magnetskoj rezonanci bilo je manje oštećenja bijele moždane tvari. Također, u dobi od 6 mjeseci zabilježena je veća stopa preživljenja bez neurorazvojnih poremećaja (35).

Alopurinol je lijek za terapiju hiperuricemije, inhibira ksantin oksidazu te smanjuje produkciju superoksida (31, 36). Tijekom hipoksično-ishemičnog događaja nakuplja se hipoksantin, a u fazi reperfuzije oksidacijom nastaju superoksidi (31). Ovi slobodni radikali dovode do ozljede mitohondrija i pokretanja apoptotične kaskade. Primjena alopurinola 30 minuta nakon rođenja djeteta trebala bi smanjiti produkciju superoksida i posljedično

reperfuzijsku ozljedu. Dosada provedana klinička ispitivanja potvrdila su pozitivno djelovanje alopurinola na smanjenje moždane ozljede. U tijeku je treća faza ALBINO studije (engl. *Effect of allopurinol in addition to hypothermia treatment in neonates for hypoxic-ischemic brain injury on neurocognitive outcome*) čiji se rezultati očekuju 2022. godine (36).

1.9. Prognoza

Dugoročna prognoza u djece s hipoksično-ishemičnom encefalopatijom ovisi o stupnju moždane ozljede. Stopa mortaliteta kreće se oko 20%, a incidencija neuroloških komplikacija u preživjelih iznosi 25% (10). Nepovoljan neurorazvojni ishod, kao što je cerebralna paraliza, epilepsija, poremećaji učenja, sljepoća, javlja se u 80% djece s teškim oblikom te 30-50% djece s umjerenim oblikom HIE (10, 18). Dosada se smatralo da 98-100% djeca s blagim oblikom HIE preživi bez teškoća u psihomotornom razvoju (1). Istraživanja o dugoročnom ishodu blagog oblika HIE (10, 37-39) pokazuju niži IQ u odnosu na zdravu populaciju te učestalije kognitivne poteškoće i poremećaje ponašanja u školskoj dobi. Iz navedenog možemo zaključiti koliko je važno redovito praćenje i ocjena neurorazvojnog ishoda u novorođenčadi s blagim oblikom HIE (39). Neki od znakova koji upućuju na lošu prognozu su: umjerena i teška HIE, epileptički napadi, patološki neurološki nalaz iza sedmog dana života, poteškoće sisanja i gutanja, smanjen opseg glave u odnosu na dob, elektrofiziološki nalaz u kojem se izmjenjuju paroksizmalna izbijanja i potisnuta osnovna aktivnost (1, 18).

Za dijagnostičke metode kao što su UZV, MR i aEEG dokazana je dobra prognostička vrijednost i visoka osjetljivost (10). Kako navode Chandrasekaran i suradnici, prisutnost abnormalnog nalaz aEEG-a nakon 48 sati kod djece liječene hipotermijom upućuje na lošiji neurorazvojni ishod (40). Primjenom terapijske hipotermije povećano je preživljenje za 15%, ali i dalje 25% liječenih umire dok 20% preživjelih razvije neurološke komplikacije. Trenutno istraživane „aditivne“ neuroprotektivne metode trebale bi poboljšati preživljenje i dugoročni ishod (6).

2. NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE

Neurološke komplikacije najčešće se javljaju u djece oboljele od umjerenog i teškog oblika HIE. Gledajući ove dvije skupine zajedno, cerebralna paraliza javlja se u 30% slučajeva, epilepsija u 16%, sljepoća u 14-17%, a poremećaji sluha u 6% slučajeva (18).

2.1. Cerebralna paraliza

„Cerebralna ili dječja paraliza je neprogresivan poremećaj kretanja, položaja i tonusa te voljne upotrebe mišića“ (2). Ovaj poremećaj često je udružen s mentalnom retardacijom (52%), epilepsijom (32-64%), poremećajima vida (10-28%), sluha (3%) i poremećajem razvoja govora (38%). Incidencija cerebralne paralize je 2/1000 živorođene djece, a nastaje kao posljedica oštećenja kore i supkortikalnih struktura mozga prenatalno, perinatalno ili postnatalno.

Oštećenje najčešće nastaje prenatalno, a uzroci su hipoksija i ishemija, intracerebralna krvarenja, nedonošenost, vrlo mala rodna masa, intrauterine infekcije (korioamnionitis) te razvojne anomalije središnjeg živčanog sustava. Od postnatalnih uzorka ističu se trauma mozga, infekcije središnjeg živčanog sustava i teška hipoksija (1, 2). Novija istraživanja ukazuju na povezanost cerebralne paralize i genetskih mutacija kao jednog od čimbenika rizika. Jedna je studija, provedena na 200 ispitanika s cerebralnom paralizom, pokazala prisutnost naslijeđenih ili de novo genetskih mutacija u čak 14% ispitanika. Navedeno ukazuje na potrebu daljnjeg istraživanja uloge genetske podloge u etiologiji cerebralne paralize (41).

Nasuprot dosadašnjem uvjerenju, asfiksija u vrijeme poroda uzrok je cerebralne paralize u manje od 10% oboljele djece. U istraživanjima ovaj postotak varira između 3% i 50% zbog razlike u kriterijima za dijagnostiku perinatalne asfiksije (42). Da bismo sa sigurnošću mogli utvrditi da je cerebralna paraliza posljedica peripartalne hipoksije moramo razlučiti tešku akutno nastalu hipoksiju od kronične. Iz tog su razloga dogovoreni međunarodni kriteriji za prepoznavanje teške de novo nastale hipoksije u vrijeme poroda (Tablica 2.1). Četiri su osnovna kriterija u visokoj korelaciji (94-100%) s akutnom asfiksijom dok 5 novih nespecifičnih kriterija pomaže u određivanju vremena nastanka ozljede. Neispunjenost većine nespecifičnih kriterija ukazuje na stariji patološki proces koji se javio ranije u trudnoći (41).

Tablica 2.1. Dogovoreni međunarodni kriteriji za utvrđivanje teške akutno nastale hipoksije kao potencijalnog uzroka cerebralne paralize (prema (41))

Osnovni kriteriji za hipoksiju	Nespecifični kriteriji
1. Metabolička acidoza ($\text{pH} < 7$, $\text{BE} < -12$) 2. Umjerena ili teška HIE 3. Cerebralna paraliza (obostrana spastična/diskinetička) 4. Isključenje ostalih uzroka CP (genetski poremećaj, infekcija, krvarenje, zastoj u rastu, itd.)	1. Sentinel događaj (prolaps pupkovine, ruptura uterusa, krvarenje, itd.) 2. Naglo nastala bradikardija (nakon sentinel događaja) 3. Apgar < 4 nakon 5. minute 4. Višestruko zatajivanje organa 5. Rani znakovi edema i intrakranijalnog krvarenja na neuroslikovnim metodama

2.1.1 Patogeneza

Klinička slika cerebralne paralize ovisi o vremenu, težini i lokalizaciji djelovanja štetnog uzroka. Selektivna ranjivost mozga ovisna je o dobi, odnosno stupnju dozrelosti mozga. Periventrikularnoj leukomalaciji osobito su sklona nedonošćad u dobi od 24. do 34. tjedna gestacije dok kod donošene novorođenčadi najčešće nastaje ozljeda neurona i supkortikalnih struktura te bazalnih ganglija (1, 2).

Moždana cirkulacija u nedonošćadi nešto je drugačija od one u donošene novorođenčadi. Periventrikularna bijela tvar nalazi se u graničnoj zoni arterijske perfuzije te je posljedično tome sklona nepovratnom oštećenju u stanjima hipoperfuzije. Razvojem periventrikularne leukomalacije dolazi do destrukcije kortikospinalnih vlakana koja prolaze tim područjem što rezultira razvojem obostrane spastične cerebralne paralize (ranije dipareza) (2, 43). U slučaju opsežnijih lezija i oštećenja centra semiovale i corone radijate nastupiti će paraliza i gornjih udova, tj. obostrana spastična cerebralna paraliza (ranije tetrapareza).

U donošene novorođenčadi moždana ozljeda najčešće nastaje u opskrbnom području srednje moždane arterije uzrokujući jednostranu spastičnu cerebralnu paralizu. Hipoperfuziji su sklone granične zone opskrbe velikih moždanih arterija (engl. *watershed areas*), a njihova ozljeda rezultira s obostranom spastičnom cerebralnom paralizom (ranije tetraparezom). Ozljeda bazalnih ganglija klinički se prezentira slikom diskinetičkog oblika cerebralne paralize (43).

2.1.2. Klinička slika

Dijagnoza cerebralne paralize se postavlja iza treće godine života iako su klinički znakovi prisutni i ranije. Obično je prvih 6 mjeseci izražena hipotonija, a kasnije se razvija spasticitet (43). Prema kliničkoj slici cerebralnu paralizu klasificiramo u spastični, diskinetični i ataktični oblik. Prema europskoj klasifikaciji spastični oblik može biti izražen na jednoj strani tijela ili obostrano, a diskinetični oblik dijeli se u distonički i koreoatetozni tip, a oba su udružena s abnormalnim držanjem tijela i/ili nevoljnim, recidivirajućim i povremeno stereotipnim pokretima. Koreoatetozni tip karakteriziraju hiperaktivnost i hipotonija dok je kod distoničkog tipa motorička aktivnost reducirana, a mišićni tonus povišen (1, 2). Ataktičan oblik cerebralne paralize očituje se nedostatkom mišićne koordinacije, a pokreti se izvode abnormalnom snagom, ritmom i preciznošću (1). Spastična i diskinetična cerebralna paraliza učestalije su od ataktične, a diskinetički je tip uzrokovan hipoksijsko-ishemičnom ozljedom u čak 80% slučajeva (38).

Spastična cerebralna paraliza prisutna je u 75% oboljelih, a oštećenje je najčešće obostrano. Osim poremećaja položaja i pokreta, karakterizirana ju hipertonusom piramidnog tipa i hiperrefleksijom uz prisutnost ekstenzornoga plantarnog odgovora i primitivnih refleksa (1, 43). Obostrana spastična cerebralna paraliza (ranije dipareza) najčešće se razvija u nedonoščadi. Karakterizira ju period hipotonije praćen porastom tonusa ekstenzornih mišića nogu, sa ili bez funkcionalnih ograničenja gornjih ekstremiteta. Kod obostrane spastične cerebralne paralize (ranije dipareza) karakterističan je osebujan hod „kao na škarama“ s fleksijom i adukcijom u kuku, „X“ nogama (lat. *genua valga*) i ekvinusom stopala (43). Poremećaji kognitivnih funkcija i epilepsija javljaju se nešto rjeđe nego u jednostranom spastičnom tipu. Obostrani spastični oblik (ranije tetrapareza) češće je povezana s kognitivnim poremećajima, epilepsijom, skoliozom, luksacijom kukova i oštećenjem vida. Klinički se prezentira hipertonijom svih ekstremiteta, hipo- ili hipertonijom trupa, otežanim gutanjem, žvakanjem i katkad otežanim disanjem. Jednostrana spastična cerebralna paraliza nastaje kao posljedica moždanog udara, asimetričnog krvarenja te jednostranih anomalija mozga, a karakterizira ju jednostrani motorički deficit s jačim zahvaćanjem ruke i epilepsija dok se poremećaji kognitivnih funkcija javljaju u 28% pacijenata (1, 2, 43).

Ekstrapiramidni ili diskinetički oblik najčešće je uzrokovan hipoksično-ishemičnom encefalopatijom i kernikerusom. Oštećenje bazalnih ganglija dovodi do bradikinezije, fluktuacije hipotonusa s rigiditetom i distonijom, koreoatetozne, hemibalizma i stereotipija (1,

2). Ekstrapiramidni poremećaj motorike jače je izražen u stanjima stresa i uzbuđenosti te obično više zahvaća gornje udove. S ovim tipom cerebralne paralize obično je udružen zaostatak u razvoju govora, disartrija, otežano gutanje, senzorneuralni gubitak sluha uz normalan razvoj inteligencije (2, 43).

2.1.3 Dijagnostika

Period prije prve godine života smatrao se latentnim ili tihim razdobljem u kojem nije moguće dijagnosticirati cerebralnu paralizu. Danas se dijagnoza „visokog rizika za razvoj paralize“ može postaviti i prije šestog mjeseca života, a dijagnoza cerebralne paralize postavlja se tek u 4. godini života zbog dinamike neurorazvoja i maturacijskih procesa (44). Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i neurološkog statusa, procjene grube motoričke snage i neuroslikovnih metoda (2).

Rani znakovi koji upućuju na razvoj paralize su nemogućnost kontrole glave u trakciji, ekstenzorni položaj udova te je često prisutna hipotonija koju kasnije zamijeni spastičnost (2, 45). Rani pregledom utvrđuje se tonus mišića te postojanje primitivnih refleksa kao što su asimetrični tonički refleksi, Moroov refleksi, refleksi hvatanja, simetrični tonički refleksi vata i tonički refleksi labirinta (43, 45). Znakovi koji ukazuju na cerebralnu paralizu su i slabo sisanje, razdražljivost, letargičnost, plač visokih tonova, tonički zagriz, asimetrični pokreti i neobičan položaj (45). Poremećaj razvoja govora je vrlo čest, a djeca s cerebralnom paralizom kasne 1 do 2 godine u njegovom razvoju. Spastičan oblik cerebralne paralize karakterizira slabije stvaranje koncepta dok je fluktuacija govora dobra, a u djece s diskinezijama osnovni poremećaj govora je disartrija. Klasifikacijski sustav procjene grube motoričke funkcije (GMFCS) koristi se za procjenu težine bolesti i ograničenja pokretljivosti. Sustav se sastoji od 5 razina procjene, a temelji se na analizi samostalne aktivacije pokreta, mogućnosti sjedenja i hodanja te potrebi za pomagalicama. Djeca koja prema procjeni pripadaju prvoj skupini hodaju bez ograničenja i sudjeluju u naprednim aktivnostima dok djeca u petoj skupini nisu samostalno pokretna i ovise o tuđoj pomoći (2).

Ultrazvučni pregled mozga koristan je u dijagnostici ranih oštećenja kao što su intrakranijska krvarenja i hipoksično-ishemijska ozljeda mozga. Periventrikularna leukomalacija u početku se prezentira kao hiperehogeno područje koje tokom sljedeća 2 tjedna postane hipoehogeno (43). Periventrikularna leukomalacija u visokoj je korelaciji s razvojem cerebralne paralize.

Magnetska rezonanca najčešće se koristi u dijagnostici neuropatoloških oštećenja jer je znatno osjetljivija za prognozu razvoja cerebralne paralize u odnosu na CT i ultrazvuk mozga (2, 44). U 85-90% djece s cerebralnom paralizom pronađene su abnormalnosti na MR nalazu kao što su cistična proširenja, periventrikularna leukomalacija, ventrikulomegalija, gliozna u bijeloj tvari mozga, kortikalna displazija, abnormalnosti korpus kalozuma (46, 47). Ali i suradnici proveli su retrospektivnu studiju istražujući korelaciju kliničkog statusa i MR nalaza kod djece s cerebralnom paralizom. Najčešći nalazi bili su atrofija kore, periventrikularna leukomalacija i atrofija korpus kalozuma. Klinička slika obostranog spastičnog tipa (ranije dipareza) odgovala je nalazu periventrikularne leukomalacije, a u doošene novorošenaadi najčešće je bila prisutna obostrana spastična cerebralna paraliza (ranije tetrapareza) koja se mođe povezati s ozljedom korteksa i supkortikalne bijele tvari. Ovim istraživanjem potvrđena je visoka korelacija MR nalaza s dugoročnim neuromotornim razvojem djeteta (48).

Epilepsija te poremećaji vida i sluha često su uzdruženi s cerebralnom paralizom pa je osim spomenutih pretraga potrebno učiniti i EEG, vidne evocirane potencijale, pregled očne pozadine i procjenu vidne oštrine, slušne evocirane potencijale i audiometriju (2). Odstupanje u neurološkom statusu mođe se uočiti i u genetskim, metaboličkim i mišićnim bolestima pa su potrebna i dodatna laboratorijska testiranja kako bi se diferencijalno dijagnostički isključile navedene bolesti (46).

2.1.4 Liječenje

Liječenje cerebralne paralize zahtjeva individualiziran pristup multidisciplinarnog tima baziran na kliničkoj prezentaciji bolesti (43). Habilidadaciju, tj. osposobljavanje potrebno je započeti rano već u dojenačkoj dobi od 4 do 6 tjedana, ili u dobi od 4 do 6 mjeseci (2). Dva najpoznatija sustava habilityacije u Europi su habilityacija prema Vojti i prema Bobathu. Osim habilityacije, u bolesnika s cerebralnom paralizom primjenjuje se niz lijekova za regulaciju tonusa mišića i poboljšanje opsega pokreta (1).

Habilidadacija se provodi s ciljem smanjenja komplikacija uzrokovanih perinatalnim oštećenjima, ponajprije zaostajanjem u neurorazvoju, i poboljšanja sposobnosti usvajanja novih vještina. U postupke habilityacije uključena je i obitelj djeteta. Habilidadacija prema Bobathu naziva se još i neurorazvojni tretman. Ova vrsta terapije bazira se na plastičnosti mozga, odnosno na činjenici da druga područja živčanog sustava mogu preuzeti funkciju oštećenog dijela (45). Temeljni elementi terapije su inhibicija abnormalnih refleksnih aktivnosti,

poticanje i stvaranje normalnih, prvo svjesnih a potom i automatskih pokreta. Pokreti koje razvijamo uključuju kontrolu glave, okretanje, sjedenje, klečanje, stajanje i održavanje ravnoteže u tim aktivnostima (46). Terapijski koncept refleksne lokomocije naziva se i koncept prema Vojti, a koristi se pobuđivanjem dvaju kompleksa refleksnog pokretanje, refleksno puzanje i okretanje, podraživanjem određenih točaka (45, 46). Time se nastoji postići usklađeno, automatski upravljano držanje tijela, premještanje težišta trupa i njegovo uspravljanje protiv sile teže te k cilju usmjerena, voljna motorika. Rehabilitacijom po Vojti postiže se i bolja respiracijska funkcija, rast kostiju, poboljšanje govora i stereognozije. Refleksnom lokomocijom osim poprečno prugaste, aktivira se i glatka muskulatura što omogućuje bolji motilitet crijeva i urodinamiku. Rehabilitacijski postupci u djece s cerebralnom paralizom uključuju i hidroterapiju, funkcionalnu električnu stimulaciju, logoterapiju, radnu terapiju te defektološko-pedagoški rad (46).

Farmakoterapija spasticiteta važna je za prevenciju nastanka kontraktura, kontrolu boli i održavanje funkcije pokreta (49). OnabotulinumtoksinA (Botox) koristi se za liječenje spasticiteta donjih ekstremiteta, a njegov se učinak temelji na kemodenervaciji koja traje 3 do 6 mjeseci (2, 43). Najčešće se prva doza primjenjuje između 18 i 24 mjeseci života, ali optimalna dob za primjenu još nije utvrđena. Dugogodišnja upotreba Botoxa pokazala je njegovu učinkovitost u smanjenju tonusa, deformiteta i boli, ali podaci o njegovom utjecaju na funkcionalno poboljšanje su oprečni (49). Prije, ali i tijekom primjene toksina bitne su redovite procjene mišićne snage. Kontraindikacije za primjenu su neosjetljivost zbog razvoja protutijela i korištenje antikoagulacijske terapije (2). Od sistemskih lijekova koriste se baklofen i diazepam, kratkodjelujući miorelaksansi. Baklofen smanjuje spazam i/ili distoniju djelujući na GABA receptore u središnjem živčanom sustavu, a osim peroralno može se primijeniti i intratekalno u tvrdokornijim slučajevima (46). Nuspojave ove terapije su retencija urina, hipotonija trupa, opstipacija te pojava napadaja i halucinacija u slučaju naglog ukidanja (2, 46). U bolesnika s distonijom, odnosno ekstrapiramidnim poremećajem koriste se antiparkinsonici, triheksifenidil i levodopa s karbidopom, te benzodiazepini, npr. klonazepam (1, 2, 43). Levodopa, prekursor dopamina, povoljno djeluje na bradikineziju, ali učinak je fluktuirajući s izraženim on-off fenomen. Nuspojave ovog lijeka uključuju aritmije, hipotenziju, diskineziju, poremećaje ponašanja i anoreksiju (2). Od neurokirurških metoda učinkovitom se pokazala selektivna dorzalna rizotomija. Ova metoda uključuje selektivno rezanje živčanih „korijenova“ kako bi se smanjio mišićni tonus (49). Istraživanja pokazuju i povećanje opsega pokreta u području koljena i kuka (43, 49).

2.1.5. Prognoza

Prognoza cerebralne paralize je varijabilna. Prema nekim istraživanjima 25% bolesnika s cerebralnom paralizom ne može hodati i ovisi o tuđoj pomoći, dok mnogi pacijenti, posebice s obostranim i jednostranim spastičnom oblikom (ranije dipareza i hemipareza), mogu hodati samostalno ili uz pomoć pomagala. Približno 25% djece s cerebralnom paralizom može hodati bez ograničenja i sudjelovati u naprednim aktivnostima s minimalnim ili bez funkcionalnih ograničenja (43). Wu i suradnici smatraju da je mogućnost sjedenja u dobi od 2 godine dobar prognostički parametar razvoja te da djeca koja mogu sjediti u toj dobi imaju veće šanse da samostalno prohodaju od djece koja ne mogu (50). Bolju prognozu imaju djeca s ataktičnim oblikom u odnosu na spastični i diskinetički oblik cerebralne paralize (1). Uz odgovarajuću i pravovremenu terapijsku skrb, 2 od 3 pacijenta s cerebralnom paralizom bila bi pokretna sa ili bez pomagala, 3 od 4 imala bi mogućnost pravilnog govora, a 1 od 2 razvio bi normalne kognitivne sposobnosti (47). Osim epilepsijom, mentalnom retardacijom, poremećajima govora, vida i sluha, cerebralna paraliza praćena je i komplikacijama kao što su skolioza, kontrakture, neurogena disfunkcija (2). U liječenje djece s cerebralnom paralizom potrebno je uključiti čitav tim različitih specijalista, ali i roditelje s ciljem poboljšanja kvalitete psihičkog i fizičkog zdravlja oboljele osobe te njezine integracije u zajednicu (45).

2.2. Epilepsija

Razlikujemo pojmove epilepsija, epileptički napadaj i epileptički sindrom. Epilepsija je kronična bolest koju obilježava sklonost ponavljanju epileptičkih napadaja, a epileptički napadaj je patološko hipersinkrono izbijanje bioelektričnih potencijala određene skupine neurona. Prema preporukama Međunarodne lige protiv epilepsije napadaje možemo klasificirati kao žarišne, generalizirane ili napadaje nepoznatog tipa. Epileptički sindrom naziv je za skup kliničkih simptoma i znakova koji zajedno čine klinički prepoznatljiv poremećaj. Sindromi se razlikuju prema tipu napadaja, nalazima EEG-a, etiologiji i dobi djeteta. Da bismo dijagnosticirali epilepsiju mora biti zadovoljen barem jedan od ovih kriterija: 1) najmanje 2 neprovocirana ili refleksna napadaja u razmaku većem od 24 sata, 2) jedan neprovocirani ili refleksni napadaj uz postojanje čimbenika rizika, 3) nedvojbeno postojanje epileptičkog sindroma (1).

Procjenjuje se da u svijetu 10,5 milijuna djece mlađe od 15 godina boluje od epilepsije. Incidencija se kreće oko 3,6-6,5/1000 djece na godinu. Prema etiologiji epilepsiju možemo podijeliti na idiopatsku, koja je bez poznata uzroka, ali se često vezuje uz genetsku predispoziciju, i simptomatsku (51). Simptomatske epilepsije koje se javljaju u dobi od 3 do 18 godina najčešće su uzrokovane hipoksično-ishemijskom ozljedom, malformacijama središnjeg živčanog sustava i infektom (52). Djeca s perinatalnom hipoksično-ishemičnom encefalopatijom imaju 5 puta veći rizik za razvoj epilepsije od djece bez ove bolesti, a rizični čimbenici uključuju postojanje novorođenačkih epileptičkih napadaja, epileptički status i MR nalaz moždane ozljede. Djeca s teškom ozljedom bazalnih ganglija i talamusa te zahvaćanjem korteksa pod značajnim su rizikom za razvoj epilepsije (53). Novorođenački epileptički napadaji uzrokovani hipoksično-ishemičnom encefalopatijom najčešće se javljaju tijekom prvih 12-24 sata života, a njihovo postojanje i nakon 48 sati života upućuje na lošiji neurorazvojni ishod (18, 40). Prisutnost simptomatskih epileptičkih napadaja i abnormalnog aEEG nalaza povećava rizik za razvoj epilepsije za 25% (5, 53).

2.2.1. Klinička slika

Simptomatske žarišne epilepsije čine 40 % svih epilepsija u djece, a klinička slika određena je anatomskom lokalizacijom i etiologijom lezije (51, 52). Najčešće je prvi znak ili simptom najvažniji indikator napadaja i daje nam korisne informacije o lokalizaciji primarnog ishodišta (52). Znakovi žarišnih napadaja mogu biti motorički (trzaji, kočenje, gubitak tonusa) te autonomni (slinjenje, crvenilo lica, bljedilo i tahikardija). Simptomi su obično senzorički i psihički. Znakovi i simptomi razlikuju se ovisno o ishodištu napadaja pa će se tako napadaj iz temporalnog režnja očitovati okretanjem glave i očiju u jednu stranu uz zurenje, redukcijom pokreta, automatizmima, osjećajem straha uz poremećaj kratkoročnog zapamćivanja (1). Najčešći žarišni napadaji su iz frontalnog režnja, a karakterizira ih asimetrični tonički stav tijela, ponavljajuće motoričke kretnje, podizanje ruku, bizarno ponašanje poput vrištanja i trčanja oko kreveta. Epileptički napadaji iz okcipitalnog režnja očituju se pojavom vidnih halucinacija, nistagmusom, dvoslikama, pojavom svjetlucanja pred očima, a kod napadaja iz parijetalnog režnja javlja se vrtoglavica, glavobolja, poremećaji govora i čitanja (1, 51). Svijest može biti potpuno očuvana ili postoji blaži poremećaj u obliku smetenosti ili pospanosti. Generalizirani napadaji zahvaćaju istodobno obje hemisfere, očituju se gubitkom svijesti, a mogu biti konvulzivni i nekonvulzivni. Konvulzivni napadaji mogu biti toničko-klonički, tonički, klonički, miokloni i atonički, a tipični i atipični apsansi primjer su nekonvulzivnih napadaja (1). Westov i Lennox-Gastautov sindrom se u literaturi (54) povezuju s hipoksično-ishemičnom encefalopatijom.

Westov sindrom je oblik teške generalizirane epilepsije koja se očituje infantilnim spazmima, hipsaritnijama na EEG-u i psihomotoričkom zaostalošću. Počinje u razdoblju od 4. do 10. mjeseca života i čini 25% svih epilepsija koje se javljaju u prvoj godini života. Westov sindrom možemo klasificirati kao simptomatski, kriptogeni i idiopatski. Najčešće se javlja simptomatski oblik kao posljedica promjena na mozgu uzrokovanih hipoksično-ishemičnom encefalopatijom, prijevremenim porođajem, infekcijama, traumom, tuberoznom sklerozom i trisomijom 21 (2, 55). HIE je uzrok Westova sindroma u 10% slučajeva (56). Klinička slika očituje se toničkim ili kloničkim spazmima u trajanju 0,5 do 2 sekunde koji se javljaju pri buđenju ili u pospanosti najčešće u serijama, do nekoliko stotina dnevno (2, 51, 55). Napadaj može biti fleksijski, ekstenzijski ili najčešće miješanog fleksijskog i ekstenzijskog tipa (42-50% slučajeva) (55). Infatilni spazmi su simetrični ili asimetrični, brzi, praćeni abdukcijom i adukcijom gornjih udova, fleksijom vrata i trupa, pokretima poput grljenja. Tijekom napadaja dolazi do promjena u disanju, a nakon što napadaj završi slijedi plač. Napadaj se može očitovati

i brzom devijacijom očnih jabučica prema gore ili nistagmoidnim pokretima. Infantilni spazmi mogu biti provocirani fotostimulacijom, zvukom ili dodiranjem (2). Prognoza je varijabilna i ovisi o uzroku. Djeca s idiopatskim i kriptogenim oblikom u 28-50% slučajeva imaju normalan psihomotorički razvoj dok kod većeg dijela novorođenčadi sa simptomatskim oblikom dolazi do razvoja mentalne i motoričke regresije (2, 55). U dobi od 3 godine epileptički napadaji i hipsaritnije regrediraju uz odgovarajuću antiepileptičku terapiju u 40-50% djece dok u ostalih može doći do evolucije u Lennox-Gastautov sindrom (2).

Lennox-Gastautov sindrom je epileptički sindrom karakteriziran brojnim tipovima epileptičkih napadaja, mentalnom retardacijom ili regresijom i EEG slikom spore varijante šiljak-valova (2, 57). Pojavljuje se u dobi od 1 do 8 godine i čini 1 do 10% svih epilepsija dječje dobi (2, 58). Prema etiologiji Lennox-Gastautov sindrom može se podijeliti na simptomatsku ili kriptogenu epilepsiju. Približno 65 do 75% pacijenata ima simptomatsku epilepsiju uzrokovanu perinatalnom hipoksijom, krvarenjem, tuberoznom sklerozom, infekcijama, nasljednim metaboličkim i degenerativnim bolestima. Perinatalne komplikacije poput HIE, sepse, niske porođajne mase i hiperbilirubinemije povezane su s razvojem Lennox-Gastautova sindroma u 25% slučajeva (58). Ovaj sindrom razvija se u djece s Westovim sindromom ili ranom infantilnom epileptičkom encefalopatijom. Kliničku sliku obilježavaju svi tipovi generaliziranih napadaja – tonički, atonički, miokloni, atipični apsansi i napadaji tipa grand mal. Lennox-Gastautov sindrom započinje epizodama iznenadnih padova, uzrokovanih iznenadnim gubitkom tonusa, u male djece uz gubitak svijesti. Kasnije dolazi do poremećaja ponašanja, pojave epileptičkih statusa, psihomotoričke regresije te psihotičnog i autističnog ponašanja (2). Kognitivno je zaostajanje klinički već u vrijeme postavljanja dijagnoze u 20-60% pacijenata, a taj udio unutar sljedećih 5 godina raste na 55-99% pacijenata (58). Tonički napadaji su najtipičnija prezentacija, a obično se javljaju prilikom uspavljivanja ili u snu (2, 51). Kratkotrajni su, a mogu biti aksijalni (fleksija glave i trupa ili podizanje i adukcija ruku), uz apneju ili pad, asimetrični, jednostrani te praćeni automatizmima. Atonički napadaji praćeni su padovima, a atipični apsansi poremećajem svijesti, perioralnim mioklonizmima, fleksijom te klimanjem glave (2). Prognoza ove bolesti je loša, osobito za djecu u koje se Lennox-Gastautov sindrom razvio nakon Westova sindroma. Studije pokazuju da 47-76% pacijenata ima tipične karakteristike bolesti kao što su mentalna retardacija i farmakorezistentna epilepsija te pokazuju potrebu za stalnom skrbi (57). Napredak u psihomotornom razvoju moguć je u djece u koje se napadaji mogu kontrolirati antiepilepticima (2).

2.2.2. Dijagnostika

Dijagnoza epilepsije se postavlja nakon što se jave 2 ili više neprovocirana napadaja u razmaku od 24 sata na temelju anamneze, kliničke slike, abnormalnog EEG-nalaza te slikovnih pretraga glave (2). EEG nalaz koristan je za potvrdu dijagnoze napadaja i klasifikaciju vrste epilepsije i epileptičkih sindroma. Nalaz interiktalnog EEG-a tijekom rutinskog snimanja često bude uredan pa se obično provodi i prolongirano snimanje u trajanju od 90 minuta ili više kada osim u budnosti provodimo snimanje i za vrijeme spavanja ili nakon neprospavane noći. Prolongirano snimanje se obavlja u bolničkim uvjetima i praćeno je snimanjem video kamerom koja bilježi ponašanje bolesnika za vrijeme napadaja. Rutinski se često koriste i aktivacijske metode, poput reakcije otvaranja i zatvaranja očiju, hiperventilacija, fotostimulacija te deprivacija spavanja, kako bi se potaknulo javljanje epileptičke aktivnosti (59). Westov sindrom obilježen je hipsaritnijama vidljivim na EEG nalazu između napadaja. EEG-om dominira spora osnovna aktivnost visoke voltaže, polišiljci i spori valovi, šiljak-val kompleksi te izbijanja iz više žarišta. Tijekom infatilnih spazama EEG je obilježen pozitivnim ostrim ili sporim valovima visoke voltaže iznad centralnih regija praćen smanjenjem amplitude uz pojavu superpozicije brze aktivnosti. U Lennox-Gastautovom sindromu EEG je u cijelosti spor sa sporom osnovnom aktivnošću mozga i generaliziranim epileptiformnim promjenama. Pri toničkim napadajima EEG pokazuje početnu brzu aktivnost frekvencije 10 do 13 Hz, a zatim slijedi spora visokovoltažna aktivnost šiljaka i sporih valova frekvencije 1 do 1,5 Hz. EEG nalaz u Lennox-Gastautovom sindromu promjenjiv je i varira tijekom dana (2).

Svim bolesnicima s žarišnim ili generaliziranim epileptičkim napadajima potrebno je učiniti neku od slikovnih pretraga mozga. Kod djece s otvorenom velikom fontanelom radi se UZV mozga dok je kod starije djece indiciran CT. U slučaju sumnje na strukturne promjene mozga ili neurološko odstupanje preporučeno je učiniti MR mozga nativno ili uz primjenu kontrasta. Kod djece s Westovim ili Lennox-Gastautovim sindromom potrebno je učiniti MR mozga (59). Dawn i suradnici proveli su istraživanje kojim su pomoću promatranja MR nalaza pokušali utvrditi postoji li povezanost između moždane ozljede uzrokovane hipoksično-ishemičnom encefalopatijom i pojave infantilnih spazama. U djece s infantilnim spazmima pronađena je obostrana ozljeda bazalnih ganglija te opsežna ozljeda kore i/ili međumozga što govori u prilog njihovoj povezanosti (56). Kod pacijenata s Lennox-Gastautovim sindromom MR može pokazati tuberoznu sklerozu, kortikalnu displaziju, hipoksično-ishemičnu ozljedu te ozljedu čeonog režnja, ali može biti i normalnog nalaza (57).

Osim MR-a i CT-a, dijagnostika se upotunjuje i funkcionalnim metodama kao što su jednofotonska emisijska tomografija (SPECT), MR spektroskopija, funkcionalni MR mozga te pozitronska emisijska tomografija (PET). Ove metode sastavni su dio procjene potrebne za kirurško liječenje. Za razlikovanje epileptičkih od neepileptičkih napadaja najznačajniji je tzv. iktalni EEG koji je uvijek patološki u slučaju epileptičkih napada dok za vrijeme neepileptičkih napada pokazuje sporu visokovoltažnu aktivnost ili bude normalan. Hematološko-biokemijske pretrage, pregled cerebrospinalnog likvora, metabolička obrada te genetska analiza pomažu razlučiti potencijalne uzroke epileptičkog napadaja (59).

2.2.3. Liječenje

U najvećeg broja bolesnika epileptički napadaji uspijevaju se kontrolirati danas dostupnim antiepileptičkim lijekovima dok se u 20-30% farmakorezistentnih bolesnika primjenjuje klasično ili minimalno invazivno neurokirurško liječenje (60). Propisivanje određenog antiepileptika ovisi o tipu epilepsije i/ili epileptičke encefalopatije tako da je pristup svakom bolesniku individualiziran (61). Terapija započinje propisivanjem jednog lijeka, lijeka prvog izbora, u najnižoj preporučenoj dozi koja se postepeno povisuje dok napadaji ne prestanu (2, 61). Lijek prvog izbora u djece s generaliziranim napadajima je valproat, a za žarišne napadaje primjenjuje se karbamazepin. Zbog teratogenosti valproata, djevojčicama se često preporučuje levetiracetam i etosuksimid koji se koristi za liječenje napadaja tipa apsans (61). Prvi lijek izbora za žarišne i generalizirane napadaje u novorođenačkoj dobi su fenobarbiton i difetoin. Kod djece s farmakorezistentnim oblikom epilepsije potrebno je primijeniti kombinaciju antiepileptika, odnosno politerapiju (2, 60, 61).

Ketogena dijeta je efikasna nefarmakološka terapija za djecu s nekontroliranom generaliziranom ili žarišnom epilepsijom (62). Ova vrsta terapije temelji se na povećanju metabolizma masti i smanjenju korištenja glukoze (2). Točan mehanizam djelovanja je nepoznat, ali smatra se da ketonska tijela povećavaju prag hiperpolarizacije stanične membrane te smanjuju oslobađanje glutamata, noradrenalina i adenzina (62). Omjer masti prema proteinima i ugljikohidratima obično iznosi 3:1 ili 4:1, što znači da 90% energije dolazi iz masti, a samo 10% iz proteina i ugljikohidrata (2, 62). Istraživanja dokazuju da primjena ketogene dijete može dovesti do 75%-tne redukcije napadaja u 70% ispitanika (62). Neke od nuspojava ove terapije su acidoza, povraćanje, opstipacija, gastroezofagealni refluks, hiperlipidemija, nefrolitijaza te osteomalacija (2).

Neurokirurško liječenje primjenjuje se u liječenju farmakorezistentnih epilepsija kada bolesnik ispunjava odgovarajuće kriterije nakon provedene prekirurške evaluacije, a cilj je uspostavljanje kontrole i/ili smanjenje broja epileptičkih napada te poboljšanje kvalitete života bolesnika. Prije samog operativnog zahvata bitno je procijeniti klinička obilježja napadaja, telemetrijskog nalaza EEG-a i videozapisa te MR-e mozga. Dva osnovna pristupa u neurokirurškom liječenju su resekcija epileptičkog žarišta i diskonekcija električne aktivnosti. Resekcija obuhvaća hemisferektomiju, lobektomiju te topektomiju, a u metode diskonekcije spadaju kalozotomija i višestruka subpialina transekcija (2). Hemisferektomija indiciran je u simptomatskom obliku Westova sindroma dok se kod Lennox-Gastaut sindroma uspješnom pokazala kalozotomija (2, 57). Vagusna stimulacija je minimalno invazivna neurokirurška metoda kojom se kontinuirano stimulira lijevi vagusni živac (60). Ovakva terapija pokazuje dobar uspjeh u djece s Lennox-Gastautovim sindromom (2).

Terapija izbora za liječenje Westova sindroma su adenokortikotropni hormon (ACTH), kortikosteroidi i vigabatrin (63). ACTH pokazuje brzo i učinkovito djelovanje na smanjenje broja napadaja i na normalizaciju EEG nalaz, ali njegovo korištenje posebice u višim dozama povezuje se uz nuspojave kao što su hipokalijemija, hipertenzija, imunosupresija i povećana sklonost bakterijemiji i sepsi (2, 63). Kako navode D'Alonz i suradnici, istraživanja dokazuju da je primjena ACTH u nižim dozama jednako učinkovita u kontroliranju napadaja, a istovremeno je praćena s manje neželjenih nuspojava (63). Iako je utjecaj na kontrolu napadaja vidljiv unutar nekoliko dana, za vidljiva poboljšanja u ponašanju potrebno je nekoliko tjedana. Preporuka je koristiti ACTH kroz 4 do 6 tjedana (51). Vigabatrin, ireverzibilni inhibitor GABA-T receptora, učinkovit je u liječenju Westova sindroma uzrokovanog tuberoznom sklerozom i cerebralnim malformacijama, ali je zbog oštećenja mrežnice njegova primjena ograničena (2, 63). Kao ACTH i vigabatrin, kortikosteroidna terapija praćena je nuspojavama koje uključuju osteoporozu, hiperglikemiju, hipertenziju, iritabilnost, kataraktu, debljanje i pojačan apetit. Kada govorimo o potencijalno većoj učinkovitosti primjene ACTH naspram kortikosteroida, rezultati su proturječni (63). Ketogena dijeta pokazala se uspješnom u neke djece s rezistentim napadajima (51).

Lennox-Gastautov sindrom u pravilu je nekontrolirana epilepsija i u liječenju se koristi kombinacija lijekova (2, 51). Primjenjuju se svi antiepileptici, a prvom linijom lijekova smatraju se valproat, lamotrigin i topiramate. Učinkovitima u liječenju Lennox-Gastautova sindroma pokazali su se i felbamate, rufinamid te klobazin (58). Valproat učinkovito kontrolira mioklone, atoničke i atipične absans napadaje, a efikasnost mu je i veća kod djece s

kriptogenim tipom sindroma (57, 58). Rufinamid, inhibitor funkcije natrijevih kanala, pokazao se uspješnim u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih, toničkih, atoničkih te žarišnih napadaja u djece starije od 4 godine i odraslih (58). Felbamat je učinkovit u liječenju toničkih i mioklono-atoničkih napadaja udruženih s padom, ali je njegova upotreba ograničena nuspojavama poput aplastične anemije i zatajivanja jetre (2, 58). U nekih bolesnika uspješna je terapija ketogenom dijetom te neurokirurškim metodama poput vagusne stimulacije ili kalozotomije (2).

2.3. Poremećaji vida

Kortikalno oštećenje vida (engl. *cortical visual impairment*) najčešći je oblik poremećaja vida u djece, a definira se kao privremeni ili trajni gubitak vida uzrokovan oštećenjem retro-hijazmalnih vidnih putova i/ili vidnog korteksa. Incidencija u djece mlađe od 16 godina je 10-22/10,000 živorođenih (64). Najčešći uzroci kortikalnog oštećenja vida su HIE, infekcije, neonatalna hipoglikemija, metaboličke bolesti, hidrocefalus te traumatska ozljeda glave (64, 65). Stupanj oštećenja vida i vizualnog funkcioniranja ovise o opsežnosti moždane ozljede te lokalizaciji. Periventrikularna leukomalacija obično dovodi do obostranog oštećenja gornjeg dijela optičke radijacije uzrokujući bilateralno oštećenje donjeg dijela vidnog polja. Kod opsežnijih ozljeda zahvaćena može biti i cijela optička radijacija (64). Periventrikularna leukomalacija često se povezuje i s poremećajem procesuiranja vidnih informacija (66). U donošene novorođenčadi tipična je parasagitalna i parijetookcipitalna ozljeda koje također dovode do bilateralnog ispada donjeg dijela vidnog polja. U slučaju teže moždane ozljede stradaju i jezgre okulomotornih živaca te lateralna koljenasta tijela (64). U djece s hipokično-ishemičnom ozljedom često je smanjena vidna oštrina i suženo vidno polje. Također postoje motorički očni poremećaji kao što su strabizam i nistagmus te procesna oštećenja poput vidno-perceptivne disfunkcije. Djeca s kortikalnim oštećenjem vida često nisu u stanju lokalizirati pojedine predmete te imaju poteškoće u usmjeravanju voljnih pokreta očiju prema nekom predmetu (2, 64, 67-69).

U postavljanju dijagnoze bitan je pregled oftalmologa koji procjenjuje vidnu funkciju i vizualno funkcioniranje te neurološki pregled. Magnetskom rezonancom uočavaju se ozljede retrogenikulatnih vidnih struktura i puteva uključujući talamus, optičku radijaciju te kortikalnu sivu tvar. Iako se MR pokazao dobrim u procjeni dugoročnog ishoda, odnos poremećaja vida i kortikalnog oštećenja složen je i još uvijek nije u potpunosti shvaćen. Kako navode Merabet i suradnici, istraživanja pokazuju da veći stupanj periventrikularne leukomalacije utvrđen MR-om ima za posljedicu teže oštećenje vida nego manji stupanj ozljede. Također, oštećenje optičke radijacije veže se uz teža oštećenja vida od onih uzrokovanih ozljedom u vidnom dijelu cerebralnog korteksa (66). S obzirom da se strukturalne promjene mozga često ne slažu s kliničkim nalazom, u dijagnostici se koriste i funkcionalne neuroslikovne metode. Funkcionalna magnetska rezonanca (fMR) je neinvazivna metoda koja detekcijom protoka krvi procjenjuje moždanu aktivnost (65). U grupi novorođenčadi s periventrikularnom leukomalacijom, fMR je pokazao značajno smanjenje aktivnosti u zatiljnom režnju što je bilo u pozitivnoj korelaciji s kliničkim nalazom. Ipak, fMR se ne koristi u rutinskoj dijagnostici zbog tehničkih poteškoća u izvođenju i potrebe za sedacijom djeteta (69). Vidni evocirani potencijali (VEP) neurofiziološka su metoda ispitivanja kortikalnog odgovora na vidni stimulans. Ova metoda učinkovita je kod novorođenčadi i manje djece koja ne mogu komunicirati ili surađivati za standardnu procjenu vida. Istraživanjima je dokazana razlika u latencija glavnog signala koja je bila mnogo duža u nedonoščadi u odnosu na djecu rođenu u terminu. To govori u prilog usporenosti vidnog razvoja u nedonoščadi i većoj učestalosti oftalmoloških oštećenja u školskoj dobi (70).

Kortikalno oštećenje vida najčešće je uzrokovano hipoksično-ishemičnom ozljedom, a terapijska hipotermija kao standardna metoda liječenja HIE ne dovodi do značajnog smanjenja poremećaja vida. Nažalost, trenutno ne postoji dokazano sigurna i učinkovita metoda za liječenje kortikalnog oštećenja vida. Provedena su istraživanja uporabe vidne stimulacije kao jedne od metoda liječenja, ali zbog nestandardiziranosti metoda procjene vida i manjka kontrolnih skupina rezultati su nepouzdana. Za komorbiditete kao što su strabizam i refraktorne greške preporuča se oftalmološko liječenje (69).

2.4. Poremećaji sluha

Trajno oštećenje sluha u djece može nastati tijekom trudnoće te tijekom i nakon poroda, a javlja se u 1-2/1000 novorođenih (71). Ovisno o načinu provođenja zvuka, poremećaje sluha dijelimo na senzoneuralne, konduktivne ili miješane, a prema težini ozljede na blage (21-40 dB), umjerene (41-60 dB), umjereno teške (61-80 dB), teške (81-100 dB) i duboke (više od 100 dB) (2, 72). U djece s hipoksično-ishemičnom encefalopatijom najčešće nastaju bilateralni senzoneuralni poremećaji sluha (73). U oko 50% svih oštećenja sluha uzrok je genetski, najčešće nesindromski, a u ostale uzroke ubrajaju se nedonošenost, infekcije prije ili nakon rođenja, jaka hipoksija, visoke vrijednosti bilirubina te ototoksični lijekovi (71, 72). Perinatalna asfiksija uzrok je poremećaja sluha u samo 4% slučajeva (74). Patološki utjecaj asfiksije ovisi o njezinom trajanju i opsegu posljedične ozljede mozga. Akutna totalna asfiksija dovesti će od opsežne nekroze neurona i ozljede moždanog debla, talamusa i bazalnih ganglija dok je moždana kora pošteđena. Kod djece s ovakvom ozljedom mozga češće se nalazi duboki gubitak sluha. Marker oštećenja sluha uzrokovanog teškom asfiksijom su: HIE, prisutnost novorođenačkih konvulzija, oštećenje organa te intrauterini zastoj rasta, a njihova kombinacija važan je prediktor poremećaja sluha (73). U 70-85% djece oštećenje sluha postoji već pri napuštanju rođilišta, a u preostalih 15 do 30% novorođenčadi oštećenje se događa naknadno (71). U djece s hipoksično-ishemičnom encefalopatijom prisutnost perzistentne plućne hipertenzije rizični je čimbenik za kasniji razvoj senzoneuralnog gubitka sluha te je kod njih potrebno ponoviti testiranje u ranom djetinjstvu (75).

Rano, prirođeno oštećenje sluha nepovoljno djeluje na razvoj govora i spoznajnih procesa te je bitna rana dijagnostika i pravovremena intervencija (71, 72). U Republici Hrvatskoj se od 2003. godine provodi novorođenački probir za oštećenje sluha (1). Sluh se provjerava metodom evocirane otoakustičke emisije (E-OAE) kojom se ispituje funkcija osjetnih stanica pužnice. Ovom metodom možemo ustanoviti oštećenje, ali ne i stupanj gubitka sluha. Djeca u koje postoji sumnja na oštećenje sluha upućuju se na automatsko ispitivanje slušnih odgovora moždanog debla (A-ABR). Ovom pretragom dobiva se odgovor pužnice, slušnog živca i struktura moždanog debla, a manje je osjetljiva na mehaničke smetnje u zvukovodu ili srednjem uhu. Kod neurorizične djece, kakva su i djeca s HIE, potrebno je učiniti A-ABR u prvih 6 mjeseci života neovisno o nalazu E-OAE (71, 72).

3. ZAKLJUČAK

Neurološke komplikacije uzrokovane hipoksično-ishemijskom ozljedom mozga veliki su medicinski, ali i društveno-gospodarski problem. Danas dostupnim dijagnostičkim i slikovnim metodama može se odrediti opseg moždane ozljede i dugoročni neurološki ishod, ali potrebno je i dodatno istražiti biomarkere koji se oslobađaju tijekom pojedinih faza patofiziološkog oštećenja mozga jer bi se njihova primjena mogla koristiti u svrhu određivanja vremena nastanka hipoksično-ishemične ozljede. Iako terapijska hipotermija kao neuroprotektivna metoda smanjuju mortalitet i morbiditet u novorođenčadi s HIE, veliki broj djece s umjerenim i teškim oblikom i dalje pati od dugoročnih neurorazvojnih poremećaja kao što su cerebralna paraliza, epilepsija, kortikalni poremećaji vida i senzorneuralni poremećaji sluha. Cerebralna paraliza kao najčešća komplikacija HIE često je praćena i drugim pridruženim zdravstvenim oštećenjima koji čine kliničku sliku cerebralne paralize još težom i kompliciranijom za zbrinjavanje. Kvaliteta života djece s neurološkim komplikacijama, ali i njihove obitelji je ozbiljno narušena. Osim zdravstvenih poteškoća, ova djeca često se susreću i s socijalnim i psihološkim problemima. Dugotrajne neurološke komplikacije kao posljedica hipoksično-ishemijske encefalopatije nije moguće izliječiti pa je zato važno raditi na prevenciji i pravovremenoj terapiji HIE. Premda neurološke komplikacije HIE nisu izlječive, rana rehabilitacija i ostale terapijske metode izvode se s ciljem postizanja što bolje kvalitete života te rješavanja svih problema i poteškoća s kojima se ova djeca susreću.

4. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Nini Barišić, na pomoći, sugestijama i susretljivosti tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Željela bih se zahvaliti i svojim prijateljima i kolegama na pruženoj potpori i motivaciji tijekom ovog studija te na nezaboravnim uspomenuama.

Posebno hvala mojim roditeljima i braći na svojoj ljubavi i pruženoj potpori tokom cijelog školovanja.

5. LITERATURA

1. Mardešić D. i sur. Pedijatrija. 8. izd., Zagreb, Školska knjiga; 2016.
2. Barišić N. i sur. Pedijatrijska neurologija, Zagreb, Medicinska naklada; 2009.
3. Acharya A, Swain B, Pradhan S, Jena PK, Mohakud NK, Swain A i sur. Clinico-Biochemical Correlation in Birth Asphyxia and Its Effects on Outcome. *Cureus*. 2020;12(11):e11407. doi: 10.7759/cureus.11407
4. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 348, November 2006: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1319-22. doi: 10.1097/00006250-200611000-00058
5. Juretić E, Lončarević D. Perinatalna asfiksija. *Medix* [Internet]. 2013 [pristupljeno 05.05.2021.];19(104/105):163-171. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/106591>
6. Lončarević D, Sindičić-Dessardo N, Čolić A, Juretić E, Filipović-Grčić B. Gdje smo danas s neuroprotekcijom za hipoksično-ishemičnu encefalopatiju u asfikične novorođenčadi? *Paediatr Croat*. 2018; 62(1): 53-8
7. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*. 2005;365(9462):891-900 doi: 10.1016/S0140-6736(05)71048-5
8. Simiyu IN, Mchaile DN, Katsongeri K, Philemon RN, Msuya SE. Prevalence, severity and early outcomes of hypoxic ischemic encephalopathy among newborns at a tertiary hospital, in northern Tanzania. *BMC Pediatrics* 2017;17(1):1-6 doi: 10.1186/s12887-017-0876-y
9. Hrvatski Zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2019. godinu. Stevanović R, Capak K, Benjak T, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020 [pristupljeno 23.03.2021.] Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/02/Ljetopis_Yerabook_2019.pdf
10. Antonucci R, Porcella A, Pilloni MD. Perinatal asphyxia in the term newborn. *J Pediatr Neonat Individual Med*. 2014;3(2):e030269. doi: 10.7363/030269
11. Butt TK, Farooqui R, Khan MA. Risk factors for hypoxic ischemic encephalopathy in children. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008;18(7), 428-32.
12. Allen KA, Brandon DH. Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. *Newborn Infant Nurs Rev*. 2011;11(3):125-33. doi: 10.1053/j.nainr.2011.07.004

13. Marro PJ. The Etiology and Pharmacologic Approach to Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Newborn. *NeoReviews*. 2002;3(6):99–107. <https://doi.org/10.1542/neo.3-6-e99>
14. Lai MC, Yang SN. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2011(ID609813). doi: 10.1155/2011/609813
15. Rocha-Ferreira E, Hristova M. Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischaemic Injury. *Neural Plast*. 2016;2016(ID4901014). doi: 10.1155/2016/4901014
16. Derganc M. (2004.) Hipoksično-ishemijska encefalopatija novorođenčadi, *Paediatr Croat* 2004; 48 (1): 17-23
17. Bhagwani DK, Sharma M, Dolker S, Kothapalli S. To Study the Correlation of Thompson Scoring in Predicting Early Neonatal Outcome in Post Asphyxiated Term Neonates. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(11):16-19. doi: 10.7860/JCDR/2016/22896.8882
18. Zanelli SA. Medscape [Internet]. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy; 2018 Jul 18 [pristupljeno 05.05.2021.]
Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/973501-overview#a8>
19. Popescu MR, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, Peltecu G, Zagrean AM. Getting an Early Start in Understanding Perinatal Asphyxia Impact on the Cardiovascular System. *Front Pediatr*. 2020;(8):68. doi: 10.3389/fped.2020.00068
20. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Front Neurol*. 2012;(3):144. doi: 10.3389/fneur.2012.00144
21. Pinto PS, Tekes A, Singhi S, Northington FJ, Parkinson C, Huisman TA. White-gray matter echogenicity ratio and resistive index: sonographic bedside markers of cerebral hypoxic-ischemic injury/edema? *J Perinatol*. 2012;32(6):448-53. doi: 10.1038/jp.2011.121
22. Kudrevičienė A, Basevičius A, Lukoševičius S, Laurynaitienė J, Marmienė V, Nedzelskienė I i sur. The value of ultrasonography and Doppler sonography in prognosticating long-term outcomes among full-term newborns with perinatal asphyxia. *Medicina (Kaunas)*. 2014;50(2):100-10. doi: 10.1016/j.medici.2014.06.007
23. Walas W, Wilińska M, Bekiesińska-Figatowska M, Halaba Z, Śmigiel R. Methods for assessing the severity of perinatal asphyxia and early prognostic tools in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(8):1011-16. doi: 10.17219/acem/124437

24. Misser SK, Barkovich AJ, Lotz JW, Archary M. A pictorial review of the pathophysiology and classification of the magnetic resonance imaging patterns of perinatal term hypoxic ischemic brain injury - What the radiologist needs to know.... SA J Radiol. 2020 Oct 30;24(1):1915. doi: 10.4102/sajr.v24i1.1915
25. Rutherford MA, Pennock JM, Counsell SJ, Mercuri E, Cowan FM, Dubowitz LM i sur. Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics. 1998;102(2):323-8. doi: 10.1542/peds.102.2.323
26. Spitzmiller RE, Phillips T, Meinzen-Derr J, Hoath SB. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. J Child Neurol. 2007;22(9):1069-78. doi: 10.1177/0883073807306258
27. Perlman JM. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. Clin Ther. 2006;28(9):1353-65. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.09.005
28. Li B, Concepcion K, Meng X, Zhang L. Brain-immune interactions in perinatal hypoxic-ischemic brain injury. Prog Neurobiol. 2017;159:50-68. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.10.006
29. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG, Jacobs SE. Cooling for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. Cochrane Database of Syst. Rev. 2013;2013(1):CD003311. doi: 10.1002/14651858.pub3
30. Silveira RC, Procianoy RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. J Pediatr (Rio J). 2015;91(6):78-83. doi: 10.1016/j.jped.2015.07.004
31. Frajewicki A, Laštůvka Z, Borbélyová V, Khan S, Jandová K, Janišová K i sur. Perinatal hypoxic-ischemic damage: review of the current treatment possibilities. Physiol Res. 2020;69(3):379-401. doi: 10.33549/physiolres.934595
32. Wu YW, Mathur AM, Chang T, McKinstry RC, Mulkey SB, Mayock DE i sur. High-Dose Erythropoietin and Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Phase II Trial. Pediatrics. 2016;137(6):e20160191. doi: 10.1542/peds.2016-0191
33. Rogers EE, Bonifacio SL, Glass HC, Juul SE, Chang T, Mayock DE i sur. Erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatr Neurol. 2014;51(5):657-62. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.08.010
34. Hendaus MA, Jomha FA, Alhammadi AH. Melatonin in the management of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: light at the end of the tunnel? Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:2473-9. doi: 10.2147/NDT.S115533

35. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awny M, El-Gohary T i sur. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol.* 2015;35(3):186-91. doi: 10.1038/jp.2014.186
36. Maiwald CA, Annink KV, Rüdiger M, Benders MJNL, van Bel F, Allegaert K i sur.; ALBINO Study Group. Effect of allopurinol in addition to hypothermia treatment in neonates for hypoxic-ischemic brain injury on neurocognitive outcome (ALBINO): study protocol of a blinded randomized placebo-controlled parallel group multicenter trial for superiority (phase III). *BMC Pediatr.* 2019;19(1):1-10 doi: 10.1186/s12887-019-1566-8
37. 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
38. Ahearne CE, Boylan GB, Murray DM. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World J Clin Pediatr.* 2016;5(1):67-74. doi: 10.5409/wjcp.v5.i1.67
39. Perez A, Ritter S, Brotschi B, Werner H, Caflisch J, Martin E, Latal B. Long-term neurodevelopmental outcome with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2013;163(2):454-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.02.003
40. Chandrasekaran M, Chaban B, Montaldo P, Thayyil S. Predictive value of amplitude-integrated EEG (aEEG) after rescue hypothermic neuroprotection for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Perinatol.* 2017;37(6):684-9. doi: 10.1038/jp.2017.14
41. MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(6):779-88. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.034
42. Zhang S, Li B, Zhang X, Zhu C, Wang X. Birth Asphyxia Is Associated With Increased Risk of Cerebral Palsy: A Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020;11:704. doi: 10.3389/fneur.2020.00704
43. Abdel-Hamid HZ. Medscape [Internet]. Cerebral palys;2018 Aug 22.[pristupljeno 30.05.2021.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1179555-overview#a7>
44. Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, Boyd RN, Brunstrom-Hernandez J i sur. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in

- Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatr.* 2017;171(9):897-907. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1689
45. Kraguljac D, Brenčić M, Zibar T, Schnurrer Luke-Vrbanić T. Rehabilitacija djece s cerebralnom paralizom. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2018 [pristupljeno 30.05.2021.];54(1):6-17. https://doi.org/10.21860/medflum2018_192883
 46. Mejaški-Bošnjak V. Neurološki sindromi dojenačke dobi i cerebralna paraliza. *Paediatr Croat.* 2007;51(1):120-9
 47. Patel DR, Neelakantan M, Pandher K, Merrick J. Cerebral palsy in children: a clinical overview. *Transl Pediatr.* 2020;9(1):125-35. doi: 10.21037/tp.2020.01.01
 48. Ali A, Yalçın R, Ünlüer-Gümüştas A. Cranial MR characteristics of Cerebral Palsy cases and correlation of findings with clinical results. *Turk J Pediatr.* 2019;61(4):525-37. doi: 10.24953/turkjped.2019.04.009
 49. Vitrikas K, Dalton H, Breish D. Cerebral Palsy: An Overview. *Am Fam Physician.* 2020;101(4):213-20
 50. Wu YW, Day SM, Strauss DJ, Shavelle RM. Prognosis for ambulation in cerebral palsy: a population-based study. *Pediatrics.* 2004;114(5):1264-71. doi: 10.1542/peds.2004-0114
 51. Guerrini R. Epilepsy in children. *The Lancet.* 2006;367(9509):499-525 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68182-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68182-8)
 52. Krot O., Cetinić EL, Weiss M, Mučić Pucić B. Ishod simptomatske epilepsije kod djece s teškim oštećenjima mozga. *Paediatr Croat.* 2009;53(3) <https://hrcak.srce.hr/43629?>
 53. Glass HC, Hong KJ, Rogers EE, Jeremy RJ, Bonifacio SL, Sullivan JE i sur. Risk factors for epilepsy in children with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2011;70(5):535-40. doi: 10.1203/PDR.0b013e31822f24c7
 54. Takeoka M. Medscape. [Internet]. Epileptic and epileptiform encephalopathies; 2017 Nov 14. [pristupljeno 01.06.2021.].
Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1179970-overview>
 55. Glauser TA. Medscape. [Internet]. Infantile Spasm (West syndrome); 2019 Jan 11. [pristupljeno 01.06.2021.].
Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1176431-overview#a7>
 56. Gano D, Sargent MA, Miller SP, Connolly MB, Wong P, Glass HC i sur. MRI findings in infants with infantile spasms after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 2013;49(6):401-5. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.007

57. Cherian KA. Medscape. [Internet]. Lennox-Gastaut syndrome; 2020 Aug 06. [pristupljeno 02.06.2021.].
Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1176735-overview#a6>
58. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci.* 2018;39(3):403-14. doi: 10.1007/s10072-017-3188-y
59. Kukuruzović M., Cvitanović-Šojat LJ., Malenica M., Kužnik K. (2012). Pretrage kod postavljanja dijagnoze epilepsije. *Paediatr Croat.* 2021;56(1):170-5.
60. Hajnšek S., Kovačević I., Petelin Gadže Ž. Epilepsy - Therapeutic guidelines. *Neurologia Croatica.* 2010;59:35-62.
61. Gjergja Juraški R, Barišić N, Kovač Šižgorić M, Prpić I. Smjernice za farmakoterapiju epilepsija u djece i adolescenata Hrvatskog društva za dječju neurologiju HLZ-a. *Liječnički vjesnik.* 2019;141(7-8):181-95 doi:10.26800/lv-141-7-8-23
62. Sampaio LP. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(10):842-8. doi: 10.1590/0004-282X20160116
63. D'Alonzo R, Rigante D, Mencaroni E, Esposito S. West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians. *Clin Drug Investig.* 2018;38(2):113-24. doi: 10.1007/s40261-017-0595-z
64. Philip SS, Dutton GN. Identifying and characterising cerebral visual impairment in children: a review. *Clin Exp Optom.* 2014;97(3):196-208. doi: 10.1111/cxo.12155
65. Lehman SS. Cortical visual impairment in children. *Current Opinion in Ophthalmology.* 2012;23(5):384-7 doi: 10.1097/ICU.0b013e3283566b4b
66. Merabet LB, Mayer DL, Bauer CM, Wright D, Kran BS. Disentangling How the Brain is "Wired" in Cortical (Cerebral) Visual Impairment. *Semin Pediatr Neurol.* 2017;24(2):83-91. doi: 10.1016/j.spen.2017.04.005
67. Pehere N, Chougule P, Dutton GN. Cerebral visual impairment in children: Causes and associated ophthalmological problems. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(6):812-15. doi: 10.4103/ijo.IJO_1274_17
68. James M, Connor CMO, Cullinane A, Murray DM, Boylan GB. Ophthalmic outcomes following neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy; oculomotor, biometric and refractive data in early childhood. *Eye (Lond).* 2019;33(7):1152-7. doi: 10.1038/s41433-019-0390-6

69. Chang MY, Borchert MS. Advances in the evaluation and management of cortical/cerebral visual impairment in children. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(6):708-24. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.03.001
70. Utrobičić DK, Marković I, Skelin S, Paradžik Šimunović M. Praćenje sazrijevanja dijela vidnog puta vidnim evociranim potencijalima. *Paediatr Croat.* 2018; 62(1): 119-23
71. Marn B. Rano otkrivanje oštećenja sluha u djece u Hrvatskoj- probir i dijagnostika. *Paediatr Croat.* 2012; 56 (1):195-201
72. Zaputović S., Klinički i genetički probir na prirođenu gluhoću. *Gynaecol Perinatol* 2007;16(2):73-8
73. Newton V. Adverse perinatal conditions and the inner ear. *Semin Neonatol.* 2001;6(6):543-51. doi: 10.1053/siny.2001.0076
74. Morzaria S, Westerberg BD, Kozak FK. Systematic review of the etiology of bilateral sensorineural hearing loss in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004;68(9):1193-8. doi: 10.1016/j.ijporl.2004.04.013
75. Robertson CM, Perlman M. Follow-up of the term infant after hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health.* 2006;11(5):278-82.

6. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 09. veljače 1996. godine u Varaždinu. Pohađala sam Osnovnu školu Novi Marof, a srednjoškolsko obrazovanje nastavljam u Drugoj gimnaziji Varaždin. Akademske godine 2015./2016. upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Moji stručni interesi obuhvaćaju područje pedijatrije i interne medicine.