

3. ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΑΣΦΥΞΙΑ - ΥΠΟΞΑΙΜΙΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ

Ε. Διαμαντή

Η περιγεννητική ασφυξία χαρακτηρίζεται από διαταραχές στην ανταλλαγή των αερίων στον πλακούντα, που οδηγούν σε υποξία, υπερκαπνία και μεταβολική οξέωση. Εάν η υποξία παραταθεί ή είναι αρκετά σοβαρή, καταστέλλεται η λειτουργία του μυοκαρδίου και ελαττώνεται η αιμάτωση του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα ισχαιμία. Συνεπώς, ο όρος **υποξαιμικό-ισχαιμικό επεισόδιο** περιγράφει καλύτερα την παθοφυσιολογία της ασφυξίας, δίνοντας έμφαση στα δύο κύρια χαρακτηριστικά της.

Τα συχνότερα αίτια υποξαιμικής-ισχαιμικής βλάβης είναι ενδομήτρια.

Η υποξαιμική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια στα τελειόμηνα νεογνά ορίζεται ως η παρουσία παθολογικών νευρολογικών ευρημάτων τις πρώτες 48 ώρες ζωής, μετά από ενδείξεις εμβρυϊκής ή νεογνικής δυσπραγίας. Στις ενδείξεις αυτές περιλαμβάνονται οι διαταραχές του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού, το κεχρωσμένο αμνιακό υγρό, η βαριά μεταβολική οξέωση στην ομφαλική αρτηρία και το χαμηλό Apgar score.

Κριτήρια συσχέτισης ασφυξίας κατά τον τοκετό με τα μετέπειτα νευρολογικά προβλήματα (Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία και το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων-Γυναικολόγων)

Υποξαιμικό-ισχαιμικό επεισόδιο μπορεί να παρατηρηθεί πριν, κατά η μετά τον τοκετό. Για να συσχετισθεί η παρουσία νευρολογικών προβλημάτων κατά τη βρεφική ή μετέπειτα ηλικία με υποξαιμικό-ισχαιμικό επεισόδιο κατά τον τοκετό, θα πρέπει να συνυπάρχουν τα παρακάτω ευρήματα στο νεογέννητο:

1. Σοβαρή μεταβολική ή μικτή οξέωση ($\text{pH} < 7.00$) στη γέννηση.
2. Apgar score 0 έως 3 για περισσότερο από 5 λεπτά.
3. Νευρολογικές εκδηλώσεις στο νεογνό, όπως π.χ. σπασμοί, κώμα, υποτονία.
4. Λειτουργική ανεπάρκεια τουλάχιστον δύο οργάνων (πνεύμονες, καρδιά, ήπαρ, νεφροί, αίμα, έντερο) σαν συνέπεια της οξείας ασφυξίας.

Απουσία ιστορικού ενδομήτριας λοίμωξης, συμβάματος κατά την κύηση (π.χ θρόμβωση, αιμορραγία), κληρονομικών νοσημάτων.

Συχνότητα. Υποξαιμικό-ισχαιμικό επεισόδιο κατά τον τοκετό, παρατηρείται περίπου σε 2-9/1000 γεννήσεις, ενώ υποξαιμική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια θα εκδηλώσουν περίπου 0,5-1 στα 1000 νεογνά.

Παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση ασφυξίας κατά τον τοκετό:

1. Μη ικανοποιητική οξυγόνωση της μητέρας: καρδιοπνευμονικά προβλήματα, αναιμία.
2. Μη ικανοποιητική αιμάτωση του πλακούντα λόγω προβλημάτων μητέρας: υπόταση, υπέρταση μητέρας, έντονες συσπάσεις μήτρας.
3. Μη ικανοποιητική ή διακοπή της ανταλλαγής αερίων στον πλακούντα: αποκόλληση, ανεπάρκεια πλακούντα.
4. Διακοπή κυκλοφορίας στον ομφάλιο λώρο: πρόπτωση ομφαλίδας, συμπίεση ή περιέδεση ομφάλιου λώρου.
5. Αδυναμία του νεογνού να προσαρμοσθεί στο εξωμήτριο περιβάλλον.

Παθοφυσιολογία

A. Προσαρμοστικοί μηχανισμοί του εμβρύου-νεογνού στην ασφυξία

Το έμβρυο και το νεογνό είναι πιο ανθεκτικό στην ασφυξία απ' ό,τι οι ενήλικες. Το ώριμο έμβρυο αντιδρά στην ασφυξία με ανακατανομή του αίματος για να εξασφαλίσει ικανοποιητική αιμάτωση και οξυγόνωση στην καρδιά, επινεφρίδια και εγκέφαλο. Αυτό γίνεται εις βάρος της αιμάτωσης άλλων οργάνων, όπως νεφροί, ήπαρ, έντερο, πνεύμονες.

Εάν η υποξία παραταθεί, τότε ελαττώνεται η λειτουργικότητα του μυοκαρδίου και η καρδιακή παροχή, με αποτέλεσμα την ελάττωση της αιμάτωσης σε όλα τα όργανα και ισχαιμία. Οι επιπτώσεις της υποξίας-ισχαιμίας είναι η βλάβη του εγκεφάλου και άλλων οργάνων ή ο θάνατος.

B. Απώλεια της αγγειακής αυτορύθμισης του εγκεφάλου

Φυσιολογικά, η εγκεφαλική αιματική ροή δεν επηρεάζεται από τις διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης. Στα πρόωρα νεογνά καθώς και σε καταστάσεις με υποξία, υπερκαπνία και οξέωση, η αγγειακή αυτορύθμιση του εγκεφάλου ανεπαρκεί. Σε παρατεταμένη ασφυξία, ελαττώνεται η

καρδιακή παροχή με αποτέλεσμα υπόταση, η οποία, λόγω της απώλειας της αγγειακής ατορύθμισης του εγκεφάλου, προκαλεί εγκεφαλική ισχαιμία. Γενικά, στα νεογνά η βλάβη του εγκεφάλου παρατηρείται στις περιπτώσεις που η ασφυξία είναι τόσο σοβαρή, ώστε να προκαλέσει την απώλεια της ατορύθμισης των αγγείων του εγκεφάλου.

Γ. Μηχανισμοί βλάβης σε κυτταρικό επίπεδο

Οι κύριοι μηχανισμοί που οδηγούν σε βλάβη των εγκεφαλικών κυττάρων είναι δύο:

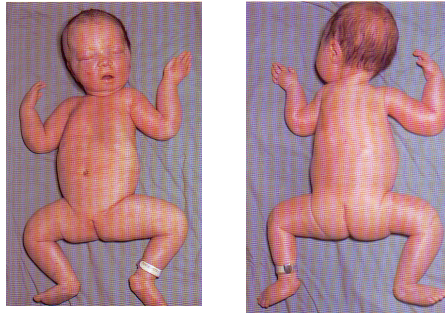
α) Πρωτογενής ενεργειακή ανεπάρκεια λόγω αναερόβιου μεταβολισμού και εξάντλησης των αποθεμάτων γλυκόζης και ATP, που οδηγεί σε ενδοκυττάρια συσσώρευση Ca^{++} και κυτταρικό θάνατο.

Β. Δευτεροπαθής ενεργειακή ανεπάρκεια κατά τη φάση επανοξυγόνωσης-επαναιμάτωσης μετά την αναζωογόνηση με τελικό αποτέλεσμα δευτεροπαθή θάνατο των κυττάρων, που επέρχεται με το μηχανισμό της απόπτωσης

Για την αντιμετώπιση της βλάβης υπάρχουν ενδογενείς νευροπροστατευτικοί μηχανισμοί, όπως η απελευθέρωση ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών (αδενοσίνη, GABA), η δυνατότητα ανακατανομής της εγκεφαλικής αιματικής ροής, η επιστράτευση αντι-αποπτωτικών νευροτροφινών (IGF-1, TGF- β , FGF) και η ελάττωση της θερμοκρασίας του μέχρι και 2° C. Η εξέλιξη της βλάβης εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ των βλαπτικών μηχανισμών και των ενδογενών νευροπροστατευτικών μηχανισμών.

Κλινική εικόνα. Η κλινική εικόνα εξαρτάται από την ΗΚ και τη βαρύτητα της βλάβης. Το οξύ υποξαιμικό-ισχαιμικό επεισόδιο στη γέννηση μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία πολλών οργάνων, λόγω της ανακατανομής του αίματος κατά τη διάρκειά του. Περίπου το 82% των νεογνών έχουν ενδείξεις βλάβης σε ένα ή περισσότερα όργανα, όπως είναι το κεντρικό νευρικό σύστημα (72%), οι νεφροί (42%), οι πνεύμονες (26%), η καρδιά (29%), το γαστρεντερικό (29%). Επίσης, συχνά μπορεί να παρατηρηθούν μεταβολικές επιπλοκές, αιματολογικές διαταραχές καθώς και εκδηλώσεις από το ήπαρ. Αναλυτικά οι εκδηλώσεις από τα διάφορα όργανα και συστήματα φαίνονται στον Πίνακα 3.1.

Στα τελειόμηνα νεογνά η υποξαιμική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια προκαλεί ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων που έχουν σχέση με τη βαρύτητα της βλάβης.



Εικόνα 3.1. Χαρακτηριστική εμφάνιση νεογνού με υποξαιμική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια και σοβαρή υποτονία

Πίνακας 3.1. Επιπτώσεις της ασφυξίας στα διάφορα όργανα

ΚΝΣ	Υποξαιμική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, έμφρακτο, εγκεφαλική αιμορραγία, σπασμοί, εγκεφαλικό οίδημα, υποτονία, υπερτονία
Καρδιαγγειακό	Ισχαιμία μυοκαρδίου, ελαττωμένη συσταλτικότητα, ανεπάρκεια τριγλώχινας, υπόταση, αρρυθμίες
Πνεύμονες	Πνευμονική υπέρταση, πνευμονική αιμορραγία, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας
Νεφροί	Οξεία σωληναριακή νέκρωση, φλοϊτική νέκρωση, ατονία κύστης
Επινεφρίδια	Αιμορραγία επινεφριδίων
ΓΕΣ	Διάτρηση, έλκη με αιμορραγία, νέκρωση
Ήπαρ	Υπολευκοματιναμία, χολόσταση, διαταραχές πήξης
Μεταβολικά	Παράδοξη έκκριση ADH, υπονατρίαμια, υπογλυκαιμία, υπασβεστιαμία, μυοσφαιρινουρία, γαλακτική οξέωση, διαταραχές στη θερμορύθμιση
Δέρμα	Υποδόρια νέκρωση λίπους
Αιμοποιητικό	Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, θρομβοπενία, πολυκυτταραιμία

Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Sarnat and Sarnat, διακρίνονται τρεις βαθμοί βαρύτητας νεογνικής εγκεφαλοπάθειας: η ήπια, η μέτρια και η βαριά (πίν. 3.2).

Η *ήπια* εγκεφαλοπάθεια χαρακτηρίζεται από ευερεθιστότητα. Ο μυϊκός τόνος είναι φυσιολογικός και τα συμπτώματα διαρκούν λιγότερο από 24 ώρες.

Η *μέτριας* βαρύτητας εγκεφαλοπάθεια χαρακτηρίζεται από λήθαργο, υποτονία και μειωμένη ενεργητικότητα. Συχνά υπάρχουν σπασμοί. Τα συμπτώματα διαρκούν περισσότερο από 5 ημέρες.

Η βαριά εγκεφαλοπάθεια χαρακτηρίζεται από κώμα, σοβαρή υποτονία (Εικ.1), απουσία αυτόματης ενεργητικότητας. Οι σπασμοί εμφανίζονται από το 1^ο 24ωρο, είναι παρατεταμένοι και ανθεκτικοί στη θεραπεία. Τα συμπτώματα διαρκούν πάνω από μια εβδομάδα.

Πίνακας 3.2. Ταξινόμηση υποξαιμικής-ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας στα τελειόμηνα

	Βαθμός I ελαφρά	Βαθμός II μέτρια	Βαθμός III σοβαρή
Επίπεδο συνείδησης	νευρικότητα - υπερδιεγερσιμότητα	λήθαργος	κώμα
Μυϊκός τόνος	φυσιολογικός ή μέτρια υποτονία	αρχή υποτονία , μετά υπερτονία – αισχρά χειρ	εκσεσημασμένη υποτονία , ακίνητη στάση
Σίτιση	ασθενείς θηλαστικές κινήσεις	απαιτείται ρινογαστρικός καθετήρας	παρεντερική διατροφή
Σπασμοί	όχι	μετά τις πρώτες 12 ώρες	παρατεταμένοι, έναρξη τις 12 πρώτες ώρες
Χρήση αναπνευστήρα	όχι	όχι	να, απαραίτητα
Αυτόνομο νευρικό σύστημα	διέγερση συμπαθητικού, μυδρίαση - ταχυκαρδία	διέγερση παρασυμπαθητικού μόση – βραδυκαρδία	καταστολή συμπαθητικού – παρασυμπαθητικού
Χρόνος βελτίωσης	μετά 48 ώρες	μετά 7 ημέρες συνήθως	Τα περισσότερα παρουσιάζουν ανώμαλη νευρολογική εικόνα
HEG	φυσιολογικό	πάντα παθολογικό	πάντα παθολογικό
Πρόγνωση	πολύ καλή	Παθ. κλινική εικόνα και HEG μετά την 1η εβδομάδα συνδέονται με κακή πρόγνωση	κακή

Διάγνωση. Μέχρι σήμερα καμιά μεμονωμένη παράμετρος δεν επαρκεί για τη διάγνωση της οξείας ασφυξίας κατά τον τοκετό. Θα πρέπει να αξιολογείται κάθε πληροφορία από το ιστορικό της κύησης και του τοκετού για να εκτιμηθεί εάν και σε ποιο βαθμό το νεογνό υπέστη ασφυξία κατά τον τοκετό. Οι δείκτες που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι:

A. Ενδομήτριοι δείκτες

- 1.Καρδιοτοκογράφημα: διαταραχές στο καρδιοτοκογράφημα δεν σημαίνουν απαραίτητα ασφυξία.
- 2.Κεχρωσμένο αμνιακό υγρό: Αποτελεί δείκτη ασφυξίας αλλά και φυσιολογικής ωριμότητας.

Β. Εξωμήτριοι δείκτες

Argar score: Το Argar score στο 1^ο και 5^ο λεπτό συσχετίζεται φτωχά τόσο με την αιτία όσο και με την έκβαση και δεν πρέπει μόνο του να θεωρείται δείκτης ασφυξίας ή να συσχετίζεται με τις επιπτώσεις της ασφυξίας.

Γ. Εργαστηριακοί δείκτες

1. Οξεοβασική ισορροπία (οξέωση και πτώση του pH)
2. Μέτρηση ενζύμων (αύξηση κρεατινοφωσφοκινάσης στο αίμα-ENY)

Δ. Απεικονιστικές μέθοδοι

1. Υπερηχογράφημα εγκεφάλου. Αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τον έλεγχο των πρόωρων νεογνών. Στα τελειόμηνα νεογνά δεν έχει την ίδια ευαισθησία, αλλά βοηθάει στη διάγνωση του εγκεφαλικού οιδήματος.
2. Αξονική τομογραφία. Βοηθάει στην ανίχνευση των βλαβών στα τελειόμηνα νεογνά, ενώ στα πρόωρα δεν προσφέρει σημαντική βοήθεια.
3. Μαγνητική τομογραφία. Αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση της υποξαιμικής-ισχαιμικής βλάβης στα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά.
4. Μέτρηση της αιματικής εγκεφαλικής ροής με τη χρήση Doppler, μαγνητική φασματομετρία κ.α.
5. ΗΕΓ: είναι αρκετά αξιόπιστη μέθοδος πρόγνωσης της σοβαρότητας της εγκεφαλικής βλάβης.
6. Προκλητά δυναμικά (οπτικά, ακουστικά, σωματοαισθητικά): Χρησιμοποιούνται κυρίως σαν προγνωστικοί δείκτες

Διαφορική Διάγνωση. Πολλές παθήσεις εκδηλώνονται με κλινική εικόνα που υποδύεται την υποξαιμική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια όπως μεταβολικά νοσήματα, μυοπάθειες, γενετικά προβλήματα, από τα οποία πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση.

Αντιμετώπιση. Η άμεση καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση και σταθεροποίηση κατά τον τοκετό μπορεί να ελαχιστοποιήσει την εγκεφαλική βλάβη. Μετά τον τοκετό, τα θεραπευτικά μέτρα αποβλέπουν στην υποστήριξη των συστημάτων του οργανισμού και περιλαμβάνουν:

- Υποστήριξη αναπνευστικού: Χορήγηση O₂ και εφαρμογή μηχανικού αερισμού. Συχνή εκτίμηση οξεοβασικής ισορροπίας.
- Υποστήριξη κυκλοφορικού: χορήγηση ινóτροπων φαρμάκων, φυσιολογικού ορού.

- Αντιμετώπιση σπασμών: η φαινοβαρβιτάλη είναι το φάρμακο εκλογής. Εάν οι σπασμοί δεν ελέγχονται μπορεί να χορηγηθεί φαινυτοΐνη.
- Περιορισμός υγρών: Η χορήγηση υγρών αρχίζει με 40-50 ml/Kg και αυξάνεται προοδευτικά, ανάλογα με τη διούρηση και το βάρος.
- Παρακολούθηση και αντιμετώπιση των ηλεκτρολυτικών και μεταβολικών επιπλοκών.

Τα τελευταία χρόνια δοκιμάζονται διάφορες στρατηγικές νευροπροστασίας του εγκεφάλου με στόχο να διακοπεί οποιοδήποτε βήμα στον καταρράκτη των βιοχημικών μεταβολών μετά από ένα υποξαιμικό-ισχαιμικό επεισόδιο. Στην κλινική πράξη έχουν δοκιμασθεί η υποθερμία του εγκεφάλου, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων NMDA, η αλλοπουρινόλη, το θειικό μαγνήσιο και οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου. Οι παρεμβάσεις αυτές είναι ακόμη σε ερευνητικό στάδιο.

Πρόγνωση. Η έκβαση της υποξαιμικής-ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας κυμαίνεται από πλήρη αποκατάσταση ως το θάνατο. Η πρόγνωση εξαρτάται από την ΗΚ, τη σοβαρότητα της βλάβης και την αντιμετώπιση των μεταβολικών και καρδιοπνευμονικών επιπλοκών (υποξία, υπογλυκαιμία, shock).

Στα τελειόμηνα νεογνά η συνδυασμένη αξιολόγηση της μαγνητικής τομογραφίας και του ΗΕΓ αποτελούν αξιόπιστους προγνωστικούς δείκτες. Εάν τα ευρήματα είναι φυσιολογικά η πρόγνωση είναι καλή, ενώ εάν είναι παθολογικά είναι αμφίβολη ή δυσμενής. Η εξέλιξη των τελειομήνων νεογνών με υποξαιμική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια σε σχέση με τη βαρύτητα φαίνεται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3.3. Εξέλιξη τελειομήνων νεογνών σε σχέση με τη βαρύτητα της υποξαιμικής-ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας (ΥΙΕ)(% του συνόλου)			
	Θάνατος	Σοβαρές αναπηρίες	Φυσιολογική
Ήπια	0	0	100
Μέτρια	5	24	71
Βαριά	80	20	0

Τα νεογνά με μέτρια ή σοβαρή εγκεφαλοπάθεια πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά. Η πρώιμη ανίχνευση των νευροαναπτυξιακών προβλημάτων

επιτρέπει την άμεση παρέμβαση, ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή έκβαση.

Βιβλιογραφία

1. Gomella TL. Perinatal asphyxia. In: Gomella TL eds. Neonatology, 5th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill 2004:512-523.
2. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol* 2000;5:3-16.
3. Shankaran S. The post natal management of the asphyxiated term infant. *Clin Perinatol* 2002;29:675-692.
4. Gluckman PD, Pinal CS, Gunn AJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn: pathophysiology and potential strategies for intervention. *Semin Neonatol* 2001;6:109-20.