

Aplikacija teme doktorske disertacije

Korelacija indeksa cerebralnog protoka, bodovnih sistema procene rizika novorođenčeta i razvoja cerebralnih lezija kod prevremeno rođene dece sa asfiksijom

Uvod

Primena savremenih metoda lečenja smanjila je mortalitet novorođenčadi rođene pre termina. U grupi novorođenčadi telesne mase od 1000 do 1499 g procenat preživljavanja prelazi 90%, 80% je preživljavanje u grupi sa telesnom masom između 751 i 999 g i 60% kod novorođenčadi telesne mase od 500 do 750 g. U strukturi morbiditeta ove veoma vulnerabilne grupe, pored hronične bolesti pluća, dominiraju neurološki poremećaji. Savremene dijagnostičke metode omogućavaju vizuelizaciju moždanih struktura tokom razvoja i dobijanje informacija o efektu oštećenja na dalje sazrevanje mozga.(1,2)

Intraventrikularna hemoragija (IVH) je važna komplikacija prematuriteta. Tipično počinje u germinalnom matriksu, koji je bogato vaskularizovana grupa neuronalno-glijalnih ćelijskih prekursora mozga u razvoju. Etiologija IVH je multifaktorijalna i primarno je povezana sa fragilnošću vaskulature germinalnog matriksa i poremećajima cerebralnog krvnog protoka.(3,4) Brza stabilizacija angiogenezom nastalih krvnih sudova i uspostavljanje normalnog cerebralnog krvnog protoka u prvom danu života je potencijalna terapijska strategija u prevenciji IVH novorođenčadi rođene pre termina.(5)

Najčešća forma oštećenja mozga preterminske novorođenčadi je fokalna nekroza i gliozna periventrikularne bele mase, označena kao periventrikularna leukomalacija (PVL). Ona je najčešći uzrok cerebralne paralize preterminske novorođenčadi.(6) Incidenca najtežih cističnih formi PVL je smanjena, dok su blaže forme veoma česte, verovatno kao posledica smanjenja mortaliteta ove najvulnerabilnije grupe novorođenčadi. Osnovni patogenetski mehanizam je efekat hipoksije, ishemije i inflamacije na progenitore oligodendrocita, osnovne ciljne ćelije kod PVL.(7) Predilekciona zona za nastanak PVL je periventrikularna bela masa dorzolateralno od spoljnih uglova bočnih komora, a često su zahvaćeni kortikospinalni putevi, optička i akustička radijacija. Celokupni gubitak moždanog parenhima kod PVL rezultuje proširenjem komora, povećanjem subarahnoidalnih prostora i nezrelim razvojem moždanih nabora.(7,8)

Teško bolesna novorođenčad rođena pre termina, zbog izostanka funkcionisanja cerebralne autoregulacije, ne mogu održati cerebralni krvotok konstantnim, pa je cerebralna cirkulacija pasivno zavisna od arterijskog pritiska i korelira sa kraćim gestacijskim dobom i manjom porođajnom telesnom masom, odnosno češća je kod bolesne, klinički nestabilne novorođenčadi, na mehaničkoj ventilaciji. Kliničke studije su pokazale da je veća incidenca PVL kod novorođenčadi sa hipokapnijom uzrokovanom mehaničkom ventilacijom, obzirom da je snižena koncentracija ugljen dioksida moćan cerebralni vazokonstriktor, kao i da kod preterminske novorođenčadi sa smanjenim protokom u gornjoj šupljoj veni u prvim satima života, češće kasnije nastaju oštećenja bele mase i poremećaj neurološkog razvoja. Ove činjenice sugerišu da su promene u cerebralnom krvnom protoku važne za patogenezu PVL, mada brojni istraživači smatraju da ishemija, izolovano posmatrana, nije dovoljna.(8,9,10)

Fluktuacije cerebralnog krvotoka su udružene i sa razvojem IVH. Novorođenčad sa fluktuacijom brzine cerebralnog krvotoka imaju veću incidencu IVH u odnosu na novorođenčad sa stabilnim cerebralnim krvotokom. Neusklađenost novorođenčeta na mehaničkoj ventilaciji sa respiratorom i brojna klinička stanja kao što su asfiksija, hipokapnija, sistemska hipotenzija, značajni šant kroz arterijski kanal (DAP), te uznemirenost, su uzrok fluktuacija brzina cerebralnog krvotoka i korelišu sa razvojem IVH. Rezultati istraživanja pokazuju da je cerebralni krvni protok 20% niži kod novorođenčadi koja će kasnije razviti IVH. Hiperkapnija, hipoksemija, apnea, bradikardija, otvoren DAP značajnog šanta, potreba za visokim pritiscima mehaničke ventilacije su faktori koji uzrokuju fluktuacije sistemskog krvnog pritiska i poremećaj cerebralne hemodinamike novorođenčadi rođene pre termina.(11,12,13,14)

Ultrazvučnim pregledom centralnog nervnog sistema novorođenčeta, pored procene gestacijskog doba vizuelizacijom anatomskih struktura endokranijuma, kao i patoloških procesa u različitim ravnima posmatranja, mogu se precizno meriti i najsitniji morfološki detalji.(15,16) Primena ove metode, za koju nije potreban transport pacijenta (portabilni aparati), ni sedacija novorođenčeta, a može se često dopunjavati, bez sporednih efekata, omogućava praćenje evolucije promena. Ehsonografski pregled centralnog nervnog sistema je validna, pouzdana metoda u proceni lezija moždanog parenhima i prihvaćena je kao rutinsko ispitivanje u neonatološkoj praksi.(17) Neurosonografski se vizuelizuju

dinamički događaji u realnom vremenu (pulzacije arterija i pleksusa), a doppler sondama je moguće odrediti morfologiju arterija mozga , kao i parametre cerebralne cirkulacije (brzine i otpore).(18, 19, 20)

Predviđanju nastanka cerebralnih lezija novorođenčadi, pored ehosonografskog pregleda endokranijuma uz dopplersku analizu, može doprineti i primena različitih sistema bodovanja. Porođajna telesna masa i gestaciona starost su dugo bili prediktori neonatalnog mortaliteta. Mnogo kompleksniji bodovni sistemi u proceni rizika smrtnosti sastoje se od fizioloških parametara koji reflektuju inicijalno kliničko stanje novorođenčeta.(21) Tarnow-Mordi W.O.sa saradnicima (International Neonatal Network) je 1993. predložio primenu **CRIB scora** u predikciji rizika mortaliteta novorođenčadi telesne mase do 1500 g i gestacije do 32 gn. Određuje se na osnovu šest varijabli, a 1998-1999. skor je dopunjen - **CRIB II**. Određivanjem u prvim satima života. CRIB koreliše sa rizikom od smrtnog ishoda i rizikom od nastanka masivnih cerebralnih lezija, pri čemu je redukovana uticaj ranog lečenja.(22) U cilju rane evaluacije rizika smrtnog ishoda R.F. Maier i saradnici su primenili bodovni sistem sačinjen od varijabli sa velikom prediktivnom vrednošću **Berlin scor**.(21) Na osnovu rezultata višegodišnje studije, Jane E.Brazy i sar. su formirali bodovni sistem za procenu rizika poremećaja psihomotornog razvoja novorođenčeta.(23) Ovaj neurobiološki skor rizika (**NBRS**) je fokusiran na mehanizme oštećenja ćelija CNS-a, pri čemu su trajanje i broj potencijalno nepovoljnih faktora, važne determinante oštećenja i određuje se u 14. danu života.(24.25)

Radna hipoteza :

Parametri cerebralnog krvnog protoka koreliraju sa parametrima koji odražavaju kliničko stanje novorođenčeta i ukazuju na rizik od razvoja cerebralnih lezija.

Ciljevi istraživanja:

- Analiza povezanosti promena indeksa cerebralnog protoka i razvoja cerebralnih lezija
- Ispitivanje povezanosti parametara hematološkog, acidobaznog, gasnog, biohemijskog statusa, hemodinamskih parametara i mehaničke ventilacije, sa promenama indeksa cerebralnog protoka
- Korelacija CRIB II, NBRS i Berlin skora sa indeksima cerebralnog protoka i razvojem cerebralnih lezija.

Materijal i metode:

Prospektivna klinička kohortna studija bi se obavila u Institutu za neonatologiju u Beogradu u periodu od godinu dana. U istraživanju bi bilo praćeno 100 novorođenčadi gestacione starosti od 27 do 32 gn. sa asfiksijom, kojoj je neophodna respiratorna potpora. Kriterijum za isključenje iz studije je prisustvo kongenitalnih anomalija. Prvu grupu bi činila novorođenčad rođena od 27 do 29 gn, a drugu grupu rođena od 30 do 32 gn.

Ultrazvučnim aparatom ESAOTE My lab five, u 2Dmodu, sondom od 7,5 MHz, obavljao bi se neurosonografski pregled (procena gestacione zrelosti, određivanje dijametara komora i indeksa, merenja drugih struktura CNSa kao što su širina interhemisferične pukotine, debljina frontalnog režnja, kao i veličina (površina i približna zapremina) patološkog nalaza. Pored procene moždanih struktura, Doppler metodom bili bi određivani indeksi cerebralnog protoka a.carotis interne, a .basilaris, a.cerebri anterior (transfontanelarnim pristupom), a.cerebri mediae (segment M₁)i a. cerebri posterior (segment P₁) transkranijalnim pristupom

- maksimalna sistolna brzina (S) ili sistolni pik
- krajnja dijastolna brzina (D) ili end dijastolna brzina
- srednja brzina protoka (MFV) ili prosečna brzina cerebralnog krvnog fluksa , koja se izračunava deljenjem vremenskog intervala brzine sa trajanjem protoka
- Purselov indeks otpora (RI) indeks rezistencije izražava cerebralni vaskularni otpor, posebno je osetljiv na male promene brzine na kraju dijastole,te omogućava određivanje otpora u krvnim sudovima gde nema protoka u dijastoli. Izračunava se po formuli: $RI = S-D / S$.
- Pulsatilni indeks (PI) dobro odražava minimalne promene perifernog otpora i izračunava se kada se razlika pika sistole i dijastole podeli srednjom vrednošću frekvence srčanog ciklusa. Porast vrednosti indeksa je posledica povećanja perifernog otpora distalno od mesta postavljanja dopplerskog uzorka.

Dinamika ultrazvučnih pregleda bi bila određena očekivanom evolucijom promena i odnosila bi se na **1., 3. i 7.** postnatalni dan, uz modifikaciju uslovljenu kliničkim stanjem novorođenčeta.

Ostale dijagnostičke procedure ne bi odstupale od već važećih protokola, pa bi se u **1., 3. i 7** danu, uz ehosonografski pregled, pratile iz kapilarnih uzoraka krvi i vrednosti

hematoloških parametara (na aparatu HORIBA-ABX Micros CRP-200), glikemija (GOD-PAP metodom na Biohemijskom analizatoru MAX MAT PL-2), acidobazni i gasni status (analizirani acidobaznim analizatorom Radiometer ABL 625, za koji je potreban uzorak od 140 μ l u hepariniziranoj kapilari.) i elektrolitni status određivan jon selektivnom metodom na ISE-ANALIZATOR AVL 984-S aparatu. Pacijentima bi bila bakteriološki obrađivana krv (na BAACT-ALERT 3D 60 BioMeriux aparatu), trahealni aspirat i urin na krvnoj ploči, čokoladnom agaru, Macconky agaru, a kultura likvora i na triptikaza soja bujonu, glikoznom bujonu, tioglikolatnom bujonu i Šedler krvnoj ploči. Hemodinamski parametri bi bili određivani ehokardiografskom verifikacijom značajnog šanta DAPa (2D i Doppler tehnikom na aparatu *ESAOTE My lab 30* sondom od 5 MHz), neinvazivnim merenjem sistemskog krvnog pritiska (TA) (aparatom Drager Infinity Gamma) i određivanjem srčane frekvence, dok bi respiratorna potpora bila praćena kroz vrednosti srednjeg pritiska u disajnim putevima (MAP), praćenjem FiO₂ i saturacije hemoglobina kiseonikom merene pulsnom oksimetrijom (SpO₂). (Nellcor SPB 250)

Evolucija neurosonografskog nalaza bi bila praćena kontrolnim pregledima u **15.** i **30.** postnatalnom danu, pri čemu bi se vršila procena moždanih struktura i određivanje indeksa cerebralnog protoka.

U prvom postnatalnom danu bi bio primenjen CRIB II (porođajna telesna masa, pol, maksimalni bazni deficit u prvih 12 sati, telesna temperatura na prijemu) i BSS (Berlin scor: porođajna telesna masa, Apgar scor u 5 minutu, stepen respiratornog distres sindroma- a na osnovu radiografske procene, primena veštačke ventilacije, deficit baza na prijemu), a u četrnaestom danu NBRS sistem bodovanja (pH krvi, hipoglikemija, intraventrikularna hemoragija, periventrikularna leukomalacija, konvulzije, infekcija, potreba za mehaničkom ventilacijom).

Statistička analiza bi bila sprovedena primenom metoda deskriptivne i analitičke statistike. Numerička obeležja prikazana kao srednja vrednost \pm standardna devijacija, a atributivna obeležja redlativnim brojevima. Za procenu značajnosti razlike među grupama ispitanika bile bi primenjene metode analitičke statistike : Studentov t-test za dva velika nezavisna uzorka, χ^2 test . Za procenu unutar grupne varijabilnosti ANOVA za ponovljena merenja, odnosno multivarijantna analiza varijanse za ponovljena merenja. Za procenu

jačine povezanosti podataka parametarske i neparametarske metode jednostruke linearne korelacije, odnosno višestruka logistička regresija.

Sve dijagnostičke i terapijske procedure su deo uobičajenog protokolarnog lečenja novorođenčeta i obavljaju se uz saglasnost roditelja.

Procena o potencijalnom naučnom doprinosu:

Obzirom na varijable primenjenih sistema bodovanja rizika, bilo bi značajno utvrditi korelaciju između indeksa cerebralnog protoka, razvoja cerebralnih lezija i rezultata primenjenog sistema bodovanja. To bi omogućilo ranu identifikaciju novorođenčadi u riziku za razvoj cerebralnih lezija, eventualno pomoglo tretmanu u cilju poboljšanja perinatalne zdravstvene zaštite.

Literatura:

1. Miller P.S, Ferriero D. From selective vulnerability to connectivity : insights from newborn brain imaging. Trends in Neurosciences 2009. 32; 9: 496-505.
2. Back A S, Miller P S. Cerebral White Matter Injury : The Changing Spectrum in Survivors of Preterm Birth. Neo Rew. 2007. 8; e 418-e424.
3. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. Pediatr. Res. 2010. 67; 1-18.
4. Osborn A D, Evans N, Kluckow M. Hemodynamics and Antecedent Risk Factors of Early and Late Periventricular / Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants. Pediatrics 2003. 112: 33-39.
5. Whitelaw A. Core concepts: Intraventricular Hemorrhage. NeoRew 2011.12; e94-e 101.
6. Romantseva L, Msall E M .Advances in understanding cerebral palsy syndromes after prematurity. NeoRew. 2006. 7; e575-e585.
7. Bass T W. Periventricular leucomalacia . Neo Rew 2011. 12; e76-e84.
8. Borch K, Lou C H et all. Cerebral white matter blood flow and arterial blood pressure in preterm infants. Acta Ped 2010. 99; 1498-1492.
9. Fukuda S, Kato T, Kakita H et all. Hemodynamics of the Cerebral Arteries of Infants With Periventricular Leucomalacia. Pediatrics 2006. 117; 1-8.

10. Hall W R, Kaiser R J. Hypotension and Brain Injury in Premature Infants. *Pediatrics* 2008. 121; 654.
11. Lightburn M H, Gauss H C et al. Cerebral blood flow velocities in hypotensive extremely low birth weight infants and normotensive infants. *J Pediatr*. 2009. 154: 824-828.
12. Milan A, Freato F, Vanzo V et al. Influence of ventilation mode on neonatal cerebral blood flow and volume. *E Hum Dev*. 2009. 85: 415-419.
13. O'Leary H, Gregas C M et al. Elevated cerebral pressure passivity is associated with prematurity-related intracranial hemorrhage. *Pediatrics*. 2009. 124; 302-309.
14. Kaiser J R, Gauss CH et al. Tracheal suctioning is associated with prolonged disturbances of cerebral hemodynamics in very low birth weight infants. *J Perinat*. 2008. 28; 34-41.
15. Brouwer J M, De Vries L S et al. Ultrasound measurements of the lateral ventricles in neonates: why, how and when ? *Acta Ped* 2010. 99; 1298-1306.
16. Obradović S . Neurosonografsko merenje. *Neurosonografska dijagnostika*. Kragujevac: Grafostil 2009. 109-117.
17. Rennie M J, Hagman F C, Robertson J N .The baby who had ultrasound as part of a preterm screening protocol. In *Neonatal cerebral investigation* . Rennie M J et al. Cambridge University Press 2009. 173-210.
18. Obradović S. Doppler u neurosonografiji. *Neurosonografska dijagnostika*. Kragujevac: Grafostil 2009. 225-249.
19. Gabriel L M, Piatto B V et al. Clinical application of transcranial Doppler ultrasonography in premature , very-low-birth weight neonates. *Radiol Bras* 2010. 43; 213-218.
20. Vasiljević B, Gojnić M, Maglajlić Đukić S, Antonović O. Normalne vrednosti brzine cerebralnog vaskularnog protoka kod novorođenčadi. *Srp Arh Celok Lek*.2010. 138 (3-4): 186-191.
21. Dorling J S, Field D J. Neonatal disease severity scoring systems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F 11-F 16.
22. Fowlie P W, Taranow Mordt W O. Predicting outcome in very low birthweight infants using an objective measure of illness severity and cranial ultrasound scanning. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 78: F 175-F 178.

23. Brazy JE, Eckerman CO, Oehler JM et al. Nursery Neurobiologic Risk Score: important factor in predicting outcome in very low birth weight infants. J Pediatr.1991; 118 (5): 783-92.
24. Nunes A, Melo F et al. Importance of J.Brazy's neurobiological index. Prediction of the number and severity of complications in very low birth weight infants. Acta Med Port. 1998; 11 (7) 615-21.
25. Hartman T, Voigt R et al. Assessment of risk of neurodevelopmental sequelae in preterm infants : a comparison of the Neurodevelopmental Risk Exam and Neurobiologic Risk Score methods. Pediatr Child Health 2009; 19: S11-19.