



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ
ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
“ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΞΙΚΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ
ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑΣ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ”

ΡΗΓΟΥ ΑΘΗΝΑ,
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ, 2024

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΙΩΑΝΝΑ ΓΡΙΒΕΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
2. ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΓΟΥΝΑΡΗΣ, ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
3. ΣΟΥΛΤΑΝΑ ΣΙΑΧΑΝΙΔΟΥ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ, ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

“NEONATAL HYPOXIC ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY: A REVIEW”

Περιεχόμενα

Ελληνική περίληψη-λέξεις κλειδιά.....	4
Αγγλική περίληψη.....	5
1.Εισαγωγή.....	6
2.Ορισμός.....	8
3.Επιδημιολογία.....	8
4.Παράγοντες Κινδύνου.....	8
5.Φυσιολογία.....	10
5.1 Αλλαγές κατά τον τοκετό.....	11
5.2 Προσαρμοστικοί μηχανισμοί μετά την περιγεννητική ασφυξία.....	13
5.3 Αλλαγές στη κυκλοφορία του αίματος μετά την περιγεννητική ασφυξία.....	13
5.4 Απόκριση των υπόλοιπων συστημάτων στην υποξία.....	14
5.5 Διαταραγμένη ανταλλαγή αερίων και οξέωση.....	14
6.Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί	15
6.1 Κυτταρικός θάνατος -απόπτωση.....	17
6.2 Απόπτωση στον ανώριμο εγκέφαλο.....	17
6.3 Υπερδιεγερσιμότητα.....	18
6.4 Εξωγενές μονοπάτι και υποδοχείς θανάτου στην περιγεννητική εγκεφαλική βλάβη.....	18
7.Κλινική εικόνα.....	18
8.Διάγνωση.....	19
8.1 Νευροαπεικόνιση.....	22
8.1.3 Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.....	24
9.Θεραπεία	25
9.1 Υποστηρικτική θεραπεία	25
9.2 Θεραπευτική υποθερμία.....	28
9.3 Ερυθροποιητίνη.....	32
9.4 Αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα.....	32
9.5 Μελατονίνη.....	33
9.6 Αλλοπουρινόλη.....	33
10.Πρόγνωση.....	34
10.1 Βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις.....	34
10.2Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις.....	34
11.Συζήτηση	36
Παράρτημα.....	37
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	39

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ - ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Εισαγωγή: Ο όρος “Υποξική Ισχαιμική Εγκεφαλοπάθεια των νεογνών” (ΥΙΕ) περιγράφει την κατάσταση όπου λόγω περιγεννητικής ασφυξίας μειώνεται η παροχή οξυγόνου και αίματος στον ανώριμο εγκέφαλο του νεογνού. Αποτελεί ένα από τα συχνότερα αίτια θνητότητας και νοσηρότητας των νεογνών, λόγω των νευροαναπτυξιακών επιπλοκών και της αναπηρίας που προκαλεί.

Σκοπός: Σκοπός είναι να γίνει μια όσο το δυνατόν πληρέστερη διερεύνηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας σχετικά με την ΥΙΕ των νεογνών και τις νεότερες θεραπείες της.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκαν αναζητήσεις στην PubMed και στο Google Scholar για άρθρα και ερευνητικές μελέτες στο χρονικό διάστημα 2014-2024. Βιβλιογραφικές αναφορές εκτός του παραπάνω διαστήματος χρησιμοποιήθηκαν λόγω επιστημονικής σημαντικότητας.

Αποτελέσματα: Η ΥΙΕ παραμένει σημαντικό αίτιο της θνητότητας των παιδιών ηλικίας κάτω των 5 ετών παγκοσμίως. Η καθιέρωση της θεραπευτικής υποθερμίας (ΘΥ) στο πλάνο φροντίδας μείωσε αισθητά τα περιστατικά ΥΙΕ. Ωστόσο, παραμένουν περιπτώσεις νεογνών με βαριά εγκεφαλοπάθεια, τα οποία είτε καταλήγουν είτε εμφανίζουν σημαντικό νευροαναπτυξιακό έλλειμμα.

Συμπεράσματα: Σημαντικό σημείο αποτελεί η έγκαιρη διάγνωση της νόσου με τα κριτήρια που έχουν καθιερωθεί και η άμεση λήψη αποφάσεων, ώστε το πάσχον νεογνό να λάβει τη κατάλληλη θεραπεία. Στο μέλλον, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν κλινικές μελέτες με στόχο την καλύτερη έκβαση αυτών των νεογνών.

Λέξεις-κλειδιά: υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια των νεογνών, παθοφυσιολογία, κυτταρικός θάνατος, Sarnat score, θεραπευτική υποθερμία.

ABSTRACT - KEY WORDS

Introduction: The term "Hypoxic Ischemic Encephalopathy of the Neonate" (HIE) describes the condition where, due to perinatal asphyxia, the supply of oxygen and blood to the immature brain of the newborn is reduced. It is one of the most frequent causes of mortality and morbidity in neonates, due to the neurodevelopmental complications and disability it causes.

Purpose: The aim is to carry out a complete review of the current literature on Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE) and its novel treatments.

Methodology: PubMed and Google Scholar were surveyed for articles and research studies in the period 2014-2024. Citations beyond the above interval were used due to their scientific importance.

Results: HIE remains a major cause of mortality in children under 5 years of age worldwide. The introduction of therapeutic hypothermia into the care plan markedly reduced the incidence of HIE. However, there are cases of neonates with severe encephalopathy who either pass away or present with a significant neurodevelopmental deficit.

Conclusions: An important point is the early diagnosis of the disease according to the criteria that have been established and the immediate decision-making, so that the sick neonate receives the appropriate treatment. In the future, it is necessary to carry out clinical studies aiming at the optimal outcome of these neonates.

Key words: hypoxic ischemic encephalopathy of neonates, pathophysiology, cell death, Sarnat score, therapeutic hypothermia.

1.Εισαγωγή

Η ΥΙΕ είναι ένας βασικός παράγοντας αναπηρίας στα τελειόμηνα νεογνά παρά την ευρεία χρήση της ΘΥ. Η επίπτωση της υπολογίζεται να είναι 0,5-1 στις 1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και στις ανεπτυγμένες χώρες [1], ενώ στις χώρες του τρίτου κόσμου η επίπτωση είναι μεγαλύτερη φτάνοντας τα 5–40 περιστατικά στις 1.000 γεννήσεις [2]. Αποτελεί την 5η αιτία θανάτου παγκοσμίως σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών και είναι υπεύθυνη για το 23% των νεογνικών θανάτων παγκοσμίως [3]. Η ΥΙΕ είναι αποτέλεσμα περιγεννητικής ασφυξίας, δηλαδή καταστάσεων είτε πριν, είτε κατά τη διάρκεια του τοκετού, είτε λίγο μετά από αυτόν, που περιορίζουν την παροχή οξυγόνου και αίματος στον ανώριμο νεογνικό εγκέφαλο, οδηγώντας σε διαταραγμένη ανταλλαγή αερίων και μεταβολική οξέωση [4].

Η ΥΙΕ είναι μια εξελισσόμενη διαδικασία. Κατά την πρωτογενή φάση παρατηρείται μείωση της εγκεφαλικής ροής αίματος που οδηγεί σε μείωση του οξυγόνου και της γλυκόζης και σε σημαντικά μειωμένη παραγωγή ενέργειας με τη μορφή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), η οποία ενεργοποιεί τον αναερόβιο μεταβολισμό και οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος [4]. Λόγω των χαμηλών επιπέδων ATP διαταράσσονται οι μηχανισμοί που διατηρούν την ακεραιότητα των κυττάρων, οδηγώντας σε κυτταρικό θάνατο. Ακολουθεί, στη συνέχεια, η λανθάνουσα περίοδος, που χαρακτηρίζεται από μερική ανάκαμψη λόγω επαναιμάτωσης του εγκεφαλικού ιστού, που θεωρείται το ιδανικό χρονικό διάστημα για θεραπευτικές παρεμβάσεις και λαμβάνει χώρα 1 έως 6 ώρες μετά την πρωτογενή φάση. Η δευτερογενής φάση εμφανίζεται συνήθως 6 έως 48 ώρες μετά την υποξική-ισχαιμική βλάβη. Οι ακριβείς μηχανισμοί δεν είναι σαφείς, αλλά πιθανόν σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες, την διεγερτική τοξικότητα και τη φλεγμονή [4].

Προκειμένου να περιοριστεί η εξέλιξη της εγκεφαλικής βλάβης, τα νεογνά που διαγιγνώσκονται με μέτρια προς σοβαρή ΥΙΕ σύμφωνα με το σκορ Sarnat & Sarnat είναι υποψήφια για ΘΥ [5]. Η ΘΥ είναι μια διαδικασία κατά την οποία μειώνεται σταδιακά η θερμοκρασία του σώματος μέχρι τους 33.5 ± 0.5 °C για υποθερμία ολόκληρου του σώματος και μέχρι του 34.5 ± 0.5 °C για εκλεκτική υποθερμία της κεφαλής [6].

Με την πάροδο του χρόνου, δοκιμάζονται νέα φάρμακα για την ΥΙΕ κάποια σε πειραματικές μελέτες, ενώ άλλα και σε κλινικές δοκιμές. Στόχος είναι να χρησιμοποιηθούν είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συμπληρωματική θεραπεία μαζί με τη ΘΥ. Παραδείγματα αποτελούν η ερυθροποιητίνη, η αλλοπουρινόλη, η μελατονίνη, η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, το ξένο [7].

Η παρούσα εργασία αποτελεί ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στο χρονικό διάστημα 2014-2024 και βασίζεται στην μελέτη σύγχρονης επιστημονικής αρθρογραφίας και έρευνας. Κύριος σκοπός της είναι η διερεύνηση της παθοφυσιολογίας της ΥΙΕ των νεογνών με έμφαση στη ΘΥ και στις νεότερες θεραπείες που αναδύονται. Άρθρα με σημαντικό όφελος στην επιστημονική κοινότητα, που δεν

ανήκουν στο παραπάνω χρονικό διάστημα, συμπεριλήφθηκαν με σκοπό την βέλτιστη παρουσίαση των δεδομένων.

2.Ορισμός

Η ΥΙΕ των νεογνών αποτελεί αποτέλεσμα περιγεννητικής ασφυξίας. Η περιγεννητική ασφυξία ορίζεται ως στέρηση του οξυγόνου που συμβαίνει πριν, κατά ή μετά από συμβάντα που επηρεάζουν την παροχή οξυγονωμένου αίματος στο έμβρυο. Επιπλέον, η ασφυξία έχει ως επακόλουθο τη μειωμένη ανταλλαγή αερίων μητέρας-εμβρύου που οδηγεί σε υποξαιμία και ανάπτυξη αναπνευστικής και μεταβολικής οξέωσης [4]. Η ασφυξία επομένως οδηγεί σε λειτουργικές και δομικές βλάβες του εγκεφάλου, της καρδιάς και των νεφρών, λόγω ισχαιμίας. Σχετίζεται με μειωμένη παροχή οξυγόνου στον εγκέφαλο (υποξία) και συγχρόνως ελαττωμένη παροχή αίματος (ισχαιμία) στον εγκέφαλο των νεογνών, προκαλώντας εγκεφαλική βλάβη [8].

3.Επιδημιολογία

Η επίπτωση της νόσου διαφέρει μεταξύ των χωρών του Τρίτου κόσμου και των αναπτυγμένων χωρών του Δυτικού Κόσμου. Φαίνεται ότι στις χώρες υψηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου η επίπτωση της ΥΙΕ υπολογίζεται να είναι 0,5-1,5/1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών [9]. Αντίθετα, στις χώρες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου η επίπτωση ανέρχεται στα 5–40 περιστατικά/ 1.000 γεννήσεις [2].

Σχετικά με την προσβολή των δύο φύλων από την ΥΙΕ, έχει βρεθεί ότι τα αρρενα νεογνά παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά θνητότητας σε σχέση με τα θήλεα και δυσμενέστερη πρόγνωση. Επιπλέον, τα αρρενα νεογνά προσβάλλονται από εγκεφαλική παράλυση με μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με τα θήλεα και συχνότερες είναι οι κινητικές διαταραχές [3].

Η ΥΙΕ συνεισφέρει το 47% της θνητότητας σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών με 2.500.000 θανάτων νεογνών παγκοσμίως. Η περιγεννητική ασφυξία, που σχετίζεται με υποξία-ισχαιμία, οδηγεί στο 30-35% των νεογνικών θανάτων, δηλαδή περίπου 1.000.000 νεογνά [10].

4.Παράγοντες κινδύνου

Η ΥΙΕ σχετίζεται με καταστάσεις που οδηγούν σε μειωμένη παροχή οξυγόνου και παροχή αίματος στον εγκέφαλο και μπορεί να συμβούν περιγεννητικά προκαλώντας εγκεφαλική βλάβη.

Παθολογικές καταστάσεις όπως η υπέρταση, η προεκλαμψία, ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης, η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, η χοριοαμνιονίτιδα, η αναιμία της μητέρας, η κατανάλωση αλκοόλ και η έκθεση στον καπνό τσιγάρου, η χρήση ναρκωτικών ουσιών, το ολιγουδράμνιο, η πολύδυμη κύηση, προδιαθέτουν προγεννητικά σε περιγεννητική ασφυξία [4].

Κατά τη διάρκεια του τοκετού, η εμβρυουλκία, η αποκόλληση του πλακούντα, η ρήξη μήτρας, η δυστοκία, ένα μη αντιδραστικό καρδιοτοκογράφημα (non reactive NST), η περιτύλιξη του ομφάλιου λώρου και η πρόπτωση του είναι επιβαρυντικοί παράγοντες για το νεογνό [12].

Αναλυτικά περιγράφονται οι παράγοντες κινδύνου στον πίνακα 1.

Παράγοντες κινδύνου περιγεννητικής ασφυξίας (Πίνακας 1) [4,6,11]

Μητρικοί/προγεννητικοί	Κατά τον τοκετό	Μεταγεννητικοί / νεογνικοί
Σακχαρώδης διαβήτης	Εμβρυουλκία/εργώδης τοκετός	Ανεπάρκεια του επιφανειοδραστικού παράγοντα
Προεκλαμψία	Ισχιακή προβολή ή άλλες ανώμαλες θέσεις	Σοβαρή ενδοκρανιακή αιμορραγία
Χorioαμνιονίτιδα	Πρόωρος τοκετός	Συγγενείς ή γενετικές ανωμαλίες
Χρόνιες νεφρικές παθήσεις	Κεφαλοπυελική δυσαναλογία	
Αναιμία (Hb <10g/dL)	Δυστοκία ώμων	
Μεγάλη ηλικία της μητέρας	Μακροσωμία/LGA	
Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης	Πρόπτωση ή συμπίεση ή περιτύλιξη ομφάλιου λώρου	
Κολπική αιμορραγία	Αποκόλληση πλακούντα	
Ιστορικό περιγεννητικού θανάτου	Ρήξη μήτρας	
Παρατεταμένη ρήξη εμβρυικών υμένων >24 ώρες	Σοκ της μητέρας	
Παράταση της κύησης	Τετανικές συστολές μήτρας	
Χαμηλή βιοφυσική εικόνα του εμβρύου	Ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού	
Προδρομικός πλακούντας	Κεχρωσμένο αμνιακό υγρό	
Πολύδυμη κύηση		

Χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο		
Εμβρυοεμβρυική μετάγγιση		
Τραυματισμός της μητέρας		

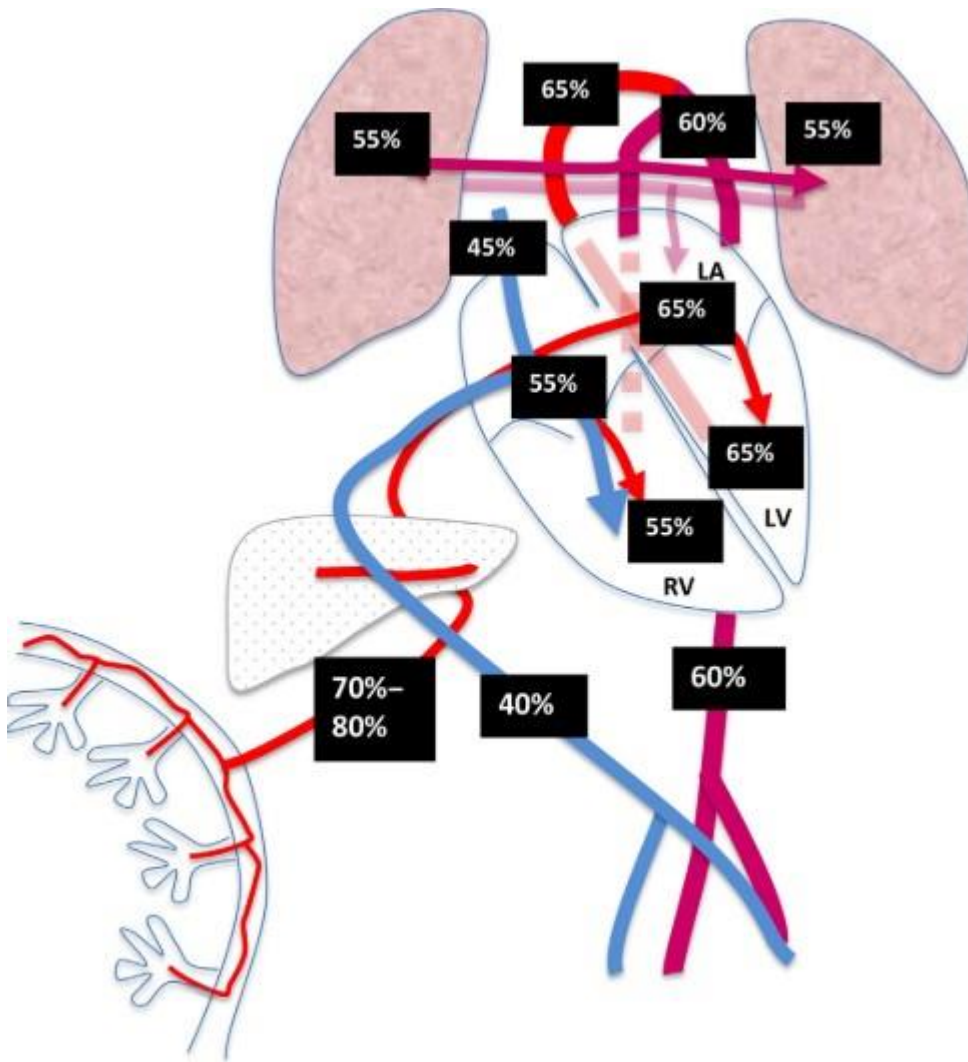
5.Φυσιολογία

Το έμβρυο αναπτύσσεται σε ένα περιβάλλον υποξίας χάρη σε κάποιους φυσιολογικούς μηχανισμούς. Η μεταφορά του οξυγόνου πραγματοποιείται από τη μητρική στην εμβρυϊκή κυκλοφορία με την υψηλής-συγγένειας εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη (HbF- Fetal Hemoglobin) [4].

Καθώς το αίμα επιστρέφει από τον πλακούντα με την ομφαλική φλέβα, διέρχεται από τον φλεβώδη πόρο του εμβρύου, παρακάμπτοντας με αυτό τον τρόπο κυρίως το ήπαρ. Στη συνέχεια, το μεγαλύτερο ποσό του αίματος εισέρχεται στον δεξιό κόλπο μέσω της κάτω κοίλης φλέβας και κατευθύνεται προς το δεξιό κόλπο και από εκεί μέσω του ωοειδούς τρήματος διοχετεύεται κατευθείαν στον αριστερό κόλπο. Με αυτό το μηχανισμό, το καλώς οξυγονωμένο αίμα που προέρχεται από τον πλακούντα εισέρχεται κατά κύριο λόγο στην αριστερά καρδιά και αντλείται από την αριστερά κοιλία, κυρίως, προς τα αγγεία της κεφαλής και των άνω άκρων [12].

Το αίμα που εισέρχεται στο δεξιό κόλπο από την άνω κοίλη φλέβα κατευθύνεται προς τη δεξιά κοιλία μέσω της τριγλώχινας βαλβίδας. Πρόκειται για μη οξυγονωμένο αίμα, το οποίο προέρχεται από την περιοχή της κεφαλής του εμβρύου. Αντλείται από τη δεξιά κοιλία προς τη πνευμονική αρτηρία και έπειτα μέσα από τον αρτηριακό πόρο (Βοτάλλειος πόρος) διοχετεύεται προς την κατιούσα αορτή και φέρεται προς τον πλακούντα με τις δυο ομφαλικές αρτηρίες, όπου το μη οξυγονωμένο αίμα υφίσταται οξυγόνωση [12].

Η HbF απαντάται σε υψηλότερα επίπεδα στους ιστούς, βοηθώντας έτσι την δυνατότητα μεταφοράς περισσότερου οξυγόνου. Λόγω υψηλότερης συγγένειας με το οξυγόνο, συμβάλλει στην μεταφορά επαρκούς ποσότητας οξυγόνου από τη μητέρα στο έμβρυο. Επιπλέον, το εμβρυϊκό κυκλοφορικό σύστημα αιματώνει καλύτερα τους ιστούς σε σχέση με των ενηλίκων και συγχρόνως το έμβρυο καταναλώνει λιγότερη ενέργεια για θερμορύθμιση και αναπνοή σε σχέση με το νεογνό [4].



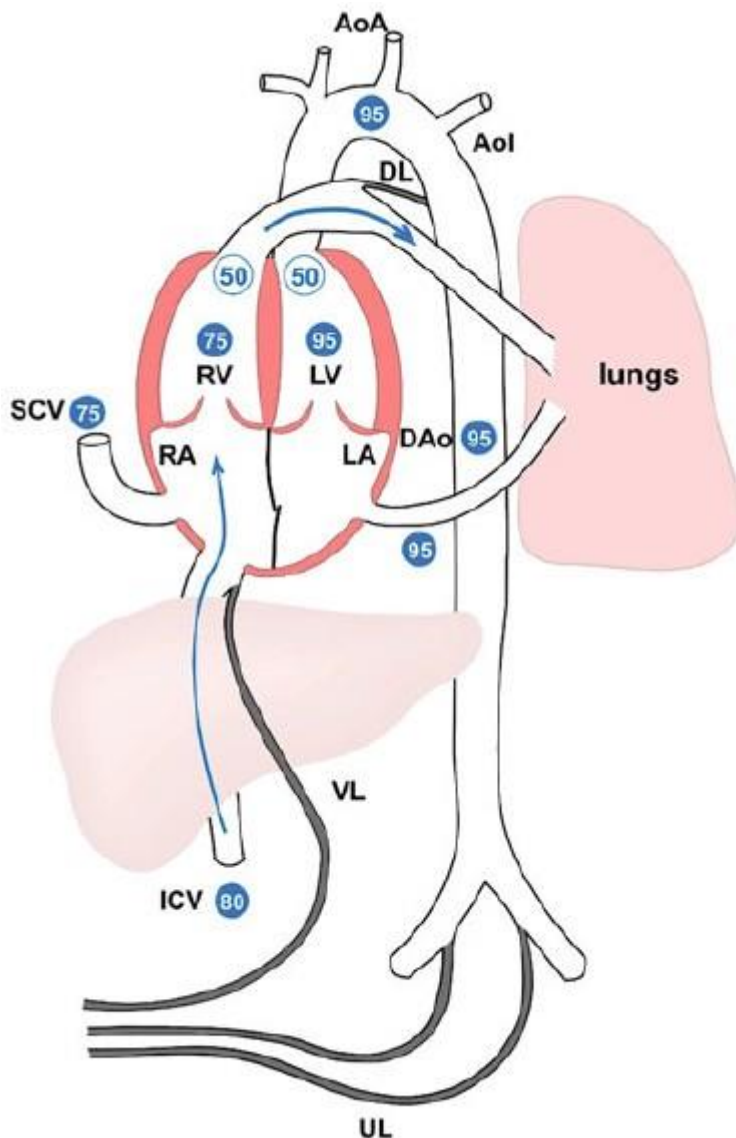
Εικόνα 1: Εμβρυϊκή κυκλοφορία και κορεσμός οξυγόνου ενδομήτρια [13]

5.1 Αλλαγές κατά τον τοκετό

Οι συσπάσεις της μήτρας κατά την έναρξη του τοκετού οδηγούν σε μείωση της αιματικής ροής στη μήτρα, μειώνοντας και την ροή στα μεσολάγχια διαστήματα, ενώ η απώλεια της μεγάλης αιμάτωσης του πλακούντα κατά τη γέννηση οδηγεί σε μεγάλη αύξηση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης [4]. Με αυτόν τον τρόπο προκαλείται αύξηση της αορτικής πίεσης και της πίεσης στην αριστερή κοιλία και στον αριστερό κόλπο. Καθώς εκπνέονται οι πνεύμονες, η πνευμονική αγγειακή αντίσταση ελαττώνεται. Επιπλέον, κατά την εμβρυϊκή ζωή, η υποξία των πνευμόνων προκαλεί σημαντική αγγειοσύσπαση των πνευμονικών αγγείων, η οποία όμως παραχωρεί τη θέση της σε αγγειοδιαστολή μόλις ο αερισμός των πνευμόνων εξουδετερώσει την υποξία. Με αυτές τις μεταβολές η αγγειακή αντίσταση των πνευμόνων περιορίζεται, με αποτέλεσμα την μείωση της πίεσης του αίματος στην πνευμονική αρτηρία, στη δεξιά κοιλία και στο δεξιό κόλπο [13].

Η μετάβαση στην εξωμήτρια ζωή περιλαμβάνει προσαρμογές στην κυκλοφορία. Η χαμηλή πίεση στον δεξιό κόλπο και η υψηλή πίεση στον αριστερό κόλπο που προκύπτουν δευτερογενώς εξαιτίας

των μεταβολών της συστηματικής και πνευμονικής αγγειακής αντίστασης κατά τη γέννηση, προκαλούν την τάση για παλινδρόμηση του αίματος, μέσα από το ωοειδές τρήμα, από τον αριστερό προς τον δεξιό κόλπο, οδηγώντας σταδιακά στη σύγκλειση του. Ο αρτηριακός πόρος επίσης συγκλείεται λόγω αύξησης της αορτικής πίεσης και ελάττωσης της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης. Αμέσως μετά τη γέννηση, η ροή αίματος στην ομφαλική φλέβα διακόπτεται και μέσα σε λίγες ώρες το μυϊκό τοίχωμα του φλεβώδους πόρου συστέλλεται με αποτέλεσμα τη σύγκλειση του. Με τους παραπάνω μηχανισμούς, εδραιώνεται η κυκλοφορία τύπου ενηλίκου [13].



Εικόνα 2: Κυκλοφορία του αίματος μετά τη γέννηση [14]

5.2 Προσαρμοστικοί μηχανισμοί μετά την περιγεννητική ασφυξία

Η διαταραχή της πλακουντιακής ροής οδηγεί στην ενεργοποίηση μηχανισμών κυκλοφορικής και μη κυκλοφορικής φύσης. Προκειμένου να είναι ικανοποιητική η παροχή αίματος σε ζωτικά όργανα, γίνεται ανακατανομή αυτού. Στόχος των μηχανισμών μη κυκλοφορικής φύσης είναι η διατήρηση της ακεραιότητας των κυττάρων. Όσο πιο σοβαρή ή παρατεταμένη είναι διακοπή της πλακουντιακής ροής, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος βλάβης τελικών οργάνων [4].

5.3 Αλλαγές στη κυκλοφορία του αίματος μετά την περιγεννητική ασφυξία

Όταν απειλείται η κυκλοφορία αίματος στον πλακούντα, πραγματοποιείται ανακατανομή της ροής του αίματος προκειμένου να προστατευτούν ζωτικά όργανα όπως ο εγκέφαλος, η καρδιά και τα επινεφρίδια. Αυτό το φαινόμενο έχει περιγραφεί ως “καταδυτικό αντανακλαστικό” και χάρη σ’ αυτό δίνεται προτεραιότητα στην αιμάτωση ζωτικών οργάνων με κόστος τη μειωμένη αιματική ροή σε λιγότερο σημαντικά, όπως οι νεφροί, το έντερο, το δέρμα και οι μύες. Πολλαπλοί παράγοντες συνεισφέρουν στην ενεργοποίηση του [4].

Το πρώτο έναυσμα είναι η υποξαιμία, η οποία ανιχνεύεται από τους χημειούποδοχείς στις καρωτίδες προκαλώντας την απελευθέρωση καταχολαμινών [12].

Αυτές με τη σειρά τους προκαλούν περιφερική αγγειοσύσπαση. Ακολούθως, η υποξαιμία οδηγεί σε αγγειοσύσπαση των πνευμονικών αγγείων με αποτέλεσμα μειωμένη ροή στο πνευμονικό δίκτυο, μείωση στην επιστροφή αίματος στον αριστερό κόλπο και μείωση της πίεσης του αριστερού κόλπου. Συνεπώς, παρατηρείται μια αύξηση στη δεξιο-αριστερή διαφυγή διαμέσου του ωοειδούς τρήματος με στόχο την παροχή περισσότερου οξυγονωμένου αίματος στην αριστερή καρδιά. Επιπλέον, η αντίσταση στα αγγεία του εγκεφάλου μειώνεται, επιτρέποντας την αύξηση στην εγκεφαλική αιματική ροή [12].

Η προτεραιότητα σε παροχή αίματος των ζωτικών οργάνων έχει ως συνέπεια την μειωμένη ροή σε “μη ζωτικά” όργανα. Όταν η συστηματική πίεση φτάσει σε ένα συγκεκριμένο επίπεδο, οι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί ανεπαρκούν. Αυτός ο ουδός σηματοδοτεί ένα σημείο όπου η εγκεφαλική κυκλοφορία δεν είναι ικανοποιητική και λόγω μη ικανοποιητικής παροχής οξυγόνου, προκαλείται εγκεφαλική βλάβη [15].

Παρ’ όλο που το καταδυτικό αντανακλαστικό φαίνεται να είναι ο ιδανικός τρόπος ώστε να διατηρηθεί η λειτουργία ζωτικών οργάνων, κάποια νεογνά δεν κατορθώνουν να ενεργοποιήσουν τους

αντισταθμιστικούς μηχανισμούς [15].

5.4 Απόκριση των υπόλοιπων συστημάτων στην υποξία

Υπάρχουν ποικίλοι βιολογικοί παράγοντες που βοηθούν στη διατήρηση ζωτικών οργάνων πριν και μετά την ασφυξία. Ο μεταβολισμός του εγκεφάλου του εμβρύου είναι χαμηλότερος από το τελειόμηνο νεογνό ή τον ενήλικα, δημιουργώντας ένα ευνοϊκότερο περιβάλλον για την προσφορά και ζήτηση ενέργειας, ενώ, ταυτόχρονα, χρησιμοποιεί εναλλακτικές πηγές ενέργειας, όπως το γαλακτικό και οι κετόνες, σε καταστάσεις έλλειψης οξυγόνου και γλυκόζης. Το μυοκάρδιο του εμβρύου και του νεογνού είναι λιγότερο ευαίσθητο στην υποξία - ισχαιμία από αυτό του ενήλικα. Προστατευτική δράση έχει, επίσης, η εμβρυική αιμοσφαιρίνη, διότι σε καταστάσεις χαμηλής μερικής πίεσης O₂, μεταφέρει περισσότερο οξυγόνο στους ιστούς λόγω του φαινομένου του Bohr (μείωση συνάφειας του οξυγόνου για την αιμοσφαιρίνη) [4].

5.5 Διαταραγμένη ανταλλαγή αερίων και οξέωση

Το χαρακτηριστικό της περιγεννητικής ασφυξίας έγκειται στη μειωμένη ανταλλαγή οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα μέσω του πλακούντα με άμεσο επακόλουθο την οξέωση, αναπνευστική και μεταβολική.

Είναι αξιοσημείωτο ότι το έμβρυο μπορεί να ευδοκιμήσει ακόμη και σε περιβάλλον με σχετικά χαμηλές τάσεις οξυγόνου. Το οξυγονωμένο αίμα παρέχεται στον πλακούντα από τη μητρική μητριαία αρτηρία μέσω των σπειροειδών αρτηριών. Μετά την είσοδο του στο μεσολάχινο χώρο, αναμειγνύεται με το αποξυγονωμένο αίμα και αλληλεπιδρά με τις χοριακές λάχνες που περιέχουν τα εμβρυικά αγγεία. Η μεταφορά του οξυγόνου πραγματοποιείται με απλή διάχυση. Όταν οι απαιτήσεις του εμβρύου σε οξυγόνο υπερβαίνουν την παροχή οξυγόνου από τον πλακούντα, τα κύτταρα στρέφονται στην αναερόβια γλυκόλυση για να ανταπεξέλθουν στις ενεργειακές ανάγκες. Με αυτό τον τρόπο, αυξάνεται το γαλακτικό οξύ και το pH μειώνεται [4].

Το διοξείδιο του άνθρακα παράγεται από το έμβρυο και μεταφέρεται στο αίμα σε 3 μορφές: (1) στα ερυθρά αιμοσφαίρια ως διττανθρακικό, (2) στην αιμοσφαιρίνη ως καρβαμικό και (3) ως διαλυμένο αέριο [4].

Παρόλο που το διαλυμένο διοξείδιο του άνθρακα αποτελεί τη μικρότερη ποσότητα σε σχέση με τα διττανθρακικά και το καρβαμικό, παίζει τον κύριο ρόλο στην απομάκρυνση του διοξειδίου από το έμβρυο προς τη μητέρα. Το διοξείδιο του άνθρακα διαχέεται 20 φορές ταχύτερα από το οξυγόνο, κάνοντας τη μεταφορά αυτή να εξαρτάται από τη ροή του αίματος. Το CO₂ μετακινείται από μια υψηλότερη συγκέντρωση στο έμβρυο σε χαμηλότερη στη μητέρα, και τελικά αποβάλλεται από τους πνεύμονες της μητέρας.

Δυο ενδιαφέροντα φαινόμενα, το φαινόμενο Bohr και το φαινόμενο Haldane, είναι υπεύθυνα για την

ανταλλαγή αερίων διαμέσου του πλακούντα. Η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη (Hb-F) παρουσιάζει μεγαλύτερου βαθμού συγγένεια με το O₂ από ότι η μητρική αιμοσφαιρίνη Hb-A λόγω της προς τα αριστερά μετατόπισης της καμπύλης της εμβρυϊκής οξυαιμοσφαιρίνης. Αποτέλεσμα είναι η Hb-F να προσλαμβάνει ευκολότερα οξυγόνο από την Hb της μητέρας. Η προς τα αριστερά εκτροπή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης σε σχέση με την αιμοσφαιρίνη της μητέρας αποδίδεται στη χαμηλή περιεκτικότητα σε 2,3 διφωσφογλυκερικό οξύ (2,3 DPG) και στη χαμηλή τιμή του ATP στα ερυθρά αιμοσφαίρια του εμβρύου [12].

Καθώς το μητρικό αίμα διέρχεται από τον μεσολάχνιο χώρο προσλαμβάνει CO₂ με αποτέλεσμα τη μείωση του pH στο μητρικό αίμα, στο μεσολάχνιο χώρο τη μετατόπιση της καμπύλης διάσπασης της οξυαιμοσφαιρίνης προς τα δεξιά. Έτσι, αυξάνεται η απόδοση του O₂ από τη μητέρα προς το έμβρυο. Η ταυτόχρονη όμως πτώση της τιμής του CO₂ και η αύξηση του pH στο αίμα του εμβρύου στα ενδολάχνια τριχοειδή μετατοπίζει τη καμπύλη διάσπασης της Hb-F προς τα αριστερά, αυξάνοντας έτσι τη συγγένεια του εμβρυϊκού αίματος προς το οξυγόνο (διπλό φαινόμενο Bohr). Η απομάκρυνση του CO₂ από το έμβρυο εξαρτάται κυρίως από τη διαφορά της μερικής πίεσης του αερίου στην ομφαλική αρτηρία και στο μητρικό αίμα στο μεσολάχνιο διάστημα. Επίσης, η μεγάλη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης στο αίμα του εμβρύου αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς διοξειδίου του άνθρακα, με μορφή ανθρακυλαιμοσφαιρίνης. Πολύ μεγάλο όμως ποσοστό CO₂ μεταφέρεται από το έμβρυο προς τη μητέρα με το διπλό φαινόμενο Haldane. Καθώς το μητρικό αίμα ρέει στο μεσολάχνιο χώρο προσλαμβάνει CO₂ σύμφωνα με τη διαφορά πιέσεων ενώ ταυτόχρονα αποδεσμεύει οξυγόνο. Με την αποδέσμευση του οξυγόνου η αιμοσφαιρίνη μετατρέπεται σε αναχθείσα αιμοσφαιρίνη που είναι ασθενέστερο οξύ και επομένως έχει μεγαλύτερη ικανότητα να συνδέεται με το CO₂ (φαινόμενο Haldane). Αντίστροφα, το αίμα του εμβρύου αποβάλλει CO₂ λόγω της διαφοράς πιέσεων και καθίσταται ικανό να απελευθερώνει ακόμη μεγαλύτερη ποσότητα CO₂ επειδή στον ίδιο χρόνο η τάση του οξυγόνου αυξάνει μετατρέποντας την αιμοσφαιρίνη του εμβρύου σε HbO₂ διευκολύνοντας έτσι περαιτέρω αποβολή CO₂ [12].

6. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Καθώς μια κατάσταση υποξίας-ισχαιμίας βρίσκεται σε εξέλιξη, η παρατεταμένη ανοξία ή οξεία υποξία οδηγεί σε μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση, που με τη σειρά της ενεργοποιεί σηματοδοτικά μονοπάτια απόκρισης στη βλάβη. Τα παραπάνω διακρίνονται σε τέσσερις φάσεις. Αμέσως μετά την υποξική-ισχαιμική βλάβη λαμβάνει χώρα η οξεία φάση ή πρωτοπαθής ανεπάρκεια ενέργειας και ακολουθείται από τη λανθάνουσα φάση. Περίπου 6-15 ώρες μετά ακολουθεί η δευτερογενής φάση ή δευτερογενής ανεπάρκεια ενέργειας. Τελική φάση είναι η τριτογενής που λαμβάνει χώρα τις εβδομάδες ή και τους μήνες που ακολουθούν την πρωτοπαθή ανεπάρκεια ενέργειας [16,17].

Αποτέλεσμα της αρχικής μείωσης της εγκεφαλική αιματικής ροής είναι η πρωτοπαθής ενεργειακή ανεπάρκεια. Η έκταση της πρωτοπαθούς ενεργειακής ανεπάρκειας σχετίζεται με την υπερδιεγερσιμότητα, τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες ενώ καθορίζει τις επιπλέον βλάβες στη δευτεροπαθή ενεργειακή ανεπάρκεια, 6-15 ώρες μετά την αρχική βλάβη. Αρχικά η μειωμένη αιματική ροή οδηγεί σε μείωση του O₂ και της γλυκόζης, επομένως και του ATP, και ακολούθως αύξηση στην παραγωγή του γαλακτικού οξέος. Λόγω χαμηλών επιπέδων του ATP δυσλειτουργεί η αντλία Na⁺- K⁺ του κυττάρου, που βοηθά στην διατήρηση σταθερών επιπέδων ασβεστίου ενδοκυττάρια. Ακολουθεί η είσοδος στα κύτταρα θετικών φορτισμένων ιόντων Νατρίου και η εκπόλωση των νευρώνων με συνοδό απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων γλουταμικού, ενός διεγερτικού νευροδιαβιβαστή. Το γλουταμικό μετά από πρόσδεση στους υποδοχείς οδηγεί σε επιπλέον είσοδο Na και Ca, το οποίο προκαλεί εγκεφαλικό οίδημα, ισχαιμία, μικροαγγειακές βλάβες με συνοδό νέκρωση ή/και κυτταρική απόπτωση. Αυτά τα δύο είδη κυτταρικού θανάτου συμβαίνουν και στην πρωτοπαθή και στη δευτεροπαθή ενεργειακή ανεπάρκεια. Η πρωτοπαθής ενεργειακή ανεπάρκεια οδηγεί σε κυτταρική νέκρωση μέσω της διαταραχής του κυτταροσκελετού και της κυτταρικής μεμβράνης. Μετά την ρήξη των κυττάρων, η απελευθέρωση του κυτταρικού περιεχομένου προκαλεί επιπλέον φλεγμονή με τη συμμετοχή της μικρογλοίας [16,17]. Η μικρογλοία οδηγεί στην απελευθέρωση φλεγμονωδών διαμεσολαβητών που προκαλούν βλάβη στη λευκή ουσία. Η φλεγμονή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην υποξία-ισχαιμία μέσω της διήθησης από ουδετερόφιλα του εγκεφαλικού ιστού που προκαλούν εγκεφαλικό οίδημα, σύμφωνα με πειραματικά μοντέλα. Σε λιγότερο σοβαρές βλάβες, πιθανόν τα κύτταρα να ανακάμψουν ή να οδηγηθούν σε απόπτωση με συνέπεια να αποφευχθούν φλεγμονώδεις διαδικασίες. Μπορεί να συμβεί αρκετές μέρες μετά την αρχική βλάβη. Ωστόσο σε έκπτωση της εγκεφαλικής λειτουργίας μπορούν να οδηγήσουν τόσο η νέκρωση όσο και η απόπτωση [18].

Η υπερπαραγωγή ελευθέρων ριζών είναι επιβλαβής στο νεογνικό εγκέφαλο λόγω της πενίας αντιοξειδωτικών ουσιών και υψηλής κατανάλωσης οξυγόνου. Αυτή η διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα τη διατάραξη των μιτοχονδρίων και MOMP (mitochondrial outer membrane permeabilization) που οδηγούν στον αποπτωτικό μονοπάτι χωρίς να αποκλείεται και η νέκρωση του κυττάρου σαν συνέπεια της έκθεσης σε ελεύθερες ρίζες. Επιπλέον, στα νεογνά απαντώνται υψηλές συγκεντρώσεις ακόρεστων λιπαρών οξέων που σχηματίζουν περισσότερες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Όταν η αιματική ροή αποκατασταθεί, υπάρχει μια σύντομη περίοδος, η λανθάνουσα, που χαρακτηρίζεται από φυσιολογικό μεταβολισμό και είναι ιδανική για θεραπευτικές παρεμβάσεις. Όσο πιο σοβαρή είναι η βλάβη τόσο μικρότερη σε διάρκεια είναι η λανθάνουσα περίοδος. Τέλος, κατά τη διάρκεια ενός υποξικού - ισχαιμικού συμβάματος, απελευθερώνεται σίδηρος που ήταν συνδεδεμένος σε πρωτεΐνες, που τον καθιστά διαθέσιμο να αντιδράσει με τα υπεροξείδια και να σχηματίσει ελεύθερες

ρίζες [16].

6.1. Κυτταρικός θάνατος -απόπτωση

Η διαδικασία της απόπτωσης αποτελείται από το ενδογενές μονοπάτι και το εξωγενές. Στο ενδογενές μονοπάτι αυξάνεται αρχικά η διαπερατότητα της μιτοχονδριακής μεμβράνης και απελευθερώνονται προ-αποπτωτικές πρωτεΐνες (κυτόχρωμα C, AIF (Apoptosis Inducible Factor), SMAC (second mitochondria- derived activator of caspases), ενδονουκλεάση G). Το κυτόχρωμα C σχηματίζει σύμπλεγμα, το αποπτόσωμα, με την APAF-1 (Apoptotic protease activating factor-1) και κασπάση-9, με αποτέλεσμα τη μείωση της έκφρασης της κασπάσης-3. Το εξωγενές μονοπάτι της απόπτωσης διαμεσολαβείται από υποδοχείς θανάτου που ανήκουν στην υπερικογένεια των υποδοχέων TNF (tumor necrosis factor receptors) όπως είναι οι Fas, TNFR, DR4 (Death receptor-4), DR5 (Death receptor-5). Μόλις συνδεθεί στον υποδοχέα ο κατάλληλος προσδέτης Fas L, TNF και TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) αντιστοίχως, επάγονται αλληλεπιδράσεις του υποδοχέα με πρωτεΐνες προσαρμοστές ειδικές για κάθε υποδοχέα, οι οποίες διευκολύνουν την στρατολόγηση της προ-κασπάσης-8 και το σχηματισμό του συμπλόκου DISC (death-inducing signaling complex). Η προ-κασπάση-8 αυτοπρωτεολύεται μέσα στο DISC σε ενεργή κασπάση-8, η οποία απελευθερώνεται στο κυτταρόπλασμα και πρωτεολύει άλλες προ-κασπάσες, όπως είναι η προκασπάση-3, καθώς και πρωτεΐνες-μέλη της οικογένειας bcl-2 (B-cell lymphoma 2) όπως η Bid (BH3 Interacting Domain Death Agonist) πυροδοτώντας την διαπερατοποίηση της εξωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης. Η κασπάση-3 απαντάται σε αφθονία στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο και υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ της ενεργοποίησης της κασπάσης-3 και του βαθμού βλάβης μετά από υποξία-ισχαιμία [18,19]

6.2. Απόπτωση στον ανώριμο εγκέφαλο

Κατά την υποξική ισχαιμική βλάβη παρατηρείται κυρίως ενεργοποίηση των μονοπατιών που στηρίζονται στον AIF και τις κασπάσες, ενώ η αύξηση της διαπερατότητας των μιτοχονδρίων αποτελεί σημείο-κλειδί στην ΥΙΕ. Προκειμένου να γίνουν διαπερατά τα μιτοχόνδρια υπάρχουν δυο οδοί: 1. δημιουργία πόρων από BAX-BAK, 2. διάνοιξη του MPT-πόρου που βασίζεται σε κυκλοφιλίνη. Έχει βρεθεί πως η ανεπάρκεια κυκλοφιλίνης επιδεινώνει την ΥΙΕ, ενώ πεπτίδια που αναστέλλουν το BAX και η ανεπάρκεια BAX δρουν προστατευτικά σε επίμυες. Ο AIF ως απάντηση στο οξειδωτικό στρες μπορεί να μετακινηθεί στο διαμεμβρανικό χώρο των μιτοχονδρίων. Συγκεκριμένα, μετά από υποξική-ισχαιμική βλάβη, αφού πρώτα συνδεθεί με κυκλοφιλίνη D στο κυτταρόπλασμα, μετακινείται στον πυρήνα επάγοντας τη λύση της χρωματίνης. Το μονοπάτι αυτό βασίζεται στην PARP-1 (Poly -ADP ribose polymerase) και στον AIF και περιγράφεται ως παρθάνατος. Το παραπάνω μονοπάτι παρεμποδίζεται από την πρωτεΐνη IDUNA στον ενήλικο εγκέφαλο και ομοίως και στον ανώριμο εγκέφαλο. Επομένως, το εξαρτώμενο από BAX MOMP είναι σημαντικό στην καθυστέρηση εμφάνισης εγκεφαλικής βλάβης, καθώς ενεργοποιεί και τα δυο

μονοπάτια κυτταρικού θανάτου [18,19].

6.3. Υπερδιεγερσιμότητα

Έχει αναφερθεί πώς κατά την εξέλιξη της υποξικής-ισχαιμικής βλάβης συγκεντρώνονται διεγερτικά αμινοξέα στον εξωκυττάριο χώρο (π.χ. γλουταμικό), τα οποία ενεργοποιούν τους υποδοχείς NMDA (N-methyl-D-aspartate) και AMP, διεγείροντας την εισροή ασβεστίου και νατρίου στο κύτταρο. Η αυξημένη παρουσία ασβεστίου στο κύτταρο συμβάλλει στην παραγωγή NO και αντιδραστικών ριζών. Αυτή η διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα τη διατάραξη των μιτοχονδρίων και MOMP που οδηγούν στον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο [20].

6.4. Εξωγενές μονοπάτι και υποδοχείς θανάτου στην περιγεννητική εγκεφαλική βλάβη

Η φλεγμονή που παρατηρείται κατά την περιγεννητική ασφυξία οδηγεί σε ενεργοποίηση κυττάρων του ανοσιακού συστήματος και παραγωγή αντιδραστικών ριζών οξυγόνου, διεγερτικών αμινοξέων, προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1β, IL-18, Tnf-α) και παραγόντων νέκρωσης όγκου (TNF-α, TNF-β, FasL, TRAIL, TWEAK (TNF-related weak inducer of apoptosis)) που οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο. Ο TNF-α ασκεί τη δράση του μέσω δυο υποδοχών: TNFR1 (p55) και TNFR2 (p75). Οι δυο υποδοχείς διαφέρουν ως προς την ενδοκυττάρια δομή τους και αυτό μπορεί να οδηγήσει στην ανταγωνιστική τους δράση. Το ενδοκυττάριο τμήμα του TNFR1, όταν ενεργοποιείται, δίνει το έναυσμα για την απόπτωση, ενώ ο TNFR-2 που δε διαθέτει αυτή την περιοχή, δρα νευροπροστατευτικά μέσω της ενεργοποίησης του NFκB. Ο TNF έχει ενοχοποιηθεί για βλάβη της λευκής ουσίας και έχει βρεθεί αυξημένος σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση. Ο FasL είναι ικανός να προσδεθεί στον FAS υποδοχέα θανάτου επάγοντας απόπτωση. Κατά την YIE ενεργοποιείται ο παραπάνω υποδοχέας και βρέθηκε ότι η απουσία του σε επίμυες σχετίστηκε με καλύτερη πρόγνωση. Η πρωτεΐνη TRAIL εκφράζεται στη μικρογλοία και αστρογλοία, ενώ η DR5 σε νευρώνες και ολιγοδενδροκύτταρα. Αυξημένα επίπεδα της TRAIL μετά από υποξική - ισχαιμική βλάβη επιδεινώνουν την εγκεφαλική βλάβη κατά τη φάση ανάρρωσης. Για τον TWEAK ο μόνος υποδοχέας που αναγνωρίστηκε είναι ο Fn14 και η πρόσδεση του σε αυτόν ενεργοποιεί πολλαπλά μονοπάτια, που οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο [18,19,20]

7. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της YIE των νεογνών διαφέρει ανάλογα με τη βαρύτητα και την έκταση της βλάβης. Ο οργανισμός ενός ώριμου εμβρύου θα αντιδράσει στην περιγεννητική ασφυξία με ανακατανομή του αίματος, ώστε η αιμάτωση και η οξυγόνωση της καρδιάς, των επινεφριδίων και του εγκεφάλου να

επαρκούν για τη λειτουργία τους. Αυτό όμως έχει ως επακόλουθο την μη επαρκή αιμάτωση άλλων οργάνων, όπως είναι οι νεφροί, το ήπαρ, το έντερο και οι πνεύμονες. Αν παραταθεί η υποξία, τότε είναι πιθανό η λειτουργικότητα του μυοκαρδίου και η καρδιακή παροχή, να παρουσιάσει σοβαρά προβλήματα και η αιμάτωση σε όλα τα όργανα να ελαττωθεί και να εμφανιστεί ισχαιμία. Έτσι, η ισχαιμία θα προξενήσει βλάβη στον εγκέφαλο ή/και άλλα όργανα, αλλά ακόμη και θάνατο στο νεογνό [8].

Η κλινική εικόνα του νεογνού με ΥΙΕ συμβάλλει στην έγκαιρη διάγνωση. Η παρουσία ασφυξίας και στη συνέχεια η πρώιμη παρουσία εγκεφαλοπάθειας αποτελούν τον καλύτερο δείκτη εγκεφαλικής βλάβης. Οι κλινικές εκδηλώσεις προέρχονται κυρίως από το κεντρικό νευρικό σύστημα και περιλαμβάνουν μεταβολές του επιπέδου συνείδησης, του μυϊκού τόνου, των αρχέγονων αντανakλαστικών, ενώ στις σοβαρότερες περιπτώσεις παρατηρούνται σπασμοί. Επιπλέον, σε νεογνά που έχουν υποστεί σοβαρή εγκεφαλική βλάβη, εξαιτίας της ανακατανομής του αίματος προς τα ευγενή όργανα (εγκέφαλος, καρδιά, επινεφρίδια), προσβάλλονται διάφορα όργανα και συστήματα με επακόλουθο την πρόκληση πολυοργανικής ανεπάρκειας. Σχετικά με το αναπνευστικό σύστημα, μπορεί να εμφανίσει εμμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού, διαταραχές στην ανταλλαγή των αερίων μέχρι και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής [21]. Από το καρδιαγγειακό σύστημα συχνά παρατηρείται υπόταση, βραδυκαρδία και καρδιακές αρρυθμίες, ενώ από τους νεφρούς συχνή είναι η ολιγουρία, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και η νεφρική ανεπάρκεια. Από το αιμοποιητικό σύστημα κυριαρχούν διαταραχές της πήξης του αίματος και θρομβοπενία [8].

8. Διάγνωση

Το 1976, οι Sarnat και Sarnat δημοσίευσαν μια μελέτη σε είκοσι ένα νεογνά με εγκεφαλοπάθεια που αποδόθηκε σε επεισόδιο εμβρυϊκής στρεσογόνου καταστασης ή σε μια βαθμολογία Apgar 5 ή λιγότερο, ένα ή πέντε λεπτά μετά τον τοκετό. Στο σύστημα ταξινόμησης κατά Sarnat (Sarnat Scoring System) διατυπώνεται η πρόγνωση για τη νευρολογική έκβαση διαμέσου της διαδοχικής εξέλιξης των κλινικών σημείων και των αλλαγών στο ΗΕΓ (Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα) [5]. Σήμερα, το παραπάνω σύστημα έχει τροποποιηθεί και χρησιμοποιείται συχνότερα το Modified Sarnat Examination [22].

Πίνακας 2 – Sarnat Scoring System [5]

	ΣΤΑΔΙΟ 1	ΣΤΑΔΙΟ 2	ΣΤΑΔΙΟ 3
Επίπεδο συνείδησης	εγρήγορση	Λήθαργος	Κώμα
Μυϊκός τόνος	φυσιολογικός	ήπια υποτονία	Πλαδαρότητα

Στάση σώματος	ήπια κάμψη περιφερικά	ισχυρή κάμψη περιφερικά	διαλείπων απεγκεφαλισμός
Τενόντια αντανακλαστικά	Αυξημένα	Αυξημένα	μειωμένα ή απόντα
Μυϊκός κλόνος	παρών	Παρών	Απών
Αντανακλαστικό απομύζησης	αδύναμο	αδύναμο ή απόν	απόν
Αντανακλαστικό Moro	υπερεκφράζεται	όχι πλήρες	Απόν
Οφθαλμοαιθουσαίο αντανακλαστικό	φυσιολογικό	Υπεραντιδρόν	αδύναμο ή απόν
Ασύμμετρο τονικό αντανακλαστικό αυχένα	ήπιο	Ισχυρό	Απόν
Λειτουργία του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος	γενικευμένη συμπαθητική	γενικευμένη παρασυμπαθητική	κατεσταλμένα και τα δυο
Κόρες	σε μυδρίαση	σε μύση	Ποικίλει
Καρδιακός ρυθμός	ταχυκαρδία	Βραδυκαρδία	Ποικίλει
Σιελόρροια	αραιά	Έντονη	Μεταβαλλόμενη
Γαστρεντερική κινητικότητα	φυσιολογική ή μειωμένη	αυξημένη (διάρροια)	Ποικίλει
Σπασμοί	όχι	συχνά: εστιακοί ή γενικευμένοι	ασυνήθεις (εκτός απεγκεφαλισμού)
ΗΕΓ	φυσιολογικό	περιοδικό ή παροξυσμοί, χαμηλό δυναμικό, σπασμοί	περιοδικό, καταστολή των παροξυσμών ή ισοηλεκτρικό

Διάρκεια	< 24 ώρες	2-14 ημέρες	ώρες έως εβδομάδες
----------	-----------	-------------	--------------------

Πίνακας 3 -Modified Sarnat Examination [22]

Κατηγορία	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή
Επίπεδο συνείδησης		Λήθαργος	Κώμα
Αυτόματη δραστηριότητα	αυξημένη	μειωμένη	Καθόλου
Στάση	ήπια κάμψη περιφερικά με απαγωγή των ποδιών ή ήπια έκταση	κάμψη περιφερικά, ολοκληρωτική έκταση	σε στάση απεγκεφαλισμού
Τόνος	ελαφρώς αυξημένος	Υποτονία	χαλαρή παράλυση
Νεογνικά αντανακλαστικά - Απομύζησης - Moro	- μη συντονισμένο - υπερεκφράζεται	- αδύναμο - όχι πλήρες	- απόν - απόν
ΑΝΣ - Κόρες - Σφύξεις - Αναπνοή	- μυδρίαση, αντιδρώσες - Ταχυκαρδία - Ανώμαλη/ταχύπνοια	- μύση, αντιδρώσες - Βραδυκαρδία - Περιοδική	- Καθηλωμένες, μυδρίαση - Ποικίλλει - Άπνοια, μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

Ακόμη, από την ACOG & AAP, έχουν καθιερωθεί κάποια κριτήρια για να γίνει διάκριση των νεογνών που είναι πιθανόν να έχουν υποστεί νεογνική εγκεφαλοπάθεια λόγω κάποιου οξέος περιγεννητικού συμβάματος.

Σημεία του νεογνού συμβατά με ένα οξύ περιγεννητικό σύμβαμα [23]

A. Apgar score < 5 στα 5 και στα 10 λεπτά

- B. Οξέωση στο αίμα της ομφαλικής αρτηρίας ($\text{pH} < 7$ ή έλλειμμα βάσεων $> \dot{\text{H}} = -12\text{mmol/L}$)
- C. Νευροαπεικονιστικά ευρήματα στην MRI ή MRS συμβατά με YIE
- D. Παρουσία πολυοργανικής ανεπάρκειας συμβατής με YIE

8.1 Νευροαπεικόνιση

Η νευροαπεικόνιση χρησιμοποιείται ευρέως για τη διάγνωση της YIE και την πρόγνωση της νευροαναπτυξιακής έκβασης των νεογνών που προσβλήθηκαν. Το διακρανιακό υπερηχογράφημα εγκεφάλου είναι μια μη επεμβατική μέθοδος ανίχνευσης βλαβών, αλλά απαιτείται η πάροδος 48-72 ωρών προκειμένου να φανούν οι αλλαγές που αναπτύσσονται στη λευκή ουσία ή στους πυρήνες της φαιάς. Η MRI που περιλαμβάνει την DWI είναι η προτιμότερη μέθοδος απεικόνισης κατά την πρώτη εβδομάδα μετά τη γέννηση με στόχο την πρόβλεψη της έκτασης της βλάβης και την πρόγνωση σε νεογνά με συμπτωματολογία YIE [24].

8.1.1 Πρότυπα εγκεφαλικής βλάβης στην MRI

Βασικά γάγγλια και θάλαμος

Καταστάσεις που επηρεάζουν την αιμάτωση του πλακούντα και την παροχή οξυγόνου στον ομφάλιο λώρο οδηγούν σε οξεία ασφυξία και επιδρούν κυρίως σε περιοχές του εγκεφάλου με υψηλές μεταβολικές ανάγκες, όπως τα βασικά γάγγλια, θάλαμοι, κοιλιοπλάγιοι θάλαμοι, το κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα και τον περικοιλιακό φλοιό.

Χαρακτηρίζεται από βλάβη στα βασικά γάγγλια και μπορεί να επεκταθεί μέχρι τον εγκεφαλικό φλοιό κυρίως στην περιολάνδεια περιοχή. Είναι συνήθως αμφοτερόπλευρη και συμμετρική. Χαρακτηριστικά του είναι η εκλεκτική νευρωνική νέκρωση στα βασικά γάγγλια και στο θάλαμο, στην περιολάνδεια περιοχή και στον ιππόκαμπο. Η βλάβη στον ιππόκαμπο είναι δύσκολο να απεικονιστεί στην οξεία φάση με την DWI. Ωστόσο, μπορεί να ανιχνευθεί με ποσοτική μορφομετρία ως μειωμένος όγκος [25,26].

Βλάβη της μεθοριακής περιοχής αγγείωσης

Ήπια έως μέτρια ασφυξία, δηλαδή μερικώς παρατεταμένη ασφυξία, δίνει χρόνο στην εγκεφαλική αυτορρύθμιση να τροφοδοτήσει με αίμα περιοχές με αυξημένες ανάγκες με άμεση επίπτωση στις περιοχές που αιματώνονται από τις πρόσθιες, μέσες και οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες. Αυτό οδηγεί σε βλάβη της μεθοριακής περιοχής αγγείωσης. Η βλάβη είναι συνήθως αμφοτερόπλευρη, ωστόσο

μπορεί να είναι και ασύμμετρη. Κύριο νευροπαθολογικό χαρακτηριστικό είναι η εκλεκτική νευρωνική νέκρωση που περιλαμβάνει νευρώνες του φλοιού κατά μήκος της παραοβελιαίας κυρτότητας. Αυτό το πρότυπο βλάβης είναι το λιγότερο συχνό κατά την αυτοψία, ωστόσο είναι το πιο συχνό κατά την νευροαπεικόνιση, τονίζοντας ότι τα νεογνά με την παραπάνω βλάβη επιβιώνουν. Σε κλινικές και πειραματικές μελέτες, έχει συσχετιστεί με παρατεταμένη υπέρταση της μητέρας, υπογλυκαιμία ή σήψη. Η συμπτωματολογία των παραπάνω νεογνών είναι ηπιότερη σε σχέση με αυτά με βλάβες στα βασικά γάγγλια που έχουν χαμηλό Apgar σκορ , χρειάζονται ανάνηψη και έχουν βαρύτερη εγκεφαλοπάθεια [25,26].

Τραυματισμός λευκής ουσίας

Η βλάβη στη λευκή ουσία μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής, όπως η βαλλεριανή εκφύλιση. Η πρωτοπαθής βλάβη περιλαμβάνει την παραοβελιαία λευκή ουσία και την περικοιλιακή λευκή ουσία και χαρακτηρίζεται περικοιλιακή λευκομαλακία δηλαδή εστιακές νεκρωτικές βλάβες στη περικοιλιακή λευκή ουσία που περιβάλλονται από διάχυτη αντιδραστική γλοίωση. Μπορούν να απεικονιστούν είτε με διακρανιακό υπέρηχο είτε με MRI με υψηλό σήμα στην T1 ακολουθία με ή χωρίς περιορισμένη διάχυση. Το πρότυπο αυτό είναι σύνηθες ειδικά σε πρόωρα νεογνά και αυτά με ήπιου βαθμού εγκεφαλοπάθεια. Σε τελειόμηνα νεογνά, η βλάβη της λευκής ουσίας έχει συσχετιστεί με χοριοαμνιονίτιδα, μειωμένη ωρίμανση του πλακούντα, υπογλυκαιμία και σπάνιες γενετικές βλάβες. Πειραματικές έρευνες καταδεικνύουν πως οι παραπάνω βλάβες σχετίζονται με καταστάσεις που οδηγούν σε υποξία αλλά χωρίς σοβαρή οξέωση. Η πρόγνωση των νεογνών είναι σχετικά καλή με εξαίρεση τα νεογνά με κάποια υποκείμενη γενετική διαταραχή [25].

“Ολική” βλάβη

Χαρακτηρίζεται από διάχυτη βλάβη στα βασικά γάγγλια και στη λευκή ουσία. Χαρακτηρίζεται από διάχυτη νευρωνική νέκρωση σε όλο το επίπεδο του νευράξονα. Κατά την απεικόνιση, προσβάλλονται τα βασικά γάγγλια, ο φλοιός, το εγκεφαλικό στέλεχος και η λευκή ουσία. Παρατηρείται σε νεογνά που υπέστησαν παρατεταμένη και σοβαρή ασφυξία. Η παρεγκεφαλίδα μπορεί να μοιάζει φυσιολογική στη DWI σε αντίθεση το υπόλοιπο εγκεφαλικό παρέγχυμα που εμφανίζεται λευκός. Έχει περιγραφεί ότι με την DWI υποεκτιμώνται παρεγκεφαλιδικές βλάβες [25].

Βλάβη εγκεφαλικού στελέχους

Χαρακτηρίζεται από βλάβη στο εγκεφαλικό στέλεχος και σχετίζεται συχνά με βλάβη των βασικών γαγγλίων. Τα κυρίαρχα χαρακτηριστικά του περιλαμβάνουν εκλεκτική νέκρωση στους πυρήνες του στελέχους, συμπεριλαμβανομένου των πυρήνων της 3ης, 4ης, 5ης, 7ης, 8ης (κοχλιακό), 9ης και 10ης εγκεφαλικής συζυγίας, το δικτυωτό σχηματισμό, κατώτερη ελαία. Η βλάβη απεικονίζεται κυρίως με

MRI, ωστόσο βλάβη σε συγκεκριμένους πυρήνες δεν μπορεί να απεικονιστεί με τη συμβατική MRI. Αποτελεί σχετικά σπάνια βλάβη και πειραματικές μελέτες απέδειξαν πως βλάβη στην εν τω βάθει φαιά ουσία και το στέλεχος προέρχεται από ένα οξύ υποξικό ισχαιμικό σύμβαμα [25,26].

Παρεγκεφαλιδική βλάβη

Υποδιαγιγνώσκεται σε νεογνά με εγκεφαλοπάθεια. Παρόλο που πειραματικές μελέτες και νευροπαθολογικές μελέτες σε νεογνά απέδειξαν ότι οι νευρώνες της παρεγκεφαλίδας είναι ευάλωτοι σε υποξία-ισχαιμία, δεν έχει λάβει την απαραίτητη προσοχή. Ωστόσο, υπάρχουν πρόσφατες έρευνες που αναδεικνύουν τις παραπάνω βλάβες μέσω της DWI και έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ των παραπάνω και της ενεργοποίησης της μικρογλοίας σε νεογνά με εγκεφαλοπάθεια [25].

Περιγεννητικό ισχαιμικό εγκεφαλικό έμφρακτο

Ένα μικρό ποσοστό των νεογνών έχουν ισχαιμικό εγκεφαλικό έμφρακτο στην απεικόνιση. Χαρακτηρίζεται από μια οξεία ισχαιμική βλάβη που εντοπίζεται στην κατανομή μιας εγκεφαλικής αρτηρίας, συχνότερα της μέσης εγκεφαλικής. Απεικονίζονται καλύτερα με DWI μέσα στην πρώτη εβδομάδα ζωής και αναγνωρίζονται χάρη στο σφηνοειδές σχήμα τους. Κλινικά, η πιο συχνή εκδήλωση τους είναι οι σπασμοί, κάποια νεογνά έχουν συμπτωματολογία νεογνικής εγκεφαλοπάθειας [25].

8.1.2 Μαγνητική Φασματοσκοπία Εγκεφάλου

Σε αντίθεση με την MRI, η οποία μετρά το σήμα πρωτονίων στο νερό, η μαγνητική φασματοσκοπία εγκεφάλου ανιχνεύει το σήμα πρωτονίων σε διαφορετικούς χημικούς μεταβολίτες, όπως το γαλακτικό και το N-ακετυλο-L-ασπαρτικό-οξύ (NAA), που είναι οι πιο σημαντικοί στον υπολογισμό μεταβολικών αλλαγών που σχετίζονται με την εγκεφαλική ανάπτυξη και βλάβη. Σε φυσιολογικές καταστάσεις, το NAA απαντάται σε υψηλές συγκεντρώσεις στους νευρώνες και τα επίπεδα του αυξάνονται περαιτέρω με την εγκεφαλική ωρίμανση, ενώ, στην εγκεφαλική βλάβη, λόγω δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων και κυτταρικού θανάτου, τα επίπεδα του μειώνονται. Το γαλακτικό οξύ είναι προϊόν του αναερόβιου μεταβολισμού και η συγκέντρωσή του αυξάνεται λόγω διαταραχών του οξειδωτικού μεταβολισμού. Σε νεογνά με εγκεφαλοπάθεια, το NAA μειώνεται σταδιακά με την πάροδο των ημερών και παραμένει σε χαμηλά επίπεδα, ενώ το γαλακτικό οξύ φτάνει στο ζενίθ του τις πρώτες ημέρες με την εγκεφαλική βλάβη και έπειτα μειώνεται σε φυσιολογικά επίπεδα μέχρι το τέλος της πρώτης εβδομάδας ζωής [26].

8.1.3 Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

Αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο τόσο στη διάγνωση της ΥΙΕ όσο και στην παρακολούθηση

νεογνών κατά την παραμονή τους στη ΜΕΝΝ. Συχνό φαινόμενο των νεογνών με ΥΙΕ είναι η εκδήλωση σπασμών που συχνά δε γίνονται αντιληπτοί κλινικά. Επομένως, χρήσιμη είναι η συνεχής ηλεκτροεγκεφαλογραφική παρακολούθηση είτε με aEEG είτε με βίντεο-ηλεκτροεγκεφαλογράφημα για την έγκαιρη διάγνωση και χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας, καθώς συμβάλλει στην έγκαιρη ανίχνευση ανώμαλης ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου. Συχνά ευρήματα είναι η καταστολή ριπών, η οποία αποτελείται από εναλλασσόμενες περιόδους ηλεκτρικής δραστηριότητας υψηλής τάσης (εκρήξεις) και χαμηλής τάσης ή επίπεδη δραστηριότητα (καταστολή) [27].

Ακόμη, έχει προγνωστική αξία, καθώς ένα παθολογικό aEEG διάρκειας 48 ωρών ή και περισσότερων σχετίζεται με δυσμενή έκβαση [28]. Απαραίτητη, ωστόσο, είναι η έγκαιρη ανίχνευση ανωμαλιών στο ΗΕΓ μέσα στις πρώτες 6 ώρες ζωής, καθώς τότε έχουν τη μέγιστη προγνωστική αξία [29].

9. Θεραπεία

Η θεραπεία της ΥΙΕ είναι κυρίως υποστηρικτική και στοχεύει στην αντιμετώπιση της ανεπάρκειας πολλαπλών συστημάτων κατά τη διάρκεια της υποξίας-ισχαιμίας, με στόχο να επανέλθει η εγκεφαλική αιματική ροή. Με αυτό τον τρόπο εξασφαλίζεται η παροχή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στον εγκέφαλο του νεογνού. Εφόσον διασφαλιστεί η σωστή λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος, του καρδιαγγειακού συστήματος και των νεφρών, θέση έχει η θεραπευτική υποθερμία, που αποτελεί την καθιερωμένη φροντίδα [6].

9.1 Υποστηρικτική θεραπεία

Αναπνευστικό σύστημα

Είναι γνωστό ότι η επίπτωση της δυσλειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος είναι υψηλή και κυριαρχεί η σοβαρή εμμένουσα πνευμονική υπέρταση. Η παθογένεση της είναι περίπλοκη και βασικό ρόλο διαδραματίζει η υποξία που διαταράσσει τη φυσιολογική πτώση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων. Συστήνεται από τον NRP (Neonatal Resuscitation Programme) και το ERCG (European Resuscitation Council Guidelines) ανάνηψη ενός νωθρού τελειόμηνου νεογνού με εισπνεόμενο οξυγόνο συγκέντρωσης 21%. Εξαίρεση αποτελεί η περίπτωση που το νεογνό χρήζει καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, οπότε η συγκέντρωση του οξυγόνου είναι 100%.

Στόχος της αναπνευστικής υποστήριξης του νεογνού είναι η διατήρηση του $pH > 7,25$ και φυσιολογικής έως και υψηλής μερικής πίεσης διοξειδίου του άνθρακα ($PaCO_2$: 37.5–52.5 mmHg), καθώς η υποκαπνία επιδρά αρνητικά στην άρδευση του εγκεφάλου. Επιπλέον, η υποθερμία ελαττώνει τη μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα, αυξάνοντας το pH. Ο κατά λεπτό αερισμός αυξάνει με την υποθερμία και μειώνεται κατά την επαναθέρμανση. Συνεπώς, σημαντικός είναι ο

αυστηρός έλεγχος του διοξειδίου του άνθρακα και η αποφυγή της υποξίας [8].

Καρδιαγγειακό σύστημα

Η δυσλειτουργία του ποικίλλει στη νεογνική εγκεφαλοπάθεια όσον αφορά τη σοβαρότητα και μπορεί να οφείλεται στην υποξία ή σε δευτερογενείς παράγοντες όπως ισχαιμία, μεταβολική οξέωση και πολυοργανική βλάβη. Αυτό επιδρά στη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου, την καρδιακή παροχή και την αρτηριακή πίεση και συχνά συνοδεύεται από πνευμονική υπέρταση. Η διαπίστωση της καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας στηρίζεται στα ζωτικά σημεία, βιοχημικές παραμέτρους καθώς και στον υπέρηχο της καρδιάς [6,8]

Η θεραπευτική υποθερμία επηρεάζει την αιμοδυναμική λειτουργία προκαλώντας βραδυκαρδία, περιφερικά αγγειοσύσπασση και μείωση της καρδιακής παροχής. Προκαλεί, επιπλέον, παράταση του διαστήματος QTc και αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακών αρρυθμιών. Έχει βρεθεί ότι η θεραπευτική υποθερμία έχει καρδιοπροστατευτική δράση μειώνοντας τα επίπεδα του CKMB (Creatine Kinase-MB) και του BNP (B- natriuretic peptide) [8].

Η υπόταση επιδρά σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών και μπορεί να οδηγήσει σε δευτεροπαθή πολυοργανική ισχαιμική βλάβη. Συχνά χρησιμοποιούνται η ντοπαμίνη, η δοβουταμίνη, η νοραδρεναλίνη και η αδρεναλίνη για την αντιμετώπιση της, ωστόσο χρήζει προσοχής καθώς μπορεί να οδηγήσουν σε πνευμονική και συστηματική αγγειοσύσπασση. Σημαντική είναι η χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας για την εκτίμηση της καρδιαγγειακής λειτουργίας και την καθοδήγηση σχετικά με τη χορήγηση ινóτροπων και χρονóτροπων φαρμάκων και υγρών [8].

Η αδρεναλίνη προτιμάται λόγω δράση στους α_1 , α_2 , β_1 και β_2 υποδοχείς, και έχει θετικά αποτελέσματα στις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις. Η δοβουταμίνη δρα μέσω των α και β υποδοχέων, μειώνοντας τις συστηματικές αντιστάσεις και μπορεί να είναι αποτελεσματική στην επίμονη συστηματική υπέρταση του νεογνά και στη μυοκαρδιακή δυσλειτουργία. Η ντοπαμίνη δρα ως αγγειοσυσπαστικό και καθώς αυξάνει το μεταφορτίο, επιδρά αρνητικά στην παροχή του οξυγόνου [8].

Νεφροί

Η νεφρική δυσλειτουργία που θα οδηγήσει σε οξεία νεφρική βλάβη συναντάται σε ένα ποσοστό 22-70%. Η KDIGO χρησιμοποιεί την κρεατινίνη ως μέρος του ορισμού της. Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί ότι η άνοδος της κρεατινίνης καθυστερεί, συχνά αντανακλά τα επίπεδα της κρεατινίνης της μητέρας, ενώ η αύξηση της παρατηρείται αφού έχει μειωθεί κατά 50% η νεφρική λειτουργία. Επομένως, τα

επίπεδα της κυστατίνης C είναι ένας πιο αξιόπιστος δείκτης για τον υπολογισμό του GFR (glomerular filtration rate) και συνδέεται με τη βαρύτητα της νεογνικής εγκεφαλοπάθειας [8].

Συχνά παρατηρούνται ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπονατριαιμία, υποκαλιαιμία, υπασβεστιαίμια) και ολιγουρία σε νεογνά με εγκεφαλοπάθεια, με κίνδυνο τη κατακράτηση υγρών λόγω μειωμένης παραγωγής ούρων. Κατά τη διάρκεια της υποθερμίας, η πρόσληψη υγρών περιορίζεται λόγω ανησυχίας για εγκεφαλικό οίδημα. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες απέδειξαν ότι ο περιορισμός της πρόσληψης υγρών δεν μείωσε τα ποσοστά θανάτου ή την αναπηρία σε ηλικία έξι μηνών. Αντιθέτως, προκαλεί υπογλυκαιμία. Η υπονατριαιμία μπορεί να οφείλεται σε νεφρική βλάβη, στο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης και σε σωληναριακή δυσλειτουργία.

Λόγω μείωσης της νεφρικής αιμάτωσης κατά την υποθερμία παρατηρούνται αλλαγές στη φαρμακοκινητική διαφόρων φαρμάκων και στη νεφρική τους κάθαρση [8].

Χορήγηση υγρών- εντερική σίτιση

Η οξεοβασική ισορροπία σε νεογνά με ΥΙΕ θα πρέπει να υπολογίζεται βάσει τους βάρους σώματος, της διούρησης και των χορηγούμενων υγρών. Αρχικά, συστήνεται η πρόσληψη 60–70 ml/kg υγρών ημερησίως την πρώτη ημέρα ζωής, ενώ γενικά η χορήγηση υγρών πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τις ανάγκες του νεογνού. Ο συστηματικός περιορισμός των υγρών είναι καλό να αποφεύγεται [8].

Σχετικά με την εντερική σίτιση, βρέθηκε ότι η ελάχιστη εντερική σίτιση, δηλαδή η χορήγηση μικρών και σταθερών ποσοτήτων γάλακτος, κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής υποθερμίας σχετίστηκε με μείωση του χρόνου νοσηλείας και του χρόνου μέχρι τα ολοκληρωμένα γεύματα και δεν αύξησε τις σιτιστικές επιπλοκές ή τη συστηματική φλεγμονή [30].

Νευρικό Σύστημα- Σπασμοί

Μια από τις συχνές εκδηλώσεις της ΥΙΕ είναι οι σπασμοί, οι οποίοι μπορεί να διαγνωστούν κλινικά ή ηλεκτροεγκεφαλογραφικά. Απαραίτητη θεωρείται η έναρξη αντιεπιληπτικής αγωγής όταν διαπιστωθεί επιληπτική κατάσταση, δηλαδή σπασμοί διάρκειας μεγαλύτερης των 5 λεπτών, ή περισσότερα από 2 επεισόδια σπασμών διάρκειας > 30 δευτερολέπτων μέσα σε μία ώρα. Η φαινοβαρβιτάλη είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο φάρμακο για τον έλεγχο των σπασμών, ωστόσο η διάρκεια χορήγησης του πρέπει να είναι σύντομη, καθώς θεωρείται ότι έχει βλαπτική δράση στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο των νεογνών. Σε περίπτωση που δεν είναι αποτελεσματική η δράση της, δεύτερης γραμμής αγωγή είναι η φαινοτοϊνη και η λεβετιρακετάμη. Ωστόσο, η

φαινοβαρβιτάλη έχει συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η αναπνευστική καταστολή, η υπόταση και η νάρκωση. Με βάση τα παραπάνω, η λεβετιρακετάμη προτιμήθηκε λόγω εξαιρετικού προφίλ ασφάλειας και εύκολης διαθεσιμότητας κατά την προετοιμασία για ενδοφλέβια χρήση. Παρόλα αυτά, μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη δείχνει ότι η φαινοβαρβιτάλη είναι πιο αποτελεσματική στα νεογνά με ΥΙΕ σε σχέση με τη λεβετιρακετάμη, ειδικά στα νεογνά που υποβάλλονται σε θεραπευτική υποθερμία [31,32,33]

Η φαινοβαρβιτάλη χορηγείται σε δόση εφόδου 20 mg/kg. Σε περίπτωση μη απόκρισης στην πρώτη δόση εφόδου, συστήνεται η χορήγηση δεύτερης δόσης εφόδου 5–20 mg/kg με προσοχή για τις ανεπιθύμητες ενέργειες [31].

9.2 Θεραπευτική Υποθερμία

Αποτελεί το πρότυπο θεραπείας για μέτρια ή σοβαρή ΥΙΕ [34] με μείωση της θερμοκρασίας του σώματος μέχρι 33.5 ± 0.5 °C για την ολοσωματική υποθερμία και μέχρι τους 34.5 ± 0.5 °C για εκλεκτική υποθερμία της κεφαλής. Η έναρξη της θεραπείας ενδείκνυται να γίνεται μέσα σε 6 ώρες από τη γέννηση και να διαρκεί 72 ώρες που ακολουθούνται από τη σταδιακή επαναθέρμανση μέσα σε τουλάχιστον 4 ώρες. Υπάρχουν δύο είδη θεραπευτικής υποθερμίας: η ολοσωματική υποθερμία και η εκλεκτική υποθερμία κεφαλής με παρόμοια αποτελέσματα στους ασθενείς. Η εκλεκτική υποθερμία κεφαλής χρησιμοποιεί μια καλύπτρα κεφαλής με κύκλωμα παγωμένου νερού, ώστε να μειώσει την θερμοκρασία του νεογνού, με αποτέλεσμα η κεφαλή και ο εγκέφαλος φτάνουν χαμηλότερη θερμοκρασία σε σχέση με το υπόλοιπο σώμα. Θερμοκρασία στόχος είναι 34-35 °C. Σημαντικό είναι να αφαιρείται η καλύπτρα ώστε να ελέγχεται η κεφαλή για βλάβες. Η ολοσωματική υποθερμία γίνεται με κουβέρτες νερού που είτε ψύχονται είτε θερμαίνονται, επιτυγχάνοντας υποθερμία ολόκληρου του σώματος. Θερμοκρασία στόχος είναι οι 33-34 °C. Κατά την υποθερμία, πραγματοποιείται θερμομέτρηση είτε διορθικά είτε διοισοφάγεια, ώστε να μην παρατηρούνται ακραίες μεταβολές της θερμοκρασίας του σώματος [35,36].

Τα σύγχρονα δεδομένα δείχνουν ότι όφελος από την υποθερμία προκύπτει σε τελειόμηνα και όνιμα πρόωρα νεογνά ≥ 36 εβδομάδων ηλικίας κύησης με ηλικία ≤ 6 ώρες ζωής. Απαραίτητο είναι, ακόμη, να πληρούν τα κριτήρια θεραπείας Α ή Β και τα κριτήρια C.

- A.** pH ομφάλιου λώρου ≤ 7.0 ή έλλειμμα βάσεως ≥ -16 mmol/L, ή
- B.** pH 7.01 - 7.15 ή έλλειμμα βάσεως -10 to -15.9 mmol/L σε αέριο του ομφάλιου λώρου ή σε αρτηριακό αέριο μέσα σε μία ώρα και
 - 1.** Ιστορικό οξείας περιγεννητικής κατάστασης (π.χ. πρόπτωση ομφάλιου λώρου,

αποκόλληση πλακούντα ή ρήξη μήτρας) ΚΑΙ

2. Apgar σκορ ≤ 5 στα 10 λεπτά ή τουλάχιστον 10 λεπτά μηχανικού αερισμού θετικής πίεσης

C. Κλινική εικόνα που συνάδει με μέτρια προς σοβαρή εγκεφαλοπάθεια, με συνοδούς σπασμούς ή τουλάχιστον ένα σημείο στις τρεις από τις έξι κατηγορίες του παρακάτω πίνακα [35]:

Πίνακας 4 [35]

Κατηγορία	Μέτρια εγκεφαλοπάθεια	Σοβαρή εγκεφαλοπάθεια
Επίπεδο συνείδησης	Σε λήθαργο	σε κώμα
Αιφνίδια δραστηριότητα	Μειωμένη	Καθόλου
Στάση	περιφερικά κάμψη, σε πλήρη έκταση	σε στάση απεγκεφαλισμού
Τόνος	υποτονία (εστιακή, γενικευμένη)	Πλαδαρότητα
Αρχέγονα αντανακλαστικά		
Απομύζησης	Αδύναμο	Απόν
Μογο	δεν εκλύεται πλήρως	Απόν
Αυτόνομο νευρικό σύστημα		
Κόρες	σε μύση	σε απόκλιση/ σε μυδρίαση/ μη αντιδρώσες στο φως
Σφύξεις	Βραδυκαρδία	Ποικίλλουν
Αναπνοές	περιοδικές αναπνοές	Άπνοια

Όταν είναι εφικτό, συστήνεται η εκτίμηση με ΗΕΓ συνεχούς καταγραφής της φλοιϊκής εγκεφαλικής δραστηριότητας (aEEG) για τουλάχιστον 20 λεπτά ώστε να ανιχνευτεί ανώμαλη δραστηριότητα ή σπασμοί, ειδικά στα νεογνά με μέτριου βαθμού εγκεφαλοπάθεια. Ωστόσο, ένα φυσιολογικό aEEG δεν εγγυάται φυσιολογική απεικόνιση με MRI ή καλή πρόγνωση [35].

Αντενδείξεις θεραπευτικής υποθερμίας

Στις περισσότερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές αποκλείονται από την παροχή θεραπείας ετοιμοθάνατα νεογνά ή νεογνά με μείζονες συγγενείς ή γενετικές ανωμαλίες, με σοβαρή ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, με σημαντική θρομβοπενία καθώς και νεογνά με σοβαρή κάκωση κεφαλής και ενδοκράνια αιμορραγία [35].

Έναρξη υποθερμίας

Υπάρχουν δεδομένα που τονίζουν ότι η έγκαιρη έναρξης της υποθερμίας μέσα στη λανθάνουσα φάση της ΥΙΕ εξασφαλίζει το μεγαλύτερο όφελος. Η άμεση έναρξη της έχει συσχετιστεί με καθυστερημένη ανεπάρκεια ενέργειας, μειωμένη απώλεια νευρώνων και μείωση στη συχνότητα των σπασμών [35].

Παθητική ή ενεργητική υποθερμία

Υπάρχουν περιπτώσεις νεογνών που πάσχουν από ΥΙΕ σε νοσοκομεία που δε παρέχουν θεραπευτική υποθερμία. Στις παραπάνω περιπτώσεις συχνά γίνεται παθητική υποθερμία, δηλαδή πτώση της θερμοκρασίας του σώματος χωρίς τη χρήση ειδικού εξοπλισμού με στόχο τη μεταφορά του νεογνού και τη συνέχιση της θεραπείας σε κάποιο ειδικό κέντρο. Ωστόσο, φαίνεται ότι με την ενεργητική υποθερμία η θερμοκρασία-στόχος επιτυγχάνεται ταχύτερα και διατηρείται σε σταθερά επίπεδα, προσφέροντας καλύτερα αποτελέσματα στην έκβαση των νεογνών [36,37].

Ολοσωματική θεραπευτική υποθερμία ή εκλεκτική υποθερμία κεφαλής

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η ολοσωματική θεραπευτική υποθερμία προσφέρει ομοιογενώς υποθερμία στον εγκεφαλικό φλοιό και σε εν τω βάθει δομές του, ενώ η εκλεκτική υποθερμία κεφαλής ψύχει τον εγκεφαλικό φλοιό περισσότερο από κεντρικές περιοχές του εγκεφάλου. Ωστόσο, δεν έχει διαπιστωθεί ανωτερότητα της μιας μεθόδου έναντι της άλλης. Αντιθέτως, και οι δυο μέθοδοι μείωσαν τη νεογνική θνητότητα και την σοβαρή αναπηρία. Σήμερα προτιμάται η ολοσωματική θεραπευτική υποθερμία λόγω της μεγαλύτερης ευκολίας και καθώς είναι δυνατόν να γίνει ΗΕΓ ανά πάσα χρονική στιγμή [38,39].

Βαθμός υποθερμίας

Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε πειραματόζωα, στις οποίες η υποθερμία παρατάθηκε για περισσότερο από 72 ώρες και δεν παρατηρήθηκε επιβίωση περισσότερων νευρώνων ή μείωση στη βλάβη της αστρογλοίας του εγκεφαλικού φλοιού. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μια μεγάλη κλινική μελέτη με 364 νεογνά με μέτρια προς σοβαρή ΥΙΕ με παράταση της διάρκειας και του βαθμού της υποθερμίας, η οποία διακόπηκε λόγω έλλειψης ασφάλειας. Ακόμη, δεν φάνηκε να υπάρχει βελτίωση στην έκβαση στους 18 μήνες ζωής με την παράταση της υποθερμίας και την περαιτέρω μείωση της θερμοκρασίας [40].

Ταχύτητα επαναθέρμανσης

Οι τυχαιοποιημένες μελέτες θεραπευτικής υποθερμίας που πραγματοποιήθηκαν για νεογνά με ΥΙΕ δείχνουν ότι η επαναθέρμανση θα πρέπει να γίνεται με σταδιακή αύξηση της θερμοκρασίας κατά 0,5 °C την ώρα. Τα δεδομένα είναι κυρίως πειραματικά και τονίζεται ότι σημαντική είναι η διάρκεια της υποθερμίας και όχι η ταχύτητα της επαναθέρμανσης των νεογνών [40].

Αναλγησία

Απαραίτητη είναι η διαχείριση του άλγους, της νάρκωσης και του ρίγους των νεογνών με ΥΙΕ που υποβάλλονται σε θεραπευτική υποθερμία, καθώς το ρίγος έχει συσχετιστεί με περαιτέρω εγκεφαλική βλάβη στα πειραματόζωα, λόγω αυξημένου μεταβολισμού της γλυκόζης. Για την αντιμετώπιση του συνήθους πρακτική είναι η έγχυση αναλγητικού, όπως η μορφίνη, που μειώνει τα επίπεδα κορτιζόλης και αδρεναλίνης στα νεογνά που βρίσκονται σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Ωστόσο, καθώς η θεραπευτική υποθερμία επιδρά στη φαρμακοκινητική της μορφίνης, συστήνεται η έγχυση της μορφίνης σε χαμηλά επίπεδα (≤ 10 mg/kg/h) [35]. Ένας νέος παράγοντας, η δεξμεδετομιδίνη, εκλεκτικός αγωνιστής των α -2 υποδοχέων, φαίνεται πώς λαμβάνει προσοχή, λόγω καλύτερου προφίλ ασφάλειας, με λιγότερη αναπνευστική καταστολή και καλύτερο έλεγχο της θερμοκρασίας του σώματος και του ρίγους [41]. Συγχρόνως, σε εξέλιξη βρίσκεται μελέτη που συγκρίνει τη μορφίνη με τον παραπάνω παράγοντα [42].

Επιπλοκές κατά τη διάρκεια της υποθερμίας

Η θεραπευτική υποθερμία γενικά είναι καλώς ανεκτή, ωστόσο μπορεί να ενέχει κάποιες επιπλοκές, που απαιτούν στενή παρακολούθηση. Σε σχέση με το καρδιαγγειακό σύστημα, έχει παρατηρηθεί βραδυκαρδία, υπόταση, παράταση του διαστήματος QT και κοιλιακές αρρυθμίες. Σημαντική θεωρείται η διατήρηση της Μέσης Αρτηριακής Πίεσης (ΜΑΠ) σε επίπεδα ανώτερα του 40 mmHg με χορήγηση υγρών, αγγειοσυσπαστικών και στεροειδών. Η ανεπάρκεια του επιφανειοδραστικού

παράγοντας, οι αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις και η μειωμένη παροχή οξυγόνου αποτελούν συνήθεις επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα. Επιπλέον, συχνές είναι οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, που απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή τυχόν αιμορραγίας. Η υποθερμία αυξάνει τον κίνδυνο σήψης και οδηγεί σε καθυστερημένη γαστρική κένωση, ενώ επηρεάζει τη φαρμακοκινητική πολλών φαρμάκων, ιδιαίτερα αναλγητικών και κατασταλτικών [8,15].

9.3 Ερυθροποιητίνη

Είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται κυρίως από τους νεφρούς ως απόκριση στην υποξία ή στα χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα. Βασική λειτουργία της είναι η διέγερση της παραγωγής ερυθροκυττάρων στο μυελό των οστών. Η μείωση των επιπέδων οξυγόνου στο αίμα οδηγούν σε αύξηση της παραγωγής της και επομένως του αριθμού των ερυθροκυττάρων. Ο HIF-2α (Hypoxia Inducible factor-2α) επάγει την έκφραση του γονιδίου της ερυθροποιητίνης στους νεφρούς ή στο ήπαρ. Η ερυθροποιητίνη απελευθερώνεται στη κυκλοφορία του αίματος και συνδέεται με τον υποδοχέα της, ο οποίος εκφράζεται σε προγονικά ερυθροειδή κύτταρα και μη ερυθροειδή κύτταρα όπως νευρικά κύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και σκελετικά μυϊκά κύτταρα. Η ερυθροποιητίνη έχει προστατευτική δράση ενδοκυττάρια μετά από τη βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, μειώνοντας το οξειδωτικό στρες, την απόπτωση και τις βλάβες στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Επιπλέον, μπορεί να διεγείρει τη νευρογένεση, αγγειογένεση και τη νευροπλαστικότητα μετά την ισχαιμία. Σε κυτταρικό επίπεδο, ενεργοποιεί την Jak 2 κινάση, οδηγώντας σε μετακίνηση του NFκΒ and Stat 5 στον πυρήνα και στην έκφραση των αντιαποπτωτικών παραγόντων bcl και bcl-xl. Επιπλέον, μειώνει την έκφραση του Fas/FasL, που αποτελούν τμήμα του εξωγενούς μονοπατιού της απόπτωσης [43]. Κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε νεογνά με ΥΙΕ έδειξαν ότι η θεραπεία με ερυθροποιητίνη μπορεί να παρέχει νευροπροστασία και να βελτιώνει την νευροαναπτυξιακή έκβαση τους, ενώ άλλες κλινικές μελέτες αναφέρουν ότι η χορήγηση ερυθροποιητίνης δε μείωσε τη θνητότητα και τις νευρολογικές επιπλοκές [44,46]. Σύμφωνα με την μετα-ανάλυση των Jing-Jing Pan et al, συμπεραίνεται ότι η ερυθροποιητίνη δεν αύξησε τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (θρομβοπενία, υπόταση, ηπατική και νεφρική βλάβη), ωστόσο δε μείωσε τα ποσοστά θανάτου και νευρολογικής έκπτωσης των νεογνών. Επομένως, είναι αναγκαίο να ολοκληρωθούν περισσότερες κλινικές μελέτες [45].

9.4 Αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα

Απαντώνται στο αίμα του ομφάλιου λώρου, στο περιφερικό αίμα και στο μυελό των οστών του ενήλικα και χαρακτηριστικό τους η αναγεννητική του δράση. Μπορούν να διαφοροποιηθούν σε ποικίλα κύτταρα και παρουσιάζουν ενδιαφέρον λόγω της νευροπροστατευτικής και

νευροαναγεννητικής τους δράσης. Λόγω της παρακρινικής τους δράσης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανανέωση των ιστών, ενώ δρουν και ρυθμιστικά στις φλεγμονώδεις διαδικασίες και στην απόπτωση [43].

Έχουν πραγματοποιηθεί προκλινικές μελέτες σε πειραματόζωα με ΥΙΕ και τα αποτελέσματα ήταν αισιόδοξα. Ωστόσο, λίγες είναι οι κλινικές μελέτες σε νεογνά με ΥΙΕ, προκειμένου να καθοριστεί η χρονική στιγμή και η δόση κατά τη μεταμόσχευση τους [47,48,49].

5. Μελατονίνη

Παράγεται στην επίφυση και έχει εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας, ενώ είναι ευρέως διαθέσιμη. Εξασφαλίζει νευροπροστασία χάρη στις αντι-αποπτωτικές ιδιότητες με έμμεση δράση σε υποδοχείς των μονοπατιών και άμεσα με αντιοξειδωτική δράση χωρίς μεσολάβηση υποδοχέων. Διέρχεται εύκολα από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό παρέχοντας έτσι προστασία σε κυτταρικό επίπεδο στην υποξία-ισχαιμία. Επιπλέον, διαθέτει αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες με τις οποίες μειώνεται η παραγωγή μικρογλοίας και αστροκυττάρων και προάγει την μυελίνωση στη λευκή ουσία. Δρα αντίθετα στην υπερδιεγερσιμότητα μέσω της ρυθμιστικής δράσης στο γ-αμινοβουτυρικό οξύ και στους υποδοχείς του. Ακόμη, αυξάνει την έκφραση μιτοχονδριακών ενζύμων και συνέπεια αυτού είναι η ελάττωση της απελευθέρωσης μιτοχονδριακών ενζύμων, που παρατηρείται στη δευτεροπαθή ανεπάρκεια ενέργειας [7,50].

Η μελατονίνη χάρη στο νευροπροστατευτικό ρόλο της περιορίζει τη βλάβη στη λανθάνουσα φάση, δηλαδή 6-15 ώρες μετά την υποξική-ισχαιμική βλάβη και τη βλάβη επαναιμάτωσης, μειώνοντας έτσι τη δευτερογενή φάση κυτταρικού θανάτου. Περιορίζει επιπλέον την εγκεφαλική βλάβη κατά την τριτογενή φάση, που μπορεί να μειώσει του νευρώνες και τη πλαστικότητα του εγκεφάλου. Η παραγωγή της κατά τη γέννηση δεν είναι πλήρης και έτσι τα νεογνά εμφανίζουν μια ήπια ανεπάρκεια κατά τη γέννηση, που τα καθιστά ευάλωτα στο οξειδωτικό στρες της νεογνικής εγκεφαλοπάθειας [7,50].

Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε πειραματόζωα και κάποιες κλινικές μελέτες σχετικά με τη χορήγηση μελατονίνης σε νεογνά με ΥΙΕ. Η δόση της ποικίλλει και τα αποτελέσματα των μελετών είναι αμφιλεγόμενα. Σύμφωνα με την μετα-ανάλυση των Javed Ahmed et al, τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες είναι ανεπαρκή. Η δόση της μελατονίνης είναι απαραίτητο να μελετηθεί και σε νεογνά πέρα από πειραματόζωα, ενώ τονίζεται και η ανάγκη για κλινικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό νεογνών. Θα μπορούσαν να πραγματοποιηθούν μελέτες με τη μελατονίνη ως μονοθεραπεία ή ως συμπληρωματική θεραπεία στην θεραπευτική υποθερμία [51].

9.6 Αλλοπουρινόλη

Είναι αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης και παρέχει προστασία κατά την ισχαιμία. Η αναστολή της οξειδάσης της ξανθίνης μειώνει την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και το οξειδωτικό στρες. Συμμετέχει στον καταβολισμό των πουρινών και διέρχεται εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό εξασφαλίζοντας έτσι νευροπροστασία. Ασκεί ρυθμιστική δράση στις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, μειώνει το οξειδωτικό στρες και τις προφλεγμονώδεις ουσίες στον εγκέφαλο μετά τη βλάβη. Ακόμη, αναστέλλει την βλάβη των νευραξόνων και την απομυελίνωση που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες και τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες [20]. Όσον αφορά τις κλινικές μελέτες, σε εξέλιξη βρίσκεται η ALBINO μελέτη φάσης III με 760 περίπου συμμετέχοντες, στην οποία μελετώνται τα οφέλη της χορήγησης της αλλοπουρινόλης σε νεογνά με σημεία ασφυξίας και ΥΙΕ. Η αλλοπουρινόλη θα χορηγηθεί σε δύο δόσεις, η μια στη γέννηση και η δεύτερη 12 ώρες μετά σε νεογνά που υπόκεινται σε θεραπευτική υποθερμία. Τα αποτελέσματα της αναμένονται τον Ιανουάριο του 2026 [52].

10. Πρόγνωση

Η πρόγνωση της ΥΙΕ ποικίλλει ανάλογα με κάποιους παράγοντες όπως της σοβαρότητας της αρχικής βλάβης, την έκταση της εγκεφαλικής βλάβης και τη χρονική στιγμή των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Τα παιδιά με ΥΙΕ μπορεί να παρουσιάζουν μακροπρόθεσμα νευροαναπτυξιακή έκπτωση μέχρι και σοβαρή αναπηρία ή ακόμη και θάνατο. Έχει περιγραφεί ότι 20%-50% των νεογνών με ΥΙΕ θα πεθάνουν νωρίς στη βρεφική ηλικία, ενώ 25%-60% των νεογνών που θα επιβιώσουν θα έχουν μακροπρόθεσμες νευρολογικές επιπλοκές όπως εγκεφαλική παράλυση, επιληψία, μαθησιακές δυσκολίες και νοητική αναπηρία [53].

10.1 Βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις

Κάποια νεογνά θα αναπτύξουν εγκεφαλοπάθεια και σύμφωνα με το Score Sarnat & Sarnat θα ταξινομηθούν ως ήπιου (39%), μέτριου (39%) και σοβαρού (22%) βαθμού εγκεφαλοπάθειας. Η έκβαση των νεογνών εξαρτάται από την παραπάνω βαρύτητα. Ένα στα τρία νεογνά με μέτριου βαθμού ΥΙΕ εμφανίζουν κλινικούς και σπασμούς στο ΗΕΓ στη νεογνική περίοδο 18-20 ώρες μετά το τοκετό. Είναι συχνό αρχικά να είναι δυσχερής η σίτιση του νεογνού, ενώ σταδιακά επανέρχεται [53,54].

10.2 Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις

Πριν την ένταξη της θεραπευτικής υποθερμίας στο πλάνο θεραπείας της ΥΙΕ, 26,4% των νεογνών επιβίωναν με μέτρια προς σοβαρή νευροαναπτυξιακή έκπτωση και 14% με ήπια έκπτωση. Τα ποσοστά της εγκεφαλικής παράλυσης στους επιζώντες με μέτρια προς σοβαρή εγκεφαλοπάθεια είναι 10-13%. Ο κίνδυνος τριπλασιάζεται σε περίπτωση σπασμών στη νεογνική ηλικία. Συχνότεροι υπότυποι είναι η δυσκινητική εγκεφαλική παράλυση και η σπαστική τετραπληγία. Αύξηση

παρατηρείται ακόμη στις αισθητικές διαταραχές, ενώ το ποσοστό απώλειας της ακοής είναι στο 17,1%.

Μέχρι 41% των νεογνών με εγκεφαλοπάθεια έχουν διαταραχές της όρασης μέσα στο πρώτο χρόνο ζωής και όταν σχετίζονται με αλλαγές στα βασικά γάγγλια και σοβαρή βλάβη της λευκής ουσίας, το ποσοστό αυτών αγγίζει το 100%.

Η θεραπευτική υποθερμία βελτίωσε την έκβαση των νεογνών με μέτρια προς σοβαρή ΥΙΕ αυξάνοντας τα ποσοστά επιβίωσης με φυσιολογικό δείκτη νοημοσύνης και βελτιωμένης επιβίωσης χωρίς νευρολογικές επιπλοκές στα 6-7 χρόνια ζωής.

Σχετικά με την εκπαίδευση, παρατηρείται έκπτωση της μνήμης και της προσοχής, ενώ αυξημένες είναι οι ανάγκες για παράλληλη υποστήριξη και διδασκαλία [54].

11. Συζήτηση

Η ΥΙΕ αποτελεί μια σοβαρή κατάσταση που προκαλείται από ανεπαρκή ποσότητα οξυγόνου και αίματος στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα τη βλάβη του εγκεφαλικού ιστού. Συμβαίνει περιγεννητικά και οφείλεται σε πλειάδα παραγόντων κινδύνου, όπως παθήσεις της μητέρας και του πλακούντα ή και χειρισμοί κατά τον τοκετό.

Πρόκληση στην αντιμετώπιση της αποτελεί η έκταση της εγκεφαλικής βλάβης. Η σοβαρότητα της ποικίλλει και μπορεί να οδηγήσει σε ήπια γνωσιακά ελλείμματα μέχρι και σοβαρή νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση ή ακόμη και θάνατο. Επομένως, αποτελεί πρόκληση για τους επαγγελματίες υγείας η έγκαιρη αναγνώριση και παρέμβαση τους σε νεογνά με πιθανή εγκεφαλική βλάβη.

Η έγκαιρη ανίχνευση είναι απαραίτητη για να γίνουν άμεσα οι απαραίτητες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η παρακολούθηση της κατάστασης του εμβρύου κατά τον τοκετό και η αναγνώριση και διαχείριση πιθανών επιπλοκών που μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπαρκή ποσότητα οξυγόνου είναι αναγκαίες. Εφόσον τεθεί η υποψία ή η διάγνωση της ΥΙΕ, η θεραπεία κατά βάση είναι υποστηρικτική ώστε να ελαχιστοποιηθεί η δευτεροπαθής εγκεφαλική βλάβη.

Μια από τις σημαντικότερες ανακαλύψεις στη διαχείριση της ΥΙΕ ήταν η εισαγωγή της θεραπευτικής υποθερμίας. Με την παραπάνω θεραπεία επιτυγχάνεται η μείωση της θερμοκρασίας του σώματος του νεογνού, προκειμένου να περιοριστούν οι μεταβολικές ανάγκες και έτσι να περιοριστεί η εγκεφαλική βλάβη. Η διεθνής βιβλιογραφία δείχνει ότι η θεραπευτική υποθερμία είναι αποτελεσματική στη μείωση των νευροαναπτυξιακών επιπλοκών και του κινδύνου θανάτου των νεογνών με μέτρια προς σοβαρή ΥΙΕ.

Επιπρόσθετα υποστηρικτικά μέτρα σχετίζονται με τη διαχείριση των σπασμών, της αναπνευστικής δυσχέρειας και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών.

Παρά την πρόοδο στη διάγνωση και τη θεραπεία, η ΥΙΕ παραμένει σημαντικός παράγοντας νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως.

Συνοψίζοντας, η ΥΙΕ είναι μια περίπλοκη κατάσταση που απαιτεί πολύπλευρη προσέγγιση για τη διάγνωση, διαχείριση και μακροπρόθεσμη παρακολούθηση. Στο μέλλον αναμένονται νέες θεραπείες, έγκαιρη ανίχνευση και πρόγνωση, ιατρική ακριβείας, παρακολούθηση και απεικόνιση με σύγχρονο εξοπλισμό και ιδίως ασθενοκεντρική φροντίδα. Με στόχο τη βελτίωση της μακροπρόθεσμης έκβαση των νεογνών με ΥΙΕ, οι επαγγελματίες υγείας μπορούν να συνδράμουν στη βελτιστοποίηση της ιατρικής φροντίδας και της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών.

Παράρτημα

ΥΙΕ: Υποξική Ισχαιμική Εγκεφαλοπάθεια

ΘΥ: Θεραπευτική Υποθερμία

HIE: Hypoxic Ischemic Encephalopathy

ATP: τριφωσφορική αδενοσίνη

2,3 DPG: 2,3 διφωσφογλυκερικό οξύ

MOMP: διαδικασία διαπερατοποίησης της μιτοχονδριακής μεμβράνης

AIF: παράγοντας επαγωγής της απόπτωσης

SMAC: δεύτερος ενεργοποιητής των κασπασών προερχόμενος από τα μιτοχόνδρια

APAF-1: παράγοντας ενεργοποίησης αποπτωτικών πρωτεασών

Hb-F: εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη

TNF: παράγοντας νέκρωσης όγκων

Fas: θραύσμα που διεγείρει την απόπτωση

TNFR: υποδοχέας παράγοντα νέκρωσης όγκων

DR4: υποδοχέας θανάτου 4

DR5: υποδοχέας θανάτου 5

TRAIL: σχετιζόμενος με τον TNF προσδέτης που επάγει την απόπτωση

DISC: θάνατο - επαγόμενο σύμπλοκο σηματοδότησης

bcl-2: πρωτεΐνη του κυτταρικού λεμφώματος τύπου 2

NAA: N- ακετυλο-L-ασπαρτικό-οξύ

Bid: αγωνιστής θανάτου με περιοχή που αλληλεπιδρά με BH3

Bax: πρωτεΐνη X που σχετίζεται με την Bcl-2

Bak: ομόλογη της Bcl-2 ανταγωνιστική/φονική πρωτεΐνη

MPT: μιτοχονδριακή μετάπτωση διαπερατότητας

PARP-1: πολυμεράση πολυ (ADP-ριβόζης)

NMDA: N-μεθυλ-d- ασπαρτικό

AMP: μονοφωσφορική αδενοσίνη

NO: μονοξείδιο του αζώτου

TWEAK: ασθενής επαγωγέας της απόπτωσης που σχετίζεται με το TNF

NFκB: πυρηνικός παράγοντας ενισχυτής της κ ελαφριάς αλυσίδας των ενεργοποιημένων B κυττάρων

Fn14: επαγόμενος αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών

HEΓ: ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

AAP: American Academy of Pediatrics

MRI: Magnetic Resonance Imaging

MRS: Magnetic Resonance Spectroscopy
DWI: Diffusion-weighted imaging
NAA: N- ακετυλο-L-ασπαρτικό-οξύ
MENN: Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών
aEEG: amplitude-integrated electroencephalography
NRP: Neonatal Resuscitation Program
ERCG: European Resuscitation Council Guidelines
CKMB: Creatine Kinase -MB
BNP: b- natriuretic peptide
ΜΑΠ: Μέση Αρτηριακή Πίεση
HIF-2α: hypoxia inducible factor- 2α

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Pappas A, Milano G, Chalak LF. Hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clinics in Perinatology*. 2023 Mar;50(1):31–52. doi:10.1016/j.clp.2022.11.007
2. Korf JM, McCullough LD, Caretti V. A narrative review on treatment strategies for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Translational Pediatrics*. 2023 Aug;12(8):1552–71. doi:10.21037/tp-23-253
3. MURDEN S, BORBÉLYOVÁ V, LAŠTŮVKA Z, MYSLIVEČEK J, OTÁHAL J, RILJAK V. Gender differences involved in the pathophysiology of the perinatal hypoxic-ischemic damage. *Physiological Research*. 2019 Dec 20; doi:10.33549/physiolres.934356
4. Rainaldi MA, Perlman JM. Pathophysiology of birth asphyxia. *Clinics in Perinatology*. 2016 Sept;43(3):409–22. doi:10.1016/j.clp.2016.04.002
5. Sarnat HB. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Archives of Neurology*. 1976 Oct 1;33(10):696. doi:10.1001/archneur.1976.00500100030012
6. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy. *JAMA Pediatrics*. 2015 Apr 1;169(4):397. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3269
7. Victor S, Rocha-Ferreira E, Rahim A, Hagberg H, Edwards D. New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *European Journal of Pediatrics*. 2021 Nov 24;181(3):875–87. doi:10.1007/s00431-021-04320-8
8. O’Dea M, Sweetman D, Bonifacio SL, El-Dib M, Austin T, Molloy EJ. Management of multi organ dysfunction in neonatal encephalopathy. *Frontiers in Pediatrics*. 2020 May 15;8. doi:10.3389/fped.2020.00239
9. McIntyre S, Nelson KB, Mulkey SB, Lechpammer M, Molloy E, Badawi N. Neonatal encephalopathy: Focus on epidemiology and underexplored aspects of etiology. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2021 Aug;26(4):101265. doi:10.1016/j.siny.2021.101265
10. Moshiri R, Mdoe P, Perlman JM. A global view of neonatal asphyxia and resuscitation. *Frontiers in Pediatrics*. 2019 Nov 26;7. doi:10.3389/fped.2019.00489
11. Dehner LP. The placenta and neonatal encephalopathy with a focus on hypoxic-ischemic encephalopathy. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2023 Sept 27;42(6):950–71. doi:10.1080/15513815.2023.2261051
12. Olofsson P. Umbilical cord pH, blood gases, and lactate at birth: Normal values, interpretation, and clinical utility. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2023 May;228(5).

doi:10.1016/j.ajog.2022.07.001

13. Morton SU, Brodsky D. Fetal physiology and the transition to Extrauterine Life. *Clinics in Perinatology*. 2016 Sept;43(3):395–407. doi:10.1016/j.clp.2016.04.001
14. Mubayed L, Abdulla R. Fetal cardiovascular physiology. *Pediatric Cardiology*. 2023;1–19. doi:10.1007/978-3-030-42937-9_13-1
15. Polglase GR, Ong T, Hillman NH. Cardiovascular alterations and Multiorgan dysfunction after birth asphyxia. *Clinics in Perinatology*. 2016 Sept;43(3):469–83. doi:10.1016/j.clp.2016.04.006
16. Kleuskens DG, Gonçalves Costa F, Annink KV, van den Hoogen A, Alderliesten T, Groenendaal F, et al. Pathophysiology of cerebral hyperperfusion in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review for Future Research. *Frontiers in Pediatrics*. 2021 Feb 2;9. doi:10.3389/fped.2021.631258
17. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S, et al. Pathophysiology of hypoxic–ischemic encephalopathy: A review of the past and a view on the future. *Acta Neurologica Belgica*. 2020 Feb 28;120(2):277–88. doi:10.1007/s13760-020-01308-3
18. Thornton C, Leaw B, Mallard C, Nair S, Jinnai M, Hagberg H. Cell death in the developing brain after hypoxia-ischemia. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2017 Aug 23;11. doi:10.3389/fncel.2017.00248
19. Rodríguez M, Valez V, Cimarra C, Blasina F, Radi R. Hypoxic-ischemic encephalopathy and mitochondrial dysfunction: Facts, unknowns, and challenges. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2020 Aug 1;33(4):247–62. doi:10.1089/ars.2020.8093
20. Yıldız EP, Ekici B, Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: An update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016 Nov 23;17(5):449–59. doi:10.1080/14737175.2017.1259567
21. Geisinger R, Rios DR, McNamara PJ, Levy PT. Asphyxia, therapeutic hypothermia, and pulmonary hypertension. *Clinics in Perinatology*. 2024 Mar;51(1):127–49. doi:10.1016/j.clp.2023.11.007
22. Bonifacio SL, Hutson S. The term newborn. *Clinics in Perinatology*. 2021 Aug;48(3):681–95. doi:10.1016/j.clp.2021.05.014
23. Neonatal encephalopathy and neurologic outcome. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2014.
24. Midiri F, La Spina C, Alongi A, Vernuccio F, Longo M, Argo A, et al. Ischemic hypoxic encephalopathy: The role of MRI of neonatal injury and medico-legal implication. *Forensic Science International*. 2021 Oct;327:110968. doi:10.1016/j.forsciint.2021.110968
25. Wisnowski JL, Wintermark P, Bonifacio SL, Smyser CD, Barkovich AJ, Edwards AD, et al. Neuroimaging in the term newborn with neonatal encephalopathy. *Seminars in Fetal and Neonatal*

Medicine. 2021 Oct;26(5):101304. doi:10.1016/j.siny.2021.101304

26. Parmentier CE, de Vries LS, Groenendaal F. Magnetic Resonance Imaging in (near-)term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Diagnostics*. 2022 Mar 6;12(3):645. doi:10.3390/diagnostics12030645

27. Lamblin M-D, Walls Esquivel E, André M. The electroencephalogram of the full-term newborn: Review of normal features and hypoxic-ischemic encephalopathy patterns. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2013 Dec;43(5–6):267–87. doi:10.1016/j.neucli.2013.07.001

28. 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. *Journal of Perinatology*. 2017 Mar 2;37(6):684–9. doi:10.1038/jp.2017.14

29. Awal MdA, Lai MM, Azemi G, Boashash B, Colditz PB. EEG background features that predict outcome in term neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy: A structured review. *Clinical Neurophysiology*. 2016 Jan;127(1):285–96. doi:10.1016/j.clinph.2015.05.018

30. Chang LL, Wynn JL, Pacella MJ, Rossignol CC, Banadera F, Alviedo N, et al. Enteral feeding as an adjunct to hypothermia in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neonatology*. 2018;113(4):347–52. doi:10.1159/000487848

31. Zhou KQ, McDouall A, Drury PP, Lear CA, Cho KH, Bennet L, et al. Treating seizures after hypoxic-ischemic encephalopathy—current controversies and future directions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Jul 1;22(13):7121. doi:10.3390/ijms22137121

32. Carapancea E, Cilio MR. A novel approach to seizures in neonates. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2023 Sept;46:89–97. doi:10.1016/j.ejpn.2023.07.006

33. Pressler RM, Abend NS, Auvin S, Boylan G, Brigo F, Cilio MR, et al. Treatment of seizures in the neonate: Guidelines and consensus-based recommendations—Special report from the ilae task force on neonatal seizures. *Epilepsia*. 2023 Sept;64(10):2550–70. doi:10.1111/epi.17745

34. Mathew JL, Kaur N, Dsouza JM. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*. 2022 Apr 9;12. doi:10.7189/jogh.12.04030

35. Lemyre B, Chau V. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatrics & Child Health*. 2018 Jun 12;23(4):285–91. doi:10.1093/pch/pxy028

36. Wassink G, Davidson JO, Dhillon SK, Zhou K, Bennet L, Thoresen M, et al. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2019 Jan;19(1). doi:10.1007/s11910-019-0916-0

37. Sibrecht G, Borys F, Campone C, Bellini C, Davis P, Bruschetti M. Cooling strategies during Neonatal Transport for hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatrica*. 2022 Dec

27;112(4):587–602. doi:10.1111/apa.16632

38. Carreras N, Alsina M, Alarcon A, Arca-Díaz G, Agut T, García-Alix A. Efficacy of passive hypothermia and adverse events during transport of asphyxiated newborns according to the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy. *Jornal de Pediatria*. 2018 May;94(3):251–7. doi:10.1016/j.jpmed.2017.05.009

39. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2012 Jun 1;166(6). doi:10.1001/archpediatrics.2011.1772

40. Gulczynska EM, Gadzinowski J, Kesiak M, Sobolewska B, Caputa J, Maczko A, et al. Therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns: Selective head cooling vs. whole body cooling — comparison of short term outcomes. *Ginekologia Polska*. 2019 Jul 26;90(7):403–10. doi:10.5603/gp.2019.0069

41. Thoresen M. Who should we cool after perinatal asphyxia? *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015 Apr;20(2):66–71. doi:10.1016/j.siny.2015.01.002

42. Joshi M, Muneer J, Mbuagbaw L, Goswami I. Analgesia and sedation strategies in neonates undergoing whole-body therapeutic hypothermia: A scoping review. *PLOS ONE*. 2023 Dec 7;18(12). doi:10.1371/journal.pone.0291170

43. Baserga M, DuPont TL, Ostrander B, Minton S, Sheffield M, Balch AH, et al. Dexmedetomidine use in infants undergoing cooling due to neonatal encephalopathy (dice trial): A randomized controlled trial: Background, AIMS and study protocol. *Frontiers in Pain Research*. 2021 Dec 7;2. doi:10.3389/fpain.2021.770511

44. Chakkarapani AA, Aly H, Benders M, Cotten CM, El-Dib M, Gressens P, et al. Therapies for neonatal encephalopathy: Targeting the latent, secondary and tertiary phases of Evolving Brain Injury. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2021 Oct;26(5):101256. doi:10.1016/j.siny.2021.101256

45. Wu YW, Comstock BA, Gonzalez FF, Mayock DE, Goodman AM, Maitre NL, et al. Trial of erythropoietin for hypoxic–ischemic encephalopathy in newborns. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jul 14;387(2):148–59. doi:10.1056/nejmoa2119660

46. Pan J-J, Wu Y, Liu Y, Cheng R, Chen X-Q, Yang Y. The effect of erythropoietin on neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: An updated meta-analysis of Randomized Control Trials. *Frontiers in Pediatrics*. 2023 Jan 9;10. doi:10.3389/fped.2022.1074287

47. Marsia S, Kumar D, Raheel H, Salman A, Aslam B, Ikram A, et al. Evaluating the safety and efficacy of erythropoietin therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Neurology*. 2024 Mar;152:4–10. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2023.12.008

48. Cotten CM, Fisher K, Malcolm W, Gustafson KE, Cheatham L, Marion A, et al. A pilot phase I trial of allogeneic umbilical cord tissue-derived mesenchymal stromal cells in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Stem Cells Translational Medicine*. 2023 Jun 1;12(6):355–64. doi:10.1093/stcltm/szad027
49. Zhou J, Gao T, Tang W, Qian T, Wang Z, Xu P, et al. Progress in the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with umbilical cord blood mononuclear cells. *Brain and Development*. 2023 Nov;45(10):533–46. doi:10.1016/j.braindev.2023.09.001
50. Xiao Q-X, Geng M-J, Sun Y-F, Pi Y, Xiong L-L. Stem cell therapy in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and cerebral palsy: A bibliometric analysis and new strategy. *Molecular Neurobiology*. 2023 Dec 16; doi:10.1007/s12035-023-03848-0
51. Ranjan AK, Gulati A. Advances in therapies to treat neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Clinical Medicine*. 2023 Oct 20;12(20):6653. doi:10.3390/jcm12206653
52. Ahmed J, Pullattayil S AK, Robertson NJ, More K. Melatonin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: A systematic review & meta-analysis of clinical trials. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2021 Mar;31:38–45. doi:10.1016/j.ejpn.2021.02.003
53. Maiwald CA, Annink KV, Rüdiger M, Benders MJ, van Bel F, Allegaert K, et al. 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 Pediatrics*. 2019 Jun 27;19(1). doi:10.1186/s12887-019-1566-8
54. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *New England Journal of Medicine*. 2012 May 31;366(22):2085–92. doi:10.1056/nejmoa1112066
55. Ahearne CE. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2016;5(1):67. doi:10.5409/wjcp.v5.i1.67