

Εμβρυϊκή ασφυξία

Ηλίας Ι. Χιντιπιάς, Χαράλαμπος Χρέλιας, Εμμανουήλ Ε. Σαλαμαλέκης

Γ΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα

Αλληλογραφία: Ε.Ε. Σαλαμαλέκης, Ρούμελης 30, 15233 Χαλάνδρι, Αθήνα,
Τηλ./ Fax.: 210 6826447 E-mail: deptobgyn@attikonhospital.gr

Περίληψη

Η εγκεφαλοπάθεια που οφείλεται στην ισχαιμία - υποξία του εμβρύου και του νεογνού εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για τη Μαιευτική πράξη. Από τον 19ο αιώνα εξετάζεται η εμβρυϊκή ασφυξία ως αιτία εγκεφαλικής βλάβης, τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης όσο και κατά τη διάρκεια του τοκετού. Τα αποτελέσματα εργαστηριακών μελετών κυρίως στον 20ο αιώνα έθεσαν τις βάσεις για την κατανόηση του ρόλου της ασφυξίας ως αιτίας εγκεφαλικής βλάβης, ενώ κλινικές μελέτες καθόρισαν αν υπάρχει συσχέτιση των αποτελεσμάτων σε πειραματόζωα με το ανθρώπινο έμβρυο. Η ασφυξία που εμφανίζεται στην περιγεννητική περίοδο, είναι κατά ένα μέρος υπεύθυνη για την εμφάνιση του συνδρόμου της υποξικής-ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας που εκδηλώνεται στην πρώτη νεογνική περίοδο. Σημαντική είναι η πρόληψη του συνδρόμου αυτού. Πολλές μελέτες έχουν διενεργηθεί για να τεκμηριωθεί η προγνωστική αξία διαφόρων μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την έγκαιρη διάγνωση της περιγεννητικής ασφυξίας. Τέτοιες μέθοδοι είναι η κλασική καρδιοτοκογραφία, η λήψη αίματος του εμβρύου για τον προσδιορισμό βιοχημικών παραμέτρων, η Doppler ταχυμετρία, η εμβρυϊκή παλμική οξυμετρία, το καρδιογράφημα του εμβρύου και ο συνδυασμός αυτών. Ωστόσο δεν έχει βρεθεί ακόμα η ιδανική μέθοδος που να ανιχνεύει αντικειμενικά την ενδομήτρια ασφυξία, ιδιαίτερα στην περίοδο προ του τοκετού, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν ειδικά ευρήματα που να υποδηλώνουν νευρολογική βλάβη.

Λέξεις κλειδιά: εμβρυϊκή ασφυξία, υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, εμβρυϊκή επιτήρηση

Εισαγωγή

Παρά τις εντυπωσιακές προόδους που έχουν συντελεστεί στη μαιευτική και νεογνική φροντίδα, η εγκεφαλοπάθεια που οφείλεται στην ισχαιμία - υποξία του εμβρύου και του νεογνού εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα όσον αφορά την πρόληψη και την αντιμετώπισή της. Προσπάθειες έγιναν πειραματικά και κλινικά για την ανίχνευση των διαταραχών του κυττάρου σε μοριακό επίπεδο που οδηγούν στην ισχαιμία-υποξία. Λίγα όμως είναι γνωστά για τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που την προκαλούν. Η βαθύτερη κατανόηση της κυτταρικής και υπο-κυτταρικής βάσης της υποξίας-ισχαιμίας και των νευρολογικών συνεπειών της θα οδηγήσει στην ανάπτυξη βελτιωμένων διαγνωστικών μεθόδων και αποτελεσματικών παρεμβάσεων για την πρόληψη ή τη μείωση αυτών των νευρολογικών επιπλοκών (Longo and Packianathan, 1997).

Από τον 19ο αιώνα απασχολεί την Ιατρική κοινότητα η εμβρυϊκή ασφυξία ως αιτία εγκεφαλικής βλάβης, τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης όσο και κατά τη διάρκεια του τοκετού. Η σημασία της ασφυξίας ως αιτίας εγκεφαλικής βλάβης παρέμεινε σκοτεινή ως τα μέσα του 20ου αιώνα, όταν η συστηματική εξέταση του φαινομένου της ισχαιμίας και ασφυξίας στο έμβρυο μελετήθηκε στο εργαστήριο. Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών μελετών έθεσαν τις βάσεις για την κατανόηση του ρόλου της ασφυξίας ως αιτίας για εγκεφαλική βλάβη, ενώ οι κλινικές μελέτες έδωσαν την ευκαιρία για να καθοριστεί αν υπάρχει συσχέτιση-αναλογία με το ανθρώπινο έμβρυο. Παρά τις πολλές προσπάθειες, δεν υπάρχει ακόμα μελέτη σε πειραματόζωα που να αναπαράγει με κάθε πιστότητα τα νευροπαθολογικά ευρήματα που αναφέρονται στο ανθρώπινο έμβρυο ή νεογνό (Low, 2001).

Η ασφυξία που εμφανίζεται στην περιγεννητική περίοδο είναι κατά ένα ποσοστό υπεύθυνη για την εμφάνιση του συνδρόμου της υποξικής-ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας (ΥΙΕ) που εκδηλώνεται στην πρώτη νεογνική περίοδο. Η ΥΙΕ χωρίζεται σε τρεις βαθμούς ανάλογα με τη βαρύτητά της (grades): Βαθμός Ι-ήπια, Βαθμός ΙΙ-μέτρια και Βαθμός ΙΙΙ-σοβαρή – Πίνακας Ι.

Μερικά από τα νεογνά με σοβαρή ΥΙΕ καταλήγουν. Αυτά που επιζούν, όπως και αυτά με μέτρια ΥΙΕ παρακολουθούνται για 18 μήνες μετά τη γέννηση για την πιθανότητα εκδήλωσης παράλυσης (σπαστική τετραπληγία, ημιπληγία ή διπληγία). Μελέτες έχουν δείξει ότι η επίπτωση της ΥΙΕ έχει μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες από 7.7% τη δεκαετία του '70, σε 4.6% τη δεκαετία του '80 και σε 1.9% τη δεκαετία του '90 – Εικόνα 1 (Smith et al., 2000).

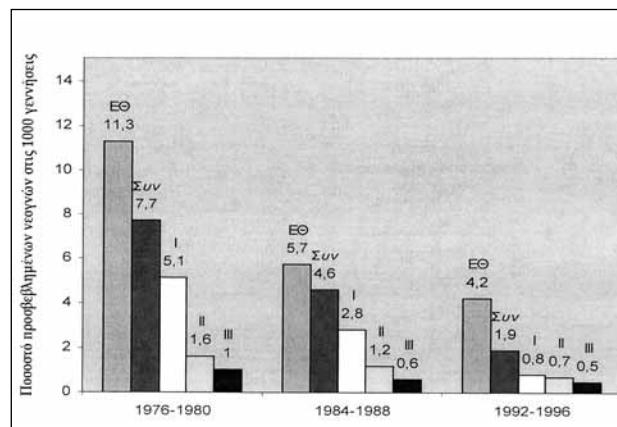
Η συνεχής αυτή μείωση οφείλεται στην καλύτερη παρακολούθηση της εγκυμοσύνης και στη σωστή αντιμετώπιση του τοκετού. Επίσης στο γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια υπάρχει ανάπτυξη μονάδων εντατικής παρακολούθησης νεογνών στελεχωμένων με ειδικούς νεογνολόγους και διευρύνεται η χρήση της επισκληριδίου αναλγησίας από αναισθησιολόγους ειδικευμένους στη μαιευτική αναισθησία.

Σημαντική είναι η πρόληψη του συνδρόμου ΥΙΕ. Πολλές μελέτες έχουν διενεργηθεί για να τεκμηριωθεί η προγνωστική αξία διαφόρων μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την έγκαιρη διάγνωση της περιγεννητικής ασφυξίας. Τέτοιες μέθοδοι είναι η κλασική καρδιοτοκογραφία, η λήψη αίματος του εμβρύου για τον προσδιορισμό βιοχημικών παραμέτρων (pH, ελλείμματος βάσεως-BDecf, κ.λπ.),

η Doppler ταχυμετρία, η εμβρυϊκή παλμική οξυμετρία, το καρδιογράφημα του εμβρύου και ο συνδυασμός αυτών. Ωστόσο δεν έχει βρεθεί ακόμα η ιδανική μέθοδος που να ανιχνεύει με αντικειμενικότητα την ενδομήτρια ασφυξία, ιδιαίτερα στην περίοδο προ του τοκετού, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν ειδικά ευρήματα που να υποδηλώνουν νευρολογική βλάβη (Spencer et al., 1997).

Ορισμοί

Η προμήθεια του εμβρύου σε οξυγόνο καθορίζεται από τους ακόλουθους παράγοντες: 1) την ποσότητα και τον τύπο της αιμοσφαιρίνης, 2) την περιεκτικότητα του αίματος σε O₂ και 3) την αιματική ροή. Οι παθολογικές καταστάσεις που επηρεάζουν τους ανωτέρω παράγοντες και προκαλούν ένδεια O₂



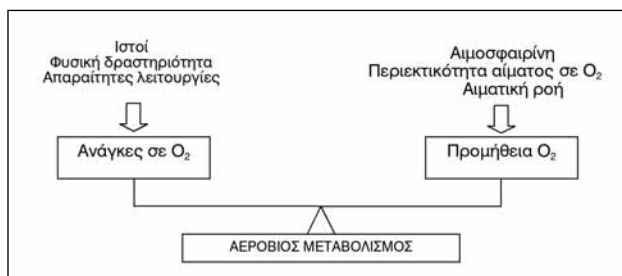
Εικόνα 1: Συνολική επίπτωση ΥΙΕ αναφορικά με το βαθμό και την παρουσία ενδομητρίων θανάτων (ΕΘ=ενδομήτριοι θάνατοι, συν=σύνολο) (Smith et al., 2000)

Πίνακας Ι. Ταξινόμηση Υποξικής-Ισχαιμικής Εγκεφαλοπάθειας

Βαθμοί	Συμπτώματα
1. Ήπια εγκεφαλοπάθεια (Grade I)	<ul style="list-style-type: none"> • Ευερεθιστότητα • Ήπια υποτονία • Δυσκολία θηλασμού • Αϋπνία
2. Μέσης βαρύτητας εγκεφαλοπάθεια (Grade II)	<ul style="list-style-type: none"> • Λήθαργος • Σπασμοί • Σημαντική ατονία • Θηλασμός με θήλαστρο
3. Βαριά εγκεφαλοπάθεια (Grade III)	<ul style="list-style-type: none"> • Κώμα • Παρατεταμένοι σπασμοί • Εντονη υποτονία • Αδυναμία διατήρησης αυτόματης αναπνοής

οδηγούν το έμβρυο στην ανάπτυξη αντισταθμιστικών μηχανισμών, ώστε να διατηρείται ο αερόβιος μεταβολισμός και να ικανοποιούνται οι ανάγκες σε O₂ της ιστικής μάζας, να πραγματοποιούνται οι απαραίτητες λειτουργίες και να διατηρείται η φυσική δραστηριότητα του εμβρύου – Εικόνα 2.

Υποξαιμία καλείται η μειωμένη οξυγόνωση του αρτηριακού αίματος. Υποξία είναι η έλλειψη O₂ στον εισπνεόμενο αέρα ή στους ιστούς. Ασφυξία είναι η ιστική υποξία σε συνδυασμό με αυξημένη μερική τάση CO₂ και χαμηλό pH στο αρτηριακό αίμα, ενώ ισχαιμία καλείται η ανεπάρκεια αιματικής ροής σε συγκεκριμένο όργανο ή ιστό. Τα φαινόμενα αυτά παρουσιάζουν μια φυσική διαδοχή: Αρχικά εμφανίζεται η υποξαιμία. Ακολουθεί η ιστική υποξία. Κατά τη διάρκεια της υποξίας, η παροχή O₂ στους ιστούς για τις ενεργειακές τους ανάγκες είναι ανεπαρκής και ενεργοποιείται ο αναερόβιος μεταβολισμός για την εξισορρόπηση αυτών των αναγκών. Όταν η υποξία παραταθεί, ο αναερόβιος μεταβολισμός παράγει γαλακτικό οξύ, με αποτέλεσμα την



Εικόνα 2: Οι παράγοντες που καθορίζουν τις ανάγκες και την προμήθεια O₂ στο έμβρυο. Αερόβιος μεταβολισμός συμβαίνει όταν αυτοί βρίσκονται σε ισορροπία.

αύξηση των ιόντων υδρογόνου και μείωση του pH (οξέωση) - Εικόνα 3. Η διαταραχή αυτή της ενεργειακής ισορροπίας σε συνδυασμό με τη μεταβολική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε ιστική βλάβη. Αυτή η κατάσταση καλείται ασφυξία.

Ιστορική αναδρομή

Ο William John Little το 1843 περιέγραψε τη «σπαστική τετανικόμορφη δυσκαμψία και παραμόρφωση των άκρων στα νεογνά» που ακολουθούσε τη νεογνική ασφυξία και τον τραυματισμό του εμβρύου αμέσως πριν ή μετά τον τοκετό. Στη συνέχεια, παρατήρησε ότι υπήρξε συσχέτιση των φαινομένων αυτών με την προωρότητα. Αργότερα το 1861 υποστήριξε ότι η ασφυξία μπορούσε να οδηγήσει σε μόνιμη βλάβη του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ο William Osler το 1888 ακολούθησε το έργο του Little και πρότεινε μια ταξινόμηση που αποδείχτηκε χρήσιμη. Τότε πρωτοχρησιμοποιήθηκε ο όρος «εγκεφαλική παραύλωση». Ο Sigmund Freud ανα-

φέρθηκε σ' αυτού του είδους τις διαταραχές και προέβαλλε αντιρρήσεις για το αν συσχετίζονται κατ' ανάγκη με ασφυξία ή τραυματισμό της κεφαλής κατά τον τοκετό (Longo and Packianathan, 1997).

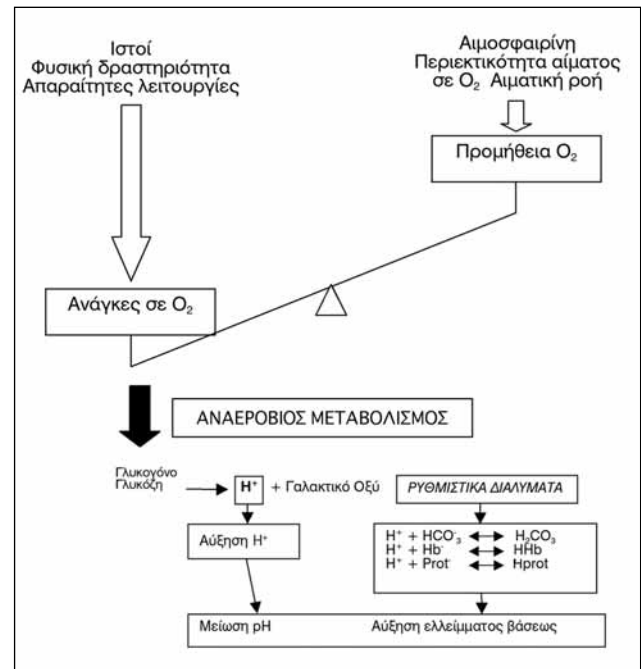
Στη συνέχεια, πολλοί συγγραφείς τάχθηκαν υπέρ ή κατά της παραδοχής ότι αυτού του είδους οι νευρολογικές διαταραχές σχετίζονται με εμβρυϊκή ασφυξία ή έστω με υποξία-ισχαιμία.

Η τρέχουσα αντίληψη θεωρεί ότι το 80-90% των περιπτώσεων των νευρολογικών διαταραχών στο νεογνό οφείλονται σε ασφυξία που εκδηλώνεται ενδομήτρια πριν τον τοκετό (Paul et al., 1986).

Γενικά χαρακτηριστικά της περιγεννητικής υποξίας-ισχαιμίας

Εξαιτίας του υψηλού ρυθμού κατανάλωσης O₂ και της έλλειψης εφεδρειών, η διακοπή της παροχής O₂ στον εγκέφαλο οδηγεί σε σχεδόν ακαριαία (λιγότερο από 2 λεπτά) νευρωνική δυσλειτουργία και ταχεία εξέλιξη σε νέκρωση του κυττάρου. Στο έμβρυο, η κυριότερη αιτία πλημμελούς οξυγόνωσης είναι τα χαμηλά επίπεδα O₂ σε συνδυασμό με μειωμένη αιματική ροή στον εγκέφαλο.

Στο τελειόμηνο έμβρυο, η φυσιολογική αιματική ροή είναι 100 κ.εκ./λεπτό/100γρ. ιστού. Σε ροή 50 κ.εκ./λεπτό/100γρ. ιστού, υπάρχει μείωση της πρωτεϊνοσύνθεσης, ενώ σε ροή 15-20 κ.εκ./λεπτό/100 γρ. ιστού, υπάρχει μείωση της σύνθεσης ATP και έκπτωση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του κυτ-



Εικόνα 3: Αναερόβιος μεταβολισμός. Όταν η οξυγόνωση δεν επαρκεί να καλύψει τις ενεργειακές ανάγκες, η ενέργεια παράγεται από την αναερόβια οδό.

τάρου. Αν επιμείνει αυτή η χαμηλή ροή, υπάρχει απώλεια των ιόντων της διαμεμβρανικής μεταφοράς στο κύτταρο. Ωστόσο, σε ροή <10 κ.εκ./λεπτό/100γρ. ιστού, υπάρχει ακαριαία απώλεια αυτών των ιόντων (Hossman, 1994).

Ανάλογα με τη βαρύτητα αλλά και τη διάρκεια, η υποξία-ισχαιμία μπορεί να οδηγήσει είτε σε αναστρέψιμες κυτταρικές βλάβες είτε σε μη αναστρέψιμες κυτταρικές βλάβες και θάνατο του κυττάρου. Οι περιοχές του εγκεφάλου που είναι περισσότερο επιρρεπείς είναι οι CA1, CA3 και CA4 περιοχές του ιππόκαμπου, τα επίπεδα 3,5 και 6 του νεοφλοιού και τμήματα του κερκοφόρου πυρήνα και της παρεγκεφαλίδας. Οι μηχανισμοί της επιλεκτικής αυτής ευπάθειας δεν είναι γνωστοί (Paschen, 1989). Οι βλάβες από την ισχαιμία συμβαίνουν με βαθμιαίο τρόπο και εξαρτώνται από την ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας που περιβάλλει τον «ισχαιμικό πυρήνα».

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι μεγάλο κομμάτι της βλάβης συμβαίνει κατά τη διάρκεια της περιόδου επανααιμάτωσης-επανοξυγόνωσης και σχετίζονται με την απελευθέρωση ριζών οξυγόνου. Έτσι, η νευρολογική βλάβη που σχετίζεται με την υποξία-ισχαιμία εμφανίζεται σε δύο φάσεις: μια πρωτοπαθής βλάβη που σχετίζεται με την υποξία-ισχαιμία και μια δευτεροπαθής βλάβη που σχετίζεται με την

επαναιμάτωση-επανοξυγόνωση (Nordström and Arulkumaran, 1998).

Το έμβρυο παρουσιάζει μια εγγενή αντίσταση στην υποξία, μεγαλύτερη σε σχέση με τον ενήλικο, πιθανώς λόγω χαμηλού μεταβολικού ρυθμού του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου εξαιτίας της χαμηλής νευρωνικής δραστηριότητας. Μελέτες δείχνουν ότι ο ανώριμος εγκέφαλος των προώρων είναι περισσότερο ανθεκτικός στην υποξία-ισχαιμία για την εκδήλωση νευρολογικής βλάβης απ' ό,τι ο εγκέφαλος του τελειόμηνου εμβρύου (Nordström and Arulkumaran, 1998; Maulik et al., 1999; Low, 2001). Το έμβρυο δραστηριοποιεί εξάλλου μηχανισμούς νευροπροστασίας όπως η αναδιανομή της αιματικής ροής προς τον εγκέφαλο εις βάρος άλλων οργάνων, έκκριση κατεχολαμινών από τα επινεφρίδια και ενεργοποίηση του συμπαθητικού, χρησιμοποίηση των ηπατικών αποθεμάτων γλυκογόνου και έκκριση ενδορφινών που σχετίζονται με το stress.

Εργαστηριακές μελέτες

Η πρώτη εργαστηριακή επιβεβαίωση του ρόλου της περιγεννητικής ασφυξίας ως αιτίας εγκεφαλικής βλάβης έγινε τη δεκαετία του '40 σε ινδικά χοιρίδια. Αλλά μοντέλα πειραματοζώων ήταν τα έμβρυα προβάτων και πιθήκων. Η ασφυξία σε έμ-

Πίνακας II. Εγκεφαλικές βλάβες μετά από εμβρυϊκή ασφυξία (Low, 2001).

	Μοντέλο Ερευνας*	Διάρκεια ασφυξίας	Εγκεφαλικά ημισφαίρια	Βασικά Γάγγλια - Θάλαμος	Στέλεχος
Ολική ασφυξία					
Ranck and Windle	2	8-30'	+	++	+++
Mallard et al.	3	10'	++	+	
Williams et al.	4	10'	+		
		40'	+++	+	
Μερική ασφυξία					
Myers at al.	2	60-80'	+++	++	
Gunn et al.	2	60'	++	++	
DeHaan et al.	2	60'	+		
Ikeda et al.	3	60'	++	+	
Υποτροπιάζουσα ασφυξία					
Mallard et al.	4	10' x 3	++	+++	
Mallard et al.	3	5' x 4	++		
DeHaan et al.	3	1' q 2.5'	++	+	
Ανώριμο έμβρυο					
Ting et al.	1	120'	++	++	
Penning et al.	1	8 ώρες	++		
Mallard et al.	3	10'	0	0	
Keunan et al.	3	10,15,20'	0	0	

* 1. Μητρική υποξαιμία

2. Μητροπλακουντιακή αιματική ροή

3. Απόφραξη ομφαλίου λώρου

4. Αποκλεισμός καρωτιδικής αρτηρίας

βρουα επιτυγχάνεται πειραματικά με διάφορες μεθόδους, όπως η μητρική υποξία, μείωση της μητροπλακουντιακής αιματικής ροής και συμπίεση του ομφαλίου λώρου, ενώ η εγκεφαλική ισχαιμία επιτυγχάνεται με συμπίεση της καρωτιδικής αρτηρίας. Πειραματικά διαπιστώθηκε ότι κατά τη διάρκεια ενδομητρίου υποξίας στα έμβρυα ινδικών χοιριδίων εμφανίζεται παραγωγή ελεύθερων ριζών O_2 . Οι ελεύθερες αυτές ρίζες ανιχνεύονται και προσδιορίζονται με φασματομετρική μέθοδο. Ο ώριμος εμβρυϊκός εγκέφαλος είναι περισσότερο επιρρεπής στη βλαπτική επίδραση των ριζών απ' ό,τι ο ανώριμος εγκέφαλος των προώρων (Maulik et al., 1999).

Εξάλλου διαπιστώθηκε ότι η μακροχρόνια υποξία αυξάνει τα επίπεδα νιτρικών αλάτων στο πλάσμα εγκύων προβάτων και στα έμβρυά τους. Τα επίπεδα των νιτρικών αλάτων προσδιορίζονται με δοκιμασία χημειοφωταύγειας (Zhang et al., 1998). Κατά τη διάρκεια υποξίας αυξάνει η δραστηριότητα της συνθετάσης του νιτρικού οξέος, η οποία διεγείρει τους νευρώνες και συμβάλλει στην πρόκληση εγκεφαλικής βλάβης (Aguan et al., 1998).

Οι νευρώνες υφίστανται εκφύλιση και μικρογλοιακή αντίδραση στον εμβρυϊκό και νεογνικό εγκέφαλο ποντικών μετά από παροδική μητρική υποξία. Η εκφύλιση αυτή προσδιορίστηκε ανοσοϊστοχημικά με την ανίχνευση του αντισώματος OX-42 μετά από υποξαιμικά ερεθίσματα σε διάφορες χρονικές περιόδους (Li et al., 1998).

Η ολική ασφυξία μελετήθηκε για πρώτη φορά σε πιθήκους το 1959. Οι νευρολογικές βλάβες εντοπίζονται κυρίως στο στέλεχος, στα βασικά γάγγλια και στο θάλαμο. Δεν παρουσιάστηκαν βλάβες στο φλοιό. Ο Windle το 1969 συνόψισε την εμπειρία στα έμβρυα των πιθήκων. Εγκεφαλική βλάβη συμβαίνει σε έμβρυα που ως αποτέλεσμα της ασφυξίας αναπτύσσουν μεταβολική οξέωση και υπόταση.

Εκτός από τη βαρύτητα της ασφυξίας, μελετήθηκε και η διάρκειά της. Έτσι, σε έμβρυα με ασφυξία για 8-12 λεπτά αναπτύσσονται νευρωνικές βλάβες στο στέλεχος και σε μικρότερο βαθμό στα βασικά γάγγλια και στο θάλαμο, ενώ σε ασφυξία για περισσότερο από 12 λεπτά, οι βλάβες αναπτύσσονται κυρίως στο στέλεχος, στα βασικά γάγγλια και στο θάλαμο, αλλά σε μικρότερο βαθμό και στο φλοιό, στη λευκή ουσία και στην παρεγκεφαλίδα. Στον Πίνακα II συνοψίζονται οι εργαστηριακές μελέτες που έγιναν για τη διάρκεια της ασφυξίας και την εντόπιση των βλαβών.

Η συμπίεση του ομφαλίου λώρου για 10 λεπτά σε πρόβατα δημιούργησε μεταβολική οξέωση (pH 6.9, γαλακτικό οξύ 6mmol/L) και σοβαρή υπόταση. Νευρωνικές βλάβες παρατηρήθηκαν στον ιππόκαμπο και λιγότερο στα βασικά γάγγλια και στο θάλαμο.

Τόσο οι μελέτες σε πιθήκους, όσο και οι μελέτες σε πρόβατα συμφωνούν ως προς το όριο των 10 λεπτών πέρα από το οποίο η ολική ασφυξία προκαλεί σοβαρές εγκεφαλικές βλάβες. Η εντόπιση αυτών των βλαβών διαφέρει ανάμεσα στα διάφορα πειραματικά μοντέλα.

Η ολική ασφυξία είναι λιγότερο πιθανή στο ανθρώπινο έμβρυο. Η ασφυξία τις περισσότερες φορές είναι σχετική σε βαθμό. Ως εκ τούτου, η μερική ασφυξία αποτελεί το επίκεντρο των πειραματικών μοντέλων που στοχεύουν τη συσχέτιση με το ανθρώπινο έμβρυο. Αρχικά η μερική ασφυξία μελετήθηκε σε τελειόμηνα έμβρυα πιθήκων. Αυτή επιτυγχάνεται πειραματικά με αύξηση των μυομητρικών συστολών με ωκυτοκίνη. Ο Myers το 1969 συνόψισε τις μελέτες αυτές και ανέφερε εγκεφαλικές βλάβες σε έμβρυα που παρουσίαζαν μεταβολική οξέωση και σοβαρή υπόταση.

Οι έρευνες για τη μερική ασφυξία επεκτάθηκαν και σε έμβρυα προβάτων. Η ασφυξία σ' αυτές τις περιπτώσεις επετεύχθη με μείωση της μητροπλακουντιακής ροής και μερική συμπίεση του ομφαλίου λώρου. Εγκεφαλικές βλάβες παρατηρήθηκαν σε έμβρυα με οξέωση (pH<7) και σοβαρή υπόταση.

Οι μελέτες σε έμβρυα πιθήκων και προβάτων έδειξαν ότι ο χρόνος μερικής ασφυξίας που απαιτείται για την εκδήλωση εγκεφαλικής βλάβης είναι τουλάχιστον 60 λεπτά. Οι βλάβες εντοπίζονται κυρίως στα ημισφαίρια και ποικίλλουν σε βαρύτητα.

Η εμβρυϊκή ασφυξία μπορεί να συμβεί και με υποτροπιάζοντα τρόπο. Αυτό επιτυγχάνεται πειραματικά με διαλείποντα αποκλεισμό του ομφαλίου λώρου. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι τα επανειλημμένα επεισόδια της ασφυξίας έχουν αθροιστικό αποτέλεσμα. Η νευροπαθολογία σ' αυτή την περίπτωση ποικίλλει με συνηθέστερη εντόπιση στο ραβδωτό σώμα.

Κλινικές μελέτες

Πολλές μελέτες αναφέρουν ότι η πλειοψηφία των ενδομητρίων θανάτων συμβαίνουν στην περίοδο προ του τοκετού. Ωστόσο, 10% των θανάτων στη διάρκεια του τοκετού οφείλονται σε ασφυξία. Παθολογοανατομικές μελέτες ενίσχυσαν την αντίληψη ότι η νευροπαθολογία της ασφυξίας συμβαίνει κυρίως στην περίοδο προ του τοκετού, αλλά και κατά τη διάρκεια του τοκετού (Low, 2001).

Δεν υπάρχει μορφολογική ή ιστολογική επιβεβαίωση για εγκεφαλικές βλάβες από ασφυξία που οδηγούν στο θάνατο. Αυτό γιατί τα νεογνά που καταλήγουν αιφνίδια μετά από ασφυξία έχουν φυσιολογικούς εγκέφαλους, δεδομένου ότι απαιτούνται τουλάχιστον 18 ώρες προτού εκδηλωθούν ιστολογικές μεταβολές. Άρα οι περιπτώσεις με ιστολογικές μεταβολές συνήθως είναι υποτροπιάζουσες ασφυκτικές προσβολές.

Οι νευροπαθολογικές βλάβες που παρατηρήθηκαν σ' αυτές τις μελέτες ποικίλλουν σε κατανομή. Σε ανώριμα έμβρυα κυριαρχούν αλλοιώσεις από τη λευκή ουσία, ενώ σε ώριμους εγκεφάλους η εντόπιση αφορά το φλοιό, το θάλαμο και τα βασικά γάγγλια. Ωστόσο, υπάρχει και εξατομικευμένη στο έμβryo κατανομή εγκεφαλικών βλαβών.

Μελέτες έδειξαν ότι στο 90% των περιπτώσεων η εγκεφαλική παράλυση οφείλεται σε ασφυξία πριν τον τοκετό, ενώ στο 10% των περιπτώσεων όπου παρατηρήθηκε ασφυξία κατά τη διάρκεια του τοκετού, αυτή είχε ξεκινήσει νωρίτερα. Παθολογοανατομικές μελέτες και μελέτες απεικόνισης του εγκεφάλου συνηγορούν υπέρ αυτής της αντίληψης.

Βασικό ερώτημα είναι το όριο της μεταβολικής οξέωσης πέρα από το οποίο μπορεί να συμβεί εμβρυϊκός θάνατος. Κλινικές έρευνες εξέτασαν τη συσχέτιση της ασφυξίας και της δυσλειτουργίας του εγκεφάλου και άλλων οργάνων στο νεογνό, για την εκτίμηση αυτού του ορίου. Ένας αριθμός αναφορών εξέτασε τη σχέση μεταξύ της οξέωσης κατά τον τοκετό και επιπλοκών στο νεογνό. Όλες συμφωνούν ότι εμφανίζονται επιπλοκές όταν υπάρξει σοβαρή οξέωση ($\text{pH} < 7.0$). Ωστόσο, αυτές οι μελέτες δεν διαχωρίζουν την αναπνευστική από τη μεταβολική οξέωση. Σε μια έρευνα με 51 έμβρυα με αναπνευστική οξέωση ($\text{pCO}_2 > 75 \text{ mmHg}$) που συγκρίθηκαν με έμβρυα χωρίς οξέωση, δεν διαπιστώθηκε διαφορά στη συχνότητα και στη βαρύτητα των επιπλοκών που παρουσίασαν. Αντίθετα, μελέτη σε 59 έμβρυα με μεταβολική οξέωση ($\text{BDecf} > 16 \text{ mmol/L}$) που συγκρίθηκαν με 59 έμβρυα μάρτυρες, έδειξε ότι η σοβαρή μεταβολική οξέωση σχετίζεται με εκσεσημασμένη άνοδο στη συχνότητα και σοβαρότητα επιπλοκών σε όλα τα συστήματα. Επίσης, μελέτη σε πρόωρα 32-36 εβδομάδων έδειξε ότι η σοβαρή μεταβολική οξέωση σχετίζεται με αυξημένες σε συχνότητα και βαρύτητα επιπλοκές από όλα τα συστήματα (Low, 2001).

Οι Westgate et al. (1999) διεξήγαγαν μια προοπτική μελέτη με σκοπό να μελετήσουν το πώς σχετίζεται η μεταβολική οξέωση με ΥΙΕ σε τελειόμηνα νεογνά, πώς συνεισφέρει η υποξία στη διάρκεια της κύησης, οι μαιευτικές κακώσεις στη διάρκεια του τοκετού και τη σημασία της συνεχούς εμβρυϊκής

επιτήρησης. Το όριο του pH τέθηκε στο 7.09 και το Apgar Score στο 7. Συμπέραναν ότι ένα σημαντικό ποσοστό νεογνών με ΥΙΕ που παρουσίαζαν οξέωση κατά τη γέννηση είχαν είτε υποξία στη διάρκεια της κύησης (23%), είτε μαιευτικές κακώσεις κατά τη διάρκεια του τοκετού (23%).

Το όριο της μεταβολικής οξέωσης που σχετίζεται με μέτριες ή σοβαρές επιπλοκές στο νεογνό μελετήθηκε με κριτήριο το έλλειμμα βάσεως (BDecf) στο αίμα της ομφαλικής αρτηρίας κατά τη γέννηση. Το όριο αυτό καθορίστηκε στα 12 mmol/L. Στο γενικό πληθυσμό, 2% παρουσιάζουν έλλειμμα βάσεως $> 12 \text{ mmol/L}$, και 0.5% παρουσιάζουν έλλειμμα βάσεως $> 16 \text{ mmol/L}$. Ωστόσο, λόγω διαφορετικών εξατομικευμένων αντισταθμιστικών μηχανισμών στο κάθε έμβryo, μέτριες ή σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές παρουσιάζουν το 10% των εμβρύων με BDecf 12-16 mmol/L και 40% των εμβρύων με BDecf $> 16 \text{ mmol/L}$. Στον Πίνακα III εμφανίζεται η συσχέτιση του βαθμού της μεταβολικής οξέωσης με τις επιπλοκές σε διάφορα συστήματα (Low, 2001). Είναι γνωστό ότι η εμβρυϊκή νοσηρότητα που αφορά εγκεφαλική δυσλειτουργία και επιπλοκές από άλλα όργανα μετά από ενδομήτρια ασφυξία μπορεί να είναι αναστρέψιμη και οι κλινικές εκδηλώσεις παροδικές. Το βασικό ερώτημα είναι αν η βλάβη που εμφανίζεται αφορά μικρές ή μεγάλες κινητικές διαταραχές ή διαταραχές μάθησης αργότερα στη ζωή.

Τα νεογνά με ήπια εγκεφαλοπάθεια (που αποτελεί και την πλειοψηφία των περιπτώσεων ΥΙΕ: 17 στις 1000 γεννήσεις) συνήθως δεν παρουσιάζουν μείζονες κινητικές διαταραχές. Ωστόσο, η περαιτέρω παρακολούθηση είναι επιβεβλημένη και σ' αυτές τις περιπτώσεις. Αντιθέτως, προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα νεογνά που εκτίθενται σε μέτρια ή σοβαρή ασφυξία, υφίστανται εγκεφαλικές βλάβες με μεγάλα ή μικρά κινητικά προβλήματα.

Μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα δείχνουν ότι ο κίνδυνος για ανάπτυξη εγκεφαλικής βλάβης αυξάνεται με τη σοβαρότητα της ασφυξίας. Ωστόσο, η επίπτωσή της με ήπια ή σοβαρή ασφυξία δεν είναι επακριβώς γνωστή. Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που κάνουν τον καθορισμό αυτής της επίπτωσης δύσκολο.

Πίνακας III.

Όριο μεταβολικής οξέωσης και επιπλοκές από τα διάφορα συστήματα στο τελειόμηνο νεογνό (Low, 2001).

Νεογνικές επιπλοκές ήπιες/σοβαρές	BDecf 4-8 mmol/L n = 58	BDecf 8-12 mmol/L n = 58	BDecf 12-16 mmol/L n = 58	BDecf > 16 mmol/L n = 58
ΚΝΣ	2	0	5	24
Αναπνευστικό	0	3	9	8
Καρδιαγγειακό	0	1	1	18
Νεφροί	0	1	2	8

Νευρολογική εκτίμηση του εμβρύου

Οι Divo et al. (1985) συνέστησαν τον ηχοδονητικό ερεθισμό (Vibroacoustic stimulation - VAS) ως μέθοδο νευρολογικής εκτίμησης του εμβρύου. Όμως αυτή η μέθοδος παραβλέπει την πολυπλοκότητα του εμβρυϊκού νευρικού συστήματος και των προβλημάτων του. Δέκα χρόνια αργότερα ο Leader (1995) υποστήριξε ότι η εξοικείωση του εμβρύου στο VAS μπορεί να ανιχνεύσει νευρολογική δυσλειτουργία. Όμως η αντίδραση του εμβρύου (ειδικά του τελειομήνου) εξαρτάται από τη συμπεριφορολογική κατάστασή του, και μια αλλαγή συμπεριφοράς μπορεί να παρουσιαστεί σαν εξοικείωση, ενώ στην πραγματικότητα δεν είναι. Έτσι η μέθοδος του Leader είναι υπό αμφισβήτηση.

Όπως αναφέρουν οι Nijhuis et al. (1982), οι καταστάσεις συμπεριφοράς του εμβρύου που αναπτύσσονται φυσιολογικά μετά την 36η εβδομάδα αποτελούν δείκτη της νευρολογικής του ακεραιότητας. Καθυστέρηση αυτής της ανάπτυξης εμφανίζεται σε IUGR έμβρυα, σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και σε νεογνά μητέρων που κάνουν χρήση αλκοόλης. Ωστόσο, η καθυστέρηση αυτή δεν είναι ειδικός δείκτης της νευρολογικής κατάστασης του εμβρύου.

Μια άλλη προσέγγιση έγινε από τους Horimoto et al. (1993) που όρισαν 6 "πρότυπα συμπεριφοράς" στο έμβρυο για την εκτίμηση της προγεννητικής εγκεφαλικής βλάβης: 1) Κινήσεις των άκρων, 2) εναλλαγή περιόδων κινήσεων ματιών και μη, 3) πρότυπα ταχείας κινήσεως ματιών, 4) ταυτόχρονες κινήσεις στόματος με περιόδους ακινησίας ματιών, 5) αναπνευστικές κινήσεις και 6) ενεργές και "ήσυχες" φάσεις του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού.

Οι γενικές κινήσεις είναι τα πλέον πολύπλοκα πρότυπα αυθόρμητης δραστηριότητας του εμβρύου. Συμβαίνουν στο έμβρυο από την 9η εβδομάδα και είναι παρούσες στο πρόωρο και τελειόμηνο νεογνό μέχρι 20 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Εμφανίζονται συχνά και είναι εύκολα αναγνωρίσιμες και είναι ως εκ τούτου κατάλληλες για παρατήρηση και εκτίμηση. Η ποιοτική εκτίμηση των γενικών κινήσεων είναι περισσότερο σημαντική για την εκτίμηση του νευρικού συστήματος του εμβρύου και του νεογνού, απ' ό,τι τα προκλητά αντανακλαστικά. Όταν η ακεραιότητα του νευρικού συστήματος είναι επηρεασμένη, οι γενικές κινήσεις γίνονται μονότονες, χάνουν την πολυπλοκότητά τους και γίνονται συσπασμένες και συγχρονισμένες. Αυτά τα ευρήματα αναφέρονται σε διάφορες μελέτες, όπως σε έμβρυα υπολειπόμενης ανάπτυξης, σε πρόωρα με χρόνια πνευμονική νόσο, σε τελειόμηνα με ασφυξία κατά τη γέννηση και σε νεογνά με επανειλημμένα επεισόδια άπνοιας κατά τη διάρκεια του ύπνου. Καταστάσεις που σχετίζονται επίσης με νευρολογική δυσλειτουργία στο έμβρυο και αλλοί-

ωση των γενικών κινήσεων είναι η πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων και το ολιγάμνιο, η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I της μητέρας, η δισχιδής ράχη και η ισχιακή προβολή.

Η ισχιακή προβολή στο τέλος της κύησης μπορεί να έχει μακροχρόνια αποτελέσματα στην κινητικότητα των κάτω άκρων. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος της ακριβούς θέσης των ποδιών είναι σημαντικός, δεδομένου ότι ο μηχανικός αποκλεισμός των κινήσεων των ποδιών επηρεάζει τη νευρολογική ωρίμανση των αντανακλαστικών και αργότερα της κινητικότητάς τους (Krebs et al., 1999).

Η ποιοτική εκτίμηση των γενικών κινήσεων περιγράφηκε από τους Einspieler et al. (1997). Μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη σε 130 νεογνά που παρακολούθηθηκαν μέχρι 2 χρόνια μετά τον τοκετό έδειξε την επάρκεια της μεθόδου για την πρόληψη απώτερων νευρολογικών διαταραχών. Θεωρήθηκε άριστος δείκτης της εγκεφαλικής δυσλειτουργίας με υψηλή προγνωστική αξία.

Ο ρόλος της καρδιοτοκογραφίας (ΚΤΓ) στην πρόληψη της νεογνικής εγκεφαλοπάθειας

Όπως αναφέρθηκε, υπάρχουν αποδείξεις ότι ένα ποσοστό νευρολογικής βλάβης στο έμβρυο σχετίζεται με γεγονότα που λαμβάνουν χώρα πριν τον τοκετό και γειύεται ασφαλώς το ερώτημα αν είναι δυνατόν τέτοια βλάβη να αναγνωριστεί κατά τη διάρκεια του τοκετού. Δεν υπάρχει όμως προς το παρόν ειδικό καρδιοτοκογραφικό εύρημα που να προδικάζει επικείμενη νευρολογική διαταραχή. Η ΚΤΓ ανιχνεύει πολύ καλά την οξέωση, ωστόσο το υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων μειώνει τη θετική προγνωστική αξία της μεθόδου. Επίσης με την ευρεία εφαρμογή της ΚΤΓ μεθόδου τις τελευταίες δεκαετίες, έχει αυξηθεί το ποσοστό των καισαρικών τομών, χωρίς όμως να υπάρχει ουσιαστική αλλαγή στο περιγεννητικό αποτέλεσμα (Spencer et al., 1997).

Σε μια μελέτη των Spencer et al. (1997), μελετήθηκαν 91 περιπτώσεις ΥΙΕ εκ των οποίων 42 ήταν μετρίου ή σοβαρού βαθμού και συγκρίθηκαν με 89 περιπτώσεις ελέγχου. Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν σπασμοί, απουσία ή μεταβολή αντιδράσεων, ανώμαλος μυϊκός τόνος, διαταραχές της αναπνοής και διαταραχές στο θηλασμό. Όλες οι περιπτώσεις υποβλήθηκαν σε νευρολογική εκτίμηση μέχρι 7 ημέρες μετά τον τοκετό. Στο 90% των νεογνών με ΥΙΕ είχαν προηγηθεί αλλοιώσεις στο ΚΤΓ, έναντι 30% των νεογνών της ομάδας ελέγχου. Τα ΚΤΓ κριτήρια ήταν η βασική γραμμή, το εύρος και η συχνότητα της μεταβλητότητας, η παρουσία επιταχύνσεων καθώς και η παρουσία και το είδος των επιβραδύνσεων. Αναφορικά με τα κριτήρια της FIGO - Πίνακας IV, η μελέτη του ΚΤΓ κατά την

Πίνακας IV: Παθολογικά καρδιοτοκογραφικά ευρήματα στη διάρκεια του τοκετού (FIGO, 1987)

1. Οψιμες επιβραδύνσεις του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού (ΕΚΡ), ή
2. Ελάττωση του εύρους της διακύμανσης του ΕΚΡ (παλμό-προς-παλμό διακύμανση <5 παλμών/λεπτό για χρονικό διάστημα 20 λεπτών ή
3. Εντονες μεταβλητές επιβραδύνσεις, ή
4. Μέσης βαρύτητας ή έντονη βραδυκαρδία (<100 παλμοί/λεπτό για χρονικό διάστημα 3 λεπτών) ή ταχυκαρδία (βασικός ΕΚΡ > 160 παλμοί/λεπτό).

διάρκεια του τοκετού δείχνει ότι είναι πολύ πιθανό (σχεδόν διπλάσιο) να προηγείται εγκεφαλική βλάβη πριν από κάθε ανώμαλο ΚΤΓ.

Οι Pellantova et al. (2000) αναφέρουν σε αναδρομική μελέτη που διεξήγαγαν για την εκτίμηση της αξίας της ΚΤΓ ότι η μέθοδος αυτή δεν μπορεί να καταδείξει επακριβώς πότε υπάρχει υποξία ή όχι πριν τον τοκετό ή κατά τη διάρκειά του. Για περισσότερα αντικειμενικά αποτελέσματα πρέπει να προστεθούν άλλες μέθοδοι που να συμπληρώνουν την ΚΤΓ.

Άλλες μέθοδοι παρακολούθησης του εμβρύου

Η Doppler ταχυμετρία ροής στην κατιούσα μητριά αρτηρία (Ut DV) είναι καλός δείκτης των υποξαιμικών-ισχαιμικών βλαβών του πλακούντα και είναι ανεξάρτητος απ' την αρτηριακή πίεση της μητέρας (Ferrazzi et al., 1999; Kassanos et al., 2003).

Η λήψη εμβρυϊκού αίματος από την κεφαλή του εμβρύου (fetal blood sampling – FBS) για τον προσδιορισμό βιοχημικών δεικτών, όπως το pH, το έλλειμμα βάσεως, το γαλακτικό οξύ (Nordström et al., 1995; Nordström et al., 2000) και τα αέρια αίματος, είναι ένας αντικειμενικός δείκτης της εμβρυϊκής οξυγόνωσης και της μεταβολικής του κατάστασης, παρέχει όμως μόνο στιγμιαία δεδομένα (Σαλαμαλέκης, 2001).

Σε άλλες μελέτες αναφέρεται ο ρόλος άλλων παραμέτρων όπως η ερυθροποιητίνη στο αμνιακό υγρό, τα αυξημένα επίπεδα της οποίας αποτελούν δείκτη χρόνιας εμβρυϊκής υποξίας (Buescher et al., 1998).

Η εμβρυϊκή παλμική οξυμετρία (Fetal Pulse Oximetry – FPO) είναι μια νέα, μη επεμβατική μέθοδος με ευρεία χρήση στην αναισθησιολογία, στη νεογνολογία και στις μονάδες εντατικής νοσηλείας. Χρησιμοποιεί τις αρχές της φασματοφωτομετρίας και της πληθυσμογραφίας και βασίζεται στη συνεχή καταγραφή του κορεσμού του αρτηριακού αίματος του εμβρύου σε οξυγόνο (FSpO₂) κατά τη διάρκεια του τοκετού. Η μέθοδος αυτή, αν συνδυαστεί με την κλασική ΚΤΓ, αποτελεί μια επιπλέον πηγή πληροφοριών για την έγκαιρη ανίχνευση των εμβρύων που βρίσκονται σε κίνδυνο (Σαλαμαλέκης, 2001).

Ο συνδυασμός αυτός της κλασικής ΚΤΓ και της νεότερης εμβρυϊκής παλμικής οξυμετρίας, αποτελεί

την «υπολογιστική οξυκαρδιοτοκογραφία», η οποία είναι μια μέθοδος επιτήρησης του εμβρύου που ανιχνεύει την υποξία στη διάρκεια του τοκετού και συμβάλλει στη σωστή και έγκαιρη λήψη απόφασης για τον τρόπο αποπεράτωσής του, με σκοπό τη μείωση της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας, καθώς και των άσκοπων περιγεννητικών παρεμβάσεων. Ως παράμετροι της μελέτης χρησιμοποιούνται η μακροδιακύμανση του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού (ΕΚΡ) και ο κορεσμός του εμβρυϊκού αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (FSpO₂). Η μακροδιακύμανση του ΕΚΡ αναλύεται με τη χρήση κυματομορφών. Η καταγραφή του FSpO₂ αναλύεται στατιστικά και για την κατηγοριοποίηση των δεδομένων που προκύπτουν χρησιμοποιούνται αυτοοργανούμενα νευρωνικά δίκτυα. Διαπιστώθηκε ότι η μέθοδος μπορεί να ξεχωρίσει τα φυσιολογικά από τα οξεωτικά έμβρυα με ποσοστά ευαισθησίας 83.3% και ειδικότητας 97.6% και είναι πολλά υποσχόμενη όσον αφορά την έγκαιρη και αντικειμενική ανίχνευση των εμβρύων που βρίσκονται σε κίνδυνο στη διάρκεια του τοκετού (Salamalekis et al., 2002).

Συμπέρασμα

Παρά τη μείωση της επίπτωσής της τα τελευταία χρόνια, η ΥΙΕ εξακολουθεί να αποτελεί πρόβλημα στη μαιευτική κοινότητα. Οι εξελίξεις που αφορούν την έγκαιρη αναγνώριση της εμβρυϊκής ασφυξίας είναι συνεχείς και οι προσπάθειες για την εξεύρεση μιας αντικειμενικής και έγκαιρης μεθόδου που να ανιχνεύει με ακρίβεια την ασφυξία τόσο κατά τη διάρκεια του τοκετού αλλά πρώτιστα κατά τη διάρκεια της κύησης είναι εντατικές. Όμως παρόλα αυτά, οι ακριβείς μηχανισμοί που δημιουργούν την εγκεφαλική βλάβη που οφείλεται στην εμβρυϊκή ασφυξία παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Αυτό που πρέπει να γίνει είναι να δημιουργηθούν προσεγγίσεις που να συγχωνεύουν τη μαιευτική με την αναπτυξιακή νευροβιολογία, τη νεογνολογία και την αναπτυξιακή νευρολογία. Έτσι, θα δημιουργηθούν κατευθύνσεις σε όλα τα επίπεδα για την πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της ΥΙΕ.

Fetal asphyxia

Elias Hintipas, Charalampos Chrelias, Emmanouil Salamalekis

3rd Department of Obstetrics and Gynecology
General University Hospital "ATTIKON", Athens, Greece

Correspondence : E.E.Salamakis, 30,Roumelis str.,15233
Athens, Greece, Tel./Fax: 210-6826447
E-mail: deptobgyn@attikonhospital.gr

Summary

The ischemic-hypoxic encephalopathy is still a major concern in the Obstetric practice. Since the 19th century, the role of the perinatal fetal asphyxia as cause of brain damage is thoroughly discussed. The laboratory studies mostly during the 20th century have set the standards for the understanding of this correlation, while the clinical trials determined the relation of the results between the lab animals and the human fetus. The prevention of the ischemic-hypoxic encephalopathy is too important. Many clinical trials have been performed in order to evaluate the prognostic value of the methods used for the early diagnosis of perinatal fetal asphyxia, such as the classical cardiotocography, the fetal blood sampling, the Doppler velocimetry, the fetal pulse oximetry, or the combination of them. Nevertheless, there is still no ideal method for the early objective diagnosis of the perinatal asphyxia, because there are no specific findings indicating neurological damage in the fetus.

Key words: fetal asphyxia, ischemic-hypoxic encephalopathy, fetal surveillance

Βιβλιογραφία

- Aguan, K., Murotsuki, J., Gagnon, R. et al. (1998) Effect of chronic hypoxemia on the regulation of nitric-oxide synthetase in the fetal sheep brain. *Brain Res. Dev.* 111, 271-277.
- Buescher, U., Hertwig, K., Wolf, C. et al. (1998) Erythropoietin in amniotic fluid as a marker of chronic fetal hypoxia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 60, 257-263.
- Divon, M.Y., Platt, L., Cantrell, C.J. et al. (1985) Evoked fetal startle response: a possible intrauterine neurological examination. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 153, 454-456.
- Einspieler, C., Prechtl, H.F.R., Ferrari, F. et al. (1997) The qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants-review of the methodology. *Early Hum. Dev.* 50, 47-60.
- Ferrazzi, E., Bulfamante, G., Mezzopane, R. et al. (1999) Uterine Doppler velocimetry and placental hypoxic-ischemic lesion in pregnancies with fetal intrauterine growth restriction. *Placenta*, 20, 389-394.
- FIGO News. (1987) Guidelines for the use of fetal monitoring. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 25, 159-167.
- Horimoto, N., Koyanagi, T. and Maeda, H. (1993) Can brain impairment be detected by in utero behavioural patterns? *Arch. Dis. Child.* 69, 3-8.
- Hossman, K.A. (1994) Glutamate-mediated injury in focal cerebral ischemia: The excitotoxin hypothesis revised. *Brain Pathol.* 4, 23-36.
- Kassanos, D., Siristatidis, C., Vitoratos, N. et al. (2003) The clinical significance of Doppler findings in fetal middle cerebral artery during labor. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 109, 45-50.
- Krebs, L., Topp, M. and Langhoff-Roos, J. (1999) The relation of breech presentation at term to cerebral palsy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 106, 943-947.
- Leader, L.R. (1995) Studies in fetal behaviour. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 102, 595-597.
- Li, Y.B., Kaur, C. and Ling, E.A. (1998) Neuronal degeneration and microglial reaction in the fetal and postnatal rat brain after transient maternal hypoxia. *Neurosci. Res.* 32, 137-148.
- Longo, L.D. and Packianathan, S. (1997) Hypoxia-ischaemia and the developing brain: hypotheses regarding the pathophysiology of fetal-neonatal brain damage. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 104, 652-662.
- Low, J.A. (2001) Fetal asphyxia and brain damage. *Fetal Maternal Med. Rev.* 12, 139-158.
- Maulik, D., Zanelli, S., Numagami, Y. et al. (1999) Oxygen free radical generation during in-utero hypoxia in the guinea pig brain: the effects of maturity and of magnesium sulfate administration. *Brain Res.* 817, 117-122.
- Myers, R.E., Beard, R. and Adamsons, K. (1969) Brain swelling in the newborn rhesus monkey following prolonged partial asphyxia. *Neurology*, 19, 1012-1018.
- Nijhuis, J.G., Prechtl, H.F.R., Martin, Jr. C.B. et al. (1982) Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev.* 6, 177-195.
- Nordström, L. and Arulkumaran, S. (1998) Intrapartum fetal hypoxia and biochemical markers: a review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 53, 645-657.
- Nordström, L., Chua, S., Persson, B. et al. (2000) Intrapartum tocolysis has no effect on fetal lactate concentration. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 89, 165-168.
- Nordström, L., Ingemarsson, I., Kublickas, M. et al. (1995) Scalp blood lactate: a new test strip method for monitoring fetal wellbeing in labour. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 102, 894-899.
- Paschen, W. (1989) Molecular mechanisms of selective vulnerability of the brain to ischaemia. *Circ. Metal Cerveau*, 6, 115-139.
- Paul, R.H., Vonekura, M.L., Cantrell, C.J. et al. (1986) Fetal injury prior to labor: does it happen? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 154, 1187-1193.
- Pellantova, S., Roztocil, A. and Miklica, J. (2000) Validity of cardiotocography in acute fetal hypoxia-neonatal

- status after cesarean section. *Ceska Gynekol.* 65, 34-38.
- Salamalekis, E., Thomopoulos, P., Giannaris, D. et al. (2002) Computerised intrapartum diagnosis of fetal hypoxia based on fetal heart rate monitoring and fetal pulse oximetry recordings utilising wavelet analysis and neural networks. *BJOG.* 109, 1137-1142.
- Σαλαμαλέκης Ε. (2001) Ειδικά θέματα εμβρυομητρικής ιατρικής. Εκδότης Ε. Σαλαμαλέκης, Αθήνα, σελ. 49-65.
- Smith, J., Wells, L. and Dodd K. (2000) The continuing fall in incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 107, 461-466.
- Spencer, A.D., Badawi, N., Burton, P. et al. (1997) The intrapartum CTG prior to neonatal encephalopathy at term: a case-control study. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 104, 25-28.
- Westgate, J.A., Gunn, A.J and Gunn, T.R. (1999) Antecedents of neonatal encephalopathy with fetal acidemia at term. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 106, 774-782.
- Windle, W.F. (1969) Brain damage by asphyxia at birth. *Sci. Am.* 221, 76-84.
- Zhang, L., Xiao, D. and Bouslough, D.B. (1998) Long-term high-altitude hypoxia increases plasma nitrate levels in pregnant ewes and their fetuses. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 179, 1594-1598.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 20/04/2004, ΕΓΙΝΕ ΔΕΚΤΗ 15/05/2004