

Hemodinamikai instabilitás asphyxiás újszülöttekben: előfordulás, pathomechanizmus, kezelési lehetőségek

Doktori értekezés

Dr. Kovács Kata

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:	Dr. Jermendy Ágnes PhD, egyetemi adjunktus
Hivatalos bírálók:	Dr. Görbe Éva PhD, habilitált egyetemi docens Dr. Kis Éva PhD, szakorvos
Szigorlati bizottság elnöke:	Dr. Paulin Ferenc, az MTA doktora, professor emeritus
Szigorlati bizottság tagjai:	Dr. Harmath Ágnes, PhD, egyetemi adjunktus Dr. Dénes Mónika, PhD, szakorvos

Budapest
2019

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	4
1. Bevezetés.....	6
1.1. Perinatális asphyxia	7
1.1.1. A perinatális asphyxia manifesztációja	8
1.1.2. A perinatális asphyxia idegrendszeri szövődményei.....	9
1.1.2.1. Pathomechanizmus.....	10
1.1.2.2. Az idegrendszeri monitorozás lehetőségei.....	12
1.1.2.3. Hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetel.....	15
1.1.3. A perinatális asphyxia következtében kialakuló sokszervi károsodás	16
1.2. Terápiás hypothermia	17
1.3. Hemodinamikai változások asphyxiás újszülöttekben.....	20
1.3.1. Az asphyxia cardiovascularis hatásai	21
1.3.2. A hypothermiás kezelés cardiovascularis hatásai.....	22
1.3.3. A hemodinamikai instabilitás klinikai ellátása.....	23
1.3.3.1. Funkcionális szívuultrahangos mérések.....	24
1.3.3.2. Kezelési lehetőségek	25
1.4. Relatív mellékvesekéreg-elégtelenség.....	28
1.4.1. A mellékvese működése	28
1.4.2. A relatív mellékvesekéreg-elégtelenség kialakulása	29
1.4.3. Hydrocortison szupplementáció	31
2. Célkitűzés	34
2.1. A Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján hypothermiás kezelésben részesült asphyxiás újszülöttek klinikai jellegzetességeinek leírása, a sokszervi károsodás és a hemodinamikai instabilitás előfordulásának vizsgálata.....	34
2.2. A relatív mellékvesekéreg-elégtelenség és a hydrocortison szupplementáció alkalmazásának retrospektív vizsgálata hypotensiós, asphyxiás újszülöttek körében	34
2.3. Az alacsony dózisú hydrocortison szupplementáció hatékonyságának prospektív, kettősvak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálata a hypotensiós, asphyxiás újszülöttekben a hypothermiás kezelés ideje alatt	35
3. Módszerek	36
3.1. Asphyxiás újszülöttek klinikai ellátása, képalkotó vizsgálata, utánkövetése .	36
3.2. Asphyxia-regiszter: retrospektív és prospektív adatgyűjtés	38
3.3. Betegpopulációk	39

3.3.1.	A sokszervi károsodás és a hemodinamikai instabilitás előfordulása a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján hypothermiás kezelésben részesített asphyxiás újszülöttek körében.	39
3.3.2.	A relatív mellékvesekéreg-elégtelenség és az alacsony szérum kortizolszintek előfordulása az első élethéten a keringési instabilitásban szenvedő asphyxiás újszülöttek körében.	39
3.3.3.	Az alacsony dózisú hydrocortison szupplementáció hatékonyságának prospektív, kettősvak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálata a hypotensiós, asphyxiás újszülöttekben a hypothermiás kezelés ideje alatt.	40
3.3.3.1.	Az alacsony vérnyomás kezelése a hűtés ideje alatt	41
3.3.3.2.	„Study gyógyszer” előkészítése	42
3.3.3.3.	Adatgyűjtés.....	43
3.4.	Statisztikai elemzés.....	43
4.	Eredmények.....	45
4.1.	A sokszervi károsodás és a hemodinamikai instabilitás előfordulása a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján hypothermiás kezelésben részesített asphyxiás újszülöttek körében	45
4.2.	A relatív mellékvesekéreg-elégtelenség és az alacsony szérum kortizolszintek előfordulása az első élethéten a keringési instabilitásban szenvedő asphyxiás újszülöttek körében.....	50
4.3.	Az alacsony dózisú hydrocortison szupplementáció hatékonyságának prospektív, kettősvak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálata a hypotensiós, asphyxiás újszülöttekben a hypothermiás kezelés ideje alatt	56
5.	Megbeszélés.....	68
5.1.	A sokszervi károsodás előfordulása asphyxiás újszülöttekben.....	69
5.2.	Szérum kortizolszintek egészséges, kritikus állapotú és asphyxiás újszülöttekben	72
5.3.	A relatív mellékvesekéreg-elégtelenség kialakulása	73
5.4.	A hydrocortison szupplementáció alkalmazása és hatásai.....	75
6.	Következtetések.....	77
7.	Összefoglalás	79
8.	Summary.....	80
9.	Irodalomjegyzék	81
10.	Saját publikációk jegyzéke	96
10.1.	A doktori értekezés témájához kapcsolódó közlemények.....	96
10.2.	A doktori értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények.....	96
11.	Köszönetnyilvánítás	98

Rövidítések jegyzéke

ACTH: adrenocorticotrop hormon

ADH: antidiuretikus hormon

aEEG: amplitúdó integrált elektroencephalogram

ANP: atriális nátriuretikus peptid

ATP: adenzin-trifoszfát

BiPAP: kétfázisú pozitív nyomású légzéstámogatás (bilevel positive airway pressure)

BP: vérnyomás (blood pressure)

BS: burst suppression

CNV: folyamatos normál feszültség (continuous normal voltage)

CO: perctérfogat (cardiac output)

CPAP: folyamatos pozitív légúti nyomás (continuous positive airway pressure)

CRH: corticotropin releasing hormon

DBP: diasztolés vérnyomás

DHEA: dehidroepiandroszteron

DIC: disszeminált intravascularis coagulatio

DNV: nem folyamatos normál feszültség (discontinuous normal voltage)

EEG: elektroencephalogram

eNOS: endotheliális nitrogén-monoxid szintáz

FiO₂: belélegzett oxigén arány

FT: izoelektromos EEG (flat trace)

GLS: globális longitudinális strain

HCS: hydrocortison szupplementáció

HFNC: nagy áramlású orreszköz („nagyszellő”) (high flow nasal cannula)

HFO: nagy frekvenciás oszcilláció (high frequency oscillation)

HIE: hypoxiás-ischaemiás encephalopathia

IQR: interkvartilis tartomány

LV: alacsony feszültség (low voltage)

MDI: mentális fejlettségi index

MOF: sokszervi elégtelenség (multiorgan failure)

MR: mágneses rezonancia

n: esetszám

NICHHD: National Institute of Child Health and Human Development, USA

NMDA: N-metil-D-aszpartát

NNT: number needed to treat

NO: nitrogén-monoxid

NOS: nitrogén-monoxid szintáz

NTP/EEP: trinucleotid foszfát/cserélhető foszfát tartalék

PaCO₂: parciális szén-dioxid nyomás

PaO₂: parciális oxigén nyomás

PDI: pszichomotoros fejlettségi index

PIC: perinatális intenzív centrum

RDS: respirációs distressz-szindróma

SBP: szisztolés vérnyomás

SD: standard deviáció

SIADH: inadekvát antidiuretikus hormon szekréciós szindróma

SIMV: szinkronizált intermittáló lélegeztetés (synchronised intermittent mandatory ventilation)

SIPPV: szinkronizált intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés (synchronised intermittent positive pressure ventilation)

SNAP-II: Score for Neonatal Acute Physiology, második kiadás

SVC: vena cava superior

TDI: szövetti doppler ultrahang (tissue doppler imaging)

TOBY: Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy klinikai vizsgálat

VIS: vasoactive-inotropic score

1. Bevezetés

A perinatalis asphyxia és a következményesen kialakuló hypoxiás-ischaemiás encephalopathia (HIE) előfordulása 1,5/1000 élveszülés (2). A súlyos állapot világszerte évente 0,7 millió újszülött halálának okozója (1). A középsúlyos-súlyos HIE esetek közül az újszülöttek 10%-a meghal, a túlélők között 10%-ban cerebrális paresis tünetei alakulnak ki és a gyermekek további 40%-a különböző súlyosságú pszichomotoros és mentális fogyatékoságban szenved (3). A HIE leghatékonyabb és világszerte elfogadott terápiája az enyhe, 33-34°C-os teljestest-hypothermia, amelyet a középsúlyos-súlyos HIE diagnosztikus kritériumainak fennállása esetén, a megszületést követően 6 órán belül elkezdve 72 órán keresztül tartanak fent, rutinszerűen a 36. gesztációs hetet betöltött újszülötteknél (4). Három nagy nemzetközi vizsgálat (Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy (TOBY), CoolCap, National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)) metaanalízise bizonyította, hogy a hypothermia szignifikánsan növeli az egészségkárosodás nélkül túlélő gyermekek számát (5). A terápiás hypothermia alkalmazásának köszönhetően 8 HIE-ban szenvedő, lehűtött újszülött közül 1 esetben elmondható, hogy a kimenetel javul (number needed to treat, NNT=8) (5). Oki terápiára alkalmas egyéb neuroprotektív ágensek kutatása napjainkban világszerte zajlik, amelyek egyedül vagy hypothermiával kombinálva mérsékelhetik az idegrendszeri károsodás mértékét, és növelhetik az egészségkárosodás nélkül túlélő gyermekek számát. Emellett az asphyxiát átélt kritikus állapotú újszülöttek szupportív terápiájának optimalizálása is a kutatások előterében áll (3). A hatékony idegrendszeri védelem elérése céljából kiemelten fontos a hypothermia ideje alatti keringésszabályozás fenntartása, a megfelelő agyi perfúzió biztosítására.

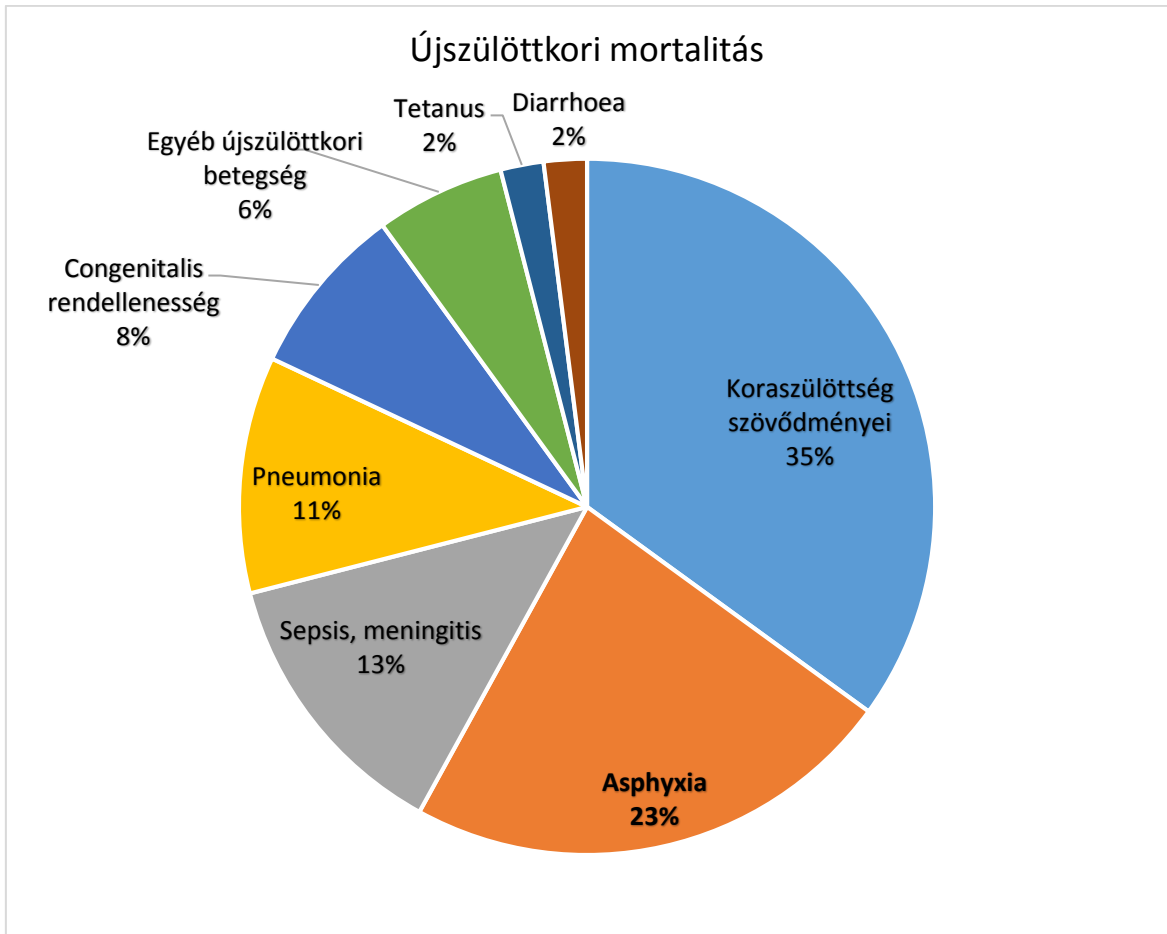
A hypoxiás inzultus a központi idegrendszer mellett több szervet és szervrendszert is érinthet, és a sokszervi károsodás tünetei gyakran fordulnak elő az encephalopathia jelei mellett (6-9). Az ischaemiás myocardium és a terápiás hypothermia együttesen csökkent kamrafunkciót, alacsony perctérfogatot és alacsony szisztémás vérnyomást eredményezhet, amelynek háttérében komplex pathophysiologiai mechanizmusok állnak (10). PhD munkám során a hypothermiás kezelés alatti keringési instabilitás előfordulását, az alacsony vérnyomás kialakulásának háttérében álló relatív mellékvesekéreg-elégtelenséget és az alacsony vérnyomás kezelésére használt

hydrocortison szupplementáció hatékonyságát vizsgáltam retrospektív és prospektív klinikai kutatásokban.

1.1. Perinatális asphyxia

A hypoxia, hypercapnia és acidózis együttes előfordulása asphyxiás károsodáshoz vezethet újszülöttkorban, melynek kialakulásában intrauterin, intrapartum és peripartum események egyaránt szerepet játszhatnak. A megelőzésben nagy szerepe van a magzati veszélyállapot korai felismerésének és a gyors szülészeti beavatkozásnak, ugyanakkor teljes körű prevenciót eddig sehol a világon nem sikerült elérni. Ennek oka, hogy az asphyxia kialakulása kiszámíthatatlan és a jelenleg rendelkezésre álló eszközökkel és algoritmusokkal nehezen jelezhető előre. A cardiotocographia a magzati szívfrekvencia változásainak monitorozására alkalmas non-invazív módszer, azonban alacsony specificitású és pozitív prediktív értéke a HIE előre jelzésére csupán 2,6% (11). Születést követően az újszülöttek alapos vizsgálatával (neurológiai tünetek, vérgázadatok) a HIE diagnózisának gyors megállapítása lehetőséget ad a mérsékelt, teljes testre kiterjedő hypothermiás kezelés, mint az egyetlen bizonyítottan hatékony terápia mihamarabbi megkezdéséhez, melynek célja a mortalitás csökkentése és a neuroprotekciónak (12).

A terápiás hypothermia elterjedésének és a klinikai ellátás folyamatos javulásának köszönhetően az asphyxiás újszülöttek kimeneti esélyei a korábbi évekhez képest javulást mutatnak (13, 1). Jelenleg a hypoxiás károsodás a harmadik helyen szerepel a neonatális mortalitás okai között (1. koraszülöttség szövődményei, 2. fertőzések, 3. asphyxia) (1. ábra). Évente több mint 700.000 újszülött halálát okozza születés körüli komplikáció, amely a 28 napon belüli halálozás 23%-át teszi ki (1).



1. ábra: Az újszülöttkori mortalitás okai (2010-ben). (Forrás: Liu L, et al., Lancet 2012 (1), módosítva)

1.1.1. A perinatalis asphyxia manifesztációja

A sikeres korai ellátás ellenére az átélt asphyxiás inzultus sokszervi károsodást okozhat. A központi idegrendszeri tünetek mellett kialakulhat akut tubularis necrosis, hepatopathia, cardiomyopathia és keringési elégtelenség, perzisztáló pulmonalis hypertonia és gastrointestinalis perforáció (1. táblázat). A szervi érintettség jelenlétére a klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések utalhatnak: a kreatinin, karbamid, húgysav, transzaminázok és kreatinkináz jelentős átmeneti növekedése mellett ioneltérések (hyperkalaemia, hypocalcaemia) is előfordulhatnak, illetve gyakori a gyulladásos paraméterek emelkedése is, igazolható fertőzés jelenléte nélkül. Az asphyxiát átélt újszülöttek súlyos állapotban jönnek a világra, általában alacsony Apgar-értékkel, gyenge sírési hanggal, de előfordulhat a spontán légzés hiánya is súlyos encephalopathia esetén. A születést követő órákra a tudatzavar jellemző, a spontán mozgások csökkennek,

tónuselozslási zavar alakulhat ki (fokozott vagy csökkent izomtónus), hiányzó vagy gyengébb ősi reflexekkel, szopási nehézséggel. Az első 24 órában agyödéma alakulhat ki, ekkor gyakrabban fordulnak elő klinikailag vagy elektroencephalographiás (EEG) vizsgálattal igazolható görcsök. Az első 3–5 életnapot követően a sokszervi érintettség a túlélő betegekben rendszerint szövődménymentesen gyógyul, azonban a neurológiai tünetek az esetek felében fennmaradnak (14-17).

1. táblázat: Az asphyxia hatása az egyes szervekre (18)

Szervrendszer	Hatás
Idegrendszer	hypoxiás-ischaemiás encephalopathia
Cardiovascularis	myocardialis ischaemia, romló szívizom-kontraktilitás, szívelégtelenség, hypotensio
Pulmonalis	pulmonalis hypertensio, tüdővérzés, RDS
Renalis	akut vesekárosodás, akut tubularis necrosis
Mellékvese	mellékvesevérzés
Gastrointestinalis	bélvérzés, necrosis, nyálkahártyafekély, perforáció
Hematologia	thrombocytopaenia, anaemia, DIC
Máj	icterus, coagulopathia, akut májenzim-emelkedés
Metabolikus	hypoglycaemia, hypocalcaemia, hyponatraemia, SIADH

Rövidítések: DIC, disszeminált intravasculáris coagulatio; RDS, respirációs distressz-szindróma; SIADH, inadekvát antidiuretikus hormon szekréciós szindróma.

1.1.2. A perinatalis asphyxia idegrendszeri szövődményei

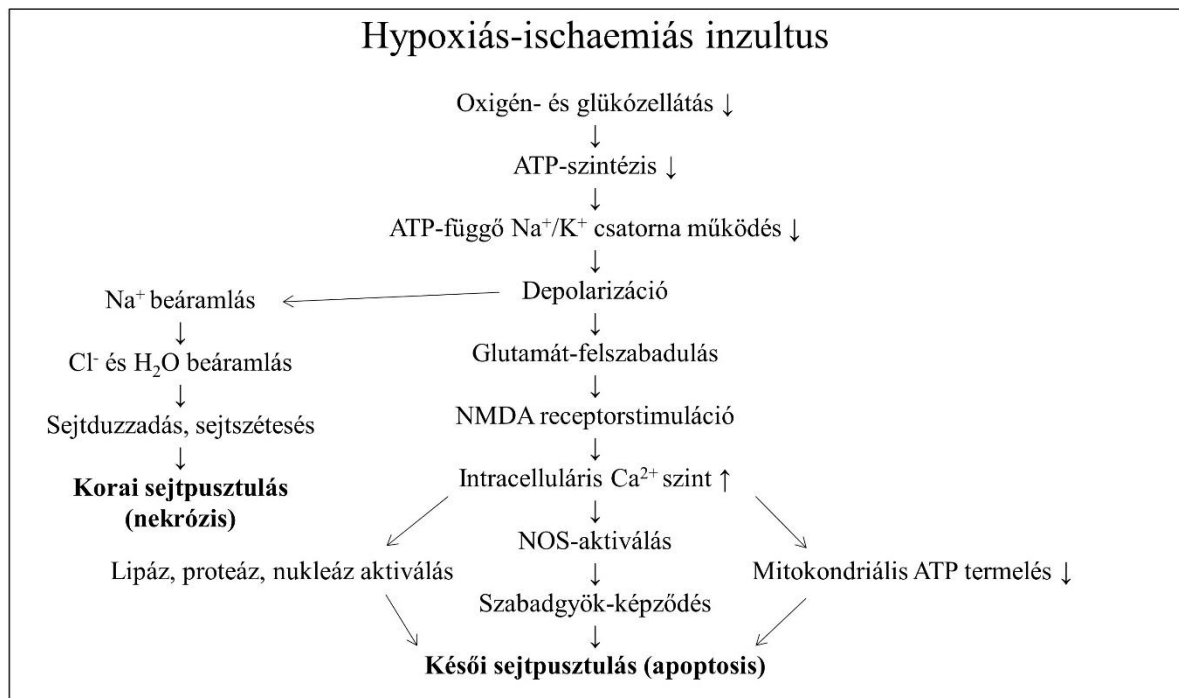
Az oxigénhiányos inzultus központi idegrendszeri manifesztációja a HIE (1. táblázat), a neonatális encephalopathiák közé tartozik. A Sarnat-féle beosztás szerint klinikailag enyhe, közép súlyos és súlyos formáját különböztetjük meg (19), de a legújabb publikációkban már gyakran a Thompson-féle pontrendszert használják a neurológiai kimenetel súlyosságának megítélésére (2. táblázat) (20).

2. táblázat: Thompson pontrendszer a neurológiai kimenetel súlyosságának megállapítására HIE-ban (20): enyhe HIE a 0-11 pont közötti, középsúlyos a 12-14 pont közötti és súlyos prognózisnak felel meg a 15 vagy afeletti pontérték

Pont	0	1	2	3
Tónus	Normál	Hyperton	Hypoton	Flaccid
Tudatállapot	Normál	Éber/túl élénk	Letargikus	Kómás
Görcs	Nincs	≤2/nap	≥3/nap	
Testtartás	Normál	Öklét rázza, biciklizés	Flexiós tónusfokozódás	Extenziós tónusfokozódás
Moro-reflex	Normál	Gyenge/részleges	Hiányzó	
Fogó-reflex	Normál	Gyenge	Hiányzó	
Szopó-reflex	Normál	Gyenge	Hiányzó ± csámcog	
Légzés	Normál	Hyperventilláció	Apnoe	Invazív légzéstartogatás
Kutacs	Nívóban	Kitöltött, nem feszül	Feszül	

1.1.2.1. Pathomechanizmus

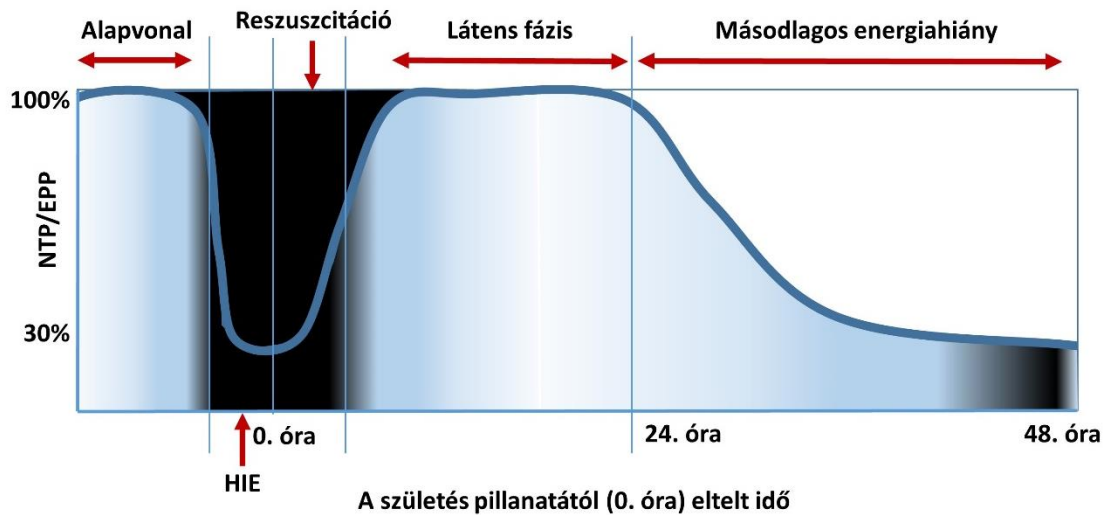
A neurológiai tünetek kialakulásában az agyi vérátáramlás hirtelen lecsökkenésének, valamint a primer inzultust követő reperfüzió során az energiatermelő folyamatok károsodásának van kitüntetett szerepe. Az elsődleges energiahány maga az oxigénhiányos inzultus (oxigén- és glükózdepláció), melyre jellemző, hogy a magas energiájú foszfátvegyületek (adenozin-trifoszfát, ATP) szintje hirtelen lecsökken. A sejtmembrán depolarizációját glutamát-felszabadulás követi a neuronokból (glutamát-excitotoxicitás jelensége), majd az N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor stimulációja miatt megemelkedik az intracelluláris kalciumszint. A következményes szabadgyök képződés kulcsfontosságú eleme annak a kaszkád sorozatnak, ami végül a sejtek pusztulásához vezet (2. ábra) (21). Az újszülöttek agya különösen érzékeny az oxidatív stresszre, az antioxidánsok alacsony koncentrációja és a fokozott oxigénigény miatt (22).



2. ábra: A hypoxiás-ischaemiás inzultus pathomechanizmusa (Forrás: Lai MC, Yang SN, J Biomed Biotechnol 2011 (23), módosítva)

Rövidítések: ↑, nő; ↓, csökken; ATP, adenzin-trifoszfát; NMDA, N-metil-D-aszpartát; NOS, nitrogén-monoxid szintáz.

Az elsődleges energiahiányt követően helyreáll az agyi keringés (reperfúzió), majd ezt egy látens, pszeudonormális szakasz követi, amikor az agyi energiatermelő folyamatok látszólag jól működnek, annak ellenére, hogy másodlagos gyulladási folyamatok és a sejtek apoptózisa már megkezdődtek. Beavatkozás nélkül a látens fázis másodlagos energiaválsághoz vezethet, amely a neuronok irreverzibilis károsodásával jár együtt (3. ábra) (3). Elméleti megfontolások és experimentális vizsgálatok eredményei alapján a látens fázis ideje alatt megkezdett hypothermiás kezelés alkalmas az idegsejtpusztulás mérséklésére (24).



3. ábra: Az oxigénhiányos károsodás következtében kialakuló elsődleges és másodlagos energiahiány (Forrás: O'Brien, F.E., et al.; Pediatrics 2006 (24), módosítva)
NTP/EEP hányados, az agyi energiaszintet jellemző paraméter. Rövidítések: NTP, trinucleotid foszfát; EEP, cserélhető foszfát tartalék (anorganikus foszfát + foszfokreatin).

1.1.2.2. Az idegrendszeri monitorozás lehetőségei

Koponya-ultrahangvizsgálatok: Az ultrahangos szűrés a klinikai ellátási protokoll részét képezi asphyxiás inzultust követően az újszülöttek ellátásában, azonban az esetek közel felében nem mutat ki kóros eltérést (25). Az első élethéten a gyakori agyödéma miatt diffúzan fokozott echodenzitás figyelhető meg, ami nehezíti az agyi képletek elkülönítését. Az ödéma jelenléte és kiterjedése azonban nem utal a hosszútávú prognózisra. További hypoxiás károsodásra utalhat a bazális ganglionok területén, valamint a periventrikuláris régióban látható echodenzitás-fokozódás. Később cysticus elváltozások jelenhetnek meg az érintett területeken, hosszútávon pedig corticalis atrophia és agykamratágulat is kialakulhat (26). A rutin koponya-ultrahangvizsgálat a nagyobb koponyaűri vérzések azonosítására is alkalmas, ami gyakran jár együtt HIE-val (27). Kialakulásában szerepet játszhat a károsodott autoreguláció miatt az ingadozó agyi vérkeringés (16).

Az agyi vérátáramlás monitorozására a Doppler elven alapuló ultrahangos módszer alkalmas, amellyel a főbb artériákban (a. cerebri anterior és a. cerebri media) áramló vér sebessége határozható meg. HIE-ban vasodilatatio alakul ki a károsodott területeken a metabolikus acidózis miatt, amelynek következtében fokozott agyi vérátáramlás mérhető. A megnövekedett vérellátás azonban nem jelent fokozott szöveti oxigenizációt, mivel a

szövetek oxigénfelvétele nem nő. Ezt a jelenséget „luxusperfúziónak” nevezzük. A súlyosabb HIE-s esetekben kifejezettebb áramlásnövekedést írtak le nemzetközi tanulmányok (28-30).

Mágneses rezonancia (MR) vizsgálatok: Az utóbbi időben a koponya-MR-vizsgálat vált az elsőszámú képalkotó módszerévé a HIE-ban szenvedő újszülöttek idegrendszeri károsodásának. A HIE-ra jellemző agyi morfológiai eltéréseket lokalizáció alapján döntően kéregnecrosissal, illetve dominánsan a bazális ganglionok érintettségével járó típusokra lehet elkülöníteni. Fontos a képalkotó vizsgálatok mihamarabbi elvégzése, ugyanis korai koponya-MR segítségével kimutatható az oxigénhiányos inzultus kialakulásának ideje (antepartum vagy intrapartum), az esetlegesen társuló koponyaúri vérzések jelenléte, illetve a HIE súlyossága is (31, 32). Az eltérések szoros korrelációt mutatnak a kóros neurológiai tünetekkel, valamint a hosszú távú kedvezőtlen kimenetellel. A bazális ganglionok és a capsula interna hátsó szarvának érintettsége rossz prognózisra utal (26). A különböző MR-vizsgálati lehetőségek közül a hypoxiás károsodás idejének becslésére a diffúzió gátlás módszere alkalmas.

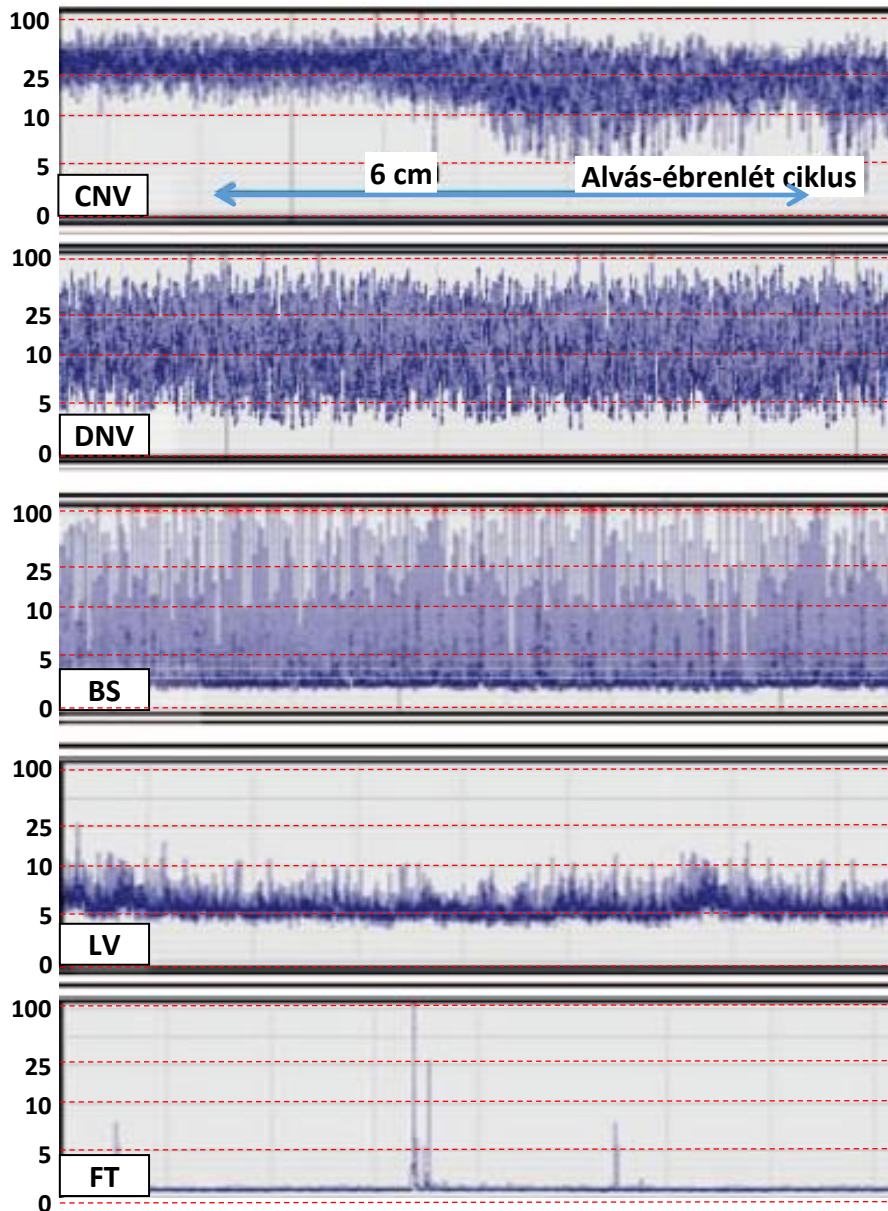
Az MR spektroszkópia módszere az agyi metabolit szintek alapján méri fel az agy állapotát, és már közvetlenül az inzultus után jelzi a hypoxiás károsodást (17). Az agyban fiziológiás esetben jelenlévő kémiai anyagok (kolin, kreatin, N-acetil aszpartát) mellett az anaerob metabolizmus eredményeként emelkedett laktátszint is kimutatható (31). A különböző metabolitszintek abszolút értékével, illetve a metabolit-arányok kiszámításával lehetőség van korai prognózisbecslésre (33-35).

Elektroencephalographia: Az EEG az idegsejtek elektromos aktivitásának regisztrálására szolgáló módszer, amely az elektromos változásokat valós időben ábrázolja. Az EEG segítségével az agyi háttéraktivitás és az előforduló görcstevékenység egyértelmű klinikai tünetek nélkül is kimutatható.

Az amplitúdó integrált EEG (aEEG) az EEG jelből a 2 Hz alatti és a 15 Hz feletti frekvenciákat kiszűri, majd időbeli tömörítéssel ábrázolja a minimum és maximum csúcstól-csúcsig tartó variabilitást. Az ábrázolt sáv szélessége határozza meg az EEG jel variabilitását. Érett, egészséges újszülöttekben az aEEG sáv 10 és 40 μ V között helyezkedik el és az alvás-ébrenléti ciklus is megfigyelhető (36). A klinikai gyakorlatban

az aEEG már rutin diagnosztikai módszernek számít, amelynek köszönhetően non-invazív módon és folyamatosan ellenőrizhető az agyi háttéraktivitás (37). Az időben tömörített, redukált (6 cm/óra) jelből az alsó és felső sáv határa alapján a háttéraktivitás egyszerűen meghatározható. Normálisnak tekintjük, ha a sáv alsó értéke az $5\mu\text{V}$ -ot, felső értéke pedig a $10\mu\text{V}$ -ot meghaladja (folyamatos normál feszültség (CNV)). Az ettől való bármilyen eltérés kórosnak számít (4. ábra). A nem folyamatos normál feszültség (DNV) és a burst suppression (BS) háttéraktivitás mérsékelten súlyos, míg a jelentősen beszűkült aktivitásra utaló alacsony feszültség (low voltage, LV) és izoelektromos EEG (flat trace, FT) súlyos encephalopathiára utal. Az amplitúdó integrált EEG jellel párhuzamosan nyert eredeti EEG jelet is minden esetben elemezni kell, hogy a zajtevékenységet kizárhassuk (17). A mintázatot a gépi lélegeztetés, az aktuális testhőmérséklet, valamint bizonyos gyógyszerek - főként szedato-analgeticumok, anticonvulsivumok - is befolyásolhatják.

Kimutatták, hogy a hypoxiás inzultust követően a harmadik és hatodik életóra között rögzített pathológiás aEEG jel jól korrelál a késői kedvezőtlen kimenetellel (38). 50% az esély a károsodás nélküli túlélésre, ha az EEG mintázat az első 24 órában rendeződik (39). Munkacsoportunk egy korábbi vizsgálatban kimutatta, hogy a központi idegrendszerre ható gyógyszerek alkalmazása nem befolyásolja az aEEG normalizálódásának idejét, és, hogy a 48 életórán túli háttéraktivitás jól használható a kimenetel predikciójára. Az alvás-ébrenléti ciklus megjelenése a hűtés ideje alatt kedvező kimenetelre utal (40).



4. ábra: Az aEEG mintázatok klasszifikációja (Forrás: Thoresen M, et al., Pediatrics 2010 (37))

Rövidítések: CNV (continuous normal voltage), folyamatos normál feszültség; DNV (discontinuous normal voltage), nem folyamatos normál feszültség; BS, burst suppression; LV (low voltage), alacsony feszültség; FT (flat trace), izoelektromos EEG.

1.1.2.3. Hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetel

A PIC osztályon kezelt újszülöttek hosszútávú utánkövetése elengedhetetlen része a gondozásnak. Klinikánkon a fejlődésneurológiai státusz meghatározására a Bayley Scales of Infant Development második kiadását, röviden a Bayley-II tesztet alkalmazzuk (41). A 42 hónapos korig felvehető skála alkalmas a gyermek életkorának megfelelő mentális és pszichomotoros funkciók kvalitatív megítélésére. A mentális fejlettségi index (MDI)

és a pszichomotoros fejlettségi index (PDI) alapján megkülönböztethetjük a kedvező és kedvezőtlen kimenetelű gyermekeket. Átlagosnak tekinthető mindkét skálán a 100 ± 15 pontszám, de megkülönböztetünk átlag feletti, enyhén megkésett és jelentősen megkésett kategóriákat is. A pontrendszer alapján egészséges, károsodás nélküli túlélők azok, akik a fejlődésneurológiai skálán ≥ 85 pontot érnek el. 85 pont alatt kedvezőtlen kimenetelről beszélünk, azaz bizonyos fokú neurológiai károsodás ebben az esetben visszamarad. A legsúlyosabb károsodást elszenvedett újszülöttek < 70 pontot kapnak.

1.1.3. A perinatalis asphyxia következtében kialakuló sokszervi károsodás

A hypoxiás inzultus a központi idegrendszer mellett valamennyi szervrendszert is érintheti, amelynek manifesztációja változatos klinikai képet adhat. Az encephalopathia súlyossága és a sokszervi elégtelenség (multiorgan failure, MOF) előfordulása között nincs egyértelmű összefüggés, így előfordulhat súlyos HIE szervi érintettség nélkül vagy enyhébb encephalopathia súlyos MOF-tünetekkel egyaránt. Irodalmi adatok alapján az asphyxiát átélt újszülöttek 16%-ában csak központi idegrendszeri károsodás alakul ki. Leggyakrabban, 46%-ban HIE és sokszervi károsodás együtt fordul elő, 16%-ban HIE jelenléte nélkül alakul ki MOF és végül 22%-ban nem marad vissza szervrendszeri érintettség (14).

A MOF diagnózisa megállapítható újszülöttekben, amennyiben az alábbi szervrendszeri érintettségek közül 3 együttesen fennáll (42-44):

- *cardiovascularis rendszer*: hemodinamikai instabilitás, hypotensio, keringéstámogató kezelés;
- *tüdő*: nincs spontán légzés, HFO (high frequency oscillation, nagy frekvenciás oszcilláció) lélegeztetés, belélegzett oxigén arány (FiO_2) $> 40\%$ igénye, parciális oxigén nyomás (PaO_2) < 40 Hgmm, parciális szén-dioxid nyomás ($PaCO_2$) > 65 Hgmm;
- *vese*: oligo-anuria (< 1 ml/kg/h vizelet), kreatinin ≥ 88 μ mol/l, urea $\geq 6,4$ mmol/l, dialízis;
- *májelégtelenség*: albumin ≤ 25 g/l, összes bilirubin > 102 μ mol/l, glutamát-oxalacetát aminotranszferáz > 160 U/l, coagulopathia;

- *hematológia*: thrombocytopaenia (thrombocytaszám <150000/ml, thrombocyta transzfúzió, petechiák), anaemia (hematokrit <30%, transzfúzió), fehérvérsejtszám <3000/ml;
- *gastrointestinalis rendellenesség*: necrotisalo enterocolitis, vérzés, perforáció;
- *központi idegrendszer*: encephalopathia (HIE).

A hypothermiás kezelés elterjedését megelőzően a MOF előfordulási aránya 92%-os volt a fentihez hasonló kritériumok alapján (9), majd a hűtés bevezetését követően publikált adatok alapján 84% (6).

A hypoxiás károsodásra leginkább érzékenyek a neuronok, a vese proximális tubulus sejtjei és a bélhámsejtek, de valamennyi szervet érintheti a primer inzultus. A 3. táblázatban összefoglaltam a szervrendszeri érintettséget leíró fontosabb publikált előfordulási arányokat a terápiás hypothermia előtti (*Shah és mtsai*) és utáni érából.

3. táblázat: A HIE-hoz társuló szervrendszeri érintettségek előfordulása a legfontosabb publikációk alapján

Publikáció	Keringés	Vese	Máj	Tüdő	Hematológia
Shah 2004 (9)	62%	70%	85%	86%	NA
NICHD 2005 (45)	42%	22%	20%	NA	NA
CoolCap 2005 (6)	55%	65%	38%	84%	33%*
Roka 2007 (7)	82%	25%	29%	NA	NA
TOBY 2009 (4)	77%	NA	41%	NA	58%*
Sarkar 2009 (8)	59%	48%	NA	NA	NA
Cochrane review 2013 (46)	61%	23%	34%	NA	35%
Diederer 2018 (47)	81%	11%	46%	NA	56%

Rövidítések: NA, nincs adat.

* Thrombocytopaenia előfordulása.

1.2. Terápiás hypothermia

A HIE leghatékonyabb és világszerte elfogadott terápiája az enyhe, 33–34°C-os teljestest-hypothermia, amelyet a megszületést követően 6 órán belül elkezdve 72 órán keresztül kell alkalmazni, azoknál a 36. gesztációs hetet betöltött újszülötteknél, akiknél a HIE középsúlyos, illetve súlyos formája igazolható. A HIE középsúlyos és súlyos eseteinek diagnosztikai kritériumait többek között a TOBY vizsgálatban (48) állapították meg (4.

táblázat). A teljestest-hypothermia a szupportív kezelésekkel szemben nemcsak tüneti terápia, hanem az idegrendszeri és egyéb szervi károsodások csökkentésére is irányul. Három nagy nemzetközi vizsgálat (TOBY, CoolCap, NICHD) metaanalízise bizonyítja, hogy a hypothermia 19%-kal csökkenti a halálesetek és a hosszú távú idegrendszeri szövődmények kialakulásának kockázatát a HIE közép-súlyos-súlyos eseteiben (5). A hypothermiás kezelés hatékonyságát jelző NNT értéke 8, vagyis 8 újszülött kezelése szükséges ahhoz, hogy 1 esetben biztosan javítsuk a kimenetelt.

4. táblázat: TOBY kritériumok (48): Az A és B kritériumok fennállása esetén a terápiás hypothermia elkezdése indokolt. A C kritérium segíti a döntéshozatalt, de nem minden centrumban elérhető az amplitúdó integrált EEG vizsgálat, így nem feltétlen képezi alapját a hypothermiás kezelés elindításának.

A kritériumok	<ul style="list-style-type: none"> • 10 perces Apgar érték ≤ 5 vagy • 10 perces korban lélegeztetési igény vagy • az első életórán pH $< 7,00$ vagy bázishiány ≥ 16 mmol/l (köldökszínór, artériás vagy kapilláris mintában)
B kritériumok	<ul style="list-style-type: none"> • tudatzavar (letargia, stupor vagy kóma) és • hypotonia vagy • kóros reflexek (beleértve az oculomotoros és pupillareflexeket is) vagy • renyhe vagy hiányzó szopó reflex vagy • klinikai görcsök
C kritériumok	<ul style="list-style-type: none"> • 30 perces aEEG regisztrátumon látható abnormális agyi elektromos háttéraktivitás vagy görcsök jelenléte

A terápiás hypothermia folyamata 3 lépésből áll: indukció, fenntartás és felmelegítés (49-51). A kivitelezéshez korábban ún. passzív hűtést alkalmaztak az inkubátor kikapcsolásával, esetleg vizespalackokkal csökkentve a testhőmérsékletet, amelyet időről-időre hőmérővel ellenőriztek. Jelenleg, a modern elveknek megfelelően aktív hűtést végzünk, ún. szervokontrollos hűtőberendezéssel, amely a rectalis hőmérséklet folyamatos monitorizálásával állítja be a kívánt testhőmérsékletet.

1. Az indukciós fázisban a cél a gyors hőmérsékletcsökkenés és a fenntartó fázis mielőbbi elérése. Fontos a vérnyomás, a vércukorszint, az ionkoncentrációk és a vérgázértékek gyakori monitorozása. A betegek döntő többsége invazív

légzéstámogatásra szorul és a hypothermia miatti diszkomfort megelőzésére ópiátanalgesia alkalmazása a bevett gyakorlat.

2. A fenntartó fázisban szoros ellenőrzés alatt kell tartani a testhőmérsékletet (maximális megengedett hőmérsékletingadozás $33,5\pm 0,5^{\circ}\text{C}$). Fokozott figyelmet kell fordítani az esetleges coagulopathia kialakulására és a nozokomiális fertőzések, sebfertőzések és tüdőgyulladás elkerülésére. Az alacsonyabb, 32°C alatti maghőmérséklet esetén súlyos keringési instabilitás, ritmuszavarok és acidózis jelentkezhethet.
3. A felmelegedési fázisban a hőmérsékletet lassan, fokozatosan kell növelni a normális testhőmérséklet eléréséig (maximálisan $0,2-0,5^{\circ}\text{C}/\text{óra}$ emelkedés), hogy hypoglycaemia, elektrolitzavar (hyperkalaemia) és acidózis ne alakuljon ki (52).

A terápiás hypothermia élettani hatásait az 5. táblázat foglalja össze (53, 49, 54, 51). A hűtés ideje alatt a HIE-ban szenvedő újszülöttek metabolikus rátája közel 20-30%-kal csökken (55-57), ennek megfelelően egyes élettani paraméterek tolerálható mértékben módosulnak a normális határértékekhez képest. Az általános ellátási protokollban alacsony lélegeztetési paraméterek beállítása jellemző, a normális újszülöttkori 30/min helyett elegendő a 10–20/min légzésszám. Jellemző a középsúlyos bradycardia (80-100/min), ami önmagában rendszerint nem igényel teendőt, de a keringési státusz megingása és a csökkent szervperfúzió miatt gyakran gyógyszeres keringéstámogatás válhat szükségessé. Ezekben az esetekben hatásos kezelésként a keringő volumen növelése (10–20 ml/kg izotóniás sóoldat), inotrop szerek adása és alacsony dózisú hydrocortison kezelés jöhet szóba (10, 58).

5. táblázat: A hypothermia élettani hatásai (51)

Hőmérséklet	Hatás	Ok
<35,9 °C	Sinus bradycardia	Sino-atriális csomó lassabb diasztolés repolarizációja, csökkent szimpatikus válaszkészség
	Hypovolaemia	Hideg diurézis (ANP ↑, ADH ↓, tubularis diszfunkció)
	Csökkent véralvadás	Thrombocyta funkció károsodás <35° Károsodott májfunkció <33°C
	Fertőzések	Immunrendszer működése, gyulladáshoz vezető reakció ↓
	Hidegrázás	Szimpatikus tónus ↑
	Emelkedett gyógyszer szint és/vagy fokozott gyógyszer hatás	Májperfúzió és epetermelés ↓ és tubularis károsodás a vesékben
	Hyperglycaemia	Inzulínérzékenység és inzulinszekréció ↓
	Elektrolitzavarok (K ⁺ , Mg ²⁺ , foszfát, Ca ²⁺ veszteség).	Vesén keresztüli kiválasztás ↑ (hideg diurézis és tubularis diszfunkció)
<30°C	Szívritmuszavarok: pitvar fibrilláció, kamrafibrilláció és kamrai tachycardia	Coronaria erek kontrakciója és ischaemiája

Rövidítések: ADH, antidiuretikus hormon; ANP, atriális nátriuretikus peptid; ↑, nő; ↓, csökken.

1.3. Hemodinamikai változások asphyxiás újszülöttekben

A sokszervi károsodás részeként előforduló hemodinamikai instabilitás gyakori tünet asphyxiás újszülöttekben. Az ischaemiás myocardium károsodása és a következményes pumpafunkció-zavar alacsony szisztémás vérnyomás kialakulásához vezethet. A nagy nemzetközi tanulmányok eredményei alapján a cardiovascularis diszfunkció és a kezelést igénylő hypotensio hasonló arányban fordult elő a hypothermiás (42-77%) és a kontroll, normothermiás csoportokban (33-83%) (4, 6, 45). A fejlődésneurológiai kimenetel és a hemodinamikai instabilitás előfordulása között nincs egyértelmű összefüggés az irodalmi adatok alapján (10), azonban a megfelelő cerebrális és perifériás perfúzió fenntartása a hypothermiás kezelés ideje alatt is elsődlegesen fontos. A károsodás mértékének megfelelően a személyre szabott terápiák alkalmazásával a jobb kimenetel elősegítése

alapvetően fontos. A cardiovascularis megingás pathophysiológiája komplex, melyben a hypoxiás inzultus, a hypothermiás kezelés és a felmelegedés folyamata egyaránt szerepet játszik. Az asphyxia különböző mértékű vascularis károsodással, vasoparalysissal is együtt járhat, ami az erek autoregulációs képességét csökkenti. A vascularis autoreguláció sérülése miatt a hemodinamikai változások nagyobb, szabályozatlan ingadozást okozhatnak a cerebralis perfúzióban, ami a kezdeti hypoxiás inzultus mértékét súlyosbíthatja. A reperfúzió fázisában az agyi vérátáramlás nagymértékben fokozódhat, ami összefüggésben áll a súlyosabb neurocognitív kimenetellel (59). A súlyos HIE eseteiben a „luxusperfúzió”, vagyis a fokozott agyi vérátáramlás jelensége a 12-24. életórákban tetőzik (28), ami tovább fokozhatja a reperfúziós károsodást. Összefoglalva elmondható, hogy a hypothermiás kezelés ideje alatt, a korai vulnerabilis időszakban fontos a rapid vérnyomásváltozások elkerülése. A keringéstámogató szerek megválasztásánál kiemelten fontos az aktuális hemodinamikai státusz figyelembevétele.

1.3.1. Az asphyxia cardiovascularis hatásai

A hypoxiás inzultus hemodinamikai következményei változatosak lehetnek. A primer oxigénhiányos károsodás és a későbbi központi idegrendszeri áramlási redistribúció következtében a myocardialis perfúzió csökken és a subendocardiális szívizomszövet valamint a papilláris izmok ischaemiája alakulhat ki (60). Az újszülöttek szívizma érzékenyen reagál a hypoxiás károsodásra és a kontraktilitás csökkenésének következtében klinikai tünetek is kialakulhatnak. Az asphyxiás károsodás és a gyakran társuló meconium aspirációs szindróma a normális pulmonalis vascularis rezisztencia csökkenését hátráltatva súlyosabb klinikai képet, akut pulmonalis hypertoniát is okozhat. Az alacsony pulmonalis vérátáramlás és a csökkent jobbkamra-funkció (jobb kamra afterload ↑) következtében alacsony perctérfogat és szisztémás hypotensio alakulhat ki. Emellett a terápiás hypothermia önmagában is fokozza a pulmonalis vasoconstrictiót, ami tovább növeli az akut pulmonalis hypertonia kialakulásának esélyét, illetve súlyosbíthatja azt. Az alacsony pulmonalis vérátáramlás és a csökkent jobb kamra funkció – a jobb kamrai afterload növekedése miatt – a bal szívfélre is áttevődik, alacsony perctérfogat és szisztémás hypotensio kialakulásával járhat (10).

1.3.2. A hypothermiás kezelés cardiovascularis hatásai

A terápiás hypothermia neuroprotektív hatásait számos tanulmányban vizsgálták, azonban a sokszervi károsodásra kifejtett hatások kevésbé ismertek. Állatkísérletes eredmények alapján feltételezhető, hogy hasonló kardioprotektív mechanizmusok is fennállnak, és leírták, hogy csökken az ischaemiás myocardium-károsodás mértéke, illetve a cardiális károsodást jelző troponin I szintje a hypothermiás csoportban a kontroll, normothermiás malacokhoz képest (61).

A hűtés ideje alatt sinus bradycardia jellemző (14-45/perc csökkenés (62), melynek háttérében a sino-atriális csomó lassabb diasztolés repolarizációja valamint a csökkent szimpatikus válaszkészség áll (63). Az alacsonyabb szívfrekvencia következtében csökken a szív oxigén- és glükózigénye, ami protektív lehet az ischaemiás stressz reakcióban, ezzel szemben a chronotrop szerek alkalmazása a hűtés ideje alatt a szívfrekvencia emelésével a metabolizmus fokozása révén a sejthalál kockázatát növelheti. A bradycardia és az alacsonyabb verőtérfogat következtében a perctérfogat 27-33%-os csökkenését figyelték meg a hűtés ideje alatt a felmelegedést követő értékekhez képest (64, 65). Az alacsonyabb perctérfogat ennek ellenére valószínűleg biztosítja a szükséges szöveti perfúziót és anyagcserét a hűtés ideje alatt, mivel a metabolikus ráta is csökken alacsonyabb maghőmérsékleten (57).

A hűtés önmagában nem fokozza a hypotensio előfordulását, a csökkent perctérfogat ellenére a perifériás vasoconstrictio miatt átlagosan 10 Hgmm-es vérnyomásemelkedést figyeltek meg a hypothermia ideje alatt (66). A magasabb vagy normális vérnyomás ezekben az esetekben azonban megtévesztő lehet, hiszen az alacsonyabb perctérfogat következtében kialakuló szisztémás hypoperfúzió észlelése időben későbbre tolódhat. Mivel a hypothermiás kezelés fokozza a pulmonalis vascularis rezisztenciát is, a HIE-hoz gyakran társuló pulmonalis hypertoniát súlyosbíthatja. Ezekben az esetekben a terápiás célhőmérséklet 0,5-1°C-kal való emelése a klinikai tapasztalatok alapján javíthatja az oxigenizációt (67).

A felmelegedés szakaszában történő hemodinamikai változásokat szintén figyelembe kell venni az asphyxiás újszülöttek klinikai ellátásánál. Irodalmi adatok alapján ismert, hogy felmelegedéskor emelkedik a szívfrekvencia (átlagosan 32/perccel), a perctérfogat és a szisztolés vérnyomás, míg csökken a perifériás vascularis rezisztencia és a diasztolés

vérnyomás. Ennek következtében az artériás középnyomás értéke körülbelül 8 Hgmm-rel alacsonyabb a felmelegedés végére (66). Megfigyelték, hogy a felmelegedés ideje alatti hemodinamikai megingások összefüggésben álltak a felmelegedés alatti intraventricularis vérzések előfordulásával (68). Ezért az agyi nagy vérátáramlás-változásokat célszerű elkerülni ebben a vulnerábilis időszakban. A hemodinamikai változások miatt a keringéstámogató szerek alkalmazását szükséges lehet módosítani, különös tekintettel a iatrogén hypertensio elkerülésére.

1.3.3. A hemodinamikai instabilitás klinikai ellátása

A hemodinamikai instabilitás kezelése a hűtés ideje alatt kihívást jelenthet az ellátó klinikusok számára, mivel számos tényezőt kell figyelembe venni, amelyek módosíthatják a cardiovascularis választ. A terápiás hypothermia, a sokszervi elégtelenség és a metabolikus acidózis súlyosbíthatják a klinikai állapotot. A vérnyomásváltozások értékelésénél figyelembe kell venni a hűtés hatását, aminek következtében a vascularis rezisztencia emelkedése miatt a diasztolés vérnyomás is magasabb lesz (62). Fontos ezért külön elemezni a szisztolés és diasztolés vérnyomás értékeket, nem elég az artériás középnyomás értékét figyelembe venni a terápiás döntéshozatalban. A szisztolés vérnyomásesés és csökkenő pulzusnyomás alacsony verőtérfogatra utalhat már azelőtt, hogy a diasztolés vagy középnyomás értékben csökkenést tapasztalnánk. Emellett szintén fontos elkerülni a hirtelen szisztolés vérnyomásemelkedést, hogy a reperfüziós károsodás ne fokozódjon.

EKG eltéréseket (69, 70) és szívizom ischaemiára utaló enzimemelkedést egyaránt megfigyeltek asphyxiás újszülöttekben (71, 70). A 12 elvezetéses EKG elvezetések alapján 1-től 4-ig terjedő súlyosságú T hullám, ST szakasz és Q hullám eltéréseket lehet detektálni, amelyek az ischémias myocardium károsodására utalhatnak (72). A súlyosabb hypoxiás inzultus következtében klasszikus szegmentális infarktusra, illetve komplett bal Tawara-szárblokkra jellemző EKG eltéréseket figyeltek meg (70). Ezen kívül a kreatin kináz MB izoenzim és a troponin I jellemzően magasabb a szívizmot is érintő hypoxia esetén, a troponin I pedig a neurológiai kimenetel prognosztizálására is alkalmas lehet (73).

Az aktuális pathophysiologiai helyzet felmérésére a célzott neonatológiai szívultrahangvizsgálat és a funkcionális mérések alkalmasak (74, 75), amelyek segítik a klinikai

döntéshozatalt, a megfelelő keringéstámogató szer kiválasztását, és a terápiára adott válasz is kimutatható. A standard funkcionális mérések, mint a keresztmetszeti rost-rövidülés vagy a bal kamrai perctérfogat (CO) meghatározása mellett újabb ultrahangozási technikák, mint a szöveti doppler vagy speckle tracking is rendelkezésre állnak már, amelyek segítségével a funkcionális károsodások érzékenyebben és objektívebben kimutathatóak (76-79).

1.3.3.1. Funkcionális szívvultrahangos mérések

Irodalmi adatok alapján a súlyosabb HIE esetekben alacsonyabb lehet a keresztmetszeti rost-rövidülés értéke (70, 79). A verőtérfogat 77%-os és a CO 67%-os csökkenését írták le a hűtés ideje alatt a felmelegedést követő értékekhez képest (64), azonban a HIE súlyosságával való összefüggés nem tisztázott. A hypothermia alatt a keringés cephalicus redistribúcióját figyelték meg, a vena cava superior (SVC) áramlás érdemben nem változott a felmelegedést követő értékekhez képest vagy az egészséges kontroll újszülöttekhez viszonyítva, azonban az SVC/CO arány 70%-ra emelkedett a hypothermiás kezelés idején (65). Koponya MR-vizsgálattal igazolt ischaemiás laesio esetén feltehetően a súlyosan károsodott agyi autoreguláció miatt az SVC áramlás magasabb (65, 59) és a SCV/CO arány emelkedése még kifejezettebb (80).

Érzékenyebb szívvultrahangos vizsgálómódszer a szöveti doppler (TDI) vizsgálat, melynek segítségével kiszámolható a szív szisztolés és diasztolés funkcióját egyaránt jellemző myocardialis performance index vagy más néven Tei index, amit nem befolyásol az aktuális szívfrekvencia és a vérnyomás (75). Ezenkívül a TDI mérések segítségével meghatározható a szisztolés funkcióra jellemző csúcs szisztolés sebesség, valamint a diasztoléra jellemző korai és késői diasztolés sebesség, melyek a myocardium adott szegmentjének mozgását jellemzik.

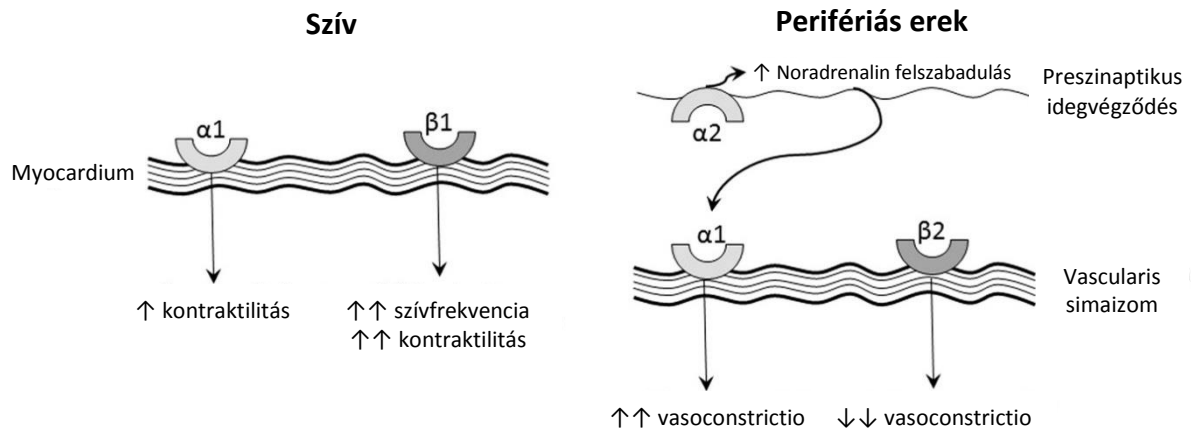
Irodalmi adatok alapján asphyxiás újszülöttekben mind a bal kamrai, mind a jobb kamrai Tei index magasabb (rosszabb funkció), mint a kontroll egészséges újszülöttekben (65, 76). A hűtés ideje alatti Tei index értékek nem különböznek a felmelegedést követő adatoktól (65). Egyes vizsgálatok alapján a Tei index értéke alapján a myocardialis diszfunkció meglétére lehet következtetni (76) valamint a súlyos és közepsúlyos HIE betegek differenciálásában is segíthet a 0,5-ös határérték (81). A TDI mérés csúcs

szisztolés sebesség értéke az irodalmi adatok alapján alacsonyabb asphyxiásokban a kontroll csoporthoz képest, ami a szisztolés funkció csökkenésére utal (76, 79).

Az utóbbi időben elterjedt speckle tracking echocardiográfia technikájával a szívizom egyes szegmentjeinek funkciója különállóan is jellemezhető és globális képet adhat a longitudinális, a radiális és a circumferenciális roströvidülés mértékéről (82). Felnőttkori alkalmazása már szélesebb körben elterjedt, alkalmas a myocardialis infarctust követő szegmentális falmozgászavar detektálására, a myocarditis, a sarcoidosis és a stressz indukált (takotsubo) cardiomyopathia diagnosztizálására (83). Kutatási céllal már asphyxiás újszülöttekben is végeztek vizsgálatokat a myocardialis diszfunkció monitorizálására. Súlyos HIE-ben szenvedő betegek esetén csökkent globális longitudinális strain (GLS) mértek a kontroll csoporthoz képest, ami pozitív korrelációt mutatott a CO csökkenésével és negatív korrelációt mutatott a troponin I szintjével. Az inortop terápiában részesült asphyxiások GLS értéke kevésbé csökkent a keringéstámogatásban nem részesültekhez képest (78). A terápiás hypothermia ideje alatt alacsonyabb strain rate adatokat mértek a felmelegedést követő értékekhez képest (84), illetve leírták, hogy a hűtési kezelésben részesült asphyxiás újszülöttek csúcs szisztolés strain és strain rate értéke a felmelegedés végére az egészséges kontroll adatoktól nem különbözött (77).

1.3.3.2. Kezelési lehetőségek

A hemodinamikai instabilitás klinikai ellátásában az aktuális pathophysiologia figyelembevételével a személyre szabott ellátás az elsődleges cél. Ennek ellenére, az irodalmi adatok és a klinikai gyakorlat alapján is, az alacsony szisztémás vérnyomás kezelésére újszülöttkorban a feltételezett hypovolaemia kezelésére empirikus alapon volumenpótlást indítanak (85, 86, 58). A további ellátásban a dobutamin az egyik elsődlegesen választandó keringéstámogató szer a hűtés ideje alatt asphyxiás újszülöttekben, mivel fokozza a szívizom kontraktilitását, javítja a verőtérfogatot és a perctérfogatot. A hatásmechanizmus a myocardium α_1 - és β_1 -receptorain keresztül valósul meg, míg a perifériás ereken a vasoconstrictív és vasodilatatív hatások kiegyenlítik egymást (5. ábra).



5. ábra: Az adrenoreceptor altípusok expressziója és hatásuk a szívben és a perifériás erekben (Forrás: Giesinger RE, McNamara PJ, Semin Perinatol 2016 (58))

A klinikai gyakorlatban sokszor dopamin-keringéstámogatást indítanak a volumenre nem reagáló hypotensio esetén, ami a pozitív inotrop hatás mellett pozitív chronotrop és vazopresszor hatású is, általában gyors vérnyomásemelkedést vált ki, de a hypothermiás kezelés ideje alatt a fokozott vascularis rezisztencia miatt tovább ronthatja a perifériás szervek perfúzióját. Állatkísérletes eredmények alapján dóziszfüggő a különböző adrenerg és dopaminerg receptorokon való hatása a dopaminnak, így alacsonyabb dózis alkalmazása esetén a veseperfúziót javítja, közepes dózisban az α - és β -receptor jelátviteli útvonalakon keresztül fokozza a myocardium kontraktilitását, míg magasabb dózisban a vasoconstrictív hatások dominálnak (58, 87). Az alacsony- közepes dózis alkalmazása kedvezőbb lehet a folyadékretenció kialakulásának megelőzésében, de nem fokozza túlzottan a vasoconstrictiót.

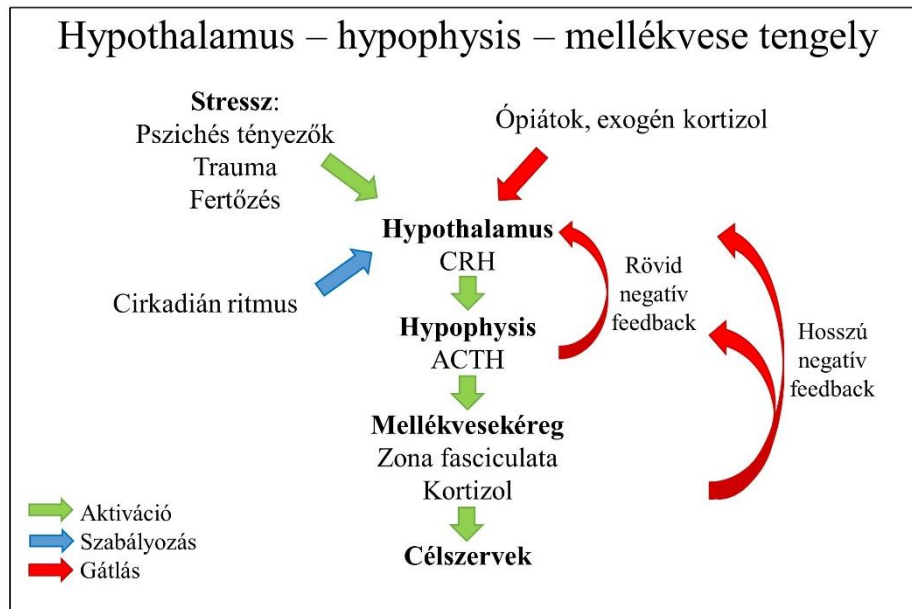
Amennyiben pulmonalis hypertensio súlyosbítja a klinikai képet, nitrogén-monoxid (NO) belélegeztetés is indokolt a hűtés ideje alatt, ami pulmonalis vasodilatációt okoz, ezáltal fokozza a pulmonalis vérátáramlást, a bal kamra preloadot, ami a Frank-Starling mechanizmus révén javítja a kontraktilitást. Milrinon alkalmazását a csökkent gyógyszer-clearance és a következményes toxikus dózis hatására kialakuló súlyos hypotensio elkerülése miatt a hűtés ideje alatt lehetőség szerint kerülni kell (88). A komplikáltabb klinikai esetekben noradrenalin, adrenalin és vazopresszin adása is szóba kerül. A noradrenalin egy endogén katekolamin, ami fő hatásmechanizmusát tekintve az α 1-receptoron keresztül perifériás vasoconstrictiót okoz. Kimutatták ezen kívül enyhe pozitív inotrop, illetve pulmonalis vascularis rezisztencia csökkentő hatását is. Az adrenalin

szintén egy endogén katekolamin, ami dózis-függően az α_2 -, β_1 -, β_2 - (0,02–0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$) és az α_1 - (>0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$) adrenoreceptorokon keresztül fejti ki a döntően vasoconstrictív és pozitív inotrop hatását. Az utóbbi időben a neonatológiai ellátásban egyre gyakrabban alkalmazott szer a vazopresszin, mely erős vasoconstrictív hatását a V1 receptoron keresztül fejti ki (89). Refrakter hypotensio esetén pedig a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség és a feltételezett hypoxiás mellékvese-károsodás miatt hydrocortison adása is indokolt lehet (10).

1.4. Relatív mellékvesekéreg-elégtelenség

1.4.1. A mellékvese működése

A hormonrendszer egyik alapműködése a stresszreakció, ami a kortizolelválasztás hirtelen megemelkedését jelenti. A hypothalamus corticotropin releasing hormon (CRH) szekréciója járul hozzá a hypophysis adrenocorticotrop hormon (ACTH) elválasztásához, aminek hatására a mellékvesekéreg zona fasciculata rétege kortizolt szintetizál. Számos tényező befolyásolja a hypothalamus – hypophysis – mellékvesekéreg tengely aktivitását, mint például az exogén és endogén stresszorok vagy a normális diurnális ritmus (6. ábra). A kortizol a vérben kortizolkötő fehérjéhez és albuminhoz kötődve szállítódik és a biológiailag aktív forma, a szabad kortizol, csak körülbelül a szérumban lévő kortizolszint 5-10%-át teszi ki [71].



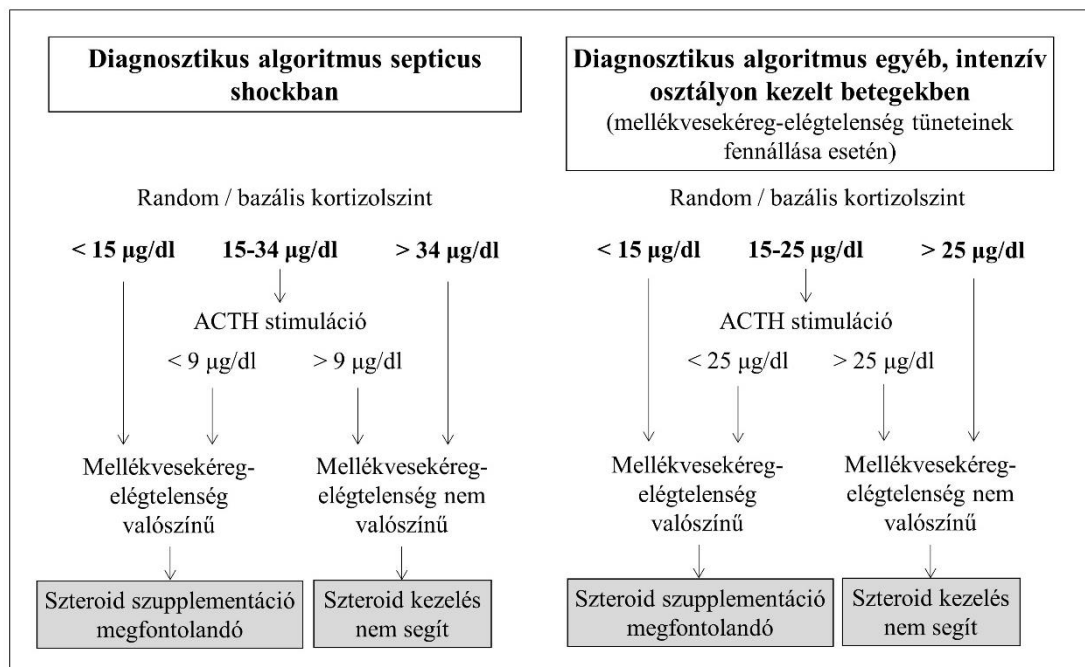
6. ábra: A hypothalamus – hypophysis – mellékvese tengely szabályozása (saját ábra)
Rövidítések: CRH, corticotropin releasing hormon; ACTH, adrenocorticotrop hormon.

A magzati élet során a placenta progeszteron szekréciója biztosítja a kortizol termeléshez szükséges hormonszintet, mivel a β -hidroxiszteroid dehidrogenáz enzim a 23. gesztációs héttől kezd aktiválódni, önállóan pedig csak a 30. héttől képes kortizolt szintetizálni a magzat. Ezen kívül az anyai kortizol is átjut a placentán keresztül a magzatba, és a biológiailag aktív forma, a kortizon képződik belőle [71]. Ennek hatására a negatív feedback mechanizmusok miatt a magzati CRH és ACTH termelés is csökken. Ezen

mechanizmusok miatt az újszülöttekben és koraszülöttekben normál körülmények között is alacsonyabb a kortizol elválasztás, ami a kritikus állapot során elégtelen stresszreakciót és a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség tüneteit okozhatja [96].

1.4.2. A relatív mellékvesekéreg-elégtelenség kialakulása

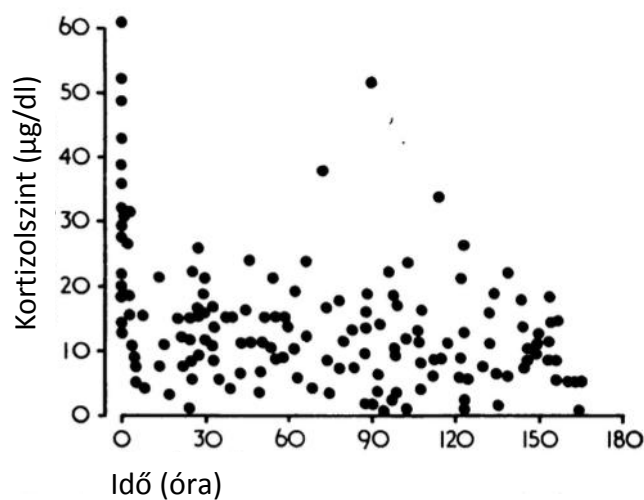
A relatív mellékvesekéreg alulműködés jelensége akkor alakul ki, ha a szervezetet ért inzultusok által kiváltott stresszreakciót elégtelen kortizolszekréció kíséri (90). Míg az abszolút mellékvesekéreg-elégtelenség ritkán fordul elő kritikus állapotú betegekben, a funkcionális elégtelenség, a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség egyre gyakrabban kerül diagnosztizálásra felnőtt- és gyermekpopulációkban egyaránt (91, 92). A klinikai kórisme megállapítása felnőtt populációkban az alacsony (<15 µg/dl) szérumszintű kortizolszint és az ACTH stimulációs tesztre adott csökkent (<9 µg/dl) kortizolszint-emelkedésen alapul (93, 91, 94), azonban a kritikus állapotú, súlyos betegekben az ACTH stimulációs teszt elvégzésére nem mindig van lehetőség (7. ábra). Újszülöttekben a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség diagnosztikus határa nem egyértelmű, emiatt a diagnózis felállítása sokszor bizonytalan.



7. ábra: A relatív mellékvesekéreg-elégtelenség diagnosztikus algoritmus a szérumszintek alapján (Forrás: Cooper MS, Stewart PM, J Intensive Care Med 2007 (91))
Rövidítések: ACTH, adrenocorticotrop hormon.

A mellékvesekéreg-elégtelenség klinikai tünetei segíthetnek a kórkép felismerésében, mivel gyakran alakul ki alacsony vérnyomás (vazopresszor-rezisztens hypotensio), hyponatraemia, oliguria, tüdőödéma és fokozott oxigénigény (95). A relatív mellékvesekéreg-elégtelenség megnövekedett morbiditással és mortalitással jár (92).

Érett, egészséges újszülöttekben a szérumban a kortizolszint fiziológiás csökkenése tapasztalható az első életnapon, majd azt követően az első élethéten 7,7-10 µg/dl körül normalizálódik a kortizolszint (8. ábra) (96, 97).

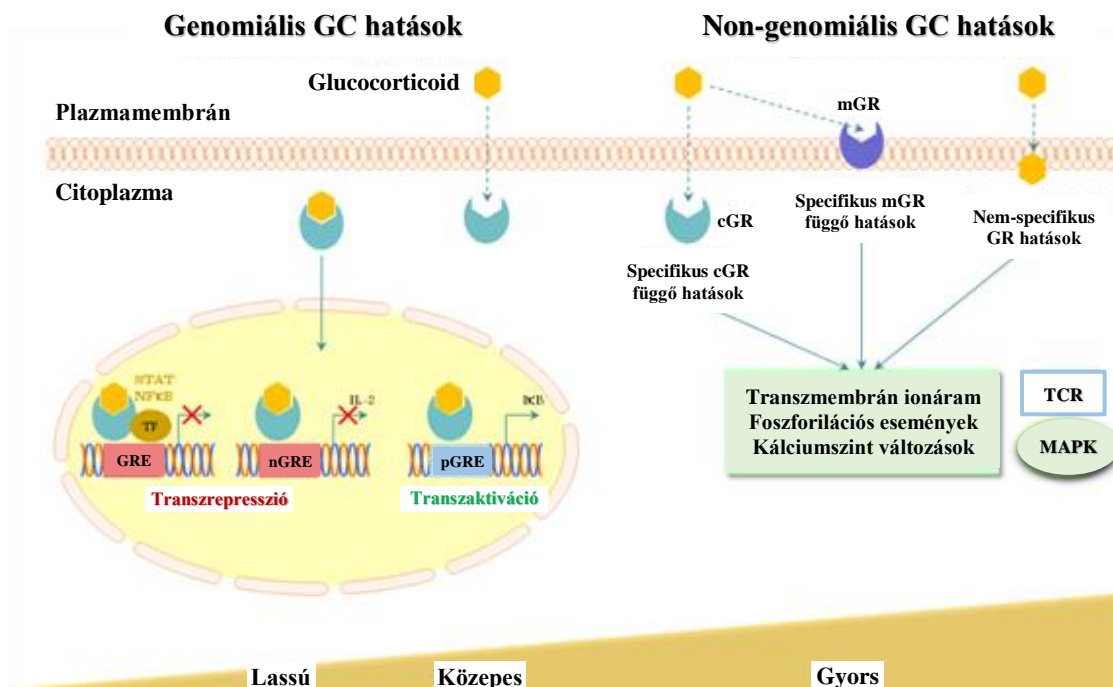


8. ábra: Érett, egészséges újszülöttek (n=146) kortizolszintje az első élethéten (Forrás: Stevens JF, Arch Dis Child 1970 (97))

Ezek a viszonylag alacsonyabb kortizolszintek normális postnatalis adaptáció során nem okoznak klinikai tünetet, azonban kritikus betegség esetén a csökkent stresszhormonszint, ezáltal a stresszreakció elmaradása tovább súlyosbíthatja a klinikai képet. Az egészséges újszülöttek relatív hypadreniájának hátterében irodalmi adatok alapján a hypothalamo-hypophysealis rendszer szabályozási zavara állhat. Magzati korban a növekvő placentalis CRH termelés átmenetileg szuppresszálhatja az újszülött saját CRH és ACTH szekrécióját, ami alacsonyabb kortizolelválasztást eredményez (90). Emellett asphyxiás újszülöttekben a kezdeti hypoxiás inzultus károsíthatja a mellékveséket, kialakulhat mellékvesevérzés is, ami tovább fokozhatja a mellékvesekéreg-elégtelenség kialakulásának esélyét (58). Ezekben az esetekben a hydrocortison szupplementáció oki terápiát jelenthet a tünetek, az alacsony vérnyomás kezelésében.

1.4.3. Hydrocortison szupplementáció

Az alacsony dózisú hydrocortison vérnyomásemelő hatása számos betegpopulációban dokumentált, hatékonyságát bizonyították koraszülöttek vazopresszor-rezisztens hypotensiójában (98-103), szeptikus betegekben (104-106) és szívűtött újszülöttek körében (107). Asphyxiás újszülöttekben eddig nem vizsgálták a glucocorticoidok hatékonyságát, bár vazopresszor-rezisztens hypotensio esetén ebben a populációban is terápiás alternatívát jelenthetnek (58). Mechanizmusát tekintve a glükokortikoidok genomiális és non-genomiális útvonalakon keresztül fejtik ki komplex hatásukat (108) (9. ábra), aminek következtében a számos egyéb szteroidhatás mellett (anti-inflammatorikus, immunszuppresszív) a vérnyomás is megemelkedik (109).

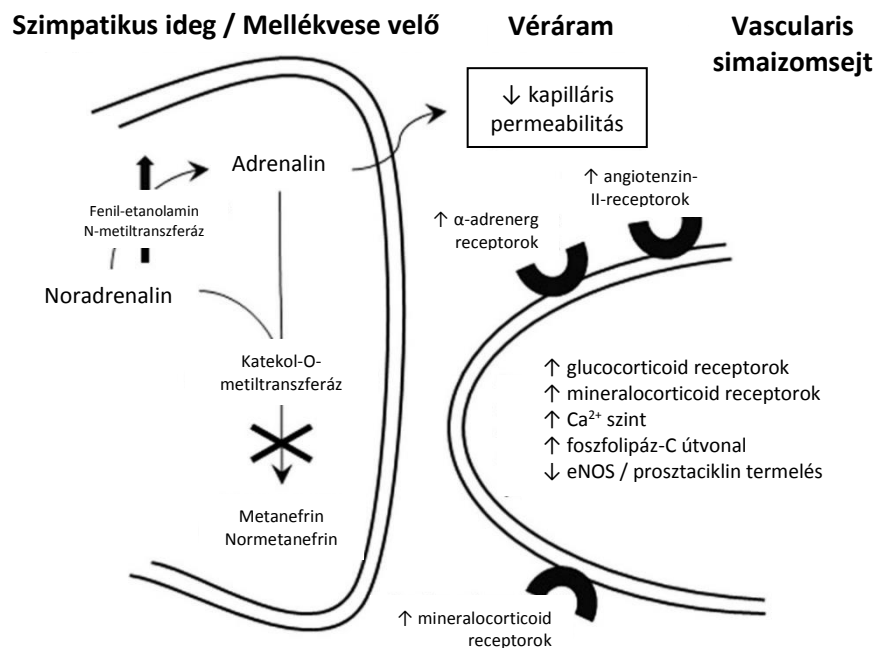


9. ábra: A genomiális és non-genomiális glucocorticoid hatások összefoglalása (Forrás: http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0011_1A_Jelativitel_hu_book/ch03s02.html)

Rövidítések: GC, glucocorticoid; mGR, membrán glucocorticoid receptor; cGR, citoplazmatikus glucocorticoid receptor; GRE, glucocorticoid reszponzív elemek; TCR, T-sejt receptor; MAPK, mitogén-aktivált proteinkináz.

A hydrocortison sejtszintű hatásai közül a vérnyomás változásában glucocorticoid- és mineralocorticoid-mechanizmusok egyaránt szerepet kapnak. A non-genomiális jelátviteli útvonal aktiválódása az intracelluláris kalcium szint emelkedését idézi elő a szívizom és vascularis simaizom sejtjeiben. Ezen kívül a katekolamin metabolizmus

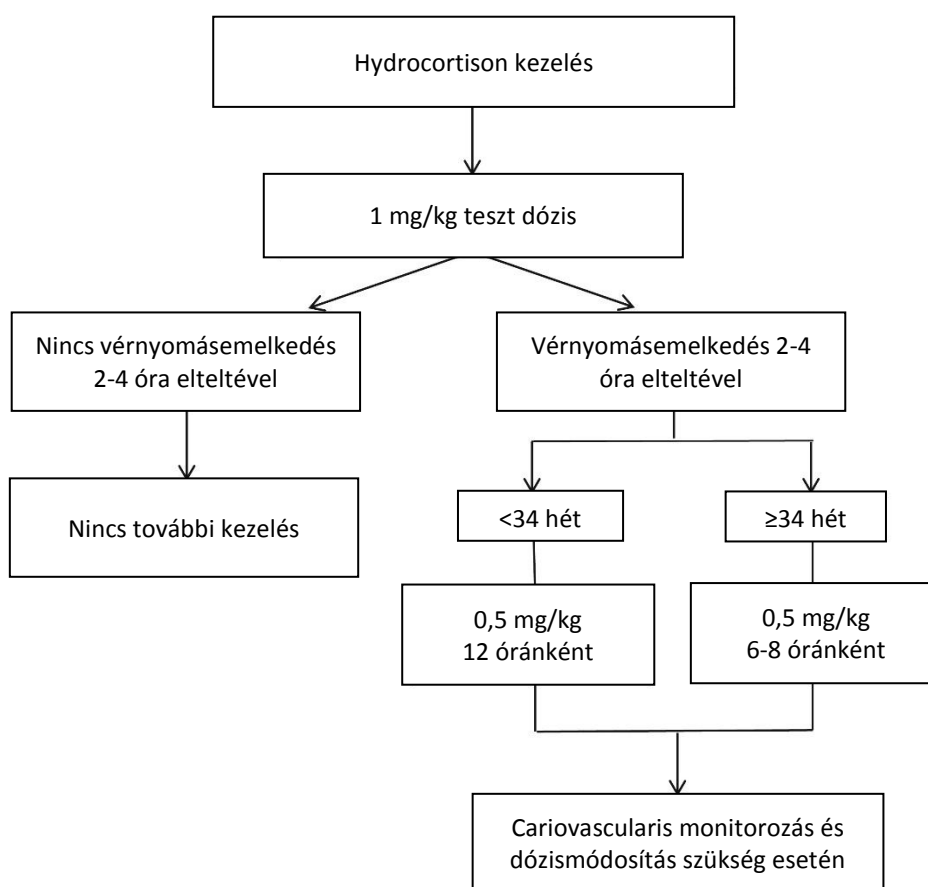
sebesség meghatározó enzimét, a katekol-O-metiltranszferázt gátolja és csökkenti a szimpatikus idegvégződéseken a noradrenalin visszavételét, ezáltal növeli a keringő katekolaminok szintjét. Csökkentik továbbá az indukálható nitrogén-monoxid szintáz (110) működését, csökkentik a prosztaciklinek szintézisét és fokozzák az endothel integritását, ezáltal növelhetik az effektív keringő vérvolet (111, 112, 109). A non-genomiális, gyors hatásoknak köszönhetően 2-6 órán belül emelkedik a vérnyomás (113, 114, 103, 112, 109). Az intracelluláris magreceptorokon keresztüli genomiális hatások szintén hozzájárulnak a cardiovascularis stabilitás fokozódásához, lassabb, géntranszkripció szinten történő változásokat okozva (transzrepresszió, transzaktiváció). Az adrenerg receptorok szintézisének fokozása révén a katekolaminok iránti érzékenység magasabb (112, 109). Az α 1-adrenerg és angiotenzin-II-receptorok upregulációján és a jelátviteli útvonalak aktiválásán keresztül hosszabb távon módosítja a vascularis tónust (10. ábra) (58).



10. ábra: A hydrocortison fontosabb hatásmechanizmusai a szimpatikus idegvégződésben és az erek simaizmán. (Forrás: Giesinger RE, McNamara PJ, Semin Perinatol 2016 (58)) Rövidítések: eNOS, endotheliális nitrogén-monoxid szintáz.

Relatív mellékvesekéreg-elégtelenség és társuló alacsony vérnyomás esetén a hydrocortison megfelelő választás a cardiovascularis instabilitás kezelésére.

Általánosságban 1-2 mg/kg kezdő dózist alkalmaznak újszülöttkorban (58, 115), majd annak hatékonysága esetén 0,5 mg/kg dózisban folytatják a hydrocortison adását. Mivel egyéneként változó lehet a gyógyszer metabolizmusa, a dózis és a gyakoriság ennek függvényében változhat. A szabad kortizol clearance a gesztációs hetek számával és a testtömeggel arányosan emelkedik, így a koraszülöttekhez képest gyakrabban adják a hydrocortison érett újszülötteknek (116): koraszülötteknél 12 óránként, a 34. gesztációs héttől kezdődően pedig 6-8 órás időközönként alkalmazzák a gyógyszert (11. ábra) (115).



11. ábra: A hydrocortison adásának algoritmusja és a javasolt terápiás dózisok újszülöttkorban (Forrás: Watterberg KL, J Pediatr 2016 (115))

Az újszülöttkorban alkalmazott hydrocortison terápiával kapcsolatban ugyan nem ismertek hosszútávú negatív mellékhatások az irodalmi adatok alapján, de egyéb szteroidok (pl. dexamethason) neonatológiai alkalmazására vonatkozóan igazolt a kedvezőtlen neurológiai kimenetel gyakoribbá válása (117-119). Kutatásainkban emiatt a hosszútávú fejlődésneurológiai vizsgálatokra nagy hangsúlyt fektettünk.

2. Célkitűzés

Doktori munkám célja az asphyxiás újszülöttek keringési instabilitásának vizsgálata, különös tekintettel a hypotensio hátterében előforduló relatív mellékvesekéreg-elégtelenség előfordulásának és terápiás lehetőségeinek tanulmányozására. Főbb kérdésvetéseim az alábbiak voltak:

- 2.1. A Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján hypothermiás kezelésben részesült asphyxiás újszülöttek klinikai jellegzetességeinek leírása, a sokszervi károsodás és a hemodinamikai instabilitás előfordulásának vizsgálata.
 - a. Melyek a leggyakoribb kóroki tényezők az asphyxiás károsodás kialakulásában az általunk kezelt betegek körében?
 - b. Mik a hypothermiás kezelés jellemzői az általunk vizsgált betegpopulációban?
 - c. Milyen arányban fordul elő sokszervi károsodás és mely szervrendszerek érintettek leggyakrabban a hűtött, asphyxiás újszülöttekben?
 - d. Milyen gyakori a hemodinamikai instabilitás előfordulása és milyen terápiás lehetőségek jönnek szóba asphyxiás újszülöttekben a hypothermia ideje alatt?

- 2.2. A relatív mellékvesekéreg-elégtelenség és a hydrocortison szupplementáció alkalmazásának retrospektív vizsgálata hypotensiós, asphyxiás újszülöttek körében
 - a. Hogyan alakulnak a szérum kortizolszintek az első élethéten és milyen gyakori a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség a vizsgált betegek körében?
 - b. Van-e összefüggés a klinikai állapot súlyossága és az aktuális szérum kortizolszint között az alacsony vérnyomásban szenvedő asphyxiás újszülöttekben?
 - c. Milyen gyakori a hydrocortison szupplementáció a klinikai gyakorlatban hypotensiós asphyxiás újszülöttek körében?

- d. A hydrocortison szupplementációban részesült betegek fejlődésneurológiai kimenetele különbözik-e a hydrocortison terápiában nem részesült újszülöttekétől?

2.3. Az alacsony dózisú hydrocortison szupplementáció hatékonyságának prospektív, kettősvak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálata a hypotensiós, asphyxiás újszülöttekben a hypothermiás kezelés ideje alatt

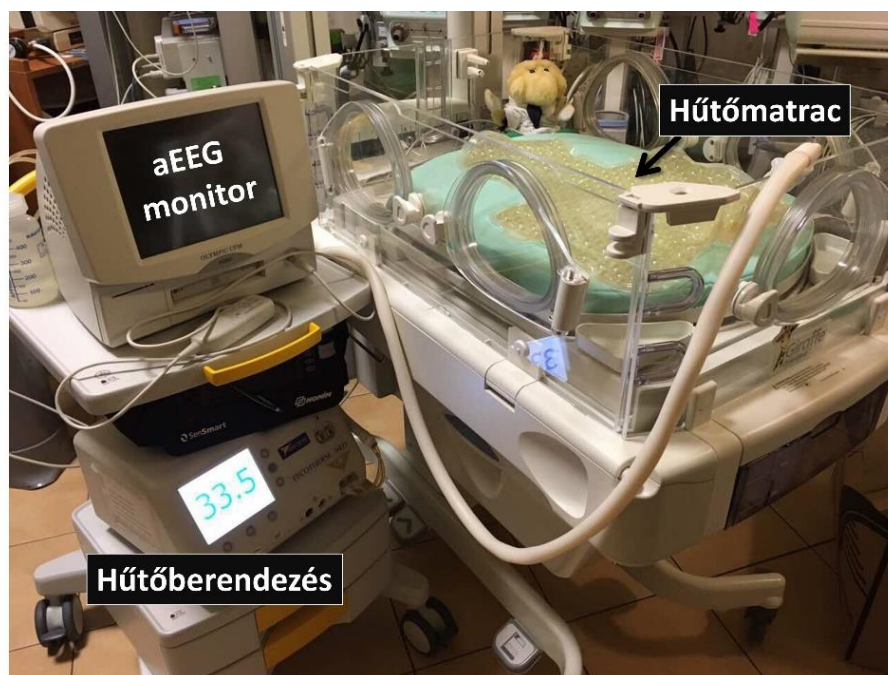
- a. Hogyan változik a vérnyomás és a szívfrekvencia a hydrocortison terápiában részesült és a kontroll csoportokban? Különbözik-e az elsődleges kimeneteli pontként meghatározott minimum 5 Hgmm-es artériás középnyomás emelkedést elérő esetek száma a hydrocortison- és placebo-csoportok között 2 órával a vizsgálat indulását követően? Mely klinikai változók befolyásolják a vérnyomás és a szívfrekvencia alakulását a hypothermia ideje alatt?
- b. Különbözik-e a standardként alkalmazott dopamin-keringéstámogatás dózisa és időtartama a két csoportban?
- c. Eltérők-e a másodlagos kimenetelként meghatározott klinikai változók (cardiovascularis, respiratorikus, renalis, neurológiai és metabolikus paraméterek) és a rövidtávú kimeneteli mutatók a hydrocortison szupplementációban részesült betegekben és a kontroll csoportban?
- d. Hogyan alakulnak a szérum kortizolszintek a vizsgálat kezdő időpontjától a hűtés végéig a két vizsgálati csoportban?

3. Módszerek

Vizsgálatainkba a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikájára utalt, az első életnapon a Perinatális Intenzív Centrumba (PIC) felvett, perinatalis asphyxiát átélt, és a középsúlyos-súlyos HIE feltételeit teljesítő (TOBY kritériumok, ld. 4. táblázat, 18. o.), 72 órás hypothermiás kezelésben részesülő újszülöttek kerültek bevonásra.

3.1. Asphyxiás újszülöttek klinikai ellátása, képalkotó vizsgálatai, utánkövetése

Az asphyxiát átélt újszülötteket a területileg illetékes neonatológiai ellátást biztosító mentőegység (leggyakrabban a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat mozgó intenzív egysége) látta el a szülészeti intézményekben, majd a neonatális transzport során biztosították az intenzív ellátást. A hűtéses kezelést gyakran már az első ellátás helyszínén megkezdték, és azt a transzport során fenntartották a hatékonyabb idegrendszeri védelem érdekében. Intézetünkben a 33-34 °C-os terápiás maghőmérséklet biztosításához szervokontrollos hűtőberendezést használtunk (Tecotherm TS 200, Tec-Com, Blanketrol II Hyper-Hypothermia System, Cincinnati Sub-Zero) (12. ábra) A centrális hőmérséklet folyamatos rectalis hőméréssel kontrolláltuk, a mért érték alapján a készülék a hűtőmatrac hőmérsékletét automatikusan változtatta a kívánt testhőmérséklet elérése érdekében. A hypothermiás kezelés során a helyi protokollnak megfelelően invazív gépi légzéstámogatást és ópiátanalgesiát alkalmaztunk (10 µg/kg/h morfin infúzió).



12. ábra: A terápiás hypothermia kivitelezéséhez használt szervkontrollis hűtőberendezés (Tecotherm TS 200, Tec-Com, Blanketrol II Hyper-Hypothermia System, Cincinnati Sub-Zero), hozzátartozó hűtőmatrac és az agyi elektromos háttéraktivitás megfigyelésére használt amplitúdó integrált EEG monitor

A szülés megindulásáról, a császármetszés indikációjáról, a szülészeti komplikációkról és az újszülött újraélesztésének részleteiről a hozott zárójelentésből, valamint a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat szállítási jegyzőkönyvéből gyűjtöttünk információkat. A hypoxiás inzultus következtében kialakuló sokszervi elégtelenség kórisméjét akkor állapítottuk meg, ha az encephalopathia, légzési elégtelenség, keringési elégtelenség, májelégtelenség, gastrointestinalis rendellenesség és oliguria (vizelet kiválasztás $<1,0$ ml/kg/h) közül 3 tényező együttesen volt jelen (ld. 17-18. oldal). Mivel az általunk vizsgált betegpopulációban az encephalopathia tünetei mindenkinél megfigyelhetőek voltak, ezért a többi szervrendszer közül, ha kettő érintett, akkor a MOF diagnózisa igazolódott (120). Rutin laboratóriumi vizsgálatok történtek a hypoxiás inzultus okozta károsodások, a sokszervi érintettség detektálására, valamint a vérkép, az ionháztartás, hemostasis és az esetleges gyulladásos eltérések nyomonkövetésére a 6., 24., 72. és alkalmanként a 48. életórában. Vizsgálataink során kiemelt szerepe volt a szérumban a kortizolszint meghatározásának, amelyet electrochemiluminescens immunoassay (Elecsys, Cobas E411, Roche, Basel, Svájc) technikával mértünk a Semmelweis Egyetem

Endokrinológiai genetikai laboratóriumában (laborvezető: Dr. Patócs Attila, egyetemi docens). Alkalmanként 0,5 ml vérmintára volt szükség a kortizolszint meghatározásához. Az oliguria és anuria előfordulását a 24-72. életóra között vizsgáltuk 24 órás periódusokban, melynek háttérében a korai vizeletürítés pontatlan detektálása (intézetten kívüli születés) és a lassabban meginduló vizeletkiválasztás állt. A keringéstámogatás objektív elemzéséhez VIS (vasoactive-inotropic score) pontrendszert használtunk, mely az alábbi képlet segítségével jellemzi a keringéstámogatási igényt:

$$VIS = \text{dopamin } (\mu\text{g/kg/min}) + \text{dobutamin } (\mu\text{g/kg/min}) + 100 \times \text{adrenalin } (\mu\text{g/kg/min}) + 100 \times \text{noradrenalin } (\mu\text{g/kg/min}) + 10 \times \text{milrinon } (\mu\text{g/kg/min}) + 10000 \times \text{vazopresszin } (\text{U/kg/min})$$

A hűtés megkezdése előtt és a 72 órás terápiás hypothermia ideje alatt folyamatos aEEG monitorozás zajlott, így nyomon követhettük az agyi háttéraktivitás normális változását vagy ennek hiányát, a görcsöket, és az esetlegesen megjelenő, kedvező jelként értékelhető alvás-ébrenlét ciklusokat (39). Az aEEG regisztrátumokat a felmelegedést követően retrospektíven elemezte dr. Méder Ünőke neonatológus szakorvos.

Koponya MR-vizsgálatokra rutinszerűen a 1. és 10. életnap között került sor 3 Tesla Philips Achieva MR képalkotó berendezéssel (Philips Medical Systems, Best, Hollandia). A leleteket ezt követően dr. Lakatos Andrea gyermekradiológus szakorvos elemezte az „Asphyxia regiszterünk” saját fejlesztésű, strukturált leletezést biztosító MR űrlapján. Hasi és koponya ultrahang-vizsgálatokra a rutin klinikai ellátás keretein belül került sor a születést követő első 24 órában.

A neurológiai kimenetel megítélésére a 18-42 hónapos kor között történő fejlődésneurológiai vizsgálat, a Bayley-II teszt szolgált (41), ami alapján a késői neurológiai szövődményeket tudtuk megítélni. A betegek szüleit telefonon értesítettük a vizsgálati lehetőségről, a megjelenés önkéntes volt.

3.2. Asphyxia-regiszter: retrospektív és prospektív adatgyűjtés

A vizsgálatok során az adatok strukturált tárolását és a statisztikai elemzéseket megkönnyítő saját fejlesztésű „Asphyxia-regiszter” (ISORT, Bioscreen Kft.) segítségével gyűjtöttük a klinikai, képalkotó, laboratóriumi és utánkövetési adatokat. A „MedSolution” kórházi informatikai rendszerrel való összeköttetés segítségével a laboratóriumi adatokat egyszerűen importáltuk az adatbázisba. A könnyen kezelhető regiszterplatform kialakítása bioinformatikai segítséggel valósult meg és folyamatos

fejlesztés alatt áll, új űrlapok és kérdések hozzáadásával. Az adatbázisban az adatvédelmi előírásoknak megfelelően kódszámmal szerepelnek az egyes betegek, és a regiszter csak a Semmelweis Egyetem belső hálózatáról érhető el. Ez az adatgyűjtési eszköz biztosítja, hogy 2006 óta a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján hypothermiás kezelésben részesített valamennyi asphyxiás újszülött adata kutatható. A regiszter jelenleg mintegy 600 beteg adatát tartalmazza. Különböző keresési algoritmusok segítségével lehet szelektálni a rendelkezésre álló klinikai adatok és betegek között, hogy a statisztikai elemzéshez szükséges adatokat töltsük le automatikusan generált Excel táblázatokba.

3.3. Betegpopulációk

3.3.1. A sokszervi károsodás és a hemodinamikai instabilitás előfordulása a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján hypothermiás kezelésben részesített asphyxiás újszülöttek körében.

2013. január 1. és 2015. december 31. között 97 beteg teljesítette a közepsúlyos-súlyos HIE-ra vonatkozó diagnosztikus kritériumokat (ld. 4. táblázat, 18. o.) és részesült 72 órás hypothermiás kezelésben a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján. Adataik felhasználásával retrospektíven elemeztük az asphyxiás újszülöttek születés körüli eseményeit, az esetleges újraélesztés részleteit, az induló vérgázadatokat, a hűtési kezelés részleteit, a klinikai paramétereket, a sokszervi károsodás előfordulását és a keringéstámogatás gyakoriságát.

3.3.2. A relatív mellékvesekéreg-elégtelenség és az alacsony szérum kortizolszintek előfordulása az első élethéten a keringési instabilitásban szenvedő asphyxiás újszülöttek körében.

Az első, leíró jellegű tanulmány folytatásaként a 2007 és 2016 között született, hypothermiás kezelésben részesült 79 asphyxiás újszülött szérum kortizolszintjét elemeztük retrospektíven. Az analízisben azon betegek vettek részt, akiknél az ellátó klinikus döntése alapján szérum kortizolszint vizsgálat történt keringési instabilitás és/vagy vazopresszor-rezisztens hypotensio miatt az első élethéten (0-168. életóra között). A vizsgált betegpopuláción belül 58 beteggel egy alcsoport analízist is végeztünk, amelynek során a 12-85. életóra között levett kortizolszinteket elemeztük, annak érdekében, hogy egy klinikai szempontból egységes (intenzív ellátást igénylő,

hypothermiával kezelt) betegcsoportot vizsgálhassunk. Az első 12 életóra kizárása mellett azért döntöttünk, mert a születés miatt ekkor fiziológiásan magasabbak a szérumban a kortizolszintek, így az akkor történt vizsgálatok nem lennének összehasonlíthatóak a későbbi mérési adatokkal. A 85. életóra magyarázata pedig a hypothermiás kezelés vége, amit protokoll szerint az első 6 életórán belül kell megkezdeni, 72 órán keresztül fenntartani, majd a felmelegedés fázisa körülbelül 7 órán keresztül tart ($6+72+7=85$). Alcsoportos analízisünk betegeit a SNAP-II pontrendszer (Score for Neonatal Acute Physiology, második kiadás) (121) alapján osztottuk enyhe és közép-súlyos csoportokba, és ennek megfelelően hasonlítottuk össze statisztikailag a klinikai változókat. Elemeztük ezt követően a hűtés ideje alatti keringéstámogató gyógyszerek használatát és a hydrocortison szupplementáció gyakoriságát, valamint összehasonlítottuk a fejlődésneurológiai kimeneteli eredményeket a hydrocortison terápiában részesült és nem részesült betegek között. Retrospektív elemzéseinkből kizártuk a komplex fejlődési rendellenességgel vagy igazolt genetikai eltéréssel született újszülötteket. Az adatfeldolgozásokat a 11790-2/2016/EKU ügyiratszámú etikai engedély alapján végeztük el.

3.3.3. Az alacsony dózisú hydrocortison szupplementáció hatékonyságának prospektív, kettősvak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálata a hypotensiós, asphyxiás újszülöttekben a hypothermiás kezelés ideje alatt. A retrospektív adatok alapján egy prospektív, kettősvak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatot terveztünk, amelybe 35 esetet vontunk be 2016. február és 2017. novembere között. Az etikai engedélyt a kutatás kivitelezéséhez az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága adta (5705-1/2016/EKU). A kutatási protokollt a nemzetközi klinikai vizsgálatokat regisztráló ClinicalTrials.gov honlapra is feltöltöttük az NCT02700828 azonosító számon. Az első 16 eset bevonását követően a randomizációs alcsoportok ismerete nélkül előzetes „interim” statisztikai elemzést végeztünk és a legfontosabb kimeneteli pontokat megvizsgáltuk, hogy a vizsgálat folytatása biztonságosnak tekinthető-e. Ehhez külső független szakértőt (Dr. Gellén Balázs, PhD, egyetemi docens, Szegedi Tudományegyetem Gyermekegyógyászati Klinika) kértünk fel, aki a vizsgálat folytatását jóváhagyta.

A prospektív vizsgálat beválasztási kritériumai a következők voltak:

- Gesztációs kor ≥ 36 hét
- Teljestest-hypothermia kezelés (TOBY kritériumok alapján (48))
- artériás középnyomás (MAP) <gestációs hetek száma, volumenpótlást (10-20 ml/kg) követően
- Aláírt szülői beleegyező nyilatkozat

Kizárási kritériumok:

- Keringéstámogató kezelés az osztályra érkezéskor
- Hematokrit érték $\leq 35\%$
- Fejlődési rendellenesség, genetikai eltérés

A kritériumok teljesülése esetén a betegeket a blokk randomizáció elve alapján osztottuk a hydrocortison- vagy placebo-csoportba. A vizsgálat befejezéséig és az adatgyűjtés végéig nem volt tudomásunk arról, hogy ki melyik randomizációs csoportba került (a vizsgálat kettősvak jelleggel zajlott).

Az esetszám-kalkulációt korábbi retrospektív adatokat feldolgozó pilot-tanulmányunk eredményeire alapoztuk, amelyben 20%-os MAP-emelkedést tapasztaltunk 0,5 mg/kg hydrocortison adását követően 2-6 órával, dopamin terápia jelenlétében. Ez alapján határoztuk meg az elsődleges kimeneteli pontot, ami a minimum 5 Hgmm-es MAP-emelkedést jelentette 2 órával a „study gyógyszer” első beadását követően. A kalkuláció alapján 16-16 eset volt szükséges a hydrocortison- és placebo-csoportba, hogy 80%-os statisztikai erősséggel kimutatható legyen a hydrocortison vérnyomásemelő hatása, legalább $p=0,05$ szignifikancia mellett.

3.3.3.1. Az alacsony vérnyomás kezelése a hűtés ideje alatt

Non-invazív, mandzsettás vérnyomásméréssel észlelt alacsony vérnyomás detektálását követően a lehetőségeknek megfelelően igyekeztünk a gold standardnak számító, invazív artériás vérnyomásmérést elindítani. Az alacsony vérnyomást abban az esetben állapítottuk meg, ha az artériás középnyomás 30 percen keresztül alacsonyabb volt, mint a születéskor betöltött gestációs hetek száma. Ezt követően az alábbi séma szerint folytatódott a „study betegek” alacsony vérnyomásának kezelése:

1. volumen bolus: 10 ml/kg izotóniás sóoldat 15 perc alatt, a klinikai előzményektől függően egy vagy két alkalommal a feltételezett hypovolaemia kezelésére

Amennyiben a hypotensio továbbra is fennállt:

2. szérumszint meghatározásra vérminta levétel
3. randomizáció és „study gyógyszer” előkészítés
4. dopamininfúzió indítása 6 µg/kg/min dózisban és ezzel egy időben 0,5 mg/kg hydrocortison vagy ennek megfelelő mennyiségű fiziológiás sóoldat beadása (napi 4 alkalommal ismételve ezt követően a hypothermia ideje alatt).

Amennyiben a hypotensio a „study gyógyszer” és a dopamin adása után 30 perccel még mindig fennállt, a gyermeket ellátó klinikus döntése alapján a dopamin dózisa emelhető volt a randomizációtól függetlenül, és a rutin klinikai ellátás tovább folytatódott. Egyéb keringéstámogató szert, például dobutamint, abban az esetben kaptak a vizsgálatban résztvevő betegek, ha a megfelelő vérnyomás dopamin terápia emelésével sem volt elérhető és/vagy szívvizsgálattal igazolódott a súlyosan károsodott balkamra-funkció.

A „study gyógyszert” a terápiás hypothermia végéig kapták az újszülöttek változatlan (0,5 mg/kg) dózisban, utoljára a felmelegedés ideje alatt.

Az alacsony vérnyomás észlelésének idejében, a randomizációkor szérumszint meghatározáshoz vérmintát vettünk le. Ezt követően a rutin klinikai vérvételi időpontok alkalmával (6., 24., 48. és 72. életóránál) történtek további szérumszint meghatározások, de ezen eredmények ismerete nélkül történt a klinikai ellátás a hűtés ideje alatt, hogy a kettősvak vizsgálat szabályai alapján a klinikai döntéshozatalt ne befolyásolja az aktuális kortizolérték.

3.3.3.2. „Study gyógyszer” előkészítése

A randomizáció és a „study gyógyszer” előkészítése az I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika Intenzív Terápiás Osztályán történt. A randomizációs csoportnak megfelelően vagy 0,5 mg/kg hydrocortison (Solu-Cortef, hidrokortizon-nátrium-szukcinát, Pfizer Kft., Budapest, Magyarország) vagy izotóniás sóoldat került felszívásra. A kettősvak vizsgálati elrendezésnek megfelelően az oldatok azonos térfogatúak (2 ml) voltak.

3.3.3.3. Adatgyűjtés

A folyamatos artériás vérnyomásmérés a kutatásba bevont 32 újszülött közül 30 esetben volt kivitelezhető a vizsgálat időtartama alatt. Az artériás kanül/branül behelyezésével kapcsolatos technikai nehézség miatt 2 esetben csak a mandzsettás vérnyomásmérés eredményeit rögzítettük. Az adatgyűjtéshez a központi betegfigyelő monitor által tárolt értékeket, a lázlapokon rögzített paramétereket, valamint a vizsgálatához előkészített űrlapokat használtuk fel. Az élettani paramétereket és a keringéstámogató szerek dózisát fél óránként rögzítettük a vizsgálat indulásától a felmelegedés végig.

A klinikai állapot súlyosságának megítélésére a SNAP-II pontrendszert használtuk, melyben a vizsgálat indulását megelőző 12 órában mért legalacsonyabb MAP-értéket, legalacsonyabb testhőmérsékletet, PO_2/FiO_2 arányt, pH értéket, a vizeletürítést és a görcsök jelenlétét pontoztuk (121). A pontrendszer segítségével elkülöníthetők az enyhe (0-20 pont), közepsúlyos (21-40 pont) és a súlyos (>40 pont) klinikai állapotú újszülöttek. A neurológiai állapot felmérésére betegeinknél a Thompson-féle, encephalopathia súlyosságát vizsgáló pontrendszert használtuk (2. táblázat, 10. o. (20)). A neurológiai pontozást a hypothermiás kezelés elindítását megelőzően a Péter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat neonatológus szakorvosa vagy az I. Sz. Gyermekklinika PIC osztályán dolgozó orvos végezte el. A Thompson-pontrendszer alapján enyhe HIE a 0-11 pont közötti, közepsúlyos a 12-14 pont közötti és súlyos HIE-nak a 15 vagy a feletti pontérték felelt meg.

3.4. Statisztikai elemzés

Kategorikus változók esetén esetszámot (n) és százalékkértéket (%), a folyamatos változók esetén az esetszám és normáloszlás függvényében átlag és szórás, vagy medián és interkvartilis értékeket adtunk meg. A csoportok összehasonlítására t-próbát, Mann-Whitney U tesztet, Wilcoxon-féle előjeles rangszámösszeg próbát, Bernard-féle egzakt tesztet vagy khi-négyzet próbát alkalmaztunk.

A kortizolszintek időbeli változásának jellemzésére a 2. számú retrospektív vizsgálatunkban görbe illesztési módszert alkalmaztunk (a kiugró értékek automatikus eltávolítását követően).

A 3. számú, prospektív vizsgálatban az artériás középnyomás, a szívfrekvencia és a pulzusnyomás változásának predikciójára regressziós trendanalízist végeztünk (ismételt méréses lineáris kevert modell). A hydrocortison adását (kategorikus változóként), a dopamin és dobutamin aktuális dózisát, a Thompson szerinti HIE súlyosságát, az időt és a kiindulási vérnyomás, pulzusnyomás vagy szívfrekvencia értékeket tekintettük független változóknak.

A statisztikai próbák elvégzéséhez IBM SPSS Statistics 22.0, SSI SigmaPlot 11.0 és R statisztikai softwareket használtunk, az ábrákat a GraphPad Prism 6.01 verziójú programban készítettük el. Az eltérést $p < 0,05$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

4. Eredmények

4.1. A sokszervi károsodás és a hemodinamikai instabilitás előfordulása a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján hypothermiás kezelésben részesített asphyxiás újszülöttek körében

A 2013-2015 közötti vizsgálat 3 éve alatt összesen 97 esetben valósult meg a protokoll szerinti 72 órás hypothermiás kezelés. Valamennyi asphyxiás, középsúlyos-súlyos HIE-ban szenvedő újszülött alacsony Apgar-értékekkel született, amely súlyos korai klinikai státuszra utalt (6. táblázat).

6. táblázat: Az újszülöttek (n=97) antropometriai adatai és első vérgázértékei

Gesztációs kor (hét)		39 ± 2
Születési súly (g)		3224 ± 504
Fiú / lány arány, <i>n</i> (%)		50 / 47 (51,5 / 48,5)
Apgar-érték	1'	2 ± 2
	5'	5 ± 2
	10'	6 ± 2
pH		7,0 ± 0,2
pCO ₂ (Hgmm)		56 ± 27
Bázishiány (mmol/l)		-16,7 ± 7,2
Szérum laktát (mmol/l)		13,3 ± 4,7
Vércukor (mmol/l)		6,02 ± 3,2
Első vérgáz vizsgálat ideje (életóra)		1,2 [0,7; 1,8]

Az adatokat átlag±SD, medián [IQR] és esetszám (*n*) (%) formátumban jelenítettük meg.

A sürgős császármetszés aránya magas volt, ennek hátterében leggyakrabban CTG során észlelt magzati bradycardia, a magzati mozgások elmaradása vagy abruptio placentae állt. A hüvelyi szüléseknél megfigyelt leggyakoribb komplikációk, amelyek a hypoxiás károsodás okozói lehetnek, az elhúzódó kitolás, a köldökzsinór anomáliák (nyakra csavarodás, előreesés vagy csomó) és az elakadások (fej, váll) voltak (7. táblázat).

7. táblázat: Az újszülöttek (n=97) születésének körülményei

Anya életkora (év)		32 ± 6
Szülés módja	Hüvelyi szülés, <i>n</i> (%)	28 (29)
	Hüvelyi szülés vákuummal, <i>n</i> (%)	11 (11)
	Császármetszés, <i>n</i> (%)	58 (60)
Meconiumos magzatvíz, <i>n</i> (%) [§]		36 (50)
Elakadás, <i>n</i> (%) [#]		7 (8)
Köldökzsinór-eltérések, <i>n</i> (%) [¥]		13 (14)
Elhúzóódó kitolás, <i>n</i> (%) [¶]		12 (13)
Reszuscitáció a szülőszobán	lélegeztetés*, <i>n</i> (%)	59 (61)
	mellkas-kompresszió, <i>n</i> (%)	27 (28)

*A reszuscitáció részeként alkalmazott lélegeztetés előfordulásának aránya.

Az adatokat átlag±SD és *n* (%) formátumban jelenítettük meg. § *n*=72. # *n*=93. ¥ *n*=94. ¶ *n*=89.

A terápiás hypothermia kritériumainak fennállása esetén a hűtési kezelés az esetek döntő többségében (94%) már a neonatális transzport alatt megkezdődött, átlagosan 2,5±0,3 életórás korban. A szállítás során az újszülöttek 61%-át aktívan, szervokontrollos hűtőmatrac segítségével hűtötte a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat, míg az esetek 33%-ában passzívan, az inkubátor melegítésének kikapcsolásával kezdték meg a hypothermiás kezelést. Az újszülöttek 6%-ában a hűtés csak az osztályos felvételt követően indult el. A hypothermia korai megkezdésének köszönhetően az újszülöttek a 33–34°C terápiás célhőmérsékletet átlagosan a harmadik életórában érték el (8. táblázat).

8. táblázat: Az újszülöttek (n=97) hypothermiás kezelésének körülményei

Hypothermiás kezelés indításának kezdete (életóra)		2,5 ± 0,3
Terápiás célhőmérséklet (33–34°C) elérése (életóra)		3,0 ± 1,6
Hypothermia a szállítás ideje alatt	aktív [§]	58 (61)
	passzív [§]	31 (33)
	nem kezdődött el [§]	6 (6)
Osztályra érkezéskor a hypothermiás célhőmérsékletet (33–34°C) elérők aránya		52 (54)

Az adatokat átlag±SD és *n* (%) formátumban jelenítettük meg. § *n*=95.

A hűtés során az újszülöttek 96%-a invazív légzéstámogatásban részesült, megfelelő szedatio-analgesia mellett. Az invazív lélegeztetés medián ideje 5 nap volt, leggyakrabban szinkronizált lélegeztetési módot (synchronised intermittent mandatory ventilation, SIMV) használtunk. Az újszülöttek az extubációt követően még medián 1 napig igényeltek non-invazív légzéstámogatást, leggyakrabban pozitív nyomású légzéstámogatást (continuous positive airway pressure, CPAP).

Keringéstámogatásra az esetek 79%-ában volt szükség, leggyakrabban dopamint (78%) alkalmaztunk. Dobutamint az újszülöttek 20%-a kapott a klinikai állapottól függően a dopamin terápia kiegészítéseként vagy súlyos kamrafunkciózavar esetén monoterápiában. Egyéb keringéstámogató kezelés alacsonyabb arányban fordult elő. Kiemelendő, hogy a betegek 55%-ánál inotrop szerekre nem reagáló hypotensio miatt hydrocortison adására is sor került. Vérkészítményeket az újszülöttek 34%-a kapott. Leggyakoribb a friss fagyasztott plazma adása volt a megnyúlt alvadási paraméterek kompenzálása érdekében. Vörösvérsejt-pótlást 24%-ban alkalmaztunk, ezen újszülöttek döntő többsége placenta leválás vagy foeto-maternalis transzfúzió miatt kivérzett állapotban jött a világra. Akut vesekárosodásra utaló anuria (diuresis $<0,5$ ml/kg/h) vagy oliguria ($<1,0$ ml/kg/h) a hypothermiás kezelés során betegeink 24%-ánál alakult ki, 24 órás időintervallumokat vizsgálva. Betegeink 83%-ban diagnosztizáltunk sokszervi károsodást (9. táblázat).

9. táblázat: Az újszülöttek (n=97) klinikai adatai

Lélegeztetés	invazív	gyakorisága, <i>n</i> (%)		93 (96)	
		időtartama (nap)		5 [4; 6]	
		típus	SIMV, <i>n</i> (%)		88 (91)
			SIPPV, <i>n</i> (%)		14 (14)
			HFO, <i>n</i> (%)		20 (21)
	non- invazív	gyakorisága, <i>n</i> (%)		32 (33)	
		időtartama (nap)		1 [1; 3]	
		típus	BiPAP, <i>n</i> (%)		6 (6)
CPAP, <i>n</i> (%)			24 (25)		
HFNC, <i>n</i> (%)			5 (5)		
Keringéstámogatás	gyakorisága, <i>n</i> (%) [§]		75 (79)		
	időtartama* (nap)		7 [3; 10]		
	dopamin, <i>n</i> (%) [§]		74 (78)		
	dobutamin, <i>n</i> (%) [§]		19 (20)		
	noradrenalin, <i>n</i> (%) [§]		6 (6)		
Hydrocortison szupplementáció, <i>n</i> (%) [§]			52 (55)		
Vérkészítmény adását igénylő haemostasis-zavar	vörösvértest-koncentrátum, <i>n</i> (%)		23 (24)		
	friss fagyasztott plazma, <i>n</i> (%)		31 (32)		
	thrombocyta-szuspenzió, <i>n</i> (%)		10 (10)		
Anuria / oliguria előfordulása, <i>n</i> (%)			9 (9) / 14 (14)		
MOF előfordulása, <i>n</i> (%) [§]			79 (83)		
Intenzív osztályos ápolási idő (nap)			11 [9; 18]		
Kimenetel	hazaadás, <i>n</i> (%) [#]		57 (61)		
	más kórházba áthelyezés, <i>n</i> (%) [#]		30 (32)		
	intézetben belüli halál, <i>n</i> (%) [#]		6 (6)		

Rövidítések: SIMV, synchronised intermittent mandatory ventilation; SIPPV, synchronised intermittent positive pressure ventilation; HFO, high frequency oscillation; BiPAP, bilevel positive airway pressure; CPAP, continuous positive airway pressure; HFNC, high flow nasal cannula; MOF, multi-organ failure, sokszervi elégtelenség.

* Inotrop és/vagy hydrocortison adása.

Az adatokat átlag±SD, medián [IQR] és *n* (%) formátumban jelenítettük meg. § *n*=95. # *n*=93.

Az újszülötteknél koponya MR-vizsgálatok átlagosan az 6 ± 3 . életnapon történtek, 78%-ban a felmelegedést követően. Az MR-vizsgálatok alapján HIE-ra jellemző morfológiai vagy metabolikus eltérések 49%-ban igazolódtak. 33%-ban fordultak elő intracranialis vérzések, amelyek klinikai jelentősége kérdéses, és 15%-ban a HIE-ra jellemző MR-eltérés az intracranialis vérzéssel együtt fordult elő.

Az újszülöttek a 72 órás hűtést követően még további egy hétig szorultak intenzív osztályos ellátásra, a medián ápolási időtartam 11 [9; 18] nap volt. A betegek közel kétharmadát más intézetbe való áthelyezés nélkül otthonukba tudtuk bocsájtani, 32%-uk további kórházi ápolásra szorult. A korai, intézeten belüli halálozás 6%-os volt a vizsgált betegpopulációban.

4.2. A relatív mellékvesekéreg-elégtelenség és az alacsony szérumszintek előfordulása az első életheten a keringési instabilitásban szenvedő asphyxiás újszülöttek körében

A 2007 és 2016 közötti adatokat feldolgozó, szérumszintek leírására irányuló retrospektív vizsgálatunkba a 346 hypothermiás kezelésben részesülő közepsúlyos-súlyos HIE-ban szenvedő újszülött közül 79 beteget választottunk be (23%), akiknél kortizolszint-meghatározás történt a 0-168. életóra között. Az újszülöttek antropometriai és klinikai adatait a 10. táblázat tartalmazza. Ebben a betegpopulációban is alacsony Apgar-értékeket és súlyos metabolikus acidózist találtunk az első vérgázvizsgálat során, a súlyos klinikai állapot jeleként.

10. táblázat: Az újszülöttek (n=79) antropometriai és klinikai adatai

Gesztációs kor (hét)		39 ± 1
Születési súly (g)		3196 ± 493
Fiú, <i>n</i> (%)		37 (47)
Apgar-érték	1'	2 ± 2
	5'	5 ± 2
	10'	6 ± 2
pH [#]		7,1 ± 0,2
pCO ₂ (Hgmm) [#]		51 ± 24
Bázishiány (mmol/l) [#]		-16,1 ± 5,6
HCO ₃ ⁻ (mmol/l) [#]		13,4 ± 4,1
Szérumszint laktát (mmol/l) [#]		13,0 ± 4,7
Hypoglycaemia a hypothermia ideje alatt, <i>n</i> (%)		20 (25)
Oliguria, <i>n</i> (%)		25 (32)
Anticonvulsiv terápia, <i>n</i> (%)		57 (72)
Mechanikus lélegeztetés ideje (nap)		4 [4; 5]
Intenzív osztályos ápolási idő (nap)		11 [9; 14]
Intézetben belüli halál, <i>n</i> (%)		3 (4)

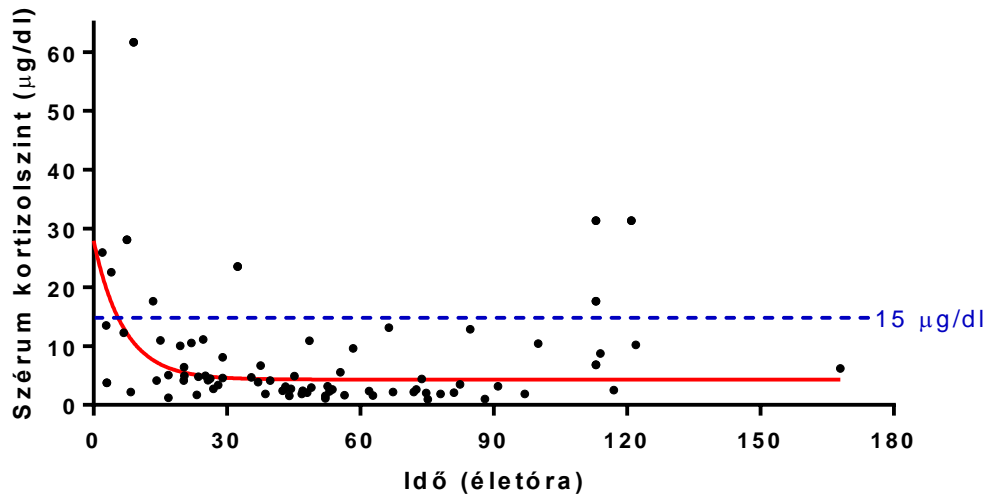
Hypoglycaemia definíciója: szérumszint glukóz <2,6 mmol/l.

Oliguria definíciója: diuresis <1 ml/kg/h a hypothermiás kezelés ideje alatt.

az első vérgázvizsgálat eredménye.

Az adatokat átlag±SD, medián [IQR] és *n* (%) formátumban jelenítettük meg.

A szérumban mért kortizolszintek exponenciálisan csökkentek az asphyxiás újszülöttekben az első élethétben. Az első 12 órában hirtelen, nagymértékű esés volt jellemző, majd ezt követően egy platószintre álltak be az értékek (13. ábra). Az általunk vizsgált asphyxiás újszülöttekben mért kortizolszintek 89%-a (70/79) 15 µg/dl alatt volt az első élethétben.



13. ábra: A szérumban mért kortizolszintek exponenciális csökkenése az asphyxiás újszülöttekben az első élethétben (n=79)

A görbeillesztési technika segítségével, a kiugró értékek kizárását követően az alábbi egyenlet írja le a kortizolszint – életóra összefüggést:

$$y = (27,9 - 4,315) * \exp. (-0,1467 * x) + 4,315$$

ahol 27,9 µg/dl y értékről indul a görbe és a platószint 4,3 µg/dl. $R^2 = 0,460$.

A hypothermiás kezelés idejét 12 órás intervallumokra osztva leíró jelleggel elemeztük a kortizolszintek medián értékeit (11. táblázat). A 0-12. és a 12-24. órák között nagy különbség látszik, valamint további csökkenés figyelhető meg a 24-36. és a 36-48. életórák között. Ezt követően a hypothermiás kezelés ideje alatt 2-3 µg/dl medián értékeket mértünk, majd a 85. életórát követően valamivel magasabb, 6,9 µg/dl volt a medián kortizolszint.

11. táblázat: Szérum kortizolszintek az első élethéten, 12 órás intervallumokra osztva a hypothermiás kezelés alatti értékeket

	0-12 h (n=8)	12-24 h (n=12)	24-36 h (n=10)	36-48 h (n=12)	48-60 h (n=11)	60-72 h (n=5)	72 - 85 h (n=8)	85-168 h (n=13)
Szérum kortizol (µg/dl)	18,1 [10,1; 26,5]	5,0 [4,1; 10,2]	4,6 [4,3; 7,3]	2,8 [2,3; 3,9]	2,7 [1,9; 4,4]	2,2 [2,2; 2,4]	2,3 [2,0; 3,7]	6,9 [3,2; 10,4]

Az adatokat medián [IQR] formátumban jelenítettük meg.

A klinikai állapot súlyossága és az aktuális szérum kortizolszintek közötti összefüggés vizsgálatára csoportokra bontottuk a betegpopulációnkat és úgy elemeztük a 12-85. életóra közötti kortizolszinttel rendelkező újszülöttek adatait (n=58). A SNAP-II pontszámot a kortizolszint levételét megelőző 12 óra klinikai adataiból kalkuláltuk, és ez alapján hasonlítottuk össze az enyhe (n=41) és középsúlyos-súlyos (n=17) állapotú betegeinket (12. táblázat). A súlyosabb betegeknél hosszabb volt az intenzív osztályos ápolási idő, kevesebb volt a cumisüvegből etethető és több a szondatáplálást kapó újszülött az elbocsátás idején, illetve nagyobb volt közöttük az intézeten belüli halálozás aránya. A szérum kortizolszint 15 µg/dl alatt volt mindkét csoportban, azonban a középsúlyos-súlyos betegek között szignifikánsan magasabbnak bizonyult.

12. táblázat: A 12-85. életóra között mért szérum kortizolszintek és a klinikai adatok összehasonlítása a SNAP-II pontrendszer alapján enyhe és középsúlyos-súlyos csoportba tartozó újszülöttek körében (n=58)

		Enyhe (n=41)	Középsúlyos-súlyos (n=17)	<i>P érték</i>
SNAP-II pontszám*		20 [15; 20]	31 [27; 39]	<0,001
Apgar-érték	1'	2 [1; 3]	1 [1; 3]	0,48
	5'	4 [3; 6]	4 [2; 6]	0,35
	10'	6 [5; 8]	6 [4; 6]	0,16
Első vérgázvizsgálat				
pH		7,1 ± 0,2	7,0 ± 0,2	0,30
pCO ₂ (Hgmm)		40 [34; 49]	58 [39; 71]	0,04
Bázishiány (mmol/l)		-16,8 ± 5,9	-15,4 ± 5,6	0,44
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)		13,0 [10,3; 14,6]	12,8 [11,5; 17,5]	0,40
Szérum laktát (mmol/l)		13,0 ± 4,7	11,7 ± 4,6	0,35

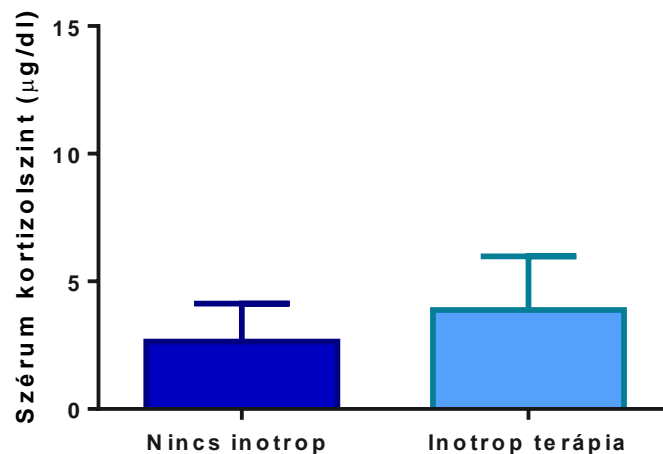
12. táblázat folytatása	Enyhe (n=41)	Középsúlyos- súlyos (n=17)	<i>P érték</i>
Szérum kortizolszint (µg/dl)	2,8 [2,0; 4,6]	5,0 [3,9; 10,9]	0,002
Keringéstámogatás			
<i>n</i> (%)	34 (83)	15 (88)	0,61
egyféle, <i>n</i> (%)	29 (71)	12 (71)	0,99
kétféle, <i>n</i> (%)	4 (10)	2 (12)	0,82
háromféle, <i>n</i> (%)	1 (2)	1 (6)	0,51
időtartama (h)	61 [24; 88]	91 [46; 159]	0,08
maximum VIS pont	8 [5; 12]	10 [8; 16]	0,25
Hydrocortison szupplementáció			
<i>n</i> (%)	23 (56)	10 (59)	0,85
időtartama (h)	94 [58; 114]	111 [91,8; 177]	0,01
csúcsdózis (mg/kg)	0,5 [0,4; 1]	0,9 [0,5; 1,5]	0,13
Anticonvulsiv terápia, <i>n</i> (%)	30 (73)	11 (65)	0,52
Intenzív osztályos ápolási idő (nap)	10 [9; 12]	13 [10; 19]	0,02
Elbocsajtás			
Hazaadás, <i>n</i> (%)	30 (73)	9 (53)	0,14
Más kórházba áthelyezés, <i>n</i> (%)	11 (27)	5 (29)	0,84
Rövid távú kimenetel: táplálás az elbocsajtáskor			
Szoptatás, <i>n</i> (%)	9 (22)	5 (29)	0,55
Cumisüvegből, <i>n</i> (%)	32 (78)	7 (41)	0,006
Szondán keresztül, <i>n</i> (%)	0 (0)	2 (12)	0,03
Parenterális táplálás, <i>n</i> (%)	0 (0)	1 (6)	0,12
Intézetben belüli halálozás, <i>n</i> (%)	0 (0)	3 (18)	0,006
Hosszú távú kimenetel: Bayley-II [£]			
mentális fejlettségi index	98 ± 18 [¥]	102 ± 18 [€]	0,56
pszichomotoros fejlettségi index	102 ± 12 [¥]	100 ± 10 [€]	0,74

Rövidítések: SNAP-II, Score for Neonatal Acute Physiology, második kiadás. VIS, vasoactive-inotropic score.

*SNAP-II pontszám a kortizolszint levételének idején.

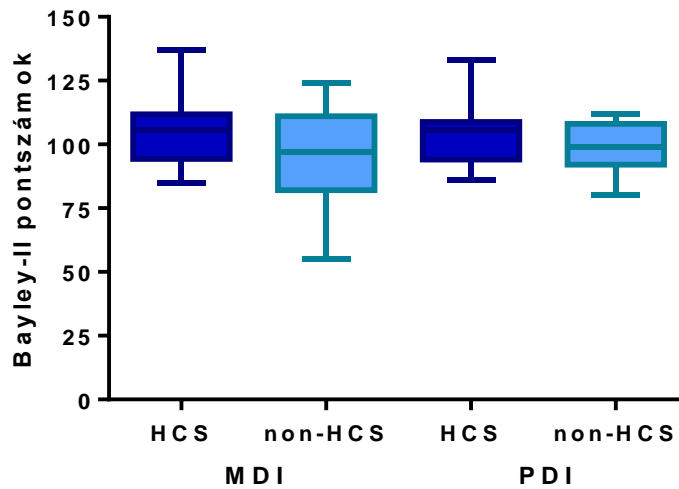
Az adatokat átlag±SD, medián [IQR] és *n* (%) formátumban jelenítettük meg. £ n=35. ¥ n=27. € n=8.

A hypothermiás kezelésben részesülő asphyxiás újszülöttek körében a szisztémás hypotensio kezelésére leggyakrabban, 84%-ban (49/58) inotrop-keringéstámogatást indítottunk a volumenpótlást követően. Az alkalmazott keringéstámogató szerek megoszlása az alábbiak szerint alakult: dopamin n=44 és/vagy dobutamin n=12 és/vagy noradrenalin n=1 és/vagy milrinon n=2; kombinált keringéstámogatás n=8. Összehasonlítva a kortizolszinteket az inotrop terápiában részesült (n=49) és nem részesült betegek (n=9) között, nem találtunk eltérést (p=0,62) (14. ábra). Hydrocortison szupplementációt az újszülöttek 57%-a (33/58) kapott, 0,6 [0,5; 1,0] mg/kg dózisban a súlyos keringési instabilitás és a feltételezett relatív mellékvesekéreg-elégtelenség kezelésére. Továbbá a 12. táblázat adatai alapján a közepsúlyos-súlyos asphyxiás betegek hosszabb ideig részesültek hydrocortison kezelésben.



14. ábra: Az inotrop terápiát nem kapott (n=9) és kapott (n=41) újszülöttek szérumszintjeinek összehasonlítása (p=0,62)

Retrospektív elemzésünkben a hydrocortison szupplementációban részesülő (HCS) és nem részesülő betegek (non-HCS) fejlődésneurológiai kimeneteli eredményeit is összehasonlítottuk. Az 58 betegből 35 esetben (60%) állt rendelkezésre az analízis idején a rutinszerűen 2 éves korban elvégzett Bayley-II teszt eredménye. Eredményeink szerint nem volt eltérés a két csoport mentális és pszichomotoros fejlettségét jelző pontszámokban: 103±16 vs 94±19 MDI pont (p=0,14) és 103±13 vs 99±9 PDI pont (p=0,31) a HCS és non-HCS csoportban (15. ábra).



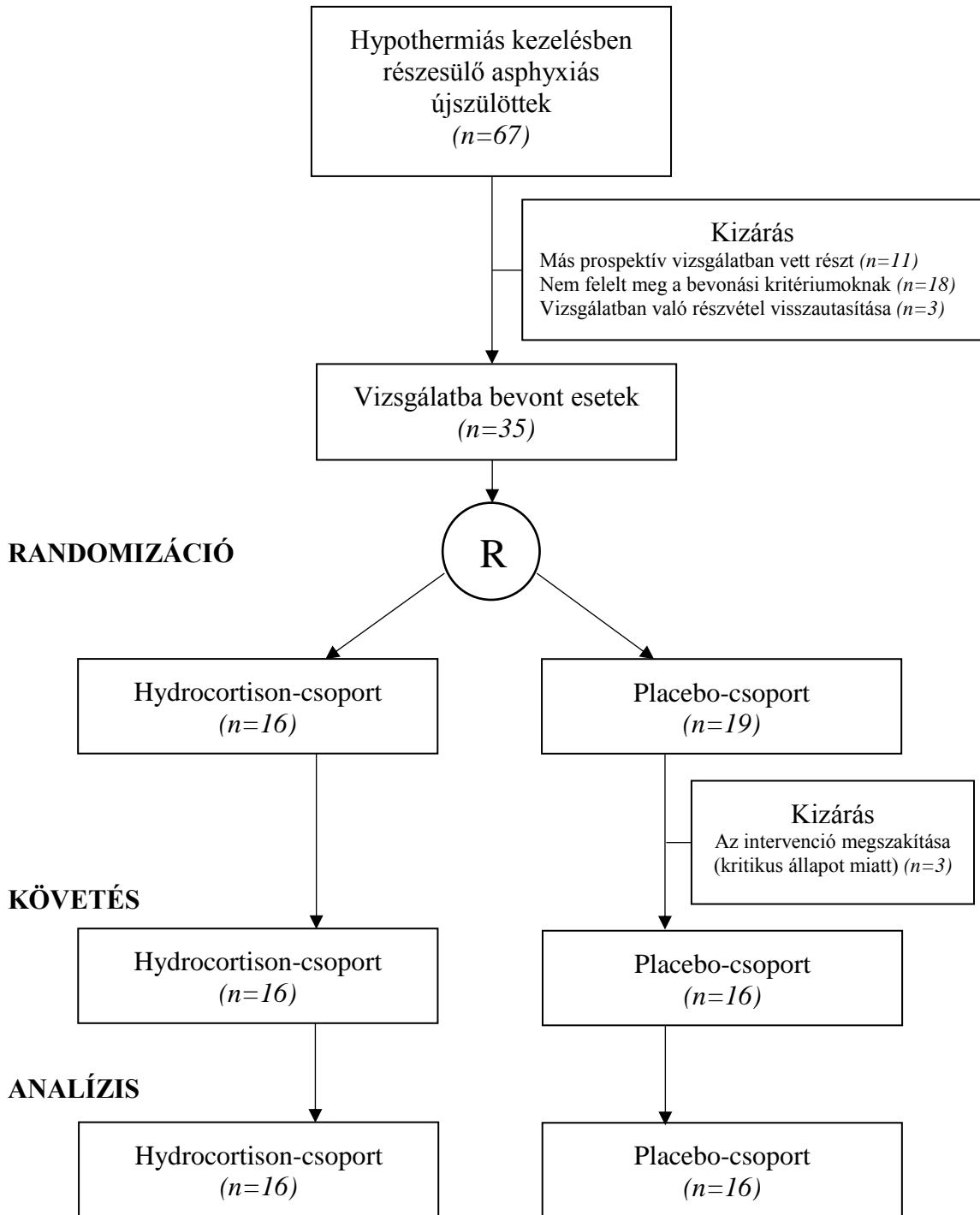
15. ábra: A hydrocortison szupplementációban részesült (HCS, n=19) és nem részesült (non-HCS, n=16) betegek MDI és PDI pontszámainak összehasonlítása a Bayley-II vizsgálat alapján

Rövidítések: HCS, hydrocortison szupplementáció; MDI, mentális fejlettségi index. PDI, pszichomotoros fejlettségi index.

Az MR-vizsgálattal igazolt központi idegrendszeri kóros eltérés arányát tekintve nem volt különbség a két vizsgálati csoport között: HIE-ra utaló MR-eltérések 59% és 57%-ban fordultak elő a HCS és non-HCS csoportokban ($p=0,88$) a medián 4. [2; 6] életnapon elvégzett képalkotó vizsgálat alapján.

4.3. Az alacsony dózisú hydrocortison szupplementáció hatékonyságának prospektív, kettősvak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálata a hypotensiós, asphyxiás újszülöttekben a hypothermiás kezelés ideje alatt

A randomizált vizsgálat 22 hónapja alatt (2016. február és 2017. november között) 67 asphyxiás újszülöttet vettünk fel az I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikára, akik közül 35-en feleltek meg a beválasztási kritériumoknak. Három újszülöttet a vizsgálatba való bevonást követően ki kellett zárni a súlyos klinikai állapotra való tekintettel (akut veseelégtelenség, súlyos keringési elégtelenség, nagyfokú kamrafunkció-csökkenés) és mindhárman hydrocortison terápiát kaptak az ellátó neonatológus és gyermekkardiológus döntése alapján a vizsgálatától függetlenül. Ebben az analízisben a protokoll szerint ellátott 32 eset adatait (16-16 eset) dolgoztuk fel. A betegszelekció folyamata a 16. ábrán látható.

BETEGBEVONÁS

16. ábra: A betegszelekció folyamata

A vizsgálatban résztvevő újszülöttek kiindulási paramétereit a 13. táblázatban foglaltuk össze. Az antropometriai adatok a hydrocortison- és placebo-csoportokban érdemben nem különböztek, a nemek eloszlásában megfigyelt eltérésnek nem tulajdonítottunk klinikai jelentőséget, az alacsony esetszámok miatt a véletlenből adódhatott ez az eltérés.

13. táblázat: A vizsgálatban résztvevő újszülöttek klinikai adatai

	Hydrocortison-csoport (n=16)	Placebo-csoport (n=16)	<i>P érték</i>
Gesztációs kor (hét)	39 [38; 40]	40 [38; 40]	0,41
Születési súly (g)	3625 [3390; 3663]	3440 [3200; 3725]	0,83
Nem (lány / fiú), <i>n</i> (%)	2 (12,5) / 14 (87,5)	9 (56) / 7 (44)	0,01
Születés módja (hüvelyi/császármetszés), <i>n</i> (%)	9 (56) / 7 (44)	6 (37,5) / 10 (62,5)	0,38
Apgar-érték	1'	3 [1; 5]	0,63
	5'	5 [4; 6]	0,60
	10'	7 [6; 7]	0,39
Első vérgázvizsgálat			
pH	7,0 [6,9; 7,1]	7,0 [6,9; 7,1]	0,93
pCO ₂ (Hgmm)	69 [51; 75]	57 [40; 65]	0,09
Bázishiány (mmol/l)	-16,0 [-13,0; -16,8]	-14,6 [-11,0; -19,6]	0,82
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	15,3 [13,6; 16,7]	11,2 [10,2; 17,5]	0,23
Szérum laktát (mmol/l)	13,9 [11,0; 15,8]	12,6 [11,4; 18,0]	0,88
Glükóz (mmol/l)	4,4 [3,1; 5,7]	5,9 [4,9; 7,9]	0,07
Hypothermia indulásának ideje (h)	2,8 [2,2; 3,3]	2,3 [1,7; 3,1]	0,55
Legalacsonyabb szisztolés BP (Hgmm)	47 [45; 48]	44 [41; 48]	0,21
Legalacsonyabb MAP (Hgmm)	34 [31; 37]	34 [31; 36]	0,92
Legalacsonyabb diasztolés BP (Hgmm)	26 [22; 29]	27 [25; 29]	0,29
Legalacsonyabb nátriumszint (mmol/l)	134 [133; 135]	136 [134; 137]	0,11
Randomizáció ideje (h)	10,8 [8,1; 18,0]	14,8 [9,7; 21,8]	0,26
Szérum kortizolszint a randomizáció idején (µg/dl)	3,5 [2,2; 14,5]	3,3 [2,4; 11,3]	0,87
Egyoldali mellékvesevérzés, <i>n</i> (%)	1 (6)	1 (7) [#]	1,00

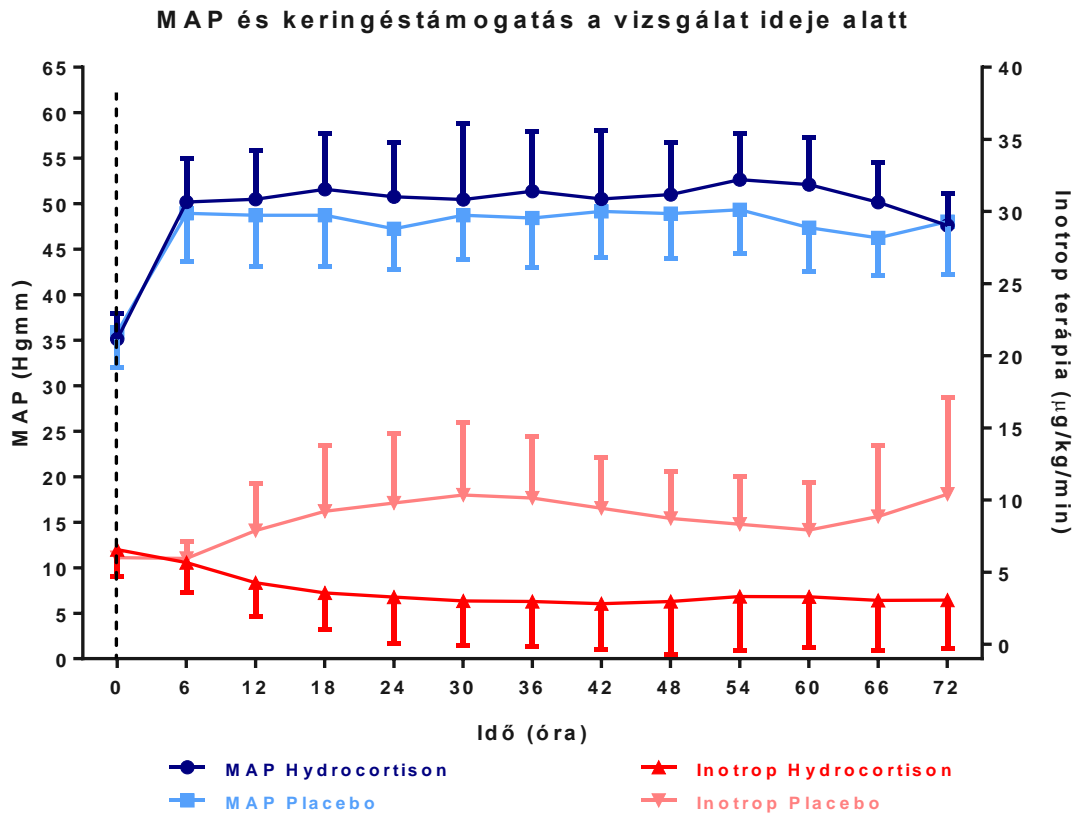
13. táblázat folytatása	Hydrocortison-csoport (n=16)	Placebo-csoport (n=16)	<i>P érték</i>
Klinikai állapot súlyossága a randomizáció előtt, SNAP-II pontrendszer alapján, <i>n</i> (%)			
enyhe	7 (43,75)	6 (37,5)	0,80
középsúlyos	7 (43,75)	6 (37,5)	
súlyos	2 (12,5)	4 (25)	
HIE súlyossága a Thompson pontrendszer alapján (20), <i>n</i> (%)			
enyhe	10 (62,5)	10 (62,5)	1,00
középsúlyos	4 (25)	4 (25)	
súlyos	2 (12,5)	2 (12,5)	

Rövidítések: BP, vérnyomás; SNAP-II, Score for Neonatal Acute Physiology, második kiadás. HIE, hypoxiás-ischaemiás encephalopathia.

Az adatokat medián [IQR] és *n* (%) formátumban jelenítettük meg. # n=15.

Elsődleges kimenetelként határoztuk meg a „study gyógyszer” első dózisát követő 2. órában mért MAP érték 5 Hgmm-es emelkedését a kiindulási értékhez képest. A hydrocortison-csoportban többen érték el az 5 Hgmm-es emelkedést, mint a placebo-csoportban (15 vs 10; $p=0,04$). A vizsgálat időtartama alatt (a „study gyógyszer” első adásától – ”0” időpillanat – a felmelegedés végéig) elemeztük a vérnyomásértékek változását és a keringéstámogató szerek (dopamin és dobutamin) aktuális dózisát (17. ábra). Az első órában mindkét vizsgálati csoportban megemelkedett a MAP értéke (medián 36 Hgmm-ről 55,5 Hgmm-re a hydrocortison-csoportban; $p<0,001$ és medián 37 Hgmm-ről 51,5 Hgmm-re a placebo-csoportban; $p<0,001$) és ezt követően nagyjából stabil értéken maradt. A két csoport között az első órák MAP-értékekben nem volt különbség ($p=0,84$), de a továbbiakban (1-72. óra között) a trendanalízisünk eredménye szerint a hydrocortison-csoportban a MAP-értékek magasabbak voltak, átlagosan 4 Hgmm-rel ($p=0,04$). Mindkét csoport kapott dopamin-keringéstámogatást, amit a vizsgálati idő alatt az aktuális vérnyomásértékeket figyelembe véve csökkentették vagy emelték a beteget ellátó klinikusok, ezért regressziós analízisünkbe folyamatos változóként beletettük a keringéstámogató szerek dózisát is. A vártnak megfelelően a dopamin dózisa szintén befolyásolta az aktuális MAP-értékeket ($p<0,001$), és a regressziós egyenlet alapján elmondható, hogy a 4 Hgmm-es MAP-emelkedés – ami a hydrocortison hatásaként volt megfigyelhető – körülbelül 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$ dopamin terápia hatásával egyezik meg. A regressziós modellben további változóként elemeztük a HIE

súlyosságát, de nem találtuk szignifikáns hatását a vérnyomás predikciójában ($p=0,47$) (14. táblázat).



17. ábra: Az artériás középnyomás (MAP) és a keringéstámogató szerek dózisa 6 órás időintervallumokban átlagolva a vizsgálat ideje alatt (a „study gyógyszer” első adásától – ”0” időpillanat – a felmelegedés végéig)

A MAP értékeket kék árnyalatokkal, az inotrop terápia dózisait piros árnyalatokkal ábrázoltuk (átlag \pm SD) az idő függvényében. A hydrocortison-csoport sötétkék és piros színnel van jelölve, a placebo-csoport világoskékkel és rózsaszínnel.

14. táblázat: A MAP előrejelzésére szolgáló trendanalízis eredményei a hydrocortison- és placebo-csoportokban

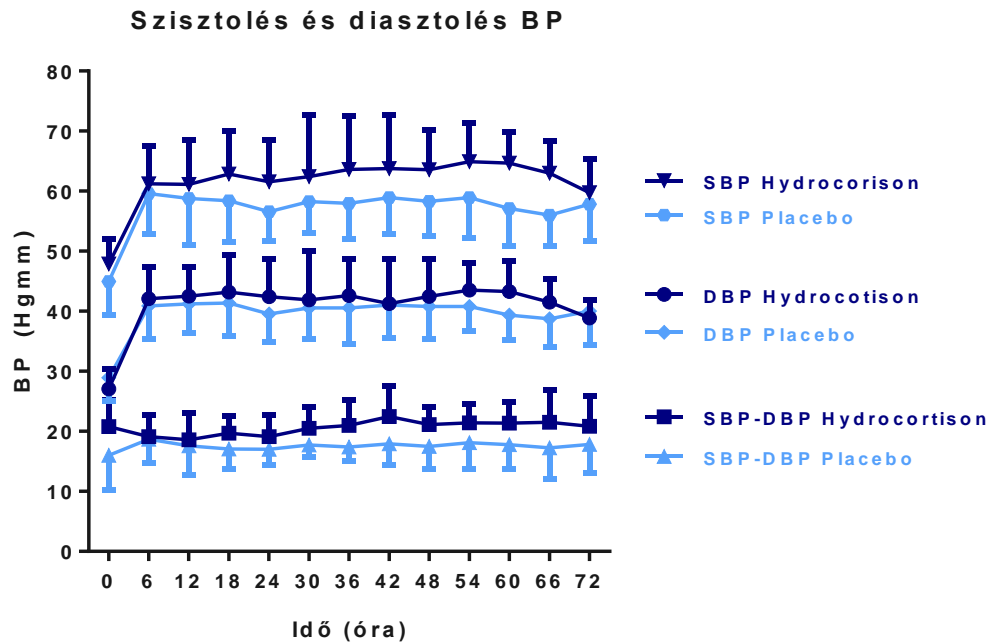
Változók	β	95% CI	P érték
Intercept	46,92	43,80; 50,04	<0,001
Hydrocortison terápia	4,06	1,48; 6,64	0,045
Inotrop terápia dózisa	0,28	0,12; 0,43	<0,001
HIE súlyossága	-0,61	-2,31; 1,09	0,47

Ismételt méréses lineáris kevert modellt alkalmaztunk a trendanalízis elvégzéséhez, hogy a MAP értékek változását elemezzük az 1-72. óra között a vizsgálat indulását követően. A hydrocortison szupplementáció (kategorikus változóként), az inotrop terápia (folyamatos változóként, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$ dózisban) és a HIE súlyossága (ordinális változóként) szerepeltek fix hatásként az analízisben. A matematikai modellezés az alábbi egyenletet eredményezte:

$$\text{Előre jelzett MAP érték (Hgmm)} = 46,92 + (\text{hydrocortison szupplementáció} \times 4,06) + (\text{inotrop terápia} \times 0,28).$$

Rövidítések: β , regressziós együttható; CI konfidencia intervallum; HIE, hypoxiás-ischaemiás encephalopathia

Külön elemeztük a szisztolés (SBP), diasztolés (DBP) és pulzusnyomás (SBP-DBP) változásait 6 órás időintervallumokban átlagolva a vizsgálat ideje alatt (a „study gyógyszer” első adásától – ”0” időpillanat – a felmelegedés végéig) (18. ábra). A trendanalízis eredménye szerint az idő és az inotrop terápia nem befolyásolta a pulzusnyomás változását, de 2,2 Hgmm-rel nagyobb szisztolés-diasztolés nyomáskülönbség volt tapasztalható a hydrocortison-csoportban ($p=0,02$), ami azonban már a kiindulásnál is fennállt (15. táblázat).



18. ábra: A szisztolés (SBP), diasztolés (DBP) vérnyomások és a pulzusnyomás (SBP-DBP) 6 órás időintervallumokban átlagolva a vizsgálat ideje alatt (a „study gyógyszer” első adásától – ”0” időpillanat – a felmelegedés végéig)

A vérnyomás értékeket tüntettük fel (átlag \pm SD) az idő függvényében. A hydrocortison-csoport sötétkék színnel van jelölve, a placebo-csoport világoskékkel.

15. táblázat: A pulzusnyomás változásának előrejelzésére szolgáló trendanalízis eredményei a hydrocortison- és placebo-csoportokban

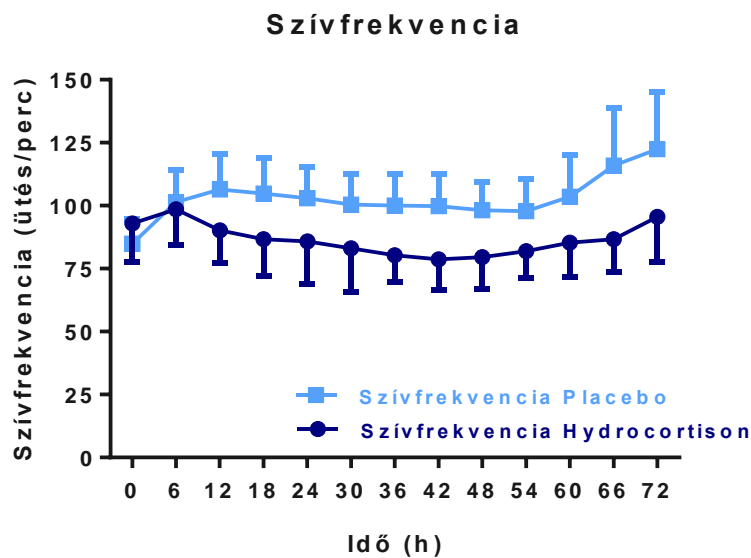
Változók	β	95% CI	P érték
Intercept	12,52	9,27; 15,76	<0,001
Hydrocortison terápia	2,16	0,37; 3,95	0,02
Kiindulási pulzusnyomás-különbség	0,20	0,07; 0,34	0,003
Idő	0,03	-0,01; 0,06	0,09
Inotrop terápia	0,02	-0,07; 0,11	0,65

Ismételt méréses lineáris kevert modellt alkalmaztunk a trendanalízis elvégzéséhez, hogy a pulzusnyomás változását elemezzük az 1-72. óra között a vizsgálat indulását követően. A hydrocortison szupplementáció (kategorikus változóként), a kiindulási pulzusnyomás (Hgmm), az eltelt idő (h) és az inotrop terápia (folyamatos változóként, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$ dózisban) szerepeltek fix hatásként az analízisben. A matematikai modellezés az alábbi egyenletet eredményezte:

$$\text{Előre jelzett pulzusnyomás érték (Hgmm)} = 12,52 + (\text{hydrocortison szupplementáció} \times 2,16) + (\text{kiindulási pulzusnyomás-különbség} \times 0,20).$$

Rövidítések: β , regressziós együttható; CI konfidencia intervallum.

A korábbiakhoz hasonlóan ábrázoltuk a szívfrekvencia változását 6 órás időintervallumokban átlagolva a vizsgálat ideje alatt (a „study gyógyszer” első adásától – ’’0” időpillanat – a felmelegedés végéig) a hydrocortison- és placebo-csoportokban (19. ábra). A trendanalízis eredménye kimutatta, hogy a hydrocortison-csoportban megközelítőleg 13/perccel alacsonyabb a szívfrekvencia a placebo-csoportéhoz képest ($p < 0,001$), ami valószínűleg az alacsonyabb dopamin dózissnak tudható be. Az inotrop terápia ($p = 0,001$) és a kiindulási szívfrekvencia ($p = 0,001$) szintén befolyásolta a pulzus változását, míg az időnek nem volt szignifikáns hatása. A regressziós egyenlet alapján 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$ inotrop terápia körülbelül 5,4/perccel emelte meg az aktuális szívfrekvenciát (16. táblázat).



19. ábra: Szívfrekvencia-értékek 6 órás időintervallumokban átlagolva a vizsgálat ideje alatt (a „study gyógyszer” első adásától – ’’0” időpillanat – a felmelegedés végéig) A szívfrekvenciát tüntettük fel (ütés/perc; átlag \pm SD) az idő függvényében. A hydrocortison-csoport sötétkék színnel van jelölve, a placebo-csoport világoskékkel.

16. táblázat: A szívfrekvencia változásának előrejelzésére szolgáló trendanalízis eredményének összefoglalása a hydrocortison és placebo-csoportokban

Változók	β	95% CI	P érték
Intercept	55,53	36,06; 75,00	<0,001
Hydrocortison terápia	-13,16	-19,48; -6,83	<0,001
Kiindulási szívfrekvencia	0,43	0,22; 0,64	0,001
Idő	0,06	-0,06; 0,17	0,35
Inotrop terápia	0,54	0,23; 0,85	0,001

Ismételt méréses lineáris kevert modellt alkalmaztunk a trendanalízis elvégzéséhez, hogy szívfrekvencia változását elemezzük az 1-72. óra között a vizsgálat indulását követően. A hydrocortison szupplementáció (kategorikus változóként), a kiindulási szívfrekvencia (ütés/perc), az eltelt idő (h) és az inotrop terápia (folyamatos változóként, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$ dózisban) szerepeltek fix hatásként az analízisben. A matematikai modellezés az alábbi egyenletet eredményezte:

Előre jelzett szívfrekvencia érték (ütés/perc) = 55,53 - (hydrocortison szupplementáció x 13,16) + (kiindulási szívfrekvencia különbség x 0,43) + (inotrop terápia x 0,54).

Rövidítések: β , regressziós együttható; CI konfidencia intervallum.

Az elsődleges és másodlagos kimenetel eredményeit a 17. táblázatban foglaltuk össze. Rövidebb volt az inotrop terápia hossza, és kevesebb volt a kumulatív, ill. maximális inotrop dózis a hydrocortison-csoportban a placebo-csoportéhoz képest ($p=0,004$; $0,001$; $0,002$). A dopamin terápia mellett 2 újszülött kapott dobutamin-keringéstámogatást a placebo-csoportban, amit szívultrahang-vizsgálattal igazolt csökkent kamrafunkció indikált. Egyéb keringéstámogató gyógyszert nem alkalmaztunk.

A neurológiai kimenetel részeként vizsgáltuk az agyi elektromos háttéraktivitás normalizálódását, az aEEG-vel igazolt elektromos és klinikai görcstevékenység előfordulását, az anticonvulsiv terápia alkalmazásának gyakoriságát, valamint az MR-vizsgálat eredményeit, amely paraméterek mindegyike hasonló volt a hydrocortison- és placebo-csoportokban. A további másodlagos kimeneteli pontokban sem láttunk különbséget, így a mechanikus lélegeztetés hossza, az oligo-anuria előfordulása és az antibiotikus kezelés időtartama sem mutatott eltérést. Egy esetben fordult elő hemokultúra-pozitivitás a hydrocortison-csoportban, amely a felmelegedést követően alakult ki, és a mikrobiológiai tenyésztés eredménye koaguláz negatív *Staphylococcus*-fertőzést igazolt. Nem igazolódott a hydrocortison szupplementációhoz köthető súlyos mellékhatás a vizsgálat ideje alatt. A szénhidrátháztartás zavarai (hypo- és hyperglycaemia) azonos arányban fordultak elő a vizsgált csoportokban a hűtés ideje

alatt, a szérum nátriumszintek sem különböztek és nem figyeltünk meg gastrointestinalis vérzést vagy perforációt a betegpopulációban.

A rövidtávú kimeneteli eredmények, mint a kizárólagos enterális táplálás felépítésének ideje, a kórházi ápolási idő és a hazabocsájtás aránya is megegyeztek a hydrocortison- és placebo-csoportokban. Perinatális haláleset nem fordult elő a vizsgálatban résztvevő 32 asphyxiás újszülött körében.

17. táblázat. Az elsődleges és másodlagos kimeneteli eredmények a hydrocortison- és placebo-csoportban

	Hydrocortison- csoport (n=16)	Placebo- csoport (n=16)	<i>P</i> <i>érték</i>
Keringés			
<i>Elsődleges kimenetel: 5 Hgmm MAP-emelkedés a 2. órában, n (%)</i>	15 (94)	10 (63)	0,04
Inotrop terápia hossza (h)	47 [18;78]	92 [70;102]	0,004
Kumulatív inotrop dózis (mg/kg)	10 [3;27]	51 [27;57]	0,001
Maximális inotrop dózis (µg/kg/min)	6 [6;9]	12 [9;17]	0,002
Neurológia			
aEEG háttéraktivitás normalizálódása 48 életórán belül, n (%)	10 (63)	13 (81)	0,28
Elektromos görcstevékenység előfordulása az aEEG alapján, n (%)	9 (56)	4 (25)	0,10
Anticonvulsiv terápia, n (%)	8 (50)	4 (25)	0,23
Koponya MReltérések			
HIE, n (%)	9 (56)	6 (40) [#]	0,53
Parenchyma-vérzés, n (%)	3 (19)	2 (13) [#]	0,76
MR-vizsgálat időpontja (nap)	6 [5;7]	5 [5;7] [#]	0,78
Légzés			
Mechanikai ventiláció hossza (nap)	4 [4;5]	4 [4;5]	0,91
Vese			
Oliguria, anuria, n (%)	3 (19)	3 (19)	1,00
Fertőzés			
Hemokultúra pozitív infekció, n (%)	1 (6)	0 (0)	0,53
Antibiotikus kezelés hossza (nap)	2 [1;4]	3 [2;6]	0,30

17. táblázat folytatása	Hydrocortison-csoport (n=16)	Placebo-csoport (n=16)	<i>P</i> <i>érték</i>
Hypoglycaemia, <i>n</i> (%)	9 (56)	10 (63)	0,84
Hyperglycaemia, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	1,00
Gastrointestinalis			
Vérzés, perforáció, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	1,00
Kizárólagos enterális táplálás felépülésének ideje (nap)	7 [7;9]	7 [6;9]	0,93
Egyéb			
Elbocsajtás: haza/más kórházba, <i>n</i> (%)	12 (75) / 4 (25)	7 (44) / 9 (56)	0,10
Kórházi kezelés időtartama (nap)	14 [11;21]	17 [10;19]	0,90
Intézetben belüli halálozás, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	1,00

Rövidítések: aEEG, amplitúdó-integrált elektroencephalogram; MR, mágneses rezonancia; HIE, hypoxiás-ischaemiás encephalopathia; GI, gastrointestinalis.

Inotrop terápia: dopamin és dobutamin. Dopamint minden újszülött kapott, míg dobutamint 2 újszülött kapott a placebo-csoportban.

Oliguria, anuria: vizeletkiválasztás <1 ml/kg/h.

Hypoglycaemia: vércukor <2,6 mmol/l.

Hyperglycaemia: inzulininterápia a vizsgálat ideje alatt.

Az adatokat medián [IQR] és *n* (%) formátumban jelenítettük meg. # n=15.

A szérumban kortizol kiindulási értékei alacsonyak voltak mindkét csoportban, ami a klinikai tünetekkel együtt értékelve a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség diagnózisát valószínűsítik az általunk vizsgált, hypotensiós asphyxiás újszülöttekben. Mindkét vizsgálati alcsoportban 75%-ban (12/16) 15 µg/dl alatti kiindulási szérumban kortizolszinteket találtunk. További kortizolszinteket mértünk 24 óránként a hypothermiás kezelés végéig (T1, T2, T3), melyek az elvártan megfelelően magasabbak voltak a hydrocortison-csoportban (18. táblázat). A placebo-csoportban rendkívül alacsony értékeket mértünk és a vizsgálat időtartama alatt ezen értékek csökkenő tendenciát mutattak (medián 3,3 µg/dl-ről 0,8 µg/dl-re csökkent a 0. és 3. időintervallum között; p=0,02).

18. táblázat: Szérum kortizolszintek

	Mérés ideje (életóra)	Szérum kortizolszintek a hydrocortison-csoportban ($\mu\text{g}/\text{dl}$, n=16)	Szérum kortizolszintek a placebo-csoportban ($\mu\text{g}/\text{dl}$, n=16)
T0 (randomizáció)	13,9 [6;21]	3,5 [2,2;14,5]	3,3 [2,4;11,3]
T1	24 [24;36]	62,4 [30,7;74,6]	2,0 [1,5;4,6]
T2	48 [48;72]	120,1 [85,6;254,9]	1,0 [0,7;1,3]
T3	72 [72;72]	80,9 [49,8;137,6]	0,8 [0,6;2,5]

T0, vizsgálat indulása előtt, a randomizáció idején mért szérum kortizolszint; T1, a vizsgálat indulását követő első 24 órában mért érték; T2, a vizsgálat indulását követő 24-48 órában mért érték; T3, a vizsgálat indulását követő 48-72 órában mért érték.

5. Megbeszélés

A hypothermiás kezelésben részesülő asphyxiás újszülöttek ellátásában Magyarországon a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika PIC-osztálya nemzetközi szinten is elismert és a magas éves esetszámra való tekintettel hazai viszonylatban egyedülálló kutatási lehetőségeket biztosít.

Vizsgálatainkat egy átfogó felméréssel kezdtük, hogy az osztályunkon 2013-2015 között kezelt közép súlyos-súlyos HIE-ban szenvedő újszülötteket általánosságban jellemezzük. A leíró jellegű analízis során feltártuk a leggyakoribb tényezőket, amelyek az asphyxiás károsodás kialakulásában szerepet játszhattak az általunk kezelt betegek körében, így megfigyeltük, hogy a meconiumos magzatvíz, a köldökzsinór eltérések (csomó, nyakra csavarodás, prolapsus) és az elhúzódo kitolás állt leggyakrabban a primer hypoxiás inzultus hátterében. Ebben a betegcsoportban a terápiás hypothermiát 94%-ban a neonatális transzport során megkezdték, így a hűtési célhőmérsékletet már a 3. életórában elérték az újszülöttek. A MOF előfordulása 83%-os volt ebben a tanulmányban, melynek részeként a keringéstámogatási igény 79%-ban volt jelen. Hydrocortison szupplementációban 52 (55%) beteg részesült, amit ebben az időszakban a vazopresszor-rezisztens hypotensio és/vagy a feltételezett relatív mellékvesekéreg-elégtelenség kezelésére adtak. A betegek további szelektálása nélkül 6% volt a korai, perinatális mortalitás ebben a felmérésben.

Az általános jellemzést követően specifikusabb kutatási kérdésre kerestük a választ egy retrospektív adatfeldolgozás keretein belül. Kíváncsiak voltunk a szérumban a kortizolszint alakulására és a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség előfordulására a 2007-2016 közötti Klinikánkon kezelt, hypotensió asphyxiás újszülöttek között. Megfigyeltük, hogy azokban a betegekben, akiknél az ellátó klinikus döntése alapján szérumban a kortizolszint mérés történt az első élethéten, exponenciálisan csökkentek a kortizolértékek a születést követő órákban. Az összes kortizolszint 89%-a 15 µg/dl alatt volt, ami a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség diagnosztikus határát jelenti. A klinikai szempontból közép súlyos-súlyos csoportban magasabb kortizolszinteket mértünk a hűtés ideje alatt, ami utalhat a nagyobb stressz jelenlétére, és arra, hogy a mellékvese a súlyosabb állapot miatt próbált magasabb kortizol szekréciót biztosítani, bár bizonyára nem elégséges mértékben. Ebben az analízisben a betegek 57%-a részesült hydrocortison

szupplementációban az alacsony kortizolszint és a kritikus klinikai állapot miatt. A hosszútávú fejlődésneurológiai vizsgálat eredményei szerint a hydrocortison szupplementációban részesült betegek mentális és pszichomotoros fejlettségi szintje nem különbözött a hydrocortison-terápiát nem kapott újszülöttekétől.

A retrospektív analíziseink után egy prospektív kutatási tervet készítettünk elő, amelyben az alacsony dózisú hydrocortison szupplementáció hatékonyságát vizsgáltuk randomizált körülmények között a hypotensiós asphyxiás újszülöttekben a hypothermiás kezelés ideje alatt. A randomizált klinikai vizsgálatba 35 esetet vontuk be 2016 és 2017 között és megfigyeltük, hogy az artériás középnyomás 5 Hgmm-es emelkedését nagyobb arányban érték el a hydrocortison-csoportban (94%) a placebo-csoporthoz képest (63%) a „study gyógyszer” adását követő 2. órában. A 0,5 mg/kg dózisú hydrocortison hatására a betegek dopaminigénye szignifikánsan csökkent (rövidebb időtartam, alacsonyabb kumulatív és csúcspopamindózis), mindamelllett, hogy a regressziós analízisünk eredménye alapján a MAP-értékük 4 Hgmm-rel magasabb volt a felmelegedés végéig tartó vizsgálati időtartam alatt. A megfigyelt alacsonyabb szívfrekvencia a hydrocortison-csoportban szintén kedvező a hypoxiás károsodást átélt myocardium csökkent oxigén- és energiaigénye miatt. Ezenkívül a magasabb pulzusnyomás indirekt módon a jobb pumpafunkcióra utalhat a hydrocortison terápiát kapott csoportban. A prospektív, randomizált vizsgálat keretein belül mért kortizolszintek 75%-a a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség határa alatt voltak mindkét csoportban, majd a további mérések során a placebo-csoport értékei tovább csökkentek. A hosszútávú neurológiai kimenetel értékelése ebben a kohorszban is kulcsfontosságú, ezek a vizsgálatok azonban még nem zárultak le, az adatgyűjtés jelenleg is zajlik az I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika fejlődésneurológiai ambulanciájának közreműködésével.

5.1. A sokszervi károsodás előfordulása asphyxiás újszülöttekben

A közép súlyos-súlyos HIE-ban szenvedő újszülöttek kezelésére használt terápiás hypothermiát 2003 óta alkalmazzák a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika PIC-osztályán (7). Kezdetben a nemzetközi TOBY tanulmány (48) egyik résztvevő centrumaként, a randomizált klinikai vizsgálat keretein belül zajlott a hypothermiás kezelés, 2010 óta azonban már a nemzetközi ajánlásokban is szerepel a 72 órás hűtési terápia az asphyxiás újszülöttek ellátására (122). A korai eredmények

súlyosabb hosszú távú neurológiai károsodást és magasabb halálozást mutattak (6). A kezelés rutinszerű elterjedésének, a standardizált hűtési protokoll megjelenésének és a nagyobb klinikai gyakorlatnak köszönhetően ezek a számok mára már lényegesen lecsökkentek (az intézeten belüli halálozás a 2013-2015 közötti betegcsoportunkban 6% volt). A sikeres kezeléshez mindenképpen szükség van a szülészeti intézmény, a neonatális transzportért felelős mentőszolgálat és az asphyxiás betegek ellátásáért felelős centrumok közötti jó együttműködésre, hogy a hypothermiás kezelés elérhető legyen akár már a szállítás során is. Eredményeink szerint az újszülöttek 94%-ában indult el a hűtés a transzport során aktív vagy passzív módon, az osztályra érkezéskor pedig 54%-ban érték el a 33-34°C-os célhőmérsékletet. Ennek háttérében a viszonylag rövid szállítási idő állhat, mert sok esetben Pest megyei szülészeti intézményből érkeztek az újszülöttek. Állatkísérletes eredmények és újszülötteken végzett klinikai vizsgálatok alapján bizonyított, hogy a terápiás hűtés hatékonysága növelhető a hypothermia mihamarabbi megkezdésével (123-126). A harmadik életórán belül elkezdett hypothermiás kezelés tovább fokozza a neuroprotekción és javítja a hosszútávú kimenetelt a 3–6. életórán megkezdett hűtéshez képest (126). A három nagy nemzetközi vizsgálatban (TOBY, CoolCap, NICHD) a középsúlyos, súlyos HIE-ban szenvedő újszülöttek hypothermiás kezelését a 4,7–5. életórán kezdték el (127), ezzel szemben saját eredményeink szerint az utóbbi időszakban az I. Sz. Gyermekklinikán kezelt asphyxiás újszülöttek a 3. életórára érték a kívánt 33–34°C-os céltartományt.

Shah és mtsai 2004-ben a terápiás hypothermia elterjedését megelőző érából számoltak be az asphyxiás újszülöttek (n = 130) szervi károsodásairól. Eredményeik szerint a MOF előfordulása (HIE és ≥ 2 szerv érintettsége) 95% volt, keringési elégtelenség 62%-ban, oligo-anuria pedig 70%-ban fordult elő. Légzési elégtelenséget 86%-ban figyeltek meg és a rossz kimenetel aránya 12 hónapos életkorban 62%-os volt, 32%-os mortalitással (9). Ezen adatok jelentősen gyakoribb szervkárosodásról és mortalitásról számolnak be az általunk vizsgált, 2013-2015-ös kohorszhoz képest.

Gluckman és mtsai 2005-ben publikálták az angliai multicentrikus vizsgálat, a CoolCap eredményeit, amelyben a HIE-ban szenvedő újszülötteket randomizáltak szelektív fejhűtés és enyhe teljestest-hypothermiás (34-35°C), valamint normothermiás kezelési csoportba. Eredményeik szerint a hűtött csoportban (n = 116) a MOF előfordulási aránya 84% volt, hypotensiót (MAP <40 Hgmm) 55%-ban detektáltak, coagulopathia pedig 19%-ban

fordult elő. A vesefunkció károsodását, anuriát 65%-ban írtak le, és a betegek döntő többsége (84%-a) lélegeztetve volt. Vizsgálatukban 55%-os volt a rossz kimenetel aránya, illetve nagyobb arányú célszervkárosodásról számoltak be (6). Kiemelendő, hogy a CoolCap tanulmány által alkalmazott hűtési protokoll 1°C-kal magasabb testhőmérsékletet alkalmazott, mint a teljestest-hűtés hatékonyságát leíró egyéb vizsgálatok. A betegek antropometriai adatai közül az Apgar-értékeket vizsgálva valószínűsíthető, hogy a CoolCap vizsgálatba bevont betegek súlyosabb állapotúak voltak az általunk analizált kohorszhoz képest (5 perces korban a betegek 77%-nál, 10 perces korban a betegek 70%-nál volt 0–3 közötti az Apgar érték). A CoolCap tanulmányban a mortalitás 33%-os volt a 18 hónapos után vizsgálat idejéig (az általunk vizsgált kohorszban a korai, intézetben belüli neonatális halálozás 6%-nak adódott). A jelentős eltérést magyarázhatja az általunk kezelt betegek kevésbé súlyos állapota, a közel 10 év alatt szerzett klinikai tapasztalat, valamint az, hogy a később önellátásra képtelen, rendkívül súlyos encephalopathiás betegek palliatív kezelése külföldi centrumokban általános gyakorlat.

A sokszervi károsodás előfordulásának tekintetében a teljestest-hűtésben részesülő asphyxiás újszülöttek ($n = 28$) és a szelektív fejhűtésben részesültek ($n=31$) közötti összehasonlítást *Sarkar és mtsai* 2009-ben publikálták (8). Nem találtak szignifikáns különbséget a szervi diszfunkciók előfordulásában a hűtési kezelés két típusa között. Az alacsony vérnyomás előfordulása 59% volt a teljestest-hűtési csoportban és 55% a szelektív fejhűtésben részesülők között. Saját beteganyagunkban a cardiovascularis instabilitást a keringéstámogatási igénnyel jellemeztük és inotrop szerek adása betegeinknél gyakran, 79%-ban fordult elő. A nemzetközi irodalmi adatokhoz viszonyított eltérés oka nehezen tisztázható, de az eltérő definíciók használata is nehezíti az adatok közvetlen összehasonlítását. A gépi lélegeztetés aránya magas volt (100% és 94%) mind a teljestest-hűtésben részesült, mind a szelektív fejhűtésben részesültek között, hasonlóan az általunk kezelt betegekhez (96%). Az anuria előfordulása 18% és 39% volt az általuk vizsgált kohorszban (8), amely magasabb a vizsgálatunkban észlelt 9%-hoz képest.

Érdekes összevetni a hypothermiával kezelt asphyxiás újszülöttek jelenlegi mutatóit a több mint 10 évvel ezelőtt megjelent, osztályunkon ápolt újszülöttekről közölt tanulmány eredményeivel. *Róka és mtsai* 2007-ben publikálták a passzív hypothermia

biztonságosságáról szerzett első tapasztalataikat az I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika PIC-osztályáról, amelyben hűtőmatrac nélkül, a testhőmérséklet szoros kontrollja mellett tartották fent a 33–34°C-os célhőmérsékletet 28 újszülöttnél, és hasonlították össze 23 normothermiás kontroll esettel. Eredményeik szerint a hűtött csoportban a gépi lélegeztetés aránya az osztályos felvétel idején 100% volt, az inotrop- és volumenterápia igényével definiált keringési instabilitás gyakorisága 82%-nak adódott. A vérzékenység, illetve disszeminált intravasculáris coagulopathia, ami friss fagyasztott plazma adását tette szükségessé, 29%-ban fordult elő. Oliguriát 25%-ban detektáltak a hűtés ideje alatt és a korai mortalitási mutatók is a jelenlegi adatokhoz hasonlóak voltak (7% illetve 6%) (7).

5.2. Szérum kortizolszintek egészséges, kritikus állapotú és asphyxiás újszülöttekben

Az érett újszülöttek normális szérum kortizolszintje az első életheten már ismert az irodalmi adatok alapján, azonban az asphyxiás, hypothermiás kezelésben részesülő betegek kortizolértékeiről kevés publikáció számol be. *Stevens és mtsai* 1970-ben közzölték adataikat érett, egészséges újszülöttek kortizolszintjeiről és leírták a kortizol hirtelen csökkenését az első életnapon a születést követően, majd 10 µg/dl körüli értékeket mértek a 2-7. életnap között (97). Hasonló kortizolszintekről számoltak be *Forclaz és mtsai* 2017-ben, ők medián 7,7 µg/dl értéket mértek a 36. életórát követően érett, egészséges újszülött-populációban (96).

Kritikus beteg újszülöttekben *Fernandez és mtsai* alacsony szérum kortizolszinteket mértek az instabil klinikai állapot ellenére (medián 4,6 µg/dl), amellet, hogy az ACTH stimulációs tesztre adott válasz az általuk vizsgált betegpopulációban normális volt. Ezen eredmények alapján arra a következtetésre jutottak, hogy érett újszülöttekben az alacsony endogén kortizolszekrécióval járó relatív mellékvesekéreg-elégtelenség talán nem mellékvesekéreg eredetű, hanem szekunder módon a hypothalamus – hypophysis – mellékvesekéreg tengely szabályozási zavarából adódhat (128). Ezzel a megfigyeléssel ellentétben *Soliman és mtsai* septicus újszülöttekben jóval magasabb, a kritikus állapotnak megfelelő stresszhelyzethez illő átlag 44,8 µg/dl kortizolszintet publikáltak (129). Mindezek mellett *Kashana és mtsai* nem találtak különbséget a mellékvesekéreg-elégtelenség jelenlétére utaló vazopresszor-rezisztens hypotensiós és kontroll, kritikus

betegségben szenvedő újszülöttek szérumban kortizolszintjei között. A szteroidhormonbioszintézis folyamatában jelenlévő DHEA (dehidroepiandroszteron) és β -hidroxipregnenolon szintje azonban magasabb volt a terápiarezisztens hypotensiós csoportban. Ezen eredményeik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a kortizol-bioszintézis folyamata ezekben az esetekben gátolt, és „rejtett mellékvesekéreg-elégtelenség”, funkcionális alulműködés állhatott a szükségesnél alacsonyabb kortizolszekréció hátterében. Ezekben az esetekben 1 mg/kg dózisu hydrocortison terápiát indítottak, amire a vizsgált újszülöttek vérnyomásemelkedéssel reagáltak (130).

Perinatalis asphyxiát átélt újszülöttek tekintetében *Prociány és mtsai* publikáltak köldökzsinórvérből meghatározott kortizolértékeket. Átlagosan 22,2 $\mu\text{g/dl}$ szintet találtak a hűtéses kezelésben nem részesült HIE-ban szenvedő betegek között, majd a 12. és 18. életóra között 16,7 $\mu\text{g/dl}$ -re csökkentek a kortizolszintek. További adatokat nem mutattak be ebben a közleményben (131). *Kashana és mtsai* asphyxiás populációban is vizsgálták a vazopresszin-rezisztens alacsony vérnyomásban szenvedő újszülöttek kortizolszintjeit és nem találtak különbséget a kontroll csoporthoz képest az átlagosan a 12. életnapon levett kortizol értékek között (12,9 $\mu\text{g/dl}$ és 12,1 $\mu\text{g/dl}$). A DHEA szintje ebben a vizsgált betegcsoportban is magasabb volt a terápiarezisztens alacsony vérnyomással rendelkező alcsoportban (342 $\mu\text{g/dl}$ és 33,4 $\mu\text{g/dl}$) (132). *Scaramuzzo és mtsai* tanulmányozták a különböző életórákban levett kortizolszintek és a 6-18. hónapos kor közötti kimenetel összefüggését asphyxiás újszülöttekben; a kedvezőtlen neurológiai kimenetel és a 24. életórán mért magas kortizolszint (34,4 $\mu\text{g/dl}$) között találtak összefüggést (133). Bár a mi vizsgálatainkban nem vizsgáltunk ilyen jellegű összefüggést, de a klinikailag súlyosabb csoportban (SNAP-II középsúlyos-súlyos) magasabb kortizolszinteket találtunk a 2007-2016 között született asphyxiás betegeket feldolgozó retrospektív elemzésünkben.

5.3. A relatív mellékvesekéreg-elégtelenség kialakulása

Felnőtt populációkban a $<15 \mu\text{g/dl}$ szérumban kortizolszint alapján a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség kórisméje megállapítható ACTH stimulációs teszt elvégzése nélkül is, amennyiben a klinikai tünetek fennállnak (7. ábra) (91). Újszülöttek körében azonban mind a mai napig nem egyértelmű a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség diagnosztikus kritériuma. *Baker és mtsai* ill. *Ng és mtsai* 5 $\mu\text{g/dl}$ -es határértéket publikáltak (113, 134),

míg *Kamath és mtsai*, illetve *Fernandez és mtsai* a felnőttekben is elfogadott 15 µg/dl-es szérumban kortizolszint mellett érveltek (90, 135). Kimutatták, hogy azok az újszülöttek, akiknek 15 µg/dl alatt volt a kortizolszintje, jól reagáltak a hydrocortison kezelésre, míg azok, akiknek 15 µg/dl fölött volt, nem javult a cardiovascularis státuszuk a terápia hatására (136). A relatív mellékvesekéreg-elégtelenség oki szerepe felmerül azokban az esetekben is, amikor az alacsony kortizolszint és vazopresszor-rezisztens hypotensio együttesen van jelen, és a hydrocortison kezelés hatására javul a hemodinamikai státusz (136, 137, 129, 138).

Az újszülöttek alacsonyabb kortizolszintézise az élet első néhány napjában elfogadható, és klinikai tüneteket nem okoz, amennyiben nem alakul ki kritikus klinikai állapot. Azonban a hypoxiás inzultus hatására a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely károsodhat, valamint a gyakrabban előforduló mellékvesekéreg-vérzés (139) tovább ronthatja a mellékvese funkcióját és az endogén kortizolszekréciót. Így több tényező együttesen is hozzájárulhat a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség kialakulásához. A terápiaként alkalmazott hypothermia kortizolszintézisre gyakorolt hatása nem egyértelmű, de feltételezhető, hogy a metabolizmus csökkenése mellett az endogén kortizolelválasztás is alacsonyabb. Állatkísérletes eredmények alapján a normothermiás és hypothermiás asphyxiás bárányok egyaránt magasabb stresszreakciót mutattak, azonban a hűtött csoportban lassabban csengett le a korai megemelkedett kortizolszekréció (140). Mindenesetre az általunk vizsgált HIE-ban szenvedő újszülöttek kortizolszintjei a hypothermiás kezelés ideje alatt egyre csökkentek és a 3. életnapra medián 0,8 µg/dl-re zuhantak. Normothermiás kontrollvizsgálatokat azonban már nem lehet kezdeményezni etikai szempontok alapján, miután a hűtési kezelés a klinikai ellátás alapját képezi.

Elméleti megfontolások alapján felmerülhet, hogy a dopamin infúzió is befolyásolhatja az aktuális stresszreakciót és kortizolszintet. Irodalmi adatok alapján ismert, hogy az endogén dopamin hatására a hypophysis elülső lebenyében termelt hormonok szekréciója csökken, így feltételezhető, hogy a keringéstámogatás céljából alkalmazott dopamininfúzióknak is van befolyása a hormonális szabályozásra. Kimutatták, hogy csökken a prolaktin, a növekedési hormon, a TSH és az LH szekréciója a dopamininfúzió ideje alatt, melynek következtében alacsonyabb lesz a T3, a T4, az inzulinszerű növekedési faktor-1 és a DHEA szintje (141, 87, 142). A kortizol szekrécióját azonban,

amely a kritikus állapotban magasabb, mint nyugalmi helyzetben, nem befolyásolta a dopamin (143, 144). Ezen eredmények alapján nem valószínű, hogy az általunk vizsgált, placebo-csoportba tartozó újszülöttek extrém alacsony kortizolértékeit a dopamininfúzió okozta volna.

5.4. A hydrocortison szupplementáció alkalmazása és hatásai

Arról egyelőre nincs irodalmi adat, hogy hypothermiás körülmények között hogyan változik a hydrocortison farmakokinetikája, azonban felmerülhet, hogy a normothermiás viszonyokhoz képest 33,5 °C-on a metabolizmus 20-30 %-os csökkenésének köszönhetően (55-57) a gyógyszerek metabolizmusa is csökken (145). Prospektív vizsgálatunkban a hydrocortison terápia megkezdését követően is mértünk szérumban kortizolszinteket, amelyek ezekben az esetekben az endogén kortizol szekréciót és az alkalmazott hydrocortison szintjét egyben határozták meg a mérési módszer sajátosságai miatt (medián 62,4-120,1 µg/dl közötti értékek). További vizsgálatok lennének szükségesek a hydrocortison farmakokinetikai és farmakodinámiai tulajdonságainak megismerésére a hypothermiás kezelésben részesülő asphyxiás újszülöttek körében.

A szteroidok neonatológiai alkalmazására vonatkozóan ellentmondásos irodalmi adatokat találhatunk, mivel bizonyos esetekben a neurológiai fejlődésre káros befolyással lehetnek (117). A bronchopulmonalis dysplasia prevenciójára alkalmazott korai dexamethasonról kiderült, hogy rossz hatással van a neurológiai fejlődésre és fokozza a cerebrális parézis előfordulását (118, 119), az alacsony dózisú hydrocortison kezeléssel összefüggő neurotoxikus hatások azonban nem ismertek (146, 147). Az irodalmi példák esetében nagyobb dózist és hosszabban tartó dexamethason kezelést alkalmaztak, ami hatásmechanizmusát tekintve is eltér a glucocorticoid és mineralocorticoid aktivitással is rendelkező hydrocortisontól. Összehasonlító tanulmányok alapján a dexamethason következtében magasabb vérnyomást, magasabb vércukorszintet, rosszabb vesefunkciót és alacsonyabb súlygyarapodást figyeltek meg koraszülöttekben a hydrocortison kezeléssel összehasonlítva (120). Állatkísérletes eredmények alapján a dexamethason a gyrus dentatus területén okoz neuronális apoptosist (121), a hydrocortison azonban egy nemrégiben megjelent publikáció alapján csökkentette a neuronális apoptosis mértékét egy patkánykísérletes HIE modellben (122). A szteroidok neurológiai fejlődésre való eltérő hatásainak hátterében valószínűleg a különböző dózis, biológiai féléletidő és relatív

hatáserősség (148), valamint a mineralokortikoid és glükokortikoid receptor affinitás állhat (149-151).

Saját vizsgálatainkban nem találtunk gyakoribb neurológiai károsodást a hydrocortison terápiában részesült asphyxiás újszülöttek körében. Retrospektív analízisünk alapján a 2 éves kori fejlődésneurológiai vizsgálatok hasonló mentális és pszichomotoros fejlettséget mutattak a hydrocortison kezelést kapott és nem kapott csoportok között. Prospektív tanulmányunk szerint pedig nem volt különbség a korai kimenetelben, ugyanígy a koponya MR eltérések gyakoriságában, az elektromos háttéraktivitás normalizálódásának idejében vagy az anticonvulsiv terápia alkalmazásában sem.

A hydrocortison terápia jelentőségét asphyxiás betegekben az adja, hogy a tüneti terápiaként alkalmazott keringéstámogató szerek helyett a hydrocortison személyre szabott oki terápiaként alkalmazható. Segítségével javítható a szív kamrafunkciója, javulhat az erek ellenállása, emelhető az agyi és szöveti perfúzió és mindezek mellett a nem kívánatos mellékhatások (a magas dózisú inotrop terápia következményei) is elkerülhetők. A standard keringéstámogató, vazopresszor-inotrop terápiák alkalmazása a hypothermiás kezelés ideje alatt ugyanis az ischaemiás myocardium számára kifejezett afterload terhelést, a pozitív chronotrop hatások miatt pedig magasabb oxigénigényt jelent. A hűtés már önmagában fokozza a perifériás vascularis rezisztenciát (62), így a szöveti hypoperfúzió kialakulásának esélyét növeli. A hydrocortison komplex cardiovascularis hatásmechanizmusának köszönhetően azonban egy kiegyensúlyozottabb hemodinamikai stabilizáció érhető el (58).

A hydrocortison vérnyomásemelő hatását HIE-ban szenvedő újszülöttek körében a hypothermiás kezelés ideje alatt korábban nem vizsgálták. Kutatási eredményeink alapján az alacsony dózisú (0,5 mg/kg/6 óra) hydrocortison terápia hatékony volt a vérnyomás emelésében, csökkentette az alkalmazott inotrop kezelés hosszát, valamint a kumulatív- és csúcscsúszókat. Fontos megjegyezni azonban, hogy további, nagyobb esetszámú multicentrikus vizsgálatok lennének szükségesek ahhoz, hogy végül új terápiaként az hydrocortison szupplementáció a rutinellátás részét képezze az alacsony vérnyomás kezelésére a hypothermiás kezelésben részesülő asphyxiás újszülöttek körében, amennyiben az alacsony szérumszintek alapján a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség kóroki szerepe felmerül.

6. Következtetések

Vizsgálataink alapján az alábbi megállapításokat tehetjük:

1. Retrospektív analízisünkben kimutattuk, hogy a leggyakoribb kóroki tényezők az asphyxiás károsodás kialakulásában a 2015-2017 között általunk kezelt újszülöttek körében a köldökzsinór eltérések, illetve az elhúzódo kitolás voltak.
2. Kimutattuk, hogy a hypothermiás kezelés a vizsgált újszülöttekben átlagosan a 2,5. életórában indult, 94%-ban már a neonatális transzport során és átlagosan a 3. életórára elérték a 33-34°C közötti terápiás célhőmérsékletet. A szállítás ideje alatt az újszülöttek 61%-át aktívan hűtötték.
3. Sokszervi-elégtelenséget betegeink 83%-ában mutattunk ki. Leggyakoribb szervi eltérésnek a hemodinamikai instabilitást találtuk, ami az újszülöttek 79%-ában fordult elő.
4. Az alacsony vérnyomás kezelésére legnagyobb arányban, 78%-ban dopamin-keringéstámogatást indítottunk. Dobutamin terápiára 20%-ban, míg noradrenalin kezelésre csupán az esetek 6%-ban volt szükség.
5. Retrospektív vizsgálataink alapján megfigyeltük, hogy az alacsony dózisu hydrocortison terápia gyakorisága 55-57% volt, amit az alacsony kortizolszint és a kritikus klinikai állapot indokolt.
6. Exponenciális szérumszint kortizolszint csökkenést igazoltunk az első életheten a hypothermiás kezelésben részesült asphyxiás újszülöttek körében. Kimutattuk, hogy a betegek közel 90%-ában bizonyos fokú mellékvesekéreg-alulműködés állt fent, mely a klinikai állapotot súlyosbíthatta. (89%-ban 15 µg/dl alatt voltak a szérumszint kortizolszintek, ami a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség diagnosztikus határának tekinthető.)
7. Megfigyeltük, hogy a súlyosabb klinikai állapotban szignifikánsan magasabb kortizolszintek voltak mérhetőek a hypothermiás kezelés ideje alatt.
8. Igazoltuk továbbá, hogy az utánkövetésben résztvett betegek körében a hydrocortison szupplementáció a 2 éves kori fejlődésneurológiai kimenetelt nem befolyásolta, a mentális és pszichomotoros fejlettségi pontszámok nem különböztek a hydrocortison terápiában nem részesült újszülöttekétől.

9. Prospektív, kettősvak, randomizált, placebo-kontrollált klinikai vizsgálattal igazoltuk a 0,5 mg/kg dózisú hydrocortison terápia vérnyomásemelő hatását hypotensiós asphyxiás újszülöttekben a hűtés ideje alatt. A további vizsgált hemodinamikai paraméterek közül a szívfrekvencia szignifikánsan alacsonyabb, a pulzusnyomás pedig magasabb volt a hydrocortison kezelésben részesült betegekben.
10. Kimutattuk, hogy a standardként alkalmazott inotrop terápia hossza és dózisa szignifikánsan csökkent a hydrocortison kezelés következtében.
11. Egyéb, klinikai szempontból releváns paraméterek vizsgálatánál nem találtunk eltérést a hydrocortison szupplementációban részesült betegekben és a kontroll csoportban. Hasonlóak voltak a respiratorikus, renalis, neurológiai és metabolikus változók illetve a rövidtávú kimeneteli mutatók is a két csoportban.
12. A prospektív vizsgálat keretein belül kimutattuk, hogy a hypotensio idején levett szérum kortizolszintek 75%-a a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség határa alatt volt. A placebo csoportban a kortizol-értékek a hypothermiás kezelés ideje alatt kritikusán alacsony (medián 0,8 µg/dl) szintre csökkentek.

7. Összefoglalás

Kutatásunkban a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika PIC-osztályán hypothermiás kezelésben részesülő asphyxiás újszülöttek sokszervi-elégtelenségének előfordulását, a hemodinamikai instabilitás kialakulását, valamint a hydrocortison terápia vérnyomásemelő hatását vizsgáltuk.

Megállapítottuk, hogy a 2013-2015 között kezelt közepsúlyos-súlyos HIE-ban szenvedő újszülöttekben a MOF előfordulása 83%-os volt, amelynek részeként keringéstámogatási igény 79%-ban volt jelen. Kimutattuk, hogy a 2007-2016 közötti időszakban a hypothermiás kezelésben részesült asphyxiás újszülöttek szérum kortizolszintjei exponenciálisan csökkentek az első élethétben. A kortizolszintek 89%-a a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség diagnosztikus határa (15 µg/dl) alatt volt. Ebben az analízisben a betegek 57%-a részesült hydrocortison kezelésben az alacsony kortizolszint és a kritikus klinikai állapot miatt. A hosszútávú fejlődésneurológiai vizsgálat eredményei szerint a hydrocortison szupplementációban részesült és a szteroidot nem kapott újszülöttek mentális és pszichomotoros fejlettségi szintje nem különbözött. Ezt követően prospektív, kettősvak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatot végeztünk 2016-2017 között és igazoltuk az alacsony dózisú hydrocortison vérnyomás emelő hatását hűtött asphyxiás újszülöttek körében. Az artériás középnyomás 5 Hgmm-es emelkedését nagyobb arányban érték el a hydrocortison-csoportban (94%) a placebo-csoporthoz képest (63%) a vizsgálat kezdetét követő 2. órában. A 0,5 mg/kg dózisú hydrocortison hatására a betegek inotrop igénye szignifikánsan csökkent, regressziós analízisünk eredménye alapján pedig az artériás középnyomás értékük 4 Hgmm-rel magasabb volt a felmelegedés végéig tartó vizsgálati időtartam alatt. A kortizolszintek 75%-a a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség határa alatt volt mindkét csoportban, majd a további mérések során a placebo-csoport értékei tovább csökkentek.

Mindezen kutatási eredmények alapján, és ha további, nagyobb esetszámú multicentrikus vizsgálatok is megerősítik adatainkat, az alacsony dózisú hydrocortison új terápiaként a rutinellátás részét képezheti hypotensiós, hypothermiás kezelésben részesülő, asphyxiás újszülöttekben, amennyiben az alacsony szérum kortizolszintek alapján a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség kóroki szerepe felmerül.

8. Summary

In our study, we aimed to investigate the incidence of multiorgan failure, pathophysiology of hemodynamic instability and the effect of hydrocortisone supplementation on systemic hypotension of neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy at the neonatal intensive care unit of the 1st Department of Pediatrics, Semmelweis University.

Our results showed that 83% of our patients with moderate-severe hypoxic-ischaemic encephalopathy between 2013-2015 had multiorgan-failure during hypothermia treatment. Cardiovascular compromise as a part of multiorgan dysfunction was present in 79%.

In the next part of our study, we confirmed that serum cortisol values decrease rapidly in the first postnatal hours in asphyxiated newborns treated with hypothermia between 2007-2016. 89% of the cortisol values were below 15 µg/dL, the threshold of relative adrenal insufficiency. Eventually 57% of patients received low-dose hydrocortisone supplementation due to hemodynamic instability and suspected adrenal insufficiency. Patients receiving hydrocortisone supplementation scored similarly on the Bayley-II test of infant development when compared to the control group.

The results of our randomized controlled trial between 2016-2017 showed that hydrocortisone administration was effective in raising the blood pressure of patients with hypoxic-ischemic encephalopathy with hypotension during therapeutic hypothermia. A greater proportion of patients (94% vs 63%) reached at least 5-mmHg increase of mean arterial blood pressure within 2 hours of drug administration. In addition, adjunctive dopamine therapy was reduced and inotropes were weaned off sooner in the hydrocortisone treatment group, compared with the placebo group. The regression equation predicted that an increase of 4 mmHg in mean arterial blood pressure was corresponding to the effect of hydrocortisone administration. 75% of the initial serum cortisol values were below the threshold of relative adrenal insufficiency and the levels decreased even further in the placebo group during the study period.

Based on our findings, a larger multicenter trial may be warranted to confirm or disprove the beneficial effects of hydrocortisone therapy in patients with hypoxic-ischemic encephalopathy with hypotension. On the long term, hydrocortison treatment may be the part of routine clinical practice in the treatment of hemodynamic instability of asphyxiated neonates.

9. Irodalomjegyzék

1. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE, Child Health Epidemiology Reference Group of WHO, Unicef. (2012) Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*, 379: 2151-2161.
2. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. (2010) Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*, 86: 329-338.
3. Kelen D, Robertson NJ. (2010) Experimental treatments for hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*, 86: 369-377.
4. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, Kapellou O, Levene M, Marlow N, Porter E, Thoresen M, Whitelaw A, Brocklehurst P, Grp TS. (2009) Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 361: 1349-1358.
5. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, Strohm B, Thoresen M, Whitelaw A, Azzopardi D. (2010) Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*, 340: c363.
6. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Robertson CM, Thoresen M, Whitelaw A, Gunn AJ. (2005) Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*, 365: 663-670.
7. Roka A, Bodrogi E, Szabo M, Machay T. (2007) Whole body hypothermia for the treatment of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants - a safety study in Hungary. [A hypoxiás-ischaemiás encephalopathia kezelése mérsékelt, teljestest-hypothermia alkalmazásával érett újszülöttekben - biztonságossági vizsgálat Magyarországon.]. *Orv Hetil*, 148: 993-998.
8. Sarkar S, Barks JD, Bhagat I, Donn SM. (2009) Effects of therapeutic hypothermia on multiorgan dysfunction in asphyxiated newborns: whole-body cooling versus selective head cooling. *J Perinatol*, 29: 558-563.

9. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. (2004) Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 89: F152-155.
10. Giesinger RE, Bailey LJ, Deshpande P, McNamara PJ. (2017) Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Therapeutic Hypothermia: The Hemodynamic Perspective. *J Pediatr*, 180: 22-30 e22.
11. Low JA, Victory R, Derrick EJ. (1999) Predictive value of electronic fetal monitoring for intrapartum fetal asphyxia with metabolic acidosis. *Obstet Gynecol*, 93: 285-291.
12. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, Goodwin J, Halliday HL, Juszczak E, Kapellou O, Levene M, Linsell L, Omar O, Thoresen M, Tusor N, Whitelaw A, Edwards AD, Group TS. (2014) Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med*, 371: 140-149.
13. Lawn JE, Kerber K, Enweronu-Laryea C, Cousens S. (2010) 3.6 million neonatal deaths--what is progressing and what is not? *Semin Perinatol*, 34: 371-386.
14. Gomella TL. *Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs (7th Edition)*. In. McGraw-Hill Education, 2013: 10.
15. Papp Z. *A perinatológia kézikönyve*. In. Medicina, Budapest, 2016.
16. Tulassay T. *Klinikai gyermekgyógyászat*. In. Medicina, Budapest, 2016.
17. Ujhelyi E. *A gyermekintenzív ellátás elmélete és gyakorlata*. In. Medicina, Budapest, 2014.
18. Oláh É. *Gyermekgyógyászati kézikönyv: Diagnosztikai és terápiás útmutató gyakorló gyermekgyógyászoknak*. In. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2009.
19. Sarnat HB, Sarnat MS. (1976) Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*, 33: 696-705.
20. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteni CD, Malan AF. (1997) The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr*, 86: 757-761.
21. Perlman JM. (2006) Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 117: S28-33.

22. Allen KA, Brandon DH. (2011) Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. *Newborn Infant Nurs Rev*, 11: 125-133.
23. Lai MC, Yang SN. (2011) Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Biomed Biotechnol*, 2011: 609813.
24. O'Brien FE, Iwata O, Thornton JS, De Vita E, Sellwood MW, Iwata S, Sakata YS, Charman S, Ordidge R, Cady EB, Wyatt JS, Robertson NJ. (2006) Delayed whole-body cooling to 33 or 35 degrees C and the development of impaired energy generation consequential to transient cerebral hypoxia-ischemia in the newborn piglet. *Pediatrics*, 117: 1549-1559.
25. Kliegman RM. *Nelson textbook of pediatrics*. In. Elsevier, Saunders, Philadelphia, PA, USA, 2011.
26. Grenville Fox NH, Timothy Watts. *A neonatológia oxford kézikönyve*. In. KADIX Press Kft., Budapest, 2012.
27. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, Strohm B, Thoresen M, Whitelaw A, Azzopardi D. (2010) Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 9: 39-45.
28. Ilves P, Lintrop M, Metsvaht T, Vaher U, Talvik T. (2004) Cerebral blood-flow velocities in predicting outcome of asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatr*, 93: 523-528.
29. Levene MI, Fenton AC, Evans DH, Archer LN, Shortland DB, Gibson NA. (1989) Severe birth asphyxia and abnormal cerebral blood-flow velocity. *Dev Med Child Neurol*, 31: 427-434.
30. Pryds O, Greisen G, Lou H, Friis-Hansen B. (1990) Vasoparalysis associated with brain damage in asphyxiated term infants. *J Pediatr*, 117: 119-125.
31. Azzopardi D, Edwards AD. (2010) Magnetic resonance biomarkers of neuroprotective effects in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med*, 15: 261-269.
32. Rutherford M, Biarge MM, Allsop J, Counsell S, Cowan F. (2010) MRI of perinatal brain injury. *Pediatr Radiol*, 40: 819-833.

33. Barta H, Jermendy A, Kolossvary M, Kozak LR, Lakatos A, Meder U, Szabo M, Rudas G. (2018) Prognostic value of early, conventional proton magnetic resonance spectroscopy in cooled asphyxiated infants. *BMC Pediatr*, 18: 302.
34. Groenendaal F, Veenhoven RH, van der Grond J, Jansen GH, Witkamp TD, de Vries LS. (1994) Cerebral lactate and N-acetyl-aspartate/choline ratios in asphyxiated full-term neonates demonstrated in vivo using proton magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res*, 35: 148-151.
35. Hanrahan JD, Cox IJ, Azzopardi D, Cowan FM, Sargentoni J, Bell JD, Bryant DJ, Edwards AD. (1999) Relation between proton magnetic resonance spectroscopy within 18 hours of birth asphyxia and neurodevelopment at 1 year of age. *Dev Med Child Neurol*, 41: 76-82.
36. Merchant N, Azzopardi D. (2015) Early predictors of outcome in infants treated with hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*, 57 Suppl 3: 8-16.
37. Thoresen M, Hellstrom-Westas L, Liu X, de Vries LS. (2010) Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*, 126: e131-139.
38. Hallberg B, Grossmann K, Bartocci M, Blennow M. (2010) The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment. *Acta Paediatr*, 99: 531-536.
39. Hellstrom-Westas L, Rosen I. (2006) Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med*, 11: 503-511.
40. Cseko AJ, Bango M, Lakatos P, Kardasi J, Pusztai L, Szabo M. (2013) Accuracy of amplitude-integrated electroencephalography in the prediction of neurodevelopmental outcome in asphyxiated infants receiving hypothermia treatment. *Acta Paediatr*, 102: 707-711.
41. Bayley N. (1993) *BSID-II: Bayley Scales of infant development*. Second edition. San Antonio: Hartcourt Brace & Company.
42. Avanoğlu A, Ergun O, Bakirtas F, Erdener A. (1997) Characteristics of multisystem organ failure in neonates. *Eur J Pediatr Surg*, 7: 263-266.

43. Roka A. Systemic effect of prolonged moderate systemic hypothermia in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. In: (szerk.), *Clinical Medicine Doctoral School*. Semmelweis University, Budapest, 2011: 80.
44. Smith SD, Tagge EP, Hannakan C, Rowe MI. (1991) Characterization of neonatal multisystem organ failure in the surgical newborn. *J Pediatr Surg*, 26: 494-497; discussion 497-499.
45. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, Fanaroff AA, Poole WK, Wright LL, Higgins RD, Finer NN, Carlo WA, Duara S, Oh W, Cotten CM, Stevenson DK, Stoll BJ, Lemons JA, Guillet R, Jobe AH, National Institute of Child H, Human Development Neonatal Research N. (2005) Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*, 353: 1574-1584.
46. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. (2013) Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 1: CD003311.
47. Diederer CMJ, van Bel F, Groenendaal F. (2018) Complications During Therapeutic Hypothermia After Perinatal Asphyxia: A Comparison with Trial Data. *Ther Hypothermia Temp Manag*.
48. Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, Halliday H, Levene M, Thoresen M, Whitelaw A, Group TS. (2008) The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr*, 8: 17.
49. Moore EM, Nichol AD, Bernard SA, Bellomo R. (2011) Therapeutic hypothermia: benefits, mechanisms and potential clinical applications in neurological, cardiac and kidney injury. *Injury*, 42: 843-854.
50. Polderman KH, Herold I. (2009) Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med*, 37: 1101-1120.
51. Rivera-Lara L, Zhang J, Muehlschlegel S. (2012) Therapeutic hypothermia for acute neurological injuries. *Neurotherapeutics*, 9: 73-86.
52. Polderman KH, Callaghan J. (2006) Equipment review: cooling catheters to induce therapeutic hypothermia? *Crit Care*, 10: 234.

53. Hong SK. (1957) Renal function during hypothermia and hibernation. *Am J Physiol*, 188: 137-150.
54. Olson DP, Ritter RC, Papasian CJ, Gutenberger S. (1981) Sympathoadrenal and adrenal hormonal responses of newborn calves to hypothermia. *Can J Comp Med*, 45: 321-326.
55. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. (2003) Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab*, 23: 513-530.
56. Laptook AR, Corbett RJ, Sterett R, Garcia D, Tollefsbol G. (1995) Quantitative relationship between brain temperature and energy utilization rate measured in vivo using ³¹P and ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res*, 38: 919-925.
57. Rosomoff HL, Holaday DA. (1954) Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol*, 179: 85-88.
58. Giesinger RE, McNamara PJ. (2016) Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Semin Perinatol*, 40: 174-188.
59. Kumagai T, Higuchi R, Higa A, Tsuno Y, Hiramatsu C, Sugimoto T, Booka M, Okutani T, Yoshikawa N. (2013) Correlation between echocardiographic superior vena cava flow and short-term outcome in infants with asphyxia. *Early Hum Dev*, 89: 307-310.
60. Kanik E, Ozer EA, Bakiler AR, Aydinlioglu H, Dorak C, Dogrusoz B, Kanik A, Yaprak I. (2009) Assessment of myocardial dysfunction in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: is it a significant predictor of mortality? *J Matern Fetal Neonatal Med*, 22: 239-242.
61. Liu X, Tooley J, Loberg EM, Suleiman MS, Thoresen M. (2011) Immediate hypothermia reduces cardiac troponin I after hypoxic-ischemic encephalopathy in newborn pigs. *Pediatr Res*, 70: 352-356.
62. Zanelli S, Buck M, Fairchild K. (2011) Physiologic and pharmacologic considerations for hypothermia therapy in neonates. *J Perinatol*, 31: 377-386.
63. Wood T, Thoresen M. (2015) Physiological responses to hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med*, 20: 87-96.

64. Gebauer CM, Knuepfer M, Robel-Tillig E, Pulzer F, Vogtmann C. (2006) Hemodynamics among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy during whole-body hypothermia and passive rewarming. *Pediatrics*, 117: 843-850.
65. Hochwald O, Jabr M, Osiovich H, Miller SP, McNamara PJ, Lavoie PM. (2014) Preferential cephalic redistribution of left ventricular cardiac output during therapeutic hypothermia for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*, 164: 999-1004 e1001.
66. Thoresen M, Whitelaw A. (2000) Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 106: 92-99.
67. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. (1998) Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics*, 102: 885-892.
68. Al Yazidi G, Boudes E, Tan X, Saint-Martin C, Shevell M, Wintermark P. (2015) Intraventricular hemorrhage in asphyxiated newborns treated with hypothermia: a look into incidence, timing and risk factors. *BMC Pediatr*, 15: 106.
69. Armstrong K, Franklin O, Sweetman D, Molloy EJ. (2012) Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child*, 97: 372-375.
70. Barberi I, Calabro MP, Cordaro S, Gitto E, Sottile A, Prudente D, Bertuccio G, Consolo S. (1999) Myocardial ischaemia in neonates with perinatal asphyxia. Electrocardiographic, echocardiographic and enzymatic correlations. *Eur J Pediatr*, 158: 742-747.
71. Agrawal J, Shah GS, Poudel P, Baral N, Agrawal A, Mishra OP. (2012) Electrocardiographic and enzymatic correlations with outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ital J Pediatr*, 38: 33.
72. Jedeikin R, Primhak A, Shennan AT, Swyer PR, Rowe RD. (1983) Serial electrocardiographic changes in healthy and stressed neonates. *Arch Dis Child*, 58: 605-611.
73. Liu X, Chakkarapani E, Stone J, Thoresen M. (2013) Effect of cardiac compressions and hypothermia treatment on cardiac troponin I in newborns with perinatal asphyxia. *Resuscitation*, 84: 1562-1567.

74. El-Khuffash AF, McNamara PJ. (2011) Neonatologist-performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med*, 16: 50-60.
75. Kluckow M. (2011) Functional echocardiography in assessment of the cardiovascular system in asphyxiated neonates. *J Pediatr*, 158: e13-18.
76. Matter M, Abdel-Hady H, Attia G, Hafez M, Seliem W, Al-Arman M. (2010) Myocardial performance in asphyxiated full-term infants assessed by Doppler tissue imaging. *Pediatr Cardiol*, 31: 634-642.
77. Nestaas E, Skranes JH, Stoylen A, Brunvand L, Fugelseth D. (2014) The myocardial function during and after whole-body therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy, a cohort study. *Early Hum Dev*, 90: 247-252.
78. Sehgal A, Wong F, Menahem S. (2013) Speckle tracking derived strain in infants with severe perinatal asphyxia: a comparative case control study. *Cardiovasc Ultrasound*, 11: 34.
79. Wei Y, Xu J, Xu T, Fan J, Tao S. (2009) Left ventricular systolic function of newborns with asphyxia evaluated by tissue Doppler imaging. *Pediatr Cardiol*, 30: 741-746.
80. Yoon JH, Lee EJ, Yum SK, Moon CJ, Youn YA, Kwun YJ, Lee JY, Sung IK. (2018) Impacts of therapeutic hypothermia on cardiovascular hemodynamics in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a case control study using echocardiography. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 31: 2175-2182.
81. Karaarslan S, Alp H, Baysal T, Cimen D, Ors R, Oran B. (2012) Is myocardial performance index useful in differential diagnosis of moderate and severe hypoxic-ischaemic encephalopathy? A serial Doppler echocardiographic evaluation. *Cardiol Young*, 22: 335-340.
82. Breatnach CR, Levy PT, James AT, Franklin O, El-Khuffash A. (2016) Novel Echocardiography Methods in the Functional Assessment of the Newborn Heart. *Neonatology*, 110: 248-260.
83. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in

- adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 28: 1-39 e14.
84. Czernik C, Rhode S, Helfer S, Schmalisch G, Buhner C. (2013) Left ventricular longitudinal strain and strain rate measured by 2-D speckle tracking echocardiography in neonates during whole-body hypothermia. *Ultrasound Med Biol*, 39: 1343-1349.
 85. Dasgupta S, Jain S, Aly A. (2016) Neonatal hypotension, the role of hydrocortisone and other pharmacological agents in its management. *J Pediatr Child Care*, 2: 8.
 86. Fanaroff JM, Fanaroff AA. (2006) Blood pressure disorders in the neonate: hypotension and hypertension. *Semin Fetal Neonatal Med*, 11: 174-181.
 87. Seri I. (1995) Cardiovascular, renal, and endocrine actions of dopamine in neonates and children. *J Pediatr*, 126: 333-344.
 88. McNamara PJ, Shivananda SP, Sahni M, Freeman D, Taddio A. (2013) Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. *Pediatr Crit Care Med*, 14: 74-84.
 89. Joynt C, Cheung PY. (2018) Treating Hypotension in Preterm Neonates With Vasoactive Medications. *Front Pediatr*, 6: 86.
 90. Fernandez EF, Watterberg KL. (2009) Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant. *J Perinatol*, 29 Suppl 2: S44-49.
 91. Cooper MS, Stewart PM. (2007) Adrenal insufficiency in critical illness. *J Intensive Care Med*, 22: 348-362.
 92. Watterberg KL. (2004) Adrenocortical function and dysfunction in the fetus and neonate. *Semin Neonatol*, 9: 13-21.
 93. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. (2000) A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*, 283: 1038-1045.
 94. Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, Ramirez NE, Simon R, Pina T, Gruenspan H, Vaca CE. (1995) Adrenal insufficiency occurring during septic shock:

- incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med*, 98: 266-271.
95. Masumoto K, Kusuda S, Aoyagi H, Tamura Y, Obonai T, Yamasaki C, Sakuma I, Uchiyama A, Nishida H, Oda S, Fukumura K, Tagawa N, Kobayashi Y. (2008) Comparison of serum cortisol concentrations in preterm infants with or without late-onset circulatory collapse due to adrenal insufficiency of prematurity. *Pediatr Res*, 63: 686-690.
 96. Forclaz MV, Moratto E, Pennisi A, Falco S, Olsen G, Rodriguez P, Papazian R, Bergada I. (2017) Salivary and serum cortisol levels in newborn infants. *Arch Argent Pediatr*, 115: 262-266.
 97. Stevens JF. (1970) Plasma cortisol levels in the neonatal period. *Arch Dis Child*, 45: 592-594.
 98. Higgins S, Friedlich P, Seri I. (2010) Hydrocortisone for hypotension and vasopressor dependence in preterm neonates: a meta-analysis. *J Perinatol*, 30: 373-378.
 99. Ibrahim CP. (2008) Hypotension in preterm infants. *Indian Pediatr*, 45: 285-294.
 100. Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV. (2011) Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003662.
 101. Johnson PJ. (2015) Hydrocortisone for Treatment of Hypotension in the Newborn. *Neonatal Netw*, 34: 46-51.
 102. Ng PC, Lee CH, Bnur FL, Chan IH, Lee AW, Wong E, Chan HB, Lam CW, Lee BS, Fok TF. (2006) A double-blind, randomized, controlled study of a "stress dose" of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics*, 117: 367-375.
 103. Noori S, Friedlich P, Wong P, Ebrahimi M, Siassi B, Seri I. (2006) Hemodynamic changes after low-dosage hydrocortisone administration in vasopressor-treated preterm and term neonates. *Pediatrics*, 118: 1456-1466.
 104. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. (2015) Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002243.
 105. Hebbar KB, Stockwell JA, Leong T, Fortenberry JD. (2011) Incidence of adrenal insufficiency and impact of corticosteroid supplementation in critically ill

- children with systemic inflammatory syndrome and vasopressor-dependent shock. *Crit Care Med*, 39: 1145-1150.
106. Wynn JL, Wong HR. (2010) Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol*, 37: 439-479.
 107. Suominen PK, Keski-Nisula J, Ojala T, Rautiainen P, Jahnukainen T, Hastbacka J, Neuvonen PJ, Pitkanen O, Niemela J, Kaskinen A, Salminen J, Lapatto R. (2017) Stress-Dose Corticosteroid Versus Placebo in Neonatal Cardiac Operations: A Randomized Controlled Trial. *Ann Thorac Surg*, 104: 1378-1385.
 108. Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M, Feuring M, Wehling M. (2000) Multiple actions of steroid hormones--a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev*, 52: 513-556.
 109. Zelena D, Makara BG. (2015) [Steroids: The physiologic and pharmacologic effects of glucocorticoids] Szteroidok: A glükokortikoidok élettani és gyógyszerterani hatásai. *Orv Hetil*, 156: 1415-1425.
 110. Ulloa-Ricardez A, Romero-Espinoza L, Estrada-Loza MJ, Gonzalez-Cabello HJ, Nunez-Enriquez JC. (2015) Risk Factors for Intracardiac Thrombosis in the Right Atrium and Superior Vena Cava in Critically Ill Neonates who Required the Installation of a Central Venous Catheter. *Pediatr Neonatol*.
 111. Sasidharan P. (1998) Role of corticosteroids in neonatal blood pressure homeostasis. *Clin Perinatol*, 25: 723-740, xi.
 112. Seri I, Tan R, Evans J. (2001) Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics*, 107: 1070-1074.
 113. Baker CF, Barks JD, Engmann C, Vazquez DM, Neal CR, Jr., Schumacher RE, Bhatt-Mehta V. (2008) Hydrocortisone administration for the treatment of refractory hypotension in critically ill newborns. *J Perinatol*, 28: 412-419.
 114. Mizobuchi M, Yoshimoto S, Nakao H. (2011) Time-course effect of a single dose of hydrocortisone for refractory hypotension in preterm infants. *Pediatr Int*, 53: 881-886.
 115. Watterberg KL. (2016) Hydrocortisone Dosing for Hypotension in Newborn Infants: Less Is More. *J Pediatr*, 174: 23-26 e21.

116. Vezina HE, Ng CM, Vazquez DM, Barks JD, Bhatt-Mehta V. (2014) Population pharmacokinetics of unbound hydrocortisone in critically ill neonates and infants with vasopressor-resistant hypotension. *Pediatr Crit Care Med*, 15: 546-553.
117. Baud O. (2004) Postnatal steroid treatment and brain development. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 89: F96-100.
118. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. (2017) Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 10: CD001146.
119. Doyle LW, Cheong JLY. (2017) Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia - Who might benefit? *Semin Fetal Neonatal Med*, 22: 290-295.
120. Roka A, Vasarhelyi B, Bodrogi E, Machay T, Szabo M. (2007) Changes in laboratory parameters indicating cell necrosis and organ dysfunction in asphyxiated neonates on moderate systemic hypothermia. *Acta Paediatr*, 96: 1118-1121.
121. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. (2001) SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr*, 138: 92-100.
122. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, Hazinski MF, Halamek LP, Kumar P, Little G, McGowan JE, Nightengale B, Ramirez MM, Ringer S, Simon WM, Weiner GM, Wyckoff M, Zaichkin J. (2010) Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 122: S909-919.
123. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. (1997) Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest*, 99: 248-256.
124. Iwata O, Iwata S, Thornton JS, De Vita E, Bainbridge A, Herbert L, Scaravilli F, Peebles D, Wyatt JS, Cady EB, Robertson NJ. (2007) "Therapeutic time window" duration decreases with increasing severity of cerebral hypoxia-ischaemia under normothermia and delayed hypothermia in newborn piglets. *Brain Res*, 1154: 173-180.

125. Sabir H, Scull-Brown E, Liu X, Thoresen M. (2012) Immediate hypothermia is not neuroprotective after severe hypoxia-ischemia and is deleterious when delayed by 12 hours in neonatal rats. *Stroke*, 43: 3364-3370.
126. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, Jain A, Cairns P, Harding D, Sabir H. (2013) Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*, 104: 228-233.
127. Thoresen M. (2011) Hypothermia after perinatal asphyxia: selection for treatment and cooling protocol. *J Pediatr*, 158: e45-49.
128. Fernandez EF, Montman R, Watterberg KL. (2008) ACTH and cortisol response to critical illness in term and late preterm newborns. *J Perinatol*, 28: 797-802.
129. Soliman AT, Taman KH, Rizk MM, Nasr IS, Alrimawy H, Hamido MS. (2004) Circulating adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol concentrations in normal, appropriate-for-gestational-age newborns versus those with sepsis and respiratory distress: Cortisol response to low-dose and standard-dose ACTH tests. *Metabolism*, 53: 209-214.
130. Khashana A, Saarela T, Ramet M, Hallman M. (2017) Cortisol intermediates and hydrocortisone responsiveness in critical neonatal disease. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 30: 1721-1725.
131. Procianoy RS, Giacomini CB, Oliveira ML. (1988) Fetal and neonatal cortical adrenal function in birth asphyxia. *Acta Paediatr Scand*, 77: 671-674.
132. Khashana A, Ahmed E. (2017) Hyperdehydroepiandrosterone in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy and circulatory collapse. *Pediatr Neonatol*, 58: 504-508.
133. Scaramuzzo RT, Giampietri M, Fiorentini E, Bartalena L, Fiori S, Guzzetta A, Ciampi M, Boldrini A, Ghirri P. (2015) Serum cortisol concentrations during induced hypothermia for perinatal asphyxia are associated with neurological outcome in human infants. *Stress*, 18: 129-133.
134. Ng PC, Lee CH, Lam CW, Ma KC, Fok TF, Chan IH, Wong E. (2004) Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 89: F119-126.

135. Kamath BD, Fashaw L, Kinsella JP. (2010) Adrenal insufficiency in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*, 156: 495-497 e491.
136. Fernandez E, Schrader R, Watterberg K. (2005) Prevalence of low cortisol values in term and near-term infants with vasopressor-resistant hypotension. *J Perinatol*, 25: 114-118.
137. Fernandez EF, Montman R, Watterberg KL. (2010) Adrenal function in newborns undergoing surgery. *J Perinatol*, 30: 814-818.
138. Tantivit P, Subramanian N, Garg M, Ramanathan R, deLemos RA. (1999) Low serum cortisol in term newborns with refractory hypotension. *J Perinatol*, 19: 352-357.
139. Cassia GS, Faingold R, Bernard C, Sant'Anna GM. (2012) Neonatal hypoxic-ischemic injury: sonography and dynamic color Doppler sonography perfusion of the brain and abdomen with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*, 199: W743-752.
140. Davidson JO, Fraser M, Naylor AS, Roelfsema V, Gunn AJ, Bennet L. (2008) Effect of cerebral hypothermia on cortisol and adrenocorticotrophic hormone responses after umbilical cord occlusion in preterm fetal sheep. *Pediatr Res*, 63: 51-55.
141. Filippi L, Pezzati M, Poggi C, Rossi S, Cecchi A, Santoro C. (2007) Dopamine versus dobutamine in very low birthweight infants: endocrine effects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 92: F367-371.
142. Seri I, Tulassay T, Kizsel J, Ruppert F, Sulyok E, Ertl T, Bodis J, Csomor S. (1985) Effect of low-dose dopamine infusion on prolactin and thyrotropin secretion in preterm infants with hyaline membrane disease. *Biol Neonate*, 47: 317-322.
143. Ng SM, Watson G, Turner MA, Newland P, Weindling AM. (2014) Is Dopamine an Iatrogenic Disruptor of Thyroid and Cortisol Function in the Extremely Premature Infant? *Advances in Endocrinology*, 2014: 4.
144. Van den Berghe G, de Zegher F. (1996) Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med*, 24: 1580-1590.
145. Roka A, Melinda KT, Vasarhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabo M. (2008) Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and

- prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 121: e844-849.
146. Rademaker KJ, de Vries WB. (2009) Long-term effects of neonatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease on the developing brain and heart. *Semin Fetal Neonatal Med*, 14: 171-177.
 147. Watterberg KL, Shaffer ML, Mishefske MJ, Leach CL, Mammel MC, Couser RJ, Abbasi S, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Rozycki HJ, Lacy CB. (2007) Growth and neurodevelopmental outcomes after early low-dose hydrocortisone treatment in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 120: 40-48.
 148. Meikle AW, Tyler FH. (1977) Potency and duration of action of glucocorticoids. Effects of hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on human pituitary-adrenal function. *Am J Med*, 63: 200-207.
 149. Hassan AH, von Rosenstiel P, Patchev VK, Holsboer F, Almeida OF. (1996) Exacerbation of apoptosis in the dentate gyrus of the aged rat by dexamethasone and the protective role of corticosterone. *Exp Neurol*, 140: 43-52.
 150. Lodygensky GA, Rademaker K, Zimine S, Gex-Fabry M, Liefink AF, Lazeyras F, Groenendaal F, de Vries LS, Huppi PS. (2005) Structural and functional brain development after hydrocortisone treatment for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics*, 116: 1-7.
 151. Thompson DK, Wood SJ, Doyle LW, Warfield SK, Lodygensky GA, Anderson PJ, Egan GF, Inder TE. (2008) Neonate hippocampal volumes: prematurity, perinatal predictors, and 2-year outcome. *Ann Neurol*, 63: 642-651.

10. Saját publikációk jegyzéke

10.1. A doktori értekezés témájához kapcsolódó közlemények

Kovacs K, Szakmar E, Meder U, Szakacs L, Cseko A, Vatai B, Szabo AJ, McNamara PJ, Szabo M, Jermendy A. (2019) A Randomized Controlled Study of Low-Dose Hydrocortisone Versus Placebo in Dopamine-Treated Hypotensive Neonates Undergoing Hypothermia Treatment for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr*, 211: 13-19 e13.

IF: 3,739

Kovacs K, Szakmar E, Meder U, Cseko A, Szabo AJ, Szabo M, Jermendy A. (2018) Serum cortisol levels in asphyxiated infants with hypotension. *Early Hum Dev*, 120: 40-45.

IF: 1,853

Kovacs K, Szakmar E, Meder U, Kolossvary M, Bagyura Z, Lamboy L, Elo Z, Szabo A, Szabo M, Jermendy A. (2017) [Hypothermia treatment in asphyxiated neonates - a single center experience in Hungary]. *Orv Hetil*, 158: 331-339.

IF: 0,322

10.2. A doktori értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények

Zakarias D, Marics G, **Kovacs K**, Jermendy A, Vatai B, Schuster G, Toth-Hejn P, Szabo JA, Lodi C. (2018) [Clinical application of the electric cardiometry based non-invasive ICON(R) hemodynamic monitor]. *Orv Hetil*, 159: 1775-1781. (összefoglaló közlemény)

IF: 0,564

Szakmar E, **Kovacs K**, Meder U, Bokodi G, Szell A, Somogyvari Z, Szabo AJ, Szabo M, Jermendy A. (2018) Asphyxiated neonates who received active therapeutic hypothermia during transport had higher rates of hypocapnia than controls. *Acta Paediatr*, 107: 1902-1908.

IF: 2,265

Szakmar E, **Kovacs K**, Meder U, Nagy A, Szell A, Bundzsity B, Somogyvari Z, Szabo AJ, Szabo M, Jermendy A. (2017) Feasibility and Safety of Controlled Active Hypothermia Treatment During Transport in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Crit Care Med*, 18: 1159-1165.

IF: 3,092

11. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Jermendy Ágnesnek, akinek kitartása és a kutatás iránti alázatossága éveken át irányt mutatott PhD munkámban. Baráti tanácsaival, észrevételeivel segítséget nyújtott a kutatásban és az orvosi gondolkodásom formálásában.

Köszönet illeti Dr. Szabó Miklóst, az I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinia PIC osztály vezetőjét, hogy nyomon követte és támogatta tudományos munkámat, és segítséget nyújtott a neonatológiai kórképek megismerésében.

Köszönettel tartozom Dr. Szabó Attila professzor úrnak, az I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika igazgatójának, a Semmelweis Egyetem rektorhelyettesének, hogy lehetővé tette és mindvégig támogatta a PhD munkámat, valamint lehetőséget adott az orvosi hivatásom gyakorlására.

Hálával tartozom továbbá a PIC osztály összes dolgozójának a sok segítségért és türelemért, illetve PhD hallgató társaimnak (Szakmár Enikőnek, Barta Hajnalkának és Méder Ünökének), hogy baráti támogatásukkal kísérték a munkámat.

Végül, de nem utolsósorban hálásan köszönöm családom kitartó, megértő támogatását és türelmét, mely nélkül ez a munka nem valósulhatott volna meg.