

VASTSÜNDINUTE TERAPEUTILISE HÜPOTERMIA RAVIJUHEND

Koostajad: Maarja Hallik^{1,2}, Tuuli Metsvaht^{1,3}, Pille Andresson², Kadri Margus², Mari-Liis Ilmoja⁴, Teele Meren⁴, Jelena Kuznetsova³

Konsultandid: Kaidi Lunge⁴, Katrin Bakhof⁵

¹ Tartu Ülikool; ² Ida-Tallinna Keskhaigla; ³ Tartu Ülikooli Kliinikum; ⁴ Tallinna Lastehaigla;

⁵ Põhja-Eesti Regionaalhaigla

Terapeutiline hüpotermia (TH) algusega mitte hiljem kui 6 tundi peale sünni ja kestusega 72 tundi vähendab surma ja puude riski mõõduka ja raske hüpoksilis-isheemilise entsefalopaatiaga (HIE) vastsündinul. Käesolev juhend on Eesti lastearstidele, neonatoloogidele ja intensiivraviarstidele TH vajaduse otsustamiseks ja selle ohutuks läbiviimiseks. Eestis viiakse TH läbi 3. astme vastsündinute intensiivraviosakondades Tallinna Lastehaiglas ja Tartu Ülikooli Kliinikumis.

Juhend koosneb kahest osast ja kahest lisast:

I osa on kokkuvõtlik juhend ravi näidustuse, läbiviimise ja tulemuste kohta.

II osa on seletav osa, kust leiab põhjendused ja allikad, millel soovitused põhinevad.

Lisa 1 TH alustamise kriteeriumid.

Lisa 2 HIE raskusastme dünaamiline hindamine.

TH keskuste kontaktandmed:

Tallinna Lastehaigla Anestesioloogia-intensiivraviosakond tel: 6977122

Tartu Ülikooli Kliinikumi Lasteintensiivravi osakond tel: 7319553

I osa

1. Näidustused

Vastsündinu entsefalopaatia on mittespetsiifiline termin, mis tähistab erinevatel põhjustel tekkivat ulatuslikku aju struktuuride või talitluse häiret.¹ Hüpoksilis-isheemiline entsefalopaatia (HIE) on vastsündinu entsefalopaatia üks vorm, mis on põhjustatud perinataalsest asfüksiast ägeda sünnieelse, -aegse ja/või -järgse sündmuse tagajärjel.² Perinataalne asfüksia on platsentaarse ja/või pulmonaalse gaasivahetuse häirest tingitud hüpokseemia koos hüperkapniaga, millele lisandub metaboolne või segatüüpi atsidoos koos hilisema organite hüpoksilis-isheemilise kahjustusega.^{3,4} Perinataalne asfüksia on vastsündinu entsefalopaatia põhjuseks umbes 15% juhtudest.^{4,5}

Terapeutiline hüpothermia (TH) on kehatemperatuuri langetamine kindlale temperatuurile teatud ajaks ning peale vajaliku toime saavutamist kehatemperatuuri kontrollitud kiirusel normotermiliseks muutmine vastsündinutel, kellel on tekkinud mõõdukas või raske HIE.

THga saame mõjutada ägedale perinataalsele asfüksiale järgneva eksitotoksilisusest, energia defitsiidist, oksüdatiivsest stressist ja põletikureaktsioonist tingitud sekundaarse ajukahjustuse kujunemist.

1.1 TH alustamise üldised põhimõtted

- TH ohutus ja efektiivsus on tõestatud ainult mõõduka või raske HIE esinemisel ajalistel ja peaaegu ajalistel vastsündinutel, mistõttu on ravi näidustatud vaid kriteeriumitele vastavatel vastsündinutel.
- Kriteeriumitele vastavust hinnatakse mitme-etapilise protsessina.
- Vastsündinu vastavusel TH kriteeriumitele alustatakse TH kohe.
- Kui kriteeriumitele vastavus on ebakindel, hinnatakse HIE raskusastet korduvalt iga tunni järel esimese 6 elutunni jooksul.
- Mõõduka või raske HIE esinemisel modifitseeritud Sarnati skoori ja/või Thompsoni skoori järgi ei ole amplituud elektroentsefalograafia (aEEG) alustamine enne TH rakendamist vajalik.
- Kui aEEG-d kasutatakse abistava kriteeriumina TH näidustuse otsustamisel, registreeritakse seda vähemalt 20 min vältel (aEEG ei ole ravinäidustuse kriteeriumina hinnatav 30 min jooksul peale antiepileptilise ravimi manustamist).

1.2 TH alustamiseks vajalikud kriteeriumid

Esmalt hinnatakse A kriteeriume – kõik kolm kriteeriumit peavad olema täidetud. Järgnevalt hinnatakse B ja C kriteeriume, kus mõlemast peab olema täidetud vähemalt üks. TH alustamiseks ei tohi patsiendil olla ühtegi D kriteeriumit ehk absoluutset vastunäidustust.

A. Vastsündinu andmed – täidetud peavad olema kõik kolm kriteeriumit

- gestatsioonivanus sünnil ≥ 36 nädalat
- sünnikaal ≥ 1800 g
- vanus < 6 elutunni

JA

B. Biokeemilised kriteeriumid – esinema peab vähemalt üks järgnevatest

- $\text{pH} \leq 7,0$ (nabaväädi või vastsündinu verest esimese elutunni jooksul)
- $\text{BE} \leq -16$ mmol/l (nabaväädi või vastsündinu verest esimese elutunni jooksul)
- $\text{pH} 7,0 - 7,15$ või $\text{BE} - 10$ kuni $- 15,9$ mmol/l või veregaasid ei ole määratud ja lapse sünnile on eelnenud ägeda perinataalse hüpoksia episood või põhjus:
 - hüpoksiale viitav patoloogiline KTG
 - nabaväädi väljalangus
 - emaka ruptuur
 - ema verejooks/platsenta irdumine
 - ema elustamise vajadus
- 10. eluminuti Apgar ≤ 5
- elustamine (endotrahheaalne või mask-ventilatsioon) ≥ 10 min

JA

C. Neuroloogilised kriteeriumid – esinema peab vähemalt üks kahest kriteeriumist:

- modifitseeritud Sarnati skoorikul mõõduka või raske entsefalopaatia raskusaste – vähemalt 3 tunnust 6-st

| HIE raskusaste | Mõõdukas | Raske |
|---------------------------------|--|---|
| Teadvus | loid | stuupor või kooma |
| Spontaanne aktiivsus | langenud aktiivsus | aktiivsus puudub |
| Asend | tugev distaalne painutus, täielik sirutus | vahelduv, detserebratsiooni asend |
| Lihastoonus | hüpotoonia | lõtv, atoonia |
| Refleksid | imemisrefleks nõrk või puudub; Moro refleks nõrk või osaline | imemisrefleks puudub; Moro refleks puudub |
| Autonoomsed funktsioonid | pupillid ahenenud; bradükardia; hingamine periooditi ebaregulaarne | pupillid ebavõrdsed, laienenud, valgusele ei reageeri; varieeruv südamesagedus; apnoe |

Kui modifitseeritud Sarnati skoori hindamine on raske ja tulemus ei ole selge, võib abiks kasutada Thompsoni skoori (vt seletav osa peatükk 1).

- epileptiline hoog kliiniliselt ja/või aEEGs

JA

D. Puuduvad absoluutsed vastunäidustused:

- raske üsisisene kasvupeetus (≤ 3 protsentiili Fentoni skaalal)
- teadaolev traumaatiline või hemorraagiline pea- ja/või seljaajukahjustus
- kinnitunud trisoomia 13 või 18 või muu äärmiselt ebasoodsa prognoosiga sündroom

- koagulopaatia verejooksuga vaatamata ravile
- refraktaarne hüpokseemia

1.3 TH suhtelised vastunäidustused

- kaasasündinud kesknärvisüsteemi patoloogia
- tõenäoline operatsiooni vajadus esimese 3 elupäeva jooksul
- püsiv pulmonaalne hüpertensioon
- kahtlus neuromuskulaarsele haigusele, kromosoomianomaaliale vm eluohtlikule arengurikkele (sh südamerike, hingamissüsteemi, kesknärvisüsteemi väärend), mille prognoos elule/ elukvaliteedile on väga halb
- *Moribund patient* – üliraske seisund, mis tõenäoliselt lõppeb surmaga lähima 48–72 tunni jooksul ja edasist ravi ei planeerita

Vastunäidutuste esinemisel on asjakohane konsulteerida TH keskusega.

2. Hüpotermia läbiviimine

2.1 TH alustamine

Kui patsient täidab TH näidustuste kriteeriumid ja puuduvad vastunäidustused, alustatakse jahutamist nii kiiresti kui võimalik, kuid mitte hiljem kui 6 tundi peale sündi.

Vanemate nõusolek TH läbiviimiseks olukordades, kus TH kriteeriumid on täidetud ei ole vajalik, kuid vanemaid tuleb esimesel võimalusel informeerida TH riskidest ja kasust. Kui kaalutakse TH kasutamist eriolukordades nt ootamatu ebaselge põhjusega sünnijärgne kollaps (*sudden unexpected postnatal collapse, SUPC*) korral või < 36 rasedusnädala sündinud enneaegsel, on vajalik vanemate informeerimine ja nõusolek enne ravi alustamist. Reeglina tehakse lõplik otsus TH kasutamiseks sellistes olukordades koostöös TH keskusega.

Sünnitustoas:

- Vältitakse lapse aktiivset soojendamist esmase stabiliseerimise järgselt
- Hoitakse mõõdukat hüpotermiat eesmärgiga nahatemperatuur 35–36 °C.
- Vältitakse hüpotermiat < 33 °C ja hüpertermiat > 37 °C.
- Passiivseks jahutamiseks kuivatatakse laps, eemaldatakse müts, mähkmed ja tekk.
- Pidevaks naha temperatuuri jälgimiseks asetatakse andur või kontrollitakse termomeetriga vähemalt iga 15 minuti tagant.

Transpordi ajal:

- Võimalusel alustatakse aktiivse jahutamise, kui saab kasutada pidevat tsentraalse temperatuuri monitooringut.
- Lubatud on mõõdukas hüpotermia, kui puudub võimalus pidevaks tsentraalse temperatuuri monitooringuks.
- Vältitakse naha temperatuuri < 33 °C.

2.2 TH läbiviimine

Intensiivravi osakonnas:

- Alustatakse koheselt või jätkatakse aktiivset kogu keha jahutamist spetsiaalse jahutamisseadme või geelikottidega.
- Asetatakse tsentraalse kehatemperatuuri mõõtmiseks andur:
 - ösofageaalne – soovitatud on asend kontrollida röntgenülesvõttega, anduri ots peab olema söögitoru alumise kolmandiku tasemel
 - rektaalne – sügavus 2–5 cm.
- Eesmärktemperatuur on 33,0–34,0°C.
- Eesmärktemperatuur saavutatakse 1 tunni jooksul, jahutatakse mitte kiiremini kui 1° C 15 minuti jooksul.
- Kontrollitakse tsentraalset ja naha temperatuuri vähemalt iga 30 minuti järel jahutamise esimese 4 tunni jooksul.
- Kui kehatemperatuuri eesmärkväärtust on raske saavutada, tuleks kaaluda farmakoloogilist sedatsiooni.
- Juhitaval hingamisel vastündinu hingamisaparaadi niisuti temperatuur hoitakse tavapärasel tootja poolt soovitatud tasemel.
- Kontrollitud hüpotermiat hoitakse 72 tundi.

2.3 Pidev monitooring

- Monitooritakse tsentraalset kehatemperatuuri rektaalselt või ösofageaalselt.
- Naha temperatuur registreeritakse vähemalt 1 kord tunnis.
- EKG.
- SpO₂, pulmonaalhüpertensiooni kahtlusel monitooritakse pre- ja postduktaalset SpO₂.
- Vererõhk; kui pidev invasiivne jälgimine ei ole võimalik, registreeritakse 1 kord tunnis.
- Diureesi mõõdetakse vähemalt iga 2 tunni järel.
- Hingamissagedus.
- aEEG või elektroentsefalograafia (EEG).
- Aju regionaalne saturatsioon SrcO₂.

2.4 Uuringud ja analüüsid

| Uuring ja analüüs/ Intervall (tunni järel) | 1–6 tundi | Jahutamise alustamisel | 24 tundi | 48 tundi | 72 tundi | 96 tundi | 5–7 päeva |
|---|--------------|---------------------------|-------------|-------------|----------------|-------------|--------------|
| Neuroloogiline läbivaatus | X | X | X | X | X | X | X |
| Veregaasid, veresuhkur, elektrolüüdid 4–6 tj | X | X | X | | | | |
| Veregaasid, veresuhkur, elektrolüüdid 6–12 tj | | | | X | X | X | |
| Hemogramm | | X | X | X | X ² | X | |
| Koagulogramm | | X | | | X ² | | |

| | | | | | | | |
|--|---|---|----------------|---|----------------|----------------|----------------|
| Transaminaasid, kreatiniin, urea, CRV | | X | X | X | X | X | |
| Ehhokardiograafia | | | X ¹ | | | | |
| EKG | 12 lülitusega EKG (QT-aeg), kui esineb väljendunud bradükardia < 80 x/min | | | | | | |
| aEEG, EEG* | | | X ¹ | | X ² | | |
| Aju, vajadusel teiste parenhümatoomsete organite UH uuring | | | X ¹ | | | X ³ | |
| MRT | | | | | | | X ⁴ |

CRV – C-reaktiivne valk; EKG – elektrokardiograafia; EEG – elektroentsefalograafia; aEEG – amplituud elektroentsefalograafia; MRT – magnetresonantstomograafia; UH – ultraheli; ¹– 24 tunni jooksul TH alustamisest; ² – 2 tundi enne soojendamise alustamist; ³ – 24 tunni jooksul soojendamise alustamisest; ⁴ - uuringut võib erandkorras teha kuni 14. elupäevani; * prognostiliselt on parim aeg aEEG hindamiseks 36 tunni vanuses, EEG hindamiseks 24 ja 72 tunni vanuses.

2.5 TH enneaegne lõpetamine

Hüpotermia lõpetamist varem kui 72 tundi pärast alustamist tuleks kaaluda järgmistel juhtudel:

- Selgub muu entsefalopaatia põhjus (ainevahetushaigus, kaasasündinud väärearend, infektsioon, trauma jm).
- Esineb väljendunud oksügenisatsioonihäire tingituna pulmonaalhüpertensioonist, vaatamata maksimaalsele ravile ja FiO₂ 100%.
- Esineb ravile refraktaarne koagulopaatia ja verejooks.
- Entsefalopaatia kulg on oodatust kergem, sümptomid on lahenenud või lahenumas.
- Esineb südamerütmihäire, mis vajab ravi antiarütmikumidega.
- Esineb ravirefraktaarne hüpotensioon.
- Püsiv üliraske seisund, kus edasine ravi otsustatakse lõpetada (nt kui aEEG/EEG on isoelektriline kauem, kui 12–24 tunni vanuses).

2.6 Soojendamine

- Alustatakse 72 tunni möödumisel jahutamise alustamisest.
- Epileptiliste hoogude tekke tõenäosus soojendamise ajal on suurenenud, enne soojendamist alustatakse aEEG/EEG-monitooringut.
- Soojendamine normotermiani peaks toimuma mitte kiiremini kui 6 tunni jooksul ja 0,5° C tunnis.
- Soojendamiseks suletakse kuvöösi aknad, kaetakse patsient, lülitatakse kuvöösi soojendussüsteem sisse.
- Tsentraalset-, naha- ja jahutamisseadme temperatuuri kontrollitakse iga tunni järel.

3. Toetav ravi

3.1 Hingamistoetus

- Eesmärgiks seatakse normaalne SpO₂ ja paO₂ > 50 mmHg ning pCO₂ 35–45 mmHg.
- Vältitakse hüperoksiat (paO₂ > 100 mmHg) ja hüpokapniat (pCO₂ < 35 mmHg).
- Kuna hüpotermia korral veres gaaside lahustuvus suureneb, peaks juhinduma kehatempertuuriga korrigeeritud veregaaside väärtustest.

3.2 Vedelikravi ja toitmine

- Alustatakse vedeliku pakkumisega 60–80 ml/kg/ööpäevas (kogu vedeliku pakkumine, millest iv 40–60 ml/kg/ööpäevas).
- Jälgitakse veresuhkru taset ja vältitakse hüpoglükeemiat, alustatakse intravenoosse glükoosipakkumisega 4–5 mg/kg/min, hoitakse veresuhkur vastava vanuse normi piirides, kuid igal juhul > 2.6 mmol/l.
- Jälgitakse diureesi, paigaldatakse põiekateeter, kui kahtlustatakse uriini retensiooni.
- Enteraalset toitmist ei alustata enne jahutamist ja eesmärktemperatuuri saavutamist.
- Ettevaatlik enteraalne toitmine 10–20 ml/kg/ööpäevas on hüpotermia ajal ohutu, eelistatud on rinnapiim.
- Meeles peaks pidama, et on olemas sooletrakti kahjustuse ja nekrotiseeriva enterokoliidi oht.

3.3 Hemodünaamika toetus ja vasoaktiivne ravi

- Bradükardia < 100 x/min on hüpotermias oodatav ja normaalse vererõhu korral lubatav.
- Bradükardia võib laheneda, kui tõsta kehatemperatuur 34° C-ni.
- Kui südamesagedus langeb < 80 x/min, tehakse EKG rütmihäire diagnoosiks, määratakse elektrolüüdid, kaltsium ja magneesium.
- Hemodünaamika toetuseks jälgitakse: ehokardiograafia, vererõhk (võimalusel otsene arteriaalne), aju regionaalne hapnikusaturatsioon (SrcO₂).
- Madala vererõhu või südame minutimahu korral manustatakse vedelikuboolus.
- Inotroopne ja vasopressorne ravi valitakse vastavalt patofüsioloogiale ja ravimite omadustele:
 - Dobutamiin ja adrenaliin tõstavad vatsakeste kontraktsiooni, südame minutimahtu ja vererõhku, kui ei esine rasket pulmonaalhüpertensiooni.
 - Dopamiin ei ole HIE ja TH korral esmavalik, kuna tõstab koos süsteemse vererõhuga ka pulmonaalset vaskulaarset resistentsust.
 - Milriinon on pulmonaalset vaskulaarset resistentsust langetav inotroop, aga kuhjub HIE ja TH korral, kui esineb äge neerukahjustus.
- Keskmine arteriaalne vererõhk hoitakse 40–50 mmHg.
- Püsiva madala vererõhu korral võib põhjuseks olla adrenaalne puudulikkus – vajadusel lisatakse hüdrokortisoon 1 mg/kg 8 tunni järel, enne ravi alustamist määratakse kortisooli kontsentratsioon.

- Hüpkseemilise hingamispuudulikkuse ja pulmonaalse hüpertensiooni korral on näidustatud inhaleeritav NO.

3.4 Sedatsioon ja valuravi

- Agitatsioon võib suurendada ajukahjustuse ulatust, samas sedatsiooniks kasutatavatel ravimitel võib olla pikaajaline kahjulik mõju arenevale ajule.
- TH ning asfüksiast põhjustatud parenhüümorganite kahjustus mõjutab ravimite metabolismi ja eliminatsiooni.
- Mõõdukas sedatsioon hüpoteermia ajal võib parandada ravitulemust.
- Madalas doosis opiaat võiks olla esmavalik, nt morfiin 50 µg/kg boolustena 4–6 tunni järel või 5 µg/kg/tunnis infusioonina.
- Värisemise või püsiva agitatsiooni esinemisel võib lisada deksmedetomidini 0,2–0,5 µg/kg/tunnis. Soojendamisel vähendatakse doosi 0,1 µg/kg/tunnis.
- Vältima peaks bensodiasepiine v.a epileptilise staatuse korral.

3.5 Antiepileptiline ravi

- Epileptilised hood esinevad kuni pooltel HIE-ga vastsündinutel.
- Epileptiline hoog on HIE sümptom, nende esinemine halvendab neuroloogilist prognoosi, mistõttu need tuleb kupeerida. HIE korral on epileptilised hood enamasti lühiajalised.
- Epileptiline staatus diagnoositakse, kui 1 tunni jooksul summaarselt vähemalt poole aja jooksul on EEGs esinenud epileptilise hoo muster.
- Antiepileptilist püsiravi alustatakse ainult EEGs kinnitunud epileptiliste hoogude korral.
- Esmavalik: fenobarbitaal algannus 20 mg/kg, maksimaalne doos 40 mg/kg, säilitusdoos 3–5 mg/kg/ööpäevas jagatuna 1 või 2 annuseks.
- Teine valik:
 - levetiratsetaam algannus 40 mg/kg, maksimaalne doos 80 mg/kg, säilitusdoos 40–80 mg/kg/ööpäevas jagatuna 3 annuseks VÕI
 - fenütoiin algannus 20 mg/kg, maksimaalne doos 30 mg/kg, säilitusdoos 8–10 mg/kg/ööpäevas jagatuna 3 annuseks.
- Epileptilise staatuse korral: midasolaami infusioon boolusdoosiga 0,05 mg/kg ja säilitusdoosiga 0,1–0,5 mg/kg/tunnis.
- Kui esmasele ravile uusi epileptilisi hooge ei järgne, pole püsiravi vajalik.
- Ravi võib lõpetada, kui antiepileptiliste ravimite deeskaleerimisel uusi epileptilisi hooge ei teki.

3.6 Sepsise käsitlus

- Antibakteriaalne ravi ei ole alati näidustatud.
- Kui on olemas riskiteguritel või lapse seisundil põhinev sepsise/infektsiooni kahtlus, alustatakse antibiootikumravi.
- Infektsioon võib olla perinataalse asfüksia põhjuseks.
- Kui kahtlustatakse meningiiti, korrigeeritakse koagulopaatia enne lumbaalspetsiooni teostamist.

- Empiirilist antibakteriaalset ravi alustatakse penitsilliin/ampitsilliin pluss tsefotaksiim, kiire deeskaleerimine on näidustatud, kui infektsiooni etioloogia selgub.
- Vältima peab aminoglükosiide (gentamütsiin, amikatsiin) hüpotermias suurenenud nefro- ja ototoksilisuse tõttu.
- Kui sepsise/infektsiooni diagnoos ei kinnitu, võib antibakteriaalse ravi lõpetada 36–72 tunni möödumisel.

3.7 Muu ravi

- Intrakraniaalse verejooksu ohu tõttu asendatakse trombotsüüte kui trombotsütopeeniat on $< 50 \times 10^9/l$.
- Koagulopaatia ravi alustatakse värskelt külmutatud plasma või hüübimisfaktorite kontsentraadiga, kui fibrinogeen on $< 1,5 \text{ g/l}$ või INR > 2 .

4. Prognoosi hindamine, vanemate informeerimine ja edasine jälgimine

Lastel, kellel on diagnoositud perinataalne asfüksia ja mõõdukas või raske HIE, on suurem tõenäosus edasise arengu häirumiseks, raskete haiguste ja tüsistuste tekkimiseks ning surmaks võrreldes tervete vastsündinutega. HIE diagnoosiga lastel võib hilisemas eas avalduda spastiline või spastilis-düskineetiline parees (tserebraalparalüüs), kognitiivse arengu mahajäämus ja/või käitumishäire. Lisaks eelnevale on suurenenud risk nägemise ja kuulmise häirete ning epilepsia tekkimiseks.

4.1 Haigestumus ja suremus

- TH vähendab raske haigestumise ja suremuse tõenäosust mõõduka või raske HIEga vastsündinutel ligi 25% võrra, vastsündinute epileptiliste hoogude tõenäosust ligi 25% võrra ja tserebraalparalüüsi tekkimise tõenäosust ligi 35% võrra, kuid püsib siiski risk raske puude tekkimiseks ligi 29% juhtudel.
- TH ravi mõju kohta imiku- ja lapseea epilepsia kujunemise osas ei ole piisavalt andmeid.
- TH ravi saanud mõõduka HIE diagnoosiga laste hulgas on normaalse IQ tasemega lapsi rohkem, võrreldes ravi mitte saanud patsientidega.
- TH ravi saanud mõõduka HIE diagnoosiga lapsed vajavad vähem taastusravi teenuseid (sh logopeedilist, eripedagoogilist ja psühholoogilist) võrreldes sama diagnoosiga lastega, kes ravi ei saanud.
- Raske HIEga vastsündinutel on TH efekt suremuse ja haigestumise vähendamisel väiksem kui mõõduka HIE korral.

4.2 Uuringute prognostiline väärtus

- aEEG uuringu parim prognostiline väärtus on 36 tunni vanuses.
- EEG uuringu parim prognostiline väärtus on 24 või 72 tunni vanuses.

- Magnetresonantstomograafia (MRT) uuring (koos DWI sekvensi ja spektroskoopiaga) annab parimat prognostilist informatsiooni esimesel elunädalal, kuid mitte enne 3. elupäeva ja mitte peale 14. elupäeva.
- Laboratoorsed näitajad teiste organsüsteemide funktsiooni hindamisel (sh maksa, neeru ja südame funktsiooni näitajad) ei anna lisainformatsiooni patsiendi edasise psühhomotoorse arengu osas.

MRT uuringu kõige informatiivsemad sekvensid ja nende hindamise aeg:

| Sekvens | Kahjustus/muutus | Hindamise aeg |
|---|--|---|
| ADC (<i>Apparent diffusion coefficient</i>) ja DWI (<i>diffusion weighted image</i>) sekvensid Kõige tundlikumad sekvensid patoloogia tuvastamiseks. | Äge tsütotoksiline turse | Akuutses faasis 3. –7. elupäeval. Peale esimest elunädalat leid pseudonormaliseerub. |
| T1 ja T2 sekvensid | Turse ja väljakujunenud valge- ja hallaine kahjustus | Akuutses ja hilises faasis alates 3. elupäevast. |
| Spektroskoopia Kõige vähem tundlik sekvens patoloogia tuvastamiseks. | Laktaadi ja laktaadi-N-atsetüülaspartaadi suhte tõus basaalganglionite piirkonnas. | Kõige tundlikum kohe peale kahjustust, hilisemalt tundlikkus ja spetsiifilisus langeb. |

Kliiniliselt olulised muutused MRT uuringul:

- Kortikaalse hallaine, basaalganglionite ja taalamuse kahjustus võib põhjustada spastilis-düskineetilist pareesi.
- *Capsula interna* tagumise sääre kahjustus võib põhjustada spastilist pareesi.
- Veelahkme piirkonna (*Watershed*) kahjustus võib põhjustada kognitiivsete võimete langust.

Edasise elumuse ja haiguste prognoosi näitajad:

| Prognoos | Näitaja |
|---|---|
| Soodsa prognoosiga seotud muutused ja tulemused | <ul style="list-style-type: none"> - Epileptiliste avalduste puudumine neurofüsioloogilistel uuringutel. - aEEGs registreeritav alumine amplituudi piir > 5µV ja ülemine amplituudi piir > 10 µV, mis saavutatakse 24–48 elutunni jooksul. - aEEGs registreeritav varane une ja ärkveloleku tsüklite vaheldumine, mis tekib enne 36. elutundi. - MRT uuringul kõrgemad ADC väärtused. |
| Halva prognoosiga seotud muutused ja tulemused | <ul style="list-style-type: none"> - Epileptilised hood. - Mitme antikongulsandi vajadus. - MRT uuringul madalad ADC väärtused basaalganglionide, taalamuse, <i>centrum semiovale</i>, |

| | |
|--|---|
| | <p><i>nucleus caudatus, capsula interna</i> tagumise sääre ja valgeaine piirkondades.</p> <ul style="list-style-type: none">- MRS uuringul kõrge laktaadi piik ja laktaadi- N-atsetüülaspartaadi suhe basaalganglionite piirkonnas.- Kõige halvem prognoos on basaalganglionide, taalamuse ja ajutüve kahjustuse korral. |
|--|---|

4.3 Vanemate nõustamine

Raskes või mõõdukas asfüksias sündinud last jälgitakse esimese kahe eluaasta jooksul riskivastsündinute jälgimiskava alusel Tallinna Lastehaiglas või Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliinikus. Tema ravimeeskonda kuuluvad lastearst, lasteneuroloog, silmaarst, füsioterapeut, logopeed, tegevusterapeut ja teised spetsialistid. Laps võib ka peale 2. eluaastat vajada regulaarset eriarstide (lasteneuroloogi, ortopeedi, silmaarsti, psühhiaatri) jälgimist, arengut toetavaid teenuseid ning erinevaid abivahendeid.

II osa

1. Näidustused

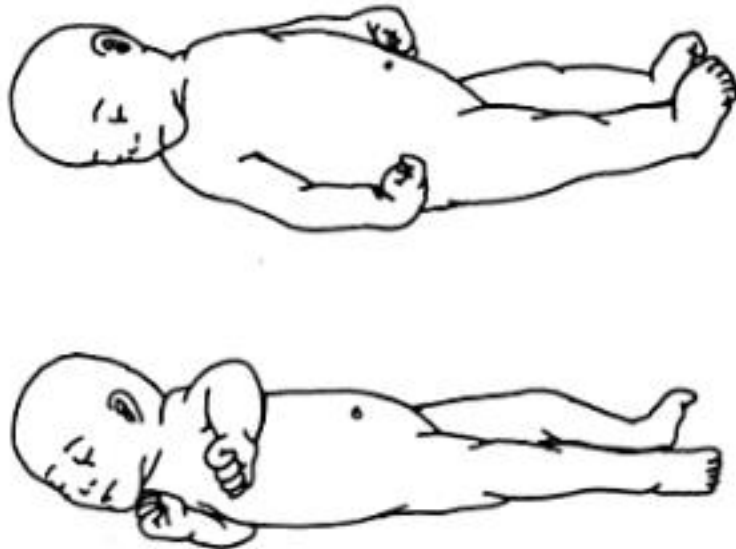
TH on standardravina näidustatud mõõduka ja raske HIEga ajalistel ja peaaegu ajalistel vastsündinutel.⁶ Perinataalse asfüksia hinnanguline esinemissageduse on varieeruv ja sõltub kasutatavast definitsioonist. Arenenud riikides esineb rasket asfüksiat umbes 1 juht, madala sotsiaalmajandusliku arenguga riikides 4,6–26 juhtu 1000 elussünni kohta.^{4,7,8}

Kui 1000 elussünni kohta esineb ligikaudu 20-l vastsündinul perinataalperioodi hüpoksiale viitavaid sümptome ja biokeemilisi tõendeid, tekivad HIE nähud nendest vaid 1.6-l vastsündinul.^{9,10} Cochrane süstemaatiline ülevaade (11 randomiseeritud kontrollitud uuringut, 1505 patsienti) jõudis järeldusele, et TH on näidustatud kõikidele väljakujunenud mõõduka või raske HIE-ga ajalistele ja hilisenneaegsetele vastsündinutele. TH langetab HIE korral suremust või raske neuroloogilise puude tekkimist enne 18 kuu vanuseks saamist 0,75 (95% CI 0,68–0,83) korda. Ühe surma või raske puude tekkimise ära hoidmiseks on vaja ravida 7 (95% CI 5–10) vastsündinut.¹¹ Teine süstemaatiline ülevaade, mis hõlmas 28 randomiseeritud kontrollitud uuringut, kokku 3592 (1832 hüpoteriaga ja 1760 hüpoteriata) mõõduka või raske HIEga vastsündinut, leidis, et suhteline suremuse risk pärast TH rakendamist oli 0,74 (95% CI 0,67–0,80).¹² TH ohutus ja efektiivsus on tõestatud ainult mõõduka või raske HIEga vastsündinutel, mistõttu on oluline valida nimetatud raviks vaid kindlatele kriteeriumitele vastavad vastsündinud.¹³ Kliinilistes uuringutes on TH alustamiseks järgitud vähemalt kaheetapilist valikuprotsessi, kus esimeseks valiku kriteeriumiks on hüpoksia-ischeemiat kinnitavad biokeemilised markerid koos sünnile eelnenud ägeda perinataalse hüpoksia episoodi või vajadusega vastsündinut sünnijärgselt elustada. Esimesele valiku kriteeriumile peab lisanduma mõõduka või raske HIE kujunemine.¹⁴ Vajadus diagnoosida ja hinnata HIE raskust esimese 6 elutunni jooksul on seotud mitmete praktiliste väljakutsetega. Esiteks on HIE dünaamiline protsess, mille raskusaste võib tundide ja päevade jooksul muutuda kergest kuni raskeni. HIE sümptomid esimestel elutundidel võivad olla varjatud ja raskesti eristatavad. Sel ajal võivad diagnoosi segada muud tegurid, nagu ema sedatsioon või valuvaigistid/anesteetikumid. Seetõttu on vajalik kõigil asfüksias sündinud vastsündinutel esimesel kuuel elutunnil neuroloogilist hindamist korrata iga tund ja alustada THga, kui leitakse mõõduka või raske HIE sümptomaatika.^{15,16}

Modifitseeritud Sarnati skoor ja Thompsoni skoor HIE hindamisel

Sarnati skoor on peamine ja ülemaailmselt laialdaselt kasutusel olev süstemaatiline neuroloogilise puude riski hindamise meetod HIEga vastsündinutel.¹⁷ Esmakordselt kirjeldasid seda 1976. aastal Sarnat ja Sarnat.¹⁸ Modifitseeritud Sarnati skoori puhul kasutatakse kuues kategoorias (teadvus, aktiivsus, asend, lihastoonus, refleksid, autonoomne närvisüsteem) üheksa tunnust, mille alusel klassifitseeritakse HIE kergeks, mõõdukaks või raskeks. Mõõdukat või rasket HIE vormi saab diagnoosida, kui vähemalt kolmes kategoorias esineb vastava HIE raskusastme tunnus või tekivad kuue esimese elutunni jooksul kliinilised krambid ja/või epileptilised hood aEEGs.^{19,20,21} Kergete HIEle (1 staadium) on iseloomulik vastsündinu liigne erutuvus, elavnendud refleksid, sümpaatilised autonoomsed reaktsioonid ja normaalne aEEG/EEG. Mõõdukat HIEt iseloomustavad loidus, kerge lihashüpotoonia, painutaja poos (joonis 1, dekortikatsioon), parasümpaatilised reaktsioonid ja epileptilised hood. Raske HIEga vastsündinutel on väljendunud teadvushäire (kooma), väljendunud lihastoonuse langus

(toonusetu, lõtv) puuduvad aktiivsed liigutused ja refleksid. Puudub või on pärsitud ajutüve funktsioon (joonis 1, detserebratsioon) ja/või autonoomse närvisüsteemi funktsioon koos väljendunult patoloogilise EEGga.^{18,22}



Joonis 1. Ülemine pilt – detserebraalset jäikust iseloomustab sirutajalihaste toonuse järsk ja tugev tõus painutajalihaste suhtelise lõdvestumise taustal. Sündroom algab ägedalt, äkki, sageli on mööduva, paroksüsmaalse iseloomuga. Samuti võib tekkida hingamise seiskumine; Alumine pilt – dekortikatsioon ehk „painutaja poos“.

1997. aastal testisid Thompson ja kolleegid numbrilist punktisüsteemi 45-l HIEga vastsündinul.²² Thompsoni skoor koosneb üheksa tunnuse hindamisest, milleks on lihastoonus, teadvuse tase, epileptiliste hoogude olemasolu või puudumine, keha asend, Moro-, haarde- ja imemisrefleks, hingamismuster ja suure lõgeme seisund. Igat tunnust hinnatakse skaalal 0 kuni 3 punkti, maksimaalne skoor 22, mis iseloomustab raskeimat HIEt. Thompsoni skoori 1–10 loetakse kergeks HIEks, 11–14 mõõdukaks ja 15–22 raskeks HIEks.^{24,25} Praeguseks puudub Thompsoni skoori interpreteerimisel konsensus läve osas, mida lugeda TH näidustuse piiriks, erinevad autorid on pakkunud selleks piiriks 7–12 punkti.^{26,27,28}

Epileptilised hood asfüksia läbi teinud vastsündinul määravad HIE raskusastme, nende esinemine koos normaalse neuroloogilise staatusega, kerge või mõõduka HIE sümptomaatikaga on mõõdukas HIE.²⁶ Varane aEEG registreerimine aitab ära tunda epileptilised hood, mis võivad olla määravaks TH õigeaegseks alustamiseks. Kui registreeritakse aEEGd, siis seda on soovitatav teha vähemalt 20 minutit ja meeles tuleks pidada, et 30 minuti jooksul pärast antiepileptilise ravimi manustamist on EEG aktiivsus ravimitest pärsitud.³ Ebanormaalne aEEG võib olla mis tahes allpool nimetatud kujul (nimekiri ei ole täielik): elektrilised epileptilised hood normaalse taustaga; mõõdukalt normist erinev taustaaktiivsus (alumine amplituudi piir < 5 μ V ja ülemine amplituudi piir > 10 μ V); supresseeritud taustategevus (alumine amplituudi piir < 5 μ V ja ülemine amplituudi piir < 10 μ V); epileptiline staatus.^{27,28,29,30}

Kerge HIE ja TH

Puudub rahvusvaheliselt kokku lepitud kerge HIE määratlus – ei ole valideeritud kerge HIE objektiivsed ja biokeemilised markerid, mis suudaksid usaldusväärselt ennustada puude tekkimist kerge HIEga vastsündinutel. Kuna praeguseks ei ole kerge HIE puhul kasu ja kahju osas selgust, siis kerge HIEga vastsündinutel ei soovitata TH väljaspool kliinilisi uuringuid rakendada.^{14,31,32,33} Käesoleva juhendi koostamise ajal on kliiniliste uuringute registri järgi algamas kaks uuringut, mille eesmärk on uurida TH mõju kerge HIEga vastsündinutele ("Time" ja "Cool prime").³⁴

Montaldo ja kaasuurijad näitasid, et kerge HIEga THga ravitud ja ravimata laste keskmised kognitiivsed, motoorsed ja keelelised skoorid 2 aasta vanuses olid sarnased.³⁵ Võimalik, et asfüksiast tingitud ajukahjustuse mehhanismid mõõduka või raske HIE korral erinevad kerge HIEga kulgevast.^{14,31,32,33,35,36,37,38}

TH enneaegsetel vastsündinutel

TH kasulikkus enne 35+6 rasedusnädala sündinud enneaegsetel vastsündinutel on teadmata. Ohutus on oluline aspekt TH näidustuse laiendamisel enneaegsetele vastsündinutele, kardetakse, et TH kõrvaltoimed võivad enneaegsetel olla tõsisemad kui ajalistel vastsündinutel. Nende hulka kuuluvad mõju verehüübimisele, immuunsupressioon, hemoglobiini hapniku dissotsiatsioonikõvera nihe vasakule ja ravimite muutunud farmakokineetika. Enneaegsetel võib hüpothermia oluliselt suurendada intrakraniaalse verejooksu, haiglainfektsioonide ja hüpoksia risk. Oluline probleem on ka enneaegsete vastsündinute entsefalopaatia hindamise keerukus, kuna tuleb eristada enneaegsusest tingitud neuroloogilist leidu HIEst. Enneaegsetel siiani läbi viidud uuringutes on jõutud järeldusele, et TH ei saa soovitada enneaegsetele vastsündinutele väljaspool kliinilisi uuringuid.^{39,40,41,42}

Ootamatu ebaselge põhjusega sünnijärgne kollaps (*Sudden unexpected postnatal collapse, SUPC*)

Randomiseeritud uuringuid, mis näitaks TH positiivset toimet pärast sünnijärgset vereringe kollapsit ei ole, aga TH rakendamist sellisel juhul on soovitatud kaaluda individuaalselt. Oluline on märkida, et TH võib mõnedel juhtudel haiguse kulgu oluliselt halvendada, nt. kui kollapsi põhjuseks on infektsioon või intrakraniaalne hemorraagia.⁴³ Üks retrospektiivne ülevaade 22 ootamatu sünnijärgse kollapsi juhtumist, kus TH rakendati ≥ 36 rasedusnädala sündinud vastsündinutel, kirjeldab patoloogilist aEEGd 95%-l, tõsist ajukahjustust MRT uuringul 46%-l ja suremust 50%.⁴⁴

2. Hüpotermia läbiviimine

Alustamine ja lõpetamine

Hüpoksilis-isheemiline ajukahjustus on kahefaasiline. Primaarse (esmase) faasi järel tekib osalise taastumise (latentne) periood, mis kestab tavaliselt umbes 6 tundi. Seejärel tekib sekundaarne aju metabolismi häire, millega kaasneb mitokondriaalse energiatootmise häire, tsütotoksiline turse, rakusurm ja kliiniline halvenemine. Sekundaarne faas taandub umbes 72 tunni pärast. TH eesmärgiks vähendada sekundaarse faasi negatiivset mõju. Olemasolevate kliiniliste ja prekliiniliste tõendite põhjal on selge, et TH tuleks rakendada võimalikult kiiresti

enne sekundaarse kahjustuse käivitumist ja jätkata, kuni sekundaarse energiakatkestuse periood on lahenenud, ehk 72 tundi.

Läbiviimine

TH viiakse läbi selleks vastava võimekuse ja kogemusega keskustes, milleks Eestis on kaks III etapi laste ja vastsündinute intensiivravi osakonda (SA Tallinna Lastehaigla ja SA Tartu Ülikooli Kliinikum). Vajalik on ultraheliuuringute, kompuutertomograafia, MRT ja EEG võimalus.

Uuringutes on kasutatud kogu keha jahutamist ja selektiivset pea jahutamist. Üks väike uuring, mis võrdles kaht meetodit, ei leidnud erinevust ravitulemis 12 kuu vanuses. Võrdluses platseeboga on nende meetodite mõju suuremusele ja psühhomotoorse arengu tulemile sarnane.⁴⁵

Eelistatud on kogu keha TH, s.o. kogu keha jahutamine tsentraalse (söögitoru/ rektaalne) temperatuurini 33,0–34,0 °C 72 tunni jooksul. Selektiivsel pea jahutamisel on vajalik spetsiifiline aparaat (hoidmaks lõgeme temperatuur 30° C), raskem on tagada stabiilset rektaalset temperatuuri, tekkida võib peanaha turse või kahjustus ning piiratud on juurdepääs EEG elektroodide asetamiseks. Kestvam (kuni 120 tundi) ja sügavam (tsentraalne temperatuur 32° C) kogu keha hüpothermia ei anna paremat tulemust, aga on seotud suurema TH tüsistuste riskiga. Pikema TH korral esineb rohkem rütmihäireid, anuuriat ja pikeneb haiglas viibimise aeg; sügavam hüpothermia korral on iNO ja kehavälise oksügenisatsiooni vajadus suurem, hapnikravi kestab kauem ja esineb rohkem bradükardiat.⁴⁶

Kogu keha TH on võimalik tagada passiivse jahutamise või spetsiaalse jahutustekiga. Servo-kontrolliga jahutustekk tagab kiirema jahutamise ja stabiilsema temperatuuri kontrolli, vähem esineb ka liigset jahtumist ja pulmonaalhüpertensiooni.

Jahutamist/soojendamise vähendamist tiiritakse ettevaatlikult. Asfüksias sündinud vastsündinu ainevahetus on madal, mistõttu soojuse produktsioon on vähene ja soojendamise lõpetamisel võib jahtumine olla väga kiire. Kui söögitoru/rektaalne temperatuur langeb 34,0° C-ni, peaks valmis olema soojendamisega uuesti alustama (servo-temperatuurikontroll reguleeritud 33,5° C).

TH kõrvaltoimed

Hüpoksias sündinud vastsündinutel esineb olenemata hüpothermia kasutamisest sagedamini südame rütmihäireid, aneemiat, leukopeeniat, hüpoplükeemiat, hüpokaleemiat, uriini retensiooni ja koagulopaatiat. Hüpothermia disponeerib ka hüübimishäiretele. THs on vastsündinu südame löögisagedus madalam, tavaliselt 80–100 x/min, harva isegi madalam. Kujuneda võib hüpothermia, mis vajab ravi intoropsete ravimitega (vt. toetav ravi). Pulmonaalhüpertensioon võib tekitada oksügenisatsioonihäiret. Igasugune pulmonaalhüpertensioon ei ole näidustuseks hüpothermia lõpetamiseks (vt näidustused HT lõpetamiseks). Võimalikuks tüsistuseks on subkutaanne rasvkoe nekroos koos või ilma hüperkaltseemiata.⁴⁷ TH katkestatakse kõrvaltoimete/tüsistuste tõttu harva, < 10% juhtudest.⁴⁸

3. Toetav ravi

Toetava ravi eesmärk on tagada ajule tingimused asfüksiast taastumiseks, vältida hüповoleemiat, hüpoksiat/hüperoksiat, hüpoglükeemiat ja hüpokapniat.⁴⁹ Tähelepanu peab pöörama vedeliku ülekoormusest ajuturse vältimisele.

Hüperoksia ($paO_2 > 100$ mmHg) ja tõsine hüpokapnia ($PaCO_2 < 35$ mmHg) esimese kahe elutunni jooksul HIEga vastsündinutel on seotud halvema ravitulemusega 2 aasta vanuses.⁵⁰ Hüpokapnia on seotud halvema ravitulemusega – surm või tõsine neuroloogiline puue 18 kuu vanuses.⁵¹

Veregaaside osarõhk sõltub kehatemperatuurist, madalamal temperatuuril gaaside lahustuvus veres suureneb. Kui ajalise vastsündinu kehatemperatuuri alandada kuni $33^\circ C$, tõuseb pH 7,4-lt 7,5-le ja pCO_2 langeb 40-lt 34-le mmHg.⁵²

Kahjustatud aju võib olla väga tundlik madala veresuhkru taseme suhtes, mistõttu tuleb hoida veresuhkur $> 2,6$ mmol/l.⁵³ Nii hüpo- ($\leq 2,2$ mmol/l) kui hüperglükeemia ($> 8,3$ mmol/l) on HIE korral seotud halva ravitulemiga.⁵⁴

Nekrotiseerivat enterokoliiti esineb hüpotermiaga ravitud vastsündinute hulgas harva. Enteraalne toitmine hüpotermia ajal on ohutu ja seotud positiivsete tulemitena võrreldes hüpotermia ajal toitmata jätmisega: vähem vastsündinute hiliseid infektsioone, parem elumus haiglast väljakirjutamisel, suurem tõenäosus olla rinnapiimatoidul haiglast väljakirjutamisel, lühem haiglas oleku aeg.⁵⁵

Hemodünaamika farmakoloogilise toetuse strateegia tuleks valida vastavalt kardiovaskulaarsetele patofüsioloogilistele mehhanismidele ning ei peaks olema suunatud ainult vererõhu tõstmisele. HIE ja THga kaasneb sageli ka pulmonaalne hüpertensioon. Kui madal südame minutimaht esineb koos pulmonaalhüpertensiooniga, peaks ravi olema suunatud pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse langetamisele ja inotroopsele toetusele ilma iatrogeenset hüpertensiooni põhjustamata, optimeerides ringleva vere mahtu ja tagades optimaalse koronaarse perfusioonirõhu. Ehhokardiograafiat tuleks kasutada patofüsioloogia kvantitatiivseks hindamiseks esimesel võimalusel või hiljemalt esmase ravivaliku ebeefektiivseks osutumise korral.⁵⁶ Dopamiin võiks sobida diastoolse hüpotensiooni korral (nt. sekundaarne hüpotensioon antiepileptikumide põhjustatud vasodilatatsioonist), kui pulmonaalset hüpertensiooni ei esine.⁵⁷ Milriinoni kasutamisega HIE korral peab olema väga ettevaatlik, esmased andmed hüpokseemilise hingamispuudulikkuse ja HIE/TH patsientide uuringust näitasid olulist diastoolse vererõhu langust milriinoni toimet.⁵⁸

Sedatsioon on vajalik, et vältida jahutamise kaasnemat stressi ja värisemist, mis võivad suurendada ajukahjustuse ulatust.^{59,60,61} Samal ajal tuleb meeles pidada, et sedatsiooniks kasutatavatel ravimitel võib olla oluline negatiivne mõju arenevale ajule. Nii NMDA, glutamaadi kui GABA retseptorite blokaatoritel on leitud seoseid apoptoosi, oligodendroglia degeneratsiooni, neurogeneesi ja sünaptilise arengu supressiooniga.⁶²

Hüpotermia mõjutab kindlasti nii ravimite farmakokineetikat kui ka -dünaamikat. Tsütokroom P450 aktiivsus väheneb hüpotermia ajal, perifeerse vasokonstriksiooni tõttu väheneb vesilahustuvate ravimite jaotusruumala, metabolismi ja elimineerimist mõjutab ka muutunud organite verevarustus.⁶³ Ägedat maksapuudulikkust ja neerupuudulikkust on diagnoositud vastavalt kuni 60% ja 40% perinataalse asfüksiaga lastel.⁶⁴ Ravimite metabolism maksas ja renaalne kliirens võivad muutuda sõltuvalt lapse sünnijärgsest vanusest, organkahjustuse

ulatusest ja THst.^{65,66} Olulist kliirensi vähenemist on täheldatud vastsündinutel TH ajal järgmiste ravimite puhul: lidokaiin - 24%, morfiin -21% kuni -47%, morfiini metaboliit -21%, gentamütsiin -25% kuni -35%, amikatsiin -40%, midasolaami metaboliit -21%; fenobarbitaali eliminatsioon ei aeglustu hüpoteermia ajal.⁶⁷

Morfiini ja tema metaboliitide kliirens on hüpoteermiast mõjutatud, morfiin-6-glükuroniidi kontsentratsioon tõuseb esimese 12–24 tunni jooksul ning ravimi kuhjumine on otseses sõltuvuses neeru düsfunktsioonist.^{68,69} 244 vastsündinul läbi viidud farmakokineetika uuringu tulemusel soovitatakse küllastusdoosi 50 µg/kg ja säilitusinfusiooni 5 µg/kg/tunnis, see peaks tagama optimaalse plasmakontsentratsiooni 1040 µg/l enamikul patsientidest, mõned vastsündinud võivad vajada ka suuremaid doose oodatud efekti saavutamiseks.⁶⁸

Alfa2-adrenoretseptori agonistid (nt.deksmedetomidin) võivad olla sobivad ravimid THs vastsündinute pikaajaliseks sedatsiooniks, kuid nendel patsientidel võib esineda ravimi kõrvaltoimena oluline bradükardia.⁷⁰

Mööduka või raske HIE korral ennustab veritsust trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$ ja fibrinogeen $< 1,5 \text{ g/l}$.⁶²

Antiepileptiline ravi

HIE epileptilised hood moodustavad 38% kõigist vastsündinu epileptilistest hoogudest ning kuni pooltel THs vastsündinutest esinevad EEG-s kinnitunud epileptilised hood.^{72,73,74,75} Rahvusvaheline Epilepsiavastane Liiga (*International League Against Epilepsy*) rõhutab EEG vajadust vastsündinute epilepsia diagnostikas. Stereotüüpseid liigutusi, millele puudub vastav iktaalne rütm EEGs, ei peaks ravima. Seega peaks kõik vastsündinud, kellel on kõrge ajukahjustuse risk viima pidevale EEG monitooringule.⁷⁶

Kui suurematel lastel ja täiskasvanutel on epileptilise staatuse diagnoosimise kriteeriumiks 30 minutit või enam kestnud hoog, siis vastsündinute epileptilised hood on enamasti lühiaegsed. Seega on neil epileptilise staatuse diagnostiliseks kriteeriumiks 1 tunni jälgimisaja jooksul summaarne epileptilise hoo muster poole või enama aja jooksul.⁷⁷

Valikravimiks vastsündinu hoogude ravis jääb fenobarbitaal. Nii võrdluses fenütoiiniga kui ka levetiratsetaamiga oli fenobarbitaali efektiivsus hoogude kontrolli alla saamisel sama või parem, vastavalt 45 vs 45% ja 80 vs 28%.^{78,79}

Kuni 60% juhtudest ei ole võimalik esmavaliku ravimi manustamise järel saavutada hoogude lõppemist, mistõttu on vajalik ka teine ravimi valik. Enim kasutusel on levetiratsetaam ja fenütoiin.⁷²

Kuni 20 % patsientidest tekib epileptiline hoog hüpoteermiast soojendamisel, mistõttu on oluline sellel ajal EEG või aEEG monitooring. Elektriline epileptiline hoog soojendamise ajal on halva prognostilise väärtusega ennustamaks surma või rasket puuet 2 aasta vanuses, suhteline risk (95% CI) 1,7 (1,25–2,37) korda.⁸⁰ Kui THst soojendamise ajal tekib epileptiline hoog, on soovitatud minna tagasi kehatemperatuurile, kus vastsündinu oli stabiilses seisundis ning kontrollida ja korrigeerida hüpovoleemia ja elektrolüütide häired enne soojendamise jätkamist. Võimalik, et soojendamise ajal on vaja ka antiepileptilist ravi alustada või korrigeerida.

HIE epileptilised hood kaovad tavaliselt 72–96 tunni jooksul.⁸¹ Ravi jätkamisel säilitusdoosides tuleb alati kaaluda kasu võimaliku hilisema epilepsia ärahoidmisel vs ravimite (eriti fenobarbitaali) hilisemate teadaolevate kõrvaltoimete esinemise osas.

4. Prognoosi hindamine, vanemate informeerimine ja edasine jälgimine

Haigestumus ja suremus

HIE tekib loote või vastsündinu hapra ja kiiresti areneva aju kahjustumisel. Kahjustust põhjustava teguri mõju sõltub mitmetest asjaoludest, muu hulgas loote rasedusnädalast, hüpoksia intensiivsusest ja kestvusest ning aju kaitsvate raviviiside rakendamisest.

Cochrane 2013. aasta ülevaade on leidnud, et TH vähendab rasket haigestumust ja suremust 18.–24. elukuul ellu jäänud laste seas ligi 0,75 korda (95% 0,68–0,83).¹¹ Sarnaseid tulemusi on saanud ka hilisemad süsteemsed ülevaadet.⁸² Rasket haigestumist on defineeritud kui tserebraalparalüüsi (paralysis cerebialis infantilis- PCI), motoorse arengu mahajäämuse (hindamisskooringutes tulemuse langus vähemalt 2 SD), vaimse arengu mahajäämuse (IQ taseme langus vähemalt 2 SD), mõlema silma nägemishäire (vähemalt < 6/60) ja sensorineuraalse kuulmislanguuse esinemist. Oluline on seejuures märkida, et raske HIE diagnoosiga laste tulemused on kehvemad võrreldes mõõduka HIE laste ravitulemustega.

TH ravi saanud mõõduka HIEga laste tõenäosus tserebraalparalüüsi tekkeks on madalam võrreldes kontrollgrupiga, kes ravi ei saanud (RR = 0,66 (95% CI 0,54–0,82)).^{11,83} Raske entsefalopaatiaga lastel ei ole näidatud statistiliselt olulist prognoosi paranemist TH ravi järgselt.⁸⁴ PCI diagnoosiga laste hulk püsib sarnasena – enne laialdast TH kasutust ja peale selle rakendamist on PCI diagnooside hulk jätkuvalt mõõduka ja raske HIEga patsientide seas ligi 19%, kuigi pareesi raskusaste on langenud.^{82,83,85} Uuringute tulemusi võib mõjutada uuringugrupi suurus ja raske HIE diagnoosiga laste osakaal.

Asfüksiaga kaasnev ajukahjus tõstab riski epileptiliste hoogude tekkeks. TH ravi langetab epileptiliste hoogude esinemist vastsündinueas (RR 0,91 (95% CI 0,83 – 1,00)¹¹ ja RR = 0,73 (95% CI 0,56–0,96))⁸⁶ Uuringud on leidnud, et need epileptilised hood võivad halvendada patsiendi psühhomotoorse arengu prognoosi.⁸⁴ Samas ei viita tulemused üheselt, et HIE ägeda faasi vastsündinuea epileptilised hood tõstavad riski hilisemaks imiku- ja lapsea epilepsiaks.⁸⁷ Sarnaselt on ebaselge, kas TH ravi ennetab hilisemat epilepsiat või mitte.^{88,89}

On teada, et asfüksias sündinud lastel on suurenenud risk nägemise ja kuulmise halvenemiseks. Uuringutes aga ei ole hinnatud TH otsest mõju meelegaorganite funktsiooni säästmisele ning meta-analüüsides on toodud välja, et nägemise ja kuulmise languse hindamiseks ei ole piisavalt andmeid.⁸⁴

Viimasel kahel aastakümnel on asfüksia ja TH uuringud keskendunud kognitiivsele võimekusele. 2007.–2015. aastal teostatud mitmekeskuseline prospektiivne uuring lirimaal ja Rootsis tuvastas 690 lapse juhu analüüsis, et perinataalse asfüksia järgselt on laste võimekus madalam võrreldes tervete lastega. Samas uuringus leiti, et mõõduka HIE diagnoosiga laste võimekus 18–48 elukuul TH ravi järgselt ei erinenud kerge HIE diagnoosiga laste võimekusest.⁹⁰ Ka teised uuringud, mis keskenduvad hilisemale vanusele on saanud sarnaseid tulemusi. TH ravi saanud laste hulgas on normaalse intellektiga lapsi rohkem. NICHD uuringus leiti, et 6.-7. eluaastal diagnoositi vaimset alaarengut (s.t. IQ < 70) 47% TH ravi saanud lastest ja 62% ravi mitte saanud lastest (aRR 0,78 (0,61 – 1,01)).^{91,92}

Eelnevate uuringute näitel on oluline märkida, et lapse täielikku kognitiivset võimekust ei ole võimalik hinnata väikelapseeas. Lapse arengus mängivad suurt rolli ümbritsev sotsiaalne keskkond, taastusravi sagedus, geneetika ja muud tegurid. Frontaalsagara küpsemine algab ligilähedaselt teismeeast, seega võib HIEga kaasnev võimekuse langus väljenduda selgemalt alles puberteedi saabudes.

Uuringute ajastamine ja tõlgendamine

Asfüksiast tingitud ajukahjustuse ja hilisema arengu prognoosimiseks on soovitud leida võimalikult varaseid markereid. Uuritud on erinevate organsüsteemide funktsiooni näitajaid (sh pH, laktaat, ASAT, ALAT, PT, APTT, kreatiniin, urea, TnT), kuid üheselt hinnatavat prognoosi markerit ei ole leitud. Eelpool kirjeldatud markerid tõusevad küll HIE korral tervete laste näitajatest kõrgemaks, kuid nende analüüside taseme tõus ei korreleeru edasise seisundi raskusastmega.⁹³ Sarnaselt on uuritud ka uuemaid neurobiomarkereid (sh kaltsiumit siduvaid valke (S100B), vasoaktiivseid markereid (adrenomedulliin), neuron-spetsiifilist enolaasi jt), kuid nende kasutamist kliinilises praktikas on veel vara oodata.⁹⁴

Hüpoksilise kahjustuse järgselt on oluline hinnata lapse elumuse ja haigestumise prognoosi võimalikult täpselt edasiste raviotsuste tegemiseks ja lapsevanemate nõustamiseks. Esimesed muutused enne TH alustamis ei anna samas alati kõige tõelisemat pilti kahjustuse ulatusest. 2020. aastal avaldatud TH tulemuste metaanalüüsis on leitud, et parim aeg aEEG hindamiseks on 36. elutunnil ja EEG hindamiseks on 24. või 72. elutunnil. aEEG sensitiivsus peale 36. elutundi langeb, kuid aja jooksul uuringu spetsiifilisus tõuseb - see tähendab, et mida hiljem uuringut hinnata, seda tõenäolisemalt on normis EEG uuring hea prognoosi näitaja. Kõige madalama kliinilise väärtusega on aEEG uuring 6. ja 48. elutunnil.⁹⁵ Oluline on samas märkida, et metaanalüüsis kasutatud algallikates on kasutatud aEEG ja EEG interpreteerimisel erinevaid klassifikatsioone, mis võivad mõjutada tulemusi.

Lapse soodsa psühhomotoorse arengu tõenäosust tõstavad aEEG uuringul normis püsiv voltaaž (alumine amplituudi piir > 5 μ V ja ülemine amplituudi piir > 10 μ V), epileptiliste hoogude puudumine, enne 36. elutundi tekkiv ärkveloleku ja une vaheldumine. Vastupidiselt kehvemale prognoosile võivad viidata epileptilised hood neonataalses perioodis, mitme antiepileptilise ravimi kasutamise vajadus ja pikem aeg aEEG normaliseerumiseks (> 48 tunni).^{86,95}

MRT uuringul on oluline osa patsiendi edasise elumuse ja prognoosi hindamiseks. MRT uuring on 90% tundlikkusega, 65% spetsiifilisusega, 62% positiivse ennustava väärtusega ja 91% negatiivse ennustava väärtusega mõõduka või raske puude või surma ennustamiseks esimese 18. –22. elukuul olenemata ravist.⁹⁶

Ajupiirkondade kahjustused sõltuvad loote või vastsündinu gestatsiooninädalast ja kahjustuse suurusest. Hüpoksilis-isheemilise ajukahjustuse põhilised mustrid ajalistel vastsündinutel MRTs on:

1. Basaalganglionidte taalamuse (BGT) kahjustuse muster lokaliseerub kahepoolset taalamuste ventrolateraalsetes osades, putameni tagumistes osades ning tsentraalvao ümbruse ajukoos. Võib kaasneda hippocampuste ja ajutüve haaratus. Lastel, kellel esineb ajukahjustuse BGT muster, on suure tõenäosuse oht tõsiseks puudeks – düsineetiliseks tserebraalparalüüsiks.⁹⁷ Ulatuslik BGT piirkonna kahjustus omab prognostiliselt kõige

halvemast tulemust lapse psühhomotoorsele arengule. Kui kahjustus ulatub ka ajutüveni, siis on > 95% tõenäosus, et patsiendil tekib raske puue, ja 35% tõenäosus, et ta sureb.⁹⁸

2. Piirialade (*watershed, WS*) kahjustuse muster on teine kahjustusmuster, mis tekib pikenenud osalise asfüksia tagajärjel. Haaratud on vaskulaarsed piirialad (eesmine-keskmine ajuarter ja tagumine-keskmine ajuarter), mõjutades aju subkortikaalset valgeainet ja raskemate kahjustuste korral ka ajukoort. Kahjustused võivad olla uni- või bilateraalsed, tagumised ja/või eesmised. See leid on sagedasem peale hüpotensiooni, infektsiooni ja hüpopglükeemiat – kõik olukorrad, mis võivad olla tingitud pikemaajalisest kulust. Tõsine motoorse arengu mahajäämus on piirialade kahjustuse korral harv. Enamasti on patsiendid 12–18 kuu vanuses normaalse arenguga.⁹⁷

Peaaju anatoomia, kahjustuse ulatuse ja asukoha visualiseerimise kuldstandard on MRT uuring. Hüpoksilise kahjustuse järgselt tekivad raku sees ajas ümber kujunevad muutused, mida on võimalik erinevatel viisidel magnetväljas uurida. MRT uuringu parimad tulemused sõltuvad radioloogidele esitatud küsimustest ja uuringu eesmärkidest. Esimesel elunädalal on võimalik tuvastada ägedat rakukahjustust diffusiooniuuringul (*diffusion-weighted Imaging, DWI*), mis on kahjustuse ulatuse ja mahu hindamiseks tundlikum ja spetsiifilisem, kui teisel elunädalal tuvastatavad muudatused. *DWI* sekvensi muutused peale esimest elunädalat taanduvad. T1 ja T2 sekvenside tulemused viitavad lisaks tursele ka nekroosile. T1 ja T2 sekvensi muutused püsivad ägedast faasist edasi ka hilisfaasis, kuid võivad kahjustuse ala markeerida väiksemaks tõepärase kahjustuse suurusest. Täiendavat informatsiooni aju biokeemia kohta annab magnetresonantspektroskoopia (MRS), kus on võimalik hinnata erinevate piirkondade laktaadi ja teiste neurometaboliitide hulka. Metaboliitide tasemed sõltuvad muu hulgas isheemilise kahjustuse ägedusest ja reparaatsiooniprotsessidest. Laktaadi piigi kõrge tase ja laktaadi – N-atsetüülaspartaadi kõrge suhte püsimine viitab halvemale prognoosile.

Eelnevate tegurite kokkuvõttena on soovitatav teha MRT uuring (koos *DWI* sekvensi ja spektroskoopiaga) esimese elunädala jooksul, kuid mitte enne 3. elupäeva. Kui esimese elunädala jooksul ei osutu lapse ebastabiilse üldseisundi tõttu uuring võimalikuks, siis on uuring informatiivne kuni 14. elupäevani.^{82,95} Huvitav on tõdeda, et sünnijärgse ja koolieelse ea MRT uuringu tulemused on ligilähedaselt võrreldavad.^{99,100} Teisalt on lapse aju arenedes suurem tõenäosus tuvastada väiksemaid kaasasündinud väärandeid, mis võivad olla kliiniliselt olulised. Rolli mängib ka MRT uuringu võimsus – vastasündinueas kasutatakse enamasti 1,5T ning hilisemas vanuses on võimalik rakendada ka 3T.

Vanemate nõustamine

Raskes või mõõdukas asfüksias sündinud last jälgitakse esimese kahe eluaasta jooksul riskivastasündinute jälgimiskava alusel kolmanda etapi haiglas – Tallinna Lastehaiglas ja Tartu Ülikooli Kliinikumi Lastekliinikus.¹⁰¹ Tema ravimeeskonda kuuluvad lastearst, lasteneuroloog, silmaarst, füsioterapeut, logopeed, tegevusterapeut ja teised spetsialistid. Laps võib ka peale 2. eluaastat vajada regulaarset eriarstide (sh lasteneuroloogi, ortopeedi, silmaarsti, kõrva-nina-kurguarsti, psühhiaatri) jälgimist, arengut toetavaid teenuseid (sh füsioteraapiat, tegevusterapiat, logopeedilist abi, eripedagoogilist ja psühholoogilist abi) ning erinevaid abivahendeid (sh. karke, kõnniraami, ratastooli, ortoosi, seisulauda, kommunikatsioonivahendeid, gastrostoomi, prille jms).

5. Kasutatud kirjandus

1. Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017 Jul;102(4):F346–58.
2. Fatemi A, Wilson MA, Johnston MV. Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Term Infant. *Clin Perinatol.* 2009 Dec;36(4):835–vii.
3. Aslam S, Strickland T, Molloy EJ. Neonatal Encephalopathy: Need for Recognition of Multiple Etiologies for Optimal Management. *Front Pediatr.* 2019;7:142;
4. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2008 Dec 1;199(6):587–95.
5. Pfister RH, Bingham P, Edwards EM, et al. The Vermont oxford neonatal encephalopathy registry: rationale, methods, and initial results. *BMC Pediatr.* 2012 Jun 22;12:84.
6. Gunn AJ, Thoresen M. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:217–37.
7. Edwards A, Brocklehurst P, Gunn A, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy : synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ.* 2010 Feb;340(e-pub Feb 2010):c363.
8. Lee ACC, Kozuki N, Blencowe H, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res.* 2013 Dec;74 Suppl 1:50–72.
9. Ravichandran L, Allen VM, Allen AC, Vincer M, Baskett TF, Woolcott CG. Incidence, Intrapartum Risk Factors, and Prognosis of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Among Infants Born at 35 Weeks Gestation or More. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2020 Dec 1;42(12):1489–97.
10. Ahearne CE, Boylan GB, Murray DM. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World J Clin Pediatr.* 2016 Feb 8;5(1):67–74.
11. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;(1):CD003311.
12. Abate BB, Bimerew M, Gebremichael B, et al. Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PLoS One.* 2021;16(2):e0247229.
13. Walsh BH, Inder TE. MRI as a biomarker for mild neonatal encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2018 May;120:75-79. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.02.006. Epub 2018 Feb 17. PMID: 29463417.
14. Natarajan G, Laptok A, Shankaran S. Therapeutic Hypothermia: How Can We Optimize This Therapy to Further Improve Outcomes? *Clin Perinatol.* 2018 Jun;45(2):241–55.)
15. Olsen SL, DeJonge M, Kline A, et al. Optimizing therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics.* 2013 Feb 1;131(2):e591–603.

16. Ergenekon E. Therapeutic hypothermia in neonatal intensive care unit: Challenges and practical points. *Journal of Clinical Neonatology*. 2016 Jan 1;5(1):8.
17. Mrelashvili A, Russ JB, Ferriero DM, Wusthoff CJ. The Sarnat score for neonatal encephalopathy: looking back and moving forward. *Pediatr Res*. 2020 Dec;88(6):824–5.
18. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal Encephalopathy Following Fetal Distress: A Clinical and Electroencephalographic Study. *Archives of Neurology*. 1976 Oct 1;33(10):696–705.
19. Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, et al. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr*. 2008 Apr 30;8:17.
20. Gluckman P, Wyatt J, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005 Feb 1;365:663–70.
21. Bello SO. Selective head cooling after neonatal encephalopathy. *Lancet*. 2005 May 7;365(9471):1619; author reply 1619-1620.
22. Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Fajardo C, Leijser LM, Wusthoff C, Mohammad K. Sarnat Grading Scale for Neonatal Encephalopathy after 45 Years: An Update Proposal. *Pediatr Neurol*. 2020 Dec;113:75-79. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.08.014. Epub 2020 Aug 27. PMID: 33069006.
23. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr*. 1997 Jul;86(7):757–61.
24. Shrestha S, Dhungana SP, Shrestha S, Shrestha GS. Correlation of Thompson Score in Predicting Early Outcome of Newborn with Birth Asphyxia. *J Nepal Health Res Counc*. 2020 Nov 13;18(3):406–10.
25. Chansarn P, Torgalkar R, Wilson D, et al. Correlation of Thompson and modified Sarnat scores in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol*. 2021 Jun;41(6):1522–3.
26. Thayyil S, Oliveira V, Lally PJ, et al.; HELIX Trial group. Hypothermia for encephalopathy in low and middle-income countries (HELIX): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017 Sep 18;18(1):432. doi: 10.1186/s13063-017-2165-3. PMID: 28923118; PMCID: PMC5604260.
27. Hellström-Westas L, RosV©n I, Vries L, Greisen G. Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants. *NeoReviews*. 2006 Feb 1;7.
28. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*. 2010 Jul;126(1):e131-139.
29. Toet MC, Hellstrom-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81(1):F19–F23.
30. al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics*. 1999;103(6 pt 1):1263–1271.

31. Chawla S, Bates SV, Shankaran S. Is It Time for a Randomized Controlled Trial of Hypothermia for Mild Hypoxic-Ischemic Encephalopathy? *Journal of Pediatrics*. 2020 May;220:241–4.
32. Agarwal P, Shankaran S, Laptook AR, et al. Outcomes of infants with hypoxic ischemic encephalopathy and persistent pulmonary hypertension of the newborn: results from three NICHD studies. *J Perinatol*. 2021 Mar;41(3):502–11.
33. Saw CL, Rakshasbhuvankar A, Rao S, Bulsara M, Patole S. Current Practice of Therapeutic Hypothermia for Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *J Child Neurol*. 2019 Jun 1;34(7):402–9.
34. <https://www.clinicaltrials.gov>, viimati vaadatud 15.05.2022
35. Montaldo P, Lally PJ, Oliveira V, Swamy R, Mendoza J, Atreja G, et al. Therapeutic hypothermia initiated within 6 hours of birth is associated with reduced brain injury on MR biomarkers in mild hypoxic-ischaemic encephalopathy: a non-randomised cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019 Sep;104(5):F515–20.
36. Kariholu U, Montaldo P, Markati T, et al. Therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020 Mar;105(2):225–228. doi: 10.1136/archdischild-2018-315711. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30567775.
37. El-Dib M, Inder TE, Chalak LF, Massaro AN, Thoresen M, Gunn AJ. Should therapeutic hypothermia be offered to babies with mild neonatal encephalopathy in the first 6 h after birth? *Pediatr Res*. 2019 Mar;85(4):442–8.
38. Koo E, Sheldon RA, Lee BS, Vexler ZS, Ferriero DM. Effects of therapeutic hypothermia on white matter injury from murine neonatal hypoxia-ischemia. *Pediatr Res*. 2017 Sep;82(3):518–26.
39. Walsh W. Report of a pilot study of Cooling four preterm infants 32-35 weeks gestation with HIE. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015 Mar 10.
40. Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z, Liao SM, Smyser CD, Mathur AM. Safety and Short-Term Outcomes of Therapeutic Hypothermia in Preterm Neonates 34-35 Weeks Gestational Age with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr*. 2017 Apr;183:37–42.
41. Laptook AR. Therapeutic Hypothermia for Preterm Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: How Do We Move Forward? *J Pediatr*. 2017 Apr;183:8–9.
42. Herrera TI, Edwards L, Malcolm WF, Smith PB, Fisher KA, Pizoli C, et al. Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2018 Oct;125:1–7.
43. Monnelly V, Becher JC. Sudden unexpected postnatal collapse. *Early Hum Dev*. 2018 Nov;126:28–31. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.09.001. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30266307.
44. Brito S, Sampaio I, Dinis A, Proença E, Vilan A, Soares E, et al. Use of Therapeutic Hypothermia in Sudden Unexpected Postnatal Collapse: A Retrospective Study. *Acta Med Port*. 2021 Jun 1;34(6):442–50.
45. Celik Y, Atıcı A, Gulası S, Okuyaz C, Makharoblidze K, Sungur MA. Comparison of selective head cooling versus whole-body cooling. *Pediatr Int* 2016;58(1):27–33.
46. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(24):2629–39.

47. Strohm B, Hobson A, Brocklehurst P, Edwards AD, Azzopardi D; UK TOBY Cooling Register. Subcutaneous fat necrosis after moderate therapeutic hypothermia in neonates. *Pediatrics* 2011;128(2):e450–2.
48. Lemyre B, Chau V. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health*. 2018 Jul;23(4):285-291. doi: 10.1093/pch/pxy028. Epub 2018 Jun 12. PMID: 30657134; PMCID: PMC6007306.
49. Douglas-Escobar M, Weiss MD. 2015. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *JAMA Pediatrics* 169(4):397.
50. Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005 Jan;90(1):F49-52. doi: 10.1136/adc.2003.048785. PMID: 15613575; PMCID: PMC1721814.
51. Lingappan K, Kaiser JR, Srinivasan C, Gunn AJ. Relationship between PCO₂ and unfavorable outcome in infants with moderate-to-severe hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*. 2016 Aug;80(2):204-8. doi: 10.1038/pr.2016.62. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27049290.
52. Groenendaal F, De Vooght KM, van Bel F. Blood gas values during hypothermia in asphyxiated term neonates. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):170-2. doi: 10.1542/peds.2008-1955. PMID: 19117878.
53. Sarkar S, Barks J. Management of neonatal morbidities during hypothermia treatment. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015 Apr;20(2):97-102. doi: 10.1016/j.siny.2015.01.007. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25701292.
54. Basu SK, Salemi JL, Gunn AJ, Kaiser JR; CoolCap Study Group. Hyperglycaemia in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy is associated with improved outcomes after therapeutic hypothermia: a post hoc analysis of the CoolCap Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Jul;102(4):F299-F306. doi: 10.1136/archdischild-2016-311385. Epub 2016 Oct 31. PMID: 27799322.
55. Gale C, Longford NT, Jeyakumaran D, et al. Feeding during neonatal therapeutic hypothermia, assessed using routinely collected National Neonatal Research Database data: a retrospective, UK population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Jun;5(6):408-416. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00026-2. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33891879; PMCID: PMC8131202.
56. Rios DR, Lapointe A, Schmolzer GM, et al. Hemodynamic optimization for neonates with neonatal encephalopathy caused by a hypoxic ischemic event: Physiological and therapeutic considerations. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2021 Aug;26(4):101277. doi: 10.1016/j.siny.2021.101277. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34481738.
57. Seri I. Cardiovascular, renal, and endocrine actions of dopamine in neonates and children. *J Pediatr*. 1995 Mar;126(3):333-44. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70445-0. PMID: 7869189.
58. Bischoff AR, Habib S, McNamara PJ, Giesinger RE. Hemodynamic response to milrinone for refractory hypoxemia during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol*. 2021 Sep;41(9):2345-2354. doi: 10.1038/s41372-021-01049-y. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33850285.
59. Wu Y, Kapse K, Jacobs M, et al. Association of maternal psychological distress with in utero brain development in fetuses with congenital heart disease. *JAMA Pediatr* 2020;174:e195316.

60. Duerden EG, Grunau RE, Chau V, et al. Association of early skin breaks and neonatal thalamic maturation: a modifiable risk? *Neurology* 2020;95:e3420–7.
61. Thoresen M, Satas S, Loberg EM, et al. Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatr Res* 2001;50:405–11.
62. Vutskits L, Xie Z. Lasting impact of general anaesthesia on the brain: mechanisms and relevance. *Nat Rev Neurosci* 2016;17:705–17.
63. Zanelli S, Buck M, Fairchild K. Physiologic and pharmacologic considerations for hypothermia therapy in neonates. *J Perinatol.* 2011 Jun;31(6):377-86. doi: 10.1038/jp.2010.146. Epub 2010 Dec 23. PMID: 21183927; PMCID: PMC3552186.
64. O’Dea M, Sweetman D, Bonifacio SL, El-Dib M, Austin T, Molloy EJ. Management of multi organ dysfunction in neonatal encephalopathy. *Front Pediatr* 2020;8:239.
65. Smits A, Annaert P, Van Cruchten S, Allegaert K. A physiology-based pharmacokinetic framework to support drug development and dose precision during therapeutic hypothermia in neonates. *Front Pharmacol* 2020;11:587.
66. Favie LMA, de Haan TR, Bijleveld YA, et al. Prediction of drug exposure in critically ill encephalopathic neonates treated with therapeutic hypothermia based on a pooled population pharmacokinetic analysis of seven drugs and five metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108(5):1098–106.
67. Lutz IC, Allegaert K, de Hoon JN, Marynissen H. Pharmacokinetics during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy: a literature review. *BMJ Paediatr Open.* 2020 Jun 15;4(1):e000685. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000685. PMID: 32577535; PMCID: PMC7299043.
68. Favié LMA, Groenendaal F, van den Broek MPH, et al. Pharmacokinetics of morphine in encephalopathic neonates treated with therapeutic hypothermia. *PLoS One.* 2019 Feb 14;14(2):e0211910. doi: 10.1371/journal.pone.0211910. PMID: 30763356; PMCID: PMC6375702.
69. Frymoyer A, Bonifacio SL, Drover DR, Su F, Wustoff CJ, Van Meurs KP. Decreased morphine clearance in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *J Clin Pharmacol* 2017;57:64–76.
70. Tobias JD. Bradycardia during dexmedetomidine and therapeutic hypothermia. *J Intensive Care Med* 2008;23:403–8.
71. Pakvasa MA, Winkler AM, Hamrick SE, Josephson CD, Patel RM. Observational study of haemostatic dysfunction and bleeding in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMJ Open.* 2017 Feb 9;7(2):e013787. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013787. PMID: 28183808; PMCID: PMC5306531.
72. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, et al. Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr* 2016;174:98–103. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.035>. e1.
73. Benedetti GM, Vartanian RJ, McCaffery H, Shellhaas RA. Early Electroencephalogram Background Could Guide Tailored Duration of Monitoring for Neonatal Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr* 2020; 221:81–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.01.066>. e1.
74. Glass HC, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, et al. Risk factors for EEG seizures in neonates treated with hypothermia: a multicenter cohort study. *Neurology* 2014;82(14): 1239–44. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000282>.

75. Low E, Boylan GB, Mathieson SR, et al. Cooling and seizure burden in term neonates: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(4):F267–72. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300716>.
76. Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, et al. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. *J Clin Neurophysiol* 2011;28(6):611–7. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31823e96d7>.
77. Tsuchida TN, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, et al. American clinical neurophysiology society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the American Clinical Neurophysiology Society critical care monitoring committee. *J Clin Neurophysiol* 2013;30(2):161–73. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182872b24>.
78. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999;341(7):485–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908123410704>.
79. Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, et al. Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2020;145(6):e20193182. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3182>.
80. Chalak LF, Pappas A, Tan S, et al. Association Between Increased Seizures During Rewarming After Hypothermia for Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy and Abnormal Neurodevelopmental Outcomes at 2-Year Follow-up: A Nested Multisite Cohort Study. *JAMA Neurol.* 2021 Dec 1;78(12):1484-1493. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3723. PMID: 34882200.
81. Lynch NE, Stevenson NJ, Livingstone V, et al. The temporal characteristics of seizures in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Seizure* 2015;33:60–5. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.10.007>.
82. Marlow N, Shankaran S, Rogers EE, Maitre NL, Smyser CD. Neurological and developmental outcomes following neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2021;26(5):101274.
83. Shepherd E, Salam RA, Middleton P, et al. Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 6. Art. No.: CD012409.
84. Lee CYZ, Chakranon P, Lee SWH. Comparative Efficacy and Safety of Neuroprotective Therapies for Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2019 Oct 25;10:1221. doi: 10.3389/fphar.2019.01221. PMID: 31708771; PMCID: PMC6824259.
85. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, et al. Effect of depth and duration of cooling on death or disability at age 18 Months among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2017;318(1): 57–67.
86. De Haan TR, Langeslag J, van der Lee JH, van Kaam AH. A systemic review comparing neurodevelopmental outcome in term infants with hypoxic and vascular brain injury with and without seizures. *BMC Pediatrics* 2018; 18:147.
87. Pisani F, Sagnoli C, Falsaperla R, Nagarajan L. Seizures in the neonate: A review of etiologies and outcomes. *Seizure: European Journal of Epilepsy.* 2021; 85:48-56

88. Liu X, Jary S, Cowan F, Thorensen M. Reduced infancy and childhood epilepsy following hypothermia-treated neonatal encephalopathy. *Epilepsia*. 2017; 58(11):1902–1911.
89. Xu Q, Chau V, Sanguanserm Sri C, et al. Pattern of Brain Injury Predicts Long-Term Epilepsy Following Neonatal Encephalopathy. *Journal of Child Neurology*. 2019;34(4):199-209.
90. Finder M, Boylan GB, Twomey D, Ahearne C, Murray DM, Hallberg B. Two-Year Neurodevelopmental Outcomes After mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia. *JAMA Pediatr*. 2020; 174(1): 48-55.
91. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Eng J Med* 2012;366(22):2085-92.
92. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Eng J Med* 2014; 371(2):140-9.
93. Michniewicz B, Szpecht D, Sowinska A, Sibiak R, Szymankiewicz M, Gadzinowski J. Biomarkers in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Child's Nervous System* 2020; 36:2981-2988.
94. Bersani I, Pluchinotta F, Dotta A, et al. Early predictors of perinatal brain damage: the role of neurobiomarkers. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(4):471-486.
95. Ouwehand S, Smidt LCA, Dudink J, et al. Predictors of Outcomes in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Following Hypothermia: A Meta-Analysis. *Neonatology* 2020; 117:411-427.
96. Shankaran S, Barnes PD, Hintz SR, et al. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(6):398-404.
97. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet*. 2003 Mar 1;361(9359):736-42. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12658-X. PMID: 12620738.
98. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Kapellou O, et al. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology* 2011; 76(24):2055-61.
99. Lyun Lee B, Glass HC. Cognitive outcomes in late childhood and adolescence of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Exp Pediatr* 2021; 64 (12): 608-61.
100. van Kooij BJM, van Handel M, Nievelstein RAJ, et al. Serial MRI and neurodevelopmental outcome in 9- to 10-year old children with neonatal encephalopathy. *J pediatr* 2010;157:221-7.
101. Toome L, Varendi H, Ilgina O, et al. Riskivastsündinute jälgimise juhend lapse esimesel ja teisel eluaastal. *Eesti Arst* 2008; 87(5):389–403.

Käesoleva juhendi koostamisel vaatasid autorid läbi järgmised TH juhendid:

1. Advocate Children's Hospital Guideline for Therapeutic Hypothermia Treatment for Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE), juuli 2020
2. SickKids ACTS: Neonatal Therapeutic Hypothermia Clinical Practice Guideline, august 2018
3. The Neonatal Encephalopathy Task Force Recommendations on Therapeutic Hypothermia, 2016
4. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy, Canadian Paediatric Society, *Paediatr Child Health* 2018, 23(4):285–291

<https://academic.oup.com/pch/article-pdf/23/4/285/26677055/pxy028.pdf>),

november 2018

5. SLHD – Royal Prince Alfred Hospital Guideline: Therapeutic Hypothermia for Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy, oktoober 2017
6. Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy, A British Association of Perinatal Medicine, Framework for Practice, november 2020

Lisa 1: TH alustamise kriteeriumid

A. Vastsündinu andmed - täidetud peavad olema kõik kolm kriteeriumit:

- gestatsioonivanus sünnil ≥ 36 nädalat
- sünnikaal ≥ 1800 g
- vanus < 6 elutunni

JA

B. Biokeemilised kriteeriumid - esinema peab vähemalt üks järgnevatest:

- pH $\leq 7,0$ (nabaväädi või vastsündinu verest esimese elutunni jooksul)
- BE ≤ -16 mmol/l (nabaväädi või vastsündinu verest esimese elutunni jooksul)
- pH 7,01–7,15 või BE -10 kuni -15,9 mmol/l või veregaasid ei ole määratud ja lapse sünnile on eelnenud ägeda perinataalse hüpoksia episood või põhjus:
 - hüpoksiale viitav patoloogiline KTG
 - nabaväädi väljalangus
 - emaka ruptuur
 - ema verejooks/platsenta irdumine
 - ema elustamise vajadus
- 10. eluminuti Apgar ≤ 5
- elustamine (endotrahheaalne või mask-ventilatsioon) ≥ 10 min

JA

C. Neuroloogilised kriteeriumid – esinema peab vähemalt üks kahest kriteeriumist:

- Modifitseeritud Sarnati skooringuul mõõduka või raske entsefalopaatia raskusaste – vähemalt 3 tunnust 6-st.

| Raskusaste | Mõõdukas | Raske |
|--------------------------|---|--|
| Teadvus | <input type="checkbox"/> loid | <input type="checkbox"/> stuupor või kooma |
| Spontaanne aktiivsus | <input type="checkbox"/> langenud aktiivsus | <input type="checkbox"/> aktiivsus puudub |
| Asend | <input type="checkbox"/> tugev distaalne painutus, täielik sirutus | <input type="checkbox"/> vahelduv, detserebratsiooni asend |
| Lihastoonus | <input type="checkbox"/> hüpotoonia | <input type="checkbox"/> lõtv, atoonia |
| Refleksid | <input type="checkbox"/> imemisrefleks nõrk, Moro refleks nõrk või osaline | <input type="checkbox"/> imemisrefleks puudub, Moro refleks puudub |
| Autonoomsed funktsioonid | <input type="checkbox"/> pupillid ahenenud, bradükardia, hingamine periooditi ebaregulaarne | <input type="checkbox"/> pupillid ebavõrdsed, laienenud, valgusele ei reageeri, varieeruv südamesagedus, apnoe |

- Epileptilised avaldused kliiniliselt ja/või aEEG-s.

JA

D. Puuduvad **absoluutsed vastunäidustused**:

- raske üsisisene kasvupeetus (≤ 3 protsentiili Fentoni skaalal)
- teadaolev traumaatiline või hemorraagiline pea- ja/või seljaajukahjustus
- kinnitunud trisoomia 13 või 18 või muu äärmiselt ebasoodsa prognoosiga sündroom
- koagulopaatia verejooksuga vaatamata ravile
- refraktaarne hüpokeemia

Suhtelised vastunäidustused, mille korral TH alustamine otsustatakse individuaalselt konsulteerides TH keskusega:

- kaasasündinud kesknärvisüsteemi patoloogia
- tõenäoline operatsiooni vajadus esimese 3 elupäeva jooksul
- püsiv pulmonaalne hüpertensioon
- kahtlus neuromuskulaarsele haigusele, kromosoomianomaaliale vm eluohtlikule arengurikkele (s.h. südamerike, hingamissüsteemi, kesknärvisüsteemi väärareng), mille prognoos elule/ elukvaliteedile on väga halb.
- *Moribund patient* - üliraske seisund, mis tõenäoliselt lõppeb surmaga lähima 48–72 tunni jooksul

Lisa 2: Hüpoksilis-isheemilise entsefalopaatia (HIE) raskusastme dünaamiline hindamine

| Hindamise kriteerium | HIE raskusaste | | | | Elutunnid | | | | | |
|-----------------------------------|--|--|---|---|--|---|---|---|---|---|
| | Normaalne | Kerge | Mõõdukas | Raske | Hinnake tunnuseid iga kriteeriumi alusel ja registreerige HIE raskusaste: normaalne [n], kerge [k], mõõdukas [m], raske [s], iga tunni järel, esimese 6. elutunni jooksul. Ei kohaldata, kui kriteerium ei ole hinnatav. | | | | | |
| | | | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Teadvus | normaalne | ülierutatud | loid | stuupor või kooma | | | | | | |
| Spontaanne aktiivsus | normaalne | normaalne või tõusnud | langenud aktiivsus | puudub | | | | | | |
| Asend | normaalne | normaalne | tugev distaalne painutus, täielik sirutus | detserebratsioon | | | | | | |
| Lihastoonus | normaalne | normaalne või kerge distaalne painutus | hüpotoonia | lõtv | | | | | | |
| Imemisrefleks Moro refleks | olemas; tugev | normaalne või osaline; elav, sageli spontaanselt vallanduv | nõrk või puudub; nõrk, osaline | puudub puudub | | | | | | |
| Autonoomsed funktsioonid | pupillid on võrdsed, reageerivad valgusele; südamesagedus on normaalne; hingamine on normaalne | pupillid on võrdsed, reageerivad valgusele; südamesagedus on normaalne; hingamine on normaalne | pupillid ahenenud; bradükardia; hingamine on periooditi ebaregulaarne | pupillid ebavõrdsed, valgusrefleks nõrk; südamesagedus varieeruv või bradükardia; apnoe | | | | | | |

Kui vähemalt 3 tunnuse osas muutub hinnang mõõduka või raskele HIEle vastavaks, on TH näidustatud.